

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра медичної хімії

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему: **«ВИВЧЕННЯ ХІМІЧНОЇ ВЗАЄМОДІЇ МЕТФОРМІНУ З**
НАПОЯМИ»

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фс18(5,0д)-08
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Рамазан ГУЛІЄВ

Керівник: асистент кафедри медичної хімії,
к.фарм.н. Олена БЕВЗ

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
фармацевтичної хімії, к.фарм.н., доцент

Наталія ГАРНА

АНОТАЦІЯ

Методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці вивчено хімічну взаємодію препарату метформіну гідрохлориду з кофеїном, що показало, що препарат не рекомендовано вживати з кофеїновмісними напоями через можливу взаємодію і зниження фармакологічної дії. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, переліку використаних літературних джерел, викладена на сторінках друкованого тексту, проілюстрована рисунками та таблицями, містить джерел літератури.

Ключові слова: метформіну гідрохлорид, кофеїн, хімічна взаємодія, абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій ділянці.

ANNOTATION

The chemical interaction of metformin hydrochloride with caffeine was studied by the method of absorption spectrophotometry in the ultraviolet region, which showed that the drug is not recommended for use with caffeinated beverages due to possible interaction and reduction of pharmacological effect. The qualification work consists of an introduction, three chapters, general conclusions, a list of references, is set out on pages of printed text, illustrated with figures and tables, and contains references.

Key words: metformin hydrochloride, caffeine, chemical interaction, ultraviolet absorption spectrophotometry.

ЗМІСТ

| | |
|---|-----------|
| ВСТУП | 6 |
| РОЗДІЛ I. ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ: ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ | 9 |
| 1.1. Етіологія та патогенез цукрового діабету 2 типу | 10 |
| 1.2. Фармакотерапія цукрового діабету 2 типу | 14 |
| 1.2.1. Лікарські засоби групи бігуанідів | 15 |
| 1.2.2 Лікарські засоби групи сульфонілсечовини | 17 |
| 1.2.3 Інгібітори альфа-глюкозидази | 19 |
| 1.3. Взаємодія метформіну з іншими лікарськими засобами | 21 |
| Висновки до розділу I | 25 |
| РОЗДІЛ II. ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА МЕТОДИ АНАЛІЗУ МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ ТА КОФЕЇНУ | 27 |
| 2.1. Метформіну гідрохлорид: фізико-хімічні властивості та методи аналізу | 27 |
| 2.1.1. Фармакопейні методи визначення метформіну | 27 |
| 2.1.2. Нефармакопейні методи визначення метформіну в субстанції та лікарських засобах | 30 |
| 2.2. Кофеїн: фізико-хімічні та фармакологічні властивості та методи визначення | 32 |
| 2.2.1. Фізико-хімічні властивості кофеїну | 32 |
| 2.2.2. Фармакологічні властивості кофеїну | 32 |
| 2.2.3. Методи визначення кофеїну | 35 |
| Висновки до розділу II | 39 |

| | |
|---|----|
| РОЗДІЛ ІІ. ВІВЧЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ МЕТФОРМІНУ З КОФЕЇНОВМІСНИМИ НАПОЯМИ | 42 |
| 3.1. Матеріали та методи | 43 |
| 3.2. Вивчення характеристик УФ-спектрів метформіну та кофеїну | 44 |
| Висновки до розділу ІІ | 47 |
| | |
| ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ | 49 |
| | |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ | 50 |
| | |
| ДОДАТКИ | 54 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВООЗ - Всесвітня організація охорони здоров'я

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

УФ – ультрафіолетова ділянка

ЦД – цукровий діабет

ВСТУП

Актуальність теми. За даними міжнародної статистики Всесвітньої організації охорони здоров'я, Національної системи охорони здоров'я, професійної асоціації та Міжнародної діабетичної федерації цукровий діабет 2 типу є одним з найпоширеніших ендокринних захворювань у всьому світі (середня поширеність серед населення ЄС віком від 18 років становить 8,1%, в Україні цей показник сягає мітки 9 %), при чому серед них 90% хворих на діабет 2 типу. Лікарським засобом першої лінії для лікування діабету 2 типу та препаратом, який найчастіше призначають для лікування цього захворювання у всьому світі, як окремо, так і в комбінації з інсуліном чи іншими цукрознижуючими засобами є метформін, який за хімічною структурою є 1,1-диметилбігуанідом гідрохлоридом і належить до класу бігуанідів пероральних протидіабетичних препаратів. Метформін діє як антигіперглікемічний засіб і знижує рівень глюкози в крові, пригнічуючи виробництво глюкози в печінці, глюконеогенез і збільшуючи периферичне використання глюкози. Цей препарат приймається на постійній основі, особливо пацієнтами із ожирінням.

Та не всі пацієнти дотримуються усіх рекомендацій лікаря, особливо запивання лікарських засобів напоями, наприклад чаєм та кавою, що у своєму складі містять кофеїн, який є метилксантином, який інгібує фермент фосфодіестеразу та має антагоністичну дію на центральні рецептори аденозину. Тому, актуальним є вивчення хімічної взаємодії та її вплив на біодоступність метформіну при запиванні його кофеїновмісними напоями.

Мета дослідження. Дослідження утворення комплексів *in vitro*, які можуть утворюватися внаслідок взаємодії метформіну гідрохлориду з кофеїновмісними засобами.

Завдання дослідження. Для досягнення вищезазначеної мети були поставлені такі завдання:

- вивчити етіологію, патогенез та фармакотерапію цукрового діабету 2 типу;
- вивчити фармакотерапевтичні параметри метформіну гідрохлориду;
- розглянути існуючі методи контролю якості метформіну гідрохлориду;
- запропонувати методики визначення метформіну гідрохлориду, зокрема для вивчення хімічної взаємодії з кофеїном;
- розглянути фізико-хімічні властивості і спектральні характеристики кофеїну;
- провести дослідження взаємодії кофеїну з метформіном та зробити висновок щодо можливості запивання кофеїновмісними напоями лікарські засоби метформіну гідрохлориду.

Об'єкт дослідження. Лікарський засіб «Метфогама 1000», до складу якого входить метформіну гідрохлорид в дозуванні 1000 мг (виробник: Драгенофарм Аптекарь Пюшл ГмбХ, Німеччина), субстанції метформіну гідрохлориду та кофеїну.

Предмет дослідження. Розробити / підібрати спектрофотометричний метод визначення метформіну гідрохлориду та кофеїну, а також цієї суміші при сумісній присутності для вивчення можливої хімічної взаємодії цих лікарських засобів між собою.

Методи дослідження. Дослідження проводили на зразках субстанцій кофеїну та метформіну гідрохлориду, а також лікарського засобу «Метфогама 1000» методом спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці в середовищі 0,1М розчину кислоти хлористоводневої до утворення концентрацій випробовуваних зразків 10 мкг/мл. Вивчення можливості взаємодії речовин між собою проводили з використання розчинів кофеїну та лікарського засобу, взятих у співвідношенні концентрацій 1:1.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати роботи були представлені у вигляді усної доповіді на засіданні студентського наукового товариства кафедри медичної хімії в рамках XXIX Міжнародної

науково-практичної конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (19-21 квітня 2023 року, НФаУ, м. Харків). За результатами конференції опубліковано тези:

Гулієв, Р. Г. Вивчення хімічної взаємодії метформіну з кофеїновмісними напоями / Р. Г. Гулієв, О. В. Криванич, О.В. Бевз // Актуальні питання створення нових лікарських засобів : матеріали ХХІХ міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, м. Харків, 19-21 квіт. 2023 р. – Харків : НФаУ, 2023. – С. 89-90.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків та списку використаних літературних джерел. Зміст роботи викладений на 45 сторінках машинописного тексту, що містить 3 таблиць та 10 рисунків.

РОЗДІЛ І

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ: ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ

За даними міжнародної статистики Всесвітньої організації охорони здоров'я, Національні системи охорони здоров'я, професійні асоціації та Міжнародна діабетична організація Федерації (IDF Diabetes Atlas) цукровий діабет 2 типу є одним з найпоширеніших ендокринних захворювань у всьому світі (382 мільйони пацієнтів у 2013 р.) та в країні Європи (52,8 млн хворих, середня поширеність 8,1%). ВООЗ крім того, у 2030 році діабет стане сьомою основною причиною смерті. За даними Центру медичної статистики МОЗ України станом на 01.01.2014 зареєстровано понад 1,3 млн хворих на цукровий діабет (9% дорослого населення віком від 18 років), серед них 90% хворих на діабет 2 типу [1].

Постійно прогресуюче збільшення чисельності людей при цукровому діабеті 2 типу, дає підстави називати це захворювання «неінфекційною епідемією 21 століття». Розроблено сучасну терапевтичну стратегію лікування цукрового діабету спрямована на найбільш ефективну профілактику прогресування хвороби та її ускладнень і досягнення максимального контролю захворювання. Для цього в Рішення країн ЄС про створення інтегрованого реєстру хворих на діабет було зроблено в березні 2012 року. Цей реєстр включає збір даних, моніторинг, ускладнення та вартість лікування хворих на цукровий діабет. Проект отримав назву EUBIROD (Європейська найкраща інформація через регіональні результати в діабеті).

МОЗ України планує розпочати створення інтегрованої Український реєстр хворих на цукровий діабет вже у 2015 р. Ратифікація «Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу» став одним з найбільш значущих кроків в

об'єднанні надання медичної допомоги хворим на цукровий діабет 2 типу в Україні.

1.1. Етіологія та патогенез цукрового діабету 2 типу

Діабет — це захворювання, при якому організм або не виробляє достатньо інсуліну, або не може правильно використовувати інсулін. Інсулін - це гормон, який допомагає цукру (глюкози) переміщатися з нашого кровотоку в клітини нашого тіла. Клітини використовують цю глюкозу для отримання енергії для функціонування. Коли глюкоза не може потрапити в клітини, вона накопичується в крові (гіперглікемія) [2].

На цукровий діабет 2 типу припадає понад 90% хворих на цукровий діабет і він призводить до мікросудинних і макросудинних ускладнень, які спричиняють глибокі психологічні та фізичні страждання як у пацієнтів, так і в осіб, які за ними доглядають, і створюють величезний тягар для систем охорони здоров'я [3].

Особи з цукровим діабетом 2 типу мають високий ризик як мікросудинних ускладнень (включаючи ретинопатію, нефропатію та нейропатію), так і макросудинних ускладнень (таких як серцево-судинні супутні захворювання) через гіперглікемію та окремі компоненти інсулінорезистентності (метаболічного) синдрому [4].

Сильний сімейний анамнез цукрового діабету, вік, ожиріння та відсутність фізичної активності визначають тих осіб, які знаходяться в групі найвищого ризику, також піддаються більшому ризику не лише через сімейний анамнез і генетику, а й через адаптацію до впливу навколишнього середовища через погані звички в харчуванні та фізичних вправах [5].

Раннє виявлення за допомогою програм скринінгу та доступність безпечних і ефективних методів лікування знижує захворюваність і смертність шляхом запобігання або відстрочення ускладнень. Поглиблене розуміння

конкретних фенотипів і генотипів діабету може призвести до більш специфічного та індивідуального лікування пацієнтів з діабетом 2 типу. Життя з цукровим діабетом передбачає прийняття нових ролей і обов'язків і є ключем до успіху в досягненні найкращого контролю діабету. Існують освітні програми, які допомагають людям з діабетом отримати доступ до необхідної інформації та навичок, але боротися з діабетом важко, і його потрібно робити 24/7, через що люди втрачають мотивацію [6].

Приблизно 85% ендогенного виробництва глюкози відбувається в печінці, а решта виробляється в нирках. Половина основного виробництва глюкози печінкою відбувається за рахунок глікогенолізу, а половина – за рахунок глюконеогенезу. Підвищення концентрації глюкози в плазмі крові стимулює вивільнення інсуліну з бета-клітин підшлункової залози, а в результаті гіперінсулінемія та гіперглікемія служать для стимуляції поглинання глюкози спланхнічними (печінка і кишечник) і периферичними (головним чином м'язовими) тканинами та для придушення ендогенного вироблення глюкози. Більшість (~80-85%) глюкози, яка поглинається периферичними тканинами, утилізується в м'язах (1,2-6,11-14) (поглинання глюкози м'язами регулюється потоком через два основні метаболічні шляхи: гліколіз, приблизно 90% якого становить окислення глюкози і синтез глікогену) і лише невелика кількість (~4-5%) метаболізується адипоцитами. Хоча жирова тканина відповідає лише за частину загальної утилізації глюкози в організмі, вона відіграє дуже важливу роль у підтримці загального гомеостазу глюкози в організмі. Інсулін є потужним інгібітором ліполізу, і навіть невелике підвищення концентрації інсуліну в плазмі має сильний антиліполітичний ефект, що призводить до помітного зниження рівня вільних жирних кислот у плазмі [7].

Уповільнений транспорт інсуліну через мікросудинну систему частково відповідає за розвиток інсулінорезистентності тканин. Компенсаторна секреція інсуліну бета-клітинами підшлункової залози спочатку може

підтримувати нормальний рівень глюкози в плазмі, але функція бета-клітин вже є ненормальною на цій стадії та прогресивно погіршується з часом. [8]

Одночасно відбувається невідповідне вивільнення глюкагону з альфа-клітин підшлункової залози, особливо в період після їжі. Було припущено, що як порушення інсуліну, так і надмірна секреція глюкагону при ЦД 2 типу є вторинними по відношенню до «дефекту інкретину», який визначається головним чином як неадекватне вивільнення або відповідь на шлунково-кишкові гормони інкретину під час прийому їжі. Певною мірою кишковий мікробіом відіграє певну роль у гормональних і метаболічних порушеннях, які спостерігаються при ЦД2. Крім того, інсулінорезистентність гіпоталамуса (центральна нервова система) також погіршує здатність циркулюючого інсуліну пригнічувати вироблення глюкози, і здатність ниркових каналців до реабсорбції глюкози може бути посилена, незважаючи на гіперглікемію. У постабсорбційному стані (10-12 годин нічного голодування) більша частина загальної утилізації глюкози в організмі відбувається в інсулінонезалежних тканинах. Ці патофізіологічні аномалії слід враховувати при лікуванні гіперглікемії у пацієнтів із ЦД 2 типу [9].

