

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**імені О. О. БОГОМОЛЬЦЯ**  
**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ**  
Кафедра хімії ліків та лікарської токсикології

**ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**  
на тему «**ФІЗІОЛОГІЧНО ОБГРУНТОВАНІ ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ**  
**МОДЕЛІ ПОХІДНИХ БЕНЗІМІДАЗОЛУ *IN SILICO***»

Виконала: здобувачка вищої освіти 6 курсу, групи 1Б  
напряму підготовки (спеціальності)  
226 «Фармація, промислова фармація»  
226.1 Фармація  
Кунцова Маргарита Василівни

Керівник: к.ф.н., доцентка Нароха Віолетта Петрівна  
Рецензент: к.ф.н., проф. доцентка Афанасенко Ольга Вікторівна

**Київ – 2024 р.**

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОХІДНИХ БЕНЗІМІДАЗОЛУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	6
1.1. Фармакотерапевтичний потенціал .....	6
1.1.1 Протимікробна і протівірусна активності.....	7
1.1.2 Протиракова активність .....	12
1.1.3 Антидепресивна активність .....	14
1.1.4 Антигіпертензивна активність.....	16
1.1.5 Інгібітори протонної помпи .....	19
1.2. Фармакокінетична характеристика .....	21
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	25
2.1. Дизайн дослідження.....	25
2.2. Об'єкти досліджень.....	25
2.3. Програма для визначення фармакокінетичних параметрів .....	26
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ .....	28
3.1 Порівняння фармакокінетичних моделей кандесартану і телмісартану ...	28
3.2 Порівняння фармакокінетичних моделей омепразолу і пантопразолу .....	35
ВИСНОВКИ .....	43
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	44
SUMMARY .....	54

## ВСТУП

На сучасний день великий інтерес викликають гетероциклічні молекули серед хіміків-медиків, так як вони володіють рядом біологічних і фармакологічних дій, включаючи протисудомну, антибактеріальну, протигрибкову, противірусну та протиракову властивості [1].

Бензімідазол є конденсованим гетероциклом, що містить бензол та імідазол. Його похідні мають суттєве значення через широкий спектр фармакологічних активностей і входять до складу ряду терапевтичних засобів. Похідні бензімідазолу виявляють багато фармакологічних властивостей, таких як антигіпертензивна, протипухлинна [2], противірусна, протидіабетична, протимікробна. Фармакологічні дослідження показали, що ці молекули є досить ефективними проти різних штамів мікроорганізмів.

Дослідження *in silico* можна використовувати для прогнозування ефективності, токсичності і фармакокінетики препарату, заощаджуючи час і гроші протягом процесу розроблення лікарського засобу. Адже фармакокінетичні характеристики відіграють вирішальну роль у розумінні впливу препаратів на організм людини, забезпечуючи їх безпеку, ефективність і правильне використання в терапії. За допомогою комп'ютерних програм можна індивідуально підібрати для певного пацієнта оптимальний протокол введення препарату [3].

**Метою** роботи було побудувати *in silico* і порівняти між собою фізіологічно обґрунтовані фармакокінетичні моделі похідних бензімідазолу різних фармакотерапевтичних груп. Для цього були поставлені наступні **задачі**:

- 1) Побудувати та порівняти фармакокінетичні профілі двох похідних бензімідазолу з групи антигіпертензивних препаратів
- 2) Побудувати та порівняти фармакокінетичні профілі двох похідних бензімідазолу з групи інгібіторів протонної помпи
- 3) Порівняти отримані результати з експериментальними даними

**Об'єкт дослідження:** похідні бензімідазолу

**Предмет дослідження:** фармакокінетика похідних бензімідазолу

**Методи дослідження.** Фармакокінетичні моделі похідних бензімідазолу створювали за допомогою програмного забезпечення PK-Sim версії 11.2 розробник Open System Pharmacology від Bayer Technology Services (Лeverкузен, Німеччина) з використанням даних їх фізико-хімічних, біохімічних та фізіологічних параметрів. В якості об'єктів для дослідження з групи антигіпертензивних препаратів обрали телмісартан і кандесартан, а з групи інгібіторів протонної помпи – омепразол і пантопразол.

**Практичне значення отриманих результатів.** Отримані результати можуть стати основою для розробки фармакокінетичних моделей з метою прогнозування оптимальних режимів дозування для досягнення ефективності лікування при мінімізації побічних ефектів, враховуючи особливості фармакокінетики конкретного пацієнта.

**Наукова новизна.** Вперше було створено та порівняно фармакокінетичні моделі похідних бензімідазолу з групи антигіпертензивних препаратів (телмісартан і кандесартан) та з групи інгібіторів протонної помпи (омепразол і пантопразол).

**Апробація результатів дослідження.** Результати дослідження представлено на наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармацевт. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця, «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку» 19-20 груд. 2023 р. м. Київ

**Публікації:** Кунцова М.В., Нароха В.П. (2023) Фізіологічно обґрунтовані фармакокінетичні моделі похідних бензімідазолу *in silico*. Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармацевт. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця, 19-20 груд. 2023 р. м. Київ. С. 467

**Структура роботи:** 55 сторінок, 23 рисунки, джерел – 85.

## SUMMARY

**Marharyta Kuntsova**

Physiologically based pharmacokinetic models of benzimidazole derivatives  
*in silico*

**Department of Medicinal Chemistry and Toxicology**

**Scientific supervisor:** associate professor, PhD Violetta Narokha

**Keywords:** benzimidazole derivatives, pharmacokinetic models, PK-Sim

**Introduction.** Benzimidazole is a fused heterocycle containing benzene and imidazole. Its derivatives have a wide spectrum of pharmacological activity, including antihypertensive, antitumor, antiviral, antidiabetic, antimicrobial, and are part of modern therapeutic agents.

**Materials and methods.** Pharmacokinetic models of benzimidazole derivatives were created using the PK-Sim software version 11.2 by the Open System Pharmacology developer from Bayer Technology Services (Leverkusen, Germany) using the data of their physicochemical, biochemical and pharmacological parameters. Telmisartan and candesartan were selected from the group of antihypertensive drugs, and omeprazole and pantoprazole – from the group of proton pump inhibitors.

**Results.** Physiologically based models of antihypertensive drugs and proton pump inhibitors were constructed and compared, which predicted *in silico* the pharmacokinetic profile of the investigated compounds in their therapeutic doses in tablet dosage form.

As a result of this work it was, reflected that telmisartan has a longer half-life and a higher bioavailability index, due to which this drug has stronger antihypertensive effect than candesartan.