

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ



Бессарабов Володимир Іванович

УДК 678.0:615.012+66-91

**ТЕХНОЛОГІЇ КОМПЛЕКСНОГО ВИКОРИСТАННЯ ПОЛІМЕРНИХ
КОМПОЗИЦІЙНИХ МАТЕРІАЛІВ У ВИРОБНИЦТВІ ГЕРІАТРИЧНИХ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

Спеціальність 05.17.06 - Технологія полімерних і композиційних матеріалів

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора технічних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в Київському національному університеті технологій та дизайну Міністерства освіти і науки України

Науковий консультант: Плаван Вікторія Петрівна, доктор технічних наук, професор, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, завідувачка кафедрою прикладної екології, технології полімерів та хімічних волокон Київського національного університету технологій та дизайну

Офіційні опоненти: Скорохода Володимир Йосипович, доктор технічних наук, професор, директор Інституту хімії та хімічних технологій Національного університету «Львівська політехніка» (м. Львів)

Рябов Сергій Володимирович, доктор хімічних наук, професор, завідувач відділу модифікації полімерів Інституту хімії високомолекулярних сполук НАН України (м. Київ)

Кравченко Ірина Анатоліївна, доктор біологічних наук, професор, завідувачка кафедрою органічних і фармацевтичних технологій Одеського національного політехнічного університету (м. Одеса)

Захист відбудеться 12 травня 2021 р. о 10⁰⁰ годині на засіданні Спеціалізованої вченої ради Д 26.102.04 в Київському національному університеті технологій та дизайну за адресою: 01011, м. Київ, вул. Немировича-Данченка, 2.

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Київського національного університету технологій та дизайну за адресою: 01011, м. Київ, вул. Немировича-Данченка, 2.

Автореферат розісланий 9 квітня 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої
ради, канд. техн. наук,
доцент



І.О. Ляшок

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Застосування широкого кола полімерних матеріалів у різних сферах хімічної та фармацевтичної промисловості обумовлено простим доступом до вихідних речовин, детальним описом фізико-хімічних параметрів, великими масштабами виробництва та широким спектром унікальних властивостей цих матеріалів. Особливі вимоги до фармацевтичного виробництва, орієнтованого на випуск геріатричних лікарських засобів, повною мірою обумовлені специфікою та особливостями фармакотерапії людей літнього та старечого віку та демографічною ситуацією, яка склалася в європейських країнах, в т.ч. і в Україні:

- зростаючі вимоги до асортименту високоефективних, низькотоксичних фармацевтичних препаратів з високою біодоступністю;
- збільшення частки населення літньої вікової категорії (60+ років), яка за твердженнями експертів ЄС у 2020 році складає до 25 %;
- прогресуюче поширення нейродегенеративних захворювань (в першу чергу, хвороби Альцгеймера) з відповідним зростаючим навантаженням на державний бюджет. В зв'язку з цим проблема розробки нових фармацевтичних композицій на основі пошуку плеiotропних ефектів активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), зареєстрованих у світових фармакопеях, є необхідною та своєчасною. Застосування для цієї мети флавоноїдів як моделей та перспективних кандидатів дозволяє вирішувати цілий комплекс проблем та обмежень при лікуванні людей вікової категорії 60+ років.

Однак, при всіх перевагах фармакологічної активності біофлавоноїдів та використанні фітосполук як лікарських засобів, флавоноїди мають такий суттєвий недолік, як низька біодоступність. Саме цей фактор обмежує клінічне використання цих АФІ. У дослідженнях *in vitro* флавоноїди демонструють дуже високу поліфункціональну активність, але *in vivo* вони або в малій кількості, або взагалі не досягають "цільових" мішеней. Застосування полімерних композиційних матеріалів у вигляді твердих дисперсних систем (ТДС) флавоноїда гесперидину (Hes) дозволяє суттєво підвищити його біодоступність.

Загалом на сьогодні всі фармацевтичні виробництва України сертифіковані за правилами GMP (належної виробничої практики). Але в останні роки все більшого поширення у світі набуває впровадження у виробництво філософії ощадливості (бережливості), яка має спрямованість на максимальне задоволення потреб кінцевого споживача лікарського засобу за рахунок мінімізації виробничих витрат. В цій роботі запропоновано створення системи методів впровадження принципів ощадливого виробництва на прикладі технологій використання полімерних композиційних матеріалів на всіх етапах життєвого циклу геріатричного лікарського засобу, від фармацевтичної розробки до виробництва, забезпечення утилізації токсичних відходів та санітарних і протипожежних норм у виробничих приміщеннях. Це дозволило реалізувати технологічні процеси отримання полімерних композиційних матеріалів у вигляді твердих дисперсних систем флавоноїда гесперидину, що суттєво підвищило його біодоступність; технологічні процеси створення *in situ* високоефективних систем деконтамінації залишків фосфорорганічних активних фармацевтичних інгредієнтів у технологічному обладнанні фармацевтичних підприємств; технологічні підходи до створення високоефективних інтумесцентних покриттів з протицвільовими властивостями.

Значний внесок в дослідження полімерних композиційних матеріалів для легкої промисловості, медико-технічного призначення, рятувальних служб та військових підрозділів зробили видатні вчені КНУТД, зокрема: Юдін О.В., Анохін В.В., Власенко В. І., Єгоров Б. А., Ірклей В. М., Пахаренко В.О., Резанова Н.М., Романкевич О. В., Супрун Н. П., Цебрєнко М. В., Шостак Т. С . та ін.

Огляд і узагальнення результатів сучасних теоретичних досліджень в галузі отримання полімерних композиційних матеріалів дозволили сформулювати основну **гіпотезу дослідження:**

комплексне використання технологій полімерних композиційних матеріалів у розробці та виробництві геріатричних лікарських засобів із забезпеченням утилізації токсичних відходів, санітарних та протипожежних норм у виробничих приміщеннях створює основу для впровадження принципів ощадливого виробництва на всіх етапах життєвого циклу лікарського засобу.

На підтвердження цієї гіпотези розроблені нові технології полімерних композиційних матеріалів з керованими фізико-хімічними властивостями для застосування на фармацевтичному виробництві геріатричних лікарських засобів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана відповідно до напряму наукових досліджень КНУТД 21/21 «Фундаментальні технології активного довголіття», держбюджетної фундаментальної теми 16.02.44ДБ «Моделювання наноструктурних екологічних систем деконтамінації фосфорорганічних токсичних речовин» (номер державної реєстрації НДР 0116U004574 (2015-2017 рр.) та НДР за державним замовленням «Розроблення геріатричної фармацевтичної композиції для лікування нейродегенеративних захворювань» (Договір ДЗ/30-2017/874 від 14.11.2017, номер державної реєстрації НДР 0117U007411 (2017-2018 рр.).

Мета і завдання дослідження. Метою дослідження є створення технологій отримання полімерних композиційних матеріалів з керованими фізико-хімічними властивостями, які забезпечать впровадження принципів ощадливого виробництва в процеси виготовлення геріатричних лікарських засобів.

Для досягнення поставленої мети вирішувались такі завдання:

- розробка методологічних принципів та способів впровадження ощадливого виробництва на прикладі технологій використання полімерних композиційних матеріалів на всіх етапах життєвого циклу геріатричного лікарського засобу;
- розробка технологічного процесу одержання полімерних композиційних матеріалів у вигляді твердих дисперсних систем флавоноїда гесперидину;
- дослідження фізико-хімічних, термодинамічних характеристик та питомої біологічної активності полімерного композиційного матеріалу у вигляді твердої дисперсної системи гесперидину;
- дослідження хімічної сумісності компонентів та стабільності полімерних твердих дисперсних систем гесперидину;
- дослідження морфології ТДС гесперидину методом оптичної мікроскопії та структури методом FTIR спектроскопії;
- встановлення рівня ендо- та екзотоксичності полімерного композиційного матеріалу з гесперидином, сайтів метаболізму АФІ для цитохромів P450 *in silico*;

- розробка ескізного GMP проекту виробництва нового лікарського засобу для лікування нейродегенеративних захворювань на основі ТДС гесперидину;
- розробка наукових основ моделювання наноструктурних екологічних систем деконтамінації шляхом дослідження реакційної здатності цільових фосфорорганічних ефірів у реакціях нуклеофільного заміщення пероксид-аніоном та його активованими формами;
- вибір оптимальної системи деконтамінації фосфорорганічних субстратів-екотоксикантів зокрема за участі полівінілпіролідону в системі деконтамінації;
- дослідження *in silico* токсикологічних характеристик систем деконтамінації та продуктів деградації фосфорорганічних екотоксикантів;
- аналіз ризиків для якості при очищенні технологічного обладнання з виробництва очних крапель на основі фосфорорганічного АФІ;
- розробка методики та проведення випробування міцелярної системи дегазації для індивідуальної деконтамінації модельних ФОС на різних видах поверхонь;
- розробка технологічних підходів до створення вискоєфективних інтумесцентних покриттів з протицвільовими властивостями.