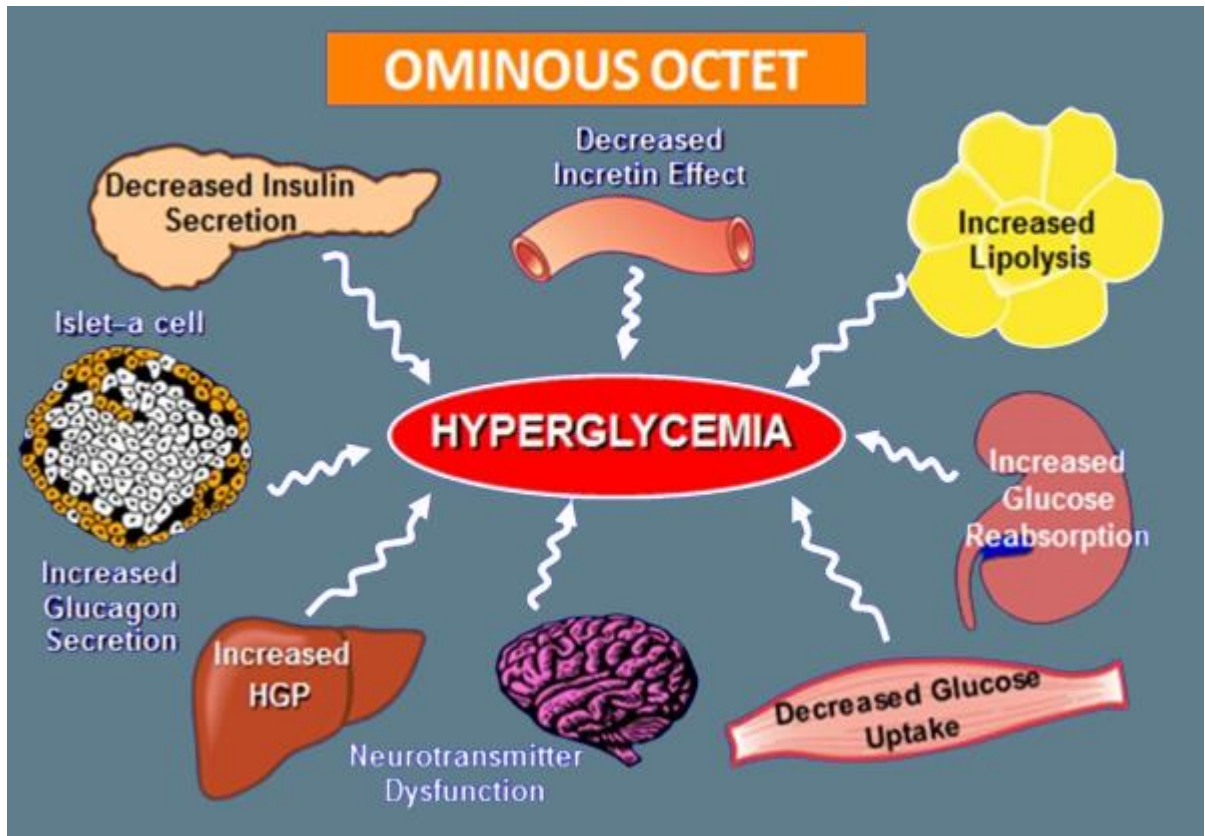


Рисунок 1.1. Вісім основних відомих причин, що призводять до гіперглікемії через патогенез ЦД 2 [10].

Вісім основних відомих причин, що призводять до гіперглікемії через патогенез ЦД 2, узагальнено на малюнку (рис.1.1). Вже встановлено, що зниження периферичного поглинання глюкози в поєднанні з підвищеним ендогенним (печінковим) виробництвом глюкози є характерними ознаками резистентності до інсуліну. Посилення ліполізу з накопиченням проміжних ліпідних метаболітів сприяє подальшому посиленню вироблення глюкози, одночасно знижуючи периферичне використання. Компенсаторна секреція інсуліну бета-клітинами підшлункової залози з часом досягає максимуму, а потім поступово погіршується. Одночасно відбувається невідповідне вивільнення глюкагону з альфа-клітин підшлункової залози, особливо в період після прийому їжі. Було припущено, що як порушення інсуліну, так і надмірна секреція глюкагону при ЦД 2 типу сприяють «інкретиновому дефекту», який визначається головним чином як неадекватна відповідь шлунково-кишкових

«інкретинових» гормонів на прийом їжі на додаток до стійкості острівцевих клітин до потенціювання дії на секреція інсуліну цими шлунково-кишковими пептидами. Крім того, враховуючи, що резистентність гіпоталамуса до інсуліну (центральна нервова система) з підвищеним симпатичним потягом, який зазвичай спостерігається у пацієнтів із ЦД 2 типу, також погіршує здатність циркулюючого інсуліну пригнічувати вироблення глюкози. Той факт, що здатність ниркових каналців до реабсорбції глюкози підвищена у хворих на діабет, також сприяє розвитку та підтримці хронічної гіперглікемії. Нещодавні спостереження визнали, що хронічне запалення низького ступеня з активацією імунної системи бере участь у патогенезі резистентності до інсуліну, пов'язаної з ожирінням, і цукрового діабету 2 . Жирова тканина, печінка, м'язи та підшлункова залоза самі є осередками запалення при наявності ожиріння. Інфільтрація макрофагів та інших імунних клітин, а також наявність прозапальних цитокінів у цих тканинах пов'язані з інсулінорезистентністю та порушенням бета-клітин. Також була піднята можливість того, що ендотеліальна дисфункція та зміни проникності судинних капілярів впливають на периферичну дію інсуліну . Дані патогенетичні механізми необхідно враховувати при прийнятті рішення щодо лікування гіперглікемії у пацієнтів із ЦД 2 типу [11].

1.2. Фармакотерапія цукрового діабету 2 типу

Для проведення фармакотерапії цукрового діабету застосовують наступні групи препаратів [12].

1) препарати, які посилюють секрецію інсуліну; стимулюють синтез і виділення інсуліну β -клітинами підшлункової залози: препарати сульфанілсечовини і несульфанілсечовини;

2) препарати, що знижують резистентність тканин до інсуліну й утворення глюкози в печінці, а також посилюють утилізацію глюкози тканинами: бігуаніди і тіазоліндіони;

3) препарати, що пригнічують усмоктування вуглеводів у шлунково-кишковому тракті: інгібітори α -глюкозидази і гуарем.

4) препарати, що пригнічують глюкозозалежну секрецію глюкагону на фоні підвищення рівня глюкози крові: інгібітори дипептидилпептидази-4.

5) препарати, що підвищують виведення глюкози нирками: інгібітори натрійзалежного переносника глюкози 2 типу.

1.2.1. Лікарські засоби групи бігуанідів

Бігуаніди - це медичні засоби для підтримки гіпоглікемії, які включають фенформін, буформін і метформін. Завдяки сильним побічним ефектам, фенформін і буформін були заборонені для використання в медичній практиці. В наші дні, метформін є єдиним представником групи бігуанідів, який є дуже популярним у країнах Європи, зокрема в Україні. Цей лікарський засіб є першим вибором при лікуванні цукрового діабету 2-го типу завдяки його здатності збільшувати передачу інсуліну до клітин та інгібувати ферменти глюконеогенезу в печінці, що призводить до зниження продукції глюкози. Крім того, метформін має позитивний вплив на ліпідний обмін, систему гемостазу та реологічні властивості крові, Було показано, що підвищена фізична активність і фізичні вправи покращують глікемічний контроль, ліпіди, артеріальний тиск, чутливість до інсуліну та біомаркери запалення мікроциркуляцію, ендотеліальну функцію. Цей препарат також має протизапальні, вазопротекторні, антигіпертензивні та антиоксидантні властивості [13].

Метформін — це ліки від цукрового діабету, які часто призначають і допомагають знизити рівень цукру в крові у людей з діабетом 2 типу. Він

належить до групи ліків під назвою бігуаніди, які допомагають організму краще використовувати інсулін, який він уже виробляє. Якщо приймати згідно з інструкцією, метформін може ефективно контролювати рівень цукру в крові. Він працює, зменшуючи кількість цукру, який виробляє ваша печінка, і кількість цукру, що поглинається вашим шлунком і кишечником. Він може взаємодіяти з деякими іншими ліками, добавками або харчовими продуктами, що призводить до потенційно серйозних побічних ефектів. Людям, які приймають метформін, важливо знати про потенційну взаємодію з іншими ліками, добавками та навіть певними видами напоїв. Важливо зазначити, що деякі з них можуть впливати на ефективність метформіну. Алкоголь, наприклад, може спричинити зміни в тому, як ваше тіло поглинає препарат, що призводить до зниження рівня метформіну в крові та менш ефективного контролю рівня цукру в крові, що може викликати запаморочення, сплутаність свідомості, порушення координації та підвищений ризик падінь. Крім того, змішування алкоголю та метформіну може спричинити лактоацидоз, потенційно небезпечний для життя стан. Лактатацидоз є рідкісним, але потенційно смертельним станом, який потребує негайної медичної допомоги. Симптоми лактоацидозу можуть включати біль у животі, нудоту, блювання, біль у м'язах та втому. Людям з діабетом рекомендується обмежити споживання алкоголю, і це стосується тих, хто приймає метформін. Напої з кофеїном, такі як кава, чай та енергетичні напої, також можуть викликати побічні ефекти, як і деякі солодкі напої. Кофеїн може підвищити рівень цукру в крові та спричинити зневоднення, тоді як солодкі напої можуть спричинити коливання рівня цукру в крові, ускладнюючи лікування діабету, велика кількість кофеїну, може збільшити ризик побічних ефектів. Загалом, під час прийому метформіну краще уникати таких напоїв, хоча безалкогольні напої, такі як кава та чай, як правило, безпечні для вживання, однак важливо проконсультуватися з лікарем або фармацевтом, щоб переконатися, що між

напоєм і метформіном немає потенційної взаємодії, найкраще пити воду та інші напої з низьким вмістом цукру, щоб контролювати рівень цукру в крові.

Підсумовуючи, важливо знати про можливу взаємодію між метформіном і напоями, особливо алкогольними напоями. Також важливо проконсультуватися з лікарем або фармацевтом щодо будь-якої потенційної взаємодії між метформіном та іншими напоями, такими як кава, чай або трав'яні чаї.

1.2.2 Лікарські засоби групи сульфонілсечовини

Сульфонілсечовина відноситься до класу пероральних гіпоглікемічних препаратів.

Похідні сульфонілсечовини стимулюють вивільнення інсуліну з клітин підшлункової залози, але й мають багато екстрапанулярних гіпоглікемічних ефектів, таких як зниження швидкості кліренсу інсуліну в печінці, зниження секреції глюкагону та підвищення чутливості периферичних тканин до інсуліну [14].

Глібенкламід - це лікарський препарат, який може знижувати рівень цукру в крові, як у людей з цукровим діабетом 2-го типу, так і в здорових людей. Це досягається за рахунок стимуляції b-клітин підшлункової залози, які виробляють інсулін. Ефект глібенкламіду залежить від рівня глюкози в крові, що оточує ці клітини [15].

Гліпізид - це представник сульфонілсечовин другого покоління, який виробляється у формі таблеток з пролонгованим вивільненням для ШКТ. Цей препарат забезпечує більш стабільні концентрації в крові порівняно зі звичайними таблетками, що дозволяє пацієнтам приймати його один раз на добу та збільшує ймовірність дотримання рекомендацій лікаря.

Гліпізид є ефективним засобом для контролю рівня глюкози в крові у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Існує доказова база, що гліпізид

щонайменше так само ефективний у зниженні рівня глікемії, як і таблетки з негайним вивільненням, і може навіть мати більший вплив на рівень глюкози в крові натще [16].

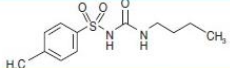
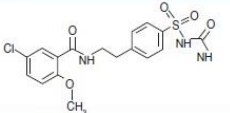
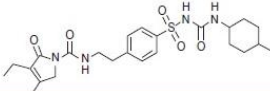
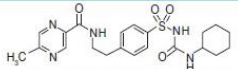
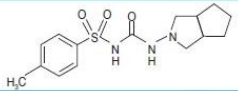
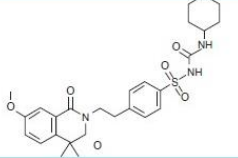
Глімепірид належить до класу сульфонілсечовини і використовується для лікування цукрового діабету 2 типу. Цей препарат може бути ефективним в разі, якщо метформін не може бути застосований у пацієнтів з певними протипоказаннями або непереносимістю, такою як ризик розвитку молочнокислого ацидозу або непереносимість ШКТ. Крім того, глімепірид може бути використаний у деяких інших пацієнтів, для яких інші класи протидіабетичних засобів не є ефективними. Проте, деякі експерти рекомендують початкову терапію іншим класом протидіабетичних засобів, залежно від стану пацієнта та його індивідуальних потреб [17].

Глімепірид можна використовувати в комбінації з метформіном, тіазолідиндіонами, інгібіторами альфа-глюкозидази та інсуліном. Унікальні властивості глімепіриду можуть забезпечити переваги перед іншими наявними на даний момент стимуляторами секреції інсуліну [18].

Препарати 1-го покоління – толбутамід і хлорпропамід – сьогодні не застосовуються. Препарати 2-го покоління – гліклазид, гліпізид, глібенкламід і глімепірид – широко використовуються в терапії ЦД 2 типу. Вони однаково ефективні щодо зниження рівня глюкози в крові, проте мають відмінності в абсорбції, метаболізмі та дозуванні (таблиця 1.1.) [19].

Таблиця 1.1.

Порівняльна характеристика препаратів сульфонілсечовини

| Препарат | Покоління | Доза, мг | Тривалість* дії – $T_{1/2}$ | Активність метаболітів $T_{1/2}$ | Виведення | Структура |
|---------------|-----------|----------|------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|--|
| Толбутамід | 1-ге | 500-2000 | Коротка: від 4,5 до 6,5 год | Неактивні | Із сечею приблизно 100% |  |
| Глібен-кламід | 2-ге | 2,5-15 | Від середньої до довгої: 5-7 год | Активні протягом 10 год | З жовчю приблизно 50% |  |
| Глімепірид | 2-ге | 1-6 | Середня: 5-8 год | Активні протягом 3-6 год | Із сечею приблизно 80% |  |
| Гліпізид | 2-ге | 2,5-20 | Від короткої до середньої: 2-4 год | Неактивні | Із сечею приблизно 70% |  |
| Гліклазид | 2-ге | 40-320 | Середня: 10 год | Неактивні | Із сечею приблизно 65% |  |
| Гліквідон | 2-ге | 15-180 | Від короткої до середньої: 3-4 год | Неактивні | З жовчю приблизно 95% |  |

Примітки: *коротка тривалість – до 12 год, середня тривалість – 12-24 год, довга тривалість – понад 24 годин; $T_{1/2}$ – період напіввиведення препарату.

Слід враховувати, що препарати сульфонілсечовини можуть спричинити збільшення ваги або гіпоглікемію, тому необхідний постійний контроль рівня гіпоглікемії у пацієнтів.

1.2.3 Інгібітори альфа-глюкозидази

Інгібітори альфа-глюкозидази - це клас лікарських препаратів, які використовуються для лікування цукрового діабету 2-го типу. Ці препарати знижують рівень цукру в крові, сповільнюючи розщеплення вуглеводів в кишечнику. Альфа-глюкозидаза - це фермент, який розщеплює складні вуглеводи на більш прості форми, щоб їх можна було поглинати кишківником. Інгібітори альфа-глюкозидази блокують дію цього ферменту, що призводить до затримки розщеплення вуглеводів, тим самим зменшуючи підйом рівня цукру в крові після їжі. Деякі приклади цих лікарських засобів включають акарбозу, міглітол, воглібозу

Воглібоза - це природний інгібітор альфа-глюкозидази, який може бути корисним для пацієнтів з діабетом. Цей засіб допомагає уповільнити перетравлення та всмоктування вуглеводів, що призводить до зниження рівня глюкози в крові після їжі. Це може бути особливо корисно для пацієнтів з постпрандіальною гіперглікемією та гіперінсулінемією [20].

