МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ

Факультет хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра промислової фармації

РЕФЕРАТ

до дипломної магістерської роботи (проєкту)

на тему

Розробка ліпосомального лікарського засобу ранозагоювальної дії

Виконала: студентка групи МгХФ-19\_\_\_

спеціальності 226 Фармація, промислова

фармація \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Д.В. Ахтямова\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Керівник Г.В. Тарасенко\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Рецензент Г.І. Кузьміна\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Київ 2020

**Актуальність теми.** За даними Всесвітньої організації охорони здоров’я щорічно в світі одержують травми більше ніж 50 млн. осіб, реєструється понад 25 млн. випадків звернень із рубцями та рубцевими деформаціями. Велика кількість травм шкіри пов’язана зі стрімким розвитком виробництва, зростає відсоток побутового травмування.

Рана – це будь-яке механічне ушкодження організму, що супроводжується порушенням цілісності покривних тканин – шкіри або слизових оболонок. Основними клінічними ознаками ран є біль, кровотеча й зяяння. Головним орієнтиром при вдосконаленні методів лікування ран стало вивчення особливостей перебігу інфекційних ускладнень і розвиток вчення про фазність (стадійність) ранового процесу. Рана – це складна біологічна система і в своєму розвитку проходить певні стадії.

Основними причинами виникнення ран є хірургічне втручання, виробничий та побутовий травматизм. Ушкодження шкіри займають одне з перших місць у структурі загального травматизму.

Як відомо, загоєння ран є складним морфологічним, патофізіологічним і біохімічним процесом, мета якого ліквідація пошкодження з максимальним відновленням анатомічної структури за умови мінімальних функціональних втрат, і який характеризується різними рівнями структурної організації (молекулярним, субклітинним, клітинним, тканинним і органним).

Однією з важливих проблем сучасної медицини залишається зростання частоти випадків тривало незагоювальних ран. На перебіг і результат загоєння ран впливають фактори, обумовлені безпосередньо ушкодженням тканини: первинна або вторинна ранова інфекція; наявність запалення, часто з нагноєнням, що перешкоджає природній регенерації; рівень захисних сил організму; реактивність і початковий стан хворого. Ймовірні причини порушення загоєння рани це: похилий вік, порушення притоку артеріальної крові, імунодефіцитні стани, порушення венозного відтоку, васкуліт повторна травма, кахексія, інфекція, онкологічний процес, порушення вуглеводного обміну, колагенози і інші системні захворювання. До рідкісних системних факторів, що порушують загоєння рани, також відносяться: порушення синтезу колагену, як правило, надлишковий синтез; порушення згортання крові; тромбоцитопенія; авітамінози (вітамін А); дефіцит мікроелементів (Zn); ліпоїдний некробіоз.

Однією з важливих проблем медицини протягом багатьох років залишається пошук ефективних методів лікування ранових процесів. Проблема патогенезу і лікування ран відноситься до числа найважливіших розділів медицини, що не втратили свого значення і в даний час. Лікування цієї патології в найкоротші терміни без гнійних ускладнень можливе тільки при достатньому забезпеченні лікувальних закладів сучасними ефективними ранозагоювальними препаратами.

У зв'язку з цим, зростає актуальність пошуку нових ефективних і безпечних засобів для лікування і профілактики ранових ушкоджень шкіри.

З потенційно перспективних видів сировини, у цьому відношенні, особливий інтерес представляє дегідрокверцетин – поліфенольна сполука, яка відноситься до класу біофлавоноїдів (флаваноїди з P-вітамінною активністю і потужними антиоксидантними властивостями).

Відомо, що біофлавоноїди, завдяки високій антиоксидантній активності, здатні запобігати вільнорадикальному окисненню, надмірному окисленню ліпідів, білків, нуклеїнових кислот, тим самим, захищати мембрани клітин від пошкодження оксидантами. А оскільки різні види ран, особливо інфіковані, характеризуються розвитком окисного стресу відповідних тканин, використання біофлавоноїдів, що мають мембрано-протекторну і високу антиоксидантну активність, є ефективним при лікуванні даної патології.

