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 кафедри)

РЕФЕРАТ

до дипломної магістерської роботи (проекту)

на тему

««Розробка складу і технології ін’єкційного препарату гіалуронату натрію у поєднанні з хондроїтину сульфатом»

Виконала: студентка групи МгЗХФ-19 спеціальності 226

Фармація, промислова фармація

(шифр і назва спеціальності)

Небилиця К. В.

(прізвище та ініціали)

Керівник Салій О. О.

(прізвище та ініціали)

Рецензент Баула О. П.

(прізвище та ініціали)

Київ – 2020

**Актуальність теми.** Остеоартроз залишається найпоширенішою формою ураження суглобів та однією з головних причин непрацездатності, що викликає погіршення якості життя і значні фінансові витрати, особливо у літніх людей. Відносно новим напрямом розвитку внутрішньосуглобової терапії артрозу є поєднання гіалуронату натрію (далі – ГН) з хондроїтин сульфатом (далі – ХС). При комбінованому використанні ГН і ХС в одній ін’єкційній формі очікується отримання позитивних результати при лікуванні остеоартриту та уражень хондри. Даний підхід може призвести до синергетичного ефекту на загоєння хряща, формування хрящьової тканини. Внутрішньо-суглобове введення гіалуронової кислоти (далі – ГК) і ХС входить до сучасних принципів лікування остеоартрозу. Доведено, що ГК підсилює синтез хондроцитами хрящового матриксу (колагенів, протеогліканів, ендогенного гіалуронану), пригнічує вивільнення в синовіальну рідину кератансульфату, зменшує апоптоз хондроцитів і підвищує їхню проліферацію. Хондроїтину сульфат являє собою сульфатований глікозаміноглікан, важливий структурний компонент матриці позаклітинного хряща. Він є інгібітором позаклітинних протеаз, які беруть участь у метаболізмі сполучної тканини. ХС пригнічує вивільнення цитокінів та індукцію апоптозу хондроцитів, стимулює продукцію ними протеогліканів і колагену ІІ типу. У суглобовій системі ХС зв’язується з мономерами з великою молекулярною масою. Аналіз літератури показав ефективність внутрішньо-суглобових ін'єкцій комплексу ГН з ХС у клінічних дослідженнях. Таким чином, розроблення складу та пошук новітніх технологічних аспектів розробки лікарського засобу на основі ГН у поєднанні с ХС є актуальним напрямом сьогодення фармації.

**Метою даного дослідження** є: розробка складу та технології виготовлення ін’єкційного препарату гіалуронату натрію у поєднанні з хондроїтину сульфатом.

**Об’єктами дослідження** є: діючі речовини гіалуронату натрію та хондроїтин сульфату, допоміжні речовини, ін’єкції як лікарська форма, технологічний процес виготовлення ЛЗ.

**Предметом дослідження** є: біофармацевтична характеристика, фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості ГН та ХС, застосування концепції QbD у фармацевтичній розробці.

**Методи дослідження**

Теоретичний (аналіз науково-інформаційних джерел, навчально-методичної літератури, патентів та ін.); фізико-хімічні методи аналізу згідно вимог ДФУ; мікробіологічні методи аналізу згідно вимог ДФУ; систематизація та структурний аналіз при розробці протоколу QbD згідно підходів міжнародних керівництв.

