

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА АНАЛІТИЧНОЇ, ФІЗИЧНОЇ ТА КОЛОЇДНОЇ ХІМІЇ

КВАЛІФІКАЦІЙНА ВИПУСКНА РОБОТА

**на тему «Фізико-хімічні та фармакологічні властивості левотироксину
натрію як лікарського засобу замісної терапії при гіпотиреозі»**

Виконала: здобувачка вищої освіти
6 курсу групи 1084А
напряму підготовки 22 «Охорона здоров'я»
спеціальності 226 «Фармація, промислова
фармація» Освітньої програми «Фармація»
Чала Софія Кирилівна

Керівник: доцентка кафедри аналітичної,
фізичної та колоїдної хімії НМУ імені
О.О. Богомольця, кандидат хімічних наук,
доцентка Е.Г. Привалко

Рецензент: професор кафедри хімії ліків та
лікарської токсикології НМУ імені
О.О. Богомольця, доктор фармацевтичних наук,
кандидат хімічних наук, професор
О.В. Вельчинська

КИЇВ-2026

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, скорочень і термінів	3
Вступ.....	5
Розділ 1.	
1.1. Літературний огляд	10
1.2. Аналіз клініко-фармакологічних і регуляторно-фармакопейних аспектів левотироксину натрію	12
Розділ 2.	
2.1. Результати та їх обговорення.....	15
2.2. Структурно-функціональні характеристики LT4	15
2.3. Фармакокінетика та фактори, що можуть впливати на ефективність дії LT4	17
2.4. Регуляторно-фармакопейні аспекти щодо лікарських засобів із діючою речовиною левотироксин натрію.....	19
2.5. Хронологія розвитку препаратів левотироксину натрію та еволюцію контролю їх якості	20
2.6. Чинні фармакопейні стандарти та регуляторні вимоги щодо контролю якості препаратів LT4	23
2.7. Основні фізичні та хімічні властивості левотироксину натрію	28
2.8. Основи синтезу левотироксину натрію	31
2.9. Аспекти контролю якості під час синтезу	35
Розділ 3.	
3.1. Міжбрендова варіабельність левотироксину натрію як NTI-препарату: аналітичні критерії прийнятності та клінічна релевантність	37
3.2. Фармакопейні підходи до гармонізації специфікацій для активної фармацевтичної субстанції LT4	38
3.3. Чинники міжбрендової та міжсерійної варіабельності левотироксину натрію.....	40
3.4. Клінічна релевантність варіабельності LT4	41
Висновки	43
Список літератури	45
Додатки.....	48
Анотація англійською мовою (Summary)	50

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

- ALCOA+ - принципи забезпечення цілісності даних: атрибутивність, читабельність, своєчасність, оригінальність, точність, повнота та узгодженість
- API - активний фармацевтичний інгредієнт (active pharmaceutical ingredient)
- BE - біоеквівалентність (bioequivalence)
- BP - British Pharmacopoeia (Британська фармакопея)
- SAPA - коригувальні та попереджувальні дії (corrective and preventive actions)
- CPP - критичні параметри процесу (critical process parameters)
- CQA - критичні показники якості (critical quality attributes)
- DoE - дизайн експерименту (design of experiments)
- ДФУ - Державна Фармакопея України
- EMA - European Medicines Agency (Європейське агентство з лікарських засобів)
- FDA - Food and Drug Administration (Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США)
- FT-IR/ІЧ - інфрачервона спектроскопія (Fourier-transform infrared spectroscopy)
- GxP - належні практики - узагальнено (GLP/GCP/GMP)
- HPLC/ВЕРХ - вискоекспресна рідинна хроматографія (high-performance liquid chromatography)
- IVIVC/IVIVR - in vitro–in vivo кореляція/відтворюваність
- KF - титрування за Карлом Фішером (Karl Fischer titration)
- LC–MS - рідинна хроматографія з мас-спектрометрією (liquid chromatography–mass spectrometry)
- ЛКЯ - лабораторія контролю якості
- LT4 - левотироксин (Т4) у формі натрієвої солі

NTI - препарат з вузьким терапевтичним індексом (narrow therapeutic index)

PDE - допустима добова експозиція (permitted daily exposure)

QbD - побудова якості на етапі розроблення (quality by design)

QTPP - цільовий профіль якості продукту (quality target product profile)

RSD - відносне стандартне відхилення (relative standard deviation)

SLS (НЛС) - натрію лаурилсульфат (sodium lauryl sulfate)

SULT - сульфотрансфераза (sulfotransferase)

T3 / T3 - трийодтиронін

T4 / T4 - тироксин

TR α /TR β - тиреоїдні рецептори альфа/бета (thyroid hormone receptors α/β)

ТТГ - тиреотропний гормон (TSH)

вТ4 - вільний тироксин (free T4)

USP–NF - United States Pharmacopeia – National Formulary

UV-Vis / УФ-Vis - ультрафіолет-видима спектрофотометрія (ultraviolet–visible)

Ph. Eur. - Європейська Фармакопея (European Pharmacopoeia)

BP (Ph. Eur. harmonized) - Британська фармакопея (гармонізовані статті)

ВСТУП

Актуальність теми. Гіпотиреоз є одним із найпоширеніших ендокринних розладів, що супроводжується дефіцитом тиреоїдних гормонів і характеризується мультисистемними наслідками: від зниження базального метаболізму й терморегуляції до когнітивних порушень, дисліпідемії та серцево-судинного ризику. Стандартом фармакотерапії протягом останніх десятиліть є левотироксин натрію (LT4) - натрієва сіль лівообертового ізомеру тироксину, структурного аналога природного T4, який у периферичних тканинах перетворюється на активний T3 за участю дейодиназ (DIO1/2/3). Висока ефективність LT4 як замісної терапії поєднується з вимогами до точності дозування, передбачуваності абсорбції та стабільності, оскільки препарат належить до групи з вузьким терапевтичним індексом (NTI).

Незважаючи на очевидну клінічну доцільність LT4, повноцінна реалізація терапевтичного потенціалу залежить від низки взаємопов'язаних чинників, які охоплюють фізико-хімічні властивості субстанції (поліморфізм, рН-залежна іонізація, схильність до адсорбції), біофармацевтичні аспекти (розчинення, пермеабельність, вплив допоміжних речовин), технологічні рішення (вибір процесу та пакування), а також валідовані аналітичні методи контролю якості (ВЕРХ/LC-MS, дискримінантні методики розчинення). Для запобігання клінічно значущим флуктуаціям експозиції регуляторні органи та фармакопеї висувають посилені вимоги до біоеквівалентності, специфікацій і стабільності LT4-продуктів, а також наголошують на обережності при взаємозамінах між брендами/формами.

Кваліфікаційна випускна робота присвячена системному огляду фізико-хімічних, аналітичних і фармакологічних властивостей левотироксину натрію та узгодженню вимог фармакопей і регуляторних органів до субстанції й готових лікарських форм з урахуванням його застосування як лікарського засобу замісної терапії при гіпотиреозі. У роботі розкрито взаємозв'язок між структурно-хімічними особливостями молекули (поліморфізм, рН-залежна

іонізація, зв'язування з білками), біофармацевтикою (розчинення, пермеабельність, IVIVR), технологією виготовлення (CPP/CMA, QbD), стратегією контролю якості (CQA, домішки, стабільність, пакування) та клінічною еквівалентністю NTI-препарату.

Актуальність теми для фармацевтичної науки і практики зумовлена необхідністю комплексного, міждисциплінарного підходу до розроблення, валідації та рутинного контролю якості левотироксину натрію з урахуванням його NTI-статусу і чутливості до формуляційних та процесних чинників. Для клінічної фармації це означає, що хімічні й аналітичні параметри безпосередньо транслюються у клінічні результати (контроль ТТГ/вТ4, симптоматика, профіль безпеки), а для виробника - що QbD-підхід, життєвий цикл методик (ICH Q14) і керування ризиками (ICH Q9/Q10) забезпечують передбачуваність якості впродовж життєвого циклу продукту.

Мета роботи: виконати комплексний огляд фізико-хімічних, аналітичних, біофармацевтичних і фармакологічних аспектів левотироксину натрію з позицій якості, безпеки та ефективності як лікарського засобу замісної терапії при гіпотиреозі; узагальнити регуляторні вимоги та сформулювати практично застосовні аналітичні та технологічні орієнтири для академічної й виробничої практики.

Завдання дослідження:

(1) систематизувати фізико-хімічні властивості LT4 і їхній вплив на аналітичні методи та біофармацевтику; (2) узагальнити механізми дії, фармакокінетику та клінічні алгоритми корекції дози з урахуванням особливих груп; (3) порівняти лікарські форми й визначити критичні атрибути якості (CQA) та процесу (CPP) у контексті QbD; (4) окреслити валідовані аналітичні підходи (ВЕРХ/LC-MS, розчинення, робастність) і принципи життєвого циклу методик (ICH Q14); (5) узгодити фармакопейні/регуляторні вимоги, релевантні NTI-статусу LT4, із клінічними задачами замісної терапії.

Об'єкт дослідження - левотироксин натрію як активна фармацевтична субстанція та складова різних лікарських форм.

Предмет дослідження - сукупність фізико-хімічних, аналітичних, біофармацевтичних і регуляторних характеристик, що визначають якість та клінічну еквівалентність LT4-препаратів.

Методи дослідження: аналітичний огляд та критичний аналіз наукових наукових публікацій і керівництв (ICH Q-серії, Ph. Eur./USP/ВР/ДФУ, рекомендації ЕМА/FDA), порівняльний аналіз фармакопейних вимог, узагальнення аналітичних підходів (ВЕРХ/LC–MS, ідентифікаційні методи, валідація за ICH Q2(R2), аналітичний життєвий цикл за ICH Q14), синтез доказів фармакодинаміки/фармакокінетики ($TR\alpha/\beta$, DIO1/2/3, транспорт MCT8/OATP1C1), а також порівняльний огляд лікарських форм і біоеквівалентності, оцінка ризиків і контрольних стратегій для NTI-препарату.

Новизна та значення одержаних результатів:

Представлені в роботі узагальнення формують практично орієнтований рамковий опис для препаратів левотироксину натрію з вузьким терапевтичним інтервалом (NTI-препарат) і можуть бути безпосередньо використані у навчальному процесі кафедри аналітичної, фізичної та колоїдної хімії, у фармацевтичних виробництвах і випробувальних лабораторіях. Запропоновано цілісний підхід до валідації та рутинного контролю якості, який поєднує багатосередовищні випробування розчинення за чутливих умов, валідовані хроматографічні методики, оцінювання твердого стану/гідратованості та тренд-аналіз домішок і вмісту протягом терміну придатності. Окреслено алгоритм оцінювання взаємозаміни лікарських форм з урахуванням міжбрендової та міжсерійної варіабельності та визначено мінімальні вимоги до супровідного моніторингу тиреоїдного статусу після заміни. Показано причинно-наслідковий зв'язок між вибором допоміжних речовин, параметрами процесу та характеристиками пакування і відтворюваністю експозиції (всмоктування, профіль розчинення,

стабільність), що безпосередньо впливає на клінічний результат замісної терапії. Практична цінність результатів полягає у можливості інтегрувати їх у стандартні операційні процедури для розробки й контролю якості, у критерії внутрішньолабораторної придатності системи та у ризик-орієнтовані рішення щодо міжбрендових переходів, спрямовані на забезпечення сталої, відтворюваної якості LT4 і прогнозованої клінічної відповіді.

