

ДЕПАРТАМЕНТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ ДЕРЖАВНОЇ АДМІНІСТРАЦІЇ
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ:
КАФЕДРА ОРГАНІЗАЦІЇ ТА ЕКОНОМІКИ ФАРМАЦІЇ І ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ
КАФЕДРА ФАРМАЦІЇ
КАФЕДРА ХІМІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКА ОБЛАСНА АПТЕЧНА АСОЦІАЦІЯ



МАТЕРІАЛИ

*Науково-практичної дистанційної конференції
з міжнародною участю*

«СУЧАСНІ НАПРЯМКИ УДОСКОНАЛЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НАСЕЛЕННЯ: ВІД РОЗРОБКИ ДО ВИКОРИСТАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПРИРОДНОГО І СИНТЕТИЧНОГО ПОХОДЖЕННЯ»,

*присвяченої 75-й річниці Університету та 20-й річниці
створення фармацевтичного факультету*



19-20 травня 2020 р.
Івано-Франківськ

ДЕПАРТАМЕНТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ ДЕРЖАВНОЇ АДМІНІСТРАЦІЇ
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ:
КАФЕДРА ОРГАНІЗАЦІЇ ТА ЕКОНОМІКИ ФАРМАЦІЇ І ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ
КАФЕДРА ФАРМАЦІЇ
КАФЕДРА ХІМІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКА ОБЛАСНА АПТЕЧНА АСОЦІАЦІЯ

МАТЕРІАЛИ

*Науково-практичної дистанційної конференції
з міжнародною участю*

**«СУЧАСНІ НАПРЯМКИ УДОСКОНАЛЕННЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ
НАСЕЛЕННЯ: ВІД РОЗРОБКИ ДО
ВИКОРИСТАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
ПРИРОДНОГО І СИНТЕТИЧНОГО
ПОХОДЖЕННЯ»,**

*присвяченої 75-й річниці Університету та 20-й річниці
створення фармацевтичного факультету*

19-20 травня 2020 р.

Івано-Франківськ

Таблиця 1.

Протизапальна активність 5-[3,5-біс-(4-хлорофеніл)-4,5-дигідропіразол-1-ілметилен]-2-тіоксо-4-тіазолідинону *in vivo* (формалінова модель)

Сполуки, дози / Часові межі	Приріст набряку (%) по відношенню до інтактних тварин			
	4 години	24 години	72 години	120 години
Формалін 2%, 0.1 мл	121.6 ± 8,04	110.35 ± 7.12	91.16 ± 6.28	73.15 ± 6.33
Сполука 50 мг/кг	85.0 ± 7.15	74.6 ± 6.43	54.3 ± 4.86	40.18 ± 3.24
	Гальмування набряку (%) по відношенню до модельної патології			
	30.1	32.4	40.4	45.1
Диклофенак, 8 мг/кг	68.7 ± 5.31	63.75 ± 5.43	45.42 ± 2.58	35.85 ± 2.95
	Гальмування набряку (%) по відношенню до модельної патології			
	43.5	42.2	50.1	38.3

Слід відзначити, що найвища протизапальна активність 45.1% спостерігалася за 120 год порівняно з диклофенаком натрію в однакових умовах. У період від 4 год до 72 год антиексудативна активність сполуки була дещо нижчою, ніж у диклофенаку натрію.

Таким чином, 5-[3,5-біс-(4-хлорофеніл)-4,5-дигідропіразол-1-ілметилен]-2-тіоксо-4-тіазолідинон проявляє багатообіцяючу протизапальну активність у моделі хронічного запального процесу, що дає підстави для більш поглибленого вивчення зазначеної сполуки як потенційного нестероїдного протизапального лікарського засобу.

