МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ

Факультет хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра промислової фармації

РЕФЕРАТ

до дипломної магістерської роботи

на тему

«Вивчення асортименту допоміжних речовин для рентгеноконтрастних лікарських засобів»

Виконав: студент групи МгХФ-19

спеціальності

226 Фармація, промислова фармація

Л.Д. Гула

Керівник канд. хім. наук, доцент Т. А.Пальчевська

Рецензент канд.біол. наук, доцент Г. І.Харитоненко

Київ – 2020

**Вступ.** Сучасні діагностичні методи візуалізації є невід’ємною складовою забезпечення якості надання медичних послуг населенню України. Для досягнення позитивних результатів при проведенні рентгеноскопічних досліджень застосовують діагностичні лікарські засоби на основі контрастних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Активні фармацевтичні інгредієнти – це основа будь-якого лікарського засобу, що лежить в основі фармакологічної дії препарату. Тому до активних фармацевтичних інгредієнтів існує ряд вимог, без яких виробництво лікарських засобів може бути недопустимим. Саме завдяки виконанню цих вимог (ефективність, безпека і т. д.) ми можемо спостерігати дію лікарських засобів, яка впливає на людський організм позитивно.

Але будь-який лікарський засіб не досяг би тієї ефективної дії без допоміжних речовин. Допоміжні речовини, що входять до складу будь-якого препарату забезпечують не лише фізико-хімічні параметри, а й фармакологічні. Отож, не можна уявити лікарський засіб, що відповідає всім вимогам, не маючи в складі допоміжних речовин.

Відповідно до концепції біофармації ефективний лікарський засіб можна отримати тільки при оптимальному сполученні активних і допоміжних речовин.

Протягом всієї історії фармації допоміжні речовини розглядалися як індиферентні речовини у фармакологічному та хімічному плані, вони не повинні були змінювати біологічну доступність та специфічну дію АФІ. Але допоміжні речовини не завжди інертні речовини, вони можуть взаємодіяти з діючими речовинами, внаслідок чого змінюються не тільки фізико-хімічні властивості, але й терапевтична ефективність лікарських препаратів. Якщо будь-яка діюча речовина здатна утворювати спільні сполуки з активним компонентом лікарського засобу, (наприклад, солі, комплекси тощо) не змінюючи стабільності та основної фармакотерапевтичної дії активного фармацевтичного інгрідієнту, то цю допоміжну речовину слід вважати активною діючою складовою лікарського препарату.

**Актуальність теми.** Тривалий час при виробництві лікарських засобів основна увага фахівців була зосереджена на вивченні фізико-хімічних властивостей та синтезі активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), які мають забезпечувати необхідну фармако-терапевтичну ефективність у складі готових лікарських засобів (ЛЗ). Вибір ДР і їхньої концентрації, впливають на функціональні властивості ЛЗ (стабільність, біодоступність) й технологічні аспекти виробництва, тому мають бути обґрунтовані при фармацевтичній розробці. Часто ДР використовуються як АФІ, наприклад, гліцерин, димексид, колаген, меглюмін, бензалконію хлорид та інші. ДР не тільки визначають технологію та забезпечують належну якість ЛЗ як фізико-хімічної системи, але й виступають як її носії та регулятори біологічної активності. Таким чином, ДР здатні змінювати характер і силу терапевтичної ефективності АФІ та лікарського засобу в цілому. Допоміжні речовини додають, щоб гарантувати досить тривалий термін придатності активних інгредієнтів до внутрішнього використання.

Особливу роль допоміжні речовини проявляють у препаратах, що застосовуються для рентгеноскопії, тобто рентгеноконтрастних лікарських засобах (РКЛЗ).

Пошук нових РКЛЗ привів до застосування кандидатів в АФІ з більшою ліпофільністю, високою молекулярною масою та низькою розчинністю у воді. І для моделювання їхньої активності наукову перспективу мають меглюмін (МГА) та трометамол/трометамін (ТММ) – органічні основи, які використовуються як регулюючі рН та солюбілізуючі засоби. Специфічною рисою вказаних ДР є здатність утворювати водорозчинні комплекси зі значною кількістю нерозчинних або мало розчинних АФІ, завдяки чому широке медичне застосування має ряд ЛЗ, що містять водорозчинні солі з цими речовинами. Завдяки різноплановим функціональним можливостям МГА та ТММ, їх введено до складу рентгеноконтрастних препаратів, нестероїдних протизапальних засобів, які впливають на метаболічні процеси тощо. Дослідження властивостей меглюміну та трометамолу є актуальною задачею.