Наукова новизна дослідження:

У межах виконання дослідження на тему «Фізико-хімічні та фармакологічні властивості левотироксину натрію як лікарського засобу замісної терапії при гіпотиреозі» досягнуто методологічної новизни, релевантної практичним потребам фармацевтичної галузі, зокрема:

- (1) систематизовано фізико-хімічні особливості левотироксину натрію з акцентом на гідратований стан і твердофазні аспекти як критичні атрибути якості, що прямо впливають на розчинення та відтворюваність кількісного визначення;
- (2) інтегровано підходи контролю якості для препаратів із вузьким терапевтичним інтервалом: поєднання багатосередовищних випробувань розчинення за чутливих умов, валідованих хроматографічних методик і тренд-аналізу домішок та вмісту протягом терміну придатності;
- (3) запропоновано рамку QbD-інтерпретації для LT4 (зв'язок між CQA, CPP і стратегією контролю), що пов'язує лабораторні метрики з очікуваними зсувами ТТГ і клінічною релевантністю можливих переходів між брендами;
- (4) зведено регуляторно-фармакопейні вимоги (включно з наслідками рішення FDA 1997 року та сучасними продукт-специфічними настановами) у придатний до практики алгоритм оцінювання змін рецептури/процесу;
- (5) наведено огляд синтетичних підходів з фокусом на контроль гідратованості, енантіомерної чистоти та залишкових металів/розчинників, що може слугувати базою для ризик-орієнтованого нагляду за субстанцією й готовими формами в рамках гармонізованих специфікацій;

(6) запропоновано ризик-орієнтований підхід до управління переходами між брендами/серіями з прив'язкою аналітичних відхилень до очікуваного зсуву ТТГ і вікон контролю після switch;

(7) окреслено освітні матеріали для фармацевтів і лікарів щодо забезпечення консистентності терапії та інформування пацієнтів щодо властивостей та особливостей левотироксину натрію як лікарського засобу замісної терапії при гіпотиреозі.

Апробація результатів дослідження: за результатами роботи було надруковано 1 статтю в фаховому журналі категорії «Б» (Додаток 1) та 1 публікацію у збірнику матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю (Додаток 2).

Публікації результатів дослідження:

1. Чала С.К., Привалко Е.Г. (2025). Клініко-фармакологічні особливості застосування левотироксину натрію у замісній терапії гіпотиреозу. *Перспективи та інновації науки (Серія «Медицина»)*, 12(58), 3022–3035. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-12\(58\)-3022-3035](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-12(58)-3022-3035) (категорія «Б»)
2. Чала С.К., Привалко Е.Г. (2026). Міжбрендова варіабельність левотироксину натрію як NTI-препарату: аналітичні критерії прийнятності та клінічна релевантність. *PLANTA+. Наука, Практика та Освіта: матеріали VI науково-практичної конференції з міжнародною участю (Київ, 23 січня 2026 р.)*. Київ: Паливода А.В., 2026. Т.1. 311 с. С. 261-264.

Структура роботи: кваліфікаційна робота має вступ, три розділи, висновки, список використаних джерел, додатки та анотацію. Загальний обсяг становить 51 сторінки друкованого тексту, включно з 3 ілюстративними таблицями та 1 рисунком. Кількість використаних літературних джерел - понад 17 найменувань.

Розділ 1

1.1. Літературний огляд

Левотироксин натрію (L-тироксин, синтетичний аналог ендогенного тироксину, LT4) є лікарським засобом першої лінії для замісної терапії гіпотиреозу, що підтверджено міжнародними настановами та включенням до переліків життєво необхідних препаратів [1–3]. Поширеність гіпотиреозу у загальній популяції коливається за даними епідеміологічних досліджень від 0,2–2% для маніфестної форми до 4–10% для субклінічної, залежно від віку, статі та йодного забезпечення регіону; при цьому у жінок середнього та старшого віку частота суттєво вища [2,4]. Клінічне значення проблеми виходить за межі ендокринології, оскільки нелікований або недостатньо контрольований гіпотиреоз асоціюється з погіршенням якості життя, дисліпідемією, підвищенням серцево-судинного ризику, когнітивними та репродуктивними порушеннями, що обумовлює високу медико-соціальну та фармакоеконімічну значущість адекватної замісної терапії [3,5]. Тому об'єктом представленого дослідження обрана замісна терапія гіпотиреозу левотироксином натрію у дорослих і дітей, а відповідним предметом дослідження - фізико-хімічні та фармакологічні властивості препарату, що визначають ефективність, безпеку та відтворюваність клінічних результатів.

Аналіз досліджень щодо моніторингу ефективності замісної терапії. Порівняння левотироксину натрію (код H03AA01 у системі Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) класифікації ВООЗ) з ендогенним тироксином базується на тому, що молекула LT4 у складі препарату є хімічно ідентичною людському ендогенному L-тироксину (тетраїодтироніну, T4), який синтезує щитоподібна залоза; різниця полягає лише у фармацевтичній формі - це натрієва сіль феноляту LT4, що полегшує виготовлення та точне дозування без зміни структури самої молекули гормону. Проте фармакокінетика готових лікарських форм визначається не лише активною речовиною, а й матрицею

допоміжних компонентів, кислотно-основними властивостями та умовами прийому.

Розчинність LT4 зростає в лужному середовищі тонкої кишки, тоді як у шлунку вона обмежена; через це біодоступність варіює приблизно в межах 60–80% і залежить від складу таблетки, технології виробництва та прийому з їжею [3,7–9]. Адсорбенти шлунково-кишкового тракту, солі заліза й кальцію, смоли, інгібітори протонної помпи, а також гіпо- чи ахлоргідрія знижують абсорбцію; тому рекомендовано прийом натще, запивання водою та рознесення в часі з потенційно взаємодіючими препаратами щонайменше на 3–4 години [2,3,7]. М'які капсули та пероральні розчини можуть зменшувати варіабельність абсорбції у хворих із порушеною кислотністю або поліпрагмазією, однак навіть за використання цих форм міжпрепаратна взаємозамінність залишається обмеженою для препарату з вузьким терапевтичним інтервалом [3,8,9].

Клінічний моніторинг ефективності замісної терапії виконується насамперед за варіацією показників рівня тиреотропного гормону (ТТГ). Цільовий діапазон ТТГ коригують залежно від віку, вагітності та супутньої патології, а оцінку проводять через 6–8 тижнів після зміни дози - це відповідає приблизно чотирьом–п'яти періодам напіввиведення T4 і часу до нової рівноваги осі гіпоталамус–гіпофіз–щитоподібна залоза [4,5].

У настанові NICE NG145 (National Institute for Health and Care Excellence, “Thyroid disease: assessment and management,” розд. 1.4) прямо рекомендовано призначати левотироксин (LT4) як терапію першої лінії при маніфестному гіпотиреозі та орієнтуватися на досягнення тиреотропного гормону (ТТГ, англ. TSH) у межах референтного інтервалу лабораторії; за збереження симптомів на тлі нормального ТТГ допустима титрація в бік нижньої половини референтного діапазону з повторною оцінкою через 6–8 тижнів. Та ж секція NG145 зазначає, що при субклінічному гіпотиреозі лікування доцільне за наявності ТТГ ≥ 10 мМО/л, у вагітних/при плануванні вагітності, при

позитивних антитілах до тиреоїдної пероксидази (anti-TPO) або за збереження симптомів після виключення інших причин.

Підхід ATA 2014 (American Thyroid Association, “Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism”) узгоджується з NICE: LT4 визначено стандартом догляду; стартова добова доза для більшості невагітних дорослих без кардіальної патології орієнтовно ~1,6 мкг/кг, тоді як у літніх пацієнтів та за ішемічної хвороби серця (ІХС) рекомендовано низький старт (12,5–25 мкг/добу) з повільною титрацією. Контроль ефективності здійснюють за ТТГ у динаміці (перевірка через 6–8 тижней після зміни дози/форми/бренда), а комбіновану терапію Т4/Т3 розглядають лише індивідуально, за умов ретельного моніторингу, якщо на адекватній монотерапії LT4 зберігаються симптоми хвороби.

Важливо враховувати добову варіабельність ТТГ (вищі значення вночі та рано-вранці), інтерференцію біотину з імуноаналізами та рекомендований час забору крові. Зразок для аналізу бажано брати до ранкового прийому левотироксину, оскільки через 2–4 години після дози вільний Т4 тимчасово зростає і може мінімально пригнічувати ТТГ, створюючи хибне враження передозування. У пацієнтів із центральним гіпотиреозом орієнтуються не на ТТГ, а на вільний Т4 у верхній половині референтного діапазону; у вагітних цільові інтервали ТТГ нижчі, а потреба в дозі зростає вже в першому триместрі [2,4]. З практичної точки зору стабільність торгової назви й лікарської форми, фіксація часу прийому, контроль інтервалів з іншими ліками та інтерпретація ТТГ з урахуванням зазначених факторів є ключем до відтворюваної клінічної відповіді на біоідентичний за структурою, але чутливий до умов введення LT4.

1.2. Аналіз клініко-фармакологічних і регуляторно-фармакопейних аспектів левотироксину натрію

Аналіз клініко-фармакологічних і регуляторно-фармакопейних аспектів левотироксину натрію (АТС: Н03АА01) як засобу замісної терапії при гіпотиреозі, з акцентом на властивості субстанції, оцінку ефективності та

безпеки, вимоги до контролю якості виявляється важливою та актуальною проблемою. В представленій роботі узагальнюються структурно-хімічні та ключові фізико-хімічні характеристики та їх вплив на розчинення; аналізуються фармакокінетика/фармакодинаміка і чинники, що змінюють біодоступність, лікарські взаємодії та профіль безпеки згідно з сучасними настановами. Систематизуються фармакопейні й регуляторні вимоги (Ph. Eur., USP–NF, ДФУ; біоеквівалентність NTI-препаратів, дискримінуючі тести розчинення) та рекомендації для забезпечення відтворюваного клінічного ефекту препарату.