Міглітол є інгібітором альфа-глюкозидази, який уповільнює всмоктування вуглеводів у кишечнику та використовується як допоміжна терапія при лікуванні діабету 2 типу.

Міглітол є інгібітором кишкової альфа-глюкозидази, що призводить до зниження або затримки кишкового всмоктування крохмалю, дисахаридів і декстрину. Міглітол є похідним дезоксиноїриміцину, подібним за структурою до глюкози, який пригнічує активність альфа-глюкозидази в кишковій щітковій облямівці, блокуючи розщеплення крохмалю та дисахаридів до абсорбованих моносахаридів і призводячи до затримки всмоктування вуглеводів і, таким чином, притуплення постпрандіального підвищення рівня глюкози в крові [21].

Акарбоза є інгібітором кишкової альфа-глюкозидази, ферменту, відповідального за травлення та всмоктування крохмалю, дисахаридів і декстрину. Акарбоза є складним олігосахаридом, що виробляється бактеріями, який має активність проти глюкоамілази, сахарази, мальтази та ізомальтази, глюकोзидаз кишкової щіткової облямівки. Пригнічення активності глюкозидази блокує розщеплення крохмалю та дисахаридів до абсорбованих моносахаридів, що призводить до затримки всмоктування глюкози та певного ступеня порушення всмоктування вуглеводів, що призводить до притуплення постпрандіального підвищення рівня глюкози в крові [22].

1.3. Взаємодія метформіну з іншими лікарськими засобами

Знання про взаємодію ліків є важливим аспектом охорони здоров'я, оскільки взаємодія двох або більше лікарських засобів в організмі може призвести до серйозних наслідків для здоров'я людини. Це може призвести до погіршення ефективності одного або кількох ліків, або навпаки, збільшити їхню силу і спричинити небезпечні побічні ефекти, такі як запаморочення, сонливість, збудження, порушення свідомості, утруднене дихання і навіть смерть. Знання про можливі взаємодії між ліками допомагає людям уникнути цих ризиків, попереджуючи про небезпеку приймати два або більше ліків одночасно. Також професіонали в галузі медицини використовують знання про взаємодію лікарських засобів, щоб надати кращий догляд за пацієнтами, вибрати найбільш ефективну лікарську терапію та підібрати необхідну дозу для кожного пацієнта. Отже, знання про взаємодію ліків є важливим для забезпечення ефективного та безпечного лікування.

Взаємодія ліків також може змінити спосіб всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення препарату, що може призвести до потенційної токсичності. Крім того, взаємодія лікарських засобів може призвести до зниження ефективності або підвищення токсичності, що може призвести до медичних ускладнень і потенційно небезпечних для життя станів. Тому важливо вивчати взаємодію лікарських засобів, щоб переконатися, що використання двох або більше ліків разом є безпечним і ефективним для пацієнта. Приймаючи метформін, важливо повідомити лікаря про всі ліки, добавки та вітаміни, які ви приймаєте, оскільки деякі взаємодії можуть призвести до серйозних побічних ефектів. Деякі поширені ліки, які взаємодіють з метформіном, включають:

- Інгібітори АПФ (інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту), такі як лізиноприл, беназаприл і каптоприл.
- Деякі антибіотики, такі як ампіцилін, тетрациклін і нітрофурантоїн

- Деякі серцеві препарати, такі як дигоксин і ніфедипін
- Циметидин (тагамет), який використовується для лікування печії
- Алкоголь
- Певні трав'яні добавки, такі як звіробій, женьшень і часник

При прийомі з деякими іншими ліками метформін може викликати лікарську взаємодію. Наприклад, такі препарати, як нестероїдні протизапальні препарати (НПЗЗ) і циметидин, можуть підвищувати концентрацію метформіну в крові, що призводить до підвищеного ризику таких побічних ефектів, як лактоацидоз. Такі антибіотики, як амоксицилін, еритроміцин і ципрофлоксацин, також можуть підвищити ризик лактоацидозу, як і ряд інших препаратів. Метформін може впливати на засвоєння деяких вітамінів і мінералів, таких як вітамін В12 і кальцій. Прийом з кортикостероїдами, такими як преднізон, може збільшити ризик зниження рівня цукру в крові. Крім того, прийом метформіну з певними ліками від артеріального тиску, такими як інгібітори АПФ та БРА, може знизити рівень цукру в крові. Може взаємодіяти з певними НПЗЗ, такими як ібупрофен, напроксен та індометацин. Комбінація метформіну та НПЗЗ може збільшити ризик пошкодження нирок і ниркової недостатності. Взаємодія з цими препаратами може призвести до підвищеного ризику побічних ефектів, тому важливо повідомити свого лікаря про будь-які інші ліки, які ви приймаєте, перш ніж почати прийом метформіну.

Було проведено перспективне спостереження тривалістю у шість місяців серед пацієнтів, які відповідали критеріям включення. У дослідженні брали участь всі пацієнти старше 18 років будь-якої статі та пацієнти, що були госпіталізовані на лікарні відділення загальної практики.

Для збору та документування даних була розроблена форма профілю пацієнта, яка містить інформацію про демографічні характеристики пацієнта (наприклад, ім'я, вік, стать, рівень освіти, працевлаштування, дата госпіталізації та дата виписки), скарги пацієнта, попередні / підтвержені

діагнози, соціальну історію, історію медичних або лікарських препаратів, поточні ліки, ліки при виписці, звіти лабораторних тестів.

Зібрані дані були проаналізовані, а потенційні та фактичні лікарські взаємодії були перевірені за допомогою Micromedex Healthcare Series 2.0.

У дослідженні було залучено 105 пацієнтів з цукровим діабетом, з яких 57,14% були чоловіками, а 42,86% - жінками. (Рис. 3)

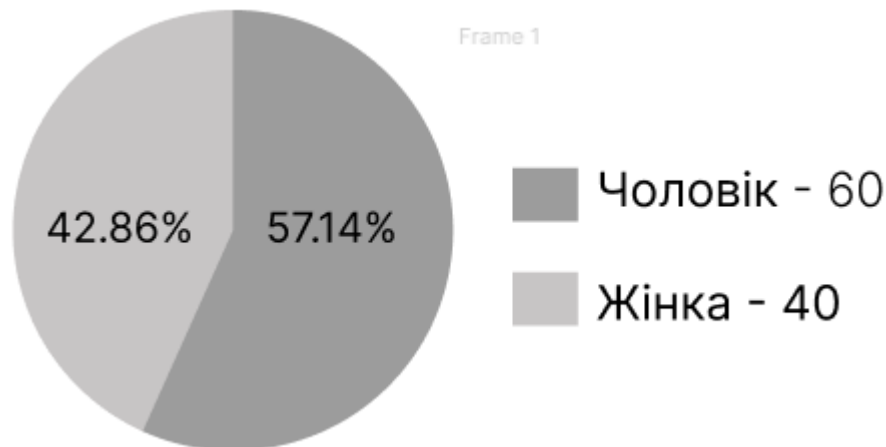


Рисунок 1.3. Статевий розподіл

Більшість пацієнтів належали до вікової групи від 41 до 60 років (48,57%), за якою йшли пацієнти віком понад 60 років (44,76%).

З 105 пацієнтів 88 (83,81%) страждали від супутніх захворювань. Розподіл супутніх захворювань описаний в Таблиці №2, де найбільш поширеним супутнім захворюванням була гіпертензія, яка була присутня у 24 пацієнтів (27,27%), на другому місці була гіпертензія з ішемічною хворобою серця (12,50%).

Дослідження показало, що препарати гуманного інсуліну були найчастіше призначені для 53 (50,48%) пацієнтів. З препаратів комбінованої терапії, 11 (10,48%) пацієнтів отримували глімепірид і метформін з гуманним інсуліном, за якими слідували 4 (3,81%), 4 (3,81%) та 5 (4,76%) пацієнтів на метформіні з (глімепіридом та метформіном), гуманному інсуліні з метформіном та гліпізидом відповідно. 5 (4,76%) пацієнтів отримували

фіксовану комбіновану дозу оральних гіпоглікемічних засобів (метформін + глімепірид) (Таблиця 1.2.).

Таблиця 1.2.

Фармакотерапія цукрового діабету 2 типу

| Монотерапія | | |
|--|----|-------|
| Бігуаніди | | |
| Метформін | 4 | 3.81 |
| Сульфонілсечовини | | |
| Глімепірид | 1 | 0.95 |
| Інгібітори альфа-глюкозидази | | |
| Воглібоз | 3 | 2.86 |
| Інсулін | 53 | 50.48 |
| Комбінована терапія | | |
| Інсулін + (глімепірид + метформін) | 11 | 10.48 |
| Інсулін + Гліпізид | 4 | 4.76 |
| Метформін + Інсулін | 4 | 3.81 |
| Метформін + (глімепірид + метформін) | 1 | 0.95 |
| Інсулін + Глімепрайд | 1 | 0.95 |
| (Глімепірид + Метформін) + Воглібоза | 1 | 0.95 |
| Інсулін + (піоглітазон + глімепірид) | 1 | 0.95 |
| (Глімепірид + Метформін) +(Воглібоза+ Метформін) | 1 | 0.95 |
| Інсулін+(метформін+хром+піоглітазон) | 1 | 0.95 |
| Інсулін+(глімепірид+метформін+піоглітазон) | 1 | 0.95 |
| (Глімепірид + Метформін + Піоглітазон) + воглібоз | 1 | 0.95 |
| Інсулін + Метформін + Гліпізид | 2 | 1.90 |
| Інсулін + (глімепірид + метформін) + ситагліптин | 1 | 0.95 |
| Інсулін + (глімепірид + метформін) + (воглібоза + метформін) | 1 | 0.95 |
| Інсулін + Метформін + Репаглінід + Ситагліптин | 1 | 0.95 |
| Суміші-аналоги + Людський інсулін + Піоглітазон | 1 | 0.95 |
| (Глімепірид + Метформін) + Метформін + Інсулін | 1 | 0.95 |
| Глібенкламід + Метформін + Інсулін | 1 | 0.95 |

Найбільш часто призначувані класи лікарських засобів були інгібітори протонної помпи 87 (82,86%), протиблювотні засоби 62 (59,05%),

протигіпертензивні засоби 60 (57,14%), антиагреганти 58 (55,24%), поживні добавки 46 (43,81%) [23].

Висновки до розділу I

1. Було розглянуто цукровий діабет 2 типу як одне з найпоширеніших ендокринних захворювань у всьому світі та зазначена його прогресуюча тенденція, засоби ефективного контролю захворювання та його профілактика. До основних причин виникнення хвороби відносять відсутність фізичної активності, ожиріння, генетику та шкідливий вплив навколишнього середовища.

Для фармакотерапії цукрового діабету використовуються препарати, які посилюють секрецію інсуліну, знижують резистентність тканин до інсуліну, пригнічують усмоктування вуглеводів, пригнічують глюкозозалежну секрецію глюкагону та підвищують виведення глюкози нирками.

2. Метформін є єдиним представником групи бігуанідів, який зараз широко використовується для лікування цукрового діабету 2-го типу завдяки його багатьом позитивним ефектам на глікемічний контроль та інші фактори здоров'я, такі як ліпідний обмін та запалення. Якщо приймати згідно з інструкцією, метформін може ефективно контролювати рівень цукру в крові. Він працює, зменшуючи кількість цукру, який виробляє ваша печінка, і кількість цукру, що поглинається вашим шлунком і кишечником. Він може взаємодіяти з деякими іншими ліками, добавками або харчовими продуктами, що призводить до потенційно серйозних побічних ефектів. Людям, які приймають метформін, важливо знати про потенційну взаємодію з іншими ліками, добавками та навіть певними видами напоїв.

РОЗДІЛ II

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА МЕТОДИ АНАЛІЗУ МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ ТА КОФЕЇНУ

2.1. Метформіну гідрохлорид: фізико-хімічні властивості та методи аналізу

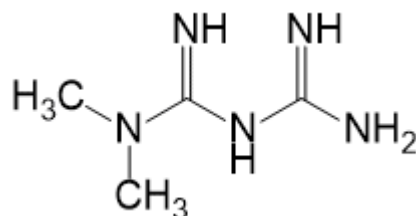


Рисунок 2.1. Хімічна формула метформіну гідрохлориду

Молекулярна маса: 129.164 г/моль, 165.63 г/моль(HCl)

Брутто-формула: C₄H₁₁N₅

Хімічна назва: 1,1-диметилбігуанидіна гідрохлорид

Розчинність: Легко розчинний у воді Р, мало розчинний в етанолі (96 %) Р, практично нерозчинний в ацетоні Р і метиленхлориді Р [24].

2.1.1. Фармакопейні методи визначення метформіну

Державна фармакопея України пропонує для ідентифікації речовини в субстанції використовувати метод тонкошарової хроматографії. Для цього готують водні розчини випробуваного зразка та фармакопейного стандартного зразку метформіну гідрохлориду, які наносять на хроматографічну пластинку із шаром силікагелю GP та поміщають в рухоми фазу, що складається з суміші оцтова кислота льодяна Р - бутанол Р - вода Р (10:40:50). Коли рухома фаза пройде 3/4 частину пластинки, пластинку виймають та при температурі (100-105) °С протягом 15 хв висушують. Після чого обприскують сумішшю рівних об'ємів розчину 100 г/л натрію нітропрусиду Р, розчину 100 г/л калію

фериціаніду Р і розчину 100 г/л натрію гідроксиду Р, приготованою за 20 хв перед використанням.

На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння, відповідна їй за розміром і забарвленням.

Також субстанцію метформіну гідрохлориду можна ідентифікувати за температурою плавлення, яка має бути в діапазоні від 222 °С до 226 °С.

Одним із експресних та сучасних методів ідентифікації, що застосовується для ідентифікації речовини є абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області.

Інфрачервона абсорбційна спектрофотометрія - це поширений аналітичний метод, який використовується для ідентифікації та характеристики органічних і неорганічних сполук. У цьому методі зразок опромінюють інфрачервоним випромінюванням, яке змушує хімічні зв'язки в зразку коливатися специфічними способами, характерними для молекулярної структури зразка.

Отриманий спектр потім записується, а піки і долини спектра відповідають поглинанню зразком певних частот випромінювання. Порівнюючи спектр невідомого зразка зі спектром відомої референтної речовини (в даному випадку речовини порівняння), можна визначити ідентичність невідомого зразка.

Ідентифікують випробувану речовину порівнюючи зі спектром стандартного зразка метформіну гідрохлориду чи базою даних приладу.