Об'єкт дослідження: процеси формування властивостей полімерних композиційних матеріалів у виробництві геріатричних лікарських засобів.

Предмет дослідження: технології комплексного використання полімерних композиційних матеріалів у виробництві геріатричних лікарських засобів.

Методи досліджень.

Для одержання полімерних композиційних матеріалів використовували методики отримання ТДС гесперидину з фармацевтично прийнятними полімерами. Мікроструктуру композицій вивчали методами оптичної та скануючої електронної мікроскопії. Кінетичні дослідження проводили з використанням методів UV спектрофотометрії. Для дослідження міжмолекулярних взаємодій у структурі ТДС використовували інфрачервону спектроскопію з Фур'є перетворенням. Для аналізу сукупностей отриманих даних використовували описові статистичні методи визначення загальних характеристик розподілу, а також регресійний і кореляційний аналізи. Дослідження ендо- та екзотоксичності речовин проводилося методом *in silico* за допомогою віртуального скринінгу в сервісі прогнозування спектра активності речовин (Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS)), який базується на алгоритмі загального необмеженого взаємозв'язку між структурою та активністю (General Unrestricted Structure-Activity Relationships (GUSAR)).

Для графічної, статистичної обробки, аналізу та візуалізації даних використовували програмний ліцензований продукт SigmaPlot 14.0.

Наукова новизна роботи.

Розроблено, теоретично обґрунтовано та реалізовано принципи ощадливого виробництва на прикладі технологій комплексного використання полімерних композиційних матеріалів на всіх етапах життєвого циклу геріатричного лікарського засобу з забезпеченням утилізації токсичних відходів, санітарних та протипожежних норм у виробничих приміщеннях. Це дозволило реалізувати технологічні процеси отримання полімерних композиційних матеріалів у вигляді твердих дисперсних

систем флавоноїда гесперидину, що суттєво підвищило його біодоступність; технологічні процеси створення *in situ* високоєфективних систем деконтамінації залишків фосфорорганічних активних фармацевтичних інгредієнтів у технологічному обладнанні фармацевтичних підприємств; технологічні підходи до створення високоєфективних інтумесцентних покриттів з протицвільовими властивостями.

При цьому вперше:

- запропонована та експериментально підтверджена наукова гіпотеза про можливість комплексного впровадження в процес розробки та виробництва геріатричних лікарських засобів полімерних композиційних матеріалів, що об'єктивно забезпечує ресурсозбереження в рамках філософії ощадливого виробництва;

- розроблено склад та спосіб отримання геріатричної фармацевтичної композиції на основі твердої дисперсної системи гесперидину з фармацевтично прийнятними полімерами та поверхнево-активними речовинами з поліпшеними параметрами специфічної плейотропної фармакологічної активності, біодоступності та зниженими ефектом поліпрагмазії і токсичної дії, призначеної для лікування нейродегенеративних захворювань;

- встановлено, що полімерна ТДС гесперидину інгібує бутирилхолінестеразу сироватки крові людини за змішаним (частковим) механізмом. Показано, що полімерна ТДС гесперидину майже в 19 раз є більш ефективним інгібітором бутирилхолінестерази сироватки крові людини, ніж гесперидин (за показником IC_{50});

- встановлено залежність між молекулярною масою полівінілпіролідону у складі полімерної ТДС гесперидину та його розчинністю у воді, що, ймовірно, пов'язано з кількістю функціональних груп у молекулі полімеру, які приймають участь в утворенні водневих зв'язків;

- розроблено наукові основи моделювання наноструктурних екологічних систем деконтамінації шляхом дослідження реакційної здатності цільових фосфорорганічних ефірів у реакціях нуклеофільного заміщення пероксид-аніоном та його активованими формами, визначені ендо- та екзотоксичність, ефекти біоаккумуляції фосфорорганічних токсичних речовин та продуктів їх розпаду;

- показано ефект позитивного стабілізуючого впливу полімеру полівінілпіролідону на фізико-хімічні показники робочого розчину деконтамінації при введенні його у склад системи; встановлено оптимальну систему деконтамінації фосфорорганічних субстратів-екотоксикантів на основі міцелярного розчину цетилпіридиній хлориду, твердого джерела пероксиду водню та борної кислоти, як активатора пероксиду водню;

- встановлено супернуклеофільну реакційну здатність пероксокарбонат- та пероксоборат аніонів по відношенню до метилпаратіону, як модельної речовини деконтамінації ФОС;

- запропоновано методику експериментальної кількісної комплексної оцінки токсикологічної небезпеки та ефективності хімічних систем деконтамінації фосфорорганічних екотоксикантів та продуктів їх розкладання на основі вивчення кінетики інгібування бутирилхолінестерази сироватки крові людини в умовах *ex vivo*.

Отримало подальший розвиток:

- наукове уявлення про механізми утворення термодинамічно стабільних полімерних композиційних систем флавоноїдів на прикладі ТДС гесперидину з фармацевтично прийнятними полімерами та цетилпіридиній хлоридом (ЦПХ);
- наукове уявлення про закономірності розчинення полімерного композиційного комплексу гесперидину в умовах організму та кінетичні закономірності його руйнування ензимами сироватки крові людини.

Практичне значення роботи:

- розроблено спосіб отримання полімерних композиційних матеріалів у вигляді твердих дисперсних систем флавоноїда гесперидину, що розширює можливості вітчизняної фармацевтичної промисловості у створенні нових лікарських засобів для лікування нейродегенеративних захворювань;
- розроблено склад та спосіб отримання геріатричної фармацевтичної композиції для лікування нейродегенеративних захворювань на основі твердої дисперсної системи гесперидину з фармацевтично прийнятними полімерами та поверхнево-активними речовинами з поліпшеними параметрами специфічної плейотропної фармакологічної активності, біодоступності та зниженими ефектом поліпрагмазії і токсичної дії;
- розроблено ескізний GMP проект виробництва нового лікарського засобу для лікування нейродегенеративних захворювань на основі ТДС гесперидину, що забезпечить швидке впровадження розроблених технологій у виробництво;
- розроблено технологічну схему виробництва модельного лікарського засобу у формі капсул на основі ТДС гесперидину з урахуванням вимог GMP, яка забезпечує раціональну трудомісткість та високий рівень контролю якості на всіх критичних стадіях процесу;
- розроблено деконтамінаційну композицію для утилізації фосфор- та сіркоорганічних токсичних речовин (Патент України на винахід);
- показано, що застосування нанокомпозитів полімер/наноглина в інтумесцентних вогнезахисних фарбах значно знижує димоутворення та підвищує екологічні властивості покриття.

Запропоновані в роботі методи та отримані прикладні результати впроваджено у діяльність підприємств та наукових організацій України (підтверджено відповідними актами): ПАТ «Фармак» (м. Київ), ТОВ «Ковлар» (м. Київ), Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України (м. Київ).

Розроблені методи та результати досліджень впроваджено в освітній процес підготовки фахівців за спеціальністю 161 Хімічні технології та інженерія, за освітньою програмою «Хімічні технології переробки полімерних та композиційних матеріалів» на кафедрі прикладної екології, технології полімерів і хімічних волокон КНУТД; за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація за освітньою програмою «Промислова фармація» на кафедрі промислової фармації КНУТД; використовуються при підготовці курсових, дипломних робіт, кваліфікаційних робіт магістрів.

Особистий внесок здобувача полягає у виборі теми дисертаційної роботи, визначенні основної гіпотези, об'єкту та предмету дослідження.

Автором висунуто, обґрунтовано та експериментально підтверджено ряд положень, що стали підґрунтям для створення наукових основ процесів одержання полімерних композиційних матеріалів у вигляді твердих дисперсних систем.

Автором запропоновано, розроблено та теоретично обґрунтовано ряд нових алгоритмів моделювання міцелярних систем деконтамінації; систематизовано і проаналізовано отримані теоретичні та експериментальні результати.

