МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ

 Факультет хімічних та біофармацевтичних технологій

(повне найменування інституту/факультету)

 Кафедра промислової фармації

 (повна назва кафедри)

РЕФЕРАТ

до дипломної магістерської роботи (проекту)

на тему

«Розробка технології виробництва лікарського засобу для лікування

атеросклерозу»

Виконав: студентка групи МгХФ-19

спеціальності 226 Фармація, промислова
 фармація

 (шифр і назва спеціальності)
 Савіна Ю.С.

 (прізвище та ініціали)

Керівник Тарасенко Г.В.

(прізвище та ініціали)

Рецензент Пальчевська Т.А

(прізвище та ініціали)

Київ – 2020

**Актуальність теми.**

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) займають провідне місце серед причин смертності українців. Показники смертності від них серед працездатного населення найвищі в Європі .

Загальна смертність зростає, знижується очікувана тривалість життя - це свідчить про недостатню ефективність профілактичних заходів, що проводяться. Водночас на ситуацію впливає стан навколишнього середовища, спосіб життя та генетичні особливості. В більшості випадків основою їх патогенезу є атеросклероз і атеротромбоз кровоносних судин. Атеросклероз – це хронічне мультифокальне імунозапальне фібропроліферативне захворювання середніх і великих артерій, що спричинене акумуляцією ліпідів. Лікування атеросклерозу полягає в гальмуванні або припиненні росту атеросклеротичних бляшок, а також зменшенні ймовірності атеротромбозу .

Міжнародними епідеміологічними дослідженнями було підтверджено, що ризик розвитку ССЗ напряму залежить від харчового раціону. Статистика показує, що значно вища кількість захворювань в країнах, де населення традиційно вживає багато продуктів тваринного походження з багатим складом насичених жирних кислот. Проте, якщо в раціоні переважає рослинна їжа та морська риба, то ризик патологій серця і судин значно знижується. Таку особливість легко пояснити вмістом в цих продуктах поліненасичених жирних кислот (ПНЖК).

Незамінні жирні кислоти (НЖК, вітамін F) – комплекс ессенціальних [кислот](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%BE%D0%BB%D1%96%D0%BD%D0%B5%D0%BD%D0%B0%D1%81%D0%B8%D1%87%D0%B5%D0%BD%D1%96_%D0%B6%D0%B8%D1%80%D0%BD%D1%96_%D0%BA%D0%B8%D1%81%D0%BB%D0%BE%D1%82%D0%B8), які відіграють важливу роль в життєдіяльності організму. НЖК (омега-3 і омега-6 кислоти) потрапляють в організм з їжею, підтримують здоров’я клітинних мембран і забезпечують ліпідний синтез. Омега-3 і інші жирні кислоти допомагають протистояти розвитку депресії. Проведенні клінічні дослідження показали, що поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) омега-3 є основою здорового харчування для підтримки життєдіяльності серця. Вони знижують рівень ліпопротеїдів низької щільності, нормалізують співвідношення холестерину і тригліцеридів у крові. ПНЖК омега-3 зменшують процеси тромбоутворення, нормалізують мозковий кровообіг, підтримують на високому рівні імунний статус організму, підвищують стійкість судин головного мозку при гіпоксії і падінні артеріального тиску .

ПНЖК рекомендовані до харчового раціону у якості дієтичної добавки з метою антиоксидантної та гіпохолестеремічної дії для профілактики ССЗ.

Актуальність теми зумовлена тим, що в останні роки спостерігається нова хвиля інтересу до застосування лікарських засобів природного походження – макро- і мікроелементів, вітамінів, тощо. На даний час жирна морська риба є основним дієтичним джерелом цих ессенціальних жирних кислот; однак, враховуючи зростаючий тиск на глобальні запаси риби та забруднення морського середовища, існує нагальна потреба в альтернативному економічно ефективному рішенні для масштабного виробництва .

До альтернативних джерел ПНЖК можна віднести водорості, горіхи та рослинні олії. Рослинні олії містять в основному альфа-ліноленову кислоту (АЛК), яка безпосередньо організмом не використовується, але з неї в організмі людини синтезуються докозагексаєнова кислота (ДГК) та ейкозапентаєнова [(](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%BE%D0%BA%D0%BE%D0%B7%D0%B0%D0%B3%D0%B5%D0%BA%D1%81%D0%B0%D1%94%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0_%D0%BA%D0%B8%D1%81%D0%BB%D0%BE%D1%82%D0%B0)ЕПК). Крім того, в рослинних джерелах Омега-3 міститься вітамін Е, який є сильним антиоксидантом. Він також допомагає процесу трансформації АЛК у ДГК та ЕПК і захищає організм від окислених та пошкоджених Омега-3 жирних кислот .

