МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ

Факультет хімічних та біофармацевтичних технологій

(повне найменування інституту, назва факультету )

Кафедра промислової фармації

(повна назва випускової кафедри)

РЕФЕРАТ

до дипломної магістерської роботи (проєкту)

на тему

«Проектування і вдосконалення сучасного фармацевтичного виробництва суспензійних препаратів для зовнішнього застосування»

Виконав: студент групи МгЗХф –19

спеціальності

226 Фармація, промислова фармація

(шифр і назва спеціальності)

Дробоног О.Ю.

(прізвище та ініціали)

Керівник Гой А. М.

(прізвище та ініціали)

Рецензент Воскобойнікова Г. Л.

(прізвище та ініціали)

Київ – 2020

**Актуальність теми.** У сучасній промисловій фармації статистично збільшується чисельність суспензійних препаратів для парентерального, внутрішнього і зовнішнього застосування.

Така динаміка зумовлена тим, що суспензійні препарати мають технологічні переваги у порівнянні з іншими препаратами, а саме: можливість введення до складу лікарської форми малорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів; маскування неприємного смаку вхідних інгредієнтів; підвищення їх стійкості до руйнування внаслідок гідролізу; введення консервантів і стабілізаторів; у суспензійні препарати можна вводити відносно більшу концентрацію лікарського засобу. Збільшення асортименту суспензійних препаратів також зумовлене необхідністю створення лікарських форм пролонгованої дії.

Актуальність фармацевтичної розробки і впровадження у фармацевтичне виробництво суспензійних препаратів на основі застосування проектного менеджменту та вдосконалення технології суспензійних препаратів для зовнішнього застосування зумовила вибір теми дослідження.

**Метою дослідження** єобґрунтування проектування і вдосконалення сучасного фармацевтичного виробництва суспензійних препаратів для зовнішнього застосування.

**Об’єктом** дослідження єпроектний менеджмент та організація фармацевтичної розробки складу та технології суспензійного препарату для зовнішнього застосування з АФІ ципрофлоксацину і дексаметазону.

**Предметом** **дослідження** є фармацевтична розробка складу та технології суспензійного препарату для зовнішнього застосування з АФІ ципрофлоксацину і дексаметазону.

**Методи дослідження.** У процесі дослідження застосовували методи системного і статистичного аналізу інформаційних ресурсів. Для здійснення експериментального дослідження використані фармако-технологічні, фізико-хімічні, математико-статистичні та мікробіологічні методи: фізичні й фармако-технологічні методи дослідження суспензійних препаратів для зовнішнього застосування. Для здійснення експериментального дослідження складу та технології суспензійних препаратів для зовнішнього застосування використано фармако-технологічні методи дослідження та фізико-хімічні методи якісного і кількісного аналізу АФІ і ГЛФ.

Дизайн експериментальних досліджень включає логіку і послідовність наукових досліджень, використання методик дослідження фармако-технологічних показників суспензійних препаратів для зовнішнього застосування.

**Основні конструктивні, технологічні характеристики** сучасних досягнень у розробці суспензійних фармацевтичних препаратів встановлено, що для стабілізації суспензії, як гетерогенної системи, використовують технологічні підходи: зменшення концентрації солі; додавання добавок для регулювання осмоляльності, а також зміни концентрацій допоміжних речовин; дослідження поліморфної структури кристалів лікарської речовини та інших фізико-хімічних властивостей частинок для можливості подрібнення і введення стабілізаторів – високомолекулярних сполук для підвищення в’язкості; введення полярних сполук для створення іонних оболонок частинок дисперсної фази. Доведено, що методи стабілізації, засновані на зміні властивостей частинок і використовуваних поверхнево-активних речовин (ПАР) є найбільш успішними.

**Отримані результати** та їх наукова новизна та практичне значення на основі здійсненого теоретико-експериментального дослідження обґрунтовано проектування і процесну модель вдосконалення технологічного процесу сучасного фармацевтичного виробництва комбінованого суспензійного препарату для зовнішнього застосування з АФІ ципрофлоксацину і дексаметазону.

Розроблено процесну модель контролю критичних параметрів технологічного процесу для одержання стабільного суспензійного комбінованого препарату для зовнішнього застосування.

**Висновки** за результатами виконання поставлених задач та проведеної роботи сформульовані висновки до кожного розділу магістерської дипломної роботи. Наявний загальний висновок до проведених робіт.

**Рекомендації щодо використання одержаних результатів.** Результати досліджень можуть бути використані при впровадженні проектного менеджменту фармацевтичного підприємства, розробці лікарського засобу для фармацевтичного виробництва.

У сучасних умовах виробництва вибір ефективного проектування і вдосконалення сучасного фармацевтичного виробництва є важливим завданням, від вирішення яких залежить розвиток сучасного виробництва.

Дипломна магістерська робота (проєкт) складається зі вступу, 3 розділів, висновків, списку використаних джерел (50 найменувань) та додатків. Загальний обсяг магістерської роботи (проєкту) 77 сторінок комп’ютерного тексту (без додатків). Додатків 4 на 27 стор, 13 рис., 4 табл.

