

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

КОВАЛЕВСЬКА ІННА В'ЯЧЕСЛАВІВНА

УДК 615.454.2.014.21:615.322:615.276:616.65

**ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
СТВОРЕННЯ ТВЕРДИХ ДИСПЕРСІЙ ПРИ РОЗРОБЦІ КОМПЛЕКСНИХ
ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ II ТИПУ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова
фармація

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора фармацевтичних наук

Харків – 2020

Дисертацією є рукопис.

Дисертаційна робота виконана на кафедрі заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків.

Науковий консультант: доктор фармацевтичних наук, професор
РУБАН ОЛЕНА АНАТОЛІВНА,
Національний фармацевтичний університет,
завідувачка кафедри заводської технології ліків.

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, доцент
КРАСНОПОЛЬСЬКИЙ ЮРІЙ МИХАЙЛОВИЧ,
НТУ «Харківський політехнічний інститут»
професор кафедри біотехнології, біофізики та
аналітичної хімії;

доктор фармацевтичних наук, професор
КУЧЕРЕНКО ЛЮДМИЛА ІВАНІВНА,
Запорізький державний медичний університет
завідувачка кафедри фармацевтичної хімії;

доктор фармацевтичних наук, професор
МАРТИНОВ АРТУР ВІКТОРОВИЧ,
ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім.
І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків, завідувач
лабораторії та клінічного відділу молекулярної
імунофармакології.

Захист відбудеться « 1 » жовтня 2020 року о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

Із дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4).

Автореферат розісланий « 31 » серпня 2020 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор фармацевтичних наук, професор

О. В. Посилкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Традиційні пероральні цукрознижувальні препарати спрямовані на корекцію провідних механізмів, що лежать в основі розвитку цукрового діабету II типу (ЦД II). Однак вони не забезпечують тривалого контролю глікемії навіть при комбінованому застосуванні. Крім того, їх тривале застосування може призводити до розвитку гіпоглікемії зі збільшенням маси тіла, негативно впливати на серце, нирки, печінку, знижувати секреторну функцію β -клітин. Тому актуальним завданням сьогодення є створення лікарських засобів, які матимуть мінімальні побічні ефекти та максимальний комплексний вплив на всі ланки патогенетичного механізму розвитку ЦД II типу.

Новітнім напрямком у лікуванні ЦД II є застосування інгібіторів α -глюкозидази (акарбоза, міглітол і воглібоз), які присутні у сучасних алгоритмах терапії пацієнтів із цією патологією усіх впливових професійних асоціацій світу та є активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ), що зворотно зв'язують α -глюкозидазні ферменти у просвіті тонкого кишечника та блокують розщеплення дисахаридів і олігосахаридів до глюкози і фруктози, що приводить до зниження ступеня постпрандіальної глікемії після прийому їжі. За даними фармакологічних досліджень відомо, що застосування воглібозу, на відміну від інших представників цієї групи, сприяє зниженню глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), зменшенню ваги та ризику розвитку ЦД II у осіб, які мають порушення толерантності до глюкози. Тому створення препаратів на його основі є перспективним напрямком фармацевтичної науки.

Також актуальним у підтриманні глікемічного контролю та попередженні розвитку діабетичних ускладнень є включення до схем лікування ЦД II антиоксидантів, які представлені, в основному, вітамінами та кофакторами ферментів. У результаті попередніх фармакологічних досліджень та аналізу даних літератури як активні інгредієнти були обрані кверцетин та тіоктова кислота, які покращують стан антиоксидантного захисту, нормалізують рівень глюкози та ліпідів у крові, сприяють поліпшенню функції β -клітин підшлункової залози. Відомо, що кверцетин та кислота тіоктова не розчиняються у воді та біологічних рідинах, що суттєво знижує їх біодоступність і перспективи застосування для терапії цукрового діабету. Для вирішення цієї проблеми існують різні методи підвищення розчинності, а саме: створення твердих дисперсій (ТД), отримання солей, ко-кристалів, міжмолекулярних комплексів з полімерами та олігомерами, систем із поверхнево-активними речовинами та ін. На сьогодні найбільш ефективним способом підвищення біодоступності лікарських засобів вважається отримання ТД АФІ.

Отже, розробка нових ефективних препаратів із підвищеною біодоступністю на основі твердих дисперсій для лікування цукрового діабету, здатних одночасно впливати на різні ланки його патогенезу, чинити полівалентну фармакологічну дію на організм, є актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно плану експертної проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України і є фрагментом науково-дослідної ро-

боти Національного фармацевтичного університету (НФаУ) «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації 0114U000945).

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є теоретичне та експериментальне обґрунтування створення ТД при розробці комплексних препаратів для лікування ЦД II типу.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати та узагальнити дані літератури щодо етіології та патогенетичних ланок розвитку ЦД II, сучасних технологічних напрямків щодо підвищення біодоступності АФІ;
- провести аналіз ринку лікарських засобів для фармакотерапії ЦД II типу з метою визначення ринкової ніші препаратів, що розробляються;
- розробити науково-методичний підхід до створення ТД із малорозчинними речовинами;
- дослідити фізико-хімічні, фармакотехнологічні та біофармацевтичні властивості кверцетину, тіоктової кислоти, воглібозу, допоміжних речовин, зразків ТД та мас для таблетування;
- теоретично та експериментально обґрунтувати якісний і кількісний склад ТД, визначити спосіб їх одержання, основні показники якості та розробити раціональну технологію;
- визначити біофармацевтичну розчинність кислоти тіоктової, кверцетину та їх ТД у залежності від рН та встановити їх клас за біофармацевтичною системою класифікації (БСК);
- теоретично та експериментально обґрунтувати склад і технологію таблеток на основі ТД, визначити основні показники якості, дослідити стабільність та встановити термін придатності;
- розробити проекти методик контролю якості (МКЯ) і технологічні регламенти (ТР) на таблетки під умовною назвою «Глікверин» та «Тіокверин», апробувати їх у промислових умовах;
- провести оцінку фармакологічної активності розроблених лікарських засобів.

Об'єкти дослідження: воглібоз, кверцетин, тіоктова кислота, допоміжні речовини, зразки твердих дисперсій, мас для таблетування та готові таблетки.

Предмет дослідження – експериментальне і теоретичне обґрунтування складу, технології та критеріїв якості нових лікарських засобів у формі таблеток на основі ТД.

Методи дослідження. У роботі були застосовані такі методи досліджень: органолептичні (зовнішній вигляд), фізико-хімічні (кристалографічні властивості порошків, розчинність, термогравіметричний аналіз, рН, рентгенофазний аналіз, ІЧ-спектроскопія), фармакотехнологічні (стираність та стійкість таблеток до роздавлювання, середня маса та однорідність маси таблеток, розпадання, однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу, однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу), структурно-механічні (реологічні), біофармацевтичні (визначення різних видів розчинення, дослідження вивільнення в умовах *in vitro*), мікробіологічні (мікробіологічна чистота), ана-

ліз АФІ (спектрофотометрія у видимій ділянці методом стандарту, високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), фармакологічні (вивчення гострої токсичності та специфічної дії препарату в порівнянні з АФІ та референтним препаратом гіпоглікемічної дії), математичні (математичне планування експерименту та дисперсійний аналіз із метою оптимізації якісного та кількісного складу ТД і таблеток на їх основі, статистична обробка експериментальних даних).

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше науково обґрунтовано та експериментально опрацьовано методологічний підхід до створення ТД малорозчинних речовин і таблеток на їх основі, який полягає у плануванні експерименту, визначенні методів отримання ТД, оптимізації складу, розробці технології виробництва та методик контролю якості.

Уперше на підставі фізико-хімічних, фармакотехнологічних, структурно-механічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень теоретично й експериментально обґрунтовано простий, конкурентоспроможний спосіб отримання ТД не розчинних у водному середовищі речовин без застосування додаткового специфічного устаткування.

Уперше на підставі комплексу досліджень теоретично обґрунтовано та експериментально розроблено склад і технологію препаратів під умовною назвою «Глікверин» із комбінацією воглібозу і ТД кверцетину та «Тіокверин» із ТД тіоктової кислоти у формі таблеток. При застосуванні розроблених технологій уперше доведено підвищення біодоступності тіоктової кислоти у дозі 600 мг та кверцетину у дозі 50 мг до I класу за БСК.

Уперше досліджено параметри отримання ТД кверцетину та тіоктової кислоти з поліетиленоксидом-6000 (ПЕО-6000) та критичні стадії технологічних процесів їх одержання. Проведено випробування їх фізико-хімічних показників залежно від способу отримання.

Уперше методами рентгеноструктурного аналізу та ІЧ-спектроскопії встановлено природу взаємодії кверцетину та кислоти тіоктової з обраним полімерним носієм (ПЕО-6000).

Визначено оптимальні умови зберігання та підібрано раціональну первинну упаковку таблеток, що забезпечує стабільність препарату протягом двох років. Уперше розроблено методики ідентифікації, кількісного визначення на препарати з ТД кверцетину та тіоктової кислоти, які внесено до проєкту МКЯ. Валідовано ВЕРХ-методику кількісного визначення воглібозу та кверцетину у складі комплексних таблеток «Глікверин».

Наукова новизна досліджень захищена патентом на винахід № 119632 С2 «Спосіб одержання твердих дисперсій не розчинних у водному середовищі речовин» від 10.07.2019 р., патентом України на корисну модель № 120549 «Фармацевтична композиція у формі таблеток з гіпоглікемічною дією» від 10.11.2017 р., патентом України на корисну модель № 139205 «Фармацевтична композиція у формі таблеток з тіоктовою кислотою з покращеною біодоступністю» від 26.12.2019 р.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено та запропоновано для практичної фармації та медицини два нових препарати, «Глікверин» та «Тіокверин» для лікування цукрового діабету II типу.

Розроблено нормативно-технологічну документацію на оригінальні препарати «Глікверин», «Тіокверин». Технологія розроблених препаратів апробована у лабораторних і дослідно-промислових умовах ПАТ «ХФЗ «Червона зірка» (акт апробації від 18.11.2019 р) та включена до перспективного плану розвитку ПАТ ХФЗ «Червона зірка» на 2022 – 2023 рр. Проведено доклінічні дослідження препаратів на основі ТД із позитивними результатами.

За результатами дослідження видано 2 інформаційних листа про нововведення у системі охорони здоров'я: «Розробка методу визначення кількісного вмісту тіоктової кислоти», № 134-2019 та «Розробка методу кількісного визначення вмісту кверцетину у твердих дисперсіях», № 132-2019 та 3 наукових повідомлення (реєстр. № 421/5/18, реєстр. № 422/5/18, реєстр. № 423/5/18), які включені до переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я

Розроблено та затверджено ПК «Фармація» МОЗ і НАМН України й Вченою радою НФаУ методичні рекомендації для створення лікарських препаратів гіпоглікемічної дії на основі ТД «Сучасні напрямки підвищення біодоступності активних фармацевтичних інгредієнтів», «Тверді дисперсії у технології лікарських засобів», «Методика визначення оптимальних параметрів технологічного процесу», на які отримані свідоцтва Державної служби інтелектуальної власності України. Методичні рекомендації впроваджені в роботу ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» (2 акти впровадження від 23.05.2019 р.) та навчальний процес кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» (2 акти впровадження від 20.02.2019 р.), кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (2 акти впровадження від 02.04.2019 р.), кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (2 акти впровадження від 18.03.2019 р.).

Окремі фрагменти дисертаційної роботи упроваджено у науково-дослідну роботу та навчальний процес низки фармацевтичних та медичних закладів вищої освіти України, а саме: кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акти впровадження від 05.09.2018 р., від 18.03.2019 р.), кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» (акт впровадження від 26.09.2018 р.), кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (акт впровадження від 19.03.2018 р.), кафедри технології ліків Одеського національного медичного університету (акт впровадження від 12.06.2018 р.), кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету (акт впровадження від 14.11.2018 р.), кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» (акт впровадження від 05.06.2018 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Безпосередньо автором проведено аналіз світових

і вітчизняних інформаційних джерел із проблем створення технології та визначення показників якості на препарати з твердими дисперсіями. Дисертантом разом з науковим консультантом визначено мету та методологію досліджень, здійснено планування усіх експериментальних досліджень; обрано устаткування, необхідне для вирішення завдань; проведено науковий аналіз отриманих результатів; теоретично обґрунтовано і розроблено склад і технологію отримання ТД кверцетину та тіоктової кислоти та препаратів на їх основі; розроблено проекти технологічних регламентів та МКЯ; опрацьовано та узагальнено результати доклінічного вивчення лікарських засобів.

Усі наукові та практичні результати, положення, висновки та рекомендації, що викладені у дисертації, отримано автором самостійно. У всіх наукових працях, що опубліковані у фахових наукових виданнях у співавторстві (відповідно до списку опублікованих наукових праць за темою дисертації), дисертантом визначено мету, розроблено методи дослідження, реалізовано експериментальні дослідження, проведено аналіз і узагальнення одержаних результатів, підготовлено матеріали до друку.

Співавторами наукових праць дисертанта захищені такі докторські дисертації: Рубан О. А. «Наукове обґрунтування складу та технології лікарських препаратів протиалергічної дії на основі полісахаридів смородини чорної», Харків, 2009; Кононеко Н. М. «Еритроцитарна і лейкоцитарна ланки системи гемостазу в нормі та механізми їх порушень при гастральних виразках», Харків, 2009; Євтушенко О. М. «Управління галузевими ризиками на етапах реалізацій та споживання лікарських засобів», Харків, 2011; Коваленко С. М. «Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу та технології комбінованих лікарських препаратів на основі сульфурорганічних кислот», Харків, 2014; Куценко С. А. «Наукове обґрунтування складу та технології препаратів для комплексної терапії варикозної хвороби вен», Харків, 2015; кандидатські дисертації: Шаповалов О. В. «Динамічний синтез нелінійних силових передач машин з силіконовим демпфером», Харків, 1984; Грудько В. О. «Синтез, фізико-хімічні властивості і біологічна активність похідних 6-Р-бензтіазоліл-2 амідів малонної кислоти», Харків, 1990; Кутова О. В. «Поглинальні маси для уловлювання платиноїдів при каталітичному окисненні аміаку», Харків, 1993; Ханін В. А. «Похідні імідазоліну як інгібітори кислих середовищ», Харків, 1994; Чікіткіна В. В. «Експериментальне вивчення противиразкової дії поліфенольного препарату прополісу – капсул «Прополтин», Одеса, 2003.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на: XXIII Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2016 р.); республіканській науково-практичній конференції «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации» (Ташкент, 2016 р.); III міжнародній науково-практичній Інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2014 р., 2015 р., 2017 р.); XXXVI International scientific conference «Young scientists' view of modern science» (Моррісвіль, 2018 р.); VI Міжнародній науковій конференції молодих

вчених та студентів, ініційованій Фондом Першого Президента Казахстану Елбаси та Південно-Казахстанською медичною академією (Шимкент, 2018 р.); III Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Наука и медицина: современный взгляд молодежи» (Алмати, 2016 р.); II Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Аналітична хімія у фармації» (Харків, 2016 р.); XII Всеросійській міжрегіональній з міжнародною участю науковій сесії молодих вчених та студентів «Современные решения актуальных научных проблем в медицине» (Новгород, 2015 р.); IX науково-практичній конференції молодих вчених і студентів ТДМУ ім. Абуалі ібні Сіно з міжнародною участю (Душанбе, 2014 р.); III Всеукраїнській науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю (Харків, 2019 р.); I науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (Харків, 2019 р.).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 60 наукових праць, а саме: 27 статей у наукових фахових виданнях (з них 6 – у закордонних виданнях, 3 цитуються наукометричною базою даних Scopus), 3 методичні рекомендації, 1 патент України на винахід, 2 патенти України на корисну модель, 3 авторських свідоцтва, 2 інформаційних листа, 20 тез доповідей, 2 статті в інших виданнях.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 423 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 6 розділів експериментальної частини, загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Обсяг основного тексту – 278 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 62 таблицями та 158 рисунками. Список використаних джерел містить 315 найменувань, з них 150 кирилицею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У *вступі* обґрунтовано вибір теми, сформульовано мету та основні завдання дисертаційного дослідження, визначено наукову новизну та практичну цінність напрацьованих результатів, наведено структуру роботи.

У *розділі 1 «Сучасні аспекти етіопатогенезу цукрового діабету II типу та створення комбінованих препаратів для його терапії»* визначено роль гіперглікемії і порушення утилізації глюкози у патогенезі ЦД II типу. Узагальнено наукові дані літератури щодо етіології та патогенетичних ланок розвитку цього захворювання. Показано, що пріоритетними напрямками лікування є стабілізація та нормалізація рівня глюкози у крові, корекція метаболічних порушень, усунення розвитку окисного стресу. Наведено основні напрямки підвищення біодоступності АФІ. Доведено, що створення ТД є одним із основних способів її підвищення. Досліджено існуючі технології виробництва твердих дисперсій у лабораторних та промислових умовах. Охарактеризовано найбільш перспективні способи отримання ТД та чинники, які впливають на їх стабільність. Наведено допоміжні речовини, які використовуються у сучасному технологічному процесі виробництва ТД.