ВПЛИВ ДЕКАМЕТОКСИНУ НА АКТИВНІСТЬ ЕНЗИМІВ АРГІНАЗО-НО-СИНТАЗНОЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ ЛІМФОЦИТІВ КРОВІ

Коваленко І.В., Онуфрович О.К., Воробець З.Д.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
iryyna0012@gmail.com

Відомо, що декаметоксин ([1,10-декаметилен-біс (N, N - диметилментоксикарбонілметил) аммоніюдихлорид]) володіє широким спектром протимікробної дії на грампозитивні (стафілокок, стрептокок, пневмокок) та грамнегативні (гонокок, менінгокок) бактерії, найпростіші, гриби роду *Candida*, хламідії, віруси тощо. На основі нього зараз в Україні виготовляється і зареєстровано 13 інших медичних препаратів. Оскільки декаметоксин є поверхнево-активною речовиною, він змінює проникність мембрани мікробної клітини, що призводить до деструкції та загибелі мікроорганізмів і цим визначається його основна бактерицидна дія. Хоча фармакокінетика декаметоксину практично не досліджена, однак, можна припустити, що, оскільки, він володіє гідрофільними та ліпофільними властивостями, через ранові поверхні, слизові оболонки, шкіру тощо може проникати в клітини, кров, розноситись кров'ю до різних органів і тканин і, таким чином, спричиняти різноманітні біохімічні ефекти, зокрема щодо регуляторних NO-синтазної та антиоксидантної систем клітин. У цьому плані біологічна дія декаметоксину практично не досліджена.

Виходячи з цього метою роботи було з'ясування стану аргіназо-NO-синтазної та глутатіонової антиоксидантної систем у лімфоцитах крові за дії декаметоксину.

Лімфоцити периферичної крові виділяли із свіжо отриманої гепаринізованої крові клінічно здорових жінок у градієнті густини фікол-тріумбразу ($\rho = 1,08 \text{ г/см}^3$). У лімфоцитах визначали активність аргінази, конститутивної та індукційної ізоформи NO-синтази, а також активності ензимів системи глутатіону.

Показано, що декаметоксин дозозалежно (10^{-5} – 10^{-2} М) призводить до зростання аргіназної активності лімфоцитів крові. При 10^{-2} М його концентрації аргіназна активність зростала в 1,4 раза щодо контрольних значень. Активність конститутивної ізоформи NO-синтази в контролі складала ($71,4 \pm 6,9$), а активність індукційної ізоформи ($1,58 \pm 0,18$) нмоль NADPH(H^+)/хв·мг протеїну. За дії декаметоксину в концентрації 10^{-5} М активність cNOS знижувалась в 1,25 раза, а активність iNOS зростала в 10,8 раза. Одночасно декаметоксин у високих концентраціях (10^{-3} – 10^{-2} М) призводить до зростання в лімфоцитах крові ензиматичних активностей глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази та глутатіонS-трансферази, практично не впливаючи при цьому на стан пероксидації ліпідів. Вивчені кінетичні властивості даних ензиматичних реакцій.

Таким чином, встановлено, що антисептик декаметоксин суттєво впливає на регуляторні механізми лімфоцитів крові. Стимулює активність аргінази та інгібує активність конститутивної ізоформи NO-синтази із одночасною активацією індукційної ізоформи NO-синтази. Також активує всі ензими глутатіонової системи антиоксидантного захисту.

ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА ГОТОВОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ МЕТФОРМІНУ У ДОЗУВАННЯХ 500 МГ, 850 МГ ТА 1000 МГ

Коляда В.В., Коновалова Л.В., Юхта Л.О.

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

АТ «Київський вітамінний завод», Київ

koljada@vitamin.com.ua

Вступ: фармацевтична розробка препарату метформіну у дозуваннях 500 мг, 850 мг та 1000 мг з метою подальшої реєстрації в Україні.

Основна частина: основні підходи до фармацевтичної розробки готового лікарського засобу, активною речовиною якого є метформінгидрохлорид у 3-х дозуваннях: 500 мг, 850 мг та 1000 мг. Проведена фармацевтична розробка використана для проведення державної реєстрації вказаних лікарських засобів з метою подальшого їх виведення на ринок України.

Частиною фармацевтичної розробки є проведення дослідження щодо встановлення еквівалентності досліджуваного лікарського засобу до референту. У даному випадку, були проведені клінічні дослідження, як доказ біоеквівалентності досліджуваного лікарських засобів метформіну, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 1000 мг і Глюкофаж, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 1000 мг виробництва «Мерк СЛ», Іспанія в умовах *in vivo*.