Дослідження структури та властивостей інтумесцентних покриттів виконані за безпосередньої участі автора спільно з науковцями ІнФОВ НАН України (м. Київ, Україна). Особистий внесок здобувача полягає у виконанні експериментальних досліджень, статистичній обробці, інтерпретації та узагальненні отриманих результатів.

Внесок здобувача в обґрунтуванні положень, що виносяться на захист, є вирішальним. Особистий внесок автора у працях, опублікованих у співавторстві, полягає в теоретичному та методологічному обґрунтуванні мети та основних напрямків структурних досліджень, розробці методик експериментальних досліджень, участі у виконанні експериментів, узагальненні отриманих результатів, формулюванні висновків.

Апробація результатів дисертаційної роботи. Основні результати дисертаційної роботи доповідались, обговорювались і отримали схвальну оцінку на: національному конгресі «Клінічна фармація: 20 років в Україні» (Харків, 2013); Russian-German medical forum (Sankt Petersburg, 2013); I міжнародній науково-практичній конференції «Фармакологія, фармацевтична технологія та фармакотерапія в забезпеченні активного довголіття» (Київ, 2013); науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій пам'яті академіка Л.Т. Малої «Щорічні терапевтичні читання: лікувально-діагностичні технології сучасної терапії» (Харків, 2013); республіканській науково-практичній конференції «Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы и решения» (Ташкент, 2013); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Загальнотерапевтична практика: нові технології та междисциплинарні питання» (Харків, 2013); IV науково-практичній конференції з міжнародною участю «Современные достижения фармацевтической технологии и биотехнологии» (Харків, 2014); I Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2014); міжнародній науковій конференції «Перспективні полімерні матеріали і технології» (Київ, 2015); II international scientific conference «Pharmacology, Pharmaceutical Technology and Pharmacotherapy in Active Longevity» (Vilnius, 2015); II міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2015); III міжнародній науково-практичній конференції «Новітні досягнення біотехнології та нанофармакології» (Київ, 2015); VIII національному з'їзді фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» (Харків, 2016); V Науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (Харків, 2016); Дев'ятій Українській науковій конференції студентів, аспірантів і молодих вчених з міжнародною участю «Хімічні проблеми сьогодення» (Вінниця, 2016); III Міжнародній науково-практичній конференції «KyivPharma-2017. Фармакологія та фармацевтична технологія в забезпеченні активного довголіття» (Київ, 2017); III міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2017); всеукраїнській науковій конференції «Актуальні

задачі хімії: дослідження та перспективи» (Житомир, 2017); X міжнародній міждисциплінарній науково-практичній конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини» (Ужгород, 2017); українській науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Нанотехнології у фармації та медицині» (Харків, 2017); IX international chemistry conference «Kyiv-Toulouse» dedicated to the 100th anniversary of Fedir Babichev (Kyiv, 2017); VI науково-практичній конференції школи молодих науковців ПАТ «Фармак» «Наука та сучасне фармацевтичне виробництво» (Київ, 2018); 4-th international conference on natural products utilization: from plants to pharmacy shelf (Albena, 2019); XIV науково-практичній конференції «Управління якістю в фармації» (Харків, 2020); V Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2020).

Публікації. За темою дисертаційних досліджень опубліковано 64 роботи, зокрема 10 статей у виданнях з науково-метричної бази Scopus; 10 в українських фахових виданнях; 26 в інших виданнях; 17 тез доповідей на наукових конференціях, з них 10 – доповіді на міжнародних конференціях; 1 патент України на винахід.

Структура та обсяг роботи. Дисертація складається з анотації, вступу, семи розділів, висновків, списку літератури з 312 найменувань на 36 сторінках, додатків на 33 сторінках. Робота викладена на 348 сторінках друкованого тексту, в тому числі 277 сторінок основного тексту; загалом містить 64 рисунка, 77 таблиць.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У вступі обґрунтовано актуальність теми дисертаційної роботи, сформульовано мету і завдання досліджень, показано наукову новизну і практичне значення отриманих результатів, розглянуто зв'язок роботи з науковими темами та особистий внесок здобувача, подано відомості про апробацію роботи та публікації.

У першому розділі наведено результати теоретичного аналізу сучасних напрямків досліджень в галузі впровадження полімерних композиційних матеріалів на всіх етапах розгортання системи ощадливого виробництва геріатричних лікарських засобів.

Систематизовано механізми дії та підвищення біодоступності флавоноїдів, як АФІ лікарських засобів для людей літнього віку. Розглянуто перспективні напрямки використання фармацевтично прийнятних полімерів в технологічних процесах розробки геріатричних лікарських засобів, забезпеченні нормативних вимог до виробничих приміщень, у виробництві, утилізації відходів та очищенні технологічного обладнання від токсичних залишків АФІ.

Проаналізовано фармакологічні властивості гесперидину. Обґрунтовано використання цього АФІ як модельного для вивчення питань з підвищення біологічної доступності флавоноїдів шляхом створення водорозчинних форм полімерних композиційних матеріалів, що поєднують можливість місцевого та системного шляху введення.

Розглянуто теоретичні підходи, методологічну проблематику та практичну реалізацію шляхів підвищення нуклеофільності і окислювальної здатності пероксиду водню у водних та міцелярних середовищах.

В результаті критичного аналізу літератури та патентних даних, сформульовано розгорнуту мету дисертаційної роботи, а також основні завдання для її досягнення.

У другому розділі обґрунтовується вибір та надаються характеристики об'єктів досліджень, методів отримання та дослідження фізико-хімічних та термодинамічних характеристик полімерних композиційних матеріалів – полімерних ТДС з гесперидином, методів дослідження цільової фармакологічної активності ТДС гесперидину на основі фармацевтично прийнятних полімерів та методів розрахунку і статистичної обробки результатів досліджень.

Основний обсяг досліджень було виконано з використанням різних типів гранульованих та порошкоподібних полімерів. Використовували синтетичні фармацевтично прийнятні полімери (табл. 1), а також пропіленгліколь. Критерії включення в дослідження: дозвіл на використання в фармацевтичній промисловості; забезпечення цільових фізико-хімічних характеристик.

Таблиця 1 – Фізико-хімічні властивості та цільове призначення полімерів, які використано у дослідженнях

№	Повна назва	Скорочена назва	М.м., D	T _{плав.} , °C	Застосування в дослідженні
1	поліетиленгліколь 400	ПЕГ-400	380-420		Дослідження з підвищення розчинності у воді гесперидину
2	поліетиленгліколь 1500	ПЕГ-1500	1300-1600	44-48	
3	поліетиленгліколь 4000	ПЕГ-4000	3000-4800	53-56	
4	поліетиленгліколь 6000	ПЕГ-6000	6000-7500	55-63	
5	поліетиленоксид 400	ПЕО 400	100 000 – 7 000 000	65-70	Дослідження з підвищення розчинності у воді гесперидину
6	полівініловий спирт	ПВС	20 000 – 200 000	228 °C для повністю гідролізованих марок; 180-190 °C для частково гідролізованих марок.	Дослідження з підвищення розчинності у воді гесперидину.
7	полівінілпіролідон К-12	ПВП К-12	~ 2 500	130-170	Дослідження з підвищення розчинності у воді гесперидину. Дослідження з модифікації системи деконтамінації фосфорорганічних сполук.
8	полівінілпіролідон К-17	ПВП К-17	~ 10 000	130-170	
9	полівінілпіролідон К-25	ПВП К-25	~ 30 000	130-170	
10	полівінілпіролідон К-29/32	ПВП К-29/32	~ 58 000	130-170	
11	β-циклодекстрин	β-CD	1135	255 – 265	Дослідження з підвищення розчинності у воді гесперидину.
12	співполімер етилену з вінілацетатом	EVA	114,14xX	75-102	Дослідження фізико-хімічних характеристик нанокомпозитів з монтморилонітом та терморозширеним графітом.

Як органічний катіоактивний солюбілізатор використовували цетилпіридиній хлорид (ЦПХ).

В результаті проведених біофармацевтичних та технологічних досліджень було розроблено методики і технологія отримання водорозчинних форм полімерних композиційних матеріалів АФІ з фармацевтично прийнятними полімерами для підвищення біодоступності АФІ. Запропоновані методики одержання ТДС АФІ з фармацевтично прийнятними полімерами базуються на методі спільного

розчинення АФІ і дозволеного для застосування у фармації полімеру у розчиннику з подальшим видаленням розчинника шляхом випаровування при застосуванні нагрівання, вакуумної сушки, розпилювальної сушки, ліофільної сушки, турбосушки та інших типів сушки в залежності від вимог до готового продукту та фізико-хімічних і фармако-технологічних властивостей вихідних складових твердої дисперсії.