**Основні конструктивні, технологічні характеристики та показники.**

1. Розроблено оптимальний склад лікарського засобу на основі гіалуронату натрію у поєднанні з хондроїтин сульфату. Отриманий розчин за фізикохімічними властивості являє собою прозорий високов’язкий водний розчин. Розроблений склад містить Натрію гіалуронат у поєднанні хондроїтин сульфату з молекулярною масою ~3000 кДа, натрію хлорид, фосфатний буфер –натрію дигідрофосфат дигідрат, динатрію гідрофосфат додекагідрат; води для ін’єкцій – до 100 %.
2. За допомогою підходу Quality by Design розроблено цільовий профіль якості, критичні показники якості, критичні атрибути матеріалу та визначення критичних параметрів процесу продукту. Була розроблена стратегія контролю та управління ризиками якості продукту.
3. В якості первинної упаковки для лікарського засобу нами обрано попередньо наповнений шприць, що складається з шприця скляного BD Hypak SCF 2,25 мл, ущільнювача поршню для шприців BD Hypak 1 – 3 мл WW Origin та шток плунжера для шприців BD Hypak 2,25 мл Prim PP.
4. Розчин для ін’єкцій, отриманий за визначеною технологією, відповідає вимогам ДФУ щодо лікарських засобів для парентерального застосування за фізико-хімічними та біологічними показниками якості як опис, прозорість, в’язкість, рН розчину, стерильність, кількісний вміст натрію гіалуронату.

**Отримані результати.**

Практичною цінністю роботи є розроблений склад на основі натрію гіалуронату натрію у поєднанні з хондроїтин сульфатом для внутрішньосуглобового введення та технологія виготовлення може бути використана в умовах реального фармацевтичного виробництва. Отримані результати можуть бути використані при розробці нових препаратів для лікування суглобів.

Наукова новизна роботи полягає у розробленому оптимальному складі нового вітчизняного препарату та технології виробництва лікарського засобу на основі натрію гіалуронату у поєднанні з хондроїтин сульфатом для внутрішньосуглобового введення із застосуванням підходів QbD.

**Висновки.**

За останні десятиліття спостерігалось різке збільшення кількості дегенеративних захворювань суглобів. Це зумовлено стрімким старінням нація і неправильний способом життя.

Наразі існує високий попит населення щодо лікування захворювань опорнорухового апарату. Тому розробка ін’єкційних препаратів залишається актуальним та перспективним напрямком у фармації.

Роботи по оцінці ефективності ін'єкцій ГН і ХС у пацієнтів з остеартрозом колінного суглобу продемонстрували хорошу ефективність і безпеку проведеної терапії. Це свідчить про високу ефективність даного комбінованого складу. Тому вважаю, що доцільним буде і надалі проводити оцінку клінічної ефективності ХС і ГН.

Впровадила підход Quality by Design для розробки складу та технології виробництва ін’єкційного препарату для внутрішньо-суглобового введення на основі ГН і ХС.

Таким чином, розроблено оптимальний склад лікарського засобу на основі гіалуронату натрію у поєднанні з хондроїтин сульфатом. Отриманий розчин за фізико-хімічними властивості являє собою прозорий високов’язкий водний розчин.

В якості первинної упаковки для лікарського засобу нами обрано попередньо наповнений шприць, що складається з шприця скляного BD Hypak SCF 2,25 мл, ущільнювача поршню для шприців BD Hypak 1-3 мл WW Origin та шток плунжера для шприців BD Hypak 2,25 мл Prim PP.

Для виробництва лікарського засобу – розчину натрію гіалуронату у поєднанні з хондроїтин сульфатом для внутрішьосуглобного введення були підібрані оптимальні умови проведення технологічного процесу, розроблені методи контролю ЛЗ, технологічна схема та валідація виробничого процесу.

**Рекомендації щодо використання одержаних результатів.**

Запропонований технологічний процес виробництва лікарського дозволяє налагодити його серійне виробництво на вітчизняних підприємствах. Запропоновано та обґрунтовано обладнання для технологічного процесу виготовлення.

**Апробація результатів роботи.**

Прийнята участь у VІІІ міжнародній науково-практичній конференції «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» 23–24 вересня 2020 р. м. Тернопіль, ТНМУ;

опубліковані тези «Обгрунтування складу ін’єкційного препарату основі натрію гіалуронату у поєднанні з хондроїтин сульфатом». – Подана стаття у фаховий журнал «Вісник Фармації» на тему: «Впровадження підходу Quality by Design для розробки складу та технології виробництва ін’єкційного препарату для внутрішньо-суглобового введення» , яка буде опублікована у № 1, 2021 року.

**Ключові слова:** *гіалуронат натрію; хондроїтину сульфат натрію; цільовий профіль якості продукту; критичні параметри процесу, технологія виробництва.*