У розділі 2 «Обґрунтування методології створення твердих дисперсій та препаратів на їх основі для лікування цукрового діабету. Об'єкти та методи досліджень» викладено загальний методологічний підхід до створення ТД та препаратів на їх основі, який був розроблений для вирішення науково-практичних проблем, що виникають при фармацевтичній розробці препаратів із ТД. З урахуванням сучасних напрямків розроблення складу і технології препаратів із важкорозчинними речовинами було сформульовано основні підходи до створення препаратів на основі ТД. Запропонована методологія базується на виконанні комплексу маркетингових, фізико-хімічних, фармакотехнологічних і біофармацевтичних досліджень, що забезпечує відповідність розроблених препаратів актуальним вимогам з позицій оцінки їх конкурентоспроможності у сучасних умовах. Вона включає 3 блоки досліджень, кожен з яких завершується отриманням проміжного результату, що забезпечує постанову завдань для наступних етапів дослідження. Перший блок включає маркетингові дослідження та виконується у два етапи: аналіз даних літератури та вивчення стану фармацевтичного ринку антидіабетичних препаратів. Завданням першого етапу дослідження є виявлення сучасних пріоритетних підходів до лікування ЦД II типу та перспективних АФІ, вивчення товарного ряду препаратів-аналогів за дією.

Технологічний блок включає три основні етапи досліджень (рис. 1), результатом чого є створення лікарських препаратів, що відповідають вимогам нормативної документації (НД).

Однією з основних стадій другого блоку досліджень є встановлення класу АФІ за БСК і відповідного типу дисперсії. Тип дисперсії, можлива взаємодія та інші властивості встановлюються за допомогою комплексу фізико-хімічних досліджень, які включають порошкову рентгенівську дифракцію, ІЧ-спектрометрію, визначення поглинання вологи, електронну мікроскопію, УФ-спектроскопію. Саме це визначатиме спосіб отримання ТД. Аналіз даних літератури дозволив встановити залежність способу отримання ТД від структури її складових (табл. 1).

Таблиця 1

Спосіб отримання твердих дисперсій залежно від структури складових

Тип твердої дисперсії	Спосіб отримання, особливості
К – К; кристалічний АФІ – кристалічний носій	Сумісне подрібнення Метод плавлення (повільна швидкість охолодження)
К – А; кристалічний АФІ – аморфний носій	Метод розчинення (повільне випаровування)
А – К; аморфний АФІ – кристалічний носій	Сумісне подрібнення Метод плавлення (висока швидкість охолодження)
А – А; аморфний АФІ – аморфний носій	Метод розчинення (швидке випаровування)
М – К; молекулярний АФІ, диспергований у кристалічному носії	Метод плавлення (повільна швидкість охолодження) Метод розчинення (повільне випаровування)
М – А; молекулярний АФІ, диспергований у аморфному носії	Метод плавлення (розпилювальне ліофільне сушіння, швидке сушіння) Метод розчинення (ліофільне сушіння)

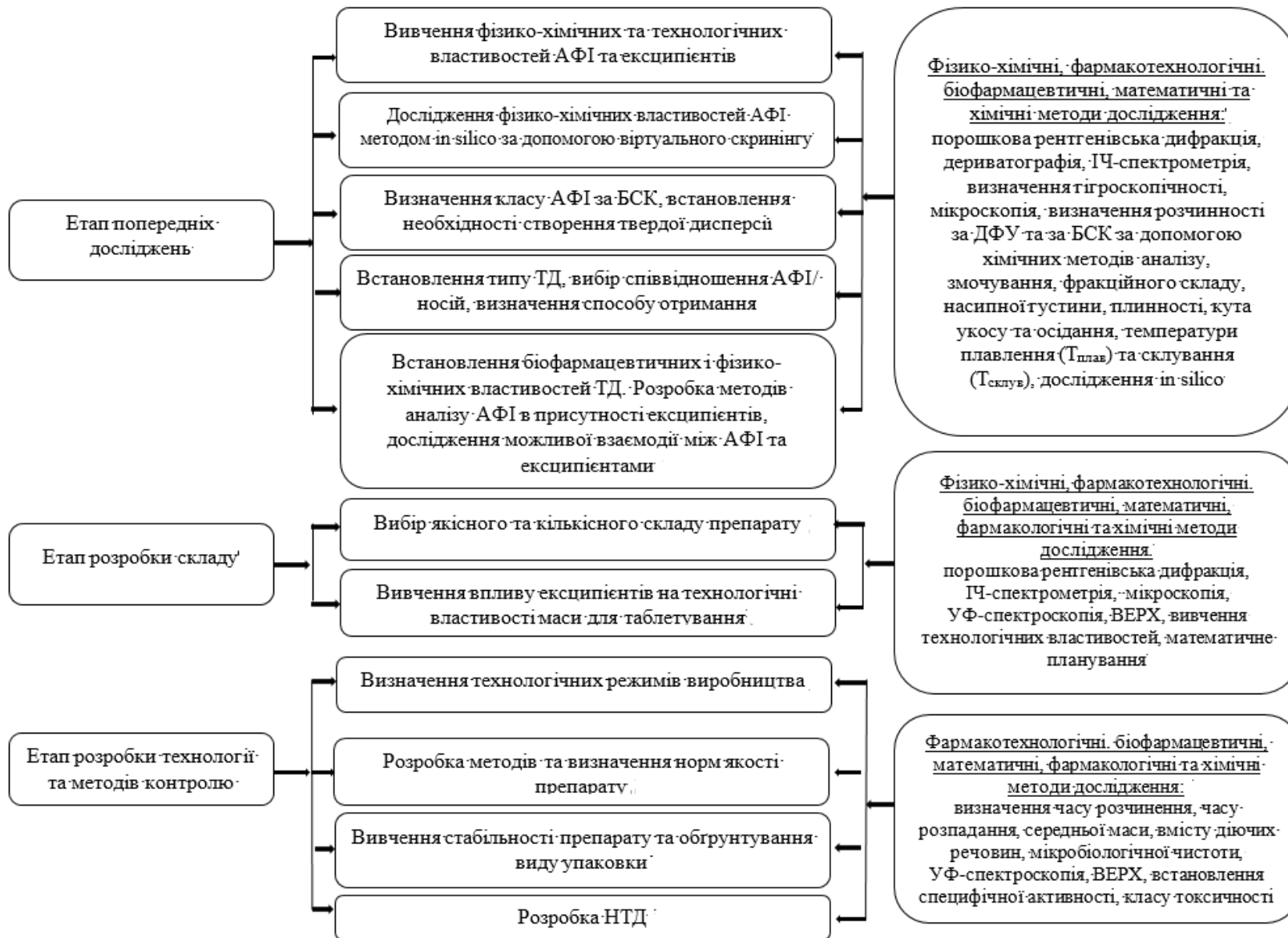


Рис. 1 Методологія досліджень другого (технологічного) блоку при розробці препаратів на основі ТД

Кожен тип ТД має характерні особливості і вимагає певного методологічного підходу до її отримання. Тому, нами був запропонований алгоритм вибору способу отримання ТД з урахуванням фізико-хімічних властивостей АФІ та вирішення проблеми вибору розчинника або носія (рис. 2).

Завершальний блок досліджень з розробки лікарських препаратів включає фармакологічну оцінку розроблених лікарських форм, а також комплексну оцінку прогнозу конкурентоспроможності розроблених препаратів на доклінічному етапі їх створення.

Із використанням запропонованого алгоритму щодо вибору способу отримання ТД з урахуванням фізико-хімічних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів була запропонована методологія розробки лікарських засобів, яка має за основу послідовну реалізацію низки фізико-хімічних, біофармацевтичних та фармакотехнологічних досліджень, що дозволять запровадити у виробництво препарати із заданими функціональними характеристиками.

У розділі 3 «Дослідження властивостей кверцетину та його твердих дисперсій» наведено результати експериментальних досліджень із визначення фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей кверцетину та вибір методу отримання його ТД.

На першому етапі були встановлені його фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості. Отримані результати свідчать, що речовина є термостабільною, висококристалічною, не розчиняється у водному середовищі. Визначено, що кверцетин добре розчиняється у 96 % етанолі та поліетиленоксиді-400 (ПЕО-400). При визначенні показників розчинності за БСК (дозове число (D_{0min} , D_{0max}), відношення дози до розчинності (S_{1min} , S_{1max})) у мінімальній та максимальній дозах 50 мг та 100 мг було встановлено, що жоден показник у різних за рН середовищах не має задовільних значень.

Результати прогнозування фізико-хімічних властивостей кверцетину в дослідях *in silico* показали, що тільки 50% його доступні до сольобілізації для зв'язування з рецепторами кишечника. Для візуалізації взаємодії молекули кверцетину з молекулами води використовували доступну версію молекулярного силового поля Мерк (MMFF94) II класу, адаптовану для малих молекул, що дозволяє проводити розрахунки їх параметрів. Завдяки візуалізації (рис. 3) можна спостерігати наявність збільшення ступеня кривизни твердої сфери молекули кверцетину, яка доступна для розчинника після дії зовнішніх сил. Цей висновок підтверджує наявність (рис. 3б) неподілених пар електронів (lp) та зміни кутів зв'язку. Структура молекули стає більш динамічною, що сприяє збільшенню ступеня розчинення.

Установлення топологічних дескрипторів кверцетину, таких, як молекулярна маса, поверхня молекули, кількість донорів та акцепторів Н - зв'язку тощо, дозволило зробити висновок про можливу задовільну біодоступність кверцетину в разі формування більшої контактної поверхні для сольобілізації сполуки та створення умов зменшення донорів Н-зв'язку.

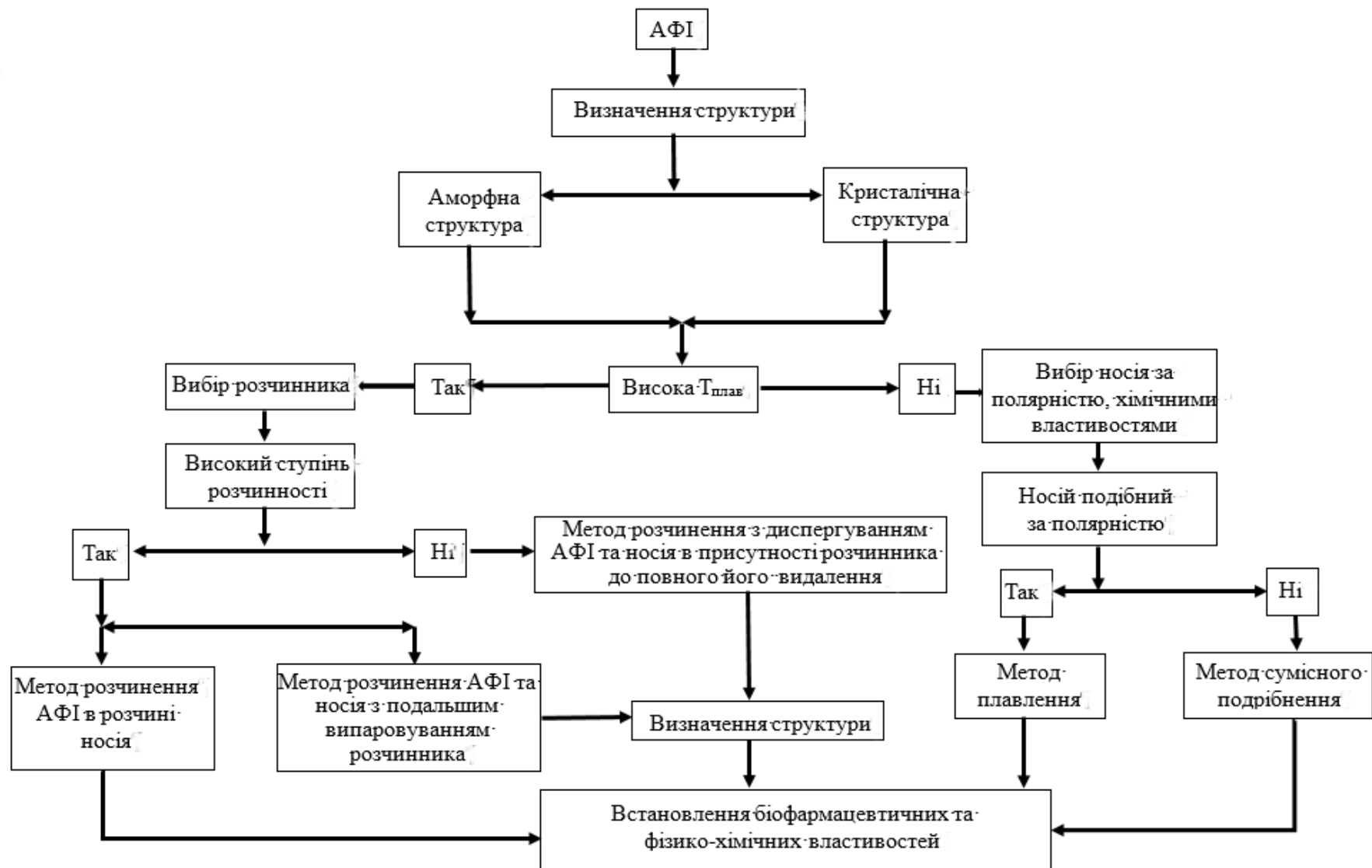


Рис. 2 Алгоритм вибору способу отримання ТД з урахуванням фізико-хімічних властивостей АФІ

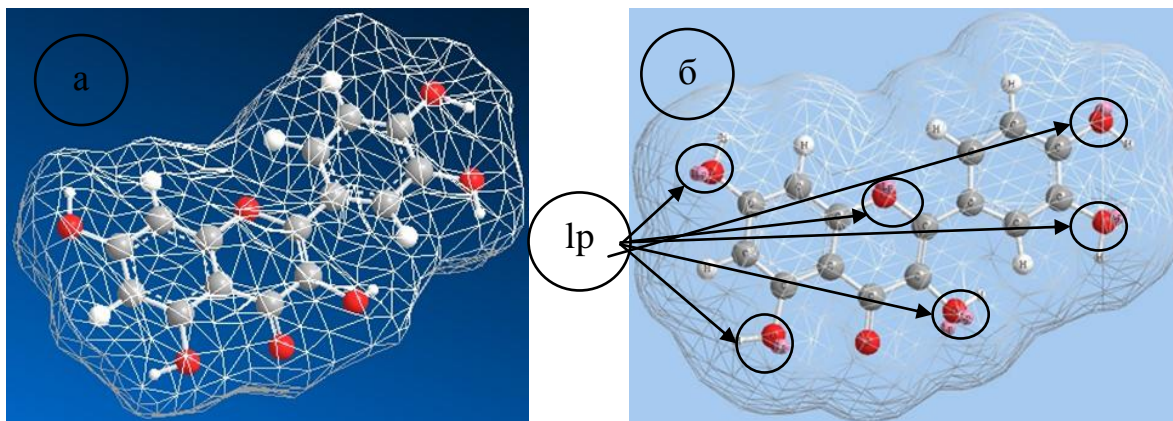


Рис. 3 Структура молекули кверцетину з урахуванням поверхні, яка доступна для розчинника до (а) та після (б) мінімізації енергії у силовому полі MMFF94

Отже, підсумовуючи вищезазначене, можна зробити висновок про доцільність використання високомолекулярних речовин у складі ТД носіїв, які сприятимуть сольобілізації кверцетину. Тому на наступному етапі були проведені аналогічні дослідження для допоміжних речовин (ПВП, МКЦ, β -ЦД, ПЕО-6000), результати яких дозволили зробити висновок про високий ступінь рухливості їх молекул, що сприятиме утворенню твердих дисперсій із заданими властивостями.

Із метою розробки складу і технології ТД кверцетину були виготовлені зразки його твердих дисперсій із ПВП, ПЕО-6000, МКЦ, β -ЦД. Зразки були отримані при співвідношенні АФІ-носій 1:1 різними методами, обраними за допомогою алгоритму з вибору способу отримання ТД з урахуванням фізико-хімічних властивостей кверцетину. Твердофазний (ТФ) метод полягав у отриманні ТД за допомогою мікронізації протягом 15 хв у лабораторному подрібнювачі при 1350 об/хв, а рідкофазний (РФ) – у змішуванні 96 % етанольного розчину АФІ з носієм. Зразки твердих дисперсій досліджували на ступінь кристалічності, зміну форми та розміру кристалів і їх розчинність (рис. 4, 5).

За результатами проведених досліджень було встановлено, що у фізичних сумішах кверцетин і носій зберігають свою структуру та не взаємодіють між собою на відміну від зразків, отриманих РФ методом. Підвищення вмісту високомолекулярної речовини не призводило до зміни загальної картини. Результати рентгеноструктурного аналізу свідчать, що взаємодія між АФІ та носієм ТД, отриманої РФ методом, призводить до змін у дифракційній картині рентгеновських променів за рахунок втрати ступеня кристалічності; дифракція рентгеновських променів фіксується на структурі полімеру і відбувається зниження або повне зникнення дифракції на кристалах АФІ. Рентгенограми ТД кверцетину, отриманих ТФ методом, є сумою піків АФІ та допоміжних речовин зі зниженою інтенсивністю та присутністю незначної кількості аморфної фази, що свідчить про практично повне збереження кристалічної структури кверцетину.

