

ферментом. Концентрація напівмаксимального інгібування при цьому становить $IC_{50} = 244,75 \text{ мкМ} \pm 19,91 \text{ мкМ}$. Розраховані за обраною моделлю кінетичні константи мають такі значення: $K_i = 66,14 \pm 18,34 \text{ мкМ}$, $K_m = 55,54 \pm 7,52 \text{ мкМ}$.

Висновки. Діосмін є інгібітором 15-ліпоксигенази за змішаним (частковим) механізмом інгібування. Отримані результати свідчать про те, що діосмін може бути використаний як активний фармацевтичний інгредієнт при створенні нових лікарських засобів для лікування запальних захворювань.

ДЕЯКІ АСПЕКТИ РОЗРОБКИ ТА СУЧАСНИХ МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ЗНАХОДЯТЬСЯ ПІД ТИСКОМ

Салій О.О., Попова М.Е, Яровенко В. С.

**Київський національний університет технологій та дизайну, м. Київ,
Україна**

Вступ. За останні кілька років технологія фармацевтичних аерозолів (лікарських засобів, що знаходяться під тиском) стрімко розвивається, оскільки інгаляційна терапія має ряд переваг перед традиційним ліками з класичними шляхами введення. Дана лікарська форма вимагає проведення значної кількості тестів при фармацевтичній розробці та випуску промислових серій, щоб забезпечити належну роботу упаковки та безпеку під час використання та зберігання. Фармацевтичні аерозолі оцінюють за допомогою фізичних, хімічних і біологічних методів в залежності від призначення (інгаляційні, піни на шкірні, тощо), дозування (дозовані/не дозовані), чистоті (стерильні/для зовнішнього застосування). В науковій літературі представлені численні звіти нових досягнень у фармацевтичній аерозольній технології та методів тестувань і контролю якості, що дозволяють проводити додаткові дослідження.

Мета дослідження. Визначити сучасні аспекти розробки та методи контролю якості лікарських засобів, що знаходяться під тиском.

Методи дослідження. Використано методи системного підходу, бібліографічного, інформаційного пошуку, аналізу узагальнення, табличних засобів наочної презентації отриманих даних. Об'єктами дослідження слугувала інформація провідних фармакопей (ЕР, ДФУ) та наукові публікації у мережі інтернет на платформах пошуку сучасних досліджень вільного та/або відкритого доступу: Web of Science (далі – WoS) Clarivate Analytics, Scopus, PubMed®, браузер Медичні предметні рубрики (Medical Subject Headings, далі – MeSH).

Основні результати. Регуляторні органи постійно вдосконалюють вимоги взаємного зв'язку між розробкою та виробництвом лікарських засобів, що знаходяться під тиском, щоб відповідати вимогам забезпечення ефективності, якості та безпеки нових технологій на світовому ринку, про що свідчать введення в дію Настанови «42-3.8:2013. Лікарські засоби. Фармацевтична якість препаратів для інгаляцій та назальних препаратів» та монографії ДФУ «Лікарські засоби, що знаходяться під тиском» (2015 р.). В табл. 1 наведені загальні показники якості та методики контролю, встановлених провідними фармакопеями.

Методики проведення контролю якості лікарських засобів, що знаходяться під тиском

