

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
ІНСТИТУТ БОТАНІКИ ІМ. М.Г. ХОЛОДНОГО НАН УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ОПОЛЬСЬКИЙ УНІВЕРСИТЕТ

«PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА»

**Матеріали
VI Науково-практичної конференції з міжнародною участю**

Том 1

**23 січня 2026 року
м. Київ**

ВИЗНАЧЕННЯ КРИТИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ПРИ РОЗРОБЦІ АЕРОЗОЛЮ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ, ЩО МІСТИТЬ ДОКСИЦИКЛІН

Попова М.Е., Салій О.О., Страшний В.В.

Київський національний університет технологій та дизайну,
м. Київ, Україна

Кафедра промислової фармації

popova.me@knu-d.edu.ua

Ключові слова: доксициклін, аерозоль, критичні параметри процесу (CPPs).

Вступ. Рани різної етіології, зокрема опіки, хронічні та інфіковані рани, залишаються актуальною медико-соціальною проблемою в усьому світі, що особливо загострюється в умовах воєнного стану та бойових дій [1]. Доксициклін, завдяки широкому спектру антибактеріальної дії, відсутності поширеної резистентності та наявності плейотропних ефектів є перспективним для лікування інфікованих ран [2]. Шкірні аерозольні піни є перспективними системами доставляння лікарських засобів завдяки їхнім численним перевагам і простоті застосування, зокрема мінімізації потреби в торканні та терті пошкодженої шкіри, що особливо корисні для лікування ран різної етіології [1].

Розробка та подальше масштабування технологічного процесу є ключовим етапом фармацевтичної розробки лікарських засобів, оскільки саме на цій стадії закладаються показники якості, ефективності та безпеки готового продукту. У зв'язку з цим принципово важливим є аналіз критичних параметрів (CPPs) складу та обґрунтування технологічного процесу, що дозволяє аргументувати вибір виробничої схеми та підтвердити придатність усіх компонентів лікарського засобу.

Метою дослідження було визначення критичних параметрів у процесі масштабування технології пінного аерозолю місцевого застосування, створення системи контролю параметрів виробничого процесу, що дозволить виявити усі можливі ризики при виробництві якісних лікарських засобів.

Аерозоль для місцевого застосування призначений для лікування ран, інфікованих збудниками, чутливими до лікарського засобу, зокрема інфікованих хірургічних ран, включаючи післяопераційні нагноєння, флегмони та абсцеси, травматичних інфікованих ран різної локалізації та генезу, трофічних виразок, пролежнів, а також ран, що характеризуються зниженими регенеративними процесами, у тому числі при синдромі діабетичної стопи, променевих ураженнях і посттромботичних ранах.

Матеріали та методи. Розробку технології та масштабування виробництва препарату у формі аерозолю місцевого застосування проводили із застосування зразків активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ) доксицикліну натрію виробництва «Hebei Jiupeng pharmaceutical Co., Ltd», Китай.

Технологія препарату розроблена з урахуванням властивостей компонентів, що входять до складу. При розробці технології та виробничого процесу виготовлення аерозолю в формі піни нашкірної вивчали і аргументували різні умови і параметри приготування лікарського засобу.

Критичні параметри визначали для розробленої технології: завантаження компонентів проходить при постійному перемішуванні (увімкненій мішалці): змішують цетостеариловий спирт та кислоту стеаринову при температурі 60-70°C протягом 20 хвилин, до розплаву вносять пропіленгліколь, твін-80 та охолоджують отриману суміш до 22-30°C, додають до суміші доксицикліну гіклату та декспантенолу та перемішують до розчинення компонентів. Готують водно-спиртовий розчин метилпарабену, пропілпарабену, гідроксиду натрію та додають до розчину і перемішують в реакторі, додають решту води, перемішують до однорідності на протязі 15-20 хв., отриманий розчин фільтрують шляхом перекачування розчину по магістралям через підготовлену систему фільтрації у проміжну ємність за допомогою насоса. Із проміжної ємності розчин подається на напівавтоматичну машину для фасування насосом у аерозольні балони. У кожен балон вкладається клапан з аерозольною трубкою, який запресовують на модулі вальцювання, де балон стає герметичним. На наступному етапі відбувається насичення газом – у балони через трубки подається необхідний об'єм зрідженого газового пропеленту, на заповнені балони встановлюються розпилювачі та ковпачки, отриманий продукт маркують, пакують у вторинну упаковку та вкладають інструкцію до медичного застосування.

Результати та їх обговорення. В результаті досліджень були визначені критичні параметри технологічного процесу, що можуть впливати на відтворюваність від серії до серії, функціональні характеристики та якості лікарського препарату. В процесі виробництва лікарського засобу у формі аерозоллю контролюється:

- Підготовка сировини: контроль вхідної сировини; підготовка приміщення та обладнання.