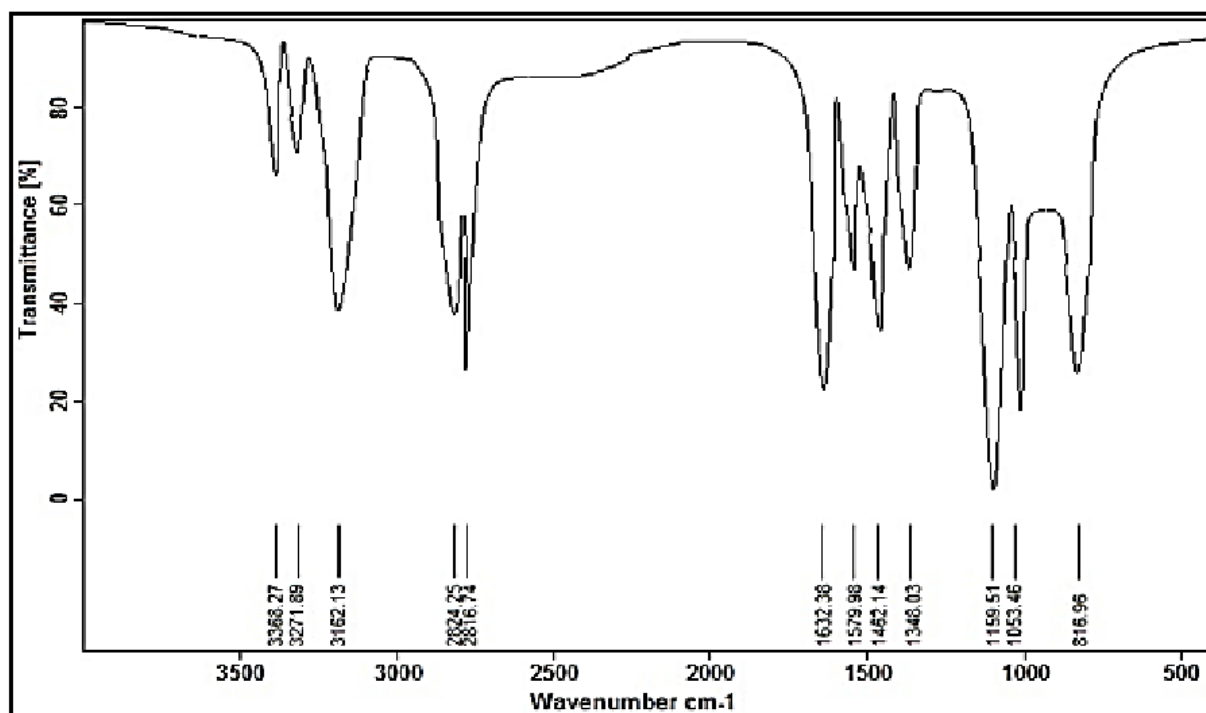
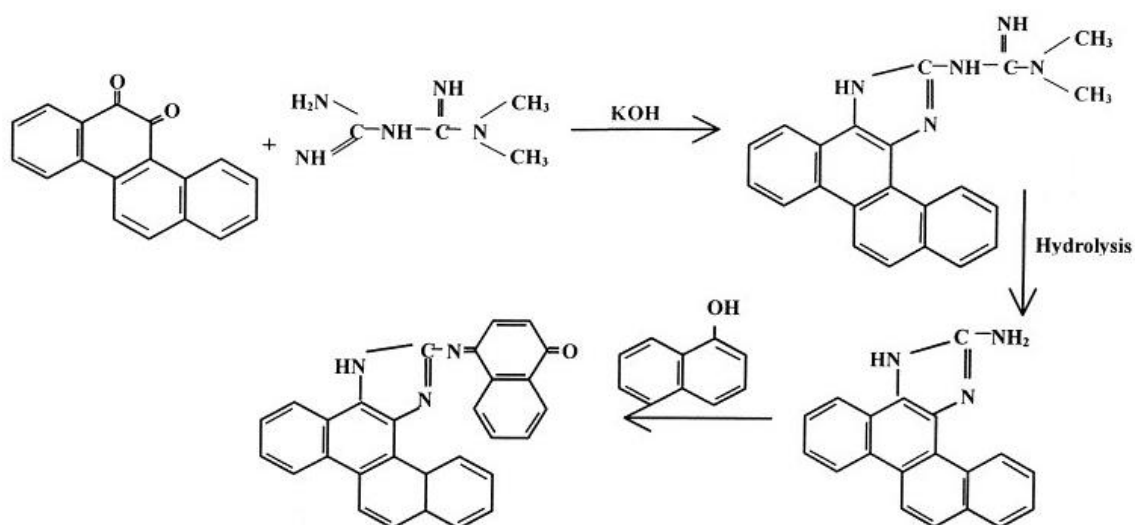


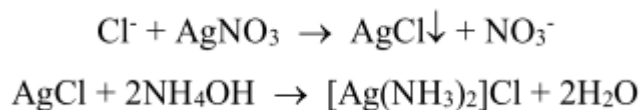
Рисунок 2.1. Референтний ІЧ-спектр метформіну гідрохлориду [25].

Препарат можна ідентифікувати реакцією з реактивами бета нафтолом в лужному середовищі. В результаті реакції утворюється продукт рожевого кольору.



Ця реакція може бути також використана для визначення забарвленого продукту методом спектрофотометрії у видимій ділянці спектру.

Так як метформіну гідрохлорид містить в структурі зв'язану хлористоводневу кислоту, то ідентифікувати субстанцію можна за допомогою реакції зі срібла нітратом по випадінню білого сирнистого осаду, розчинного в розчині амоніаку:



2.1.2. Нефармакопейні методи визначення метформіну в субстанції та лікарських засобах

Для ідентифікації метформіну використовують спектрофотометрію в ультрафіолетовій ділянці спектру. Встановлено, що спектр 0,0006 % водного розчину метформіну в діапазоні від 200 нм до 300 нм має один максимум поглинання за довжини хвилі 233 ± 2 нм. У межах концентрацій 0.003-0.04 мг/мл світлопоглинання водних розчинів метформіну підпорядковується закону Бугера-Ламберта-Бера, що може бути використано для його кількісного визначення [26].

Також можна проводити спектрофотометричне визначення метформіну гідрохлориду в метанольному середовищі. Відомо, що абсорбційний спектр поглинання метанольного розчину метформіну в області довжин хвиль від 200 нм до 300 нм характеризується максимумом за довжини хвилі (236 ± 2) нм [27]. Однак, даний розчинник достатньо токсичний.

Тому як альтернативний варіант може бути використано в якості середовища розчинення 0.1 М розчин кислоти хлористоводневої. Абсорбційний спектр метформіну в даних умовах характеризується смугою поглинання λ_{max} 210 нм ($A_{1\text{cm}}^{1\%} = 576$). І дані умови дозволяють визначати метформін як в субстанції, так і в моно- та багатоконпонентних лікарських засобах [28].

Для судового та токсикологічного аналізу зразків метформіну запропоновано метод рідинно-рідинної екстракції метформіну у вигляді основи. Для цього 10,0 г зразку метформіну гідрохлориду розчиняють безпосередньо у 40 мл 5 М розчину натрію гідроксиду та одержану суміш перемішують. Екстрагування основи метформіну проводять сумішами п - бутанол / п-гексан (50:50) або п-бутанол / спирт ізоаміловий (50:50). Органічну фазу видаляють та випаровували до сухого залишку.

Основа метформіну, яку виділено, є білим з кремовим відтінком аморфним маслянистим на дотик порошком з характерним запахом амінів, який плавиться при температурі 120-121°C.

Одержана основа метформіну у лужному середовищі у присутності 12,5% розчину купруму сульфату утворює осад фіолетового забарвлення, який з часом змінює забарвлення на рожеве (біуретова реакція).

Для ідентифікації основи метформіну запропоновано такі реактиви:

- 0,5% розчин кислоти пікринової (кристалічний осад у вигляді голок оранжевого кольору),
- 1% розчин солі Рейнеке — аморфний осад рожевого кольору, який з часом набуває фіолетового забарвлення,
- спиртовий розчин нінгідрину у лужному середовищі при нагріванні (фіолетове забарвлення).

Чутливість осадових реакцій — 300-500 мкг, а кольорових — 2-10 мкг.

Для визначення метформіну гідрохлориду у чистому та таблетованому вигляді був розроблений простий, швидкий та точний метод рідинної хроматографії, що показує стабільність. Метод показав лінійну реакцію для концентрацій у діапазоні 500-2500 мкг/мл, використовуючи метанол : водний розчин у співвідношенні (70:30) як рухомих фазу з детектуванням при 226 нм і швидкістю потоку 1 мл/хв, а час утримування для метформіну становив 3,8 хв. Значення коефіцієнта кореляції - 0,998. Метод був перевірений на точність, відновлення та стабільність. Препарат розкладається в кислотних, основних,

пероксидних і термічних умовах. Усі піки розщепленого продукту були розділені з активного фармацевтичного інгредієнта зі значно різним часом утримання. Оскільки метод може ефективно відокремити лікарський засіб від продукту його розпаду, його можна використовувати як індикатор стабільності [29].

2.2. Кофеїн: фізико-хімічні та фармакологічні властивості та методи визначення

2.2.1. Фізико-хімічні властивості кофеїну

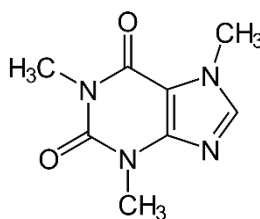


Рисунок 2.2. Структурна формула кофеїну

Молекулярна маса: 194.19 г/моль

Брутто-формула: $C_8H_{10}N_4O_2$

Хімічна назва: 1,3,7-триметил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

Розчинність: Помірно розчинний у воді Р, легко розчинний у киплячій воді Р, мало розчинний в етанолі (96 %) Р [24].

2.2.2. Фармакологічні властивості кофеїну

За фізіологічною дією кофеїн є стимулятором центральної нервової системи, який зменшує втому і сонливість. При звичайних дозах володіє різним впливом на навчання і пам'ять, але, як правило, покращує час реакції, неспання, концентрацію і координацію рухів. Кількість кофеїну, необхідна для отримання цих ефектів, варіюється від людини до людини, в залежності від розміру тіла, індивідуальних особливостей (чутливості організму), особливостей метаболізму, толерантності, тощо. Бажані ефекти виникають

приблизно через годину після вживання, а бажані ефекти помірної дози зазвичай проходять приблизно через три або чотири години. Кофеїн може затримувати або запобігати настанню сна, і покращує виконання завдань під час позбавлення сну [30]. Кофеїн збільшує фізичну працездатність, покращує спортивні результати в аеробних (особливо витривалих) і анаеробних умовах. Помірні дози кофеїну (близько 5 мг / кг) можуть поліпшити результати в спринті, показники в велоспорті і бігу за певний час, витривалість (тобто уповільнюють початок м'язової втоми і центральної втоми), і циклічну вихідну потужність. Кофеїн покращує м'язову силу, а також підвищує продуктивність в анаеробних тестах. Споживання кофеїну перед анаеробним тренуванням, пов'язано зі зниженням толерантності до фізичних навантажень. Хоча цей ефект відсутній під час вправ на витривалість, продуктивність в силових вправах значно поліпшується. Кофеїн має здатність підсилювати серцеву діяльність, прискорювати пульс, викликати розширення кровоносних судин (переважно судин скелетних м'язів, головного мозку, серця, нирок), збільшувати сечовиділення, зменшувати здатність тромбоцитів до агрегації. Кофеїн може викликати легку форму лікарської залежності – пов'язану з такими симптомами абстиненції, як сонливість, головний біль і дратівливість - коли людина припиняє вживати кофеїн після багаторазового щоденного прийому.

Дози кофеїну, еквівалентні кількості, яка зазвичай міститься в стандартних порціях чаю, кави і газованих безалкогольних напоїв, не володіють діуретичною (сечогінною) дією. Тим не менш, гостре споживання кофеїну у великих дозах (не менше 250-300 мг, що еквівалентно кількості, яка міститься в 2-3 чашках кави або 5-8 чашках чаю), призводить до короткочасної стимуляції виділення сечі. Це збільшення пов'язане як з діурезом (збільшення виведення води), так і з натрійурезом (збільшення виведення йонів Na^+); він опосередковується через блокаду аденозинових рецепторів у нефроні. Гостре збільшення сечовиділення може збільшити ризик

зневоднення. Проте, хронічні споживачі кофеїну розвивають толерантність до цього ефекту і не відчують збільшення виділення сечі. Толерантність до вегетативних ефектів, таких як підвищений кров'яний тиск і частота серцевих скорочень, а також до діуретичного ефекту (збільшення сечовипускання) розвивається при хронічному застосуванні (тобто ці симптоми стають менш вираженими або не виявляються після постійного застосування). Досліди на здорових добровольцях, які утримувалися від кофеїновмісних продуктів показують, що болюсна доза кофеїну в 250 мг призводила до 5-10% збільшення як систолічного, так і діастолічного артеріального тиску протягом 1- 3 годин. Однак толерантність до цього ефекту розвивалася, коли кофеїн давали тричі на день, протягом семи днів. Що до впливу на серцевий ритм, кофеїн протягом тривалого часу, був залучений в етіологію серцевих аритмій, але тільки кілька добре розроблених досліджень були проведені на людях [31].

Кофеїн з кави або інших напоїв поглинається тонкою кишкою протягом приблизно 1 години після прийому і розподіляється по всіх тканинах організму. Пікова концентрація в крові досягається протягом 1-2 годин. У здорових дорослих період напіввиведення кофеїну з організму становить від 3 до 7 годин у вигляді метаболітів.

Кофеїн метаболізується в печінці шляхом окиснення та N-деметилування за допомогою оксидази цитохрому P450, зокрема, за допомогою ізоферменту CYP1A2, з утворенням трьох основних метаболітів:

- Параксантину (84%): збільшує ліполіз, що призводить до підвищення рівня гліцерину і вільних жирних кислот в плазмі крові.
- Теоброміну (12%): розширює кровоносні судини і збільшує об'єм сечі. Теобромін є також основним алкалоїдом в какао - бобах (шоколад).
- Теофіліну (4%): Розслаблює гладкі м'язи на бронхи, і використовується для лікування астми. Терапевтична доза теофіліну, однак, у багато разів більше, ніж досягли рівня, що існував від метаболізму кофеїну.