Додаткові дозування 500 мг та 850 мг представлені до реєстрації на підставі досліджень *in vitro* шляхом порівняння профілів розчинення препаратів відповідно до вимог Настанови СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2018 «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності», а саме теза, що без проведення клінічних досліджень *in vivo* слід оцінити лінійність фармакокінетики активної речовини на підставі всіх доступних для загального користування опублікованих даних, що стосуються пропорційності дозування.

Для надання даних щодо лінійності були опрацьовані літературні джерела. Завдячуючи опублікованим науковим даним вдалось встановити, що активна речовина метформін має лінійність у діапазоні від 500 мг до 1500 мг. Підтвердженням є дані досліджень Tucker G.T., Casey C., Phillips P.J. et al щодо розрахунків фармакокінетичної пропорційності дозувань метформіну 500 мг і 1500 мг, AUC_{0-24} для таблеток 500 мг і 1500 мг

дорівнюють відповідно 6,71 мкг/мл/год та 18,40 мкг/мл/год. Автори надають розрахунки, що різниця між скоригованими відносно дози середніми AUC при порівнянні дозування 1500 мг і дозування 500 мг становить мінус 8,59% (при прийомі високого дозування 1500 мг біодоступність метформіну є нижчою на 8,59% порівняно з дозуванням 500 мг). Приведені дані дозволяють стверджувати, що фармакокінетика метформіну в діапазоні доз 500÷1500 мг є лінійною (значення «мінус 8,59%» входить у межі, які визначені Настановою: «± 25%»).

Дане ствердження ґрунтується на положеннях Настанови СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2018: «...фармакокінетика вважається лінійною, якщо різниця між відкоригованими відносно дози середніми AUC при порівнянні досліджуваного дозування, тобто дозування, що планується для дослідження біоеквівалентності, і дозування, для якого розглядається можливість не проводити дослідження еквівалентності *in vivo*, становить не більше 25 %. ... Лінійність підтверджується, якщо відмінності між скоригованими відносно дози AUC знаходяться в межах ± 25%».

Дані щодо лінійності метформіну у діапазоні 500÷1500 мг підтверджують і результати інших досліджень.

Проведення аналізу наступного діапазону терапевтичних доз метформіну від 850 мг до 2550 мг (дослідження SambolN.C., ChiangJ., O'ConnerM/ etal), AUC_{0-∞} для таблеток 850 мг і 2550 мг дорівнюють відповідно 12,23 мкг/мл/год та 8,13 мкг/мл/год. Автори привели дані щодо розрахунку співвідношення (у %) нормованих значень AUC_{0-t}, які складають 22,16%. Різниця між скоригованими відносно дози середніми AUC при порівнянні дозування 1500 мг і дозування 500 мг становить мінус 77,84% (при прийомі високого дозування 2550 мг біодоступність метформіну є нижчою на 77,84% порівняно з дозуванням 850 мг). Приведені дані дозволяють стверджувати, що фармакокінетика метформіну в діапазоні доз 850÷2550 мг є нелінійною (значення «мінус 77,84%» не входить у межі, які визначені Настановою: «± 25%»).

На сайті USFDA опублікована інформація щодо значень AUC метформіну при його однократному прийомі в дозах свідчить, що AUC для дозувань 500, 1000, 1500 і 2500 мг складає відповідно 3501, 6705, 9299 і 14161 нг/мл/год. Проведені розрахунки показують, що різниці між скоригованими відносно дози (500 мг) значення AUC складають: для 1000 мг – мінус 4,24%, для 1500 мг – мінус 11,47% та для 2500 мг – мінус 19,1%. Таким чином, біодоступність метформіну поступово знижується від дози 500 мг до 2500 мг, але в діапазоні 500-1000 мг – лише на 4,24% (вказані дані підтверджують висновок, який було зроблено стосовно діапазонів лінійності/не лінійності метформіну).

Відповідно до рекомендацій USFDA щодо вивчення біоеквівалентності лікарських засобів метформіну в таблетках негайного вивільнення, до дослідження *in vivo* рекомендується дозування 1000 мг, тоді як для дозувань 500 мг і 850 мг є прийнятним доказ еквівалентності *in vitro* (тест «Розчинення»), якщо виконуються загальні вимоги.