Методика контролю	Проведення випробування	ДФУ/EP/USP
Перевірка контейнера на герметичність Leakage Test	Проводиться шляхом перевірки фіксації клапана аерозольного розпилювача, який повинен бути доступний, щоб уникнути дефектних контейнерів. Це досягається шляхом вимірювання та забезпечення відповідності їхніх розмірів специфікаціям. Це оцінювання випробування передбачає пропускання наповнених контейнерів через водяну баню.	ДФУ 2.0-Т.1 – с. 1097 USP (601) Aerosols / Physical Tests
Вимірювання тиску всередині контейнеру Pressure Test	Виконується за допомогою спеціального обладнання, такого як манометр. Визначення зміни тиску у різних контейнерах є критичним, тому що якщо різниця значна, це вказуватиме на наявність повітря всередині, що може вплинути на стабільність продукту. Для точного вимірювання тиску пари можна використовувати проколюючий пристрій.	ДФУ 2.0-Т.1 – с. 1097 USP (601) Aerosols / Physical Tests
Визначення вмісту контейнера	Мета - перевірити точність процедури наповнення та забезпечення однорідності кінцевої загальної ваги продукту. Перевірка ваги здійснюється шляхом зваження порожнього аерозольного контейнера, та після заповнення концентратом продукту. Для подальшої оцінки контейнер, наповнений готовим продуктом, зважують, щоб перевірити точність операції заповнення, як результат порівнюють масу тари та заповненого контейнеру.	ДФУ 2.0-Т.1 – с. 1097
Пропеленти Propellants	Мета - визначення складу використаних пропелентів, коли застосовано суміш пропелентів, і перевірити, чи відповідає вона етанолу. Проводиться за допомогою ІЧ спектроскопії або газової хроматографії. Вміст балону перевіряють на тиск, щоб визначити щільність, нелеткий залишок як ознаки чистоти та задовільності пропеленту. Пропеленти мають унікальну особливість залежно від дозування, чий властивості, такі як температура спалаху, підлягають оцінці контролю якості для забезпечення належної ефективності та безпеки аерозолі.	USP (601) Aerosols / Physical Tests
Мінімальне заповнення. Minimum Fill	Застосовуються до форм: аерозолі, піни та спреї, які упаковані в контейнери. Щоб мінімізувати вплив залученого повітря для продуктів, позначених об'ємом, визначення наповнення виконується за масою, з якої об'єм розраховується за допомогою щільності препарату.	USP (755) Aerosols / Physical Tests

В залежності від застосування та призначення до лікарських форм під тиском висуваються додаткові вимоги до контролю, вони проаналізовані у таблиці 2.

Таблиця 2

Додаткові випробування, що застосовують для контролю якості лікарських засобів, що знаходяться під тиском

Випробування, що включають до специфікації на лікарський препарат	Дозовані інгалятори під тиском	Препарати для розпилення		Дозовані назальні спреї під тиском	Піни лікувальні під тиском	Рідкі лікарські засоби для наскірного застосування під тиском
		Одно-дозові	Багато-дозові			
Опис	+	+	+	+	+	+
Кількісне визначення	+	+	+	+	+	+
Вміст вологи	+	-	-	+	-	-
Середня доза, що доставляється	+	-	-	+	+****	-
Однорідність дози, що доставляється	+	-	-	+	-	-
Однорідність вмісту / однорідність дозованих одиниць	-	+	-	-	+****	-
Кількість дрібнодисперсних часток	+	+*	+*	-	-	-
Рівень витоку	+	-	-	+	-	-
Мікробіологічна чистота	+	+***	+	+	+****	+****
Стерильність	-	+**	-	-	+****	+****
Речовини, що виділяються	+	+	+	-	-	-
Вміст консервантів	-	+***	+***	-	+***	+***
Кількість розпилень, що витягують з контейнера	+	-	-	+	-	-
Відносна густина і час розширення піни	-	-	-	-	+	-

* Для суспензій. ** Якщо препарат стерильний. *** Якщо є консервант.

**** В залежності від призначення ЛЗ.

Дослідження на етапі фармацевтичної розробки залежать від цільового профілю застосування аерозолі. Так для наскірних аерозолів контролюють різні істотні властивості піни, використовуючи відповідні поверхнево-активні речовини, полімери, частинки та їх суміші як піноутворювачі, та досліджуються такі показники як об'єм піни та розмір бульбашок після спінювання; стійкість піни до дренажу рідини, коалесценції бульбашок і дозрівання бульбашок Оствальда; реологічні властивості піни та розмір бульбашок у зрізаних пінах. При фармацевтичній розробці аерозолів для інгаляції для досягнення передбачуваного клінічного результату (ефективність і безпеку) проводять дослідження біоеквівалентності з використанням методів *in vivo* (фармакодинаміка, фармакокінетика, або клінічні). Ускладнення становлять дослідження назальні аерозолі та аерозолі місцевої дії. В науковій літературі відмічені підходи як радіоактивно мічене зображення осаджених аерозолів, 3D

зображення осадження, вплив моделей дихання на осадження та прогнозне моделювання осадження.

Висновки. Встановлено, що провідні фармакопеї та керівництва визначили загальні показники та методи контролю, що гарантують якість фармацевтичних аерозолів для забезпечення належної герметичності пакування, розподіл активних інгредієнтів і безпеки під час зберігання та використання. Але різноманітність і широкий спектр застосування ЛЗ, що знаходяться під тиском, вимагають індивідуальних підходів до методів дослідження та контролю якості ЛЗ, що знаходяться під тиском, в залежності від цільового профілю застосування аерозолію.