**Мета дослідження:** є розробка науково обґрунтованого складу та технології виробництва лікарського засобу для профілактики та лікування атеросклерозу у формі м’яких желатинових капсул на основі олії рижію та риб’ячого жиру.

**Об’єкт дослідження:** олія рижію, риб’ячий жир та асортимент лікарських засобів, які містять Омега-3-тригліцериди та їх похідні, що впливають на функції серцево-судинної системи і застосовуються для нормалізації ліпідного обміну, профілактики та лікування атеросклеротичних захворювань.

**Предмет дослідження:** Розробка технології виробництва лікарського засобу на основі олії рижію та риб’ячого жиру у формі м’яких желатинових капсул, визначення технологічних та фармако-технологічних показників готового лікарського засобу.

**Методи дослідження:** В роботі використані методи системного підходу та системного аналізу – для проведення комплексного аналізу лікарських засобів для лікування атеросклерозу шляхом вивчення даних наукової літератури щодо впливу ессенціальних кислот на лікування атеросклерозу, розробку методик фармако-технологічних випробувань та методик контролю якості проведено у відповідності до законодавчих та нормативно-правових актів (настанов, директив ЄС, рекомендацій EMA, FDA та ін.), вимог ДФУ, Європейської та Американської фармакопей.

**Отримані результати.**

1. Здійснивши аналіз інформації було встановлено вплив омега-3 ПНЖК на лікування атеросклерозу. Також, здійснено пошук альтернативних джерел ессенціальних кислот.
2. На підставі проведеного аналізу фармацевтичного ринку України встановлено, що асортимент ЛЗ до складу яких входять Омега-3 кислоти дуже обмежений (зареєстровано тільки 3 ЛЗ). Також, на аптечному ринку України представлена продукція чималої кількості фармацевтичних компаній, які виготовляють дієтичні добавки до продуктів харчування, що впливають на функції серцево-судинної системи, а саме здатні нормалізувати ліпідний обмін в організмі.
3. Визначено, що рижієва олія може бути джерелом Омега-3 кислот, і її застосування важливе не лише в харчовій та косметично-парфумерній промисловостях, а також у медицині, і робить рижій культурою майбутнього. Технологія виробництва, біологічні особливості, історія вирощування та достатній рівень врожайності вказують на необхідність та перспективність розвитку даної культури, олія з якої може бути перспективним АФІ для розробки вітчизняних лікарських засобів. Культура рижію екологічно безпечна та надзвичайно пластична до агроекологічних умов вирощування.
4. Було розроблено лікарський засіб на основі олії рижію та риб’ячого жиру в дозуванні 1000 мг у лікарській формі – м’які желатинові капсули. Проаналізувавши літературні джерела було встановлено, що м’які капсули мають ряд переваг, серед яких точність дозування, висока продуктивність, висока біодоступність, висока стабільність, висока естетичність.
5. Підібраний та обґрунтований склад найбільше підходить для виконання цілей дипломного проекту, а саме лікування атеросклерозу. Адже терапевтична доза становить 1000-1300 мг/добу. Склад: олія рижію 500 мг, риб’ячий жир вітамінізований 500 мг - вітамін А 500 МО і вітамін D 50 МО. Після аналізу хімічного складу діючих речовин, було встановлено, що використання допоміжних речовин, таких як антиоксиданти є недоцільним через високу концентрацію токоферолів в олії рижію. Склад капсульної оболонки містить желатин, як основу; гліцерин – пластифікатор, для забезпечення еластичності, збільшення міцності оболонки; метил-4-гідроксибензоат - для запобігання можливості мікробного забруднення.
6. З’ясовано, що найбільш раціональний метод в умовах промислового виробництва капсул – ротаційно-матричний. Тому що, всі операції виконуються з високою точністю (± 3%) і великою продуктивністю (від 3 до 76 тисяч капсул в годину), а також дозволяють отримувати капсули різної форми, широкого діапазону місткості і з наповнювачами різної консистенції (переважно рідкими і пастоподібними). Для розроблюваного ЛЗ розмір капсул – облонг 20, шовні капсули овальної довгастої форми, мають поздовжній шов спайки двох рівних половинок.
7. Було розроблено технологічну схему виготовлення м’яких желатинових капсул ротаційно-матричним способом. Технологічний процес включає 6 стадій. Критичними можна назвати стадії: приготування розчину АФІ, приготування маси для капсулювання, формування та інкапсулювання та обробку капсул. Для забезпечення найвищої продуктивності та безпеки було вибрано сучасне обладнання, яке передусім відповідає вимогам GMP та забезпечує сталий високоефективний процес.
8. При виробництві ЛЗ були враховані всі вимоги GMP: усі виробничі процеси чітко визначені; продемонстрована можливість постійно виробляти ЛП необхідної якості згідно зі специфікаціями; критичні стадії виробничого процесу та істотні зміни процесу пройшли валідацію; наявні всі засоби для GMP, включаючи навчений персонал, який має належну кваліфікацію; відповідні приміщення та площі; необхідне обладнання та правильне його обслуговування; відповідні речовини, первинні упаковки й етикетки; затверджені методики та інструкції; відповідне зберігання й транспортування; інструкції та методики викладені у формі розпоряджень чітко однозначно і конкретно застосовані до наявних засобів; під час виробництва складаються протоколи, які документально підтверджують, що справді проведені всі стадії, яких вимагають чинні методики та інструкції, а також те, що кількість і якість продукції відповідають запланованим нормам.
9. Розроблено діаграму Ішикави для аналізу ризиків для якості на стадії упаковки та маркування м’яких желатинових капсул лікарського засобу на основі олії рижію та риб’ячого жиру. Це сприяло визначенню головних факторів, що роблять найбільш значний вплив на розвиток розглянутої проблеми

