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: «Оптимізація процесу виробництва препарату з кардіопротекторною дією на основі омега-3 поліненасичених жирних кислот»

Виконав: студент II курсу,

групи МгЗХФ-19

 спеціальності

226 - "Фармація, промислова фармація"

Яковина М.Д.

Керівник Кулик В.Б.

Рецензент Кузьміна Г.І.

Київ – 2020

Останніми роками серцево-судинні захворювання (ССЗ) міцно утримують перше місце серед усіх причин смертності в економічно розвинених країнах. Серед ССЗ провідне місце займають ішемічна хвороба серця (ІХС) – 51% і мозковий інсульт - 27%.

Захворюваність і смертність від ІХС і інсультів завдає основного збитку здоров'ю населення. В даний час основні зусилля з профілактики та лікування в першу чергу повинні бути спрямовані на ці захворювання, в розвитку яких найбільш істотним модифікуючим фактором ризику є дисліпідемія.

Порушення ліпідного обміну відіграють найбільш важливу роль у розвитку атеросклерозу. У плазмі крові людини присутні 4 основні класи ліпідів: холестерин (ХС) і його ефіри, тригліцериди (ТГ), фосфоліпіди і жирні кислоти (ЖК). Роль ХС і ТГ у розвитку і прогресуванні атеросклерозу останніми роками вивчена досить добре, участь ЖК ватерогенезі - менш детально.

Порушення ритму серця є однією з основних проблем сучасної кардіології, відіграючи важливу роль в розвитку і перебігу серцево-судинних захворювань. Найбільш важливі питання аритмології - раптова аритмічна смерть і фібриляція передсердя. Раптова аритмічна смерть у структурі загальної смертності складає 13% в структурі смертності від ішемічної хвороби серця досягає 50%. Фібриляція передсердя відіграє істотну роль в розвитку декомпенсації хронічної серцевої недостатності, інсульту.

Попри те, що існує велика кількість антиаритмічних препаратів різних класів, усі вони мають ті або інші недоліки, основні з яких - обмежена ефективність і високий ризик виникнення різних побічних ефектів, що значно обмежує можливість їх застосування.

Актуальною проблемою в медицині залишається пошук високоефективного антиатеросклеротичного препарату. На сучасному ринку серед препаратів, які можуть впливати на атеросклеротичний процес і розвиток ІХС, пріоритетні позиції належать:

– препаратам із групи статинів (симвастатин, ловастатин, правастатин, аторвастатин);

– нікотиновій кислоті і її похідним;

– фібратам (гемфіброзил, безафібрат, ципрофібрат);

– Омега–3 поліненасиченим жирним кислотам (Омега–3 ПНЖК).

Останнім часом все більше уваги стали приділяти препаратам Омега–3 ПНЖК, що є незамінними для людини, оскільки вони не синтезуються в організмі, а надходять тільки з їжею. ПНЖК виконують ряд функцій в організмі (підтримують здоров`я клітинних мембран, нормалізують холестериновий обмін, очищають та надають еластичності судинам, попереджають виникнення тромбів, нормалізують артеріальний тиск, поліпшують кровопостачання мозку та кінцівок, сприяють оновленню та розвитку нервових клітин). Тому пошук нових рослинних джерел з ПНЖК є актуальним завданням сучасної фармацевтичної науки з метою створення ефективних вітчизняних лікарських засобів.

**Мета** – запропонувати склад та технологічний процес виробництва лікарського засобу з кардіопротекторною дією на основі омега-3 поліненасичених кислот.

**Завдання** – дослідити поліненасичені жирні кислоти, їх біологічно активні речовини, та фармакологічні дії. Проаналізувати асортимент лікарських засобів і парафармацевтиків в Україні на їх основі.

**Об'єкт дослідження** - є АФІ, які містять омега-3 поліненасичені жирні кислоти.

**Методи досліджень**:

* Пошуковий (літературний огляд засобів на основі омега-3 поліненасичених жирних кислот)
* Дослідницько-аналітичний (розробка моделі лікарського засобу)
* Проектно-рекомендаційний (розробка GMP концепції технології отримання лікарського засобу)

**Результати дослідження.**

Для стабільного психічного стану, працездатності та нормального функціонування всіх систем організму людини необхідне надходження достатньої кількості незамінних або ессенціальних жирних кислот (ω-6 і ω-3поліненасичених жирних кислот).