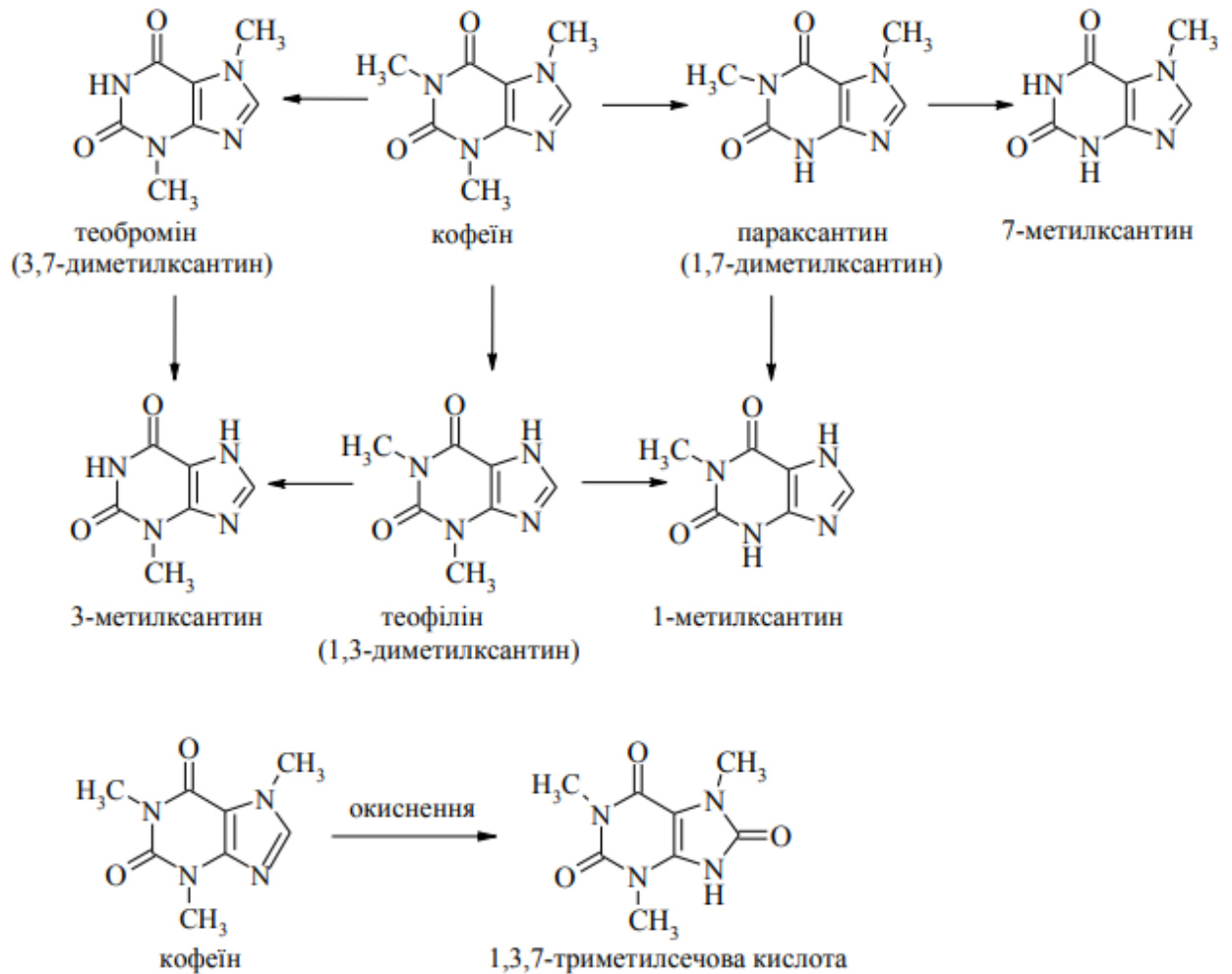


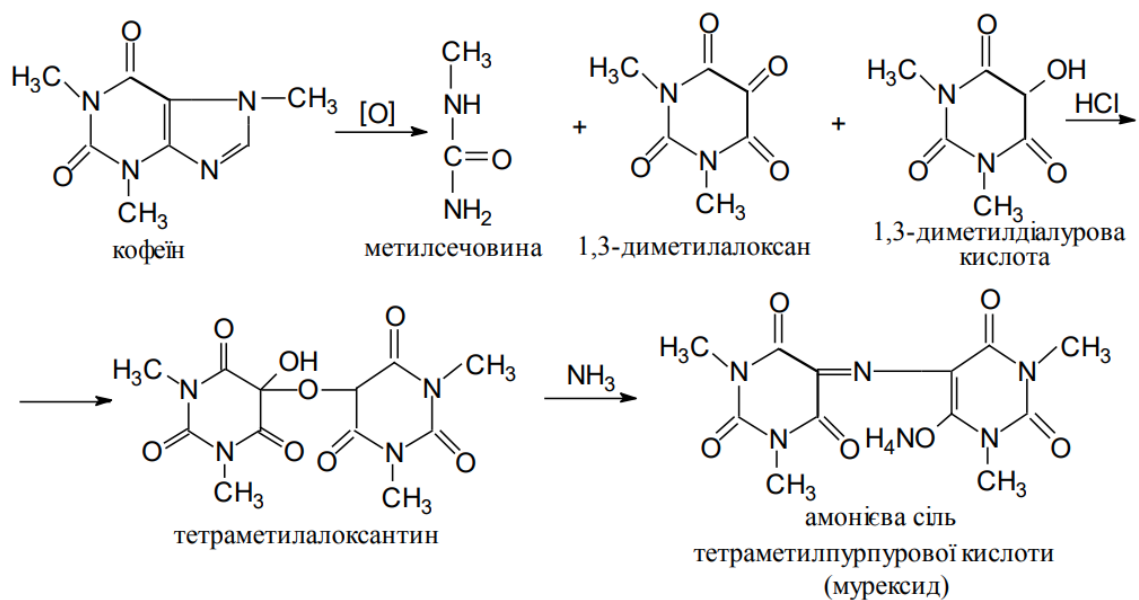
Рисунок 2.2. Схема метаболізму кофеїну

2.2.3. Методи визначення кофеїну

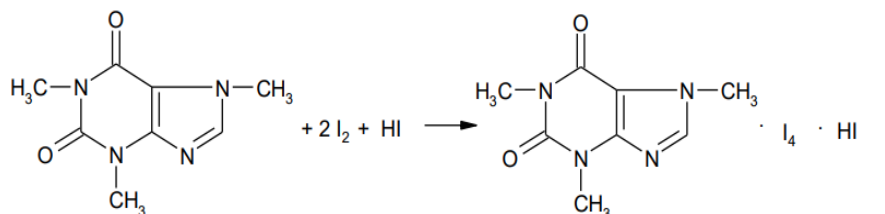
Кофеїн міститься в різних об'єктах, серед яких фармацевтичні препарати, спортивне харчування, безалкогольні та енергетичні напої, чай, кава. Для якісного і кількісного визначення кофеїну були розроблені різні методи аналізу. Моніторинг кофеїну має дуже важливе значення через його ефекти на організм людини. Розрізняють хімічні та фізико-хімічні методи визначення кофеїну. До хімічних методів відносять гравіметричні та титриметричні, до фізико-хімічних (інструментальних) - спектрофотометричні, електрохімічні, хроматографічні та інші.

За хімічними властивостями, кофеїн дуже схожий на інші пуринові алкалоїди. Через хімічну близькість цих сполук, більшість якісних реакцій є груповими на пуринові алкалоїди – мурексидна проба.

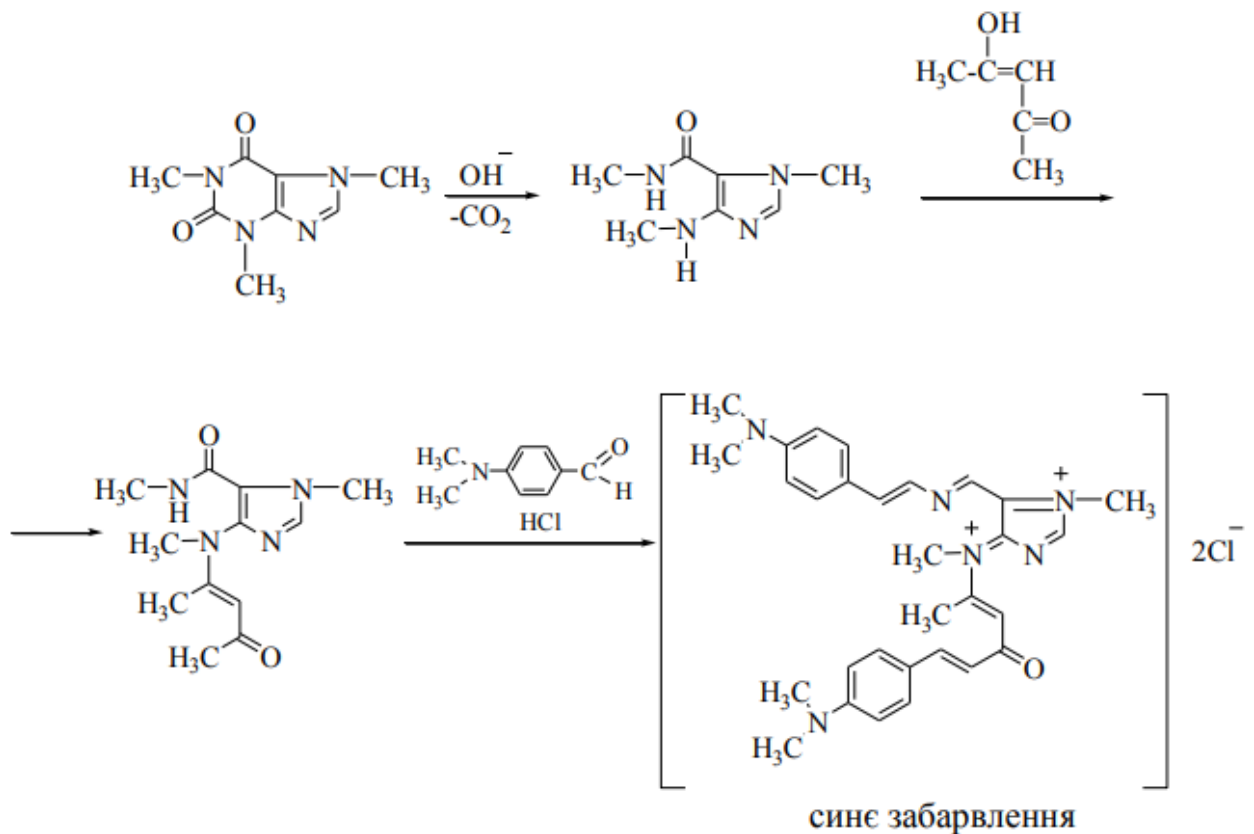
Реакція полягає в окисненні кофеїну концентрованим розчином гідроген пероксиду в присутності розведеної кислоти хлоридної. В результаті утворюється тетраметилалоксантин, який з розчином аміаку утворює амонієву сіль тетраметилпурпурової кислоти (мурексид) – пурпурово-червоне забарвлення:



З розчином йоду у присутності кислоти хлоридної розведеної кофеїн утворює коричневий осад який розчиняється при нейтралізації розчином натрію гідроксиду розведеним:



При нагріванні кофеїну з розчином натрію гідроксиду розведеного і ацетилацетоном та подальшому додаванні розчину диметиламінобензальдегіду утворюється продукт конденсації інтенсивно синього забарвлення:



Також Державна фармакопея України рекомендує аналізувати основу кофеїну за температурою плавлення, що має становити від 234 °С до 239 °С.

Виявлення кофеїну за УФ- та ІЧ-спектрами. Частину досліджуваного зразка розчиняють в етанолі або в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої і реєструють спектр поглинання отриманого розчину. Спектр кофеїну має смугу поглинання з максимумом при 272-273 нм. Частину залишку розтирають з калій бромідом, пресують, поміщають отриманий диск в прилад і реєструють ІК-спектр. При наявності в залишку кофеїну виявляються основні характеристичні смуги поглинання при 1695, 1658, та 745 см⁻¹. Ці методи, можуть використовуватися також для кількісного визначення кофеїну, за інтенсивністю поглинання на певній довжині хвилі.

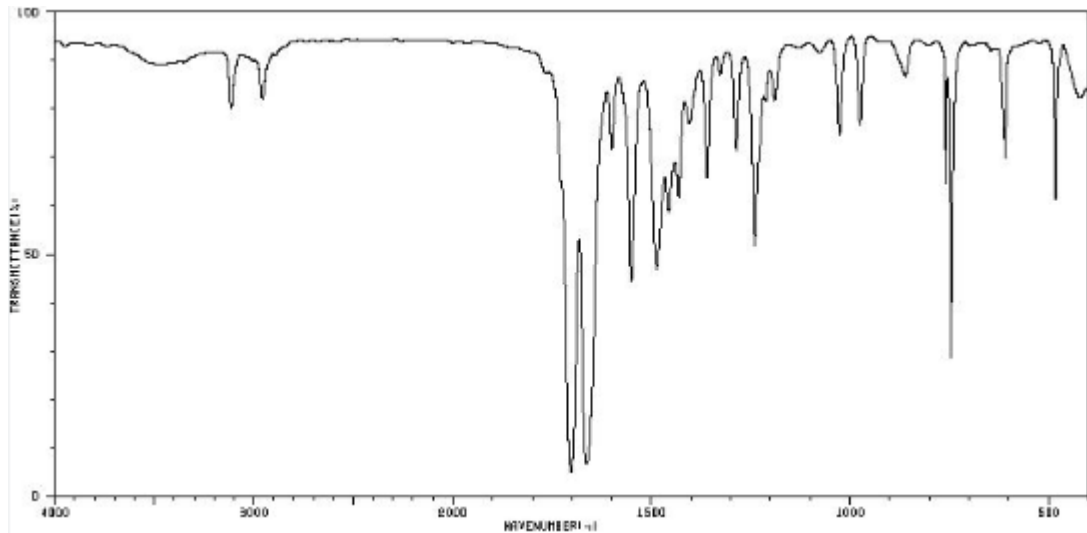


Рисунок 2.3. Референтний ІЧ-спектр кофеїну [32].

Виявлення кофеїну також пропонують проводити за допомогою тонкошарової хроматографії. Виявлення кофеїну проводять на пластинках «Силуфол УФ-254» з шаром силікагелю. Хроматографують в системі розчинників хлороформ - ацетон (9:1) або толуол - ацетон - етанол - 25% розчин аміаку у відповідному співвідношенні 45:45:7,5:2,5. Сухий залишок розчиняють в 3-4 краплях хлороформу, наносять на стартову лінію хроматографічної пластинки. Поруч наносять «стандарт» (8- 10 мкг) - розчин кофеїну. Пластинку після закінчення хроматографування висушують і обробляють реактивом Драгендорфа - утворюються помаранчеві плями за кольором і значенням R_f ідентичні плямі «стандарту» (R_f для кофеїну в першій системі розчинників становить $0,25 \pm 0,02$, у другій - $0,65 \pm 0,02$) [33].

Високоєфективна рідинна хроматографія – один з ефективних хроматографічних методів аналізу. Метод дозволяє швидко та з високою точністю визначати вміст кофеїну у складних сумішах. Аналізують водні екстракти проб, що містять кофеїн [34]. Рідкі проби, які являють собою водні розчини, що містять кофеїн та інші розчинні у воді речовини, аналізують без пробопідготовки. Метод визначення кофеїну за допомогою рідинної хроматографії заснований на вимірюванні оптичної густини розчину з використанням спектрофотометричного або діод-матричного детектора при

довжині хвилі 274 нм після елюювання екстракту на хроматографічної колонці. Використовують колонки з оберненою фазою, наприклад Hypersil ODS C18, заповнені силікагелем з октадецильною групою. Ідентифікують кофеїн порівнянням часу з утримування на хроматограмах стандартних розчинів і аналізованих проб. Вміст кофеїну вимірюють за площею піку на хроматограмі, використовуючи метод градувального графіку. Для побудови градувального графіку, вимірюють площі піків, відповідні концентрації кофеїну в градувальних розчинах. Нижня межа вимірювання складає 0,004 мкг кофеїну. Інтервал визначуваних концентрацій становить 0,1-10% [35].