**Наукова новизна роботи:** Запропоновано новий лікарських препарат у формі м’яких желатинових капсул на основі олії рижію та риб’ячого жиру для профілактики та лікування атеросклерозу. Вперше обґрунтовано склад та розроблено технологію виробництва ЛЗ, методики контролю якості ГЛЗ.

**Практична значущість роботи** полягає в тому, що результати дипломної роботи можуть стати підставою для виробництва лікарського засобу антиатеросклеротичної дії на основі олії рижію та риб’ячого жиру у формі м’яких желатинових капсул.

**Висновки.**

Проблема хвороб системи кровообігу у світі є провідною і складною, що пояснюється найвищим рівнем захворюваності та поширеності, а також першопричиною смертності. Однозначно, важливим є вплив серцево-судинних захворювань на макроекономічні показники держави через втрату працездатності, так як основний тягар захворюваності припадає на працездатний вік. Соціальна ефективність охорони здоров’я полягає в попередженні та знижені захворюваності на ССЗ, зменшенні передчасної смертності, збільшенні тривалості якісного життя.

Однією з найбільш розповсюджених є атеросклероз – це відкладення ліпідів в стінках судин середнього та крупного розміру, звуження їх просвіту та порушення кровопостачання органів і тканин. Останні десятиліття у світі активно розробляється та впроваджується концепція цілісного підходу до ведення пацієнта, з фокусом уваги на людині в цілому, а не на хворобі.

Проведені дослідження вказують на те, що первинна профілактика атеросклерозу потребує уваги до можливого підвищення рівня ліпідів упродовж всього життя. Для молодих людей (віком від 20 до 39 років) слід оцінювати довгострокові ризики та пропагувати здоровий спосіб життя за деякими виключеннями. Слід дотримуватися певних правил: підтримувати на нормальному рівні артеріальний тиск, рівень холестерину, масу тіла, займатися необхідними фізичними навантаженнями, правильно харчуватися, уникати розвитку цукрового діабету. Харчування впливає на всі ланки атеросклерозу, зокрема, на рівень ліпідів та глюкози в крові, стан судинної стінки.

