

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 лікарського засобу на основі екстракту артишоку»

Виконав: студент групи МгЗХФ-19
спеціальності
226 Фармація, промислова фармація
(шифр і назва спеціальності)

Павлюк Ю.В.
(прізвище та ініціали)

Керівник Тарасенко Г.В.
(прізвище та ініціали)

Рецензент Кузьміна Г.І.
(прізвище та ініціали)

Актуальність теми. З кожним роком в Україні та світі збільшується кількість пацієнтів на захворювання гепатобіліарної системи. Це пов'язано найчастіше через неправильне харчування, постійні стреси, зловживання лікарськими засобами, шкідливі звички, наявність різних інфекцій, спадковість, порушення обміну речовин та ін.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, більше 2 млрд. осіб страждають від уражень печінки, що в 100 разів перевищує частоту виявлення ВІЛ-інфекції.

Неухильне зростання захворюваності на гострі та хронічні гепатити в усьому світі, у тому числі в Україні, стимулює розробку та вивчення ефективності гепатопротекторів.

Оскільки печінка задіяна в багатьох процесах життєдіяльності організму, її ураження спричинює серйозні порушення метаболізму, детоксикації, антимікробного та імунного захисту. Тому терапія захворювань гепатобіліарної системи є одним з актуальних завдань сучасної медицини та фармації.

За останній час у лікуванні захворювань печінки та жовчовидільної системи було досягнуто багато успіхів, але незважаючи на це, проблема залишається актуальною. Зазвичай, з цією метою застосовують препарати, які відносяться до групи гепатопротекторів.

У теперішній час все більша увага дослідників приділяється використанню лікарських засобів (ЛЗ) саме рослинного походження при лікуванні та медичної реабілітації хворих з хронічною патологією печінки та жовчовивідних шляхів.

Основними фармакологічними ефектами гепапротекторів є: гепатопротекторний, холеретичний, підвищують стійкість до інфекцій та токсичних речовин, антитоксичний, антиоксидантний, мембраностабілізувальний, жовчогінний, регенеруючий, спазмолітичний, протизапальний, холелітолітичний, імуномодулюючий та гіпоамоніємічний.

Порівнюючи препарати на рослинній основі із синтетичними засобами мають ряд переваг: не викликають серйозних побічних ефектів, знижують

можливість інтоксикації, не викликають звикання, мають мінімальну кількість протипоказань, є недорого вартісними. Саме тому при розробці лікарського засобу актуальним є розробка нових препаратів, що мають гепатопротекторну дію на основі природних субстанцій.

В результаті аналізу асортименту ЛЗ рослинного походження на фармацевтичному ринку України було встановлено, що активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ) даних препаратів є наступні лікарські рослини: Артишок посівний (*Cynara scolymus*) – 13 препаратів (Артишок, Артїхол, Хофітол, Цинарікс), Цмин піщаний (*Helichrysum arenarium*) – 5 препаратів (Фламін, Цмину піщаного квітки), Шипшина (*Rosa*) – 3 препарати (Холосас), Пижма квітки (*Tanacetum vulgare*) – 1 препарат (Пижма квітки), Кукурудзи стовпчики з приймочками (*Zea mays*) – 4 препарати (Кукурудзи стовпчики з приймочками).

В роботі запропоновано препарат на основі сухого екстракту артишоку у формі таблеток, що має гепатопротекторну, жовчогінну, сечогінну, гепатозахисну, детоксикуючу, антиоксидантну та імуномодельюючу дію. Застосування запропонованого препарату рекомендовано при хронічних гепатитах, цирозах печінки, дискенезії жовчних шляхів, хронічних холециститах, при диспептичних розладах та при функціональних порушеннях жовчовивідної системи. Його також можна застосовувати, як додаткову терапію при лікуванні порушень ліпідного обміну, та як підтримуючу терапію у загальному курсі лікування печінкових розладів.