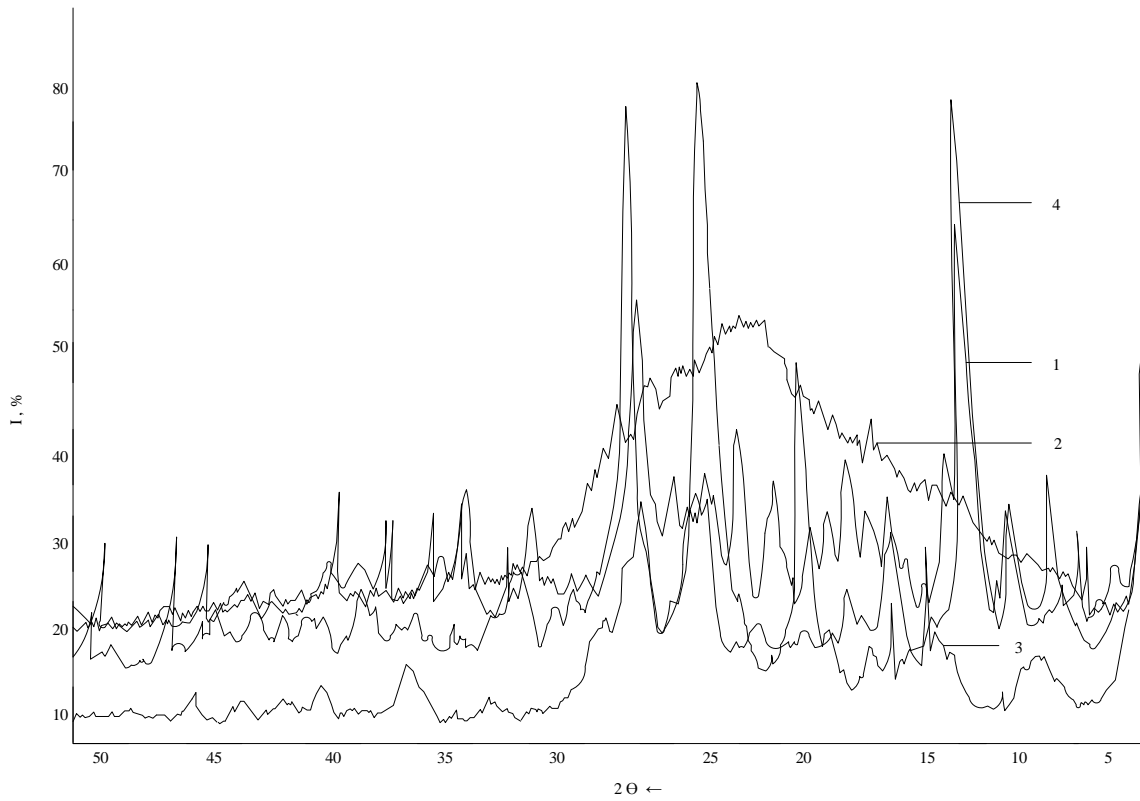


Рис. 4 Рентгенограми зразків кварцетину та зразків його твердих дисперсій, отриманих РФ способом: 1 – КВ; 2 – ТД з ПВП; 3 – ТД з ПЕО-6000; 4 – ТД з β -ЦД

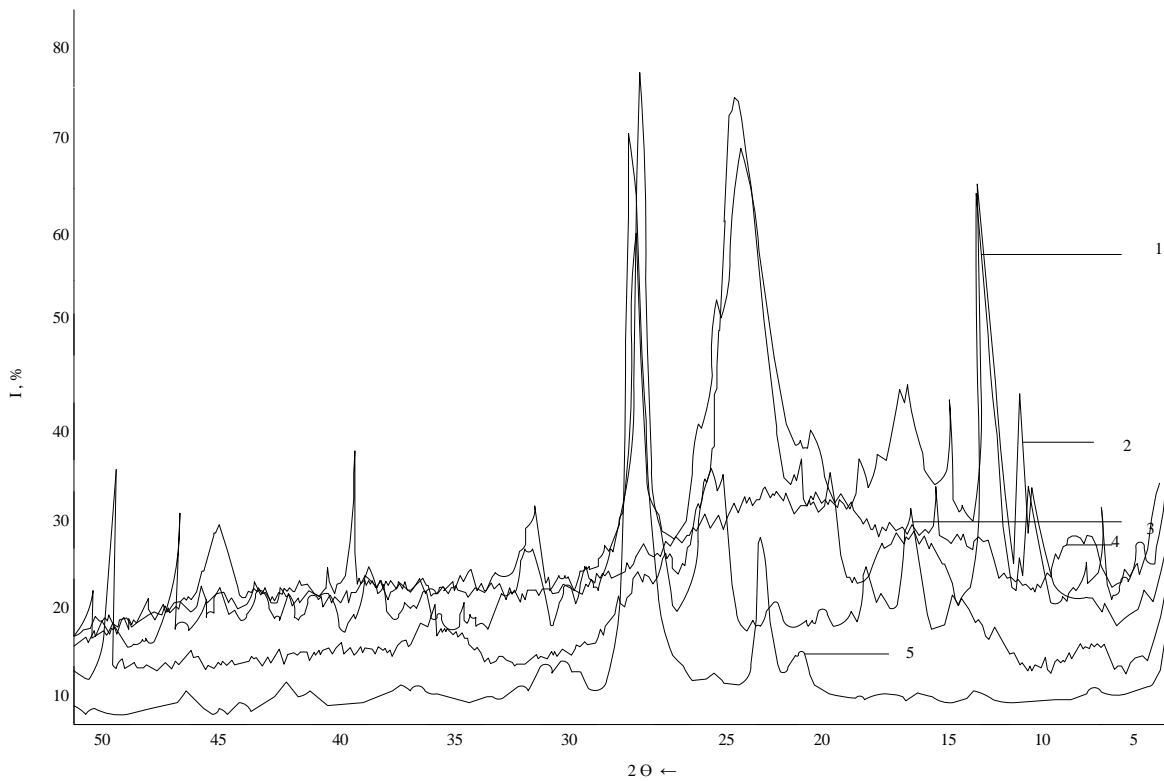


Рис. 5 Рентгенограми зразків кварцетину та зразків його ТД, отриманих ТФ способом: 1 – КВ; 2 – ТД з ПВП; 3 – ТД з β -ЦД; 4 – ТД з ПЕО-6000; 5 – ТД з МКЦ

Дослідження з визначення розчинення зразків ТД, отриманих РФ методом, показали, що найбільша кількість кверцетину перейшла у розчин з твердої дисперсії з ПЕО-6000 (5,38 %), це у 32 рази більше у порівнянні із субстанцією кверцетину (0,17 %), з ТД з β -циклодекстрином – 4,85 %, що в 29 разів більше показника розчину порівняння. Найменше значення мала тверда дисперсія з ПВП (1,25 %). За результатами проведених досліджень можна зробити висновок, що використання ПЕО-6000 як носія ТД найбільше впливає на розчинність кверцетину. Можна припустити, що такий вплив пов'язаний зі здатністю ПЕО знижувати температуру плавлення суміші, змінюючи енергію кристалічної решітки нерозчинного АФІ у бік зменшення енергії і посилення її коливань при подібній температурі. Так само можна припустити, що здійснюється максимально можливий контакт для утворення молекулярних комплексів АФІ–полімер зі збереженням гомогенної структури полімеру.

Аналіз отриманих даних визначення розчинності зразків ТД з ПВП, ПЕО-6000 та β -ЦД, отриманих РФ способом, свідчить, що найменша кількість діючої речовини, яка перейшла у розчин з ТД з β -ЦД (0,60 %), що у 3,5 рази більше за показники субстанції кверцетину. Розчинність кверцетину в зразку ТД з ПВП становить 0,67 %, що у 4 рази більше за розчинність субстанції кверцетину. Найбільший показник розчинності кверцетину спостерігається у зразку твердої дисперсії з ПЕО-6000 – 0,84 %.

У розділі 4 «Дослідження властивостей кислоти тіоктової та твердих дисперсій на її основі» наведено результати експериментальних досліджень з визначення фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей тіоктової кислоти та вибір методу отримання її ТД.

Результати фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень дозволили зробити висновок, що речовина є термостабільною, висококристалічною, не розчиняється у водному середовищі. Визначено, що кислота тіоктова добре розчиняється у 96 % етанолі та поліетиленоксиді-400 (ПЕО-400). За визначенням показників розчинності за БСК у дозі 600 мг було встановлено, що у різних за рН середовищах ця речовина не має задовільних значень.

Для установлення можливої поведінки при взаємодії з допоміжними речовинами та біологічним середовищем людини було проведено прогнозування властивостей тіоктової кислоти *in silico* за допомогою програмного забезпечення ChemAxon, ChemBioOffice 2010. Було проведено моделювання зміни геометрії поверхні тіоктової кислоти в умовах мінімізації енергії для пошуку її перехідного стану, яка доступна для розчинника. Розрахунки проводилися з урахуванням радіуса молекули води (1,4Å) (рис. 6).

Наявність на рис. 6б неподілених пар електронів (lp) та зміна кутів зв'язку свідчать про можливість збільшення розчинності молекули кислоти тіоктової (КТ) при зміні умов проведення розчинення. Структура молекули стає не такою жорсткою, що сприятиме збільшенню ступеня розчинення.

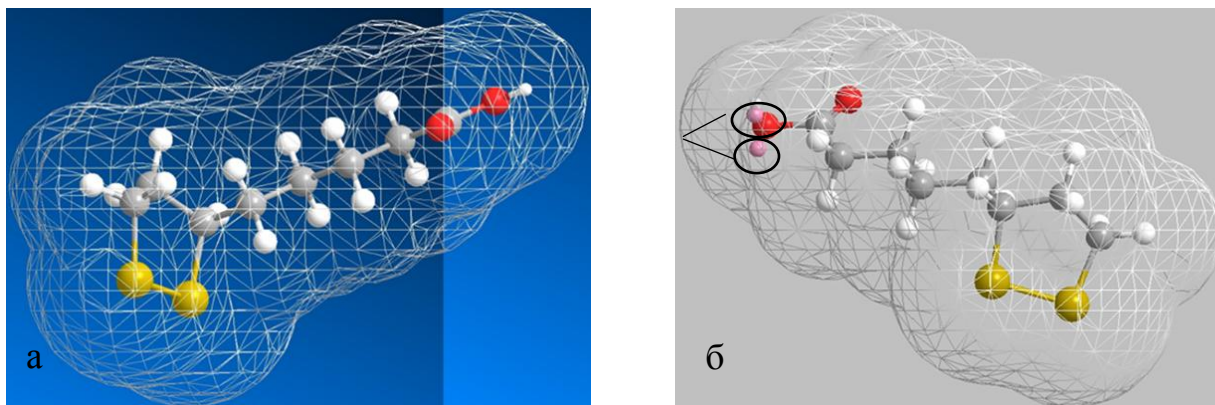


Рис. 6 Структура молекули тіоктової кислоти з поверхнею, яка доступна для розчинника до (а) та після (б) мінімізації енергії у силовому полі MMFF94

Розраховані структурно-молекулярні дескриптори, такі, як конституціональні, геометричні, топологічні і квантово-хімічні, дозволяють зробити висновок про доцільність створення комплексу тіоктової кислоти з високомолекулярним носієм, який буде забезпечувати її стабільність і прогнозовану проникність у різні відділи шлунково-кишкового тракту.

Із метою розробки складу і технології твердих дисперсій кислоти тіоктової були виготовлені зразки її твердих дисперсій з різними високомолекулярними речовинами (ПЕО-6000, ПЕО-4000, ПЕО-1500, ГПМЦ, МКЦ, ПВП, карбопол, шелак, β -ЦД) у співвідношенні 1:1 твердофазним та рідкофазним методами. Вибір способу отримання ТД відбувався згідно із запропонованим алгоритмом з урахуванням фізико-хімічних властивостей. Зразки твердих дисперсій кислоти тіоктової досліджували на ступінь кристалічності, форму та розміру кристалів і їх розчинність (рис. 7, 8). За результатами проведених досліджень було встановлено, що у ТД, отриманих ТФ методом, кислота тіоктова і носій зберігають свою структуру та не взаємодіють між собою на відміну від зразків, отриманих рідкофазним методом.

Результати рентгеноструктурного аналізу свідчать, що взаємодія між АФІ та носієм ТД, отриманої РФ методом, призводить до змін у дифракційній картині рентгенівських променів за рахунок втрати ступеня кристалічності; дифракція рентгенівських променів фіксується на структурі полімеру і відбувається зниження або повне зникнення дифракції на кристалах АФІ. Рентгенограми твердих дисперсій кислоти тіоктової, отриманих твердофазним методом, є сумою піків АФІ та допоміжних речовин.

Дослідження з визначення розчинення зразків ТД, отриманих РФ методом, показали, що кількість кислоти тіоктової, яка перейшла у розчин, значно перевищує показники вихідної субстанції: ПЕО - 6000, ПЕО-4000 та ПЕО-1500 збільшують розчинність КТ приблизно у 5 разів, β -ЦД та ПВП – майже у 4 рази, карбопол-934 – в 1,04. Різниця у значеннях показників розчинення може бути пов'язана як із характером хімічних зв'язків, так і з характером електростатичного тяжіння, обумовленого полярністю і виникненням водневих містків у досліджуваних зразках.

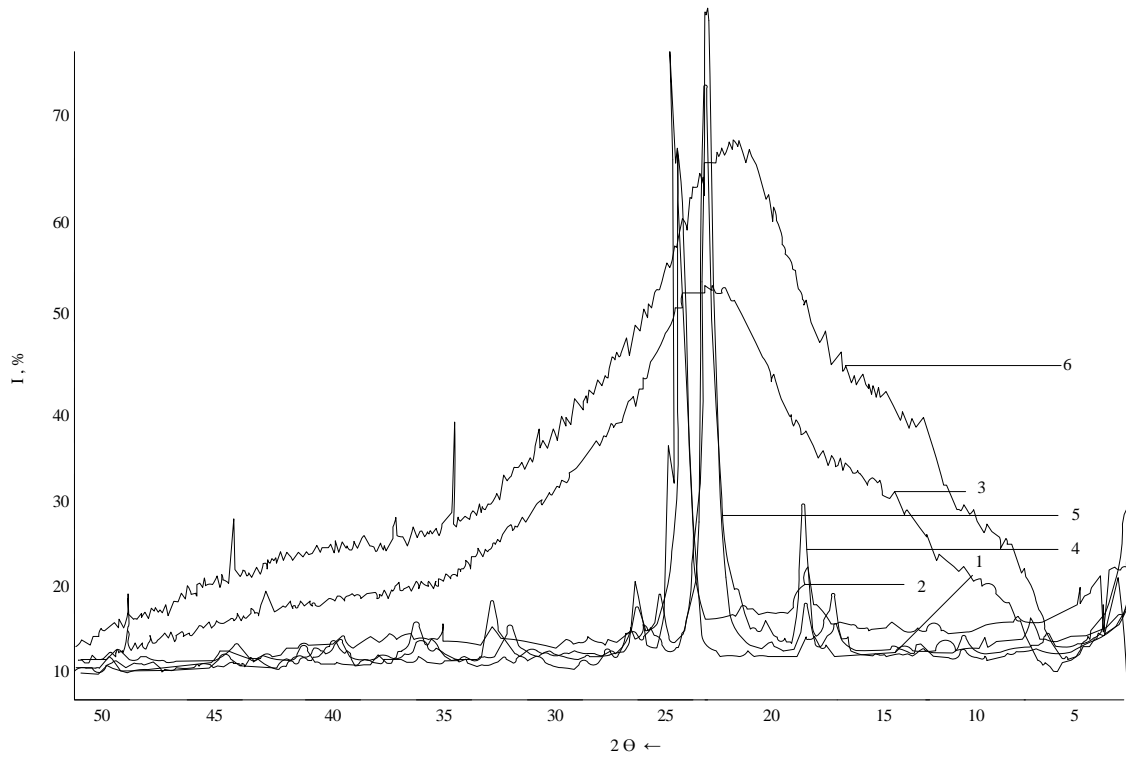


Рис. 6 Рентгенограми зразків кислоти тіоктової та зразків її ТД, отриманих РФ способом: 1 – КТ; 2 – ТД з С; 3 – ТД з шелаком; 4 – ТД з ПЕО-4000; 5 – ТД з ПЕО-6000; 6 – ТД з ПВП