Наведено методики: дослідження активності холінестерази *ex vivo*; комп'ютерного прогнозування можливих плейотропних ефектів, ендотоксичності гесперидину та компонентів ТДС, сайтів метаболізму для цитохромів Р450; дослідження фазової солубілізації гесперидину у воді в залежності від складу солубілізаторів; вивчення кінетики розчинення ТДС гесперидину у воді в залежності від рН водного середовища; дослідження впливу різних температур на розчинність гесперидину в комбінованій ТДС з високомолекулярною та поверхнево-активною речовинами; дослідження впливу сироватки крові людини на ТДС гесперидину в умовах *ex vivo*; вивчення стабільності полімерних композитів гесперидину у часі; визначення форми частинок ТДС гесперидину та їх компонентів; інфрачервоної спектроскопії з Фур'є перетворенням гесперидину та ТДС гесперидину. Розглянуто окремі процедури статистичного аналізу, що використовувались при аналізі даних.

Третій розділ присвячено дослідженням фізико-хімічних, термодинамічних та фармакокінетичних характеристик полімерних ТДС гесперидину.

В підрозділі 3.1 розглянуто особливості впливу різних комбінацій високомолекулярних та поверхнево-активних речовин на розчинність гесперидину.

В результаті дослідження фазової розчинності було отримано дані щодо підвищення розчинності *Nes* залежно від складу полімерного композиту. Отримані дані представлено у вигляді кривих – профілів фазової розчинності активного фармацевтичного інгредієнту при відповідних концентраціях фармацевтично прийнятних допоміжних речовин (рис. 1).

Профілі фазової розчинності *Nes* порівняно зі стандартними кривими (рис. 1). Отримано значення тангенсу кута між додатнім напрямом осі абсцис та лінією тренду (Slope), які представлено у таблиці 1.

Використовуючи профілі розчинності для кожного складу було розраховано константи стійкості K_S комплексів та константи дисоціації K_D за рівняннями 1 та 2:

$$K_S = \frac{\text{slope}}{S(1-\text{slope})}, \quad (1)$$

де slope – кутовий коефіцієнт нахилу, який чисельно дорівнює тангенсу кута між додатнім напрямом осі абсцис та лінією тренду;

S – концентрація *Nes* при максимальній концентрації полімеру, M.

$$K_D = \frac{1}{K_S} \quad (2)$$

Отримані константи стійкості знаходяться в межах від 161,87 до 219,88 M^{-1} , що свідчить про сприятливі умови утворення комплексів (табл. 2). Відомо, що оптимальні значення константи стійкості знаходяться в межах від 100 до 1000 M^{-1} .

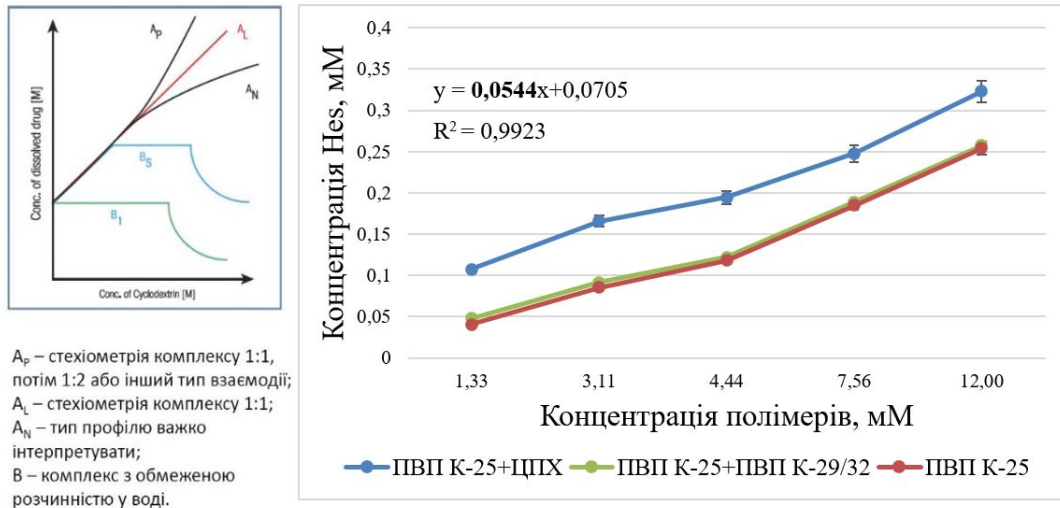


Рисунок 1 – Залежність профілю фазової розчинності Нес від складу полімерного композиту та концентрації полімеру при $25 \pm 0,5$ °C згідно з методом Higuchi та Connors

Таблиця 2 – Кутовий коефіцієнт нахилу, константи стійкості та дисоціації комплексів Нес з фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами у воді при температурі проведення дослідів $37 \pm 0,5$ °C

Найменування солубілізаторів у складі комплексів	Slope	K_S, M^{-1}	K_D, M
β -циклодекстрин (Склад №1)	-0,0015	-20,76	-0,0481
ПВП К-25 (Склад №2)	0,0527	219,88	0,0045
ПВП К-17 (Склад №3)	0,0297	188,95	0,0053
ПВП К-29/32 (Склад №4)	0,0381	207,38	0,0048
ПВП К-12+ЦПХ (0,5%) (Склад №5)	0,0531	161,87	0,0062
ПВП К-25+ПВП К-29/32 (Склад №6)	0,0516	211,46	0,0047
ПВП К-25+ЦПХ (0,5%) (Склад №7)	0,0544	164,55	0,0061

Графічний аналіз отриманих даних свідчить про підвищення розчинності Нес зі збільшенням кількості високомолекулярних речовин (ВМР) з різною молекулярною масою та ПАР (рис. 2, А, Б).

Підвищення розчинності залежить від складу полімерного композиційного матеріалу. Встановлено, що при додаванні одразу декількох ВМР або комбінації ВМР з ПАР розчинність зростає значно більше, ніж при додаванні однієї сполуки. Показано, що максимальне значення підвищення розчинності спостерігається в системі з ПВП К-25 та ЦПХ – у 42,7 рази.

При порівнянні отриманих профілів фазової розчинності зі стандартними, зроблено висновок, що до типу A_p відносяться профілі з ПВП К-25, ПВП К-17, ПВП К-29/32, та ПВП К-25 + ПВП К-29/32. При цьому утворюються комплекси з різною стехіометрією (спочатку 1:1, потім 1:2 або інший тип взаємодії). До типу A_L можна віднести профілі фазової розчинності з ПВП К12 + ЦПХ та ПВП К-25 + ЦПХ. При

цьому утворюються комплекси зі стехіометрією 1:1, розчинність підвищується в лінійній залежності. З β -циклодекстрином утворюється комплекс, який є малорозчинним у полярних розчинниках. Профіль фазової розчинності відноситься до типу В. Показано, що зі збільшенням концентрації циклодекстрину не спостерігається збільшення розчинності Hes .