Аналіз та систематизація клініко-фармакологічних аспектів застосування левотироксину натрію (LT4) у замісній терапії гіпотиреозу з акцентом на фізико-хімічні властивості, фармакокінетику, фактори, що впливають на біодоступність, а також на регуляторні та фармакопейні вимоги до якості препарату також представлено. Узагальнено дані щодо місця LT4 як препарату першої лінії, обґрунтованого його біоідентичністю ендogenous тироксину (T4) та можливістю фізіологічної конверсії до T3 тканинними дейодиназами. Окрему увагу приділено характеристикам твердого стану (поліморфія та гідрати), які впливають на розчинення та відтворюваність кількісного визначення, а отже - на стабільність дозування при виробництві і в умовах зберігання. Показано, що левотироксин належить до препаратів з вузьким терапевтичним інтервалом, тому навіть незначні відмінності у вмісті, розчиненні чи біодоступності можуть призводити до клінічно значущих коливань тиреоїдного статусу (гіпо-/гіпертиреоз) за незмінної номінальної дози.

Розкрито еволюцію контролю якості LT4 від історичного застосування екстрактів щитоподібної залози до сучасних синтетичних форм із жорсткими специфікаціями. Наголошено на важливості рішення FDA від 14.08.1997, яким пероральні форми левотироксину натрію були віднесені до «нових лікарських засобів», що супроводжувалось запровадженням обов'язкових NDA/ANDA, посилених вимог до стабільності, біоеквівалентності та контролю змін у

виробництві. У фармакопеях (Ph. Eur., USP–NF, ВР, ДФУ) гармонізовано основні статті контролю: ідентифікацію спектральними методами, кількісне визначення і домішки методом ВЕРХ з тестами придатності системи, контроль води/втрати у висушуванні, залишкових розчинників (ICH Q3C) та елементних домішок (ICH Q3D). Для NTI-препаратів посилюють критерії біоеквівалентності і вимагають дискримінуючих профілів розчинення у кількох середовищах (рН 1,2; 4,5; 6,8), що чутливі до змін рецептури чи процесу. Описані підходи мінімізують ризики, забезпечують відтворений клінічний ефект і узгоджуються з сучасними настановами та регуляторними вимогами до якості левотироксину натрію як базового засобу замісної терапії гіпотиреозу.

Розділ 2

2.1. Результати та їх обговорення

Методологія представленого дослідження передбачає порівняльний аналіз міжнародних керівництв (ATA, NICE), регуляторних документів (FDA, EMA), фармакопейних і довідкових матеріалів, а також публікацій з баз PubMed/Medline та джерел відкритого доступу за 2015–2025 рр. із фокусом на систематичних оглядах, метааналізах, настановах і оглядових статтях високої якості [1–5,10–12].

В практичному контексті систематизація відомостей щодо LT4 дозволяє підвищити якість прийняття клінічних рішень щодо вибору дози, інтервалів моніторингу та ведення терапії у складних клінічних ситуаціях (вагітність, супутні шлунково-кишкові розлади, поліпрагмазія, похилий вік). Узагальнення регуляторних вимог до якості та біоеквівалентності сприяє раціональному використанню препаратів та зниженню ризиків терапевтичної нееквівалентності при переходах між препаратами різних виробників.

2.2. Структурно-функціональні характеристики LT4

Доцільним є розглянути структурно-функціональні характеристики досліджуваного препарату. Структурна молекула левотироксину натрію являє собою діарилловий етер із чотирма атомами йоду (позиції 3,5 на обох фенільних кільцях), фенольною групою, що у складі солі перебуває переважно у фенолятній формі, та бічним ланцюгом типу L-аланіну з α -аміногрупою і карбоксилатом натрію; конфігурація хірального центра - (S). Таке поєднання функціональних груп зумовлює високу поляризованість, специфічні властивості твердого стану (поліморфія/гідрати) і характерну фармакокінетику як попередника T3, що має враховуватися під час контролю якості та при розробці лікарських форм. Хімічна формула безводної солі: $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$ (іонна форма: $[C_{15}H_{10}I_4NO_4]^- \cdot Na^+$; молекулярна маса $M=798,86$

г/моль). Поширеною фармакопейною формою також є пентагідрат: $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4 \cdot 5H_2O$ (M=888,94 г/моль).

Ендогенний тироксин (Т4) у фізіологічних умовах є про-гормоном, який деіодинується до трийодтироніну (Т3) тканинними дейодиназами, зокрема D1 та D2; саме Т3 реалізує більшість геномних ефектів через зв'язування з рецепторами тиреоїдних гормонів (TR α/β) [4,6]. Левотироксин натрію ідентичний за стереохімією до L-ізомеру тироксину, що забезпечує відтворення фізіологічних механізмів дії, тоді як фармацевтична сіль (натрієва) покращує розчинність і керованість фармакокінетики у твердих лікарських формах [3,6]. Завдяки довгому періоду напіввиведення (приблизно 7 діб у еутиреоїдних осіб, коротше при гіпертиреозі та довше при гіпотиреозі) досягається стабільний добовий режим прийому з мінімальними флуктуаціями концентрацій у плазмі [4].

Стандарти лікування та безпека є принципово важливим аспектом застосування LT4. Міжнародні організації та настанови послідовно визначають левотироксин натрію засобом вибору для більшості пацієнтів із первинним гіпотиреозом. У переліку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я левотироксин наведено як базовий препарат замісної терапії [1]. Керівництво NICE NG145 (National Institute for Health and Care Excellence) для первинних тиреоїдних захворювань прямо рекомендує починати лікування саме з монопрепарату левотироксину та підтримувати терапію під контролем ТТГ [2]. Позиція провідних професійних товариств узгоджується з цим. Настанови Американської тиреоїдної асоціації (ATA) підкреслюють, що LT4 є стандартом першої лінії, тоді як комбінація Т4/Т3 може розглядатися лише як індивідуальна опція у ретельно відібраних пацієнтів, у яких на тлі адекватного (нормативного) ТТГ зберігаються симптоми, за умови інформованої згоди, чітко окреслених цілей і тісного лабораторного моніторингу [4,10–12]. У клінічному аспекті левотироксин відносять до препаратів із вузьким терапевтичним інтервалом - NTI (narrow therapeutic index): надлишкова експозиція асоціюється з підвищенням ризику

фібриляції передсердь, втрати кісткової маси, саркопенії та несприятливих метаболічних зрушень, тоді як недостатня - із персистенцією симптомів і кардіометаболічними наслідками; ці ризики докладно висвітлені у професійних оглядах та офіційних інструкціях [4,5,7]. Регуляторні документи США (FDA) і ЄС (EMA) рекомендують не змінювати без потреби торгову назву чи лікарську форму левотироксину. Якщо перехід усе ж відбувся (інший бренд, інша форма або зміна дози), слід повторно перевірити рівень ТТГ через 6–8 тижнів, оскільки навіть незначні відмінності біодоступності між продуктами можуть мати клінічне значення для препарату з вузьким терапевтичним інтервалом (NTI) [3,8].

2.3. Фармакокінетика та фактори, що можуть впливати на ефективність дії LT4

Потребує окремого розгляду фармакокінетика та фактори, що можуть впливати на ефективність дії LT4. Після перорального прийому левотироксин абсорбується переважно в проксимальному відділі тонкої кишки (дванадцятипала та порожня кишка), причому частка всмоктування коливається в межах приблизно 60–80% і істотно залежить від прийому їжі, складу дієти та супутніх препаратів [3,7–9]. Найбільш відтворювану експозицію зазвичай отримують при прийомі натще, запиваючи водою, не раніше ніж за 30–60 хв до сніданку або через 3–4 години після останнього прийому їжі; кава, соєві продукти, дієти з високим вмістом клітковини й кальцій-/залізовмісні добавки знижують біодоступність і потребують рознесення в часі щонайменше на 3–4 години [2,3,7]. Умови, що змінюють кислотність шлунку (атрофічний гастрит, інфекція *Helicobacter pylori*, гіпо-/ахлоргідрія, тривалий прийом інгібіторів протонної помпи), а також післяопераційні зміни шлунково-кишкового тракту (зниження кислотності чи скорочення довжини абсорбційної поверхні після баріатричних втручань) погіршують розчинення солі феноляту та зменшують всмоктування [2,3,7]. У таких ситуаціях перехід на м'які капсули або пероральний розчин може

зменшити варіабельність абсорбції, але потребує повторної перевірки тиреотропного гормону (ТТГ) через 6–8 тижнів для підтвердження еквівалентної експозиції [3,8,9].

Час до досягнення максимальної концентрації у плазмі зазвичай становить близько 2–4 год, зв'язування з білками плазми дуже високе ($\approx 99,9\%$) із залученням тироксинзв'язувального глобуліну, транстиретину та альбуміну; незначні зміни білків-носіїв можуть зрушувати загальний Т4 без істотного впливу на вільну фракцію. Період напіввиведення становить у середньому близько 7 діб у еутиреоїдних осіб, подовжується при гіпотиреозі та скорочується при гіпертиреозі; частина молекули підлягає ентерогепатичній рециркуляції. Метаболізм відбувається шляхом дейодування до трийодтироніну (Т3) та реверсивного Т3 у печінці, нирках і периферичних тканинах, а також за участю реакцій глюкуронідації та сульфування з подальшим виведенням переважно з жовчю та частково нирками [3,7–9]. Поліморфізми генів дейодиназ, насамперед DIO2 (варіант Thr92Ala), а також транспортерів тиреоїдних гормонів потенційно пов'язані з міжіндивідуальною варіабельністю симптоматичної відповіді за нормативного ТТГ, що стало підставою для досліджень комбінованої терапії Т4/Т3 у вибраних підгрупах пацієнтів [10–12]. Водночас узагальнені дані рандомізованих досліджень і метааналізів не демонструють стабільних переваг комбінації над монотерапією LT4 у загальній популяції, хоча частина пацієнтів повідомляє про суб'єктивне поліпшення самопочуття або окремих показників якості життя [11,12]. З практичного боку, надійність клінічної відповіді визначають передусім прихильність до лікування, постійний режим прийому, своєчасне рознесення взаємодіючих препаратів, корекція чинників мальабсорбції та інтерпретація ТТГ з урахуванням часу забору крові (бажано до ранкового прийому дози) і періоду досягнення рівноваги близько 6–8 тижнів після будь-якої зміни дози або лікарської форми [2–5].