Поліненасичені жирні кислоти характеризуються широким спектром біологічної дії в організмі. По-перше, вони впливають на обмін речовин, беруть участь в обмінних процесах жирів. По-друге, сприяють зниженню рівня холестерину, завдяки чому запобігають розвитку атеросклерозу. По-третє, знижують артеріальний тиск, покращують кровообіг, зменшують ризик розвитку анемій, позитивно впливають на нервову систему. По-четверте, перешкоджають розвитку запальних процесів різної етіології. Крім того, поліненасичені жирні кислоти покращують живлення клітин і тканин в організмі, стимулюють імунну систему, беруть участь у синтезі простагландинів, позитивно впливають на ріст і нормальний розвиток дитячого організму.

Омега-3 поліненасичені жирні кислоти належать до родини ненасичених жирних кислот, що мають подвійний вуглець-вуглецевий зв'язок в омега-3 позиції, тобто у третього атома вуглецю від метилового кінця жирної кислоти.

Найважливішими із сімейства ω-6 є лінолева, арахідонова і γ-ліноленова кислоти, із сімейства ω-3 – α-ліноленова, ейкозапентаєнова та докозагексаєнова. Науково доведено, що співвідношення ω-6 до ω-3 поліненасичених жирних кислот для дорослої людини має становити 10:1.

Позитивний вплив поліненасичених жирних кислот на стан здоров’я є загальновизнаним і широковідомим. У першу чергу вживання ω3 ПНЖК – докозагексаєнової (ДГК) та ейкозапентаєнової (ЕПК) – запобігає виникненню і прогресуванню хвороб серцево-судинної системи. Численні твердження на користь цього з’являються, починаючи з 1970-х років. Саме тоді було доведено, що ескімоси Гренландії, у раціоні яких переважає морська риба, набагато рідше страждають на інфаркт міокарда.

Жирні кислоти ω3 ряду знижують рівні загального холестерину і тригліцеридів у плазмі крові, покращують співвідношення між ліпопротеїнами високої (ЛПВЩ) і низької щільності (ЛПНЩ). Доведено, що ω3 жирні кислоти зменшують запалення, у той час як більшість ω6 жирних кислот (за винятком γ-ліноленової) стимулюють розвиток запальної реакції.

Харчування населення України характеризується високим вмістом у раціоні ω-6 поліненасичених жирних кислот, який у 20–25 разів перевищує споживання ω-3. Це можна пояснити надлишком в їжі соєвої, кукурудзяної, сафлорової та соняшникової олій, що містять у своєму складі лінолеву кислоту.

За даними Державного реєстру лікарських засобів України станом на липень 2020р. встановлено 27 торгових найменувань ЛЗ з урахуванням форм випуску, до складу яких входять омега-3 ПНЖК кислоти.

Відповідно до АТС-класифікації ЛЗ, до складу яких входять омега-3 ПНЖК, які увійшли до вибірки, відносяться до таких підгруп:

* B05BA02 – Жирові емульсії (40,7 %);
* C10AX06 – Омега-3-тригліцериди, включаючи інші ефіри та кислоти (18,5 %);
* B05BA10 – Комбінації (18,5 %);
* A11JC – Вітаміни у поєднанні з іншими препаратами (7,4 %);
* C10AX – Гіпохолестеринемічні та гіпотригліцеридемічні препарати інші (3,7 %);
* A11AB – Полівітамінні препарати з іншими добавками (3,7 %)

З наведеного вище встановлено, що перевагу складають ЛЗ, які відносяться до підгрупи B05BA02 – жирові емульсії (40,7 %).