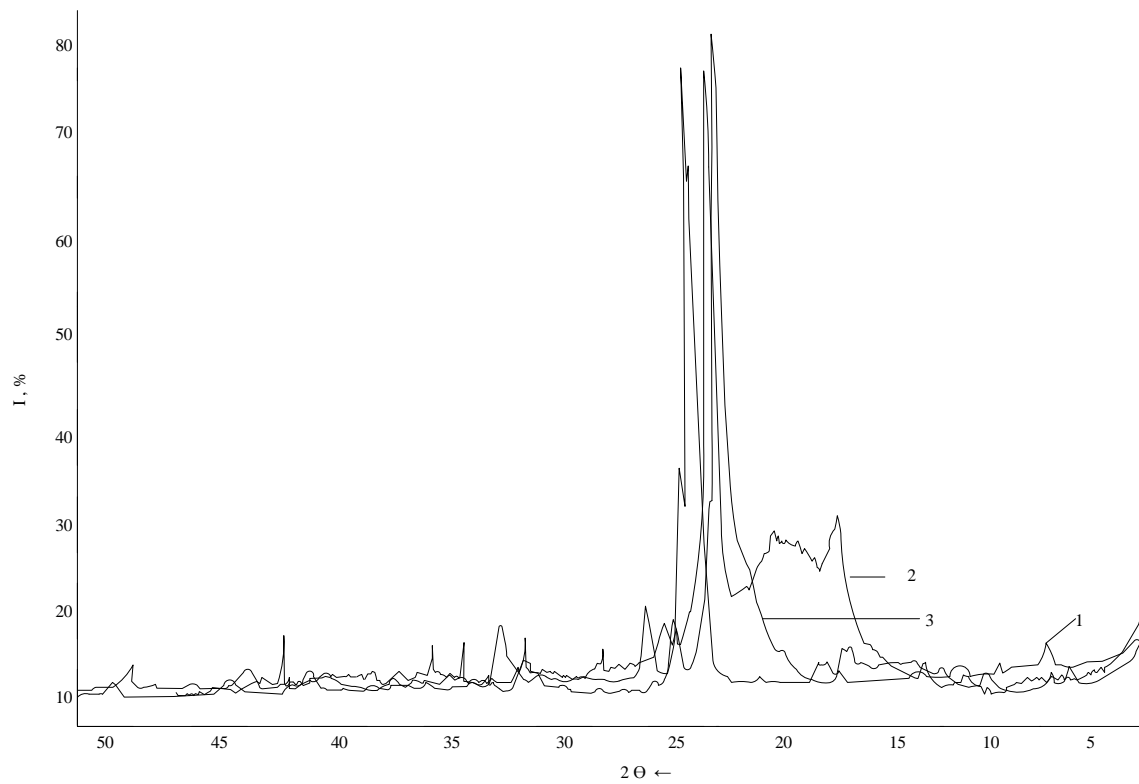


Рис. 7 Рентгенограми зразків кислоти тіоктової та зразків її ТД, отриманих ТФ способом: 1 – КТ; 2 – ТД з ГПМЦ; 3 – ТД з МКЦ

У розділі 5 «Розробка складу твердих дисперсій кверцетину та кислоти тіоктової» наведено результати математичного планування експерименту з розробки якісного та кількісного складу ТД кверцетину та кислоти тіоктової. Разові дози воглібозу, кверцетину, кислоти тіоктової були встановлені за результатами фармакологічних досліджень. Оптимізацію складу ТД кверцетину та кислоти тіоктової проводили у такій послідовності: встановлення якісного складу (якісні фактори) за ступенем їх впливу на показники якості (відгуки); пошук оптимальних залежностей для встановлення впливу кількісних факторів на фармакотехнологічні показники (критерії оптимізації); встановлення оптимального кількісного складу.

Для визначення раціонального складу ТДЛ кверцетину було проведено математичне планування експерименту з визначення впливу носія (фактор А) та етанолу (фактор В) на ступінь розчинення кверцетину. Як носії використовували ПЕО-6000, β -циклодекстрин, ПВП, які при дослідженні фізико-хімічних властивостей ТД кверцетину найбільше впливали на розчинність. Допоміжні речовини та їх співвідношення наведено у табл. 2.

Таблиця 2

Допоміжні речовини та їх співвідношення

Фактори	Рівні факторів
А – носій	a1 – ПЕО : КВ=1:1, a2 – β -ЦД : КВ=1:1, a3 – ПЕО : КВ=1:2, a4 – β -ЦД : КВ=1:2, a5 – ПВП : КВ=1:1, a6 – ПВП : КВ=1:2
В – розчинник	b1 – з 96 % етанолом, b2 – без 96 % етанолу

Результати дисперсійного аналізу (рис. 8) показали, що істотно на ступінь розчинення впливає наявність розчинника – b1. Вплив фактора А та окремих його рівнів на ступінь розчинення зменшується у ряду $a3 > a6 > a5 > a1 > a4 > a2$, тобто найвищий ступінь розчинення забезпечує додавання ПЕО-6000 у співвідношенні 2:1.

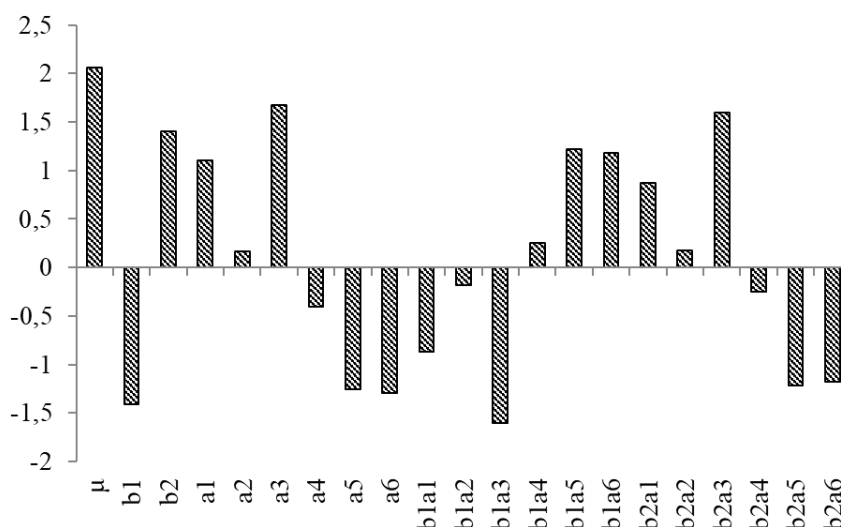


Рис. 8 Результати дисперсійного аналізу при оптимізації складу ТД кверцетину

Наступним кроком було визначення співвідношення ПЕО-6000 і кверцетину у складі твердої дисперсії (фактор d). Рівні фактора були $d_1 - 1 (1:1)$, $d_2 - 0,5 (1:2)$, $d_3 - 0,33 (1:3)$. Відгуками були y_1 – час розпадання, с; y_2 – насипна густина, г/мл; y_3 – плинність, г/с; y_4 – міцність на роздавлювання, Н; y_5 – міцність на стирання, %; y_6 – розчинення, %.

Згідно з планом експерименту щодо вивчення впливу кількості наповнювача на властивості ТД, складала відповідні матриці для подальшої обробки у прикладній комп'ютерній програмі Mathcad 14, проводили графічну інтерпретацію для порівняння даних дослідження та теоретичних залежностей від співвідношення кверцетину та ПЕО - 6000 з урахуванням експериментальних даних і теоретичних розрахунків. На підставі чого були знайдені емпіричні функціональні залежності $y_i = f(d)$ (табл. 3), які визначалися рівняннями регресії другого порядку, що були отримані у програмі з використанням методу найменших квадратів (МНК). Адекватність отриманих рівнянь підтверджується повним збігом теоретичних розрахунків та експериментальних даних.

Таблиця 3

Рівняння регресії

Показник	$Y = f(d)$
y_1	$y_1(d) = 436,383 - 409,1748d + 152,766d^2$
y_2	$y_2(d) = 0,644 - 0,033d - 0,032d^2$
y_3	$y_3(d) = 14,547 - 23,04d + 14,293d^2$
y_4	$y_4(d) = 202,752 - 12,255d - 6,497d^2$
y_5	$y_5(d) = -0,847 + 5,07d - 3,273d^2$
y_6	$-1,252d^2$

Після математичної обробки емпіричних залежностей $y_i = f(d)$ була визначена оптимальна кількість ПЕО-6000 у складі твердої дисперсії, яка забезпечить усі необхідні технологічні показники у відповідних припустимих інтервалах значень. Інтервали значень були визначені, враховуючі результати експериментальних даних. Для вирішення цього завдання використовували теорію багатовекторної оптимізації, відповідно до якої система одержаних рівнянь разом з накладеними обмеженнями на значення функцій та змінну має ділянку позитивних рішень (рис. 9).

При мінімізації вектор-функції $R(d) = f(y_1(d), y_2(d), y_3(d), y_4(d), y_5(d), y_6(d))$ було отримано оптимальне значення співвідношення кверцетину та ПЕО - 6000 – 1:2, значення відгуків у цьому випадку складало $y_1(270)$, $y_2(0,62)$, $y_3(6,6)$, $y_4(195)$, $y_5(0,87)$, $y_6(5,33)$.

Для підвищення технологічності маси твердої дисперсії та спрощення апаратурного оснащення доцільно додати до її складу допоміжні речовини з високим ступенем абсорбції – неуселін та мікрокристалічну целюлозу. Інтервал варіювання їх вмісту складав (12–14) %.

Математична обробка експерименту, яка проводилася за допомогою Mathcad з використанням МНК, дозволила виявити взаємодію факторів (рис. 10, 11). Відгуками були: y_1 – індекс Карра, y_2 – плинність, г/с, y_3 – коефіцієнт Гауснера, y_4 – міцність модельної таблетки, %.

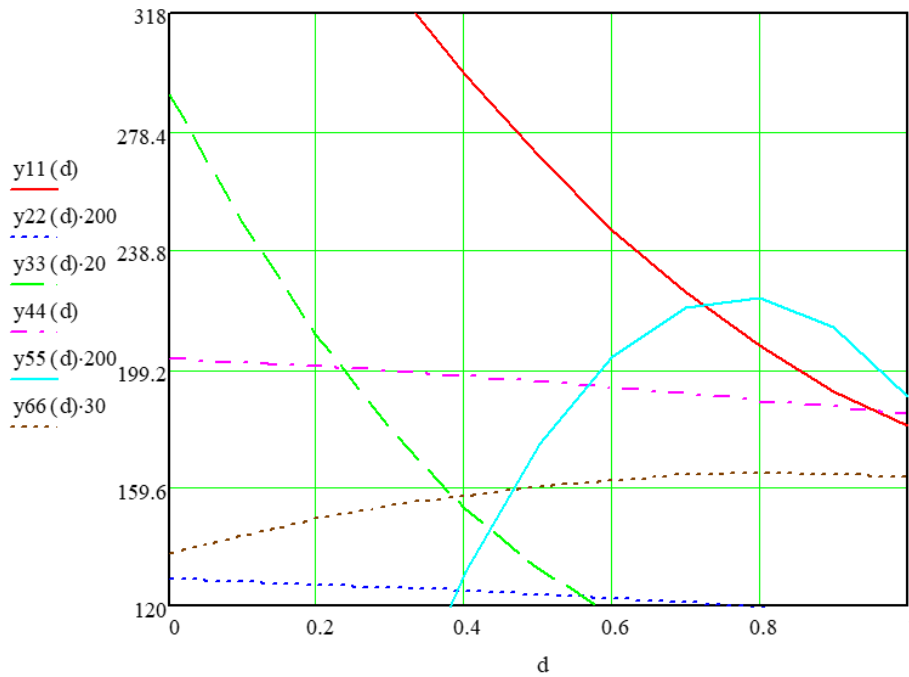


Рис. 9 Область можливих рішень: 1 – значення часу розпадання, с; 2 – насипна густина, г/мл; 3 – плинність, г/с; 4 – міцність на роздавлювання, Н; 5 – міцність на стирання, %; 6 – розчинення, %

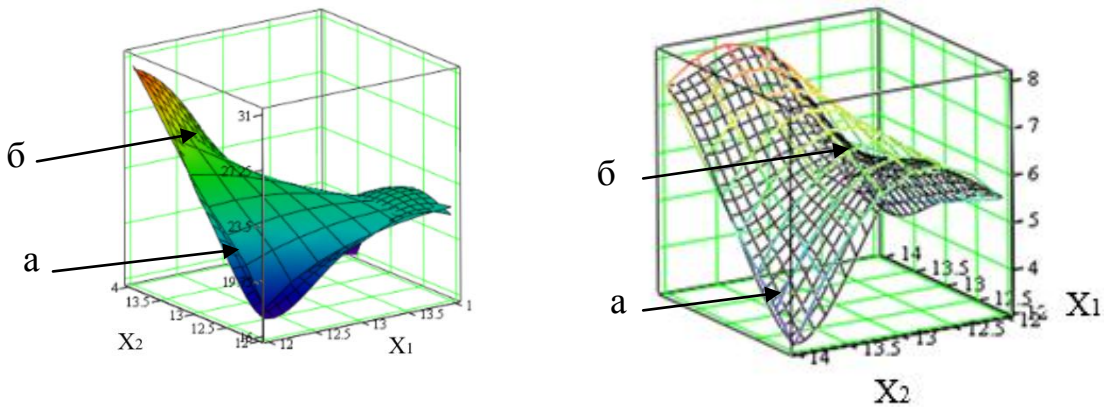


Рис. 10 Графічні залежності індексу Карра та плинності від кількості ПЕО-6000: а) експериментальні данні; б) теоретичні розрахунки

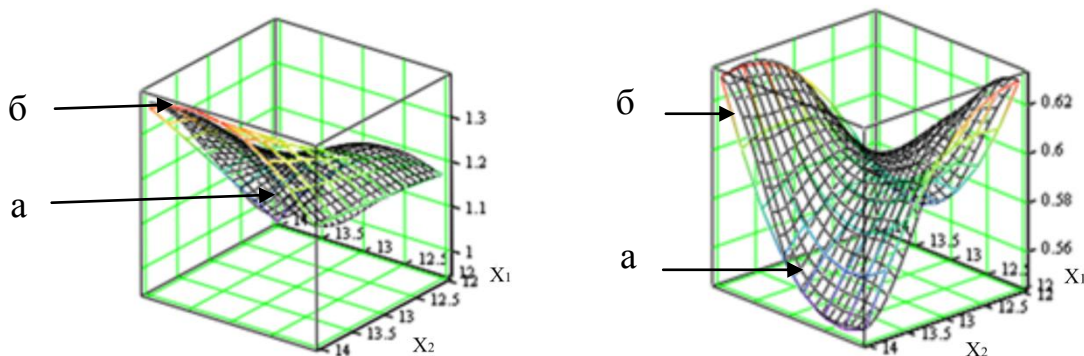


Рис. 11 Графічні залежності коефіцієнта Гауснера та міцності від кількості ПЕО-6000: а) експериментальні данні; б) теоретичні розрахунки

У результаті проведених розрахунків встановлено, що оптимальний вміст неуселіну складає 12,2 %, МКЦ – 11,8 %, оптимальне значення відгуків для ТД з кверцетином: $y_1 - 15,09$, $y_2 - 6,59$, $y_3 - 1,1$, $y_4 - 0,65$.

За аналогічною послідовністю було проведено математичне планування експерименту оптимізації складу ТД кислоти тіоктової. Як носії використовували ПЕО з різною молекулярною масою, β -циклодекстрин, ПВП, карбопол-934 (С), які при дослідженні фізико-хімічних властивостей твердих дисперсій кверцетину показали найвищі показники розчинності (табл. 4).

Таблиця 4

Допоміжні речовини та їх співвідношення

Фактори	Рівні факторів
А – носій	a1 – ПЕО-6000 : КТ, a2 – ПЕО-4000 : КТ, a3 – ПЕО-1500 : КТ, a4 – С : КТ, a5 – β -ЦД : КТ, a6 – ПВП : КТ
В – розчинник	b1 – з 96% етанолом b2 – без 96 % етанолу

Результати дисперсійного аналізу показали, що істотний вплив на ступінь розчинності має наявність ПЕО-6000. Додавання розчинника має незначний вплив (рис. 12).

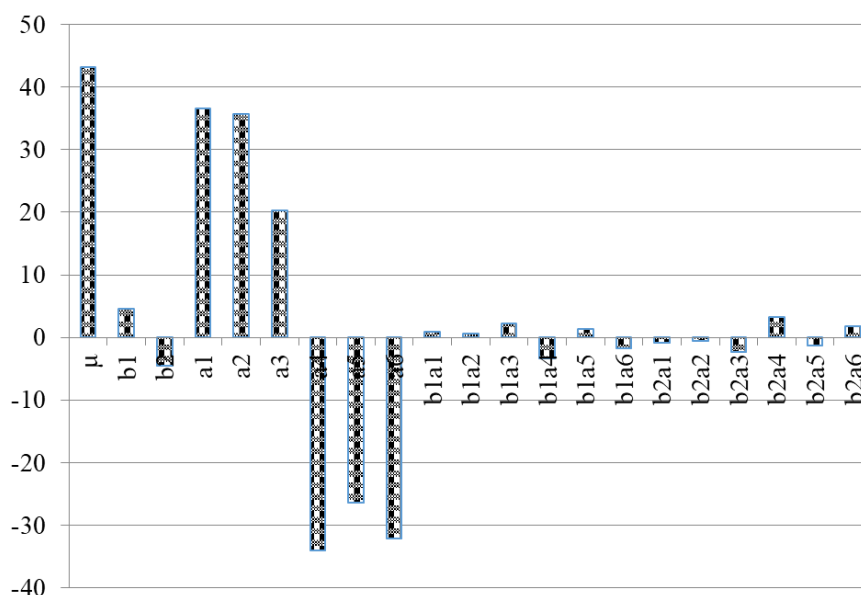


Рис. 12 Результати дисперсійного аналізу при оптимізації складу ТД кислоти тіоктової

При визначенні кількості ПЕО-6000 у складі твердої дисперсії з кислотою тіоктовою як відгуки використовували фармакологічні показники отриманої маси твердої дисперсії (насіпна густина, y_2 , плинність, y_3 та модельних зразків таблеток на її основі (розпаданя, y_1 , міцність на роздавлювання, y_4 та стирання, y_5). Рівні фактора D (співвідношення кислоти тіоктової та носія) були наступними: d1 – 1 (1:1), d2 – 0,5 (1:2), d3 – 0,33 (1:3).