Висновки до розділу II

З,4.3 другого розділу можна виокремити, що метформін гідрохлорид - це одна з найбільш важливих сполук в фармакології. Він має молекулярну масу 129.164 г/моль і брутто-формула $C_4H_{11}N_5$. Він легко розчинний у воді, мало розчинний в етанолі (96 %) та практично нерозчинний в ацетоні і метилхлориді. Для ідентифікації метформіну гідрохлориду застосовуються фармакопейні методи, зокрема, тонкошарова хроматографія та інфрачервона спектрофотометрія. Останній метод є експресним та сучасним. Також субстанцію метформіну гідрохлориду можна ідентифікувати за температурою плавлення, яка має бути в діапазоні від 222 °С до 226 °С. Метформін гідрохлорид також можна ідентифікувати за допомогою реакції зі сріблом нітратом, що призводить до випадіння білого сирнистого осаду, розчинного в розчині амоніаку, оскільки метформін гідрохлорид містить зв'язану хлористоводневу кислоту. Метформін можна ідентифікувати та кількісно визначити за допомогою спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці спектру водного розчину метформіну. Існує також спектрофотометричний метод визначення метформіну гідрохлориду в метанольному середовищі, але

цей розчинник є токсичним. Альтернативним варіантом може бути використання 0.1 М розчину кислоти хлористоводневої. Для судового та токсикологічного аналізу зразків метформіну запропоновано метод рідинно-рідинної екстракції метформіну у вигляді основи. Отримана основа метформіну у лужному середовищі у присутності 12,5% розчину купруму сульфату утворює осад фіолетового кольору. Для визначення метформіну гідрохлориду у чистому та таблетованому вигляді було розроблено швидкий та точний метод рідинної хроматографії з лінійною реакцією у діапазоні концентрацій 500-2500 мкг/мл. Метод є стабільним і ефективним відокремлювачем лікарського засобу від продукту його розпаду, тому його можна використовувати як індикатор стабільності. При цьому препарат розкладається в кислотних, основних, пероксидних і термічних умовах.

5. Кофеїн - це сполука з молекулярною масою 194.19 г/моль та брутто-формулою $C_8H_{10}N_4O_2$, яка є стимулятором центральної нервової системи. Кофеїн покращує реакцію, концентрацію, координацію рухів та фізичну працездатність, а також підвищує спортивні результати, витривалість та м'язову силу. Кількість кофеїну, необхідна для отримання цих ефектів, варіюється в залежності від індивідуальних особливостей людини. Кофеїн має додаткові позитивні ефекти на серцеву діяльність та здатність тромбоцитів до агрегації. Втім, кофеїн може викликати легку форму лікарської залежності та припинення його вживання може призвести до симптомів абстиненції.

5. Методи визначення кофеїну, який є складовою частиною багатьох продуктів, розроблено багато. Це включає хімічні та фізико-хімічні методи, такі як гравіметричні, титриметричні, спектрофотометричні, електрохімічні та хроматографічні. У зв'язку з хімічною близькістю кофеїну з іншими пуриновими алкалоїдами, для більшості якісних реакцій використовується мурексидна проба. Державна фармакопея України рекомендує аналіз основи кофеїну за температурою плавлення, яка має становити від 234 °С до 239 °С. Крім того, спектр кофеїну має смугу поглинання з максимумом при 272-273

нм, що може бути використано для його визначення. Також для виявлення кофеїну застосовуються тонкошарову хроматографію з використанням пластинок «Силуфол УФ-254», яка використовує систему розчинників хлороформ-ацетон або толуол-ацетон-етанол-25% розчин аміаку. Також можна використовувати високоефективну рідинну хроматографію, яка дозволяє швидко та з високою точністю визначати вміст кофеїну у складних сумішах. Цей метод заснований на вимірюванні оптичної густини розчину з використанням спектрофотометричного або діод-матричного детектора після елюювання екстракту на хроматографічній колонці. Під час аналізу використовують колонки з оберненою фазою, наприклад Hypersil ODS C18, заповнені силікагелем з октадецильною групою. Ідентифікують кофеїн порівнянням часу з утримування на хроматограмах стандартних розчинів і аналізованих проб. Вміст кофеїну вимірюють за площею піку на хроматограмі, використовуючи метод градувального графіку. Нижня межа вимірювання складає 0,004 мкг кофеїну.

РОЗДІЛ III

ВИВЧЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ МЕТФОРМІНУ З КОФЕЇНОВМІСНИМИ НАПОЯМИ

Не всі пацієнти дотримуються усіх рекомендацій лікаря, особливо запивання лікарських засобів напоями, наприклад чаєм та кавою, що у своєму складі містять кофеїн. Вміст кофеїну в складі напоїв наведені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1.

Вміст кофеїну в напоях

| Напій | Вміст кофеїну, мг в 100 мл або на чашку | Напій | Вміст кофеїну, мг в 100 мл або на чашку |
|---------------------------------|---|------------------------|---|
| Зварена кава Робуста (170 мл) | 140 - 200 | Pepsi Zero Sugar | 69 |
| Еспресо, подвійна доза (doppio) | 150 | Індійський зелений чай | 59 |
| Зварена кава арабіка (170 мл) | близько 110 | Цейлонський чорний чай | 58 |
| Розчинна кава (220 мл) | 65 - 90 | Coca-Cola Zero | 35 |
| Еспресо, одноразова доза | 75 | | |

Кофеїн є метилксантином, який інгібує фермент фосфодіестеразу та має антагоністичну дію на центральні рецептори аденозину. Він є стимулятором центральної нервової системи, особливо вищих центрів, і може викликати стан бадьорості і підвищення розумової діяльності. Він також може стимулювати дихальний центр, збільшуючи частоту та глибину дихання. Кофеїн полегшує виконання м'язової роботи та збільшує загальну роботу, яку може виконати м'яз. Метформіну гідрохлорид є бігуанідним протидіабетичним засобом. Його

призначають перорально при лікуванні цукрового діабету 2 типу та є препаратом першого вибору у пацієнтів із ожирінням.

Взаємодія між лікарськими засобами виникає, коли один препарат змінює відому терапевтичну реакцію іншого, який застосовувався одночасно, до чи після препарату. Наступним результатом може бути посилення або ослаблення ефектів одного або обох препаратів. Тому актуальним стало вивчити взаємодію метформіну з напоями, зокрема з кофеїном, як частіше усього застосовуються в якості запиваючого напою, замість води, пацієнтами, які отримують пероральні протидіабетичні засоби

Метою роботи було дослідити утворення комплексів *in vitro* та дослідити природу комплексів, які можуть утворюватися внаслідок взаємодії метформіну гідрохлоридом з напоями, що містять кофеїн.

3.1. Матеріали та методи

Дослідження проводили на зразках субстанцій кофеїну та метформіну гідрохлориду, а також лікарського засобу «Метфогама 1000», до складу якого входить метформіну гідрохлорид в дозуванні 1000 мг (виробник: Драгенофарм Аптекарь Пюшл ГмбХ, Німеччина). Для вивчення хімічної взаємодії використовували методом спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці, в основу якого було покладено власне світлопоглинання світла речовинами в середовищі 0,1М розчину кислоти хлористоводневої. Розчини усі готували безпосередньо в середовищі розчинення до утворення концентрацій випробовуваних зразків 10 мкг/мл.

На першому етапі вивчали характери ультрафіолетових спектрів розчинів кофеїну та метформіну гідрохлориду.

Вивчення можливості взаємодії речовин між собою проводили з використання розчинів кофеїну та лікарського засобу, взятих у співвідношенні концентрацій 1:1.

3.2. Вивчення характеристик УФ-спектрів метформіну та кофеїну

Ультрафіолетовий спектр поглинання метформіну гідрохлориду характеризується наявністю максимуму світлопоглинання при довжині хвилі 232 нм (рисунок 3.1.).

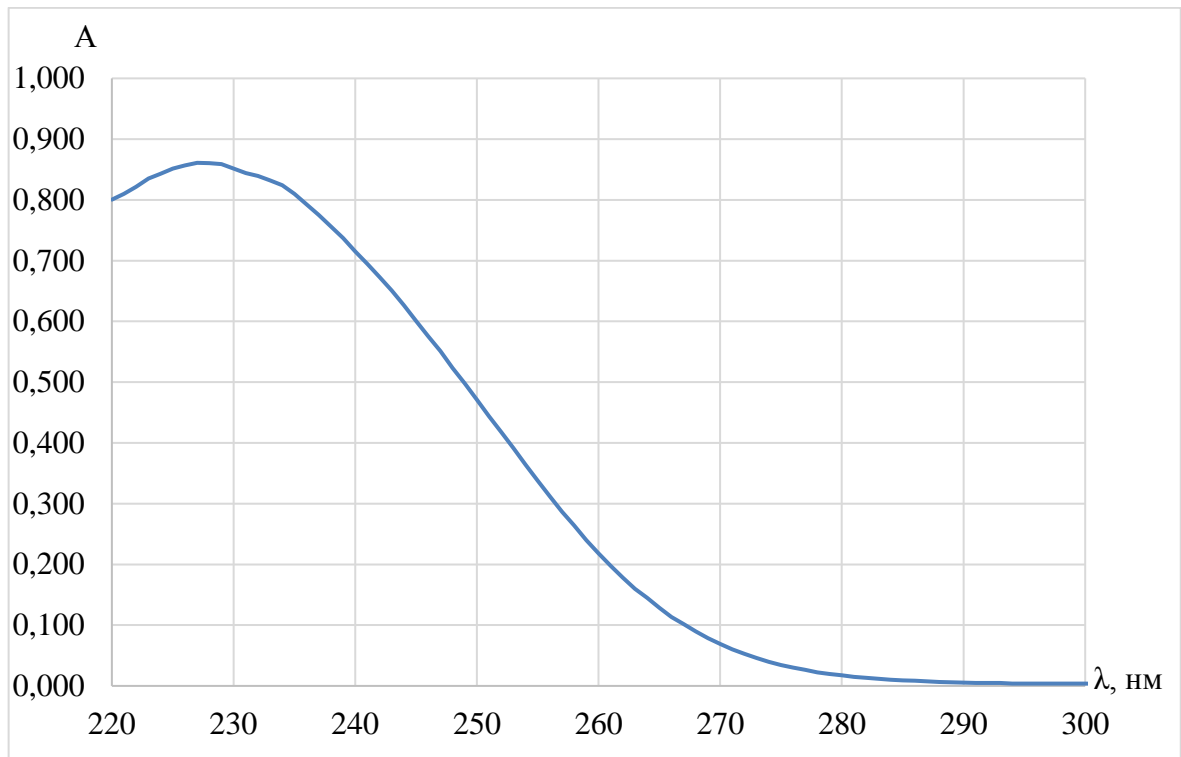


Рисунок 3.1. Абсорбційний спектр в ультрафіолетовій ділянці метформіну гідрохлориду в середовищі 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої

Максимум оптичної густини розчину кофеїну спостерігається при довжині хвилі 273 нм.

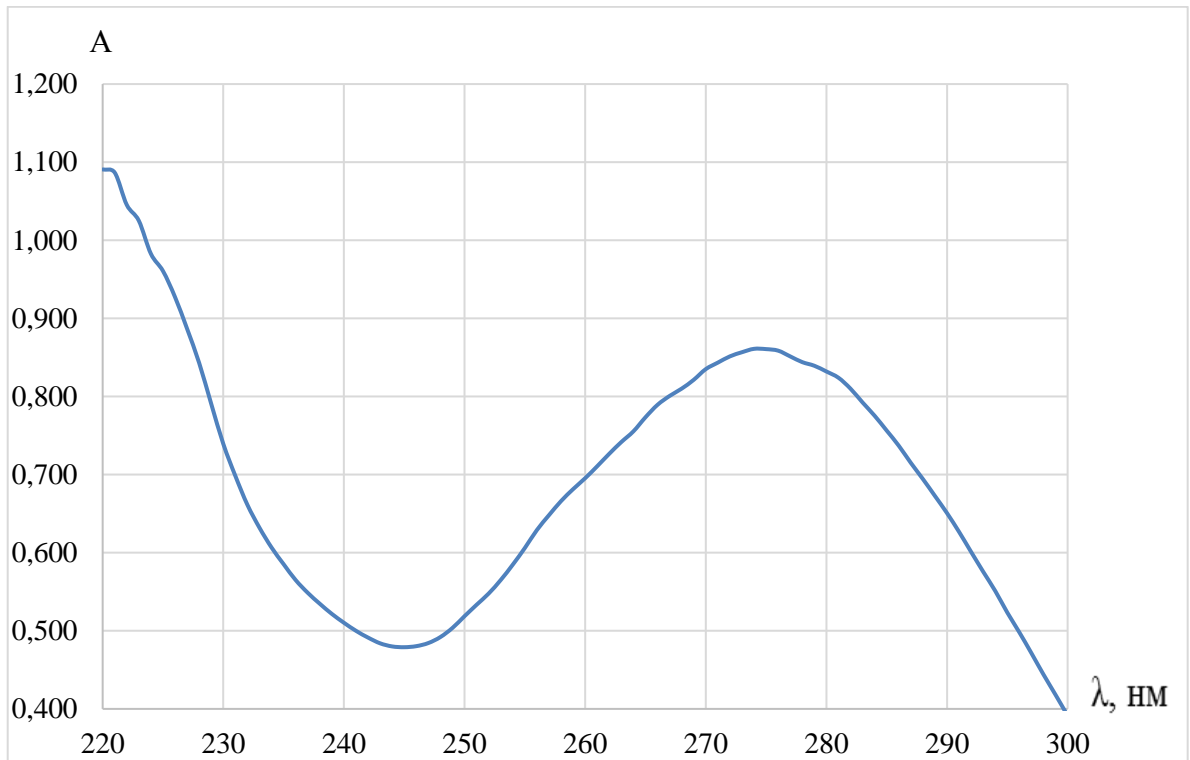


Рисунок 3.2. Абсорбційний спектр в ультрафіолетовій ділянці розчину кофеїну в 0,1 розчині кислоти хлористоводневої

Для вивчення специфічності та точності методики було вивчено підпорядкування основному закону світлопоглинання в максимумах світлопоглинання випробовуваних розчинів кофеїну та метформіну гідрохлориду.

У дослідженні ультрафіолетових спектрів в діапазоні 220 – 300 нм кофеїну та метформіну гідрохлориду видні чіткі специфічні максимуми світлопоглинання речовин в обраному діапазоні, які не співпадають між собою. Тому дана методика може бути використана для вивчення взаємодії лікарського засобу «Метфогама 1000» з кофеїном.

