

## ПРО РОЗВИТОК МЕТОДОЛОГІЇ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ПРИ СТВОРЕННІ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Грошовий Т. А.<sup>1</sup>, Вронська Л. В.<sup>1</sup>, Кучеренко Л. І.<sup>2</sup>, Гуреева С. М.<sup>3</sup>, Тригубчак О. В.<sup>1</sup>,  
Демчук М. Б.<sup>1</sup>, Чубка М. Б.<sup>1</sup>, Біденко О. С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського,  
м. Тернопіль, Україна

<sup>2</sup>Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

<sup>3</sup>ПАТ «Фармак», м. Київ, Україна

Процес створення та дослідження лікарських засобів включає багато стадій експериментальних досліджень. При синтезі нових біологічно-активних речовин найперше встановлюється так зване місце дії (мішень – *target*). Якщо нова молекула проявляє біологічну активність, експериментатори продовжують дослідження. Наступає стадія тестування і відбору із ряду перспективних сполук декількох, які можуть проявляти дію в очікуваному напрямку – скринінг з високою пропускнуою здатністю (HTS – *High Throughput Screening*). Тільки поодинокі сполуки піддаються подальшим дослідженням (попадання в ціль – *identification of „hits“*). При цьому отримують інформацію про фізико-хімічні властивості, біологічну дію, метаболізм, фармакокінетику в дослідах *in vitro*, *in vivo* або на комп'ютерних моделях („*in silico*“).

Кожна стадія експериментальних досліджень має свій алгоритм (дизайн), який експериментатори повинні дотримуватись при проведенні наукових досліджень. Більшість вітчизняних експериментаторів працюють над створенням лікарських засобів на основі рослинної сировини, активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), термін патентного захисту яких пройшов, а також раціонального поєднання декількох компонентів.

У більшості випадків технологічним дослідженням передують маркетингові, при цьому маркетологи на етапі RD-періоду повинні володіти прийомами фармако-економічного аналізу. Сюди ми відносимо – метод кваліметрії, за допомогою якого можна провести порівняльну оцінку декількох лікарських засобів з позиції прогнозованої їх фармакологічної активності. Інструментом досліджень фахівців повинні також стати кластерний аналіз, теорія графів, регресійно-кореляційний аналіз тощо.

Найбільш довготривалим при проведенні досліджень є опрацювання оптимального складу і технології лікарської форми. При відтворенні препарата-генерика за однакового якісного і кількісного вмісту АФІ необхідно досягти в такій самій лікарській формі такої ж біодоступності, яка підтверджена біоеквівалентністю.

Отже, проведення технологічних досліджень повинно супроводжуватись наступними етапами:

- Вибір фармацевтичних факторів і їх експертна оцінка фахівцями за допомогою апріорного ранжування. Цей прийом раціонально використовувати починаючим фахівцям, коли досвід та наукова інтуїція недостатні для прийняття рішень. Послідовність вивчення фармацевтичних факторів в кінцевому результаті впливає

на тактику проведення досліджень.

- Технологічні дослідження супроводжуються необхідністю вивчення значної кількості якісних та кількісних факторів. На даному етапі раціонально використовувати метод випадкового балансу. Наш досвід при створенні оптимальних складів та технології лікарських форм засвідчує ефективність використання вказаного методу, так як суттєво на наступних етапах скорочується кількість експериментальних досліджень.
- Наступним етапом при проведенні експериментальних досліджень є вибір раціональних допоміжних речовин (ДР) для створення лікарської форми. Кількість ДР на фармацевтичному ринку щороку зростає. Щоб здійснювати їх підбір експериментатор повинен дотримуватись певних правил. Наприклад, якщо вивчається 4 наповнювачі для таблеток, 5 розпушуючих, 3 зв'язуючі, 3 ковзні і 3 змащувальні ДР, експериментатор повинен реалізувати 540 серій дослідів (4x5x3x3x3). Таких розширених експериментальних досліджень в наукових статтях практично не зустрічається. У більшості випадків експериментатор здійснює дослідження крок за кроком до отримання оптимального поєднання ДР.

При вивченні впливу природи ДР, які вибираються як якісні фактори, раціонально використовувати плани дисперсійного аналізу. На сьогодні розроблено багато планів дисперсійного аналізу та програм їх комп'ютерної обробки. Вибір раціонального плану дисперсійного аналізу дозволяє не тільки скоротити кількість експериментальних досліджень, а також встановити взаємодію між ДР, що при традиційному експерименті зробити важко.

Завершальним етапом наукових досліджень є встановлення оптимального складу та технології лікарської форми. Для цього запропонована низка планів регресійного аналізу, за допомогою яких отримують математичні моделі для розрахунку оптимального складу і технології лікарської форми. Дослідження ділянки «оптимуму» дозволяє знайти раціональне поєднання ДР, яке з позиції фармацевтичної розробки не можна перевершити.

Алгоритм використання основних положень математико-статистичних методів як основа методології наукових досліджень повинен включати мету та напрямок досліджень. Окремі методи повинні бути опрацьовані для проведення організаційно-економічних та маркетингових досліджень. Інша схема повинна бути опрацьована для хіміків-синтетиків та аналітиків. Завдяки специфіці кожних досліджень повинні різнитися методи, які застосовують, наприклад, фахівці фармацевтичної технології та фітохіміки.

В процесі фармацевтичної розробки слід керуватися настановами ICH Q8, ICH Q9, ICH Q10, ICH Q11 та нормативними документами CQA, CMA і CPP, що в кінцевому результаті підвищить ефективність проведення досліджень при створенні лікарських препаратів.