**Метою дослідження** є аналіз фармакологічної дії меглюміну, трометамолу/трометаміну як активних допоміжних речовин при їх застосуванні для отримання контрастних речовин на базі літературних даних.

**Завдання дослідження.**

**-** Ознайомитися з фізико-хімічними та фармакологічними властивостями органічних сполук: меглюмін та трометамол, які застовують в якості допоміжних речовин при отриманні більш ефективних та менш токсичних рентгеноконтрастних засобів для діагностичних досліджень.

- Визначити вплив допоміжних речовин : меглюміну та трометамолу на фармакологічні властивості рентгенконтрастних препаратів.

- Провести дослідження активності паладієвого каталізатора на цеолітовмістному алюмосилікатному носії в синтезі N-метилглюкаміну шляхом відновного амінуванні глюкози.

**Об’єкти дослідження.** Допоміжні речовини, рентгеноконтрастні лікарські засоби, N-метилглюкамін, трометамол.

**Предмет дослідження.** Аналіз впливу допоміжних речовин для рентгеноконтрастних лікарських засобів.

**Методи дослідження.** Використано методи системного підходу, бібліографічного, інформаційного пошуку, аналізу, порівняння та узагальнення.

**Практичне значення.**

На основі проведеного аналізу здійснено обгрунтовування цінності допоміжних речовин, а саме - N-метилглюкаміну та трометамолу, для рентгеноконтрастних лікарських засобів

**Елементи наукової новизни.** Узагальнені літературні дані, щодо властивостей та особливостей дії на організм людини допоміжних речовин (МГА та ТММ) при застосуванні рентгеноконтрастних лікарських засобів.

**Результати та їх обговорення**

Рентгеноконтрастні лікарські речовини— нешкідливі лікарські речовини, що мають більш високий (рентгенопозитивні) або більш низький (рентгенонегативні) коефіцієнт поглинання рентгенівського випромінювання відносно тканин організму і застосовуються при рентгенологічному дослідженні шляхом уведення їх у порожнини або тканини для посилення контрастності рентгенівського зображення.

Для ангіографії, урографії, холецистографії, мієлографії та інших різновидів цих діагностичних методів починаючи з 50-х років ХХ ст. все ширше використовуються органічні йодовмісні речовини. Серед них на сьогодні залежно від хімічної будови виділяють йонні та нейонні, мономерні та димерні йодовмісні рентгеноконтрастні речовини.

Рентгеноконтрастні препарати повинні задовольняти таким вимогам:

* поглинати рентгенівське випромінювання значно сильніше, ніж тканини організму, тобто повинні бути високонтрастними;
* бути малотоксичними;
* швидко виводитися з організму;
* мати високу розчинність у воді (для деяких видів дослідження застосовують 60-76% розчини)
* мати низьку осмолярність ( осмотичний ефект близький до крові)

Трийодзаміщені органічні речовини класифікуються таким чином:

- йонні: мономерні: похідні бензойної кислоти (діатризоат, йокситаламат, йоталамат, метризоат, йодамід, триомбраст, урографін); димерні: похідні ариламіноацетиламінйодбензойної кислоти (йоксаглат), поліметиленові димери трийодбензойної кислоти (йодипамід, йодоксамат, йотроксат).

- нейонні: мономерні (йопамідол, йопромід, йогексол, ультравіст, сканлюкс, омніпак); димерні (йотролан, йодиксанол).

Проблема безпеки використання контрастних ЛЗ залишається досить актуальною. Всі контрастні засоби повинні бути високонтрастними, малотоксичними, швидко виводитися з організму, мати високу розчинність у воді (для деяких видів дослідження застосовують 60-76% розчини) та низькау осмолярність (осмотичний ефект близький до крові). Щоб задовільнити ці вимоги в технології приготування контрастних лікарських препаратів засобів, як правило, крім основного активного фамацевтичного інгредієнта, фармацевти використовують ряд активних допоміжних речовин: меглюмін (N-метилглюкамін), трометамол і/або трометамін.

