

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 обґрунтована фармакокінетична модель**
амброксолу *in silico*»

Виконала: здобувачка вищої освіти 5 курсу, групи 98Ф1А
напряму підготовки (спеціальності)

226 «Фармація, промислова фармація»

226.1 Фармація

Когут Катерина Леонідівна

Керівник: к.ф.н., доц. Нароха Віолетта Петрівна

Рецензент: д.м.н., проф. Ніженковська Ірина Володимирівна

Київ – 2024 рік

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	3
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ПЕРСПЕКТИВИ ФАРМАКОКІНЕТИЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ АМБРОКСОЛУ <i>IN SILICO</i> (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	8
1.1 Терапевтичний потенціал амброксолу.....	8
1.2 Фізико-хімічні, біохімічні та фізіологічні параметри амброксолу <i>in vivo</i> .	13
1.3 Комп'ютерні технології для фармакокінетичного моделювання.....	16
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	20
2.1 Дизайн експерименту.....	20
2.2 Програмне забезпечення та використані параметри.....	20
2.3 Обробка результатів.....	21
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ: ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ МОДЕЛІ АМБРОКСОЛУ	22
3.1 Пероральні ЛФ швидкого вивільнення (добові дози 60 мг, 90 мг та 120 мг)	22
3.2 Пероральна ЛФ пролонгованої дії (добова доза 75 мг).....	29
3.3 Пероральні ЛФ швидкого вивільнення (добові дози 15 мг, 22,5 мг та 30 мг)	32
3.4 ЛФ для внутрішньовенного введення (добова доза 30 мг/кг).....	35
ВИСНОВКИ	38
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	39
SUMMARY	42
ДОДАТКИ	44

ВСТУП

Актуальність дослідження. Амброксол, активний метаболіт бромгексину, широко використовується для лікування захворювань дихальних шляхів, що супроводжуються надмірною секрецією мокротиння, таких як простуда, гострий та хронічний бронхіт [1, 2]. Він має протизапальну, антиоксидантну та місцевоанестетичну дію та довгу історію використання, показав свою ефективність у полегшенні болю в горлі. Деяких вчених амброксол зацікавив своєю потенційною корисністю для лікування невропатичного болю [3] та хвороби Паркінсона [4]. Крім того, досліджуються механізм дії амброксолу при лікуванні COVID-19 [5]

У сучасному світі у фармацевтичному секторі спостерігається різке зростання попиту на персоналізовану медицину. Різноманітні унікальні ідеї та технології були запропоновані та реалізовані різними дослідниками для розробки та впровадження персоналізованих ліків і пристроїв, серед яких 3D принтери, що дозволяють створювати спеціалізовану лікарську форму з бажаними модифікаціями геометрії, які, у свою чергу, змінюють дозування продукту зі зменшенням побічних ефектів [6] технології великої мовної моделі, які дозволяють оптимізувати взаємодію медичного персоналу та пацієнтів з хронічними захворюваннями [7, 8] для впровадження підходу відповідального самолікування та фармацевтичної опіки тощо. Фізіологічно обумовлене фармакокінетичне моделювання лікарських засобів привертає увагу сучасних науковців через потенційну можливість індивідуального підбору дози та оптимізації комплексної фармакотерапії [9]. Крім цього, розробка ліків на основі моделей демонструє великі переваги у полегшенні їх створення. Фізіологічно заснована фармакокінетична модель є одним із потужних обчислювальних підходів, і вже відомо, що майбутнім фізіологічно заснованого фармакокінетичного моделювання є нова сфера віртуальної біоеквівалентності [10].

Метою роботи було побудувати фізіологічно обґрунтовану фармакокінетичну модель амброксолу *in silico*

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі **завдання:**

1. Відібрати режими дозування амброксолу різних лікарських форм та фізіологічні параметри пацієнта для симуляції
2. Створити фізіологічно обґрунтовані фармакокінетичні моделі
3. Порівняти отримані фармакокінетичні моделі з експериментальними даними

Об'єкт дослідження: амброксол

Предмет дослідження: фармакокінетика амброксолу

Методи дослідження. Фармакокінетичну модель амброксолу створювали за допомогою програмного забезпечення PK-Sim® версія 11.2 від Open System Pharmacology (розробник Bayer Technology Services, Leverkusen, Germany) з використанням літературних даних його фізико-хімічних, біохімічних та фармакологічних параметрів. Отриману модель порівнювали з експериментальними даними фармакокінетичних параметрів амброксолу.

Практичне значення отриманих результатів. Створені фармакокінетичні моделі дозволять оптимізувати режим дозування з врахуванням особливостей фізіології кожного окремого пацієнта та врахувати індивідуальні потреби для підвищення ефективності лікування та зменшення ризиків.

Наукова новизна. Вперше було створено фармакокінетичні моделі, які передбачили профіль амброксолу в плазмі після введення у вигляді пероральних лікарських форм швидкого та пролонгованого вивільнення, та в лікарській формі для внутрішньовенної інфузії залежно від протоколів введення препарату.

Апробація результатів дослідження. (додаток) Результати дослідження представлено на Міжнародній студентській науково-практичній конференції «Належні рішення для прогалин у фармації: відповідно до

Європейських пріоритетів», яка відбулась 23-24 листопада 2023 року у Львові, Україна, на базі Національного університету «Львівська політехніка».

Публікації: Нароха, В. П., & Когут, К. Л. (2023) Фізіологічно заснована фармакокінетична модель амброксолу *in silico*. Збірник наукових праць Міжнародна студентська науково-практична конференція «Належні рішення для прогалин у фармації відповідно до європейських пріоритетів» 23-24 листопада 2023. С.112

Структура роботи: 44 сторінки, 2 таблиці, 22 рисунки, джерел - 29.

SUMMARY

Kohut Kateryna

A PHYSIOLOGICALLY BASED PHARMACOKINETIC MODEL OF
AMBROXOL *IN SILICO*

Department of Medicinal Chemistry and Toxicology

Scientific supervisor: associate professor, PhD Violetta Narokha

Keywords: ambroxol, physiologically based pharmacokinetic model

Introduction. Ambroxol, an active metabolite of bromhexine, is widely used to treat respiratory tract diseases accompanied by excessive sputum secretion, such as colds, acute and chronic bronchitis. Physiologically based pharmacokinetic modeling of drugs attracts the attention of modern scientists due to the potential possibility of individual dose selection and optimization of complex pharmacotherapy.

Materials and methods. The pharmacokinetic model of ambroxol was created using the software PK-Sim version 11.2 from Open System Pharmacology (developer Bayer Technology Services, Leverkusen, Germany) using literature data of its physicochemical, biochemical and pharmacological parameters. The obtained models were compared with the experimental data of the pharmacokinetic parameters of ambroxol.

Results. A predicted physiologically based model of ambroxol predicted the pharmacokinetic profile of the compound in doses of 60.0 mg/day, 90.0 mg/day, and 120.0 mg/day in the rapid and sustained release dosage form in the plasma for adults. A predicted physiologically based model of ambroxol predicted the pharmacokinetic profile of the compound in doses of 15.0 mg/day, 22.5.0 mg/day, and 30.0 mg/day in the rapid release dosage form in the plasma for children and 30.0 mg/day for infusion for infants.

Conclusions. Due to the great variability of literature data on the pharmacokinetic parameters of different dosage forms of ambroxol, the obtained model requires further validation and extrapolation. It is advisable to improve the

model taking into account the interaction of ambroxol with other drugs for the gradual introduction of an individualized approach and optimization of pharmacotherapy of diseases of the respiratory system