В результаті проведених досліджень встановлено, що *дисбаланс жирів у раціоні* має значний вплив на прогресування атеросклерозу. Це дефіцит корисних омега-3 жирів та переважання нездорових жирів (є в маргаринах та смаженій їжі). Омега-3 ПНЖК сприяють поліпшенню ендотеліальної функції, модулюють утворення вільних радикалів і перекисне окислення ліпідів, справляють протизапальний, антикоагулянтний і антигіпертензивний ефекти. Основний гіполіпідемічний ефект омега-3 ПНЖК пов’язаний зі здатністю пригнічувати синтез холестерину ліпопротеїнів низької щільності, водночас підвищуючи рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності, пригнічувати синтез тригліцеридів та аполіпопротеїну В.

Проаналізувавши міжнародні дослідження впливу омега-3 ПНЖК на профілактику та лікування атеросклерозу, було досліджено фармацевтичний ринок лікарських засобів та дієтичних добавок України.

З’ясовано, що до Державного реєстру внесено тільки 3 ЛЗ, що за АТХ-класифікацією відносяться до підгрупи C10A X06 – Омега-3-тригліцериди, включаючи інші ефіри та кислоти. Ринок дієтичних добавок представлений, переважно, закордонними препаратами, тому з метою розширення асортименту препаратів вітчизняного виробництва, нами було запропоновано розробити технологію виробництва ЛЗ на основі олії рижію та риб’ячого жиру в формі м’яких желатинових капсул .

Обґрунтовано склад та проведено вибір допоміжних речовин. Вміст АФІ: олія рижію 500 мг та риб’ячий жир 500 мг. Вітамінізований риб’ячий жир – вітамін А 500 МО і вітамін D 50 МО. Риб’ячий жир зміцнює стінки судин і захищає їх від пошкоджень. В олії рижію жирні кислоти складають 90% і відзначається не тільки оптимальне співвідношення насичених і ненасичених жирних кислот, але також підвищена концентрація поліненасичених кислот омега-3 і омега-6 (особливо лінолевої (25%) і ліноленової (40%)), олеїнової кислоти (15%), тому олія має властивості покращувати холестериновий обмін, перешкоджати розвитку серцево-судинних захворювань і атеросклерозу. Через високий вміст токоферолів в олії рижію, встановлено, що додаткове введення до складу препарату антиоксидантів або консервантів недоцільне, а вміст токоферолів у складі олії рижію дозволяє забезпечувати стабільність лікарського засобу в період всього терміну зберігання.

Розроблено технологію виробництва та доведено вибір лікарської форми – м’які желатинові капсули Їх вибір обґрунтований точністю дозування, зручністю прийому (не відчувається специфічний запах та смак), високою біодоступністю та стабільністю.

Теоретично обґрунтовано технологічну схему виготовлення м’яких капсул ротаційно-матричним способом, встановлено технологічні параметри, підібрано технологічне обладнання.

Визначено, що для належного здійснення виробництва лікарського засобу необхідно забезпечити виконання кваліфікаційних, організаційних та інших спеціальних вимог з додержанням вимог належної виробничої практики. На підприємстві має бути впроваджена та підтримуватися в актуальному стані Фармацевтична система якості – документована система, що гарантує належне функціонування усіх задокументованих процесів, а також підтримання належної якості продукції протягом життєвого циклу в ланцюгу виробництва та дистрибуції.

**Рекомендації щодо використання одержаних результатів.**

Результати дослідження можуть бути використані для розробки лікарських засобів антиатеросклеротичної дії. .

Дипломна магістерська робота (проект) складається зі вступу, 3 розділів, висновків, списку використаних джерел (74 найменування). Загальний обсяг магістерської роботи (проекту) 91 сторінка комп’ютерного тексту. Містить
5 рисунків і 12 таблиць.

**Апробація результатів дослідження.**

Результати дипломної магістерської роботи:

* опубліковані у статті: Савіна Ю. С., Тарасенко Г.В., Пальчевська Т.А.. Перспективи розробки лікарського засобу на основі Рижію (*Camelina sativa (L.) Crantz*) як джерела омега-3 кислот для лікування атеросклерозу. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали V Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції* (610, 2020, 423–427). Харків: НФаУ.
* апробовані на «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. 1495 p., (1076-1079).Yuliia Savina, Hanna Tarasenko, «Development of medicines in camelins based on Camelina Sativa oil and fish fat as a source of omega-3 acids for the treatment of atherosclerosis».

**Ключові слова:** *ессенціальні кислоти, омега-3-тригліцериди, олія рижію, риб’ячий жир, м’які желатинові капсули, лікування атеросклерозу.*