Аналіз якісного складу контрастних ЛЗ, основних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та допоміжних речовин, які застосовуються виробниками КЛЗ показав, що до складу КЛЗ входить 9 АФІ, з яких 6 - до йодовмісних, 3 - до засобів для ЯМР-томографії. Для створення готової лікарської форми у вигляді розчину для ін’єкції для підвищення розчинності основного діючого компонента фармацевти-технологи крім АФІ, вводять активні допоміжні речовини, які мають метаболічну, солюбілізуючу, фармакотерапевтичну дію та забезпечують ефективність застосування та стабільність препаратів. Наприклад, меглюмін (N-метилглюкамін) - наповнювач, рН-регулятор та солюбілізатор, солеутворювач; трометамол - засіб для корекції ацидозу для парентерального застосування і/або трометамін - буферний засіб, солюбілізатор, стабілізатор.

Меглюмін в промисловості отримують відновним амінуванням глюкози в присутності різних каталізаторів. Удосконалення процесу синтезу високоочищеного МГА можливо на стадіях амінування та/або каталітичного відновлення.

В роботі з метою заміни пірофорного нікелєвого каталізатора для проведення технологічного синтезу МГА було запропоновано застосування ефективного гетерогенізованого оксидного паладієвого каталізатора на цеолітовмісному алюмосилікатному носії з рідкоземельними елементами.

Синтез N-метилглюкаміну з D-глюкози відбувається в дві стадії : 1- стадія - амінування глюкози за допомогою метиламіну в метанольному розчині при температурі 3-5°С; 2 - стадія - каталітичне відновлення основи Шиффа, продукту першої стадії, при підвищеному тиску водню (15-20 атм) та температурі 55-60° С. Гетерогенний каталізатор PdО/АЦ ( чорно-коричневі гранули розміром 0,25-0,5 мм з питомою поверхнею 420 м2/г, з об’ємною масою в межах 0,59-0,64 г/см3, вміст паладію оксиду в готовому каталізаторі 3,5-5,7 мас.%. Дослідження активності синтезованого каталізатора в реакції відновного амінування глюкози проводили в установці підвищеного тиску – реакторі-автоклаві з укомплектованим тефлоновим стаканчиком. Вихід МГА становить 60-70 %. Кристалізацію продукту МГА проводять в метанолі при температурі 6-9оС. Контроль за протіканням синтезу МГА проводили за допомогою методу тонкошарової хроматографії.

Фізико-хімічні особливості таких речовин як меглюмін та трометамол забезпечують ефективну дію рентгеноскопічних лікарських засобів.

МГА застосовується у технології виготовлення ЛЗ як солюбілізатор, стабілізатор, рН-регулятор та солеутворювач. Завдяки хімічній будові МГА утворює міцні зв’язки в реакціях комплексоутворення з гетероциклічними сполуками різної будови.

Фізико-хімічні властивості МГА забезпечують простір для нових рішень з підвищення розчинності АФІ, моделювання фармако-технологічних параметрів та стабільності готових лікарських засобів. МГА використовують для підвищення розчинності, солюбілізації та стабілізації біологічно активних речовин при одержанні різних лікарських засобів: імуномодулюючих, антиоксидантних, болезаспокійливих, антимікробних, антибактеріальних.

Меглюмін використовують у складі оральних та парентеральних фармацевтичних засобів у процесі підготовки розчинних солей важкорозчинних органічних кислот. Меглюмін відіграє суттєву роль при підвищенні розчинності багатьох акивних фармацевтичних інгрідієнтів.

Вважаємо, що присутність таких активних допоміжних речовин впливає на стимулюючу фармакотерапевтичну дію, яка спрямована на підвищення захисних сил (процесу саногенезу) і стимуляцію компенсаторних механізмів організму і, таким чином, в цілому, покращує фармакологічні властивості готових контрастних ЛЗ та знижує ризик виникнення побічних реакцій. Згідно з літературними даними допоміжні речовини: меглюмін, трометамол і/або трометамін завдяки їх властивостям значно покращують переносимість контрастних ЛЗ.