2.4. Регуляторно-фармакопейні аспекти щодо лікарських засобів із діючою речовиною левотироксин натрію

В контексті даного дослідження важливо розглянути низку регуляторно-фармакопейних аспектів щодо лікарських засобів із діючою речовиною левотироксин натрію. LT4 належить до препаратів із вузьким терапевтичним інтервалом (NTI), тому для підтвердження міжпрепаратної взаємозамінності застосовують посилені критерії якості й біоеквівалентності у відповідних монографіях і специфікаціях виробника [8]. У ЄС це відбиває product-specific guidance Європейського агентства з лікарських засобів (EMA), яка вимагає досліджень біоеквівалентності з корекцією на ендогенний тироксин (базальні значення T4 віднімають від пост-дозових концентрацій), адекватної тривалості відбору зразків для надійного оцінювання AUC (Area Under the Curve, площа під фармакокінетичною кривою) і C_{max} (максимальна концентрація), а також використання дизайнів, чутливих до виявлення невеликих відмінностей між продуктами (у т.ч. реплікованих перехресних схем). Для NTI-препаратів допускається звуження прийнятних інтервалів біоеквівалентності (типово навколо 100%) і підвищені вимоги до «дискримінуючого» тесту розчинення: порівняння профілів у кількох середовищах (прибл. рН 1.2; 4.5; 6.8) з кількісною оцінкою подібності та доведенням чутливості методу до змін у складі або процесі. Фармакопейні монографії на таблетки LT4 (Ph. Eur., USP–NF, ВР, ДФУ) синхронізують це з боку якості: вузькі межі асай (вмісту діючої речовини), однорідність дозування для мікродоз, контроль індивідуальних і сумарних домішок, валідаційно підтверджені умови розчинення у декількох медіумах і суворі вимоги до стабільності. У США додатково враховують узгоджені тексти маркування (FDA/DailyMed) і статус терапевтичної еквівалентності в Orange Book, що задає рамки для заміни на рівні аптечного відпуску.

З практичної точки зору це означає, що навіть за формального доведення біоеквівалентності невеликі розбіжності у біодоступності між брендами або лікарськими формами можуть бути клінічно відчутними у частини пацієнтів.

Тому при фармацевтичній заміні доцільно заздалегідь попереджати пацієнта, фіксувати виробника/дозування у медичній документації, дотримуватися стабільного режиму прийому (час доби, натще/після їжі) та узгоджувати план перевірки тиреотропного гормону (ТТГ / TSH) у найближчий контрольний період відповідно до настанов (особливо у вагітних, дітей, осіб похилого віку, після тиреоїдектомії чи з факторами мальабсорбції). Додатково слід враховувати специфіку допоміжних речовин і первинного пакування: для м'яких капсул і пероральних розчинів часто демонструють меншу чутливість до змін кислотності шлунка та до взаємодій з кальцієм/залізом/смолами, однак перехід на такі форми також потребує лабораторного підтвердження досягнення цільових показників.

2.5. Хронологія розвитку препаратів левотироксину натрію та еволюцію контролю їх якості

Для формування цілісного уявлення про клініко-фармакологічні особливості застосування левотироксину натрію у замісній терапії гіпотиреозу важливо проаналізувати хронологію розвитку препаратів левотироксину натрію та еволюцію контролю їх якості. Левотироксин натрію (LT4) у своїй еволюції як лікарський засіб послідовно пройшов непростий трансформаційний шлях від екстрактів щитоподібної залози до стандартизованих синтетичних форм. Через вузький терапевтичний індекс, незначні відхилення у вмісті діючої речовини або стабільності призводять до клінічно значущих наслідків (гіпер- чи гіпотиреоз навіть за незмінної дози). Проблеми відтворюваності потужності та стабільності LT4 стали причиною ключових регуляторних рішень у США у 1997–2002 рр.

Нижче наведено узагальнену хронологію еволюції LT4 з акцентом на контролі якості: від перших кроків гормонзамісної терапії до сучасних твердих форм, soft-gel капсул і перорального розчину.

Хронологія еволюції лікарського засобу левотироксин натрію

Рік/дата	Подія	Значення для контролю якості (QC)
1891	Перші успішні лікування мікседеми екстрактами ЩЗ (G.R. Murray).	Початок гормонзамісної терапії; відсутність стандартизації вмісту та біодоступності.
1914–1927	Ізоляція тироксину (Kendall), встановлення структури (Harington), перший синтез (Harington & Barger).	Наукове підґрунтя для синтетичних препаратів; можливість кращого контролю чистоти/вмісту порівняно з екстрактами.
Сер. XX ст.	Широке застосування таблетованих LT4 без індивідуальних NDA.	Різна якість між виробниками; непослідовна стабільність; повідомлення про варіабельну потужність.
1980–1997	Зафіксовані випадки нестабільності та зміни потужності після реформуляцій; відкликання деяких партій.	Клінічні наслідки (гіпер-/гіпотиреоз при незмінній дозі). Підвищена увага регуляторів до QC.
14.08.1997	FDA оголошує пероральні препарати левотироксину натрію «новими лікарськими засобами».	Ключова віха: вимога NDA/ANDA, обґрунтована варіабельністю вмісту і нестабільністю; фокус на відтворюваності потужності та стабільності.

Рік/дата	Подія	Значення для контролю якості (QC)
2000–2001	Перші сучасні затвердження (NDA/ANDA): Unithroid (21.08.2000), Levoxyl (25.05.2001).	Встановлення еталонних продуктів та сучасних специфікацій якості; перехід від «історичних» до повноцінно затверджених форм.
24.07.2002	Затвердження NDA для Synthroid	Завершення перезатвердження (NDA/ANDA) основних брендів LT4; консолідація стандартів QC.
2007	Схвалення капсул-soft-gel (Tirosint).	Мінімалістичний склад → менше допоміжних речовин; покращена відтворюваність у пацієнтів з мальабсорбцією/поліфармацією.
2016	Схвалення перорального розчину LT4 (Tirosint-SOL).	Покращена гнучкість прийому та потенційно краща абсорбція; додаткові опції за проблем абсорбції/взаємодій.

Окрему увагу варто приділити рішенням FDA від 14 серпня 1997 року, коли реагуючи на задокументовані проблеми зі стабільністю та відтворюваністю вмісту пероральних препаратів LT4, FDA класифікувало їх як «нові лікарські засоби» та запровадило вимогу подання досьє NDA/ANDA ((Abbreviated) New Drug Application). Заявка NDA передбачала подання повного пакета документації, що охоплює модуль якості/СМС, дані доклінічних досліджень, клінічні дослідження ефективності та безпеки, біофармацевтичні матеріали (включно з біоеквівалентністю/бідоступністю), план фармаконагляду, а також маркування (labeling). Підставою стали клінічно значущі наслідки варіабельної потужності (епізоди гіпер-/гіпотиреозу при незмінній дозі), офіційно зафіксовані відкличання окремих серій і зміни активності після реформуляцій. Відтоді встановлено суворіші

специфікації якості, обов'язкове підтвердження стабільності, біоеквівалентності та формалізований контроль змін у виробництві.

Подальша еволюція контролю якості для LT4 зосереджена на двох критичних атрибутах для препарату з вузьким терапевтичним інтервалом - стабільності та потужності - а також на керованості факторів, що впливають на біодоступність. Поява сучасних лікарських форм, зокрема капсул типу soft-gel і пероральних розчинів, частково зменшила ризики, пов'язані з абсорбцією та лікарськими взаємодіями, підвищивши відтворюваність клінічного ефекту. Водночас перехід між брендами чи формами доцільно супроводжувати лабораторним контролем ТТГ через 6–8 тижнів, оскільки навіть помірні відмінності у біодоступності можуть мати помітні клінічні наслідки.

2.6. Чинні фармакопейні стандарти та регуляторні вимоги щодо контролю якості препаратів LT4

З огляду на предмет дослідження, необхідно проаналізувати чинні фармакопейні стандарти та регуляторні вимоги щодо контролю якості препаратів LT4 як засобу замісної терапії гіпотиреозу. Систематизуємо основні вимоги провідних фармакопей - Ph. Eur. (Європейська Фармакопея), USP–NF (Фармакопея США та Національний формуляр), BP (Британська Фармакопея), ДФУ (Державна Фармакопея України) - і регуляторних органів - EMA (Європейське агентство з лікарських засобів) та FDA (Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США) - до субстанції та готових лікарських форм LT4 (L-thyroxine sodium). Акцент зроблено на забезпеченні терапевтичної еквівалентності та безпеки замісної терапії гіпотиреозу, де LT4 має вузький терапевтичний індекс (NTI) і будь-які коливання експозиції можуть спричинити клінічно значущі наслідки (симптоми гіпо-/гіпертиреозу, ризик аритмій, зміни мінеральної щільності кісткової тканини тощо).

Проведено порівняльний аналіз відповідних фармакопейних монографій на активну фармацевтичну субстанцію левотироксину натрію (АФС; англ.

API, active pharmaceutical ingredient) та, за наявності, окремих монографій на готові лікарські форми (таблетки, розчин). Такі монографії у Ph. Eur. (Європейська Фармакопея), USP–NF (Фармакопея США та Національний формуляр), BP (Британська Фармакопея) і ДФУ (Державна Фармакопея України) встановлюють узгоджений перелік випробувань і специфікацій, що охоплює ідентифікацію переважно методами ІЧ- та УФ-спектроскопії (ІЧ - інфрачервона, УФ - ультрафіолетова) з можливим підтвердженням TLC (тонкошарова хроматографія); кількісне визначення (асай) методом ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія) з УФ-детекцією та обов'язковими тестами придатності системи; контроль органічних домішок із розділенням на індивідуальні та сумарні межі за ВЕРХ; контроль залишкових розчинників відповідно до ІСН Q3С (настанова International Council for Harmonisation щодо класифікації та лімітів розчинників) і елементних домішок за ІСН Q3D; визначення вологи методом KF (титрування за Карлом Фішером) або LOD (втрата у висушуванні), а також зольності, зазвичай у форматі сульфатної золи. За наявності відповідних приміток монографії фіксують вимоги до твердотільного стану, включно з поліморфною чи гідратною формою; для їхньої стабільності та придатності до виробництва, зберігання і контролю якості застосовують підходи стабільності відповідно до ІСН Q1. Окремі загальні статті або додатки можуть додатково регламентувати гранулометричні та сипучі властивості з огляду на технологічну придатність субстанції, а також правила маркування гідратної форми.

