

Фармак



НАУКА В ОСНОВІ ВСІХ ПРОЦЕСІВ

ЗБІРНИК МАТЕРІАЛІВ
Х НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ
З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ
ШКОЛИ МОЛОДИХ НАУКОВЦІВ
АТ «ФАРМАК»

«НАУКА ТА СУЧАСНЕ
ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ВИРОБНИЦТВО»

Київ 2022

In the pharmaceutical industry, the first inhaled insulin product, Solostar, manufactured by JSC Farma (international non-proprietary name: inhaled insulin), is known for its convenience. FlexPen, manufactured by Novo, is known for its convenience. Nordisk Production SAS (Denmark, France), international (rDNA)).

In 2015, the USA developed a new pharmaceutical form of fast-acting insulin, inhalation. After a nourishing breath, insulin begins to act within 12-15 minutes, reaching its peak in just 30 minutes. Insulin is excreted from the body in 3 hours. But such convenience is still not a panacea: inhaled insulin can be used only in combination with long-acting insulin.

Insulin is being developed, which will be able to automatically regulate its own biological activity in accordance with fluctuations in the level of glucose in the blood, which will be a reliable protection against the possibility of developing hypoglycemia. The innovative drug will be insulin Icodec from the pharmaceutical company "Novo Nordisk" - an experimental drug of prolonged action, subject to successful completion of clinical trials, allows the patient to use it only once a week.

Conclusions. Insulin analogues are modifications of human insulin that allow for faster bolus insulins and long-acting non-peak insulins that better mimic the action of insulin in the body. According to the general conclusions of experts, correction of basal glycemia is carried out by insulins of medium duration of action, or analogs of long-acting human insulin, which is the gold standard of insulin therapy in the world based on the results of evidence-based medicine.

Standardization of biotechnological drugs obtained on the basis of recombinant proteins requires an individual approach taking into account the properties of a specific substance in the development of quality control methods.

ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДУ QSAR-АНАЛІЗУ ДЛЯ S-ПОХІДНИХ ХІНАЗОЛІНУ ЯК ПЕРСПЕКТИВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Фам Ф. Х., Афанасенко О. В.

Вступ. Дослідження при розробці нових лікарських засобів будується на основі вивчення та моделюванні зв'язку «структура-активність», і це дає змогу прогнозувати та встановити фармакокінетичні та фармакодинамічні параметри нових лікарських засобів. У наш час активного розвитку набуває молекулярна біологія та фармакологія, створюються комп'ютерні програми для

моделювання молекул, які допомагають нам передбачити шляхи синтезу нових ефективних молекул та їх біологічну активність. Це так званий цілеспрямований синтез, який дозволяє передбачити активність ще не синтезованих молекул. Сучасний підхід драг дизайну *in silico* використовує методологію обчислювальної хімії та машинного навчання, що дозволило пришвидшити в декілька разів пошук ліків, розробку клінічних випробувань, підвищити безпечність ліків, порівнюючи з традиційною методикою. Оскільки експериментальне дослідження всієї бази даних органічних сполук неможливе з економічної та ресурсної точки зору, виникає необхідність застосування комп'ютерних технологій «*in silico*» для раціоналізації ресурсів при створенні нових лікарських засобів.

Хіназолінові сполуки, як один із представників активних гетероциклічних сполук, широко розповсюджені не тільки в природі, але й також у синтетичних органічних сполуках. Похідні хіназоліну протягом багатьох десятиріч викликають велике зацікавлення у хіміків, завдяки виявленню обширних різнобічних спектрів біологічної активності: протисудомних, протизапальних, протигрибкових, протималарійних, седативних, гіпотензивних, анагетичних, спазмолітичних, протимікробних, протитуберкульозних й антиоксидантних.

Мета дослідження: провести розрахунки основних молекулярних параметрів S-похідних хіназоліну з використанням методів QSAR-аналізу.

Матеріали та методи: для QSAR-аналізу в роботі була використана програма SwissADME для прогнозування S-похідних хіназоліну. Під час дослідження були використані в основному теоретичні методи аналізу: аналіз, синтез, абстрагування, узагальнення, індукція, дедукція.

Результати та висновки: QSAR-аналіз проводили на групах споріднених сполук, кандидатами дослідження були S-похідні хіназоліну, які проявляють схожу біологічну активність. Для більшого розуміння молекул, вони були підігнані в стандартизований формат SMILES формул:

- NC-109: O=C(CSc1ncnc2ccccc12)c1ccccc1;
- NKC-112: O=C(O)CCSc1ncnc2ccccc12;
- NKC-150: CC(C(=O)O)SC1=NC=NC2=CC=CC=C21;
- NKC-187: CC(C)C(Sc1ncnc2ccccc12)C(=O)O;
- NKC-153: CCC(Sc1ncnc2ccccc12)C(=O)O;
- NKC-135: O=C(O)CCSc1ncnc2ccccc12;
- 4-SH-Quin: Sc1ncnc2ccccc12;

Одними із основних властивостей ліків, що впливають на їх активність - це ліпофільність, а також розмір та форма молекули (стеричні ефекти).