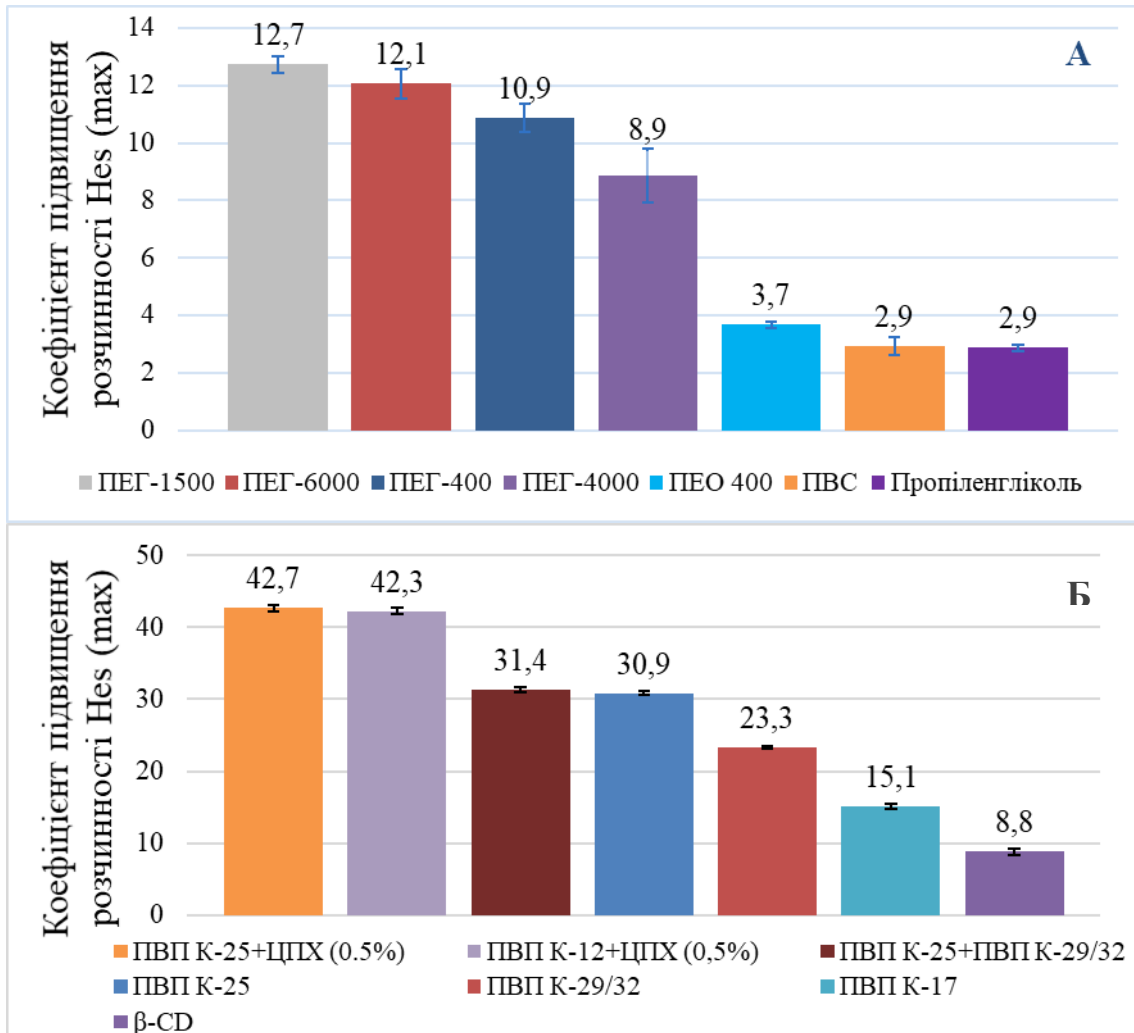


Рисунок 2 – Залежність підвищення розчинності Hes від складу системи: А – полімерні системи з низьким коефіцієнтом підвищення розчинності Hes ; Б – полімерні системи з високим коефіцієнтом підвищення розчинності Hes

Підрозділ 3.2 присвячено дослідженню впливу температури на розчинність гесперидину в комбінованій ТДС з високомолекулярною та поверхнево-активною речовинами. Для обраної ТДС, до складу якої входить Hes , ЦПХ та ПВП К-25, досліджено профілі фазової розчинності при чотирьох різних температурах та розраховано коефіцієнт підвищення розчинності Hes у складі ТДС в залежності від зміни температури (рис. 3).

Розраховано константу стійкості комплексів з використанням рівняння 1 (табл. 3). Середню концентрацію Hes при максимальній концентрації полімеру (S) обчислювали за рівнянням 3:

$$S = \frac{S_1 + S_2 \dots S_n}{n} \quad (3)$$

S для систем з ЦПХ дорівнює: 0,2062.

Константи дисоціації розраховували виходячи з рівняння 2 (табл. 3).

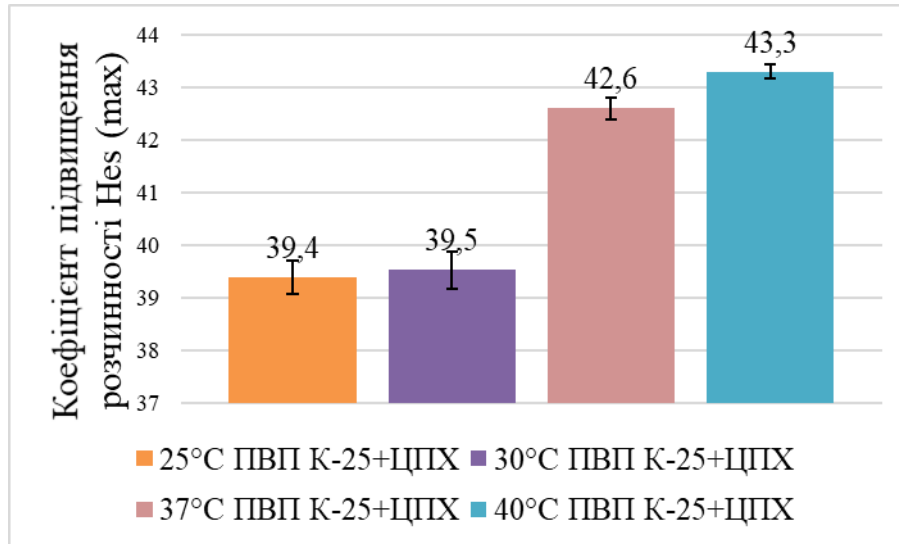


Рисунок 3 – Коефіцієнт підвищення розчинності Nes у складі ТДС в залежності від зміни температури

В реакції комплексоутворення термодинамічна взаємодія між компонентами системи є критичним фактором. Для реакції утворення міжмолекулярних комплексів були розраховані наступні термодинамічні параметри: зміна вільної енергії Гіббса, зміна вільної енергії, зміна ентальпії та зміна ентропії.

Таблиця 3 – Кутовий коефіцієнт нахилу, константи стійкості та дисоціації комплексів Nes з фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами у воді при температурах $25 \pm 0,5$ °C, $30 \pm 0,5$ °C, $37 \pm 0,5$ °C, $40 \pm 0,5$ °C

Полімерна система та температура	Slope	K_S, M^{-1}	K_D, M
ПВП К-25+ЦПХ (0,5%) +Nes при 25 °C	0,0514	160,31	0,00623
ПВП К-25+ЦПХ (0,5%)+Nes при 30 °C	0,0535	167,23	0,00597
ПВП К-25+ЦПХ (0,5%)+Nes при 37 °C	0,0544	170,21	0,00587
ПВП К-25+ЦПХ (0,5%)+Nes при 40 °C	0,0558	174,85	0,00572

Зміна вільної енергії вказує на перенесення молекул Nes в мікросередовище молекули полімеру та обчислюється за рівнянням 4:

$$\Delta G_{tr}^0 = -RT \log \frac{s}{s_0}, \quad (4)$$

де ΔG_{tr}^0 – зміна вільної енергії Гіббса (кДж \times М⁻¹); R – газова стала (Дж \times М⁻¹ \times К⁻¹); T – абсолютна температура реакції (К).

Стандартне відхилення вільної енергії Гіббса розраховували за рівнянням 5:

$$\Delta G^0 = -2.303 RT \log K_S, \quad (5)$$

де ΔG^0 - вільна енергія Гіббса (кДж \times М⁻¹); R – газова стала (Дж \times М⁻¹ \times К⁻¹); T – абсолютна температура реакції (К); K_S - константа стійкості комплексу (М⁻¹).

Термодинамічні характеристики обраної ТДС в залежності від концентрації полімеру представлено в табл. 4.

Таблиця 4 – Термодинамічні характеристики системи в залежності від концентрації полімеру

Термодинамічна характеристика	Концентрація полімера, mM	Температура			
		25 °C (298 K)	30 °C (303 K)	37 °C (310 K)	40 °C (313 K)
ΔG_{tr}^0 , кДж×М ⁻¹	1,333	-2,747	-2,833	-3,098	-3,133
	3,110	-3,234	-3,295	-3,460	-3,616
	4,440	-3,407	-3,439	-3,691	-3,763
	7,555	-3,667	-3,829	-3,977	-4,109
	12,000	-3,952	-4,023	-4,201	-4,259
ΔG^0 , кДж×М ⁻¹		-12,581	-12,899	-13,242	-13,440

Розрахунок зміни ентальпії та ентропії відображає силу взаємодії між Нес та полімером. Зміна ентальпії визначається за допомогою рівняння 6:

$$Slope = \frac{\Delta H^0}{2,303R}, \quad (6)$$

де Slope – тангенс кута нахилу прямої, утвореної за допомогою значень $\log K_S$ та $1/T$ згідно до рівняння Вант-Гоффа, представленого нижче (7);

ΔH^0 – зміна ентальпії (кДж×М⁻¹); R – газова стала (Дж×М⁻¹×К⁻¹).

$$\log K_S = -\frac{\Delta H^0}{RT} + \frac{\Delta S^0}{R}, \quad (7)$$

де K_S – константа стійкості комплексу (М⁻¹); ΔH^0 – зміна ентальпії (кДж×М⁻¹); R – газова стала (Дж×М⁻¹×К⁻¹); T – абсолютна температура реакції (К); ΔS^0 – зміна ентропії (Дж×М⁻¹).