За результатами аналізу встановлено, що ЛЗ виробляються у 8 країнах, переважна кількість ЛЗ (67 %) у 3-х країнах, а саме: Німеччині (33,3 %), Україні (20,0 %) та Швеції (13,3 %). Аналіз ПФ дозволив встановити, що вони виробляються 12 країнами, до трійки країн-лідерів (67,3 %) увійшли США (42,3 %), Україна (13,5 %), Німеччина (11,5 %).

Під час проведення літературного огляду було виявлено, що при вживанні, Омега–3 здійснює наступний вплив на організм людини:

* сприяє зниженню рівня ліпідів і холестерину в крові, **попереджає розвиток атеросклерозу і серцево-судинних захворювань, таких як ішемічна хвороба серця (ІХС), інфаркт міокарда, інсульт;**
* ЕПК допомагає в **нормалізації артеріального тиску** за рахунок покращення функції кровоносних судин і зменшення запалення;
* **попереджує розвиток еректильної дисфункції, що пов’язаний з порушеннями роботи серцево-судинної системи та атеросклерозом;**
* підтримує головний мозок і центральну нервову систему в здоровому робочому стані, зменшує прояви синдрому хронічної втоми, сприяє покращенню уваги та пам’яті;
* ДГК відіграє важливу роль в здоров’ї очей, являючись одним із основних структурних жирів в сітківці; у великих концентраціях необхідна клітинам, що дозволяють бачити в різних умовах освітлення;
* покращує стан суглобів;
* попереджає появу ознак передчасного старіння, покращує стан шкіри, волосся та нігтів.

Базуючись на літературних даних, що вказують на наявність біологічно активних речовин в біомасі Спіруліни (*Spirulina Platensis*), насіння Чіа(*Salvia hispanica*) та насіння Льону(*Línum usitatíssimum*), вважається доцільним запропонувати наступний склад лікарського засобу, що володіє кардіопротекторною дією.

* *Лікарська форма*: таблетки
* *Одна таблетка містить:*
* сухий екстракт Спіруліни (*Spirulina Platensis*)
* насіння Чіа(*Salvia hispanica*)
* насіння Льону (*Línum usitatíssimum*)
* допоміжні речовини: кальцію стеарат, МКЦ, крохмаль, сорбіт.

Спіруліна - представник роду синьо-зелених одноклітинних водоростей (ціанобактерій), під мікроскопом має форму згорнутої спіралі. Водорості мають насичений темно-зелений колір і в природному середовищі живуть лише в декількох озерах - африканському Чаді, китайському Чінхан і південноамериканському Тескоко.

Унікальний хімічний склад Спіруліни - найцінніший продукт для нормалізації фізіологічних функцій організму. За даними ВООЗ, Спіруліна захищає щонайменше від 70-ти хвороб.

Основні показання:

* нормалізація серцево-судинної і нервової систем організму; профілактика і лікування атеросклерозу і пов'язаних з ним коронаросклероза, стенокардії, ішемічної хвороби серця, склерозу судин головного мозку, після інфаркту, інсульту, регулювання артеріального тиску при гіпо- та гіпертонії;
* профілактика і лікування всіх видів анемії, поліпшення кровотворення;
* сприяє відновленню функції печінки, нормалізує, очищає і підсилює її бар'єрні функції; при гепатитах;
* при хронічних захворюваннях кишечника; дисбактеріозі;
* при хронічних запальних захворюваннях, в тому числі туберкульозі, хронічних бронхітах, синуситах, ринітах, отитах;
* при вірусних інфекціях, включаючи ВІЛ, грип, Параті, кір, і герпес;
* ефективно застосовується при гломерулонефриті, піелонефриті, нефротичному синдромі;
* в комплексній терапії артритів, артрозів, остеохондрозі, міозитах;
* для профілактики і лікування прогресуючої короткозорості, катаракти, глаукоми та інших захворювань зору, поразок сітківки ока у діабетиків;
* в комплексному лікуванні хворих на діабет;
* як загальнозміцнюючий, детоксикаційну засіб під час та після хіміо- та радіотерапії;
* при захворюваннях шкіри, пов'язаних з гіповітамінозом, комплексної терапії псоріазу, екземи, дерматозів;
* зменшує токсикози вагітних, нормалізує менструальний цикл, використовується при фригідності та відсутності лібідо у жінок, є великою цінністю при відновленні потенції у чоловіків;
* для підвищення фізичної витривалості і результативності у спортсменів, при інтенсивних тренуваннях вона відновлює клітини тканин, забезпечує повноцінну роботу м'язів, сприяє нарощуванню м'язової маси.

