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

«Особливості застосування допоміжної речовини кальцію гідрофосфату при виготовленні твердих лікарських форм»

Виконав: студент групи МгЗХф –19

спеціальності

226 Фармація, промислова фармація

(шифр і назва спеціальності)

Чернюк О.М.

(прізвище та ініціали)

Керівник Гой А. М.

(прізвище та ініціали)

Рецензент Воскобойнікова Г. Л.

(прізвище та ініціали)

Київ – 2020

**Актуальність теми.** На сучасному фармацевтичному ринку понад три чверті від загального об’єму готових лікарських засобів належить таблеткам. Виробництво таблеток в усьому світі щорічно зростає на 10 – 15 %. За даними ВООЗ, такі темпи залишаться до кінця XXI століття. Це зумовлено рядом переваг таблеток над іншими лікарськими формами. У зв’язку із простою у використанні, зручності у застосуванні, портативності упаковки, таблетки стали найбільш прийнятними серед пацієнтів.

Таблетовані препарати демонструють більш високу фізичну, хімічну та мікробіологічну стабільність завдяки зберіганню в спресованому стані та забезпеченні захисту від атмосферних умов (повітря, вологість, світло, температура) та маскування неприємних органолептичних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ).

Якість таблетованих форм забезпечують; вибір якісного і кількісного складу допоміжних речовин (ексципієнтів) за їх функціональним призначенням, технологічний процес та умови фармацевтичного виробництва.

**Метою дослідження** є здійснення, систематизація та узагальнення результатів аналізу використання кальцію гідрофосфату у сучасному виробництві твердих лікарських форм.

Завдання дослідження:

1. Здійснити теоретичний аналіз застосування допоміжної речовини кальцію гідрофосфату у сучасному виробництві таблетованих препаратів;
2. Провести аналіз використання кальцію гідрофосфату у виробництві таблеток методом прямого пресування та вологої грануляції;
3. Здійснити експериментальне дослідження відбору складу і фармако-технологічних властивостей модельних мас з АФІ Бісопрололу фумарат;
4. Здійснити експериментальне дослідження фармако-технологічних показників виготовлених модельних серій таблеток Бісопрололу фумарат 2,5 мг і 5 мг.

**Об’єктом** дослідження є організація фармацевтичної розробки складу та технології таблеток з АФІ Бісопрололу фумарат.

**Предметом** дослідження є фармацевтична розробка складу та технології таблеток з АФІ Бісопрололу фумарат.

**Методи дослідження:** системний аналіз, фізичні методи (фракційний аналіз; визначення вологовмісту); визначення фармако-технологічних показників АФІ (за методиками ДФУ). Для здійснення експериментального дослідження властивостей таблетмас і готових таблеток використані фармако-технологічні, фізико-хімічні, мікроскопічні і математико-статистичні: фізичні й фармако-технологічні методи дослідження АФІ (розмір часток, насипна густина та густина після усадки та інш.), порошкових і модельних сумішей для таблетування (текучість, кут природного укосу, насипна густина та густина після усадки), таблеток (зовнішній вигляд, однорідність маси, стираність, стійкість до роздавлювання, розпадання), розчинення.

**Основні конструктивні,** технологічні обгрунтування організації і дизайну експериментальних досліджень з використанням методик дослідження фармако-технологічних показників АФІ, модельних таблетмас, готових таблеток, обгрунтування якісного і кількісного складу таблеток Бісопрололу фумарату 2,5 мг і 5 мг, з використанням у якості наповнювача кальцію гідрофосфату.

**Отримані результати** та їх наукова новизна та практичне значення на основі здійсненоготеоретичного та системного аналізу порівняльних досліджень використання кальцію гідрофосфату як моно та комбінованого наповнювача у виробництві таблетованих препаратів становить понад 55% всього асортименту допоміжних речовин – наповнювачів неорганічного походження, сумісний з широким АФІ.

За результатамиекспериментального дослідження особливостей розробки складу і технології таблеток з використанням наповнювача допоміжної речовини кальцію гідрофосфату обґрунтовано технологічні аспекти оптимізації фармацевтичної розробки таблеток АФІ Бісопрололу фумарат.

**Висновки:** за результатами теоретичної та експериментальної роботи наявні висновки до кожного розділу та дипломної магістерської роботи в цілому.

**Рекомендації щодо використання одержаних результатів.** Результати досліджень можуть бути використані при здійсненні фармацевтичної розробки твердої лікарської форми з АФІ Бісопрололу фумарат.

Дипломна магістерська робота (проєкт) складається зі вступу, 3 розділів, висновків, списку використаних джерел (70 найменувань) та додатків. Загальний обсяг магістерської роботи (проєкту) 75 сторінок комп’ютерного тексту (без додатків). Додатків 6 на 24 стор, 7 рис., 13 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:

1. опубліковано у статті: Чернюк О. М.Аналіз використання кальцію гідрофосфату у сучасному виробництві твердих лікарських форм. Збірник матеріалів VІІІ Науково-практичної конференції Школи молодих науковців АТ «Фармак» 2020. Київ, 2020. С.60-61.