Slope для системи ПВП К-25+ЦПХ(0,5%)+Нес розраховували, виходячи з графіка залежності між $\log K_S$ та $1/T$ (рис. 4). Тангенс кута нахилу для даної системи дорівнює 0,0122.

Зміну ентальпії обчислювали виходячи з рівняння 8:

$$\Delta H^0 = Slope \times 2,303 R \quad (8)$$

Для досліджуваної ТДС:

$$\Delta H^0 = 0,0122 \times 2,303 \times 8,3144598 = 0,2336 \text{ (кДж} \times \text{М}^{-1}\text{)}$$

Зміну ентропії обчислювали за рівнянням 9:

$$\Delta G^0 = \Delta H^0 - T\Delta S^0; \quad (9)$$

$$\Delta S^0 = \frac{\Delta H^0 - \Delta G^0}{T},$$

де ΔG^0 – вільна енергія Гіббса (кДж×М⁻¹); ΔH^0 – зміна ентальпії (кДж×М⁻¹); T – абсолютна температура реакції (К); ΔS^0 – зміна ентропії (Дж×М⁻¹).

Термодинамічні характеристики обраної ТДС представлено у таблиці 5.

Отримані експериментальні дані свідчать, що розчинність Нес зростає зі збільшенням температури (рис. 4). Максимальне значення підвищення розчинності спостерігається при температурі $40 \pm 0,5$ °C – у 43,3 рази. Значення при $40 \pm 0,5$ °C та $37 \pm 0,5$ °C відрізняються несуттєво, тому для подальших досліджень оптимальною та технологічно більш прийнятною температурою слід вважати $37 \pm 0,5$ °C. При порівнянні отриманих профілів зі стандартними зроблено висновок, що до типу A_p відносяться профілі розчинності при $25 \pm 0,5$ °C, $30 \pm 0,5$ °C, $40 \pm 0,5$ °C, тобто утворюються комплекси з різною стехіометрією

(спочатку 1:1, потім 1:2 або інший тип взаємодії). До типу A_L (лінійна додатня ізотерма) відносяться профілі фазової розчинності при $37 \pm 0,5$ °С, тобто утворюються комплекси зі стехіометрією 1:1, розчинність підвищується в лінійній залежності.

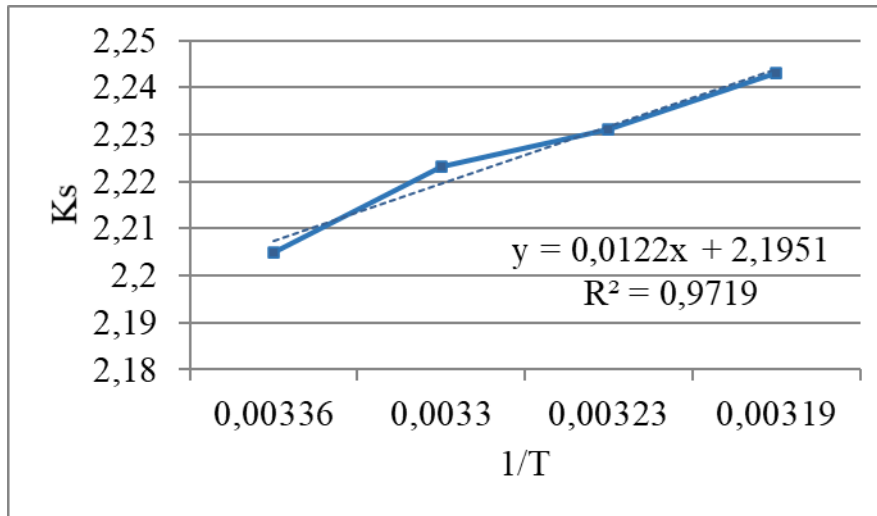


Рисунок 4 – Залежність $\log K_s$ від $1/T$ для полімерного композиційного матеріалу, до складу якого входить Нес, ЦПХ та полімер ПВП К-25

Таблиця 5 – Термодинамічні характеристики ТДС – полімерного композиційного матеріалу, до складу якого входить Нес, ЦПХ та ПВП К-25

Термодинамічна характеристика	25 °С (298 К)	30 °С (303 К)	37 °С (310 К)	40 °С (313 К)
ΔH^0 , кДж \times М ⁻¹	0,2336	0,2336	0,2336	0,2336
ΔG^0 , кДж \times М ⁻¹	-12,581	-12,899	-13,242	-13,440
ΔS^0 , Дж \times М ⁻¹	43	43,34	43,46	43,68

Виходячи з отриманих даних (табл. 2), зроблено висновок, що константи стійкості знаходяться в межах $160,31 - 174,85$ М⁻¹, демонструючи те, що даний процес є сприятливим для отримання міжмолекулярних комплексів. Відомо, що оптимальні значення константи стійкості комплексів знаходяться в межах $100-1000$ М⁻¹.

Негативні значення зміни вільної енергії Гіббса вказують на сприятливі умови сольобілізації Нес в присутності полімеру. Ці значення зменшуються зі зростанням концентрації полімеру та температури суміші. Отже, збільшення концентрації полімеру та температури проведення реакції сприятимуть кращому перебігу реакції утворення міжмолекулярних комплексів. Негативні значення енергії Гіббса є доказом того, що процес утворення комплексів має спонтанний характер при даних температурах (табл. 5).

Згідно з отриманими даними (табл. 5) зроблено висновок, що процес утворення міжмолекулярних комплексів є ендотермічним, так як значення ентальпії додатні. Відповідно до значень ентропії, які є додатніми, утворення комплексів між Нес та допоміжними речовинами відбувається при руйнуванні водної сольватної оболонки молекул.

В підрозділі 3.3 розглянуто вплив рН на розчинність гесперидину в комбінованій ТДС – полімерному композитному матеріалі, до складу якого входить

Hes, ЦПХ та ПВП К-25. Досліджено профілі розчинення Hes за конкретний період часу (34 хв.) у вільному стані та у вигляді міжмолекулярних комплексів як функції часу та концентрації Hes. Встановлено покращену розчинність міжмолекулярних комплексів Hes з ПАР та ВМР при рН, який дорівнює 6,8, порівняно з Hes у чистому вигляді. При цьому концентрація Hes в комплексі з допоміжними речовинами в розчині в будь-який момент часу перевищує відповідну концентрацію чистого АФІ щонайменше в 45-49 раз. Константа швидкості реакції розчинення гесперидину дорівнює нулю. Константа швидкості для ТДС в середовищі з рН = 6,8 становить $k=0,14375\pm 0,0019 \text{ мМ}^{-1}$, а в середовищі з рН = 1,2 становить $k=0,13247\pm 0,0065 \text{ мМ}^{-1}$, що також є підтвердженням кращої розчинності ТДС в нейтральному середовищі.

Таким чином можна вважати, що нейтральне середовище товстого кишечника в організмі людини буде цільовим місцем вивільнення Hes з ТДС – полімерного композиційного матеріалу, отриманого за методикою, описаною в розділі 2, і застосованого в якості АФІ як твердої лікарської форми (таблетки чи капсули з кишковорозчинною оболонкою).

Підрозділ 3.4 присвячено дослідженню ТДС гесперидину – полімерного композиційного матеріалу, до складу якого входять Hes, ЦПХ та ПВП К-25, методом FTIR. У результаті досліджень отримано FTIR-спектри Hes, ПВП К-25 та ПВП К-25 з Hes.

Опис FTIR-спектра Hes. Перша смуга поглинання (O – H група) знаходиться у діапазоні $3620\text{-}3000 \text{ см}^{-1}$ з максимумом поглинання у 3423 см^{-1} , що вказує на наявність водневих зв'язків у сполуці. Наявність смуг 3540 і 3474 см^{-1} свідчить про присутність вільних O – H груп, не зв'язаних водневими зв'язками. Смуги 2918 і 2850 см^{-1} належать валентним коливанням аліфатичних C – H груп середньої інтенсивності. Смуги 1648 і 1607 см^{-1} відповідають валентним коливанням C – H, що зміщені в область більш низьких частот, що також може підтверджувати наявність водневих зв'язків. Дві смуги середньої інтенсивності на частоті 1520 і 1446 см^{-1} вказують на валентні коливання C = C в бензольних кільцях. Смуги поглинання в інтервалі $1250\text{-}950 \text{ см}^{-1}$ – це площинні деформаційні коливання зв'язків $C_{\text{аром}}\text{-H}$. А в інтервалі $905\text{-}700 \text{ см}^{-1}$ – позаплощинні деформаційні коливання зв'язків $C_{\text{аром}}\text{-H}$.