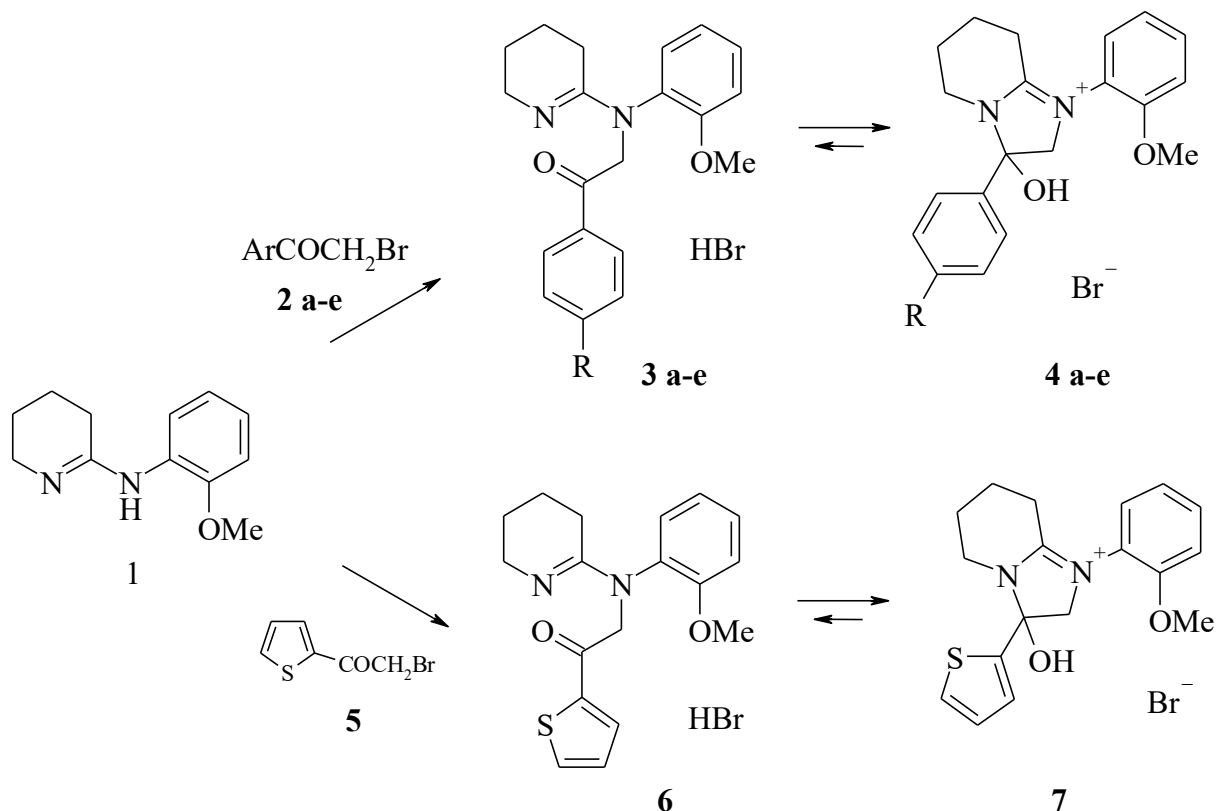
СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СОЛЕЙ 1,3-ДИАРИЛ-3-ГІДРОКСИ-2,3,5,6,7,8-ГЕКСАГІДРОІМІДАЗО[1,2-а]ПІРИДИНІЮ

¹Солонський М.О., ²Демченко С.А., ¹Москаленко О.В., ¹Суховєєв В.В.

¹Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя, Ніжин

²Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, м. Київ

З метою одержання біологічно активних сполук нами синтезовано ряд бромідів 3-арил-3-гідрокси-1-(2¹-метоксіфеніл)-2,3,5,6,7,8-гексагідроімідазо[1,2-а]піридинію **4 a-f**, **7** та доведено їх будову. Так, взаємодією (2-метоксіфеніл)-(3,4,5,6-тетрагідропіридин-2-іл)-аміну **1** з еквімолярною кількістю відповідного заміщеного фенацилброміду **2 a-e** у середовищі етилацетату синтезовано гідроброміди **3 a-e** та **5**. Згідно аналізу даних спектрів ПМР та ЯМР ¹³С нами зроблено висновок, що внаслідок кільчато-ланцюжної таутомерії в розчинах, ці солі існують виключно в циклічній формі **4 a-e** та **7**.



де R = a) OCH₃, b) OC₂H₅, c) F, d) Cl, e) Br