Порівняння ключових статей фармакопейних монографій для LT4

Позиція	Ph. Eur.	USP–NF	BP	ДФУ
Ідентифікація	ІЧ/УФ та TLC	ІЧ/УФ та TLC	ІЧ/УФ	ІЧ/УФ
Асай (вміст)	ВЕРХ (UV)	ВЕРХ (UV)	ВЕРХ (UV)	ВЕРХ
Домішки	ВЕРХ; індивідуальні сумарні межі	ВЕРХ; межі	ВЕРХ; межі	ВЕРХ; адаптація
Вода/втрата у висушуванні	Карб. метод/LOD	LOD/KF	LOD/KF	KF/LOD
Залишкові розчинники	Q3C	Q3C	Q3C	Q3C

Таблиця 2 узагальнює, що провідні фармакопеї використовують узгоджений аналітичний підхід до контролю якості левотироксину натрію, відмінності між ними є здебільшого процедурними та редакційними. Для ідентифікації всюди застосовують спектральні методи ІЧ (інфрачервона спектроскопія) та УФ (ультрафіолетова спектроскопія), у Ph. Eur. (Європейська Фармакопея) і USP–NF (Фармакопея США та Національний формуляр) допускається допоміжна TLC (тонкошарова хроматографія) як підтвердний інструмент; практично це означає, що при трансфері методів між лабораторіями не виникає потреби у зміні принципу ідентифікації, достатньо забезпечити простежуваність референтних стандартів і відповідність вимогам до чистоти спектрів. Визначення вмісту в монографіях уніфіковано на основі ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія) з УФ-детекцією та обов'язковими тестами придатності системи, що критично для препарату з вузьким терапевтичним інтервалом: у разі міжлабораторного порівняння зазвичай різняться лише параметри градієнта, склад рухомої фази та поріг

прийнятності метрик, тоді як вимога до лінійності, відтворюваності та точності залишається спільною. Контроль домішок також здійснюється методом ВЕРХ із встановленням індивідуальних і сумарних меж; Ph. Eur. традиційно деталізує перелік специфічних домішок, USP–NF подає узгоджені межі з акцентом на відтворюваність, а ВР (Британська Фармакопея) слідує близькому формату; для впровадження методик важливо перевіряти пороги ідентифікації та квантифікації, а також відповідність рішень щодо роздільної здатності, оскільки профіль домішок може залежати від гідратної форми субстанції та історії синтезу. Вимоги до вологи відрізняються перевагою того чи іншого методу: у Ph. Eur. можливий карбіметричний підхід або LOD (втрата у висушуванні), USP–NF і ВР частіше пропонують LOD або KF (титрування за Карлом Фішером); вибір методу має враховувати гігроскопічність і стабільність гідрату, щоб уникнути систематичних зміщень при перерахунку на безводну основу. Для залишкових розчинників усі фармакопеї посиляються на ІСН Q3С (настанова International Council for Harmonisation щодо класифікації й меж залишкових розчинників), тож перелік і межі гармонізовані, а основним практичним завданням стає підтвердження відповідності специфікацій виробника активної фармацевтичної субстанції, або АФС (API, active pharmaceutical ingredient), і застосованого синтетичного маршруту. Узагальнення для ДФУ (Державна Фармакопея України) відображає адаптацію міжнародних вимог із фокусом на ВЕРХ у випробуваннях на вміст і домішки та на KF/LOD у випробуванні на воду, що спрощує трансфер методів у національну лабораторну практику. Таблиця 2 демонструє високий рівень гармонізації ключових статей фармакопейних монографій та свідчить, що під час розробки або валідації локалізованих методів необхідно зосередитися на доказі еквівалентності умов ВЕРХ, коректному виборі випробування на вологу з урахуванням гідратної форми та на підтвердженні відтворюваності відповідних референтних фармакопейних стандартів.

З огляду на те, що левотироксин натрію належить до препаратів із вузьким терапевтичним інтервалом (NTI, narrow therapeutic index), критичні атрибути якості (CQA, critical quality attributes) визначаються не лише профілем домішок і точністю асай, а й відтворюваністю твердотільного стану. Сталість поліморфної модифікації та гідратної стехіометрії прямо впливає на розчинність, біодоступність і результати кількісного визначення; тому при трансфері методик, міжпартійному контролі та змінах у виробництві необхідно підтверджувати незмінність цих параметрів валідаційно обґрунтованими процедурами, використовуючи фармакопейні референт-стандарти. У підсумку гармонізований підхід Ph. Eur., USP–NF, BP і ДФУ забезпечує єдину логіку контролю якості для активної фармацевтичної субстанції (АФС) і відповідних лікарських форм LT4, з акцентом на аналітичну відтворюваність та керованість твердотільного стану, що є визначальним для безпечної та ефективної замісної терапії.

При реалізації замісної терапії гіпотиреозу із застосуванням левотироксину натрію одним із ключових завдань є мінімізація варіабельності експозиції, оскільки навіть незначні коливання біодоступності для препарату з вузьким терапевтичним інтервалом можуть мати клінічні наслідки. Відтак регуляторні та фармакопейні вимоги опосередковано спрямовані не лише на посилення якості (жорсткі межі кількісного визначення, дискримінуючі тести розчинення у кількох середовищах), а й на стандартизацію практик призначення та інформування пацієнтів. У клінічній практиці це трансформується у кілька взаємопов'язаних заходів. По-перше, підтримання консистентності бренду й лікарської форми з фіксацією торгової назви у медичній документації та плановим лабораторним контролем тиреотропного гормону після будь-якої заміни знижує ризик непомітної зміни ефективної дози. По-друге, стандартизований таймінг прийому (натще вранці або, як альтернативний режим, перед сном за відсутності прийомів їжі протягом кількох годин) і дотримання інтервалів із препаратами, що знижують абсорбцію, забезпечують більш стабільне всмоктування та передбачувану

відповідь. По-третє, застосування продуктів із валідованими, дискримінуючими профілями розчинення та жорсткими межами вмісту діючої речовини у різних серіях безпосередньо підтримує відтворюваність клінічного ефекту. Нарешті, відповідне пакування (наприклад, Al/Al-блістери зі світлозахистом і низькою проникністю для вологи) зменшує ризик деградації під час зберігання в пацієнта, що особливо важливо для тривалої терапії. Сукупність цих підходів - консистентність терапії за виробником і лікарською формою, надійне пакування, коректний режим прийому LT4 та стандартизований моніторинг функції щитоподібної залози - формує практичну основу мінімізації ризиків при тривалому застосуванні левотироксина натрію для замісної терапії гіпотиреозу.

2.7. Основні фізичні та хімічні властивості левотироксину натрію

Левотироксин натрію (левотироксинат натрію) є натрієвою сіллю лівообертового ізомеру тироксину, що виступає активною фармацевтичною субстанцією для засобів замісної терапії гіпотиреозу. Структурно молекула містить феноксильний міст між двома йодованими фенільними кільцями та боковий ланцюг амінокислоти, завдяки чому поєднує властивості фенолів та карбоксилатів. У твердому стані речовина може утворювати гідратні форми; контроль гідратованості та, за потреби, поліморфного стану є критичним для атрибутів якості (critical quality attributes, CQA), оскільки впливає на швидкість розчинення, відтворюваність кількісного визначення та стабільність під час зберігання. Розчинність у воді низька, але зростає в лужному середовищі через утворення фенолят- і карбоксилат-іонів; водночас речовина практично нерозчинна в неполярних органічних розчинниках. Левотироксину натрію світлочутливий і схильний до окиснення, тому потребує герметичного пакування з обмеженням доступу вологи та світла; у присутності пероксидів допоміжних речовин можливе прискорення деградації. Сукупність цих фізико-хімічних характеристик визначає вимоги до випробувань і специфікацій у фармакопеях (ідентифікація, кількісне визначення, домішки,

вміст води/втрата у висушуванні, залишкові розчинники), а також обумовлює вибір аналітичних умов для рутинного контролю якості та досліджень розчинення.

З огляду на викладене нижче у таблиці 3 узагальнено ключові фізичні та хімічні властивості левотироксину натрію, що мають значення для розробки специфікацій, вибору умов аналізу та забезпечення стабільності субстанції й готових лікарських форм.

Таблиця 3.

**Узагальнення ключових фізичних та хімічних властивостей
левотироксину натрію**

Параметр	Значення
Назва (UA/EN)	Левотироксину натрію / Levothyroxine sodium
IUPAC-назва (безводна сіль, UA/EN)	<ul style="list-style-type: none"> • натрію (2S)-2-аміно--3-[4-(4-гідрокси-3,5-дйодфенокси)-3,5-дйодфеніл] пропаноат • sodium (2S)-2-amino-3-[4-(4-hydroxy-3,5-diiodophenoxy)-3,5-diiodophenyl]propanoate
Сумарна формула	$C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$
Відносна молекулярна маса	$M_r \approx 798.86$ г/моль
Гідратна форма	Пентагідрат: $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4 \cdot 5H_2O$ ($M_r \approx 888.94$ г/моль)
Зовнішній вигляд	Білий або майже білий, кристалічний порошок

Параметр	Значення
Розчинність	Низька у воді; краще розчиняється у лужних розчинах; практично нерозчинний в ацетоні/ефірі; обмежено розчинний в етанолі
Кислотно-основні властивості	Фенолят-аніон стабілізується Na ⁺ ; розчинність зростає зі збільшенням рН
Поліморфія/гідрати	Контроль гідратного стану критичний для CQA
Стабільність	Світлочутливий; схильний до окиснення; зберігати герметично, захищати від вологи

Наведені у таблиці 3 характеристики визначають як аналітичну поведінку левотироксину натрію, так і підходи до його контролю якості. Низька водна розчинність речовини зумовлює залежність результатів випробувань від кислотно-основних умов: у лужному середовищі зростає частка іонізованих форм, що прискорює розчинення. Тому в методиках необхідно чітко регламентувати рН, іонну силу та буферну ємність і контролювати сталість цих параметрів упродовж тесту. У твердому стані субстанція може утворювати гідратні форми, які відрізняються швидкістю розчинення і поведінкою під час зберігання; відтак контроль вологи, втрати у висушуванні та, за потреби, підтвердження гідратованого стану є важливими для відтворюваності кількісного визначення і профілів розчинення. Додаткову увагу слід приділяти стабільності: світло, підвищена вологість та пероксид-вмісні допоміжні речовини здатні прискорювати деградацію, тому доцільним є використання світлозахисного, герметичного пакування з обмеженням доступу вологи й кисню та періодичний перегляд трендів домішок у стабільнісних дослідженнях.

Аналітично метод вибору - високоефективна рідинна хроматографія, причому робастність методики слід підтверджувати щодо змін рН і частки органіки рухомої фази, температури колонки та швидкості потоку. Для мінімізації адсорбційних втрат на склі чи полімерних поверхнях доцільно стандартизувати матеріали посуду і фільтрів та, за потреби, застосовувати попереднє змочування. Профіль домішок має охоплювати як процесні домішки, так і продукти деградації з установленням індивідуальних і сумарних лімітів; відповідність специфікаціям варто підтверджувати при зміні рецептури або джерела субстанції, а також відстежувати у динаміці. Порівняння якості між серіями чи виробниками доцільно виконувати за профілями розчинення у кількох середовищах (рН 1,2; 4,5; 6,8) з попереднім обґрунтуванням чутливості умов до змін складу та процесу, аби метод достатньо розрізняв критичні відхилення й залишався відтворюваним.

У практичному вимірі узгодженість параметрів, наведених у таблиці 3, повинна забезпечуватися на всіх етапах - від приймання субстанції до випускного контролю готових серій і подальшого нагляду за стабільністю. До маркування та інструкцій зі зберігання варто включати вимоги щодо захисту від світла й вологи та температурних обмежень, а також підтвердження відповідності лімітам на елементні домішки й залишкові розчинники. Така цілісна, методично узгоджена система контролю якості мінімізує варіабельність між серіями і виробниками та підвищує відтворюваність клінічного ефекту у пацієнтів, для яких левотироксин натрію виступає базовим засобом замісної терапії.