Основна проблема використання дегідрокверцетину в якості активного фармацевтичного інгредієнта у складі лікарського засобу полягає у «доставці» препарату до «місця дії» в організмі. Внаслідок високої молекулярної маси дегідрокверцетину та нерозчинності у воді, проникнення його через верхній шар шкіри мінімальне. Дану проблему можна вирішити, а саме підвищити біодоступнітсть дегідрокверцетину, шляхом включення його до переносників на основі фосфоліпідів. У результаті інкапсулювання з одного боку ліпосоми дозволяють виключити взаємодію дегідрокверцетину з зовнішніми окиснювальними факторами, а з іншого – дегідрокверцетин захищає молекули лецитину від окислення.

Перспективною лікарською формою для цих цілей є м’яка лікарська форма – гель. Як відомо, введення активного фармацевтичного інгредієнту у ліпосомальній формі забезпечує його внутрішньоклітинну доставку у місце ураження і призводить до пролонгованого і ефективного впливу активного фармацевтичного інгредієнту. Для забезпечення доставки ліпосом у місце ураження і як наслідок вивільнення активного фармацевтичного інгредієнту з ліпосом найкраще підходить консистенція гелю, оскільки дана лікарська форма має в'язку консистенцію, легко виготовляється, має рН близький до шкіри, швидко та рівномірно розподіляється по шкірі.

Основним завданням дослідження в галузі фармакології є розробка безпечних і високоефективних лікарських засобів. Весь шлях створення нових лікарських засобів або створення нових форм лікарських препаратів можливий тільки при використанні основних досягнень фармакології, біотехнології, біохімії і інформації інших напрямів науки.

Останнім часом доведено, що частина проблем, що накопичилися в медицині і фармакології, пов'язаних із застосуванням лікарських засобів, може бути вирішена шляхом використання систем переносників для адресної доставки препаратів у вогнища ураження. Це має особливе значення у разі застосування токсичних речовин, активних при лікуванні важких патологій. Адресна доставка призводить до зниження ефективної терапевтичної дози активного фармацевтичного інгредієнта, наслідком чого є і зниження токсичного впливу активного фармацевтичного інгредієнту, особливо при тривалому лікуванні

Протягом останніх декількох десятиліть в усьому світі активно проводяться дослідження щодо створення інноваційних препаратів, які містять системи спрямованої доставки або системи спрямованого транспорту активних фармацевтичних інгредієнтів. Такі системи дозволяють контролювати розподіл активного фармацевтичного інгредієнту в тканинах, адсорбцію, метаболізм і виведення активного фармацевтичного інгредієнту з організму пацієнта, а також поліпшувати біодоступність і біосумісність лікарських засобів. Особливий інтерес в області розробки систем спрямованого транспорту активних фармацевтичних інгредієнтів викликають переносники на основі фосфоліпідів (ліпосоми).

**Метою дослідження** є розробка складу, технології виробництва та методики контролю якості ліпосомального лікарського засобу на основі дегідрокверцетину ранозагоювальної дії у формі гелю.

**Завдання дослідження.** Згідно з поставленою метою дослідження

визначено наступні завдання:

1. Провести дослідження даних наукової та науково-практичної літератури щодо застосування наноносіїв, як систем доставки активних фармацевтичних інгредієнтів у місце ураження, а також методів одержання ліпосомальних частинок, складу та технології виробництва ранозагоювальних лікарських засобів.
2. Провести маркетингові дослідження ранозагоювальних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України.
3. На основі проведених досліджень обґрунтувати склад, провести вибір допоміжних речовин та розробити технологію виробництва ліпосомального лікарського засобу на основі дегідрокверцетину ранозагоювальної дії.
4. Розробити технологічну схему виробництва, методики контролю якості та валідаційний майстер-план технологічного процесу виробництва ліпосомального лікарського засобу на основі дегідрокверцетину ранозагоювальної дії.

**Об’єктами дослідження** є активні фармацевтичні інгредієнти – дегідрокверцетин та декспантенол, система спрямованого транспорту активного фармацевтичного інгрідієнту на основі фосфоліпідів – ліпосоми, допоміжні речовини, готовий лікарський засіб у формі гелю на основі дегідрокверцетину.