Згідно з планом експерименту з вивчення впливу кількості наповнювача на властивості ТД склали відповідні матриці для подальшої обробки у прик-

ладній комп'ютерній програмі Mathcad, на підставі чого було знайдено емпіричні функціональні залежності $y_i = f(d)$ (табл. 5), які визначалися рівняннями регресії другого порядку.

Таблиця 5

Рівняння регресії

Показник	$Y = f(d)$
y_1	$y_1(d) = -82,829 + 982,486d - 609,658d^2$
y_2	$y_2(d) = -0,053 + 2,609d - 1,726d^2$
y_3	$y_3(d) = 12,141 - 22,323d + 17,682d^2$
y_4	$y_4(d) = 187,698 - 18,906d - 8,604d^2$
y_5	$y_5(d) = 0,963 - 0,14d + 0,026d^2$

Враховуючі попередні розрахунки, при мінімізації вектор-функції $R(d) = f(y_1(d), y_2(d), y_3(d), y_4(d), y_5(d))$, були отримані оптимальні значення співвідношення тіоктової кислоти та ПЕО-6000 – 1:3, яке забезпечує наступні відгуки, що відповідають заданим умовам: $y_1(175)$, $y_2(0,62)$, $y_3(6,7)$, $y_4(193)$, $y_5(0,92)$ (рис. 13).

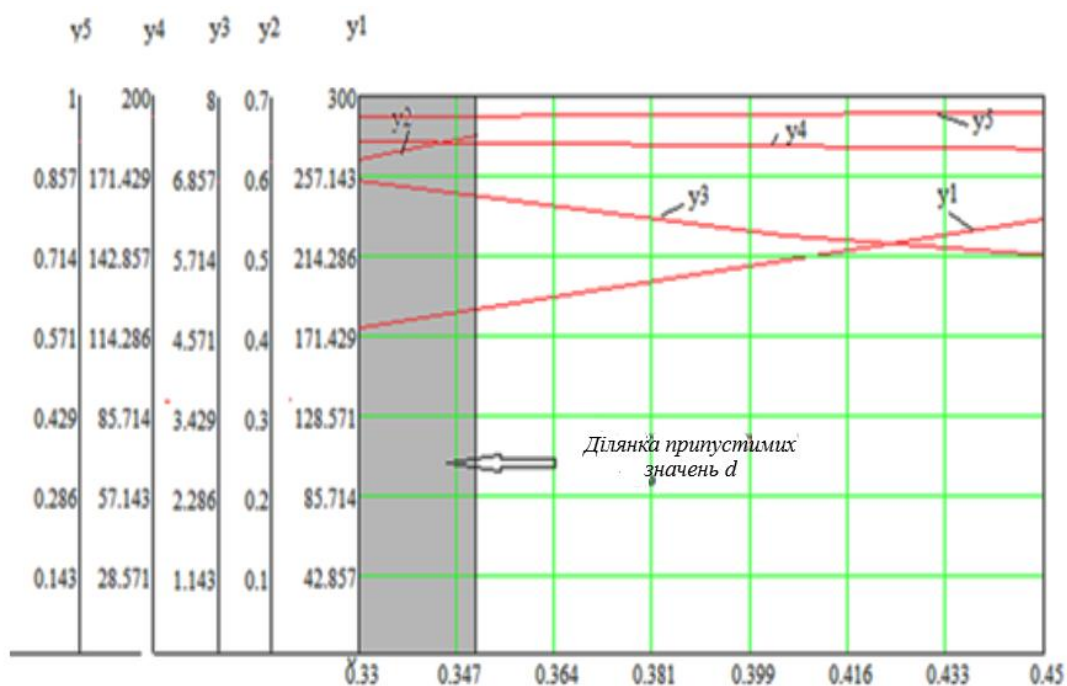


Рис. 13 Область можливих рішень: 1 – значення часу розпадання, с; 2 – насипна густина, г/мл; 3 – плинність, г/с; 4 – міцність на роздавлювання, Н; 5 – міцність на стирання

Для покращання технологічних властивостей і спрощення технологічного процесу до складу ТД було введено речовини, які здатні абсорбувати рідину у міжчастинковому просторі – неуселін та мікрокристалічну целюлозу. Визначали вплив неуселіну з інтервалом варіювання (26–30) % та МКЦ з кількісним обмеженням (18–20) % на фармакотехнологічні параметри, що досліджувалися при оптимізації складу твердої дисперсії: індекс Карра, плинність, коефіцієнт

Гауснера, міцність на стирання, час розпадання, та будували графічні залежності зазначених факторів від кількості допоміжних речовин (рис. 14, 15).

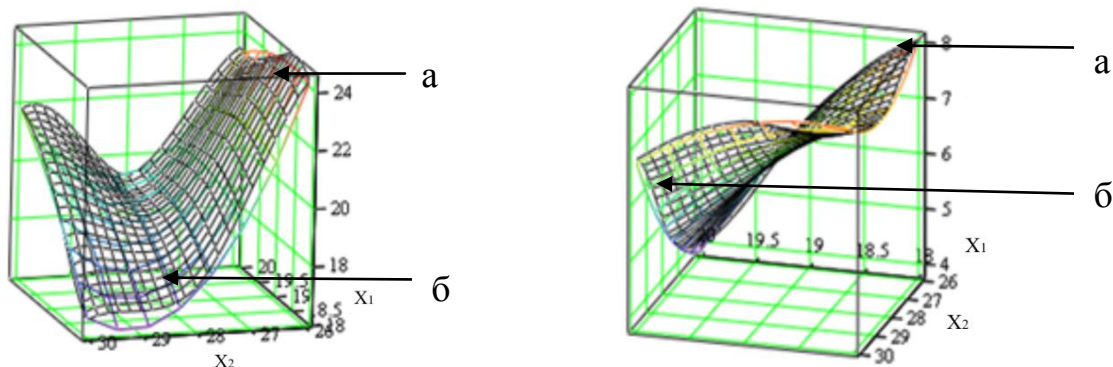


Рис. 14 Графічні залежності індексу Карра та плинності від кількості допоміжних речовин: а) експериментальні данні; б) теоретичні розрахунки

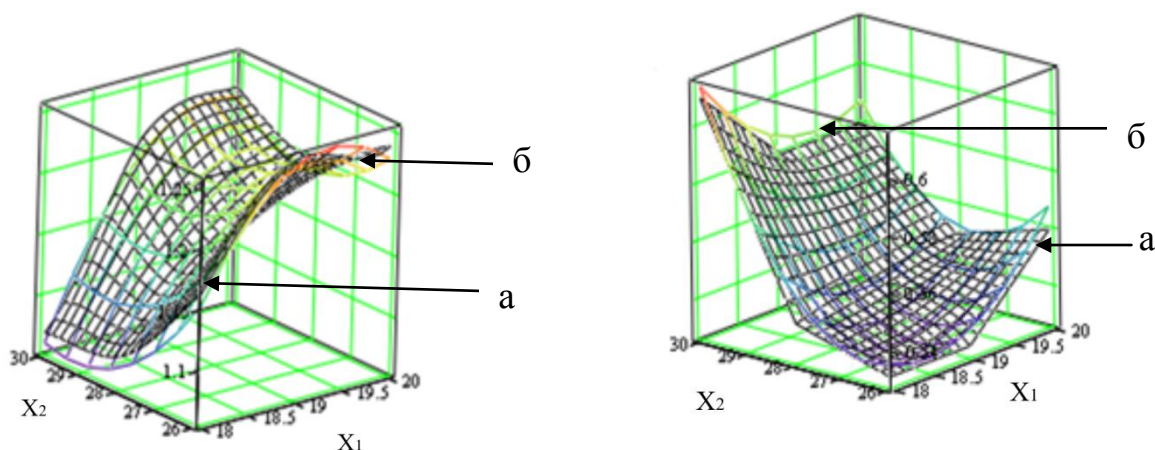


Рис. 15 Графічні залежності коефіцієнта Гауснера та міцності від кількості допоміжних речовин: а) експериментальні данні; б) теоретичні розрахунки

У результаті проведених обчислень встановлено, що оптимальний вміст неуселіну складає 30,4 %, МКЦ – 16,5 %. Саме цей вміст допоміжних речовин забезпечує значення фармакотехнологічних показників, які максимально наближені до поставлених умов: $y_1 - 16,5$, $y_2 - 6,4$, $y_3 - 1$, $y_4 - 0,53$, $y_5 - 3,8$.

На наступному етапі була встановлена біофармацевтична розчинність зразків твердих дисперсій кверцетину та кислоти тіоктової і розрахований $\log D$. Створення твердих дисперсій кверцетину дозволяє збільшити показники розчинності від 8 до 40 разів залежно від рН буферного розчину. Максимальне значення розчинності спостерігається при рН 4,5 (табл. 6).

Як видно з рис. 16 та 17 практично постійне значення $\log D$ твердих дисперсій свідчить про підвищення ліофільності та стабільну поведінку при знаходженні у різних відділах ШКТ.

Таблиця 6

**Показники біофармацевтичної розчинності кверцетину
та його твердих дисперсій**

Показник	ТД кверцетину			Кверцетин		
	1,2	4,5	6,8	1,2	4,5	6,8
pH	1,2	4,5	6,8	1,2	4,5	6,8
D ₀ min	5,21	1,09	3,85	57	40	104,17
D ₀ max	10,42	2,17	7,69	87,72	80	208,33
S _i min	1302,08	271,74	543,48	17857,14	1000	26041,62
S _i max	2604,17	961,54	1923,08	43859,65	2000	52083,33

За результатами досліджень, біофармацевтична розчинність твердих дисперсій тіоктової кислоти може бути кваліфікована як «висока» при pH 1,2 та 4,5 (табл. 7).

Таблиця 7

**Показники біофармацевтичної розчинності кислоти тіоктової
та її твердих дисперсій**

Показник	ТД кислоти тіоктової			Кислота тіоктова		
	1,2	4,5	6,8	1,2	4,5	6,8
pH	1,2	4,5	6,8	1,2	4,5	6,8
D ₀	1,01	1,1	1,68	1,14	1,32	2,44
S _i min	254,24	276,24	420,17	286	331,86	612,24

Для встановлення кишкової проникності АФІ було обрано метод кореляції ліофільності з біофармацевтичною розчинністю субстанцій (рис. 16, 17).

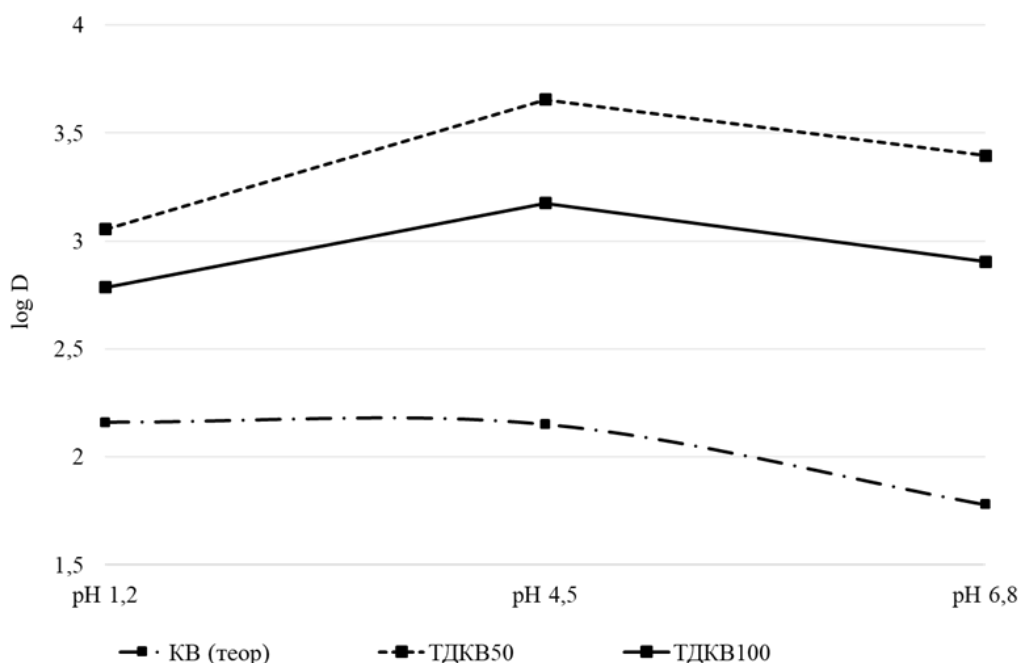


Рис. 16 Значення коефіцієнта розподілу октанол/вода для кверцетину та його ТД залежно від pH

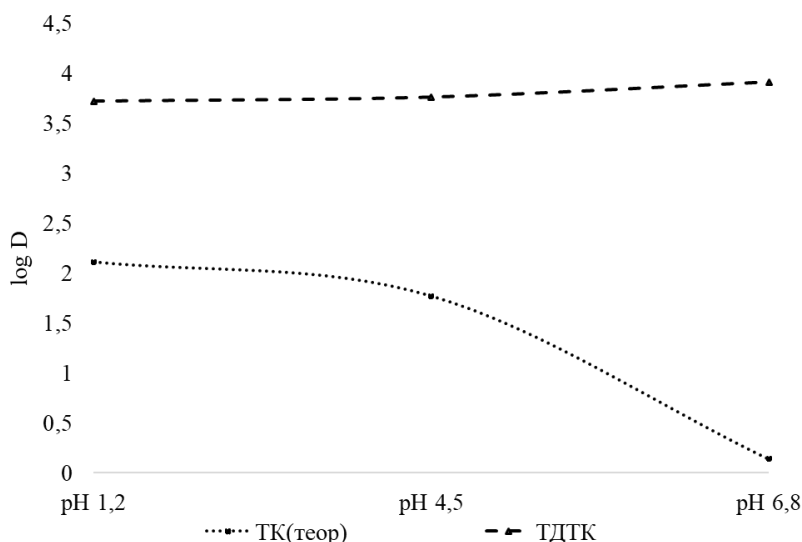


Рис. 17 Значення коефіцієнта розподілу октанол/вода для кислоти тіоктової та її ТД залежно від pH

Отже, на підставі даних розчинності за БСК та показників кишкової проникності ТД кверцетину та кислоти тіоктової в порівнянні з вихідними субстанціями можна зробити висновок про підвищення класу біодоступності кверцетину та кислоти тіоктової у складі ТД.

Для встановлення відсутності хімічної взаємодії була проведена ІЧ-спектроскопія, яка довела, що спектри кислоти тіоктової та кверцетину відрізняються за характером, геометрією та інтенсивністю, що дозволило зробити висновок про відсутність хімічної взаємодії АФІ та носія у складі ТД. Аналіз отриманих даних свідчить, що світлопоглинання кверцетину та кислоти тіоктової носить лінійний характер і підпорядковується закону Бугера-Ламберта-Бера. Тобто, можна рекомендувати ІЧ-спектроскопію як для якісного, так і для кількісного аналізу складових ТД.

З метою розробки багатокомпонентного препарату з комплексною дією на основі комбінації воглібозу та ТД кверцетину були досліджені фізико-хімічні і фармакотехнологічні властивості воглібозу (рис. 18, табл. 8).

Таблиця 8

Фармакотехнологічні властивості воглібозу

Показник	Одиниця виміру	Значення
Плинність	г/с	5,8
Індекс Карра	відн	16,0
Коефіцієнт Гауснера	відн	1,15
Вологість	%	0,26
Насипна густина ρ_0	г/мл	0,62
Насипна густина $\rho_{\text{мак}}$	г/мл	0,58

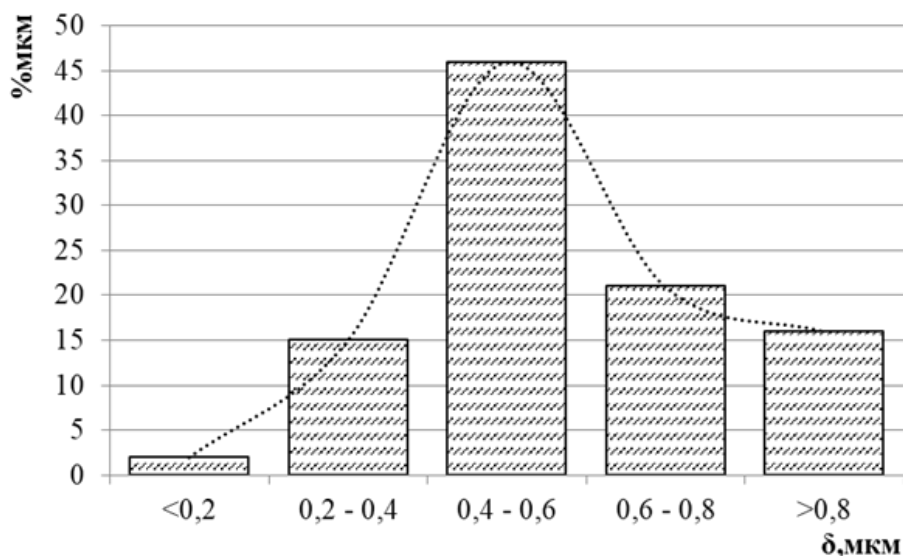


Рис. 18 Інтегральна крива розподілу частинок воглібозу за розміром

Дані проведеного комплексу досліджень дозволяють зробити висновок про доцільність отримання таблеток способом прямого пресування.