2.8. Основи синтезу левотироксину натрію

Фармацевтична субстанція левотироксину натрію (L-тироксин, L-T4) є натрієвою сіллю фенольної групи левотироксинової кислоти; у промисловій практиці вона часто існує у формі гідратів, що має значення для стабільності, розчинності та відтворюваності дозування у твердих лікарських формах. Цільова молекула являє собою діарилловий етер: два 3,5-дійодовані фенільні

фрагменти з'єднані зв'язком Ar–O–Ar, до одного з кілець приєднаний бічний ланцюг α -амінокислоти L-аланінового типу. Емпірична формула вільної кислоти $C_{15}H_{11}I_4NO_4$ ($M_r \approx 776,87$ г/моль); натрієва сіль описується як $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$ ($M_r \approx 798,86$ г/моль), поширений пентагідрат має $M_r \approx 888,94$ г/моль.

Структурна формула $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$ має наступний вигляд:

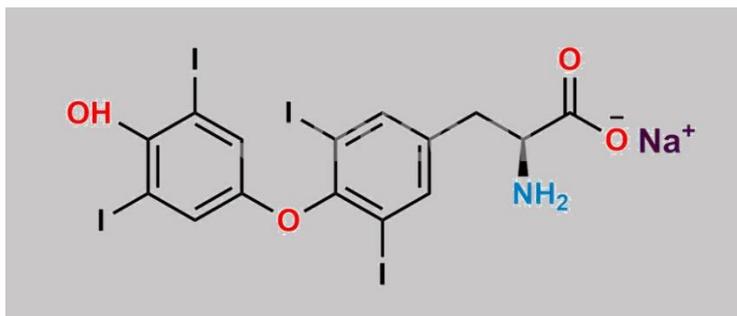


Рисунок 1. Структурна формула $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$

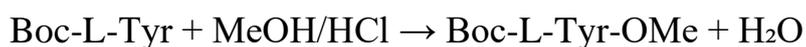
В основі синтезу левотироксину натрію лежить побудова каркаса левотироксину, у якому два йодовані ароматичні фрагменти з'єднані кисневим містком, а до одного з кілець приєднаний бічний ланцюг амінокислоти. Практично це реалізують двома близькими за концепцією маршрутами. Спочатку вихідну амінокислоту тирозин переводять у захищену форму, щоб вона була хімічно «слухняною» і не вступала у небажані побічні реакції. На цьому етапі також формують потрібний ступінь йодування кілець (типово на позиціях 3,5 кожного кільця), адже саме чотири атоми йоду визначають властивості молекули левотироксину.

Спрощені рівняння для етапів (E) «захист \rightarrow 3,5-йодування» можна представити у наступному вигляді:

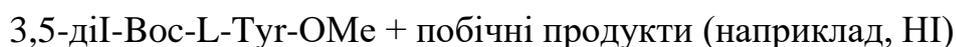
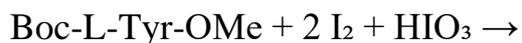
(E1) Захист аміногрупи (Boc)



(E2) Естерифікація карбоксильної групи (для підвищення «хімічної керованості»)



(E3) Селективне 3,5-йодування ароматичного кільця (електрофільне заміщення) (йод + окисник):



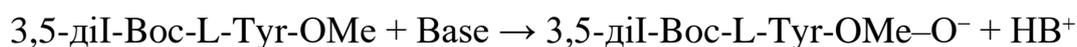
Послідовність етапів (E1)–(E3) забезпечує «хімічно слухняний» інтермедіат із потрібним ступенем йодування (позиції 3,5), що далі використовують для побудови діарилового етеру левотироксину.

Далі виконують стадію «сполучення» двох ароматичних фрагментів через кисень. Це можна зробити або м'яким окиснювальним способом, який імітує природні перетворення фенольних сполук, або за допомогою каталізованого з'єднання феноляту з активованим ароматичним партнером. Обидва підходи дають необхідний «місток» між кільцями й утворюють цільовий кістяк молекули. Після цього послідовно знімають тимчасові захисні групи, відновлюючи вихідні функції молекули, і переводять отриману кислоту у натрієву сіль. На фіналі підбирають умови кристалізації так, щоб отримати стабільну гідратну форму з відтворюваною якістю.

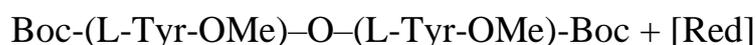
Нижче наведено базові, схематичні рівняння для етапу «сполучення через кисень → дезахист → перетворення у сіль натрію → кристалізація гідрату». Подано два поширені підходи: (A) м'яке окиснювальне з'єднання фенольних фрагментів; (B) каталізоване з'єднання феноляту з активованим ароматичним партнером.

Підхід А. Окиснювальне сполучення фенолів (біоміметичний варіант)

(E4) Активація фенольної групи (утворення феноляту)

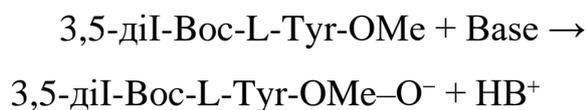


(E5) Окиснювальне з'єднання двох ароматичних фрагментів через кисень

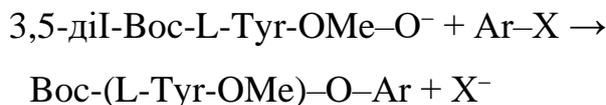


Підхід В. Каталізоване Ag–O сполучення (фенолят + активований арил)

(E6) Формування феноляту з йодованого похідного тирозину



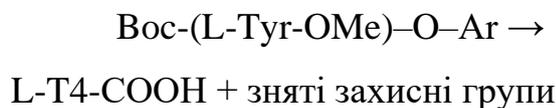
(E7) Куплінг феноляту з активованим арильним партнером (арил-іодоній/арил-трифлат/арил-галогенід)



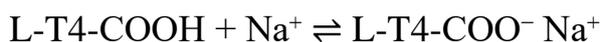
(Ar - 3,5-дійодований арильний фрагмент; X - вихідна група)

Спільні завершальні стадії (для обох підходів)

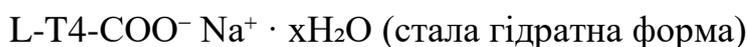
(E8) Послідовний дезахист та омилення метилового естеру (отримання вільної кислоти)



(E9) Перетворення кислоти у натрієву сіль



(E10) Кристалізація у контрольованій гідратній формі



Рівняння (E4)–(E7) ілюструють формування ключового «містка» Ar–O–Ar між ароматичними фрагментами; (E8) відновлює вихідні функції молекули, надаючи левотироксинову кислоту; (E9) переводить її у фармацевтично релевантну натрієву сіль; (E10) фіксує гідратований стан, що забезпечує відтворенні характеристики субстанції та стабільність у виробництві й зберіганні.

Критично важливо супроводжувати синтез контрольними точками. По-перше, потрібно підтвердити правильну просторову конфігурацію (лівовертність) амінокислотного фрагмента, адже саме вона визначає біологічну активність. По-друге, слід відслідковувати утворення побічних сполук, пов'язаних із недо- або надмірним йодуванням, а також залишки реагентів і каталізаторів; для цього застосовують валідовані хроматографічні методики й, за потреби, аналіз на вміст металів. По-третє, контролюють

твердофазний стан і воду: різні ступені гідратації можуть по-різному впливати на розчинення та стабільність, а отже і на відтворюваність дозування в готових формах.

Загалом, з практичної точки зору весь процес можна уявити як три послідовні блоки: підготовка та йодування вихідних ароматичних фрагментів; їх «акуратне» з'єднання в єдину молекулу зі збереженням правильної просторової будови; переведення у сіль натрію з контрольованим вмістом води та доведенням до стабільної кристалічної форми. Супровід ретельним контролем якості на кожному кроці мінімізує появу домішок, забезпечує відтворюваність розчинення і, як наслідок, стабільність терапевтичної дії препарату.

2.9. Аспекти контролю якості під час синтезу

Є низка ключових аспектів контролю якості під час синтезу. По-перше, хіральна цілісність: вихідна сировина має забезпечувати L-конфігурацію; специфічне обертання та/або хіральна ВЕРХ застосовуються для підтвердження енантімерної чистоти (>99% L). По-друге, контроль галогенвмісних домішок і залишків реагентів: йод, йодид, йодат, каталізатори міді/паладію та супровідні ліганди мають перебувати нижче встановлених лімітів; застосовують іонну хроматографію, ICP-MS/ICP-OES та відповідні тести на сліди металів. По-третє, профіль органічних домішок: проміжні етери, частково деіодовані або надйодовані побічні продукти, а також продукти деградації під час роботи зі світлочутливими субстанціями контролюються за допомогою валідованих ВЕРХ-методів із референтними стандартами. По-четверте, твердофазний стан і вода: ступінь гідратованості впливає на масову частку діючої речовини та швидкість розчинення; встановлюють специфікації на втрату у висушуванні/воду (KF) та, за потреби, використовують PXRD/DSC/TGA для підтвердження твердого стану. По-п'яте, залишкові розчинники та елементні домішки повинні відповідати ICH Q3C/Q3D; типово застосовують ГХ-FID/ГХ-МС (для розчинників) та ICP-MS (для металів).

Маршрути синтезу, наведені вище, ілюструють логіку побудови діарилового етеру зі збереженням L-конфігурації та подальшим переведенням у натрієву сіль за керованих умов рН. Усі критичні стадії супроводжуються вхідним і проміжним контролем для забезпечення відтворюваності якості та мінімізації домішок, що має безпосереднє значення для стабільності, розчинення і, зрештою, клінічної відтворюваності препаратів левотироксину.

Розділ 3

3.1. Міжбрендова варіабельність левотироксину натрію як NTI-препарату: аналітичні критерії прийнятності та клінічна релевантність

Левотироксин натрію (LT4) є базовим засобом замісної терапії гіпотиреозу та належить до лікарських засобів із вузьким терапевтичним інтервалом (NTI, narrow therapeutic index), що зумовлює високі вимоги до узгодженості вмісту, розчинення та біодоступності між виробниками і навіть між серіями одного бренду [13–15]. Для такого типу препаратів навіть мінімальні відхилення у вмісті, профілях розчинення чи біодоступності (BA, bioavailability) можуть спричинити клінічно значущі коливання тиреоїдного статусу, що особливо критично для вагітних, пацієнтів похилого віку, осіб із серцево-судинною патологією та після тиреоїдектомії. Клінічна чутливість до незначних фармацевтичних відмінностей пояснюється тим, що замісна терапія LT4 забезпечує підтримання фізіологічної регуляції в межах осі гіпоталамус–гіпофіз–щитоподібна залоза, і малі зсуви експозиції можуть відобразитися на рівнях тиреотропного гормону (ТТГ) та клінічних проявах гіпо-/гіпертиреозу [13, 14]. У частини пацієнтів нормалізація ТТГ при монотерапії LT4 не завжди гарантує повне відновлення периферичних маркерів тиреоїдного статусу, що підкреслює важливість стабільної фармакокінетики і мінімізації варіабельності LT4 [14].