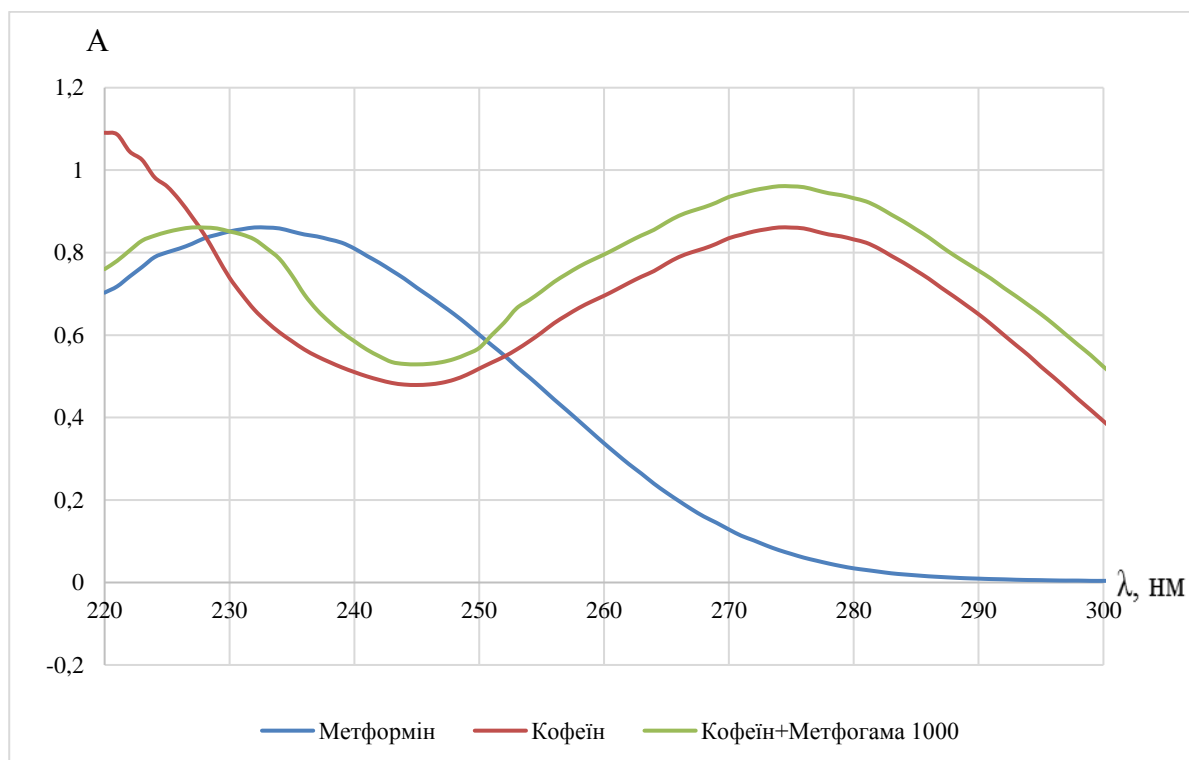


Рисунок 3.3. Абсорбційні спектри в ультрафіолетовій ділянці випробовуваних розчинів в 0,1 розчині кислоти хлористоводневої (1 – метформіну, 2 – кофеїну, 3 – кофеїну з лікарським засобом «Метфогама 1000»)

При вивченні спектру суміші розчинів лікарського засобу «Метфогама 1000» та кофеїну, було визначено суттєві зміни в інтенсивності поглинання обох речовин. Це може бути наслідком взаємодії кофеїну з лікарським засобом метформіну, який змінює інтенсивність поглинання за рахунок утворення донорно-акцепторного комплексу.

Це може бути пов'язано з наявністю аміногруп метформіну та карбонільних груп кофеїну, які можуть утворювати водневі зв'язки між двома сполуками. Тобто, запивання лікарських засобів кофеїновмісними напоями може впливати на всмоктування засобу із шлунково-кишкового тракту, що призведе до змін концентрації препарату в крові, а отже, бажаний терапевтичний ефект може бути зниженим.

Висновки до розділу III

1. Дослідження, що було проведено з метою вивчення взаємодії метформіну гідрохлориду з напоями, які містять кофеїн, що часто використовуються як запивний напій пацієнтами, що отримують пероральні протидіабетичні засоби, показало, що метформіну гідрохлорид утворює комплекси з кофеїном, що може впливати на його біодоступність та ефективність лікування. Дослідження проводили на зразках субстанцій кофеїну та метформіну гідрохлориду, а також на лікарському засобі «Метфогама 1000», який містить метформіну гідрохлорид в дозуванні 1000 мг. Для вивчення взаємодії використовували метод спектрофотометрії в ультрафіолетовій області. У результаті було встановлено, що метформін гідрохлорид утворює комплекси з кофеїном, що призводить до зниження його біодоступності та ефективності лікування.

2. Проводячи дослідження вивчення ультрафіолетових спектрів в діапазоні 220-300 нм метформіну гідрохлориду та кофеїну, було виявлено чіткі специфічні максимуми світлопоглинання речовин в обраному діапазоні, які не співпадають між собою. Максимум світлопоглинання метформіну гідрохлориду спостерігається при довжині хвилі 232 нм, а максимум світлопоглинання кофеїну - при довжині хвилі 273 нм. Дослідження суміші розчинів лікарського засобу «Метфогама 1000» та кофеїну виявило суттєві зміни в інтенсивності поглинання обох речовин, що може свідчити про взаємодію між ними. Це може бути пов'язано з утворенням донорно-акцепторного комплексу між аміногрупами метформіну та карбонільними групами кофеїну. Таким чином, запивання лікарських засобів кофеїном може впливати на всмоктування засобу із шлунково-кишкового тракту.

3. Отже, на практиці це означає, що пацієнти, які отримують метформін гідрохлорид, повинні уникати запивання його кофеїном та іншими напоями, що містять кофеїн. Це може допомогти підтримати ефективність лікування та запобігти можливим негативним наслідкам взаємодії лікарських

засобів. Додатково, пацієнтів слід навчати правильному прийому ліків та нагадувати про важливість дотримання рекомендацій лікаря для досягнення найбільш оптимальних результатів лікування.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Під час проведення огляду літератури вивчено етіологію, патогенез та фармакотерапію цукрового діабету 2 типу.

2. Розглянуто протоколи лікування цукрового діабету 2 типу, в якому препарати метформіну гідрохлориду посідають високі позиції за частотою призначень.

3. Визначено, що трапляються випадки записання засобів метформіну гідрохлориду не тільки водою для запивання ліків, але і іншими напоями, зокрема кофеїновмісними. У ході дослідження було встановлено, що метформін може взаємодіяти з деякими напоями, такими як чай, кава та алкоголь. Взаємодія може призводити до зниження ефективності метформіну, збільшення ризику побічних ефектів та навіть призвести до серйозних наслідків для здоров'я. Зокрема, дослідження показали, що споживання кави або чаєм може знизити його ефективність та спричинити побічні ефекти, такі як нудота, блювання або діарея. Тому актуальним стало підібрати методики визначення метформіну гідрохлориду в загальній присутності з кофеїном для вивчення хімічної взаємодії двох складових.

4. Проводячи дослідження вивчення ультрафіолетових спектрів в діапазоні 220-300 нм метформіну гідрохлориду та кофеїну, було виявлено чіткі специфічні максимуми світлопоглинання речовин в обраному діапазоні, які не співпадають між собою. Максимум світлопоглинання метформіну гідрохлориду спостерігається при довжині хвилі 232 нм, а максимум світлопоглинання кофеїну - при довжині хвилі 273 нм. Дослідження суміші розчинів лікарського засобу «Метфогама 1000» та кофеїну виявило суттєві зміни в інтенсивності поглинання обох речовин, що може свідчити про взаємодію між ними. Це може бути пов'язано з утворенням донорно-акцепторного комплексу між аміногрупами метформіну та карбонільними групами кофеїну. Таким чином, запивання лікарських засобів кофеїном може впливати на всмоктування засобу із шлунково-кишкового тракту.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. International Diabetes Federation (IDF). IDF diabetes atlas. 9th ed. Brussels (belgium), 2019
2. Type 1 and Type 2 Diabetes. *Mother To Baby. Fact Sheets*. 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583003/>
3. Chatterjee S. , Khunti K., Davies M.J. Type 2 diabetes. *The Lancet*. 2017. № 389. P. 2239-2251
4. Type 2 diabetes mellitus / R. DeFronzo, E. Ferrannini, L. Groop *et al.* *Nat Rev Dis Primers*. 2015. № 1. P. 15019.
5. Fletcher B, Gulanick M, Lamendola C. Risk factors for type 2 diabetes mellitus. *J Cardiovasc Nurs*. 2002 . №16. P.17-23.
6. Type 2 diabetes/S. Chatterjee, K. Khunti, M.J. Davies *et al.* *The Lancet*. 2017. №389. P. 2239-2251
7. Mandarino L., Bonadonna R., McGuinness O., Wasserman D. Regulation of Muscle Glucose Uptake In Vivo. In: *Handbook of Physiology, Section 7, The Endocrine System, Vol. II, The Endocrine Pancreas and Regulation of Metabolism*. L.S. Jefferson and A.D. Cherrington, eds., Oxford University Press, 2001. P. 803-848
8. The role of oxidative stress in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus micro-and macrovascular complications: avenues for a mechanistic-based therapeutic approach F. Folli, D. Corradi, P. Fanti, *et al* *Curr. Diabetes Rev.*, 2011 №7. P. 313-324
9. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus / C. Solis-Herrera, C. Triplitt, E. Cersosimo, R.A. DeFronzo. South Dartmouth: MDText.com, Inc.; 2021. 275 p.
10. Wellen K.E., Hotamisligil G.S. Inflammation, stress, and diabetes. *J of Clin Invest*. 2005. №115(5). P. 1111–1119.
11. DeFronzo RA. Banting lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009. №58. P. 773–795.

12. Clinical review of antidiabetic drugs: implications for type 2 diabetes mellitus management / A. Chaudhury, C. Duvoor, V.S.Reddy Dendi, *et al.* *Front. Endocrinol.* 2017. № 8. P. 1-12
13. Бігуаніди та імунні зміни у хворих на системні захворювання сполучної тканини з метаболічним синдромом / І.Г. Гайдучок, Ю.В. Федоров, Х.О. Ліщук-Якимович та ін. *Experimental and clinical physiology and biochemistry* 2019. № 4(88). P. 29–37
14. Lv W., Wang X., Xu Q., Lu W. Mechanisms and Characteristics of Sulfonylureas and Glinides. *Curr Top Med Chem.* 2020. №20(1). P. 37-56. doi: 10.2174/1568026620666191224141617.
15. Компендіум. Режим доступу: <https://compendium.com.ua/dec/271657/>
16. Foster RH, Plosker GL. Glipizide. A review of the pharmacoeconomic implications of the extended-release formulation in type 2 diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics.* 2000. № 18(3). P. 289-306.
17. Glimpiride (Monograph). Available at: <https://www.drugs.com/monograph/glimpiride.html>
18. Davis S.N. The role of glimepiride in the effective management of Type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2004. № 18(6). P. 367-376.
19. Препарати сульфонілсечовини: аспекти застосування в клінічній практиці. Режим доступу: <https://health-ua.com/article/46355-preparati-sulfonlsechovini--aspekti-zastosuvannya-vklinchnj-praktitc>
20. Chen X., Zheng Y., Shen Y. Voglibose (Basen, AO-128), one of the most important alpha-glucosidase inhibitors. *Curr Med Chem.* 2006. № 13(1). P. 109-116.
21. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury . Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. 456 p.
22. Hoofnagle J.H., Serrano J., Knoblen J.E., Navarro V.J. LiverTox: a website on drug-induced liver injury. *Hepatology.* 2013. № 57. P. 873-874.

23. Ronak M. A. Study on Prescribing Pattern and Potential Drug-drug Interactions in Type 2 Diabetes Mellitus Inpatients. *Indian Journal of Pharmacy Practice*. 2014. P. 8–9.

24. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.

25. Development, computational studies and validation of spectrophotometric method of metformin hydrochloride in pharmaceutical formulations / A. A. Judeh, A. Sarief, Y. Umar. *J. Chil. Chem. Soc.* 2020. Vol. 65, № 3. P.4895-4899.

26. Москаленко В. Ю., Мерзлікін С. І., Журавель І.О. Розробка методик аналітичної діагностики отруєння метформіном. *Сучасні проблеми токсикології*. 2011. № 5. С. 149

27. Clarke's isolation and identification of drugs. London: The Pharmaceutical Press, 1986. Vol. 2. P. 141.

28. Подгайний Д. Г., Мерзлікін С. І., Блажесівський М. Є. Спектрофотометричне визначення діакамфу та метформіну у антидіабетичному засобі. *Фармаком*. 2009. № 2. С. 98-104

29. Khanolkar DH, Shinde VM. RP-HPLC method for the determination of glibenclamide and metformin-HCl from combined dosage form. *Indian Drugs*. 2009. №36. P. 739–742.

30. Luiz A. Chemical Analysis of Caffeine Content in Tea and Coffee Samples. *Asian Journal of Science and Applied Technology*. 2016. № 1. P. 1-4.

31. Christophe B. The Safety of Ingested Caffeine: A Comprehensive Review. *Front Psychiatry*. 2017. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5445139/#__ffn_section_title

32. Caffeine. Chemical book. Available at: https://www.chemicalbook.com/SpectrumEN_58-08-2_ir1.htm

33. Sena M. M., Poppi R. J. N-way PLS applied to simultaneous spectrophotometric determination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2004. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14738916>

34. Verenitch S.S., Lowe C.J., Mazumder A. Determination of acidic drugs and caffeine in municipal wastewaters and receiving waters by gas chromatography-ion trap tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 2016. № 1116 (1-2). P. 193-203

35. Determination of Caffeine and Its Metabolites in Wastewater Treatment Plants Using Solid-Phase Extraction and Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry / K. He, S. Echigo, Y. Asada et al. *Anal Sci*. 2018. №34(3). P. 349-354.

36. Sen D. B., Ashim K. S., Aarti S. Z. Determination of alogliptin benzoate and metformin hydrochloride in tablet dosage form by simultaneous equation and absorption ratio method. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2015. № 8. P. 380-383.

ДОДАТКИ



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ГРАМОТА

нагороджується

Гулієв Рамазан

у секційному засіданні студентського
наукового товариства кафедри
медичної хімії

XXIX Міжнародна науково-практична
конференція молодих вчених та студентів
**«Актуальні питання створення нових
лікарських засобів»**

В.о. ректора
Національного фармацевтичного
університету



Алла КОТВИЦЬКА

19-21 квітня 2023 р.
м. Харків



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ
НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

МАТЕРІАЛИ
XXIX МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ МОЛОДИХ ВЧЕНИХ ТА СТУДЕНТІВ

19-21 квітня 2023 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2023

XXIX Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

АСКОЦИН® таблетки жувальні; АСКОЦИН® МАКС таблетки шипучі; виробник: КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД, Індія; SupHerb цинк + вітамін С – таблетки для розсмоктування; виробник Ambrosia-SupHerb – провідна ізраїльська компанія на ринку харчових добавок, вітамінів та мінералів; вітаміни Доппельгерц активі Вітамін С + Цинк – шипучі таблетки зі смаком червоного апельсину і гранату; виробник: КВАЙЗЕР-ФАРМА (Німеччина); Цинк з вітаміном С капсули; екстемпоральне виробництво аптечної мережі «Леда».

Мета дослідження. На підставі проведеного пошуку літературних даних за останні 10-15 років запропонувати можливий хімічний контроль якості екстемпоральної лікарської форми – капсули, що містять аскорбінову кислоту та цинку цитрат.

Матеріали та методи. Для дослідження було обрано капсули «Цинк із вітаміном С», виробництва аптечної мережі «Леда». Запропонували ідентифікацію інгредієнтів проводити хімічними реакціями. Для кількісного визначення аскорбінової кислоти був запропонований метод алкліметрії, цинку цитрату – метод комплексометрії.