**Апробація результатів дослідження.** Участь у науково-практичній конференції Школи молодих науковців АТ «Фармак», м. Київ, 12.11.2020.

**Публікації.** Основні результати дипломної магістерської роботи:

* опубліковано у статті: Дробоног О. Інноваційні технологічні підходи до вдосконалення сучасного фармацевтичного виробництва суспензійних препаратів. Збірник матеріалів VІІІ Науково-практичної конференції Школи молодих науковців АТ «Фармак» 2020. Київ, 2020. С.36-37.
* апробовані на VІІІ scientific and practical internet-conference with international participation “Actual problems of industrial economy and logistics development”. 12.11.2020, Kharkiv.
* апробовані на V scientific and practical internet-conference with international participation “Technological and biopharmaceutical aspects of developing drugs with different activity”. 26 November 2020, Kharkiv.

**Ключові слова:** *мікросуспензія, наносуспензія, фармацевтична технологія, фармацевтичний препарат, фармако-технологічний показник якості; суспензійна лікарська форма, фармацевтична* *розробка, процесна модель, технологічний процес, технологічна стадія.*

За результатами здійсненого теоретичного аналізу наукових джерел встановлено, що суспензійні препарати широко використовуються у лікувальній практиці та позиціонують на фармацевтичному ринку. Серед інноваційних лікарських форм відомими є мікросуспензії для внутрішнього і зовнішнього застосування; наносуспензії – парентеральні препарати і системи цільової доставки активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ).

Проектування промислового виробництва та його відповідності необхідним вимогам, що регламентують технологічні процеси, дає велику економічну ефективність і сприяє виробництву якісного фармацевтичного продукту, підвищуючи його безпечність, якість і терапевтичну ефективність. Використання принципів проектного менеджменту забезпечує більш ефективну реалізацію промислових фармацевтичних інновацій.

Проектування і моделювання технологічного процесу одержання суспензії для зовнішнього застосування з урахуванням фармако-технологічних параметрів, показників якості забезпечує отримання кінцевого продукту, що відповідає якості цільового профілю продукту.

Проектний менеджмент фармацевтичного виробництва якісних суспензійних препаратів забезпечує моніторинг ФТП напівпродукту та моніторинг якості фармацевтичного продукту, а також дослідження стабільності дисперсної системи у процесі транспортування та зберігання суспензійних препаратів.

В асортименті суспензійних препаратів статистично збільшується чисельність комбінованих суспензійних препаратів для зовнішнього застосування. Перевагами суспензійних препаратів є: пролонгування терапевтичного ефекту, підвищення біодоступності малорозчинних субстанцій діючих речовин та одночасне використання несумісних активних фармацевтичних інгредієнтів.

Суспензійні препарати мають технологічні переваги у порівнянні з іншими препаратами, а саме: можливість введення у лікарську форму малорозчинних АФІ; маскування неприємного смаку вхідних інгредієнтів; підвищення стійкості до руйнування АФІ внаслідок гідролізу; введення консервантів і стабілізаторів; у суспензійні препарати можна вводити відносно більшу концентрацію ліків.

За результатами системного аналізу наукових і регуляторних джерел визначено об’єкти (АФІ, РЛЗ), матеріали дослідження – допоміжні речовини, пакувальні матеріали, фармакопейні методи, методики (ДФУ) і дизайн експериментального дослідження комбінованого суспензійного препарату для зовнішнього застосування.

За результатами системного аналізу сучасних досягнень у розробці суспензійних фармацевтичних препаратів встановлено, що для стабілізації суспензії, як гетерогенної системи, використовують технологічні підходи: зменшення концентрації солі; додавання добавок для регулювання осмоляльності, а також зміни концентрацій допоміжних речовин; дослідження поліморфної структури кристалів лікарської речовини та інших фізико-хімічних властивостей частинок для можливості подрібнення і введення стабілізаторів – високомолекулярних сполук для підвищення в’язкості; введення полярних сполук для створення іонних оболонок частинок дисперсної фази. Доведено, що методи стабілізації, засновані на зміні властивостей частинок і використовуваних поверхнево-активних речовин (ПАР) є найбільш успішними.

Поряд з тим складність у технології суспензійних лікарських форм, їх зберіганні і транспортуванні спричинює седиментаційна нестійкість, яку на сучасному етапі можна подолати шляхом стабілізації – введення допоміжних речовин, що створюють захисний шар на поверхні мікрочастинок і наночасточок дисперсної фази. Седиментаційна нестійкість суспензій також спричинює можливість варіювання дози, потребу спеціальних умов зберігання та необхідність струшування суспензії перед прийомом пероральних препаратів та лосьйонів, що застосовуються зовні.

У технології суспензійних препаратів розміри частинок дисперсної фази мають вирішальне значення для однорідності і стабільності суспензій. Контроль температури під час змішування також важливий, оскільки тепло допомагає підтримувати операції змішування і / або наповнення, але, навпаки, високоенергетичні змішувачі можуть виробляти несприятливий рівень тепла, який впливає на стабільність продукту. Занадто велика кількість тепла може викликати хімічну і фізичну нестабільність, таку як зміна розміру часток або кристалізація речовин в суспензіях, розчинення і втрата ефективності препаратів в суспензіях, окислення компонентів і активація мікробіологічної контамінації після розкладання сполук, а також розшарування суспензії. Однорідність суспензій також залежить від в’язкості і факторів сегрегації у процесі одержання суспензії.