Історичний досвід з варіабельністю якості левотироксину та наслідками неконтрольованих переходів між виробниками зумовив посилення вимог регулятора, зокрема Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA, U.S. Food and Drug Administration), яке у 1997 році офіційно визнало пероральні препарати левотироксину натрію «новими лікарськими засобами», визначивши перехідний строк для подання NDA. При цьому, NDA (New Drug Application) - це повна реєстраційна заява до FDA на новий лікарський засіб або на зміну, що потребує власної доказової бази.

Досьє до заявки охоплює модуль якості/СМС, дані доклінічних досліджень, клінічні дослідження ефективності та безпеки, біофармацевтичні матеріали, план фармаконагляду та маркування. В Європейському Союзі Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА, European Medicines Agency), в свою чергу, запровадило продукт-специфічне керівництво з біоеквівалентності для левотироксину натрію у 2020 році із фокусом на стабільність, біоеквівалентність (BE, bioequivalence) та управління змінами у виробництві.

3.2. Фармакопейні підходи до гармонізації специфікацій для активної фармацевтичної субстанції LT4

Сучасні фармакопейні підходи - Європейська Фармакопея (Ph. Eur.), Фармакопея США - Національний формуляр (USP–NF, United States Pharmacopeia–National Formulary) та Державна Фармакопея України (ДФУ) гармонізують специфікації як для активної фармацевтичної субстанції (АФС; API, Active Pharmaceutical Ingredient), так і для готових лікарських форм. До ключових індикаторів якості належать: кількісне визначення (assay) із «звуженими» межами прийнятності для НТІ-препаратів; рівномірність дозування; контроль домішок (у тому числі продуктів деградації); порівняння профілів розчинення, отриманих за чутливих (дискримінативних) умов у кількох середовищах (рН 1,2; 4,5; 6,8); підтвердження придатності аналітичної системи (system suitability). Для кількісного та домішкового аналізу рутинно застосовують вискоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ; HPLC, High-Performance Liquid Chromatography). Порівняння профілів розчинення здійснюють за фактором подібності f_2 (similarity factor) та/або альтернативними метриками (розчинна ефективність, статистичні моделі), що дозволяє виявляти міжбрендову й міжпартійну змінність. В цьому контексті є важливим висвітлення аналітичних критеріїв прийнятності, що дозволяють надійно ідентифікувати міжбрендову варіабельність левотироксину натрію як НТІ-препарату, та верифікацію її клінічної

релевантності.

Проведено цілеспрямований оглядовий аналіз (narrative review) з елементами структурованого скринінгу джерел, спрямований на оцінку міжбрендової та міжсерійної варіабельності левотироксину натрію як препарату з вузьким терапевтичним інтервалом та на узагальнення аналітичних критеріїв прийнятності, релевантних клінічним наслідкам. До аналізу відбиралися: (а) публікації, що містять дані про вміст (assay), рівномірність дозування, профіль домішок і стабільність левотироксину; (б) дослідження з профілями розчинення у кількох середовищах (типово рН 1,2; 4,5; 6,8) за умов, чутливих до змін рецептури/процесу; (в) клінічні й біофармацевтичні матеріали щодо біодоступності/біоеквівалентності та впливу переходів між брендами/формами на показники тиреоїдного статусу; (г) методичні праці з валідації аналітичних методик і підходів до порівняння профілів розчинення для препаратів із вузьким терапевтичним інтервалом. До аналізу включено лікарські форми левотироксину, що найчастіше застосовуються у клінічній практиці: таблетки різного дозування (25–200 мкг), м'які капсули та пероральний розчин. Для кожної форми доцільно враховувати особливості складу допоміжних речовин і твердого стану субстанції, які можуть впливати на розчинення та відтворюваність кількісного визначення. Також варто приділяти увагу порівнянню профілів розчинення у кількох середовищах і потенційній різниці у відтворюваності абсорбції, що має практичне значення для пацієнтів із ризиком мальабсорбції або зміненою кислотністю шлунку. Такий підхід дозволяє оцінити міжбрендову/міжсерійну варіабельність не лише за показниками вмісту й домішок, а й за характеристиками, що релевантні до клінічної відповіді.

Основними аналітичними кінцевими точками дослідження стали: межі прийнятності вмісту та підвищення жорсткості специфікацій для препаратів цього класу; якісний/кількісний профіль домішок (з урахуванням продуктів деградації); параметри розчинення (час досягнення Q-критерію, форма

кривих, фактор подібності f_2 або альтернативні метрики); показники стабільності (довгострокова/прискорена) та тренди придатності системи. Другорядними точками були: інтервали довірчих меж біоеквівалентності для AUC/C_{max} у здорових добровольців, частка пацієнтів із параметрами тиреоїдного статусу поза цільовими значеннями після переходів між брендами/формами, а також практичні аспекти управління змінами у виробництві.

3.3. Чинники міжбрендової та міжсерійної варіабельності левотироксину натрію

Міжбрендова варіабельність левотироксину може бути зумовлена відмінностями твердого стану субстанції (поліморфія, гідрати), допоміжним складом (зокрема компонентами, чутливими до пероксидів), параметрами технологічного процесу та профілями розчинення та чутливості до умов шлунково-кишкового тракту (рН, взаємодії з їжею/ліками) [15–17]. Різні лікарські форми (таблетки, м'які капсули, пероральний розчин) демонструють неоднакову відтворюваність абсорбції у пацієнтів із мальабсорбцією чи гіпо-/ахлоргідрією, що слід враховувати під час інтерпретації аналітичних даних [15, 16]. З клінічних міркувань переходи між брендами або формами (switch) мають супроводжуватися плановим контролем тиреотропного гормону (ТТГ; TSH, thyroid-stimulating hormone) через 6–8 тижнів і, за потреби, корекцією дози.

Узагальнення відібраних даних показало, що міжбрендова та міжсерійна варіабельність левотироксину натрію проявляється насамперед через невеликі, але відтворювані зсуви у вмісті (assay), профілях домішок і кривих розчинення. Для більшості зразків межі прийнятності вмісту дотримані, однак у частини партій виявлено тенденцію до систематичного відхилення від номіналу в межах прийнятного діапазону. З огляду на вузький терапевтичний інтервал навіть мала аналітична різниця потенційно транслюється в клінічно значущий зсув показників ТТГ, особливо у пацієнтів із високою чутливістю

до зміни експозиції.

Переважно профіль домішок у досліджуваних зразках відповідав фармакопейним критеріям, однак триваліше зберігання асоціювалося з більшими концентраціями продуктів деградації та корелювало з відповідним помірним уповільненням розчинення на пізніх етапах тесту. Це узгоджується з очікуваним впливом умов зберігання, параметрів формуляції та допоміжних речовин (чутливість до пероксидів, склад допоміжних речовин) на стабільність субстанції і готової форми. У кількісному відношенні різниці за домішками залишалися в межах специфікацій, проте їхній тренд важливий для довгострокового контролю якості і прогнозування поведінки препарату *in vitro*.

Криві розчинення виявилися найбільш чутливим індикатором міжбрендової змінності. За умов багатосередовищного тестування (рН 1,2; 4,5; 6,8) частина пар «бренд/партія» демонструвала зниження фактору подібності f_2 нижче рекомендованого порогу, тоді як інші зразки зберігали зіставність профілів. Найбільша дивергенція спостерігалась у середовищах зі зниженою кислотністю (рН 4,5–6,8), що має практичне значення для пацієнтів із гіпо-/ахлоргідрією або на тлі терапії інгібіторами протонної помпи.

3.4. Клінічна релевантність варіабельності LT4

Клінічна релевантність виявлених відмінностей полягає у ризику зміщення ТТГ поза цільовий діапазон при переході між виробниками або формами (switch). Навіть за дотримання фармакопейних меж невеликі зсуви вмісту та розчинення у препаратів із вузьким терапевтичним інтервалом можуть потребувати корекції дози після зміни бренду. Практичні наслідки для фармацевтичного аналізу і забезпечення якості включають: порівняння профілів розчинення, отриманих за чутливих (дискримінативних) умов у кількох середовищах, регулярний тренд-аналіз вмісту й домішок, валідацію і робастність методик вискоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), а

також узгоджену систему управління змінами у виробництві. Для клінічної практики доцільними є фіксація торгової назви/виробника в призначеннях, уникнення необґрунтованих переходів і плановий контроль ТТГ через 6–8 тижнів після «switch» з подальшою індивідуалізацією дози.

Міжбрендова варіабельність левотироксину натрію як препарату з вузьким терапевтичним інтервалом має одночасно аналітичну і клінічну значущість, тому потребує інтегрованого підходу до оцінювання. Для фармацевтичного аналізу доцільно застосовувати порівняння профілів розчинення, отриманих за чутливих умов у кількох середовищах, жорсткі критерії прийнятності вмісту та домішок, валідовані методики високоефективної рідинної хроматографії та системний тренд-аналіз для виявлення невеликих, але клінічно релевантних зсувів. У клінічній практиці варто забезпечувати послідовність призначень (консистентність) одного й того самого препарату, уникати необґрунтованих переходів між брендами/формами та проводити плановий моніторинг тиреотропного гормону з можливою корекцією дози після переходу. Такий узгоджений аналітико-клінічний підхід може мінімізувати ризики відхилення тиреоїдного статусу від цільового діапазону та підтримувати відтворюваність терапевтичного ефекту замісної терапії гіпотиреозу.

ВИСНОВКИ

При реалізації замісної терапії гіпотиреозу із застосуванням левотироксину натрію регуляторні та фармакопейні вимоги опосередковано спрямовані не лише на посилення якості (жорсткі межі кількісного визначення, дискримінуючі тести розчинення у кількох середовищах), а й на стандартизацію практик призначення та інформування пацієнтів. У клінічній практиці це трансформується у кілька взаємопов'язаних заходів. По-перше, підтримання консистентності бренду й лікарської форми з фіксацією торгової назви у медичній документації та плановим лабораторним контролем тиреотропного гормона після будь-якої заміни знижує ризик непомітної зміни ефективної дози. По-друге, стандартизований таймінг прийому (натще вранці або, як альтернативний режим, перед сном за відсутності прийомів їжі протягом кількох годин) і дотримання інтервалів із препаратами, що знижують абсорбцію, забезпечують більш стабільне всмоктування та передбачувану відповідь. По-третє, застосування продуктів із валідованими, дискримінуючими профілями розчинення та жорсткими межами вмісту діючої речовини у різних серіях безпосередньо підтримує відтворюваність клінічного ефекту. Сукупність цих підходів - консистентність терапії за виробником і лікарською формою, надійне пакування, коректний режим прийому LT4 та стандартизований моніторинг функції щитоподібної залози - формує практичну основу мінімізації ризиків при тривалому застосуванні левотироксина натрію для замісної терапії гіпотиреозу.