Метою дослідження є розробка складу та технології виробництва лікарського засобу на основі екстракту артишоку гепатопротекторної та холеретичної дії у формі таблеток методом прямого пресування.

Завдання дослідження. Для досягнення поставленої мети дослідження спрямоване на вирішення наступних завдань:

– провести аналіз наукової та науково-практичної літератури і узагальнити дані щодо стану захворюваності гепатобіліарної системи;

– провести маркетингові дослідження гепатопротекторних та холеретичних засобів на фармацевтичному ринку України та обґрунтувати доцільність розробки лікарського засобу на основі екстракту артишоку у формі таблеток;

– вивчити властивості сухого екстракту артишоку;

– розробити склад таблеток, обґрунтувати вибір допоміжних речовин та одержати таблетки на основі екстракту артишоку методом прямого пресування,

– провести фармако-технологічні випробування таблеток на основі екстракту артишоку;

– розробити технологію виробництва таблеток на основі екстракту артишоку.

Об’єкти дослідження. Сухий екстракт артишоку, допоміжні речовини, фармацевтичний ринок України, модельні таблетки на основі екстракту артишоку.

Предмет дослідження. Технологія виробництва препарату гепатопротекторної та холеретичної дії на основі екстракту артишоку у формі таблеток методом прямого пресування.

Методи дослідження. В роботі для аналізу асортименту ЛЗ гепатопротекторної та холеретичної дії використано методи емпіричного, бібліометричного, аналітичного та статистичного аналізів. Дослідження якісного та кількісного складу сухого екстракту артишоку, технологічні та фармако-технологічні випробування одержаних таблеток на основі екстракту артишоку проводили аналітичними, фізико-хімічними та фармако-технологічними методами у відповідності до вимог ДФУ.

Практична цінність. На основі проведених досліджень проведено розробку, обґрунтовано оптимальний склад та проведено вибір допоміжних речовин лікарського засобу гепатопротекторної та холеретичної дії на основі екстракту артишоку у формі таблеток методом прямого пресування, Запропоновано технологію виробництва лікарського засобу у формі таблеток

таблеток на основі екстракту артишоку та розроблено методики контролю якості на готовий лікарський препарат.

Елементи наукової новизни. Обґрунтовано склад та розроблено технологію виробництва лікарського засобу гепатопротекторної та холеретичної дії на основі екстракту артишоку методом прямого пресування. Розроблено технологічну схему виробництва, проведено вибір основного та допоміжного обладнання та запропоновано методики контролю якості готового лікарського препарату.

Проведено аналіз літературних даних та встановлено, що кількість хворих на захворювання гепатобіліарної системи неухильно зростає в усьому світі, що стимулює розробку нових препаратів гепатопротекторної та холеретичної дії.

Встановлено, що основними причинами захворювання ГБС є порушення обміну речовин, застоїв жовчі в жовчному міхурі та різного роду запальні процеси, які можуть бути спричинені несприятливою екологічною ситуацією, збільшенням кількості людей, які ведуть малорухливий спосіб життя та піддаються психоемоційним навантаженням, необґрунтований прийом ліків, нераціональне харчування.

Аналіз світових наукових даних свідчить на користь позитивних досягнень у питаннях діагностики та лікування хронічних дифузних захворювань печінки (ХДЗП). Однак значна поширеність у сучасних умовах хронічних захворювань печінки, їх схильність до прогресування, широкий спектр ускладнень, високі показники непрацездатності та навіть смертності визначають актуальність проблеми ХДЗП, їх загально – медичне й соціальне значення. Зокрема, показники інвалідності внаслідок гепатиту становлять 0,3, а цирозу печінки – 0,8 на 10 тис. працездатного населення.

Стрімке зростання захворюваності печінки на жовчовивідних шляхів в усьому світі стимулює розробку та вивчення ефективності гепатопротекторів.