Опис FTIR-спектра ПВП К-25. У спектрі присутня смуга поглинання валентних коливань зв'язків O – H з максимумом при 3449 см^{-1} . В інтервалі $3820\text{-}2840 \text{ см}^{-1}$ спостерігаються смуги поглинання валентних зв'язків аліфатичних груп C – H, з максимумами у 2959 і 2924 см^{-1} . Смуга поглинання зв'язків C = O має максимум на частоті 1656 см^{-1} . Деформаційні коливання зв'язків C – H наявні при $1500\text{-}1340 \text{ см}^{-1}$ з максимумами на 1493 , 1461 , 1423 , 1375 см^{-1} – смуги середньої та середньо-високої інтенсивності. А коливання зв'язків C – N у піролідіновому кільці відображаються смугою середньої інтенсивності з максимумом на 1289 см^{-1} .

Опис FTIR-спектра ПВП К-25 та Hes. Максимум смуги, що відповідає поглинанню валентних коливань зв'язків O – H трохи зміщений у область більш низьких частот та має більшу площу, порівняно зі спектром ПВП К-25, з цього можна зробити висновок, що в комплексі утворюється більше водневих зв'язків ніж між молекулами чистого ПВП К-25. Також усі смуги (окрім смуги поглинання, що вказує на коливання зв'язку C – N на частоті 1290 см^{-1}), що знаходяться в більш

низькочастотній області, ніж 1800 см^{-1} , мають більшу інтенсивність та трохи зміщені в область більш низьких частот порівняно зі спектром чистого ПВП К-25.

Опис комплексу Hes з ПВП К-25 та ТДС. При додаванні ЦПХ на спектрах не було зареєстровано ніяких нових смуг поглинання, але є різниця у площі смуги поглинання $O - H$, що може вказувати на зміну кількості водневих зв'язків (табл. 6).

Таблиця 6 – Площа смуги поглинання $O - H$ для ТДС та комплексу

Назва	Площа, у.о.	Станд. відх., у.о.	% відх.
Hes	10617,55	515,67	4,86%
ПВП К-25	8728,30	93,79	1,07%
ПВП К-25+Hes	12765,00	911,59	7,14%
ТДС	13499,25	887,78	6,58%

Максимуми смуг поглинання валентних коливань $O - H$ групи: Hes 3423 см^{-1} , полімер С 3449 см^{-1} , комплекс Hes+ ПВП К-25 3439 см^{-1} , ТДС 3448 см^{-1} .

У комплексі ПВП К-25+Hes кількість водневих зв'язків більша, ніж між молекулами чистого ПВП К-25 або чистого Hes – площа смуг поглинання $O - H$ $12765,00$ у.о. порівняно з $10617,55$ у.о. та $8728,30$ у.о. (суміш та чисті ПВП К-25, Hes відповідно). Цей факт свідчить про збільшення кількості водневих зв'язків та утворення комплексу ПВП К-25 +Hes.

При додаванні ЦПХ площа смуги поглинання не зазнає значних змін – ТДС $13499,25$ у.о. Таким чином можна вважати, що ЦПХ не утворює нових водневих зв'язків, але й не руйнує вже утворені.

ІЧ-спектроскопічне дослідження компонентів ТДС та комплексів ПВП К-25 +Hes дозволяє підтвердити факт утворення комплексів переважно за рахунок водневих зв'язків. При цьому утворені комплекси характеризуються збільшенням кількості водневих зв'язків більше ніж на третину (табл. 6). Також, за результатами дослідження, встановлено, що ЦПХ не утворює нових водневих зв'язків, але й не руйнує вже утворені. Про це свідчать результати порівняльного аналізу площі поглинання смуги валентних коливань групи OH (табл. 6).

В підрозділі 3.5 розглянуто кристалографічну характеристику частинок ТДС гесперидину та їх компонентів. Виконані дослідження методом оптичної мікроскопії показали, що порошкоподібна субстанція гесперидину має ізодіаметричну форму, частки препарату округлі (рис. 5). Отже, гесперидин є аморфною речовиною.

Згідно з отриманими результатами, частинки ПВП К-25 мають пластинчасту форму, краї часток загострені. Такі частинки можна віднести до анізометричного типу, тобто вони мають несиметричну, нерівноосну форму, характерну для кристалічних сполук (рис. 6).

Порошкоподібна субстанція, отримана висушуванням в сушильній шафі, містить частинки округлої форми. Їх можна віднести до ізометричного типу, тобто частинки мають рівноосну форму. Виходячи з цього речовину можна вважати аморфною (рис. 7).

На підставі результатів проведених досліджень зроблено висновок, що отримана ТДС гесперидину має аморфну структуру, частинки якої є ізометричними, що сприятиме кращому розчиненню у зв'язку з більшою площею поверхні часток.

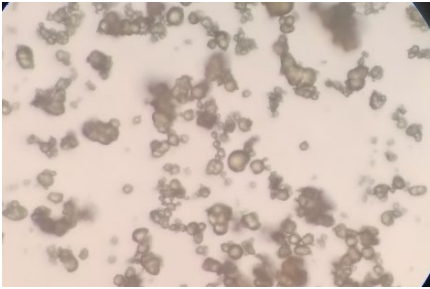


Рисунок 5 – Зображення частинок гесперидину при збільшенні в 100 разів

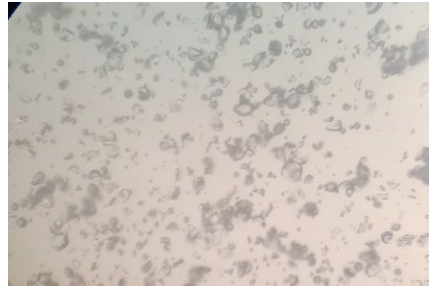


Рисунок 6 – Зображення частинок ПВП К-25 при збільшенні в 100 разів



Рисунок 7 – Зображення частинок ТДС гесперидину при збільшенні в 400 разів

В підрозділі 3.6 розглянуто вплив сироватки крові людини на ТДС гесперидину в умовах *ex vivo*. Для чистого Hes отримано наступні результати: концентрація без додавання сироватки – 0,188 мг/мл. Розчинність ТДС без додавання сироватки – 0,214 мг/мл.

Аналіз результатів спектрофотометричного дослідження взаємодії ТДС Hes та чистого АФІ з сироваткою крові людини в умовах *ex vivo* дозволяє зробити припущення про збереження біологічної активності ТДС Hes, у порівнянні з чистим АФІ (рис. 8).

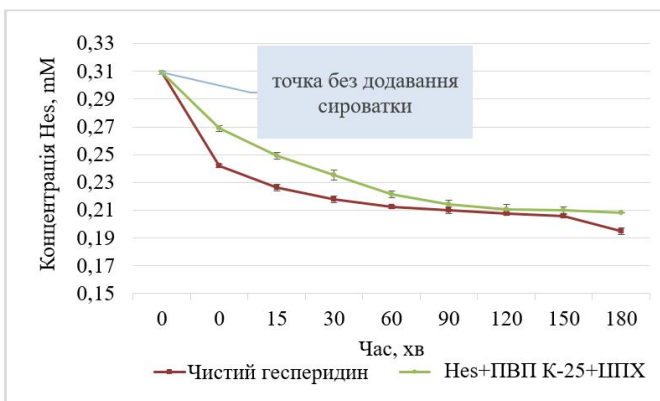


Рисунок 8 – Зміна концентрації Hes в розчині, який вивільнився з ТДС, при додаванні сироватки крові людини

якості при розробці та виготовленні ТДС гесперидину, аналізу хімічної сумісності та стабільності АФІ та допоміжних речовин твердої дисперсної системи гесперидину, оцінці потенційної антихолінергічної фармакологічної активності гесперидину методом молекулярного докінгу, комп'ютерному прогнозування ендотоксичності гесперидину та компонентів ТДС, сайтів метаболізму для цитохромів Р450, дослідженню специфічної фармакологічної активності ТДС гесперидину – інгібування бутирилхолінергази сироватки крові людини гесперидином в умовах *ex vivo*.