Всього до складу спіруліни входить близько 2000 вітамінів, мінералів, амінокислот, поліненасичених жирних кислот і ферментів.

Це ретельно збалансований самою природою набір з 18 амінокислот, у тому числі 8 незамінних, ненасичені жирні кислоти, безліч мікро- і макроелементів (Fe, Ca, Cu, Mg, Zn, P, Se), цілий ряд вітамінів (А, С, Е, група В).

Підвищує еластичність кровоносних судин, що допомагає знизити кров’яний тиск;

Знижує рівень холестерину в крові, запобігає атеросклерозу та як наслідок інфаркту та інсульту;

Насичує організм всіма необхідними мікро- та макроелементами.

Насіння Чіа є натуральним джерелом жирних кислот Омега-3, необхідних для коректного функціонування системи кровообігу і серця. Вони знижують рівень тригліцеридів і холестерину в крові.

Зменшують ризик розвитку хронічних запальних захворювань.

Насіння Льону найбагатше джерело незамінних поліненасичених жирних кислот Омега-3, Омега-6 та Омега-9. Білок високої біологічної активності, який міститься в насінні Льону ідеально близький для людського організму. Містить вітаміни E, D, B2, B3, B4, B5, B6, B9, бета-каротин, мінеральні речовини, токофероли, такі мікро- та мікроелементи,як кальцій, калій, залізо, магній, цинк, селен, алюміній, марганець, хром, нікель, мідь, бор, йод та ін.

Розроблений GMP- проект технології виробництва таблеток на основі Спіруліни, насіння Чіа і насіння Льону відповідає сучасним вимогам GMP оскільки:

1. Метод виробництва таблеток із запропонованим складом, обраний із сучасними підходами до організації виробничого процесу лікарської рослинної сировини;
2. Технологічна схема виробництва дозволяє контролювати якісні та кількісні показники до, під час та після процесу виробництва;
3. Технічне оснащення виробництва гарантує високі показники якості готового продукту;
4. Автоматизація лінії виробництва знижує ризик контамінації, зменшує частку ручної праці, час технологічного циклу.

Запропонований склад лікарського засобу на основі біомаси Спіруліни (*Spirulina Platensis*), насіння Чіа(*Salvia hispanica*) та насіння Льону(*Línum usitatíssimum*) містять широкий спектр біологічно активних речовин, унікальних за своїми властивостями і може бути використаний для виготовлення лікарського засобу із кардіопротекторною дією.

 Завдяки рослинному складу його можуть приймати люди, які не вживають рибних продуктів (вегетаріанці).

Лікарських засобів та біологічно активних добавок на основі поліненасичених жирних кислот зареєстрованих в Україні дуже багато, близько 20,0 % вітчизняних ЛЗ, а переважну більшість 80,0 % становлять закордонні. Аналогічного за складом препарату немає, тому подальше вивчення даних компонентів і розробка запропонованого складу є актуальною, даний ЛЗ буде володіти не тільки кардіопротекторною дією, але й імуностимулюючою, загальнозміцнюючою, протизапальною.

Дипломна магістерська робота (проєкт) складається зі вступу, 3 розділів, висновків, списку використаних джерел (50 найменувань) та додатків. Загальний обсяг магістерської роботи (проєкту) 86 сторінок комп’ютерного тексту (без додатків). Додатків 1 на 7 стор.

Основні результати дипломної магістерської роботи:

- опубліковані у статті:

Яковина М.Д., Кулик В.Б. Аналіз асортименту лікарських засобів на основі омега-3 поліненасичених жирних кислот // Збірник наукових праць «Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин» [Стаття прийнята до друку]

Ключові слова. Омега - 3 поліненасичені жирні кислоти, кардіопротекторна дія, лікарський засіб, таблетки.