Встановлено, що серед пацієнтів та лікарів популярності набувають препарати рослинного походження. До найпоширеніших рослин, що містять біологічно активні речовини (БАР), які мають гепатопротекторну та холеретичну дію відносять: розторопшу пляmistу, артишок посівний, лимонник китайський, солодку голу, цмину піщаного квітки, гарбузове насіння, рутку лікарське, пижму звичайну та ін.

На фармацевтичному ринку України існує велика кількість препаратів, що застосовуються при захворюваннях ГБС. Але все більшої уваги приділяють використанню препаратів рослинного походження при лікуванні захворювань печінки та жовчовивідних шляхів.

Серед ЛЗ, що застосовуються для лікування та профілактики захворювань печінки, можна виділити невелику групу ліків, в яких переважає гепатопротекторна дія. Такі препарати називаються гепатопротекторами (грец. *hepatos* – печінка і лат. *protectio* – захист). Це лікарські засоби з переважним впливом на клітини печінки. Їх дія переважно спрямована на відновлення гомеостазу в печінці, підвищення захисної опірності органа до дії патогенних факторів, нормалізацію активності і стимуляцію репаративно-регенеративних процесів у печінці. Тобто це препарати, що захищають печінку від негативного впливу екзогенних і ендогенних факторів та прискорюють її регенерацію/

На основі проведених досліджень, запропоновано розробити лікарський засіб на основі сухого екстракту з листя артишоку посівного у формі таблеток.

На основі даних наукових джерел медичного та фармацевтичного спрямувань визначено хімічний склад артишоку посівного та встановлено, що його фармакологічний ефект обумовлений такими діючими речовинами як, флавоноїди, дубильні речовини та фенолкарбонові кислоти.

Проведено аналіз методів одержання сухого екстракту з листя артишоку посівного та визначено, що найоптимальнішим методом отримання

сухого екстракту з листя артишоку посівного є метод кріогенної обробки. Він не є довготривалим, забезпечує максимальний вихід готового продукту, а енергозатрати його одержання є мінімальними.

Проведено аналіз літературних даних та встановлено, що кількість хворих на захворювання гепатобіліарної системи неухильно зростає в усьому світі, що стимулює розробку нових препаратів гепатопротекторної та холеретичної дії.

Встановлено, що серед пацієнтів та лікарів популярності набувають препарати рослинного походження. До найпоширеніших рослин, що містять біологічно активні речовини (БАР), які мають гепатопротекторну та холеретичну дію відносять: розторопшу плямисту, артишок посівний, лимонник китайський, солодку голу, цмину піщаного квітки, гарбузове насіння, рутку лікарська, пижму звичайну та ін.

На основі проведених досліджень, запропоновано розробити лікарський засіб на основі сухого екстракту з листя артишоку посівного у формі таблеток.

На основі даних наукових джерел медичного та фармацевтичного спрямувань визначено хімічний склад артишоку посівного та встановлено, що його фармакологічний ефект обумовлений такими діючими речовинами як, флавоноїди, дубильні речовини та фенолкарбонові кислоти.

Проведено аналіз методів одержання сухого екстракту з листя артишоку посівного та визначено, що найоптимальнішим методом отримання сухого екстракту з листя артишоку посівного є метод кріогенної обробки. Він не є довготривалим, забезпечує максимальний вихід готового продукту, а енергозатрати його одержання є мінімальними.

На основі проведених досліджень була розроблена технологічна схема отримання таблеток на основі сухого екстракту артишоку методом прямого пресування. Виконаний опис технологічного процесу виробництва з урахуванням контролю проведення технологічного процесу, контролю вихідної сировини, проміжного та готового продуктів в процесі виробництва.

Для виробництва продукції належної якості було здійснено вибір сучасного технологічного обладнання, яке відповідає вимогам GMP та параметрам процесу виробництва таблеток методом прямого пресування, розроблено специфікацію на вибране обладнання.

Запропоновано організацію системи забезпечення якості продукції відповідно вимог GMP та системи управління ризиками для виробництва продукції належної якості.