Із метою розробки складу таблеток гіпоглікемічної дії на основі ТД було досліджено вплив вмісту допоміжних речовин з групи антифрикційних (магнію стеарат, аеросил) та дезінтегрантів (кросповідон, натрію крохмалю гліколят) на плинність та час дезінтеграції таблеток «Глікверин» та «Тіокверин». На підставі проведених досліджень було встановлено, що для забезпечення оптимальної плинності та мінімального часу дезінтеграції доцільно додавати до складу таблеток «Глікверин» натрію крохмалю гліколят – 3 % та аеросил – 1 %, до складу таблеток «Тіокверин» натрію крохмалю гліколят – 4 % та аеросил – 0,5 %.

Склад таблеток під умовною назвою «Глікверин» та «Тіокверин», мг:

Глікверин		Тіокверин	
Воглібоз	0,2	Тіоктова кислота	150,0
Кверцетин	50	ПЕО-6000	450,0
ПЕО-6000	100	МКЦ	206,25
МКЦ	25,2	Неуселін	380,0
Неуселін	26,1	Натрію крохмалю гліколят	56,25
Натрію крохмалю гліколят	6,1	Аеросил	7,5
Аеросил	2,1	Разом	1250,0
Разом	210,0		

У розділі 6 «Вивчення технологічних, біологічних параметрів препаратів «Глікверин» та «Тіокверин», розробка методик контролю якості» наведено результати досліджень з визначення якісних характеристик отриманих дисперсій. Досліджено різні технології отримання ТД. Установлено, що при повільному режимі зниження температури забезпечується отримання стабільної системи АФІ–носії. За допомогою структурно-механічних досліджень, визначення коефіцієнтів однорідності та вібраційного ущільнення ТД було встановлено раціональну температуру та в'язкість суміші АФІ–ПЕО-6000 для змішування з абсорбентами (рис. 19, табл. 9).

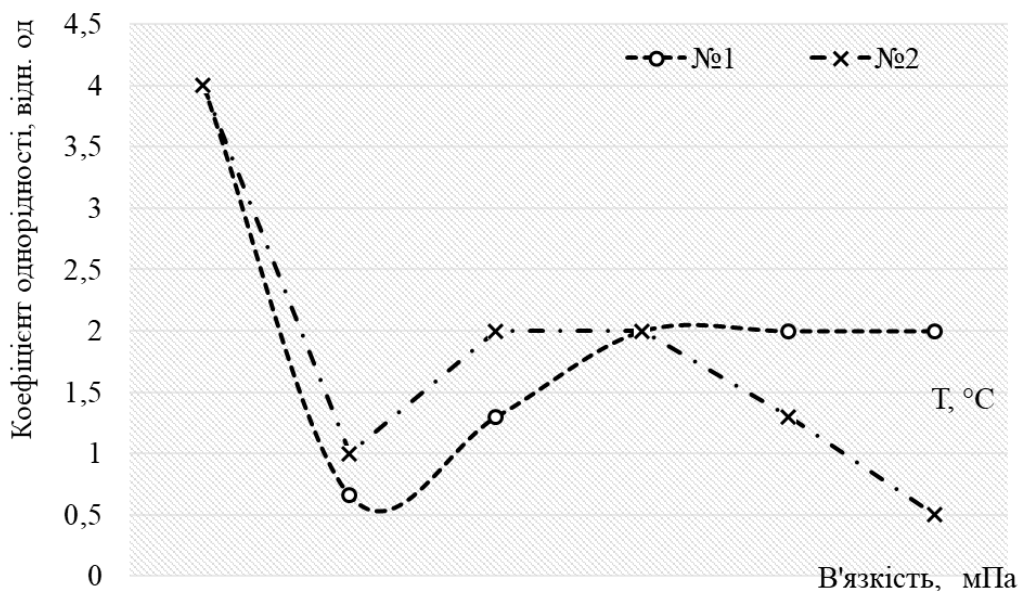


Рис. 19 Значення коефіцієнту однорідності (КО) залежно від в'язкості розчину ТД з кверцетином (№ 1) та кислотою тіоктовою (№ 2).

Таблиця 9

Значення в'язкості рідкого компонента від температури

Значення температури, °С	30	35	40	45	50	55
В'язкість кверцетин–ПЕО-6000, мПа	190,2	151,5	103,6	91,3	83,4	71,6
В'язкість кислота тіоктова–ПЕО-6000, мПа	112	89	56	49	31,9	30,2

Як видно з рис. 19 і табл. 9, найбільш однорідна маса (КО наближується до 2) ТД кверцетину отримується при температурі (45–50) °С, яка відповідає показнику в'язкості (91,3–83,4) мПа. Однорідність частинок ТД з кислотою тіоктовою досягається при температурі суміші АФІ–ПЕО-6000 – (40–45) °С та в'язкості (49–56) мПа.

Одночасно були визначені кути укусу та осідання (табл. 10) для встановлення класу сипкості, який дозволяє спрогнозувати особливості апаратурного оснащення технологічного процесу.

Таблиця 10

Технологічні показники зразків твердих дисперсій

Показник	Оптимальне значення / бали	Показники зразків ТД / бали	
		№ 2	№ 1
Коефіцієнт вібраційного ущільнення	не більше 8 % / 23	5,18 / 23	3,17 / 23
Коефіцієнт однорідності	2 / 23	2 / 23	2 / 23
Кут укусу	не більше 25° / 25	25,0 ± 1,3 / 25	27,0 ± 0,6 / 23
Кут осідання	не більше 40° / 25	35 ± 1 / 25	30 ± 2 / 25

З урахуванням кутів осідання та укусу маса ТД кверцетину, яка була отримана при температурі (45–50) °С, має значення 94 бали, тверда дисперсія кислоти тіоктової – 96 (максимальне значення).

За розрахованим класом сипкості маси для таблетування було встановлено, що устаткування для отримання таблеток «Глікверин» та «Тіокверин» не потребує активаторів потоку та додаткового обладнання.

На підставі проведених досліджень запропоновано технологію одержання ТД і таблеток на їх основі, новизна якої підтверджена патентом України № 119632 на винахід, а також технологія отримання таблеток «Глікверин» та «Тіокверин» прямим пресуванням. Фармакотехнологічні показники таблеток «Глікверин» та «Тіокверин» наведено у табл. 11.

Таблиця 11

Фармакотехнологічні показники таблеток «Глікверин» та «Тіокверин»

Показник	«Глікверин»	«Тіокверин»
Час розпадання, хв	$4 \pm 0,1$	$5 \pm 0,2$
Міцність на роздавлювання, Н	192 ± 5	198 ± 3
Міцність на стирання, %	$0,25 \pm 0,001$	$0,32 \pm 0,002$
Відхилення від середньої маси, %	3	5

Проведено дослідження мікробіологічної чистоти таблеток «Глікверин» і «Тіокверин». Отримані результати вказують на відсутність життєздатних клітин грибів. Установлено, що кількість життєздатних клітин мікроорганізмів не перевищує 10^3 КУО/мл в 1 г препарату, що відповідає вимогам ДФУ для препаратів для внутрішнього застосування. Штами *S. aureus*, *P. aeruginosa* та представники родини *Enterobacteriaceae* sp. не виявлені. Досліджені зразки препаратів відповідають вимогам ДФУ за показниками мікробіологічної чистоти для пероральних препаратів.

У ході дослідження була розроблена методика визначення воглібозу та кверцетину в препараті «Глікверин» із застосуванням ВЕРХ з градієнтним режимом елюювання. Установлено, що обрані умови хроматографування дозволяють кількісно визначати досліджувані АФІ у твердій лікарській формі з допуском вмісту ± 5 %. Проведена валідація розробленої методики та доведена її придатність для одночасного кількісного визначення воглібоза і кверцетину у таблетках. Доведена відтворюваність наведеної методики. Досліджена стабільність препаратів у процесі зберігання протягом двох років. На підставі проведених досліджень були розроблені проекти технологічних регламентів, методик контролю якості на таблетки з ТД для лікування ЦД II типу.

У розділі 7 «Обговорення результатів фармакологічних досліджень препаратів «Глікверин» та «Тіокверин» наведено результати встановлення специфічної активності та вивчення класу токсичності таблеток «Глікверин» та «Тіокверин». За результатами вивчення гострої токсичності препарати «Глікверин» та «Тіокверин» можна віднести до практично нетоксичних речовин.

Дослідження антигіперглікемічних та антидіабетичних властивостей таблеток «Глікверин» проводили у порівнянні з антидіабетичним засобом з групи бігуанідів – таблетками метформіну (компанія «Гедеон Ріхтер», Німеччина). Метформін застосовували у дозі 200 мг/кг маси тварин, яку розраховували за допомогою коефіцієнта перерахунку з урахуванням площі тіла тварини. Виходячи із середньої терапевтичної дози метформіну для людини – (2000–2500) мг/добу, умовно-терапевтична доза для шурів склала 200 мг/кг. Аналог воглібозу за фармакологічною дією – препарат групи інгібіторів

α -глюкозидаз акарбозу (торг. назва «Глюкобай», компанія «Bayer Pharma», Німеччина) використовували у дозі 10 мг/кг, яка відповідає середньодобовій дозі для людини – 150 мг.

Крім того, з метою визначення переваг комбінованого засобу як референтні препарати використовували окремі складові таблеток «Глікверин»: кверцетин (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) у дозі 50 мг/кг і лікарську форму воглібозу «Воксид» (ТОВ «Кусум Фарм», Україна) у дозі 0,02 мг.

Доза кверцетину 50 мг/кг була обрана за даними літератури як найбільш використовувана в експериментальних дослідженнях, безпечна при тривалому застосуванні, її ефективність підтверджена нашими дослідженнями. Дозу воглібозу розраховували, виходячи з мінімальної (початкової) дози для людини 0,3 мг/добу.

Таблетки «Глікверин» та препарати порівняння вводили у вигляді водних суспензій внутрішньошлунково вранці натщесерце за допомогою металевого зонда.

На першому етапі визначали ефективну дозу воглібозу для включення до складу комбінованого засобу. З огляду на те, що воглібоз є потенційним інгібітором більшості α -глюкозидаз, що розщеплюють передусім крохмаль, дослідження проведено за умов аліментарної гіперглікемії у щурів, яку моделювали навантаженням розчину крохмалю. Крохмаль вводили однократно внутрішньошлунково у вигляді 30 % крохмального клейстеру в дозі 3 г/кг щурам із нормальним глюкозним гомеостазом. За 30 хв до уведення крохмалю щурам внутрішньошлунково вводили субстанцію воглібозу в дозах 0,06 мг/кг (еквівалентна максимальній добовій дозі для людини – 0,9 мг); 0,04 мг/кг (еквівалентна середній добовій дозі для людини – 0,6 мг) та 0,02 мг/кг (еквівалентна мінімальній (початковій) добовій дозі для людини – 0,3 мг) або препарат порівняння акарбозу в дозі 10 м/кг. Вміст глюкози у крові визначали глюкозооксидазним методом (набір реактивів «Д-глюкоза», фірма «Філісіт- Діагностика», Україна) через 30, 60 і 120 хв після вуглеводного навантаження. Антигіперглікемічну дію досліджуваних засобів оцінювали за здатністю знижувати рівень глюкози в крові (табл. 12).

Як видно з табл. 12, воглібоз у діапазоні доз 0,02-0,06 мг/кг має практично однакову антигіперглікемічну дію, яка за вираженістю не поступається препарату порівняння – акарбозі. Тому, враховуючи відсутність дозозалежного ефекту воглібозу, для препарату «Глікверин» була обрана найменша з досліджених доз – 0,02 мг/кг. Проте до складу таблеток «Глікверин» було включено субстанцію воглібозу у кількості 0,2 мг (відповідає середній добовій дозі для людини – 0,6 мг), щоб можна було застосувувати як 0,5 таблетки, так і 2 таблетки на один прийом.

Визначення дози кверцетину в складі препарату «Глікверин» за антигіперглікемічною дією проводили на моделі порушення толерантності до глюкози, що відтворювали за допомогою дексаметазону, який вводили підшкірно у дозі 0,125 мг/кг протягом 13 діб щурам масою тіла 180-200 г. Тверду дисперсію кверцетину з ПЕО-6000 та препарат порівняння метформін вводили однократно у вигляді водної суспензії внутрішньошлунково протягом моделювання патології.

Антигіперглікемічна дія воглібозу при однократному введенні нормоглікемічним щурам в умовах крохмального навантаження, (M±m), n = 6

Група тварин	Рівень глікемії (ммоль/л)			
	вихідні дані	30 хв	60 хв	120 хв
Позитивний контроль (крохмаль, 3 г/кг)	3,75 ± 0,32	8,35 ± 0,21*	6,83 ± 0,29*	4,44 ± 0,23
Воглібоз, 0,02 мг/кг + крохмаль	4,37 ± 0,11	6,84 ± 0,24*/**	6,31 ± 0,22*	4,81 ± 0,20
Воглібоз, 0,04 мг/кг + крохмаль	4,26 ± 0,26	6,59 ± 0,49*/**	6,36 ± 0,27*	4,95 ± 0,16
Воглібоз, 0,06 мг/кг + крохмаль	4,00 ± 0,32	6,65 ± 0,52*/**	6,27±0,31*	4,45 ± 0,23
Акарбоза, 10 мг/кг + крохмаль	4,30 ± 0,18	6,36 ± 0,27*/**	6,96±0,55*	4,72 ± 0,18

Примітка: * – відмінності достовірні щодо вихідних даних, $p < 0,05$; ** – відмінності достовірні щодо значень позитивного контролю, $p < 0,05$.

На 14-й день у тварин вимірювали базальну глікемію та проводили оральний тест толерантності до глюкози (ОТТГ) у дозі 3 г/кг. Гіпоглікемічну активність ТД кверцетину з ПЕО-6000 при проведенні ОТТГ оцінювали за інтегральним показником глікемії – площею під глікемічними кривими (glisemic area under curve, AUC_{glu} (ммоль/л•хв)).

При вивченні доз кверцетину тварини були розподілені на такі групи: інтактний контроль; контрольна патологія; 3 групи щурів, які отримували тверду дисперсію кверцетину з ПЕО-6000 у дозах 50, 75 та 100 мг/кг; група щурів, яким вводили препарат порівняння метформін у дозі 200 мг/кг.

Як видно з даних табл. 13 у щурів з патологією показник AUC_{glu} збільшувався у 1,5 рази в порівнянні з інтактними тваринами, що свідчило про порушення процесів утилізації глюкози. Ефективність глікверину була приблизно однаковою за вираженістю у діапазоні доз 50-100 мг/кг, проте стабільну антигіперглікемічну дію «Глікверин» виявив у дозі 50 мг/кг.

Таблиця 13

Антигіперглікемічна дія твердої дисперсії кверцетину з ПЕО-6000 у щурів з інтолерантністю до глюкози за умов ОТТГ, (M ± m) n = 6

Група тварин	AUC _{glu} , ммоль/л•хв (ОТТГ)
Інтактний контроль	632,51 ± 56,22
Контрольна патологія	975,63 ± 79,04*
ТД кверцетину з ПЕО-6000, 50 мг/кг	662,75 ± 58,12**
ТД кверцетину з ПЕО-6000, 75 мг/кг	779,61 ± 69,14**/m
ТД кверцетину з ПЕО-6000, 100 мг/кг	798,71 ± 70,32**/m
Метформін, 200 мг/кг	654,19 ± 58,33**

Примітка: * – відмінності достовірні щодо значень інтактного контролю, $p < 0,05$; ** – відмінності достовірні щодо значень контрольної патології, $p < 0,05$; m – відмінності достовірні щодо значень метформіну, $p < 0,05$.

Зниження рівня AUC_{glu} у тварин цієї групи було статистично значущим і дорівнювало 32 % порівняно з групою контрольної патології. За вираженістю ефективність глікверину в дозі 50 мг/кг не поступалася ефективності препарату порівняння – метформіну.

У результаті проведеного експерименту встановлена ефективна доза ТД кверцетину з ПЕО-6000 за антигіперглікемічною дією – 50 мг/кг.

Отже, на основі аналізу отриманих результатів до складу таблеток «Глікверин» було включено субстанцію кверцетину – 50 мг.