* апробовані на VІІІ scientific and practical internet-conference with international participation “Actual problems of industrial economy and logistics development”: Gureeva S. M., Melezhik I. M., Petrova O. V, Ponomareva K. P, Reneisky I. V., Chernyuk O. M. Technological aspects of application of methods and excipients in modern pharmaceutical production of tablet forms. Materials of VІІІ scientific and practical internet-conference with international participation “Actual problems of industrial economy and logistics development”. NphaU, Ukraine. 19.11.2020. P.144-145.
* апробовані на V scientific and practical internet-conference with international participation “Technological and biopharmaceutical aspects of developing drugs with different activity”: Goy A. M, Voskoboynikova G. L., Ponomareva K. P., Chernyuk O. M. Сomparative analysis of the application of fillers in the modern production of tablet forms. Materials of V scientific and practical internet-conference with international participation “Technological and biopharmaceutical aspects of developing drugs with different activity”. 26 November 2020. NphaU, Ukraine. 2020. P.578-583.

**Ключові слова:** *фармацевтична розробка, активний фармацевтичний інгредієнт, допоміжна речовина, наповнювач, тверда лікарська форма, таблетки, фармако-технологічний параметр, технологічний процес.*

За результатами здійсненого теоретичного аналізу визначено, що якість та біологічна доступність таблеток залежить від багатьох факторів, основними з яких є фізико-хімічні властивості АФІ, оптимально підібрані, які забезпечать оптимальний процес пресування, отримання таблеток з заданою якістю та стабільність препарату в процесі транспортування, зберігання і застосування.

У фармацевтичному виробництві дозволяється використовувати тільки допоміжні речовини (ДР), дозволені до медичного застосування відповідною нормативною документацією: Державною фармакопеєю, фармакопейними статтями (ФС) чи спеціальними державними стандартами. Донедавна (до біофармацевтичний період лікознавства) допоміжні речовини розглядалися тільки як індиферентні наповнювачі, формоутворювачі, причому вибір тих чи інших допоміжних речовин диктувався чисто технологічними, а нерідко просто економічними міркуваннями. Для їх застосування потрібно було тільки довести, що вони фармакологічно індиферентні, надають лікарській формі відповідних технологічних властивостей і економічно доступні. На сьогоднішній час технологія пресування після вологої грануляції залишається перспективною для впровадження на фармацевтичних підприємствах, тому досліджуються нові можливості (виробничі, економічні) для її використання.

За функціональним призначення серед допоміжних речовин однією з найбільш численних і впливових на фармако-технологічні показники таблетованої лікарської форми є наповнювачі, які використовуються для забезпечення необхідної (певної) маси, розміру таблетки, для поліпшення сипкості. Допоміжна речовина – наповнювач має бути: хімічно- сумісний, хімічно-інертний, негігроскопічний, мати добру здатність до пресування, комерційно придатний.

Використання одного наповнювача може не забезпечити необхідних властивостей масі для таблетування та готовим таблеткам, тому склад ДР розширюють шляхом створення комбінацій, використовуючи їх різні властивості, що дозволяє в кожному окремому препараті оптимально підібрати склад і технологію при використанні різних методів одержання таблеток. Склад і кількість ДР підбирають під час фармацевтичної розробки препаратів.

За результатами порівняльних досліджень використання кальцію гідрофосфату як моно та комбінованого наповнювача у виробництві таблетованих препаратів становить понад 55% всього асортименту допоміжних речовин – наповнювачів неорганічного походження.

Кальцієві солі використовуються у фармацевтичній технології протягом багатьох років. Вони володіють певними фізико-хімічними властивостями, що робить їх ідеальними допоміжними речовинами при виробництві твердих лікарських форм. Переважно солі кальцію використовуються в якості наповнювача при розробці лікарських рецептур, проте, функціональні можливості фосфатів кальцію виходять далеко за рамки використання його як просто наповнювача.

Пресування речовин забезпечує тривале збереження ліків і дає можливість поєднувати лікарські речовини, несумісні за фізико-хімічними характеристиками в інших формах.

Кальцію гідрофосфат наповнювач, який впливає на кут природнього укосу, але меншою мірою серед наповнювачів за впливом на зовнішній вигляд таблеток. Гранулят, до складу якого входить кальцію гідрофосфат, мав середню втрату в масі під час висушування.

Кальцію гідрофосфат, окрім розміру часток та вологості, представлений марками з різними рН (рН 10 % суспензії марки DI-CAFOS A150 – 5,0, марки DI-CAFOS A60 – 7,1), які створюють відповідне рН в таблетці, завдяки чому забезпечують стабільність препарату.