ВИСНОВКИ

Проведено аналіз літературних даних та встановлено, що кількість хворих на захворювання гепатобіліарної системи неухильно зростає в усьому світі, що стимулює розробку нових препаратів гепатопротекторної та холеретичної дії вітчизняного виробництва на основі рослинних екстрактів, оскільки переважна кількість лікарів та пацієнтів надають перевагу використанню ЛЗ саме рослинного походження.

На основі проведеного аналізу досліджень щодо вивчення хімічного складу артишоку посівного встановлено, що його фармакологічний ефект обумовлений такими діючими речовинами як, флавоноїди, дубильні речовини та фенолкарбонові кислоти.

Проведений аналіз методів отримання сухого екстракту артишоку посівного визначено, що найефективнішим є метод криогенної обробки з подальшою сублимаційною сушкою.

В результаті проведеного аналізу асортименту лікарських засобів для лікування гепатобіліарної системи на основі рослинної сировини встановлено, що переважна кількість препаратів, за винятком екстемпоральних препаратів (ЛРС у пачках та збори), на фармацевтичному ринку України представлена переважно в твердій лікарській формі (таблетки та капсули).

На основі проведених досліджень, запропоновано розробити лікарський засіб на основі екстракту артишоку у формі таблеток методом прямого пресування.

Проведено дослідження технологічних властивостей екстракту артишоку та запропоновано склади модельних таблеток на основі екстракту артишоку та вугілля активованого. Здійснено обґрунтування вибору допоміжних речовин для одержання модельних таблеток методом прямого пресування.

Проведено оцінку фармако-технологічних показників якості таблеток та розроблено специфікацію на готові модельні таблетки.

На основі проведених досліджень для подальшого промислового виробництва запропоновано склад модельних таблеток №3, оскільки ньому міститься, окрім екстракту артишоку, що має жовчогінну, сечогінну, антиоксидантну та гепатопротекторну дії, ще й активоване вугілля, яке є добрим адсорбентом і може призводити до збільшення фармакологічної дії запропонованого модельного препарату. Застосування допоміжних речовин, а саме гідроксипропілцелюлози HL-11 як наповнювач та аеросилу і кальцію стеарату, які мають розпушувальні та змащувальні властивості, дозволяють одержувати таблетки методом прямого пресування.

Розроблено технологічну схему виробництва таблеток на основі сухого екстракту артишоку та наведено опис технологічного процесу виробництва, запропоновано методики контролю якості готового лікарського засобу.

Здійснено вибір та розроблено специфікацію обладнання, яке відповідає вимогам GMP та параметрам проведення технологічного процесу.

Запропонована система забезпечення якості продукції відповідно вимог GMP та система управління ризиками для одержання продукції належної якості.

Дипломна магістерська робота (проект) складається зі вступу, 3 розділів, висновків, списку використаних джерел (56 найменувань) та додатків. Загальний обсяг магістерської роботи (проекту) 68 сторінок

комп'ютерного тексту (без додатків). Додатків 2 на 20 стор, 4 рис., 6 табл., 1 формула.

Основні результати дипломної магістерської роботи:

- опубліковані у статті: Tarasenko Hanna, Pavliuk Yuliia. The Choice of excipients for tablets manufactured with direct compression method containing extractum cynare sicum // VII Международная научно-практическая конференция «Challenges in science of nowadays». -2020. – С. 1031-1033.
- апробовані на V Міжнародної науково-практичної інтернет – конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії»: Тарасенко Г.В., Павлюк Ю.В. Розробка лікарського засобу на основі екстракту артишоку у формі таблеток гепатопротекторної та холеретичної дії / Матеріали V Міжнародної науково-практичної інтернет – конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії», 26 листопада 2020 р. Х. : Вид-во НФаУ, 2020.- С. 359-366.

Ключові слова: сухий екстракт артишоку, захворювання печінки і жовчовивідних шляхів, цинарин, хлорогенова кислота, таблетки, технологія виробництва.