За даними фармакологічних досліджень, використання ТД кверцетину підвищує антигіперглікемічну дію та протизапальну активність кверцетину у 2,6 рази порівняно з нативною субстанцією кверцетину, що опосередковано свідчить про збільшення його розчинності та біодоступності.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі запропоновано теоретичне та експериментальне обґрунтування створення ТД для поліпшення біодоступності малорозчинних АФІ та створення комплексних препаратів на їх основі для лікування ЦД II типу.

2. Проаналізовано та узагальнено дані інформаційних джерел щодо сучасної номенклатури гіпоглікемічних препаратів та розробки лікарських засобів на основі ТД. Доведено перспективу використання антиоксидантів у терапії цукрового діабету II типу, які представлені в основному вітамінами та кофакторами ферментів – кислотою тіоктовою і кверцетином. Визначено сучасні технології створення препаратів із підвищеною біодоступністю.

3. Проведено аналіз ринку препаратів для фармакотерапії ЦД II типу з метою визначення ринкової ніші препаратів, що розробляються. Установлено, що використання воглібозу забезпечує безпечний і ефективний глікемічний контроль з мінімальним ризиком гіпоглікемії без підвищення маси тіла та є доступним за вартістю для широких верств населення.

4. Розроблено методологічний підхід та алгоритм створення твердих диспресій малорозчинних фармацевтичних інгредієнтів та препаратів на їх основі на підставі проведення фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних, математичних та фармакологічних досліджень. За допомогою алгоритму визначено спосіб отримання ТД кверцетину та кислоти тіоктової з урахуванням їх фізико-хімічних властивостей.

5. Досліджено фізико-хімічні, фармакотехнологічні та біофармацевтичні властивості кверцетину, кислоти тіоктової, воглібозу, допоміжних речовин, зразків ТД та мас для таблетування. Установлено, що кверцетин та кислота тіоктова є термостабільними речовинами з високим ступенем кристалізації. Обидві речовини практично не розчинні у буферних розчинах у діапазоні 1,2 – 6,8 за БСК. За допомогою комп'ютерного моделювання *in silico* розраховані структурно-молекулярні дескриптори, які свідчать про доцільність створення комплексу лікарська речовина - носій, який буде забезпечувати її стабільність, прогнозовану проникність у різні відділи шлунково-кишкового тракту та високу розчинність.

Визначено, що у межах рН 1,2–7,5 кверцетин має негативні значення $\log S$ (-2,97– -1,98), що свідчить про його гідрофобність. При фізіологічних значеннях водневого показника у ШКТ кислота тіоктова практично не розчиняється ($\log S$ знаходиться у межах -2,93– -2,79).

6. Теоретично та експериментально обґрунтовано якісний і кількісний склад твердих дисперсій кверцетину та тіоктової кислоти за допомогою математичного планування експерименту. За результатами проведених досліджень встановлено оптимальні співвідношення кверцетину та ПЕО-6000 – 1:2, кислоти тіоктової та ПЕО-6000 – 1:3. Оптимальний вміст МКЦ у складі ТД кверцетину становить 11,77 %, неуселіну – 14,17 %; у складі ТД кислоти тіоктової 16,48 % і 30,42 % відповідно. Показано, що найбільш однорідна маса ТД кверцетину отримується при температурі (45–50) °С, яка відповідає показнику в'язкості розчину ПЕО-6000 (91,3–83,4) мПа. Однорідність частинок ТД кислоти тіоктової досягається при температурі суміші АФІ : ПЕО-6000 (40–45) °С та в'язкості (49–56) мПа.

7. Показано біофармацевтичну розчинність ТД кверцетину та кислоти тіоктової у буферних розчинах з рН 1,2–6,8. Встановлено, що для кверцетину (50 мг) дозове число становить 1,09, для кислоти тіоктової (600 мг) – 1,1 (рН = 4,5). Установлено значення коефіцієнта розподілу октанол/вода для кислоти тіоктової, кверцетину та їх ТД залежно від рН. Показано, що створення ТД сприяє підвищенню ліофільності активних речовин приблизно у 2 рази. Підвищення $\log D$ для ТД кислоти тіоктової (600 мг) при рН 6,8 відбувається з 0,14 до 3,91, для ТД кверцетину (50 мг) – з 1,8 до 3,4, що свідчить про підвищення класу речовин за БСК до першого.

8. Теоретично та експериментально обґрунтовано склад і технологію таблеток на основі ТД, визначено основні показники якості, досліджено стабільність та встановлено термін придатності. Доведено, що для забезпечення оптимальної швидкості дозування та мінімального часу дезінтеграції доцільно додавання до складу таблеток під умовною назвою «Тіокверин» натрію крохмалю гліколят – 4 % та аеросилу – 0,5 %, до складу таблеток під умовною назвою «Глікверин» натрію крохмалю гліколят – 3 % та аеросилу – 1 %. Визначено показники вібраційного ущільнення, коефіцієнту однорідності, кутів укусу та обрушення, на підставі яких показано особливості апаратурного оснащення технологічного процесу отримання таблеток.

9. Розроблено та валідовано методики ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин у лікарських препаратах. Запропоновано для визначення АФІ у складі таблеток «Глікверин» використання ВЕРХ, а для таблеток «Тіокверин» – спектрофотометричний метод. Складено проекти МКЯ і технологічні регламенти на таблетки «Глікверин» та «Тіокверин». Визначено умови і термін зберігання запропонованих препаратів, який складає 2 роки. Технологію препаратів стандартизовано й апробовано в промислових умовах, включено до перспективного плану розвитку ПАТ ХФЗ «Червона зірка» на 2022–2023 рр. Результати дисертаційних досліджень впроваджено у навчальний процес низки закладів вищої освіти фармацевтичного (медичного) профілю.

10. Доведено специфічну активність розроблених препаратів та визначено, що таблетки «Тіокверин» відносяться до V класу токсичності, таблетки «Глікверин» – до IV. Фармакологічними дослідженнями на моделі інсулінорезистентності, викликаній дексаметазоном, підтверджена виражена антигіперглікемічна дія таблеток «Глікверин», за умов метаболічного синдрому, індукованого високоцукровою дієтою доведена його гіполіпідемічна, гіпохолестеринемічна активність. На моделі інсулінорезистентності у щурів, індукованої дексаметазоном, обґрунтовано вміст твердої дисперсії кислоти тіоктової у складі таблеток «Тіокверин».

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Kovalevska I., Ruban O., Grudko V. Study of biopharmaceutical solubility of quercetin and its solid dispersions. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. № 1 (58). P. 10–16. (Особистий внесок: планування експерименту, обробка отриманих результатів, оформлення статті).

2. Ковалевская И. В., Рубан О. А., Кутовая О. В. Исследование свойств твердых дисперсий тиоктовой кислоты, полученных жидкофазным методом. *Вестник фармации (Белоруссия)*. 2018. № 1 (79). С. 47–53. (Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення результатів дослідження, оформлення статті).

3. Kovalevska I. V., Ruban O. A., Grud'ko V. O. The spectrophotometric study of thiocctic acid solutions to develop the method of its quantitative determination. *Вісник фармації*. 2018. № 2. С. 12–18. (Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення результатів дослідження, оформлення статті).

4. Kovalevska I. V., Ruban O. A. Study of pharmaco-technological properties of solid dispersions of thiocctic acid obtained by micronization method. *Annals of Mechnikov Institute*. 2018. № 1. P. 45–51. (Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення результатів дослідження, оформлення статті).

5. Kovalevska I. V., Ruban O. A. Development of the methodological approach of obtaining preparations based on solid dispersions. *Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science»*. 2018. № 4 (14). P. 4–8. (Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення результатів дослідження, оформлення статті).

6. Kovalevska I. V., Ruban E. A., Kutsenko S. A., Kutova O. V., Kovalenko Sv. M. Study of physical and chemical properties of solid dispersions of quercetin. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2017. № 11 (4). P. 1–5. (Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення результатів дослідження, оформлення статті). (Scopus)

7. Ковалевська І. В. Рубан О. А. Дослідження фізико-хімічних та технологічних властивостей тіоктової кислоти. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 6. С. 71–78. (Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення результатів дослідження, оформлення статті).

8. Кутова О. В., Ковалевская И. В., Шаповалов А. В. К вопросу о производительности роторных таблеточных машин. *Вестник фармации (Белоруссия)*. 2015. № 3 (69). С. 7–11. (Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення результатів дослідження, оформлення статті).

9. Ковалевська І. В., Рубан О. А., Грудько В. О. Дослідження вивільнення кверцетину з твердих дисперсій високомолекулярних речовин. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2015. Вип. 24, кн. 5. С. 318–322. (Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення результатів дослідження, оформлення статті).

10. Kytova O. V., Kovalevska I. V., Kutsenko S. A., Ruban O. A. The mechanism of forming the granules on the basis of lactose and microcrystalline cellulose. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2014. № 5. С. 268–275. (Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення результатів дослідження, оформлення статті). (Scopus)

11. Чікіткіна О. М., Ковалевська І. В., Кононенко Н. М., Чікіткіна В. В. Експериментальне обґрунтування вибору дози та носія субстанції кверцетину в складі нового протидіабетичного засобу "Глікверин". *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2014. № 3. С. 57–63. (Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення результатів дослідження, оформлення статті).

12. Ковалевська І. В. Визначення фізико-хімічних характеристик кверцетину. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2014. № 1 (14). С. 9–11.

13. Чікіткіна О. М., Кононенко Н. М., Ковалевська І. В. Експериментальне обґрунтування дози воглібозу у складі нового протидіабетичного засобу глікверину. *Український біофармацевтичний журнал*. 2015. № 2. С. 38–43. (Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення результатів дослідження, оформлення статті).

14. Ковалевская И. В., Синицына Е. В., Рубан Е. А. Исследование влияния глидантов на технологические свойства таблеточной смеси. *Вестник КГМА им. ИК Ахунбаева*. 2014. № 2. С. 133–135. (Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення результатів дослідження, оформлення статті).

15. Ковалевська І. В., Грудько В. О. Дослідження впливу тиску на розчинність кверцетину. *Український вісник психоневрології*. 2014. Т. 22, вип. 2 (79). С. 275–277. (Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення результатів дослідження, оформлення статті).

16. Ковалевская И. В., Рубан О. А. Сравнительный анализ твердых дисперсий с кверцетином. *Vestnik of the South-Kazakhstan state pharmaceutical academy*. 2014. № 3. Р. 6–10. (Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення результатів дослідження, оформлення статті).

17. Ковалевська І. В. Визначення фізико-хімічних властивостей воглібозу. *Український медичний альманах*. 2014. № 1 (17). С. 30–32.

18. Кутова О. В., Ковалевська І. В. Дослідження змочування мікрокристалічної целюлози водними розчинами високомолекулярних сполук. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2012. Вип. 21, кн. 4.

С. 310–313. (Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення результатів дослідження, оформлення статті).

19. Ковалевська І. В., Рубан О. А., Євтушенко О. М. Дослідження асортименту препаратів для лікування цукрового діабету II типу на фармацевтичному ринку України. *Фармацевтичний журнал*. 2019. № 2. С. 13–23. (Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення результатів дослідження, оформлення статті).

20. Kovalevska I. V., Ruban O. A., Grudko V. O. Study of biopharmaceutical solubility of thioctic acid. *Pharmakeftiki*. 2019. № 3. P. 47–53. (Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення результатів дослідження, оформлення статті). (Scopus)

21. Kovalevska I. V., Ruban O. A., Khanin V. A. Development of HPLC-MS method of voglibose and quercetin quantitation in hypoglycemic action tablets. *Eureka: Health Sciences*. 2019. № 3. P. 35–43. (Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення результатів дослідження, оформлення статті).

22. Ковалевська І. В., Рубан О. А., Кононенко Н. М., Чикіткіна В. В. Скринінгове дослідження гіпоглікемічних властивостей твердої дисперсії тіоктової кислоти та визначення її гострої токсичності. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2018. Т. 13, № 4. С. 28–34. (Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення результатів дослідження, оформлення статті).

23. Kovalevska I. V., Ruban O. A., Osolodchenko T. P. Determination of microbiological purity of tablets for the treatment and prevention of type II diabetes mellitus. *Annals of Mechnikov Institute*. 2019. № 2. P. 25–28. (Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення результатів дослідження, оформлення статті).

24. Ковалевська І. В., Рубан О. А. Перспектива використання полімерів, як допоміжних речовин у виробництві твердих лікарських форм. *ScienceRise*. № 11/4 (16). 2015. С. 4–8. (Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення результатів дослідження, оформлення статті).

25. Ковалевская И. В. Перспективы использования антиоксидантов в медикаментозной терапии гипоксических состояний. *Фармация Казахстана*. 2014. № 8. С. 31–34.

26. Ковалевська І. В., Рубан О. А. Сучасні підходи до створенні пероральних терапевтичних систем. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2011. Т. 20, кн. 1. С. 600–606. (Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення результатів дослідження, оформлення статті).

27. Кутовая О. В., Ковалевская И. В., Изучение стадии увлажнения математическими методами. *Республиканский научный журнал «Вестник ЮКМА»*. 2019. Т. 1., № 1 (85). С. 103–106. (Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення результатів дослідження, оформлення статті).

Патенти

28. Фармацевтична композиція у формі таблеток з гіпоглікемічною дією : пат. 120549 України. Ковалевська І. В., Рубан О. А., Кононенко Н. М.,

Чікіткіна В. В. №2017 04360; заявл. 03.05.2017; опубл. 10.11.2017, Бюл. № 21. (Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка технології, участь у підготовці патенту).

29. Спосіб одержання твердих дисперсій не розчинних у водному середовищі речовин : патент на винахід 119632 України Ковалевська І. В., Рубан О. А., Кутова О. В. № а201813054; заявл. 11.02.2019; опубл. 10.07.2019, Бюл. № 13. (Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка технології, участь у підготовці патенту).

30. Фармацевтична композиція у формі таблеток з тіоктовою кислотою з покращеною біодоступністю пат. 139205 України. Ковалевська І. В., Рубан О. А., Кононенко Н. М., Чікіткіна В. В. №2019 06429; заявл. 10.06.2019; опубл. 26.12.2019, Бюл. № 24. (Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка технології, участь у підготовці патенту).

Методичні рекомендації

31. Ковалевська І. В., Рубан О. А. Сучасні напрямки підвищення біодоступності активних фармацевтичних інгредієнтів : метод. рек. Харків : НФаУ, 2018. 36 с. (Особистий внесок: узагальнення даних, планування змісту та написання методичних рекомендацій).

32. Ковалевська І. В., Рубан О. А. Тверді дисперсії у технології лікарських засобів : метод. рек. Харків : НФаУ, 2018. 34 с. (Особистий внесок: узагальнення даних, планування змісту та написання методичних рекомендацій).

33. Кутова О. В., Ковалевська І. В., Кутовий Д. С., Шаповалов О. В., Журавський А. О. Методика визначення оптимальних параметрів технологічного процесу : метод. рек. Харків : НФаУ, 2018. 34 с. (Особистий внесок: планування змісту та написання методичних рекомендацій).

Авторські свідоцтва на твір

34. А. с. 83778. Сучасні напрямки підвищення біодоступності активних фармацевтичних інгредієнтів : метод. рек. / І. В. Ковалевська, О. А. Рубан. № 83778 ; публ. 25. 01 .2019.

35. А. с. 83777. Тверді дисперсії у технології лікарських засобів / І. В. Ковалевська, О. А. Рубан. № 83778 ; опубл. 25.01.2019.

36. А. с. 82707. Методика визначення оптимальних параметрів технологічного процесу / О. В. Кутова, І. В. Ковалевська, Д. С. Кутовий, О. В. Шаповалов, А. О. Журавський. № 82707 ; опубл. 25.01.2019.

Інформаційні листи

37. Ковалевська І. В., Рубан О. А., Грудько В. О. Розробка методу кількісного визначення вмісту кверцетину у твердих дисперсіях : інформ. лист № 53-2019. Київ, 2019. 7 с. (Протокол ПК «Фармація» № 106 від 26.03.2019 р.). (Особистий внесок: проведення експериментальної частини, участь у теоретичному обґрунтуванні досліджень).

38. Ковалевська І. В., Рубан О. А., Грудько В. О. Розробка методу визначення кількісного вмісту тіоктової кислоти : інформ. лист № 54-2019. Київ,

2019. 7 с. (Протокол ПК «Фармація» № 106 від 26.03.2019 р.). (Особистий внесок: проведення експериментальної частини, участь у теоретичному обґрунтуванні досліджень).

Статті у збірниках

39. Kovalevska I. V., Ruban O. A. Modern direction of increasing bioavailability of drugs. *Young scientists' view of modern science : Proceedings of XXXVI International scientific conference*. Morrisville : Lulu Press., 2018. P. 89–94. (Особистий внесок: аналіз особливостей механізмів підвищення біодоступності, оформлення статті).

40. Кутовая О. В., Ковалевская И. В., Шаповалов О. В. Оптимизации влажности микрокристаллической целлюлозы в процессе гранулирования. *Хабаршысы (Вестник) ЮКГФА*. 2016. № 4 (77). С. 18–19. (Особистий внесок: аналіз особливостей механізмів інкапсуляції, оформлення статті).

