



**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

НАУКОВЕ ТОВАРИСТВО МОЛОДИХ ВЧЕНИХ ТА СТУДЕНТІВ

**ЗБІРНИК ТЕЗ ДОПОВІДЕЙ
«НАУКОВОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ СТУДЕНТІВ ЗДМУ – 2021»**

**В РАМКАХ І туру «ВСЕУКРАЇНСЬКОГО КОНКУРСУ СТУДЕНТСЬКИХ
НАУКОВИХ РОБІТ З ГАЛУЗЕЙ ЗВАНЬ І СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ
У 2020 – 2021 Н.Р.»**

5 лютого 2021 року

Запоріжжя – 2021

СИНТЕЗ, ПЕРЕТВОРЕННЯ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 4-АМІНО-5-(ХІНОЛІН-2-ІЛ)-4Н-1,2,4-ТРІАЗОЛ-3-ТІОЛУ

Зозулинець Д. М., фармацевтичний факультет, магістр
(наук. кер. проф. Каплаушенко А.Г)

Актуальність. Створення лікарських препаратів з широким спектром фармакологічної активності та низьким рівнем токсичності залишається одним з самих головних завдань фармації у всьому світі. Беручи до уваги, що препарат вироблений вітчизняним виробником на внутрішньому ринку завжди буде доступнішим, саме через цю причину ми вважаємо, це актуальним завданням фармації.

Проаналізувавши наукову літературу останніх років, не залишається сумніву, що похідні 1,2,4-тріазолу мають високу фармакологічну активність та низьку токсичність, також вони є простими в отриманні.

Мета. Метою нашої роботи є синтез нових оригінальних сполук, які будуть проявляти високу фармакологічну активність та низьку токсичність.

Матеріали та методи. Проведено синтез нових ((4-аміно-5-(хінолін-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)нітрилів та ((4-аміно-5-(хінолін-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)кислот. Як вихідну речовину для синтезу було використано ((4-аміно-5-(хінолін-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)нітрили, які отримані в результаті взаємодії 4-аміно-5-(хінолін-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу з відповідними нітрилами в лужно-спиртовому середовищі. Шляхом кислотного гідролізу ((4-аміно-5-(хінолін-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)нітрилів були отримані ((4-аміно-5-(хінолін-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)кислоти.

З метою відсіювання потенційно токсичних речовин як неперспективних об'єктів експериментального фармакологічного скринінгу на етапі, що передував синтетичній частині, за допомогою програми GUSAR-online проведено прогнозування гострої токсичності. Комп'ютерний прогноз гострої токсичності синтезованих сполук здійснено за структурними формулами сполук в інтернет-версії програми GUSAR-online.

Отримані результати. Проведено синтез нових ((4-аміно-5-(хінолін-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)нітрилів та ((4-аміно-5-(хінолін-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)кислот. Будова всіх синтезованих сполук підтверджена елементним аналізом, УФ-, ІЧ-спектроскопією, ПМР-спектроскопією, в деяких випадках зустрічним синтезом, а їх індивідуальність – хроматографічно. За результатами прогнозу показника токсичності варто відзначити, що всі сполуки відносяться до малотоксичних і практично нетоксичних речовин, що відповідає 4 і 5 класу токсичності за класифікацією К. К. Сідорова і за класифікацією ОЕСД. Для більшості отриманих сполук вивчається гіпоглікемічна, протимікробна, антигіпоксична, діуретична, антиоксидантна, гіполіпідемічна активності.

Висновки. В результаті проведеної роботи отримано ((4-аміно-5-(хінолін-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)нітрили та ((4-аміно-5-(хінолін-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)кислоти, дослідженні їх фізико-хімічні властивості та гостра токсичність синтезованих сполук.