Результати дослідження. Для ідентифікації аскорбінової кислоти рекомендовано провести реакції з розчином срібла нітрату і з розчином 2,6-дихлорфеноліндофенолу. Для підтвердження тотожності цинку цитрату було запропоновано такі реакції: на цитрат-іон – з розчином кальцію хлориду при кип'ятінні; на іон цинку – реакції з розчином натрію гідроксиду та розчином натрію сульфідру. Кількісний вміст аскорбінової кислоти рекомендовано провести методом алкліметрії, використовуючи як індикатор розчин фенолфталеїну. Для кількісного визначення цинку цитрату було запропоновано метод комплексометрії у присутності гексаметилентетраміну та індикаторної суміші ксиленолового помаранчевого.

Висновки. Таким чином, на підставі узагальнення отриманих літературних даних було запропоновано методику хімічного контролю якості екстемпоральної лікарської форми – капсул «Цинк із вітаміном С» хімічними методами, яку можна рекомендувати для застосування в аптеках із правом виготовлення екстемпоральних лікарських форм та контрольних-аналітичних лабораторіях.

ВИВЧЕННЯ ХІМІЧНОЇ ВЗАЄМОДІЇ МЕТФОРМІНУ З КОФЕЇНОВІСНИМИ НАПОЯМИ

Гулів Р.Г.¹, Криванич О.В.²

Науковий керівник: Бевз О.В.¹

¹Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

²ДВНЗ "Ужгородський національний університет", Ужгород, Україна

gamazanbolatov2001@gmail.com

Вступ. За даними міжнародної статистики Всесвітньої організації охорони здоров'я, Національної системи охорони здоров'я, професійної асоціації та Міжнародної діабетичної федерації цукровий діабет 2 типу є одним з найпоширеніших ендокринних захворювань у всьому світі (середня поширеність серед населення ЄС віком від 18 років становить 8,1%, в Україні цей показник сягає мітки 9%), при чому серед них 90% хворих на діабет 2 типу. Лікарським засобом першої лінії для лікування діабету 2 типу та препаратом, який найчастіше призначають для лікування цього захворювання у всьому світі, як окремо, так і в комбінації з інсуліном чи іншими цукрознижуючими засобами є метформін, який за хімічною структурою є 1,1-диметилбігуанідом гідрохлоридом і належить до класу бігуанідів пероральних протидіабетичних препаратів.

Метформін діє як антигіперглікемічний засіб і знижує рівень глюкози в крові, пригнічуючи виробництво глюкози в печінці, глюконеогенез і збільшуючи периферичне використання глюкози. Цей препарат приймається на постійній основі, особливо пацієнтами із ожирінням.

Та не всі пацієнти дотримуються усіх рекомендацій лікаря, особливо запивання лікарських засобів напоями, наприклад чаєм та кавою, що у своєму складі містять кофеїн, який є метилксантином, який інгібує фермент фосфодіестеразу та має антагоністичну дію на центральні рецептори аденозину. Тому, актуальним є вивчення хімічної взаємодії та її вплив на біодоступність метформіну при запиванні його кофеїновмісними напоями.

Мета дослідження. Дослідження утворення комплексів *in vitro*, які можуть утворюватися внаслідок взаємодії метформіну гідрохлориду з кофеїновмісними засобами.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на зразках субстанцій кофеїну та метформіну гідрохлориду, а також лікарського засобу «Метфогама 1000» методом спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці в середовищі 0,1М розчину кислоти хлористоводневої до утворення концентрацій випробовуваних зразків 10 мкг/мл. Вивчення можливості взаємодії речовин між собою проводили з використання розчинів кофеїну та лікарського засобу, взятих у співвідношенні концентрацій 1:1.

Результати дослідження. Ультрафіолетовий спектр поглинання метформіну гідрохлориду характеризується наявністю максимуму світлопоглинання при довжині хвилі 232 нм, максимум оптичної густини розчину кофеїну спостерігається при довжині хвилі 273 нм. При вивченні спектру суміші розчинів лікарського засобу «Метфогама 1000» та кофеїну, було визначено суттєві зміни в інтенсивності поглинання обох речовин. Це може бути наслідком взаємодії кофеїну з лікарським засобом метформіну, який змінює інтенсивність поглинання за рахунок утворення донорно-акцепторного комплексу. Це може бути пов'язано з наявністю аміногруп метформіну та карбонільних груп кофеїну, які можуть утворювати водневі зв'язки між двома сполуками. Тобто, запивання лікарських засобів кофеїновмісними напоями може впливати на всмоктування засобу із шлунково-кишкового тракту, що призведе до змін концентрації препарату в крові, а отже, бажаний терапевтичний ефект може бути зниженим.

Висновки. Вивчені спектральні характеристики підкислених розчинів метформіну гідрохлориду з кофеїном продемонстрували хімічну взаємодію досліджуваних зразків. Тобто, при проведенні фармацевтичної опіки, слід зазначати, що препарати метформіну не варто запивати кофеїновмісними засобами через можливість зниження фармакологічної дії.

ВИКОРИСТАННЯ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКІНГУ З МЕТОЮ ОПТИМІЗАЦІЇ ПОШУКУ НООТРОПІВ

Срескова І.В., Віслоус О.О., Сич І.А.

Науковий керівник: Перехода Л.О.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

o.a.vislous@gmail.com

Вступ. Однією з задач фармацевтичної галузі України є пошук нових біологічно активних речовин, на основі яких можуть бути створені лікарські засоби нейротропної, зокрема, ноотропної дії. Використання обчислювальних підходів *in silico* може сприяти оптимізації шляхів до успішної реалізації пошуку. *In silico* підходи можуть допомогти зменшити кількість лабораторних тварин в експериментальних дослідах на наявність

Продовж. дод. А



СЕРТИФІКАТ УЧАСНИКА

Цим засвідчується, що

Гулієв Р.Г., Криванич О.В.
Науковий керівник: Бевз О.В.

брав(ла) участь у роботі

XXIX Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

В.о. ректора
 Національного фармацевтичного
 університету



Алла КОТВИЦЬКА

19-21 квітня 2023 р, м. Харків



Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний
Кафедра медичної хімії
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
медичної хімії

Ліна ПЕРЕХОДА
« 22 » _серпня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Рамазана ГУЛІЄВА

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Вивчення хімічної взаємодії метформіну з напоями»
керівник кваліфікаційної роботи: Олена БЕВЗ, к.фарм.н.,
затверджений наказом НФаУ від «06» березня 2023 року № 59
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: квітень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: фармакотерапія цукрового діабету, використання метформіну в схемі лікування цукрового діабету II типу, проблема взаємодії лікарських засобів, запивання лікарських засобів кофеїновмісними засобами, методи аналізу метформіну гідрохлориду та кофеїну.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): Вивчити етіологію, патогенез та фармакотерапію цукрового діабету 2 типу; вивчити фармакотерапевтичні параметри метформіну гідрохлориду; розглянути існуючі методи контролю якості метформіну гідрохлориду; запропонувати методики визначення метформіну гідрохлориду, зокрема для вивчення хімічної взаємодії з кофеїном; розглянути фізико-хімічні властивості і спектральні характеристики кофеїну; провести дослідження взаємодії кофеїну з метформіном та зробити висновок щодо можливості запивання кофеїновмісними напоями лікарські засоби метформіну гідрохлориду.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
таблиць - 3 , рисунків - 10

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

| Розділ | Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта | Підпис, дата | |
|--------|---|----------------|------------------|
| | | завдання видав | завдання прийняв |
| 1 | Олена БЕВЗ, асистент кафедри медичної хімії | Вересень 2022 | Вересень 2022 |
| 2 | Олена БЕВЗ, асистент кафедри медичної хімії | Листопад 2022 | Листопад 2022 |
| 3 | Олена БЕВЗ, асистент кафедри медичної хімії | Січень 2023 | Січень 2023 |

7. Дата видачі завдання: « 22 » серпня 2022 року

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

| № з/п | Назва етапів кваліфікаційної роботи | Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи | Примітка |
|-------|--|--|-----------------|
| 1. | Етіологія, патогенез та принципи лікування цукрового діабету. Місце похідних бігуанідів в схемі лікування. | вересень 2022 | виконано |
| 2. | Фармакокінетика та фармакодинаміка метформіну | жовтень 2022 | виконано |
| 3. | Методи отримання і фармацевтичний аналіз метформіну та кофеїну | листопад 2022 | виконано |
| 4. | Вибір об'єкта дослідження і підбір методів для проведення дослідження | грудень 2022 | виконано |
| 5. | Проведення експериментальної частини роботи | січень-лютий 2023 | виконано |
| 6. | Обробка і узагальнення отриманих результатів | березень 2023 | виконано |
| 7. | Оформлення роботи і надання в Екзаменаційну комісію | квітень 2023 | виконано |

Здобувач вищої освіти

Рамазан ГУЛІЄВ

Керівник кваліфікаційної роботи

Олена БЕВЗ

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 59
по Національному фармацевтичному університету

від 06 березня 2023 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти денної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2023 року випуску:

| № з/п | Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти | Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою) | Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою) | Керівник кваліфікаційної роботи | Рецензент кваліфікаційної роботи |
|-------|---|--|--|---------------------------------|----------------------------------|
| 1. | Гулієв Рамазан Гадім ОГЛИ | Вивчення хімічної взаємодії метформіну з напоями | Study of chemical interaction of metformin with drinks | ас. Бевз О.В. | доц. Гарна Н. В. |

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

Вірно: пров. фахівець деканату

Н. В. Фоменко



ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу щодо
академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти**

№ 112807 від «1 » травня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Гулієва Рамазана Гадім ОГЛИ, 5 курсу, 8 групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Вивчення хімічної взаємодії метформіну з напоями / Study of chemical interaction of metformin with drinks», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (компіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

1%

14%

ВІДГУК

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

Рамазана ГУЛІЄВА

на тему: «Вивчення хімічної взаємодії метформіну з напоями».

Актуальність теми. За даними міжнародної статистики цукровий діабет 2 типу є одним з найпоширеніших ендокринних захворювань у всьому світі. Лікарським засобом першої лінії для лікування діабету 2 типу та препаратом, який найчастіше призначають для лікування цього захворювання у всьому світі, як окремо, так і в комбінації з інсуліном чи іншими цукрознижуючими засобами є метформіну гідрохлорид. Та не всі пацієнти дотримуються усіх рекомендацій лікаря, особливо запивання лікарських засобів напоями, наприклад чаєм та кавою, що у своєму складі містять кофеїн, тому, актуальним є вивчення хімічної взаємодії та вплив на біодоступність метформіну при запиванні його кофеїновмісними напоями.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Дані результатів дослідження підтвердили хімічну взаємодію метформіну гідрохлориду з кофеїном, визначену спектрофотометричним методом в ультрафіолетовій ділянці. Тобто, пацієнтам необхідно наголошувати на необхідності розмежовувати години вживання кофеїновмісних засобів та препаратів метформіну.

Оцінка роботи. Робота є актуальною, виконана на високому теоретичному та практичному рівні. З результатів роботи витікають висновки, які можна застосовувати при наданні фармацевтичної опіки пацієнтів, які звертаються за засобами метформіну гідрохлориду. Робота виконана на високому науковому рівні, одержані результати надійні, висновки логічні та обґрунтовані. Загальна оцінка роботи є позитивною.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота за змістом, викладеним матеріалом та оформленням задовольняє вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт в НФаУ та може бути представлена до захисту в Екзаменаційну комісію.

Науковий керівник

Олена БЕВЗ

«07» квітня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності 226
Фармація, промислова фармація

Рамазана ГУЛІЄВА

на тему: «Вивчення хімічної взаємодії метформіну з напоями».

Актуальність теми. Метформіну гідрохлорид входить до препаратів, які відпускаються пацієнтам за програмою «Доступні ліки» для лікування цукрового діабету 2 типу. Це робить засіб часто уживаним при терапії цукрового діабету на постійній основі. А вивчення впливу напоїв на хімічну взаємодію та в подальшому на фармакологічну дію є актуальним завданням, оскільки в інструкції до використання на препарат дана інформація не наводиться і дуже рідко проговорюється фармацевтичним та медичним працівниками пацієнтові.

Теоретичний рівень роботи. Кваліфікаційна робота виконана на високому теоретичному рівні із застосуванням сучасних теоретичних підходів до аналізу сучасної наукової літератури та сучасних, достовірних методів аналізу для проведення досліджень.

Пропозиції автора з теми дослідження. Підібрана спектрофотометрична методика, яка є експресною, сучасною та специфічною для визначення метформіну гідрохлориду та кофеїну, та їх суміші для вивчення хімічної взаємодії.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Рамазаном ГУЛІЄВИМ проведено дослідження взаємодії кофеїну з метформіном гідрохлоридом, які показали, що для попередження хімічної взаємодії та змін фармакологічної активності метформіну, необхідно розмежовувати у часі вживання кофеїновмісних засобів та прийому лікарського засобу з метформіном.

Недоліки роботи. Принципових недоліків в роботі не виявлено.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Рамазана ГУЛІЄВА за актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, методичним рівнем, теоретичним та практичним значенням, об'ємом виконаних досліджень відповідає вимогам Положення про порядок підготовки та захисту кваліфікаційних робіт у Національному фармацевтичному університеті та може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії.

Рецензент

доц. Наталія ГАРНА

«14» квітня 2023 р.

ВИТЯГ

з протоколу засідання кафедри медичної хімії

№ 10 від 21 квітня 2023 р.

ПРИСУТНІ:

проф. Ліна ПЕРЕХОДА, проф. Андрій ФЕДОСОВ, доц. Вадим ЗУБКОВ,
доц. Ірина СИЧ, доц. Віталій ЯРЕМЕНКО, доц. Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ,
доц. Наталія КОБЗАР, доц. Марина РАХІМОВА, доц. Маргарита
СУЛЕЙМАН, ас. Олена БЕВЗ, ас. Ольга ВІСЛОУС

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

Звіт про стан виконання кваліфікаційної роботи здобувача вищої освіти фармацевтичного факультету, Фс18(5,0д)-08 групи, спеціальності «226 Фармація, промислова фармація», освітньої програми «Фармація» Рамазана ГУЛІЄВА на тему: «Вивчення хімічної взаємодії метформіну з напоями»

СЛУХАЛИ: доповідь здобувача вищої освіти фармацевтичного факультету, Фс18(5,0д)-08 групи, спеціальності «226 Фармація, промислова фармація», освітньої програми «Фармація» Рамазана ГУЛІЄВА на тему: «Вивчення хімічної взаємодії метформіну з напоями», керівник - асистент кафедри медичної хімії, к.фарм.н. Олена БЕВЗ.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати кваліфікаційну роботу Рамазана ГУЛІЄВА до офіційного захисту в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри медичної хімії,

професор

Ліна ПЕРЕХОДА

Секретар кафедри медичної хімії,

доцент

Марина РАХІМОВА

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Рамазан ГУЛІЄВ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Вивчення хімічної взаємодії метформіну з напоями»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Рамазан ГУЛІЄВ у повному обсязі виконав кваліфікаційну роботу. За актуальністю, методичним рівнем, теоретичним та практичним значенням, об'ємом виконаних досліджень кваліфікаційна робота відповідає вимогам і допускається до захисту в Екзаменаційній комісії.

Керівник кваліфікаційної роботи

Олена БЕВЗ

«07» квітня 2023 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Рамазан ГУЛІЄВ допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
медичної хімії

Ліна ПЕРЕХОДА

«21» квітня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« 16 » червня 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Лена ДАВТЯН/