Означені фізико-хімічні і фармако-технологічні особливості потребують нових підходів щодо обґрунтування технології суспензійних препаратів на етапі фармацевтичної розробки.

У наукових дослідженнях застосовують концепцію Р. Фішера щодо статистичного аналізу на етапах планування досліджень, тобто на лабораторному етапі фармацевтичної розробки. Коли статистично обґрунтований підхід застосовується з фази проектування, це дозволяє вбудувати якість у продукт, застосовуючи підхід Демінга – поглиблених знань, що включає системний аналіз, розуміння варіативності фармако-технологічних показників та показників якості.

Застосування математичного моделювання проектування експериментів (DoE) широко використовується для впровадження QbD як в наукових дослідженнях, так і в промислових умовах. У QbD розуміння продукту та процесу є ключовим фактором забезпечення якості кінцевого продукту.

Відповідно до мети для вирішення завдань дослідження використано методи: проектування і моделювання технологічного процесу одержання суспензії для зовнішнього застосування з урахуванням фармако-технологічних параметрів, застосування математичного моделювання проектування експериментів (DoE) широко використовується для впровадження QbD, а також фізичні методи (фракційний аналіз; визначення вологовмісту); визначення фармако-технологічних показників АФІ (за методиками ДФУ), хімічні методи якісного і кількісного аналізу вмісту АФІ у досліджуваних формах, обґрунтування МКЯ.

Досліджено фізико-хімічні властивості та визначено склад допоміжних речовин у фармацевтичній розробці суспензійних препаратів для зовнішнього застосування.

Проведено експериментальне дослідження якісного і кількісного складу та технології суспензійного препарату для зовнішнього застосування з АФІ ципрофлоксацину і дексаметазону.

За результатами проведених експериментальних досліджень: мікроскопічного аналізу частинок дисперсної фази, гетерогенної системи, аналізу контролю Z-потенціалу, в’язкості дисперсної системи розроблено і впроваджено процесну модель контролю критичних параметрів технологічного процесу для одержання стабільного суспензійного комбінованого препарату для зовнішнього застосування.

На основі розробки і впровадження процесної модель контролю критичних параметрів технологічного процесу для одержання стабільного суспензійного комбінованого препарату для зовнішнього застосування обґрунтовано вдосконалення та оптимальну схему технологічного процесу стабільного комбінованого суспензійного препарату для зовнішнього застосування.

В технологічній практиці стадію стабілізації отриманої суспензії називають також введенням речовин захисної дії. Найсильніше виявляють захисну дію для суспензій природні або синтетичні високомолекулярні сполуки (ВМС).

За результатами системного аналізу сучасних досягнень у розробці суспензійних фармацевтичних препаратів встановлено, що для стабілізації суспензії, як гетерогенної системи, використовують технологічні підходи: зменшення концентрації солі; додавання добавок для регулювання осмоляльності, а також зміни концентрацій допоміжних речовин; дослідження поліморфної структури кристалів лікарської речовини та інших фізико-хімічних властивостей частинок для можливості подрібнення і введення стабілізаторів – високомолекулярних сполук для підвищення в’язкості; введення полярних сполук для створення іонних оболонок частинок дисперсної фази. Доведено, що методи стабілізації, засновані на зміні властивостей частинок і використовуваних поверхнево-активних речовин (ПАР) є найбільш успішними.

При виконанні роботи були використані сучасні фізико-хімічні, фармако-технологічні методи дослідження. Контроль якості досліджувального комбінованого суспензійного препарату для зовнішнього застосування проводився відповідно до вимог ДФУ та Методів контролю якості на ЛЗ.

Проведено експериментальне дослідження якісного і кількісного складу та технології суспензійного препарату для зовнішнього застосування з АФІ ципрофлоксацину і дексаметазону.

Для оцінки показників якості комбінованого суспензійного препарату для зовнішнього застосування було використано метод рідинної хроматографії (РХ) для проведення ідентифікації АФІ ципрофлоксацину гідрохлориду, дексаметазону та бензалконію хлорид, контролю супровідних домішок ципрофлоксацину та дексаметазону, кількісного визначення ципрофлоксацину, дексаметазону та бензалконію хлориду в ЛЗ.

При вивченні властивостей речовин, які входять до складу лікарського засобу було виявлено, що вони мають різну хімічну структуру та різні фізико-хімічні властивості.

Проведено мікроскопічний аналіз гетерогенної системи для можливості визначення розміру часточок в досліджуваному комбінованому суспензійному препарату для зовнішнього застосування, визначення розміру часточок методом світлоблокування.

Визначення розміру часточок комбінованого суспензійного препарату проводили методом лазерної дифракції.

Проведено визначення осмоляльності комбінованого суспензійного препарату для зовнішнього застосування.