Тези доповідей

41. Ковалевская И. В., Рубан Е. А. Сравнительный анализ фармакологической активности флавоноидных соединений кверцетина и дигидрокверцетина. *Вестник КазНМУ*. 2018. Т. V, № 4 (84) : Перспективы развития биологии, медицины и фармации : материалы VI междунар. науч. конф. молодых ченых и студентов, инициированной Фондом Первого Президента Казахстана – Елбасы и Южно-Казахстанской медицинской академией, г. Шымкент, 7–8 дек. 2018 г. 2018. С. 14–15.

42. Ковалевська І. В., Рубан О. А. Термоаналітичні дослідження кверцетину. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 14–15 лист. 2017 р. Харків : НФаУ, 2017. С. 101.

43. Попович О. Ю., Ковалевська І. В. Перспектива використання клатратних комплексів в-циклодекстрина в лікарських препаратах. *Актуальні питання освіти, науки та виробництва в фармації* : матеріали респ. науч.-практ. конф. с междунар. участіем. Ташкент, 2016. С. 125–127.

44. Ковалевская И. В., Кутовая О. В. Исследования фармацевтического рынка препаратов для лечения сахарного диабета. *Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации* : материалы респ. науч.-практ. конф. с междунар. участіем. Ташкент, 2016. С. 145–146.

45. Ковалевская И. В. Исследование свойств тиоктовой кислоты. *Наука и медицина: современный взгляд молодежи* : сб. тез. III междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, посвящ. 25-летию независимости республики Казахстан, Алматы, 21–22 апр. 2016 г. Алматы, 2016. С. 186–187.

46. Ковалевська І. В., Рубан О. А. Вивчення розчинності тиоктової кислоти. *Аналітична хімія у фармації* : матеріали II міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф., м. Харків, 17 берез. 2016 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2016. С. 75–76.

47. Hafes Nancy, Hrudko V. O., Kovalevska I. V. Development of determination method for concentration of a-lipoic acid solutions in research of bioavailability process for solids dispersion. *Topical issues of new drugs development* :

abstracts of XXIII international scientific and practical conference of young scientists and student, April 21, 2016. Kharkiv, 2016. Vol. 1. P. 178.

48. Kutovaja O. V., Shapovalov A. V., Kovalevskaya I. V. Defining the optimal moisture content for granulating microcrystalline cellulose. *Topical issues of new drugs development* : abstracts of XXIII international scientific and practical conference of young scientists and student, April 21, 2016. Kharkiv, 2016. Vol. 1. P. 276-277.

49. Ковалевская И. В., Чанг Ханг Нга Исследование формы и размера части тиоктовой кислоты. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф., м. Харків, 12–13 листоп. 2015 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2015. С. 338–339. (Серія «Наука»).

50. Ковалевская И. В., Капанистая С. И. Изучение фармако-технологических свойств липоевой кислоты. *Журнал МедиАль*. 2015. № 1. С. 249.

51. Kapanistaya S. I., Kovalevskaya I. V. Search auxiliary substances for the creation of a solid dosage form for diabetes treatment. *Actual Questions Of Development of New Drugs* : Abstracts of XX International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student, April 22–23, 2014, Kharkiv. Kharkiv : NUPh, 2014. P. 91.

52. Ковалевська І. В., Капаниста С. І. Клатрирування-перспективний метод підвищення біодоступності активних фармацевтичних інгредієнтів. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 7–8 листоп. 2014 р. Харків : НФаУ, 2014. С. 93.

53. Sinitsyna E. V., Kovalevskaya I. V. The investigation of the glidants influence on the technological properties of tablet mass. *Actual Questions Of Development of New Drugs*: Abstracts of XX International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student, April 22–23, 2014, Kharkiv. Kharkiv : NUPh, 2014. P. 114.

54. Ковалевская И. В. Перспектива применения твердых дисперсий для повышения растворимости кверцетина. *Достижения и перспективы медицинской науки* : материалы IX наук.-практ. конф. молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с междунар. участием, г. Душанбе, 25 апр. 2014 г. Душанбе, 2014. С. 265.

55. Sinitsyna O., Kovalevskaya I. V. The modern auxiliary substances used in the tablet manufacturing to prolong the therapeutic effect. *Actual questions of development of new drugs* : book of abstracts of XX international scientific and practical conference of young scientists and students, devoted to the 90-th anniversary of doctor of science in pharmacy, professor Dmitri Pavlovych Salo, April 25-26, 2013, Kharkiv. Kharkiv : NUPh, 2013. P. 113.

56. Kovalevska I. V., Kutovaja O. V., Shapovalov A. V. Defining the optimal moisture content for granulating microcrystalline cellulose. *Topical issues of new drugs development* : abstracts of XXIII international scientific and practical

conference of young scientists and student, April 21, 2016. Kharkiv, 2016. Vol. 1. P. 276.

57. Рубан Е. А., Ковалевская И. В. Исследование растворимости твердых дисперсий кверцетина в высокомолекулярных веществах. *Фармацевтический кластер как интеграция науки, образования и производства* : сб. материалов 4-й междунар. науч.-практ. конф., г. Белгород, 9–16 апр. 2014 г. Белгород : ИД «Белгород» НИУ «БелГУ», 2014. С. 80–81.

58. Ковалевська І. В., Рубан О. А. Нанотехнологія як новітній інструмент для підвищення розчинності поганорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів. Нанотехнології і наноматеріали у фармації та медицині : матеріали III Всеукр. наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 19 квіт. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С 33–34.

59. Ковалевська І. В., Чікіткіна В. В., Кононенко Н. М., Рубан О. А. Визначення гострої токсичності препарату «Тіокверин». Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації : матеріали I наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених з міжнар. участю, м. Харків, 15 трав. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 98.

60. Ковалевська І. В., Рубан О. А., Кутова О. В. Використання допоміжних речовин у технології твердих дисперсій та методи їх дослідження. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19–20 верес. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. Т. 1. С. 154–155.

АНОТАЦІЯ

КОВАЛЕВСЬКА І. В. Теоретичне та експериментальне обґрунтування створення твердих дисперсій при розробці комплексних препаратів для лікування цукрового діабету II типу. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, 2020.

Дисертаційна робота присвячена теоретичному та експериментальному обґрунтуванню складу технології ТД при розробці комплексних препаратів для лікування ЦД II типу.

Уперше науково обґрунтовано та експериментально опрацьовано методологічний підхід до створення ТД малорозчинних речовин і таблеток на їх основі, який полягає у плануванні експерименту, визначенні методів отримання ТД, оптимізації складу, розробці технології виробництва та методик контролю якості.

Уперше на підставі фізико-хімічних, фармакотехнологічних, структурно-механічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень теоретично й експериментально обґрунтовано простий, конкурентосп-

роможний спосіб отримання ТД не розчинних у водному середовищі речовин без застосування додаткового специфічного устаткування.

Уперше на підставі комплексу досліджень теоретично обґрунтовано та експериментально розроблено склад і технологію препаратів під умовною назвою «Глікверин» з комбінацією воглібозу і твердої дисперсії кверцетину та «Тіокверин» з твердою дисперсією тіоктової кислоти у формі таблеток. При застосуванні розроблених технологій уперше доведено підвищення біодоступності тіоктової кислоти у дозі 600 мг та кверцетину в дозі 50 мг до I класу за БСК.

Уперше досліджено параметри отримання ТД кверцетину та тіоктової кислоти з поліетиленоксидом-6000 та критичні стадії технологічних процесів їх одержання. Проведено випробування їх фізико-хімічних показників залежно від способу отримання.

Розроблено та запропоновано для практичної фармації та медицини два нових препарати, «Глікверин» та «Тіокверин» для лікування ЦД II типу.

Розроблено нормативно-технологічну документацію на оригінальні препарати «Глікверин» і «Тіокверин», апробовано технологію та виготовлено їх зразки у лабораторних і дослідно-промислових умовах ПАТ «ХФЗ «Червона зірка» (акт апробації від 18.11.2019 р). Проведено доклінічні дослідження препаратів на основі ТД із позитивними результатами.

Розроблено теоретично-експериментальні підходи до створення лікарських препаратів гіпоглікемічної дії на основі ТД, а саме: методичні рекомендації «Сучасні напрямки підвищення біодоступності активних фармацевтичних інгредієнтів» і «Тверді дисперсії у технології лікарських засобів», затверджені ПК «Фармація» МОЗ і НАМН України та Вченою радою НФаУ.

Ключові слова: гіпоглікемічні препарати, цукровий діабет, технологія, склад, тверді дисперсії, кверцетин, воглібоз, тіоктова кислота, біофармацевтична система класифікації.

АННОТАЦІЯ

КОВАЛЕВСКАЯ И. В. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания твердых дисперсий при разработке комплексных препаратов для лечения сахарного диабета II типа. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация. – Национальный фармацевтический университет МЗ Украины, Харьков, 2020.

Диссертация посвящена теоретическому и экспериментальному обоснованию состава технологии твердых дисперсий при разработке комплексных препаратов для лечения сахарного диабета II типа.

Впервые научно обоснован и экспериментально подтвержден методологический подход к созданию твердых дисперсий малорастворимых веществ и таблеток на их основе, который заключается в планировании эксперимента, оптимизации методов получения ТД, оптимизации состава, разработке технологии производства и методик контроля качества.

Впервые на основании физико-химических, фармакотехнологических, структурно-механических, биофармацевтических, микробиологических и фармакологических исследований теоретически и экспериментально обоснован простой, конкурентоспособный способ получения твердой дисперсии не растворимых в водной среде веществ без применения дополнительного специфического оборудования.

Впервые на основании комплекса исследований теоретически обоснованы и экспериментально разработаны состав и технология препаратов под условным названием «Гликверин» с комбинацией воглибоза и твердой дисперсии кверцетина и «Тиокверин» с твердой дисперсией тиоктовой кислоты в форме таблеток. При применении разработанных технологий впервые доказано повышение биодоступности тиоктовой кислоты в дозе 600 мг и кверцетина в дозе 50 мг до I класса по БСК.

Разработаны и предложены для практической фармации и медицины два новых препарата, «Гликверин» и «Тиокверин», для лечения сахарного диабета II типа.

Разработана нормативно-технологическая документация на оригинальные препараты «Гликверин» и «Тиокверин», апробирована их технология в лабораторных и опытно-промышленных условиях ПАО «ХФЗ «Красная звезда» (акт апробации от 18.11.2019 г.). Проведены доклинические исследования препаратов на основе твердых дисперсий с положительными результатами.

Разработаны теоретическо-экспериментальные подходы к созданию лекарственных препаратов гипогликемического действия на основе твердых дисперсий, а именно: методические рекомендации «Сучасні напрямки підвищення біодоступності активних фармацевтичних інгредієнтів» и «Тверді дисперсії у технології лікарських засобів», утвержденные ПК «Фармация» МЗ и АМН Украины и Ученым советом НФаУ.

Ключевые слова: гипогликемические препараты, сахарный диабет, технология, состав, твердые дисперсии, кверцетин, воглибоз, тиоктовая кислота, биофармацевтическая система классификации.

SUMMARY

Kovalevska I. V. Theoretical and experimental substantiation of solid dispersion formation in the development of complex medicinal preparations for the treatment of type II diabetes. – Qualifying scientific work on manuscript copyright.

The dissertation thesis for the degree of Doctor of Pharmaceutical Sciences in specialty 15.00.01 "Technology of Drugs, Organization of Pharmaceutical Business and Forensic Pharmacy". – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2020.

The dissertation thesis is devoted to complex studies concerning theoretical and experimental substantiation of solid dispersion formation in the development of complex preparations for the treatment of type II diabetes mellitus.

The dissertation thesis is devoted to the theoretical and experimental substantiation of the composition and technology of solid dispersions in the development of complex medicinal preparations for the treatment of type II diabetes.

For the first time, a methodological approach to solid dispersion formation of insoluble substances and tablets based on them, which consists in experiment planning, determination of TD production methods, composition optimization, development of production technology and quality control methods, has been scientifically substantiated and experimentally developed.

For the first time on the basis of physicochemical, pharmacotechnological, structural-mechanical, biopharmaceutical, microbiological and pharmacological investigations the simple, competitive technique for solid dispersion formation of water-insoluble active pharmaceutical ingredients without application of additional specific complex equipment is theoretically and experimentally substantiated.

For the first time on the basis of a set of studies the composition and technology of medicinal preparations in the form of tablets under the conditional names "Glycverin", containing a combination of voglibose and solid dispersion of quercetin, and "Thioquerine", containing solid dispersion of thioctic acid, are theoretically substantiated and experimentally developed. For the first time, it was proved that using the techniques which have been developed allows to increase the bioavailability of thioctic acid at a dose of 600 mg and quercetin at a dose of 50 mg up to the first class substances according to BSC.

For the first time the parameters of solid dispersion formation of quercetin and thioctic acid with polyethylene oxide-6000 as well as critical stages of production technological processes were studied. Tests of their physicochemical parameters depending on the production method were carried out.

For the first time, the nature of the interaction of quercetin and thioctic acid with selected polymeric carrier (PEO-6000) was established by X-ray structural analysis and IR spectroscopy.

The optimal storage conditions were determined and a rational primary packaging of tablets, which ensures the stability of the medicinal preparations for two years, was selected. For the first time, methods of identification and quantification of medicinal preparations containing quercetin and thioctic acid solid dispersions have been developed and included in the Drug Quality Control Methods project. The HPLC method of quantitative determination of voglibose and quercetin in the composition of complex tablets "Glikverin" was validated.

The scientific novelty of the work is protected by the patent for the invention № 119632 C2 "Method of obtaining solid dispersions of water-insoluble substances" dated 10/07/2019, the patent of Ukraine for a utility model № 120549 "Pharmaceutical composition in the form of tablets with hypoglycemic action" dated 10/11/2017, and the patent of Ukraine for a utility model № 139205 "Pharmaceutical composition in the form of tablets with thioctic acid possessing improved bioavailability" dated 26/12/2019. The scientific novelty of the results is also confirmed by certificates of the State Intellectual Property Service of Ukraine on copyright registration: № 83777 on methodical recommendations "Solid dispersions in drug technology" (registered 12/18/2018, published 25/01/2019); № 8378 on methodical recommendations "Mod-

ern directions of increase of bioavailability of active pharmaceutical ingredients" (registered 12/18/2018, publicated 25/01/2019); № 82707 on methodical recommendations "Methodology for determining the optimal parameters of the technological process" (registered 11/6/2018, publicated 01/25/2019).

According to the results of the study, 2 information sheets on innovations in the health care system "Development of a method for quantification of thioctic acid", № 134-2019 and "Development of a method for quantification of quercetin in solid dispersions", № 132-2019, were published. Two new medicinal preparations have been developed and proposed for practical pharmacy and medicine, namely Glycerin and Thioquerine, intended for the treatment of type II diabetes mellitus. Regulatory and technological documentation for the original medicinal preparations "Glikverin" and "Tiokverin" was developed, their technology was tested and samples of medicinal preparations were made in laboratory and research-industrial conditions of PJSC HFZ "Chervona Zirka" (approbation act dated 18/2/2018). Preclinical studies of medicinal preparations based on solid dispersions have been performed.

Theoretical and experimental approaches for the development of medicinal preparations with hypoglycemic action on the basis of solid dispersions have been developed, namely methodological recommendations "Modern directions for increasing the bioavailability of active pharmaceutical ingredients", "Solid dispersions in drug technology", approved by PC "Pharmacy" MOH and NAMS of Ukraine NUPh Council.

Key words: hypoglycemic drugs, diabetes mellitus, technology, composition, solid dispersions, quercetin, voglibose, thioctic acid, biopharmaceutical classification system.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт
БСК – біофармацевтична система класифікації
ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ГПМЦ – гідроксипропілметилцелюлоза
ДФУ – Державна Фармакопея України
КВ – кверцетин
КО – коефіцієнт однорідності
КТ – кислота тіоктова
МКЦ – мікрокристалічна целюлоза
МКЯ – методи контролю якості
МНК – метод найменших квадратів
МОЗ – Міністерство охорони здоров'я
НАМН – Національна академія медичних наук
НВЦ – науково-виробничий центр
ОТТГ – оральний тест толерантності до глюкози
ПАТ – публічне акціонерне товариство
ПВП – полівінілпіролідон
ПК – проблемна комісія
рН – водневий показник
ТД – тверда дисперсія
ТОВ – товариство з обмеженою відповідальністю
ХФЗ – хіміко-фармацевтичний завод
ЦД – цукровий діабет
ШКТ – шлунково-кишковий тракт
AUC_{glu} – показник площини під глікемічними кривими

Підписано до друку 21.08.2020 р. Формат 60x84/16.
Папір офсетний. Гарнітура Times ET. Ум. друк. арк. 1,9.
Наклад 100 пр. Зам. № 0821/2-20.

Надруковано з готового оригінал-макету у друкарні ФОП В. В. Петров
Єдиний державний реєстр юридичних осіб та фізичних осіб-підприємців.
Запис № 2480000000106167 від 08.01.2009 р.
61144, м. Харків, вул. Гв. Широнінців, 79в, к. 137, тел. (057) 78-17-137.
e-mail:bookfabrik@mail.ua