**Предметом дослідження** є технологія виробництва ліпосомального лікарського засобу ранозагоювальної дії у формі гелю, активними фармацевтичними інгредієнтами якого є дегідрокверцетин та декспантенол, вибір допоміжних речовин, розробка методик контролю якості готового лікарського засобу та валідаційного майстер-плану технологічного процесу виробництва розробленого лікарського засобу.

**Методи дослідження.** Для вирішення поставлених задач використовували емпіричні, теоретичні, аналітичні, бібліометричні, статистичні методи дослідженя, метод порівняльного аналізу, а також методи оцінки: технологічних і фармако-технологічних властивостей розробленого лікарського засобу у відповідності до вимог ДФУ.

**Практична цінність.** У роботіна підставі проведених маркетингових дослідженьобґрунтовано доцільність розробки лікарського засобу для лікування ран на основі біофлавноїдів, запропановано склад гелю, основними активними інгредієнтми якого є дегідрокверцетин в ліпосомальній формі та декспантенол, проведено вибір допоміжних речовин, розроблено технологію виробництва, технологічну схему виробництва, методики контролю якості готового лікарського засобу та валідаційний майстер-план технологічного процесу виробництва ліпосомального лікарського засобу ранозагоювальної дії.

**Елементи наукової новизни.** На основі проведених дослідженьвперше запропоновано склад ліпосомального лікарського засобу ранозагоювальної дії на основі дегідрокверцетину у формі гелю, що дає змогу підвищити біодоступність дегідрокверцитину, шляхом включення його до переносників на основі фосфоліпідів – ліпосом. Розроблено раціональну технологію виробництва гелю з ранозагоювальними властивостями; проведено вибір допоміжних речовин для створення оптимальної гелевої основи. Вперше розроблено технологічну схему виробництва, методики контролю якості та валідаційний майстер-план технологічного процесу виробництва ліпосомального лікарського засобу на основі дегідрокверцетину та декспантенолу для лікування ран.

**Практична значущість роботи:** результати, отримані у ході досліджень щодо підвищення біодоступності дегідрокверцетину представляють практичний інтерес і можуть стати основою розробки нових лікарських засобів з ліпосомальною формою дегідрокверцетину в якості активного фармацевтичного інгредієнта.