Для гарного всмоктування ліків АФІ повинно володіти правильним балансом між полярними (гідрофільними) та неполярними (гідрофобними) властивостями. Занадто гідрофільні лікарські засоби залишаються в кровотоці, водночас надто неполярні всмоктуються та залишаються усередині ліпідів мембран. В обох цих випадках, оптимальні величини залежать насамперед від місця дії.

Більшість ліків для досягнення мішені проходять через декілька біологічних мембран. Модель коефіцієнту розподілу відображає розчинність речовини в органічному й водному середовищі. Найвідоміший метод, який використовують для оцінки - це система н-октанол-вода, оскільки вона чудово відтворює гідрофільність і гідрофобність біологічних мембран людини.

За допомогою програми SwissADME було пораховано значення Log Po/w (коефіцієнт розподілу між н-октанолом і водою) методом iLOGP і виявлено, що найбільшим показником володіє хімічна сполука під назвою NC-109 (2.27), а найнижчим - NKC-135 (1.5). У цьому діапазоні за зростанням знаходились наступні речовини: NKC-150 (1.75), NKC-112 (1.86), 4-SH-Quin (1.87), NKC-153 (1.92), NKC-187 (2.13).

Як уже було зазначено раніше, стеричний фактор препарату також впливає на активність, оскільки відображає здатність молекули зблизитись досить близько до мішені, щоб зв'язатись з ним, у такий спосіб виникає фармакологічна дія. Молекулярна рефракція як один із відомих методів не тільки відображає електронну поляризованість молекули, а також являється мірою просторовості речовини.

Для отримання теоритичних даних про молекулярну рефракцію було використано ще раз програму: SwissADME. Найбільшу величину має знову сполука NC-109 (80.97), а найнижчу - 4-SH-Quin (46.79). У цьому інтервалі у порядку збільшення знаходяться наступні сполуки: NKC-135 (57.84), NKC-150 (62.64), NKC-112 (62.64), NKC-153 (67.45), NKC-187 (72.26).

Отже, провівши аналіз комп'ютерного прогнозування, було сконструйовано залежність активності від:

- Ліпофільності:
NC-109 > NKC-187 > NKC-153 > 4-SH-Quin > NKC-112 > NKC-150 > NKC-135;
- Стеричного ефекту:
NC-109 > NKC-187 > NKC-153 > NKC-112 = NKC-150 > NKC-135 > 4-SH-Quin.

Порівнюючи з експериментальною залежністю, було успішно виявлено найактивнішу сполуку NC-109 і найслабші - NKC-135, 4-SH-Quin. Незважаючи на те, що фізіологічне середовище організму - це неймовірно складна модель, аналіз каркасу молекули є доведеним підходом дослідження та інтерпретації

математичних результатів у наукових дослідках для раціоналізації дизайну нових ліків.

Висновки. За результатами обчислювальної хімії було прогнозовано, що речовина NC-109 має найбільш високу біологічну активність, оскільки володіє найбільшими величинами: ліпофільності і стеричного ефекту. Речовина NKC-135 має найнижчий показник ліпофільності, а 4-SH-Quin найменшу молекулярну рефракцію, отже, це свідчить, що вони з високою вірогідністю проявлятимуть найслабшу активність, порівнюючи з іншими.

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ГІДРОГЕЛЕВОГО МЕДИЧНОГО ВИРОБУ ЗІ ЗНЕБОЛЮВАЛЬНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

Федоренко Ю. С., Страшний В. В., Іщенко О. В.

Вступ. Лікування опікових ран є суттєвою проблемою як для військових, так і для цивільних громадян. Водний баланс у разі опікової травми дуже важливий, тому що велика втрата води з організму внаслідок ексудації та випаровування може призвести до падіння температури тіла. Гідрогелі здатні забезпечити вологе середовище для процесу заживлення, а також є комфортними для пацієнта завдяки охолоджуючому ефекту, їх неадгезивному характеру та здатності контролювати вивільнення лікарського засобу.

Метою роботи є створення новітніх перев'язувальних матеріалів зі знеболювальним ефектом для лікування опікових ран.

Матеріали та методи. Гідрогель складається з таких компонентів: полімерна основа – вода очищена, альгінат натру (АН), полівініловий спирт (ПВС); активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) – лідокаїну гідрохлорид; консерванти – ніпагін, ніпазол; зшиваючий агент – кальцію хлорид.

Формування гідрогелю відбувалося методом поливу на скляну форму з послідовним циклом заморожування-відтаювання та зшиванням іонами Ca^{2+} .

Проводили тест «Розчинення» з метою вивчення кінетики вивільнення лідокаїну гідрохлориду з полімерного гідрогелю. Дослідження відбувалися в середовищі фосфатного буферу pH 6,8 при температурі 32 °C з використанням приладу VK 7000 («VanKel», США). Спектрофотометричним методом визначали кількість лідокаїну гідрохлориду ($\lambda = 262$ нм), при цьому використовували прилад OPTIZEN POP UV VIS («Mecasys», Південна Корея).

Результати. Визначено, що полімерна основа є важливою складовою гідрогелевого медичного виробу, оскільки вона становить більше 80% від основної маси виробу та впливає на вивільнення АФІ і реологічні властивості гідрогелю. Головне на етапі фармацевтичної розробки – це обрати лікарську