ВИГОТОВЛЕННЯ СФЕРИЧНИХ ГРАНУЛ ІЗОСОРБІДУ ДІНІТРАТУ З МОДИФІКОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ

Олійников Д. С., фармацевтичний факультет
(наук. кер. проф. Каплаушенко А.Г)

Ізосорбїду динїтрат належить до групи препаратів першого вибору для лікування стенокардії. Пролонговані форми ізосорбїду динїтрату мають високу профілактичну ефективність. Лікарські препарати з модифікованим вивільненням можуть поєднувати в собі

високу фармакологічну активність, тривалий період терапевтичної дії та відсутність серйозних побічних ефектів, характерних для всіх препаратів нітратної групи.

Багатокомпонентні лікарські форми набувають все більшу сферу використання в порівнянні з монолітними лікарськими формами. Вони мають ряд потенційних переваг, таких як передбачуваний рух по шлунково-кишковому тракту, відсутність ризику передозування, можливість управління профілем вивільнення, підвищена біодоступність, а також менша внутрішньосуб'єктна і міжсуб'єктна варіабельність фармакокінетичних характеристик.

Технологія екструзії-сферонізації – найбільш популярний спосіб виробництва пелет – сферичних часток для отримання мультидозованих форм.

Переваги екструзії-сферонізації порівняно з іншими методами:

- можливість досягнення вищого вмісту активного компонента;
- в пелетах можуть бути скомбіновані в будь-якому співвідношенні кілька діючих речовин;

- можливість нівелювання небажаних фізичних характеристик активних інгредієнтів (низька насипна щільність, гігроскопічність) завдяки використанню різних інертних наповнювачів;

- висока щільність отриманих пелет і вузький розподіл за розмірами;

- більш гладка поверхня пелет порівняно з іншими технологіями.

Сферичні матричні гранули ізосорбиду динітрату отримували методом екструзії-сферонізації з використанням Eudragit NE 30D в якості полімеру, що забезпечує модифіковане вивільнення. Інші допоміжні речовини, що використовувалися - мікрокристалічна целюлоза HEWETEN 101 (JRS Pharma, США), лактози моногідрат Pharmatose 200M (DFE Pharma, Німеччина), гідроксипропилметилцелюлоза Mantrocel E-6 (Mantrose-Haеuser, США), тальк (Imifabi, США). Відважені кількості сухих речовин змішували в барабанному змішувачі. Отриману суху суміш зволожували водною дисперсією Eudragit NE 30D і вимішували в планетарному змішувачі-грануляторі. Отриману пластичну масу екструдували на гвинтовому радіальному екструдері з діаметром отворів екрану 0,75 мм. Отриманий екструдат сферонізували на лабораторній установці для сферонізації і нанесення плівкового покриття на сферичні гранули, оснащеною рифленим диском діаметром 200 мм з кроком рифлення 2 мм (900 об / хв). Після сферонізації гранули сушили в поличній сушильній шафі при температурі 40 ° С протягом 24 годин. Покриття сферичних гранул плівковою оболонкою проводили на лабораторній установці для сферонізації і нанесення плівкового покриття на сферичні гранули, оснащеної гладким диском діаметром 190 мм (600 об/хв) і верхньої розпилючою форсункою з соплом 1,2 мм. Після нанесення покриття гранули сушили в поличній сушильній шафі при температурі 40 ° С протягом 6 годин. В ході роботи отримані непокріті матричні гранули фракції 0,8 – 1,0 мм та покріті матричні гранули з різною кількістю нанесеної плівкової оболонки. Далі оцінювали профілі розчинення отриманих непокрітих і покрітих пелет. Для випробування використовували апарат 1 - з кошиком; швидкість обертання кошика - 100 об/хв.; середа розчинення – вода; об'єм середовища розчинення - 500 мл; температура середовища розчинення - 37 ± 0,5 оС; час розчинення - 12 годин.