# Висновки.

Проблема використання рентгеноконтрастних лікарських засобів є актуальною, проте ці препарати довели свою ефективніть та безпечність.

Для підтримки ефективності рентгеноконтрастних лікарських засобів, до їх складу додаються активні допоміжні речовини, такі як меглюмін та трометамол.

Властивості цих допоміжних речовин розкриваються не лише в рентгеноконтрастних лікарських засобах. Так, меглюмін використьвується для підвищення розчинності, солюбілізації та стабілізації біологічно активних речовин при одержанні різних лікарських засобів: імуномоделюючих, антиоксидантних, болезаспокійливих, антимікробних, антибактеріальних. Властивості трометамолу розкриті при лікуванні різних видів ацидозу, серцево-судинних захворюваннях, черепно-мозкових травмах, отруєннях і т. д..

Меглюмін та трометамол – амінопротонні акцептори, органічні основи. Спільного ознакою трометамолу та меглюміну є атом азоту в складі, що сприяє взаємодії з активним фармацевтичним інгредієнтом кислотної природи, в наслідок чого розчинність та біодоступність лікарського засобу підвищується.

Трометамол та меглюмін здатні покращувати фармакологічну дію ЛЗ, зокрема ефективність та безпечність. Окрім того, властивості цих речовин дозволяють їм виступати в ролі АФІ.

Трометамол при парентеральному введенні стає компонентом буферної системи організму і використовується як агент, що олужнює в лікуванні метаболічного ацидозу, в порівнянні з бікарбонатом натрію, він забезпечуває більш швидку і довготривалу корекцію рН.

Таким чином, проведеними дослідженнями в лабораторних умовах було проведено двостадійний спосіб отримання меглюміну шляхом каталітичного відновного амінування глюкози із застосуванням гетерогенізованного паладієвого каталізатора на цеолітовмісному алюмосилікаті за одночасове завантаження всіх реагентів.

Отримані результати по вивченню фармакологічної дії меглюміну та трометамолу можуть увійти в основу розробки менш токсичних комбінованих рентгеноконтрастних препаратів для проведення більш ефективної рентгенографії при лікуванні патологічних захворювань.

Дипломна магістерська робота складається зі вступу, 3 розділів, висновків до кожного розділу, загальних висновків, переліку джерел посилання (66 найменувань) та додатка. Загальний обсяг магістерської роботи 85 сторінок комп’ютерного тексту (без додатка). Додаток (тексти 2-х статей за темою дипломної роботи), 8 рисунків, 2 таблиці.

**Апробація результатів дослідження.**

Участь у міжнародних конференціях:

The 5th International scientific and practical conference “Science, society, education: topical issues and development prospects” (April 12-14, 2020) SPC “Sci-conf.com.ua”, Kharkiv, Ukraine. 2020.

Тhe 2nd International scientific and practical conference. Мodern science: problems and innovations. Stockholm, Sweden. 3-5 May 2020

**Публікації:** Основні результати дипломної магістерської роботи представлені в наукових статтях в матеріалах міжнародних науково-практичних конференціях:

1. Пальчевська Т. А., Лисенко Ю. С., **Гула Л. Д.**, Ражик А. В. Застосування бурштинової кислоти та натрію сукцинату у фармації / The 5th International scientific and practical conference “Science, society, education: topical issues and development prospects” (April 12-14, 2020) SPC “Sci-conf.com.ua”, Kharkiv, Ukraine. 2020. 886 p. Рр. 683-687. ISBN 978-92-9472-193-8
2. **Гула Л.Д.**, Пальчевська Т.А. Активні допоміжні речовини для контрастних лікарських засобівModern science: problems and innovations, Abstracts of the 2nd International scientific and practical conference. SSPG Publish. Stockholm, Sweden. 3-5 May 2020 Pp. 197-202. <URL:https://sci-conf.com.ua>

**Ключові слова***: допоміжні речовини, меглюмін, трометамол, рентгеноконтрастні лікарські засоби.*