- Стадія приготування розчину концентрату: порядок завантаження сировини; швидкості обертів мішалки; контроль повноти та однорідності розчинення; контроль температури та часу; контроль рН; відповідність якості проміжного продукту вимогам специфікації: Опис препарату; рН розчину концентрату; Густина розчину концентрату; Ідентифікація; Кількісний вміст АФІ; Мікробіологічна чистота; Вихід вмісту контейнера; Герметичність контейнеру; Перевірка клапана і насадки; Тиск всередині контейнера; Діаметр розпилення піни; Маса вивільнення вмісту за натиск; Статистична стабільність утвореної піни.

- Стадія фільтрації розчину: контроль цілісності фільтротримача та фільтрувального елементу; контроль матеріалу фільтрувального елементу; контроль цілісності фільтрів до і після фільтрації; контроль тиску фільтрації; температура та час фільтрації;

- Стадія заповнення та герметизації балонів: Контроль налаштування дозатора на об'єм дозування концентрату у балон; Контроль якості вальцювання клапанів безперервної дії; Контроль герметичності балону клапаном; Контроль маси пропеленту; Контроль маси наповненого балону; перевірка комплектація актуатором, та захисним ковпаком; Контроль тиску всередині балону.

-На стадії маркування та пакування продукту контролюється правильність нанесення номеру серії та терміну придатності; стійкість до стирання; якість наклеювання етикетки на балон; наявність інструкцій для медичного застосування; контроль вкладення балонів в пачки.

-Дані, отримані в ході здійснення постадійного контролю технологічного процесу виробництва піни нашкірної, підлягають обов'язковому документуванню у журналі встановленої та затвердженої форми. Критичні параметри контролю процесу одержання піни нашкірної на основі доксицикліну гіклату для кожної стадії виробництва систематизовано та наведено в таблиці.

Таблиця 1

Критичні параметри процесу (CPPs) виробництва аерозолі місцевого застосування, що містить доксициклін

№	Стадія технологічного процесу	Критичний параметр.	Метод контролю
1.	Підготовка сировини	Кількість доксицикліну гіклату, декспантенолу, цетостеарилового спирту, твіну 80, метилпарабену, пропіл-парабену, пропілен-гліколю, стеаринової кислоти, води очищеної, етанол 95%, гідрокиду натрію, пропан-бутан-ізобутан	Розрахунковий Об'ємний Ваговий
2.	Приготування розчину концентрату	Час Температура Порядок завантаження Швидкість обертів мішалки Повнота розчинення Однорідність рН розчину	Хронометричний Візуальний Автоматичний Візуальний Потенціометрично
3.	Фільтрація розчину	Повнота вивантаження розчину Температура розчину Оптимальний тиск Цілісність фільтрів Матеріал мембрани Рейтинг фільтра	Автоматичний з реактора Візуальний Фізичний Фізичний Візуальний Візуальний
4.	Наповнення балонів та герметизація	Налаштування дозатора на об'єм дозування концентрату у балон Якість вальцювання клапанів безперервної дії. Герметизація балону клапаном	Об'ємний Візуальний Фізичний

		Маса завантаження пропеленту Маса наповненого баллону Комплектація актуатором та захисним ковпаком Тиск всередині балону	Ваговий Ваговий Візуальний Фізичний, згідно МКЯ
5.	Маркування та пакування продукту	Вкладення балонів у пачки Додавання інструкцій для медичного застосування Правильність нанесення номеру серії та терміну придатності, Стійкість до стирання	Візуальний

Висновки. Для забезпечення доказів того, що технологічний процес, який здійснюється в межах встановлених параметрів, здатний стабільно забезпечувати необхідну якість і відтворюваність препарату від серії до серії, виникає необхідність проведення валідації технологічного процесу за ключовими критичними показниками. Це, у свою чергу, забезпечує одержання аерозолі, що містить доксициклін, які відповідають затвердженим специфікаціям і показникам якості згідно з вимогами GMP.

У результаті проведених досліджень визначено критичні параметри технологічного процесу виготовлення аерозолі місцевого застосування, що містить доксициклін, а також встановлено відповідні методи їх контролю. Показано, що у виробництві лікарських засобів під тиском більшість технологічних стадій є критичними з огляду на їх безпосередній вплив на критичні показники якості продукту. Порушення параметрів на будь-якому з зазначених етапів може призводити до відхилень у дозуванні, зниження стабільності пінної системи, порушення мікробіологічної чистоти або погіршення споживчих властивостей препарату. Таким чином, забезпечення стабільної якості готового лікарського засобу можливе лише за умови постійного моніторингу та управління критичними параметрами процесу в межах встановлених допустимих значень.

Перелік посилань:

1. Saliy, O. O., Sachenko, Y. V., Palchevska, T. A., & Strashnyi, V. V. (2022). Modern ways of doxycycline delivery and prospects of application in pharmacy. *Farmatsevtichnyi Zhurnal*, (4), 50-61. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.22.06>
2. Popova, M. E., Saliy, O. O., Tovstyga, A. R., & Strashnyi, V. V. (2025). Обґрунтування вибору допоміжних речовин у складі піни наскірної знеболювальної дії. *News of Pharmacy*, 109(1), 80-87. <https://doi.org/10.24959/nphj.25.160>