За результатами здійсненого системного аналізу встановлено, що фармако-технологічна прийнятність зумовлена формою та розміром часток ДР забезпечують необхідні фармако-технологічні властивості таблет мас після стадії грануляції, які в подальшому впливають на процес вивільнення та розчинення АФІ. Розподіл частинок за розміром знаходиться в межах діапазону величини часток значної більшості АФІ, тому забезпечується рівномірне змішування, а також знижується можливість розшарування в бункер для планшетного преса. Дослідниками експериментально встановлено, що застосування кальцію гідрофосфатуEmcompress призводить до зменшення площі дифузії води у таблетку, як наслідок, до уповільнення гідратації та ерозії полімеру плівкової оболонки й уповільнення кінетики вивільнення.

Встановлено, що кальцію гідрофосфат(Emcompress®) є єдиним широко використовуваним неорганічним наповнювачем для прямого пресування. Він порівняно недорогий та високий ступінь фізичної та хімічної стабільності. Він негігроскопічний при відносній вологості до 80%, сумісний з дуже широким спектром активних компонентів препарату. Його частинки складають розмір, форму та щільність, які створюють ті властивості потоку, яких вимагають сучасні таблеткові преси, в яких максимальний ступінь текучості необхідний для швидкісних операцій ущільнення та однорідність маси таблетки до таблетки.

Вивільнення АФІ із матричної системи залежить від фізико-хімічних властивостей як діючої речовини, так і допоміжних речовин, а також від інших біологічних факторів. Наповнювач кальцію гідрофосфат дигідрат (Emcompress) впливає на кінетику вивільнення АФІ з матричної таблетки.

Властивості АФІ багато в чому визначають раціональний спосіб таблетування. Як вихідні матеріали застосовують сипучі речовини у вигляді порошкоподібних (розмір частинок 0,2 мм) або гранульованих (розмір частинок від 0,2 до 3 мм) форм, які мають такі властивості: фізичні – насипна густина, форма, розмір і характер поверхні частинок, питома поверхня частинок, сили адгезії (злипання на поверхні) і когезії (злипання частинок усередині тіла), поверхнева активність, температура плавлення і т. ін.; хімічні – розчинність, реакційна здатність; технологічні – об’ємна щільність, ступінь ущільнення, сипкість, вологість, фракційний склад, дисперсність, аморфність, пористість, пресованість та ін.; структурно-механічні – пластичність, міцність, пружність, в’язкість, структура кристалічних решіток для кристалічних форм субстанцій та ін.

Здатність порошкових мас до таблетування методом прямого пресування характеризує вільна насипна густина та насипна густина після усадки. Чим вищий показник вільної насипної густини та густини після усадки сумішей для таблетування, тим вищою є ймовірність отримати таблетки методом прямого пресування

У процесі фармацевтичного розроблення таблеток бісопрололу фумарата методом прямого пресування: основним наповнювачем є кальцій гідрофосфат безводний. Середню масу таблетки коригували основним наповнювачем – кальцію гідрофосфатом безводним.

На основі системного аналізу наукових і регуляторних джерел визначено об’єкти (АФІ – Бісопрололу фумарат, ГЛФ – таблетки Бісопрололу фумарату 2,5 мг і 5 мг), матеріали (допоміжні речовини), фармакопейні методи, методики (ДФУ), організацію і дизайн експериментального дослідження.

Визначено фізико-хімічні властивості АФІ – Бісопрололу фумарату і допоміжних речовин.

Для реалізації мети і завдань дослідження застосовано методи: системний аналіз, 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 відновідно до МКЯ.

Обгрунтовано організацію і дизайн експериментальних досліджень з використанням методик дослідження фармако-технологічних показників АФІ, модельних таблетмас, готових таблеток, обгрунтування якісного і кількісного складу таблеток Бісопрололу фумарату 2,5 мг і 5 мг, з використанням у якості наповнювача кальцію гідрофосфату.

Проведено експериментальні дослідження з розробки складу, технології твердих лікарських форм таблеток з АФІ Бісопрололу фумарату 2,5 мг і 5 мг у яких у якості допоміжної речовини наповнювача використано кальцію гідрофосфат. Досліджено фармако-технологічні параметри модельних таблетмас, які є значущими для обгрунтування якісного технологічного процесу виготовлення таблеток. Обгрунтовано оптимальну схему технологічного процесу фармацевтичного виробництва таблеток з АФІ Бісопрололу фумарату 2,5 мг і 5 мг. Доведено ефективність використання обґрунтованої схеми за якісними показниками фармацевтичного продукту.

Для здійснення контролю критичних технологічних параметрів – показника якість фармацевтичного продукту досліджено фармако-технологічні показники якості готових таблеток Бісопрололу фумарату: стираність, міцність (стійкість до роздавлення), розпадання і розчинність.

Проведено експериментальні дослідження фармако-кінетики вивільнення АФІ за результатами тесту розчинення у модельних середовищах з різним значенням показника рН.