Висновки: Наведені вище фармакокінетичні дані та розрахунки свідчать, що в діапазоні дозувань метформіну від 500 мг до 1000 мг відмінності між скоригованими відносно дози значення AUC знаходяться в межах ± 25%, що у відповідності вимог Настанови СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2018 свідчить про лінійність фармакокінетики метформіну в цьому діапазоні дозувань та є підставою для відмови від проведення дослідження еквівалентності *in vivo* для додаткових дозувань препарату, активною речовиною якого є метформін, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг та 850 мг.

Вказане ствердження дозволяє подавати на реєстрацію 3 дозування (500 мг, 850 мг та 1000 мг) за умови позитивного висновку щодо біоеквівалентності для дозування 1000 мг.

ОЦІНКА КОРЕКТНОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ АНАЛІЗУ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ГЛЮКОЗИ В РОЗЧИНАХ ДЛЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ

Леонт'єв Д.А.¹, Гудзь Н.І.^{2*}, Воловик Н.В.¹, Кобець Г.В.¹, Гризодуб О.І.¹

¹Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», м. Харків

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

* natali_gudz@ukr.net

Глюкозовмісні розчини для перитонеального діалізу (ПД) застосовуються для лікування термінальної стадії ниркової недостатності. Кількісне визначення глюкози є одним з важливих показників якості цих розчинів. Відповідно до сучасної концепції забезпечення якості, коректність результатів методик кількісного визначення забезпечується прийнятним значенням їх невизначеності, що має бути продемонстровано в процесі валідації методики. У 2000 р. Європейська фармакопея (ЄФ) запропонувала процедуру валідації для титриметричних методів, яка застосовується тільки для субстанцій, а у 2009 р. Державною фармакопеею України (ДФУ) була запропонована процедура валідації для готових лікарських засобів.

Монографія на розчини для ПД з'явилася в 3-му виданні ЄФ (1997 р). Методика кількісного визначення глюкози (допуски відхилення для кількісного вмісту $\pm 5\%$) без змін увійшла в поточне видання ЄФ, з чого можна припустити, що невизначеність результатів аналізу не була оцінена. Ця методика базується на редоксиметричному титруванні реакційної суміші натрію тіосульфатом після реакції глюкози з мідно-цитратним розчином у лужному середовищі при нагріванні. В основі методики лежить замісникове титрування (титрування йоду, який виділився після взаємодії надлишку міді (II) цитрату з калію йодидом). Методика є досить складною, трудомісткою і часозатратною; вона також використовує елементи підвищеної небезпеки (кип'ятіння зі зворотним холодильником, використання сірчаної кислоти 25% м/м).

При виконанні досліджень з апробації методики кількісного визначення глюкози під час розробки складу і технології розчинів для ПД були виявлені проблеми з отримання коректних результатів аналізу, що може бути пов'язано як з проблемою відтворення методики в лабораторії, так і некоректністю самої методики. Для проведення коригувальних дій у першому випадку необхідно організувати навчання персоналу, у другому випадку може бути необхідним додатково стандартизувати методику (ввести в національну частину ДФУ доповнення до методики ЄФ), або ж розробити, валідувати і ввести в ДФУ альтернативну методику.

Метою нашої роботи була експериментальна перевірка коректності результатів аналізуза методикою ЄФ, використовуючи підхід ДФУ до валідації методик кількісного визначення в готових лікарських засобах з метою прийняття рішення щодо необхідних коригувальних дій.

Для 9 модельних розчинів з концентраціями, рівномірно розташованими в діапазоні від 80% до 120% від номінальної концентрації глюкози, були досліджені правильність і прецизійність. Лінійність не визначалася, тому що в методиці задана калібрувальна функція. Результати досліджень наведені в таблиці нижче.

Таблиця. Результати вивчення правильності та прецизійності методики ЄФ кількісного визначення глюкози у розчинах для ПД

C, %	80	85	90	95	100	105	110	115	120
100%–Z _i	2,94	-2,01	0,83	0,03	-0,09	-0,98	-2,06	-2,76	1,82

C, % – концентрація глюкози, у % від номінального значення; 100%–Z – відхилення значення «знайдено/введено» (Z) від 100%.

У результаті проведених досліджень встановлено, що методика має прийнятну правильність ($|Z_{mean}-100\%| = 0,25\%$; критерій прийнятності $\leq 0,51\%$). Прогнозовані вимоги