Таким чином, у роботі були відпрацьовані лабораторні технології виготовлення сферичних матричних гранул ізосорбиду динітрату методом екструзії-сферонізації та нанесення плівкової оболонки на отримані сферичні гранули. Було оцінено профілі розчинення отриманих сфероїдів. Для створення мультидозованої лікарської форми з модифікованим вивільненням

діючої речовини обрано два види матричних сферичних гранул: непокріті матричні гранули та покриті матричні гранули з масою оболонки, що складає 10% від маси гранул. Використання комбінації непокрітих і покритих матричних гранул дає змогу регулювати профіль розчинення мультидозованої лікарської форми.

КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО СТВОРЕННЯ КОМП'ЮТЕРНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ДЛЯ ПРОГНОЗУ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Подлужний М. С. І медичний факультет, 5 курс
(наук. кер. ас. Риженко В.П.)

Застосування лікарських засобів (ЛЗ) в практичній медицині нерозривно пов'язано з ризиком виникнення небажаних реакцій (НР), причиною яких в багатьох випадках є недостатньо становлений рівень лікарської безпечності. Вивчення та забезпечення безпечності лікарських препаратів, що перебувають на різних етапах життєвого циклу, є важливим елементом системи фармаконагляду. Джерелами інформації про НР, які надходять в систему, є суб'єкти, які приймають участь в обороті ЛЗ, включаючи співробітників територіальних органів ДЕЦ МОЗ України, експертних організацій, регіональних центрів моніторингу лікарських засобів, фармацевтичних компаній, лікувально-профілактичних та аптечних закладів. Впровадження та удосконалення інформаційних технологій в системі фармаконагляду дозволило значно підвищити кількість спонтанних повідомлень, що надходять про НР ЛЗ. Наприклад, лише в 2018р. за даними відкритих джерел в ДЕЦ МОЗ України надійшло більше 12 000 повідомлень. При цьому більша частина повідомлень про НР на лікарські засоби надходить від регіональних груп ДЕЦ МОЗ України. Значний об'єм даних спонтанних повідомлень про НР ЛЗ, які виявляють на етапах клінічних досліджень і після реєстраційного звернення, а також законодавчі вимоги, сприяють впровадженню інформаційних технологій в системі збору та аналізу повідомлень про НР тими, хто тримає реєстраційні посвідчення (ТРП). Ефективність ТРП подібних інформаційних технологій в системі фармаконагляду була оцінена раніше фармацевтичними компаніями країн ЄС та США, де спеціальні автоматизовані програми по фармаконагляду використовуються компаніями-виробниками ЛЗ вже протягом кількох років. Останнім часом важливими компонентами фармаконагляду стали методи, що широко застосовуються на основі інформатики, інформаційної медицини, фармакоінформатики, квантової фармакології, біології, що дозволяють трансформувати дані про НР в знання, які мають значення для забезпечення безпечності пацієнтів. Ці методи зазвичай називаються алгоритмами інтелектуального аналізу даних (AIAD). В подальшому AIAD будуть застосовані для опису автоматизованих методів з високою продуктивністю, які застосовуються для визначення прихованих взаємозв'язків, що мають потенційно клінічне значення для безпечності лікарських препаратів. На кафедрі медичної та фармацевтичної інформатики ЗДМУ розроблено комплексний підхід до розробки та створення комп'ютерної програми прогнозу НР заснований на пошуку та аналізі кількісних співвідношень структура-властивість при застосуванні цілого ряду молекулярних дескрипторів, головними з яких є: фрагментні дескриптори, топологічні індекси, фізико-хімічні дескриптори, квантово-хімічні дескриптори, дескриптори молекулярних полів (метод CoMFA), константи замісників, фармакофорні дескриптори молекул ЛЗ. Подібні прогностичні програми створюються за допомогою алгоритмів машинного навчання. Такі моделі, як Linear Regression, Support Vector Machine Regression, Random Forest Regression, Gradient Boosting Regression, K-Nearest Neighbors Regression, які лежать в основі алгоритмів машинного навчання та які застосовують в комп'ютерних програмах, дають їм можливість самостійно поповнювати інформаційні бази