**Висновки.** У роботіна підставі проведених досліджень:

1. Встановлено, що проблема лікування ранового процесу залишається актуальною проблемою сьогодення, тому розробка лікарського засобу ранозагоювальної дії у формі гелю є важливою та актуальною.
2. Визначено, що на даний час в усьому світі активно проводяться дослідження стосовно створення інноваційних препаратів, які містять системи спрямованої доставки активних фармацевтичних інгредієнтів. Перспективним являється інкапсулювання активних фармацевтичних інгредієнтів у ліпосоми, з одного боку з метою захисту активних фармацевтичних інгредієнтів від руйнівної дії середовища, а з іншого боку - захисту організму людини від токсичної дії активних фармацевтичних інгредієнтів. Встановлено, що ліпідні везикули, отримані з природних і напівсинтетичних фосфоліпідів, повністю біодеградуємі і біосумісні з організмом.
3. Визначено, що біофлаваноїди завдяки своїй антиоксидантній властивості являються перспективними активними фармацевтичними інгредієнтами для створення нових лікарських засобів ранозагоювальної дії. Перелік сучасних препаратів, що містять у своєму складі біофлаваноїди, і зареєстровані в Україні, відносно великий. Найвідомішими біофлавоноїдами, які входять до складу лікарських засобів є рутин, кверцетин, рутозид, діосмін і гідросмін.
4. На основі проведеного аналізу асортименту зареєстрованих лікарських засобів підгрупи D03A Препарати, що сприяють загоєнню (рубцюванню) ран, встановлено, що до препаратів цієї групи відноситься 56 торгових назв, спостерігається домінування лікарських засобів вітчизняного виробництва з АФІ синтетичного походження. Переважна кількість лікарських форм ранозагоювальних лікарських засобів представлені у формі мазей і спиртових настойок.
5. На основі проведеного аналізу асортименту зареєстрованих лікарських засобів підгрупи D03A, а також лікарських засобів, що містять у своєму складі біофлаваноїди встановлено, що серед зареєстрованих лікарських засобів у Державному реєстрі лікарських засобів України немає жодного ліпосомального лікарського засобу ранозагоювальної дії на основі біофлаваноїдів, тому розробка лікарського засобу ранозагоювальної дії у формі ліпосомального гелю є важливою та актуальною.
6. Визначено, що біофлаваноїд дегідрокверцетин – перспективний активний фармацевтичний інгредієнт для створення нових лікарських засобів ранозагоювальної дії, завдяки його потужній антиоксидантній активністі.
7. Визначено, що основна проблема використання дегідрокверцетину в якості активного фармацевтичного інгредієнта у складі лікарських засобів полягає у його низькій біодоступності, унаслідок високої молекулярної маси дегідрокверцетину та нерозчинності у воді. У роботі запропоновано метод вирішення цієї проблеми шляхом включення дегідрокверцетину у ліпосоми.
8. Встановлено, що важливу роль в терапії раневого процесу відіграють стимулятори репаративних процесів, з яких перспективним є декспантенол, отже з метою підсилення репаративного ефекту лікарського засобу доцільним є використання у якості активних фармацевтичних інгрідієнтів комбінацій декспантенолу і дегідрокверцетину.
9. Встановлено, що м’які лікарські форми - одна з найпоширеніших лікарських форм, які широко застосовуються в медичній та косметичній практиці при лікуванні ушкоджень слизової оболонки, опіках, захворюваннях шкіри та її придатків завдяки меншому ризику розвитку системної побічної дії у порівнянні з парентеральними та оральними лікарськими засобами.
10. Вперше запропоновано і обґрунтовано склад, проведено вибір допоміжних речовин ліпосомального лікарського засобу ранозагоювальної дії на основі дегідрокверцетину у формі гелю.
11. Вперше розроблено раціональну технологію виробництва ліпосомального гелю ранозагоювальної дії на основі дегідрокверцетину.
12. Згідно технології виробництва складено технологічну схему процесу виробництва ліпосомального гелю ранозагоювальної дії на основі дегідрокверцетину.
13. Розроблено методики контролю якості готового лікарського засобу у формі ліпосомального гелю.
14. Розроблено діаграму причин та наслідків для аналізу ризиків для якості процесу виробництва ліпосомального гелю ранозагоювальної дії.
15. Розроблено валідаційний майстер план технологічного процесу виробництва ліпосомального лікарського засобу на основі дегідрокверцетину ранозагоювальної дії.

**Рекомендації щодо використання одержаних результатів.**

Результати дослідження можуть бути використані для розробки ліпосомальних копозицій з дегідрокверцетином в якості активного фармацевтичного інгредієнта.

Дипломна магістерська робота (проєкт) складається зі вступу, 3 розділів, висновків, списку використаних джерел (91 найменування). Загальний обсяг магістерської роботи (проєкту) 109 сторінок комп’ютерного тексту. Містить 18 рисунків і 9 таблиць.

**Апробація результатів дослідження.**

Основні результати дипломної магістерської роботи:

- опубліковані у статті:

Ахтямова Д.В., Тарасенко Г.В., Куришко Г.Г. Перспективи розробки ліпосомального лікарського засобу з дегідрокверцетином для лікування ран. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали V Міжнародної науково-практичної інтернет - конференції (м. Харків, 26 листопада 2020 р.) - Х. : Вид-во НФаУ, 2020.– С. 81-87.

- опубліковані у тезах доповідей:

Ahtyamova D., Tarasenko H. Development of liposomal gel with taxifolin for wound healing. *Scientific Collection «InterConf»*, (36): with the Proceedings of the 7th International Scientific and Practical Conference «Challenges in Science of Nowadays» (November 26-28, 2020) in Washington, USA: EnDeavours Publisher, 2020. – P. 947-950.

**Ключові слова:** ліпосомальний лікарський засіб, ранозагоювальна дія, біофлавоноїди, антиоксиданти, дегідрокверцетин, декспантенол, технологія виробництва, гель, контроль виробництва, валідація.