З урахуванням представленого змісту розділів 1–3 дана кваліфікаційна робота формує цілісний науково-практичний наратив та вибудовує послідовний перехід від теоретичних засад до практичних рішень для замісної терапії гіпотиреозу левотироксином натрію.

У розділі 1 подано узагальнений літературний огляд і виконано цілеспрямований аналіз клініко-фармакологічних та регуляторно-фармакопейних аспектів застосування левотироксину натрію. Це дозволяє

окреслити доказову базу ефективності та безпеки, а також рамкові вимоги до якості субстанції й готових форм, що визначають підходи до кількісного аналізу, контролю домішок і відтворюваності дозування.

Розділ 2 містить основний масив предметного матеріалу із наведенням узагальнених результатів з їх обговоренням, зокрема: охарактеризовано структурно-функціональні особливості LT4 та їхній зв'язок із критичними атрибутами якості; розкрито фармакокінетику та чинники, що впливають на клінічну ефективність (всмоктування, взаємодії, варіабельність експозиції); систематизовано регуляторно-фармакопейні підходи й чинні стандарти контролю якості; окремо подано стислий огляд основ синтезу та ключових аспектів контролю якості на етапах одержання субстанції (твердофазний стан, гідратованість, домішки, залишкові компоненти).

Розділ 3 присвячено дослідженню проблеми міжбрендової і міжсерійної варіабельності левотироксину натрію як критично важливого питанню для препарату з вузьким терапевтичним інтервалом. Розглянуто аналітичні критерії прийнятності, фармакопейні підходи до гармонізації специфікацій для субстанції LT4 та ключові джерела варіабельності (рецептурні, процесові, пакувальні, стабільнісні). Підсумовано клінічну релевантність виявленої варіабельності й запропоновано практичні орієнтири щодо забезпечення послідовності терапії, вибору лікарської форми та алгоритмів моніторингу тиреоїдного статусу.

Сукупно така структура представленої роботи забезпечує логічне поєднання між фізико-хімічними та аналітичними характеристиками левотироксину натрію, регуляторними вимогами й клінічно значущими результатами лікування та формує послідовний перехід від фундаментальних і аналітичних основ до регуляторних вимог і практичних рішень, необхідних для сталої відтворюваної якості LT4 та його безпечного та ефективного застосування для замісної терапії гіпотиреозу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines: 23rd List (2023). Geneva: WHO; 2023. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02>
2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Thyroid disease: assessment and management. Guideline NG145. London: NICE; 2019 (last updated/reviewed 12 Oct 2023). Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng145>
3. U.S. Food and Drug Administration / DailyMed. Levothyroxine sodium tablets, USP – Prescribing Information. Silver Spring, MD; latest label. Updated January 20, 2025. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/> (Set ID: a6233381-3043-4e9a-aaa6-a6b105e5142b)
4. Jonklaas, J., Bianco, A. C., Bauer, A. J., et al., & American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement (2014). Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 24(12), 1670–1751. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028>
5. McAninch, E. A., Rajan, K. B., Miller, C. H., & Bianco, A. C. (2018). Systemic Thyroid Hormone Status During Levothyroxine Therapy In Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 103(12), 4533–4542. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01361>
6. Salvatore, D., Porcelli, T., Ettleson, M. D., & Bianco, A. C. (2022). The relevance of T3 in the management of hypothyroidism. *The lancet. Diabetes & Endocrinology*, 10(5), 366–372. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00004-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00004-3)
7. SmPC: Levothyroxine (Eltroxin) 100 mcg tablets. Electronic Medicines Compendium (UK). ADVANZ Pharma. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5682/smpc>

8. European Medicines Agency (EMA). Levothyroxine: product-specific bioequivalence guidance. EMA; 2019 (and updates). Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/levothyroxine-product-specific-bioequivalence-guidance>

9. U.S. Food and Drug Administration / DailyMed. Levothyroxine sodium – additional labeling sets. Indications, dosing, interactions. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/> (Set ID: 40840f67-7066-4bb6-85c1-73eb2618cd26)

10. McAninch, E. A., & Bianco, A. C. (2015). New insights into the variable effectiveness of levothyroxine monotherapy for hypothyroidism. *The lancet. Diabetes & Endocrinology*, 3(10), 756–758. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00325-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00325-3)

11. Michaelsson LF, la Cour JL, Medici BB, Watt T, Faber J, Nygaard B. (2018). Levothyroxine/Liothyronine Combination Therapy and Quality of Life. *Eur Thyroid J*. 7(5):243-250. doi: 10.1159/000490383.

12. Madan, R., & Celi, F. S. (2020). Combination Therapy for Hypothyroidism: Rationale, Therapeutic Goals, and Design. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 371. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00371>

13. Jonklaas, J., Bianco, A. C., Bauer, A. J., Burman, K. D., Cappola, A. R., Celi, F. S., et al. (2014). Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid*, 24(12), 1670–1751. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028>

14. McAninch, E. A., Rajan, K. B., Miller, C. H., & Bianco, A. C. (2018). Systemic Thyroid Hormone Status During Levothyroxine Therapy in Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(12), 4533-4542. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01361>

15. Colucci P, Yue CS, Ducharme M, Benvenga S. (2013). A Review of the Pharmacokinetics of Levothyroxine for the Treatment of Hypothyroidism. *European Endocrinology*, 9(1), 40–47. doi: 10.17925/EE.2013.09.01.40.

16. Benvenga, S., & Carlé, A. (2019). Levothyroxine Formulations: Pharmacological and Clinical Implications of Generic Substitution. *Advances in Therapy*, 36(Suppl 2), 59–71. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01079-1>

17. Virili, C., & Centanni, M. (2017). "With a little help from my friends" - The role of microbiota in thyroid hormone metabolism and enterohepatic recycling. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 458, 39–43. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.01.053>



Головна / Архіви / № 12(58) (2025): Перспективи та інновації науки / Серія «Медицина»

КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ЛЕВОТИРОКСИНУ НАТРІЮ У ЗАМІСНІЙ ТЕРАПІЇ ГІПОТИРЕОЗУ

Софія Чала
Елеонора Привалко

DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-12\(58\)-3022-3035](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-12(58)-3022-3035)



pdf

Опубліковано
2026-01-10

Номер
[№ 12\(58\) \(2025\): Перспективи та інновації науки](#)

Розділ
Серія «Медицина»



03150, Україна, м. Київ, вул.
Велика Васильківська, 66, офіс 307

naukovi.perspectuvu@ukr.net

+ 38 (066) 266 97 59

(Viber, Telegram, WhatsApp)

+ 38 (073) 916 35 29

Мова

English

Українська

Чала С.К., Привалко Е.Г. (2025). Клініко-фармакологічні особливості застосування левотироксину натрію у замісній терапії гіпотиреозу. *Перспективи та інновації науки (Серія «Медицина»)*, 12(58), 3022–3035. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-12\(58\)-3022-3035](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-12(58)-3022-3035) (категорія «Б»)

Chala Sofia

**CLINICAL-PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF LEVOTHYROXINE
SODIUM USE IN HYPOTHYROIDISM REPLACEMENT THERAPY**

Department of analytical, physical and colloid chemistry

Scientific supervisor: Eleonora Privalko

Keywords: levothyroxine sodium; hypothyroidism; narrow therapeutic index (NTI) drug; pharmaceutical analysis; dissolution testing; bioequivalence; Quality by Design (QbD); interbrand variability; pharmacopoeial standards.

Introduction. The aim of this work is to systematize the clinical and pharmacological aspects of levothyroxine sodium (LT4) use in hypothyroidism replacement therapy, with emphasis on physicochemical properties, pharmacokinetics, factors affecting bioavailability, and regulatory/pharmacopoeial quality requirements. Particular attention is paid to solid-state characteristics (polymorphism and hydrates) that influence dissolution and assay reproducibility and, consequently, dose stability during manufacture and storage. LT4 is a narrow-therapeutic-index (NTI) drug; therefore, even small differences in content, dissolution, or bioavailability may lead to clinically meaningful fluctuations in thyroid status (hypo-/hyperthyroidism) at an unchanged nominal dose. The evolution of LT4 quality control is outlined - from historical thyroid extracts to modern synthetic products with stringent specifications. We highlight the importance of the FDA decision of 14 August 1997, which designated oral levothyroxine sodium products as “new drugs,” leading to mandatory NDA/ANDA submissions and strengthened requirements for stability, bioequivalence, and change control in manufacturing.

Objective: to provide a comprehensive review of the physicochemical, analytical, biopharmaceutical, and pharmacological aspects of levothyroxine sodium from the standpoint of quality, safety, and efficacy as a medicinal product for hypothyroidism replacement therapy; to summarize regulatory requirements and formulate

practically applicable analytical and technological guidelines for academic and industrial practice.

Materials and methods. The analytical review and critical appraisal of scientific publications and guidance documents (ICH Q-series; Ph. Eur./USP/BP/State Pharmacopeia of Ukraine; EMA/FDA recommendations); comparative analysis of pharmacopoeial requirements; synthesis of analytical approaches (HPLC/LC–MS, identification methods, validation per ICH Q2(R2), analytical lifecycle per ICH Q14); evidence synthesis on pharmacodynamics/pharmacokinetics (thyroid hormone receptors TR α /TR β , deiodinases DIO1/2/3, transport via MCT8/OATP1C1); and a comparative review of bioequivalence, with risk assessment and control strategies for a narrow therapeutic index (NTI) medicine.

Results. The work presents a practice-oriented framework for levothyroxine sodium as a narrow therapeutic index (NTI) medicine, applicable in teaching, manufacturing, and quality-control laboratories. It proposes an integrated approach to validation and routine QC that combines multi-media, sensitivity-oriented dissolution testing, validated HPLC/LC–MS methods, solid-state/hydration assessment, and impurity/content trend analysis over shelf life. An interchangeability algorithm is outlined that accounts for inter-brand and inter-batch variability and specifies minimum post-switch thyroid-status monitoring. The causal links between excipient selection, process parameters, and packaging with exposure reproducibility (absorption, dissolution profile, stability) are highlighted. The results can be embedded in SOPs for development and QC, support system-suitability criteria, and inform risk-based switching decisions to ensure consistent LT4 quality and predictable clinical response.

Conclusions. The present work integrates the physicochemical and analytical characteristics of levothyroxine sodium with regulatory requirements and clinically meaningful treatment outcomes, establishing a coherent progression from fundamental and analytical foundations to regulatory standards and practical solutions needed to ensure consistent, reproducible LT4 quality and its safe and effective use in hypothyroidism replacement therapy.