В підрозділі 4.1 за результатами лабораторних досліджень запропоновано технологію отримання систем твердих дисперсій АФІ з урахуванням вимог GMP до організації виробництва дослідних серій та серійного випуску ТДС.

Блок-схему технологічного процесу виробництва дослідної ТДС за методикою 1 приведено на рис. 9.

Крім того, дані з рис. 8 свідчать про те, що Hes, який входить до складу комплексу з високомолекулярною та поверхнево-активною речовинами, зазнає меншого деструктивного впливу від ферментів сироватки, ніж Hes у чистому вигляді.

Четвертий розділ присвячено розробці блок-схеми технологічного процесу виробництва дослідної ТДС (полімерного композиційного матеріалу) за методикою 1 у відповідності до вимог GMP, аналізу ризиків для

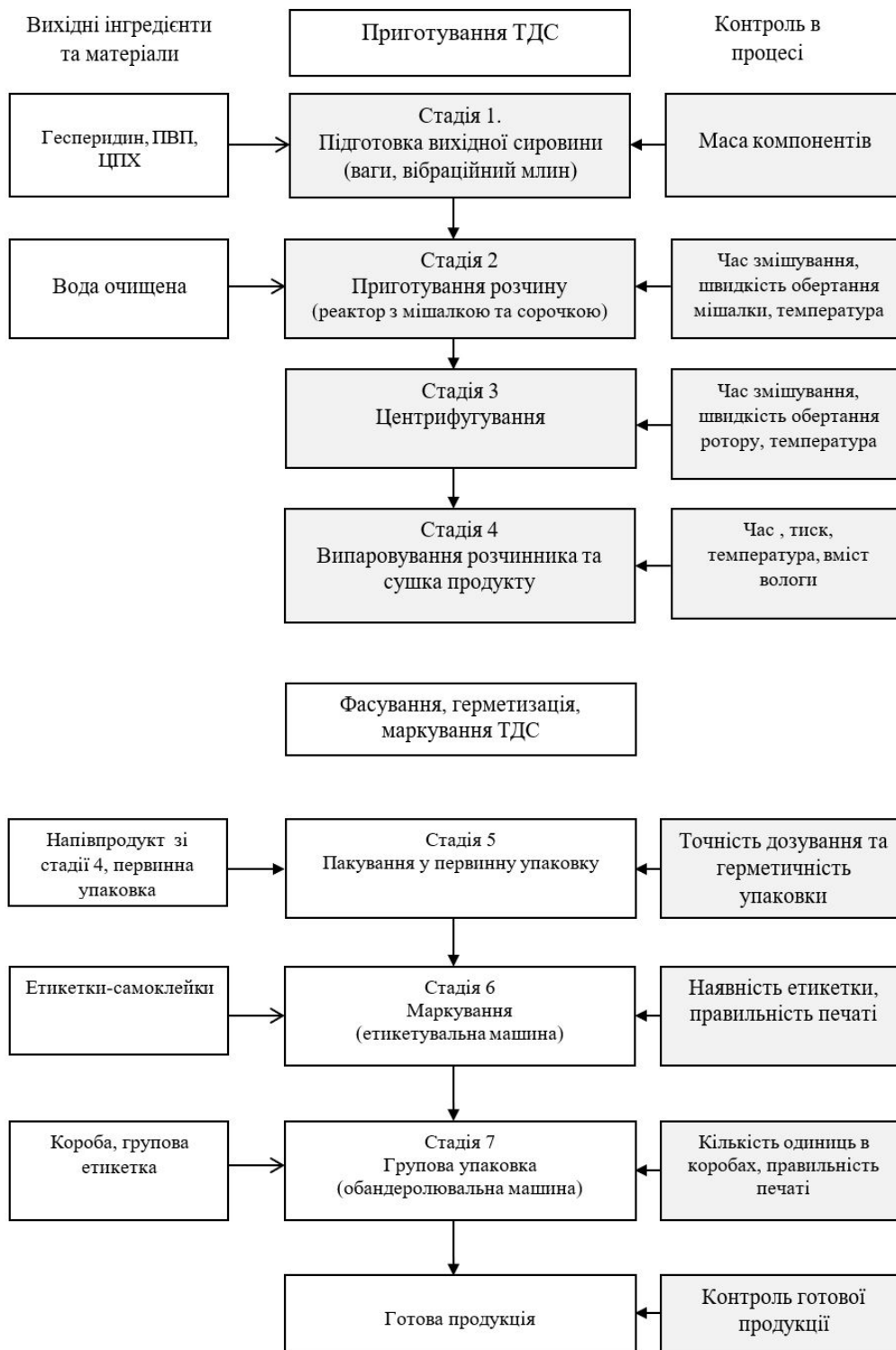


Рисунок 9 – Технологічна блок-схема отримання ТДС гесперидину

При виробництві ТДС гесперидину, включаючи його компоненти, неодмінно у певному ступені присутній ризик. Ризик для якості є лише однією складовою загального ризику.

Під час виготовлення дослідно-промислових серій ТДС має бути підтверджено, що при дотриманні відповідних параметрів процес проходить у відтворюваному режимі та здатний забезпечити якість готової продукції.

Простір проектних параметрів розглядається як взаємодія та комбінація характеристик матеріалів та параметрів, при яких доведено забезпечення якості полімерної ТДС. Аналіз ризиків для якості проведено для визначення критичних параметрів процесу виготовлення ТДС з використанням діаграми Ісікави.

Одночасно діаграма Ісікави є інструментом впровадження в процес розробки та наступного виготовлення полімерної ТДС гесперидину елементів ощадливого виробництва.

В підрозділі 4.2 наведено результати дослідження хімічної сумісності та стабільності АФІ та допоміжних речовин твердої дисперсної системи гесперидину. Випробування проводили за оригінальною методикою з урахуванням вимог Настанови МОЗ України 42-3:3:2004 «Лікарські засоби. Керівництво з якості. Випробування стабільності». Випробування стабільності проводили на трьох серіях наступного складу: Нес – 0,0005 г, ЦПХ – 0,003903 г, ПВП К-25 – 0,03 г. Серії виготовлені з використанням способу виробництва та методик, які моделюють кінцевий процес, який планується для промислового виробництва.

Випробування стабільності ТДС – прискорені; застосовано три точки контролю: 0, 1 та 2 місяці. Умови зберігання діючої речовини при прискорених випробуваннях: $t = 40 \pm 2$ °С, та вологість – $75 \pm 5\%$. Максимальний час вивчення – шість місяців. Зразки зберігали в напівпроникних полімерних контейнерах, тому вплив вологи також враховується.

Зразки, які витримували протягом 0, 1 та 2 місяців, поміщали в середовища зі значеннями рН 1,2 та рН 6,8. Перемішували при 37 ± 5 °С на TS-100С термошейкері з охолодженням для пробірок Еппендорф з блоком SC-24С та здійснювали відбір проб через такі інтервали часу: 1, 2, 3, 5, 8, 13, 21, 34 хв. Концентрацію Нес визначали спектрофотометричним методом в надосадовій рідині при $\lambda = 284$ нм, використовуючи в якості розчину порівняння середовище з відповідним значенням рН та термостатування в термостаті для кювет DB-10С. Дані, отримані в ході досліджень, свідчать про незначні відхилення кількісного вмісту Нес протягом терміну спостереження, порівняно з початковими показниками (табл. 7), враховуючи те, що можливі відхилення кількості діючої речовини повинні складати не більше 10% (рис. 10). Максимальне відхилення становить 9,6% за умови зберігання протягом одного місяця та подальшого розчинення в середовищі з рН = 1.2. Мінімальне відхилення – 3,3% за умови зберігання протягом двох місяців та подальшого розчинення в середовищі з рН = 6.8.

Таблиця 7 – Результати дослідження стабільності ТДС гесперидину

Значення рН	Початкова концентрація гесперидину в зразках, mM	Концентрація гесперидину в другій точці контролю, mM	Концентрація гесперидину в третій точці контролю, mM
рН = 1.2	$0,13060 \pm 0,00094$	$0,11800 \pm 0,00094$	$0,12290 \pm 0,00094$
рН = 6.8	$0,13060 \pm 0,00094$	$0,12131 \pm 0,00094$	$0,12620 \pm 0,00094$

Температурний режим не впливає на основні показники якості твердої дисперсної системи. За показником «опис» тверді дисперсні системи протягом усього часу спостереження залишались у незмінній формі, світло-жовтого кольору, без запаху.

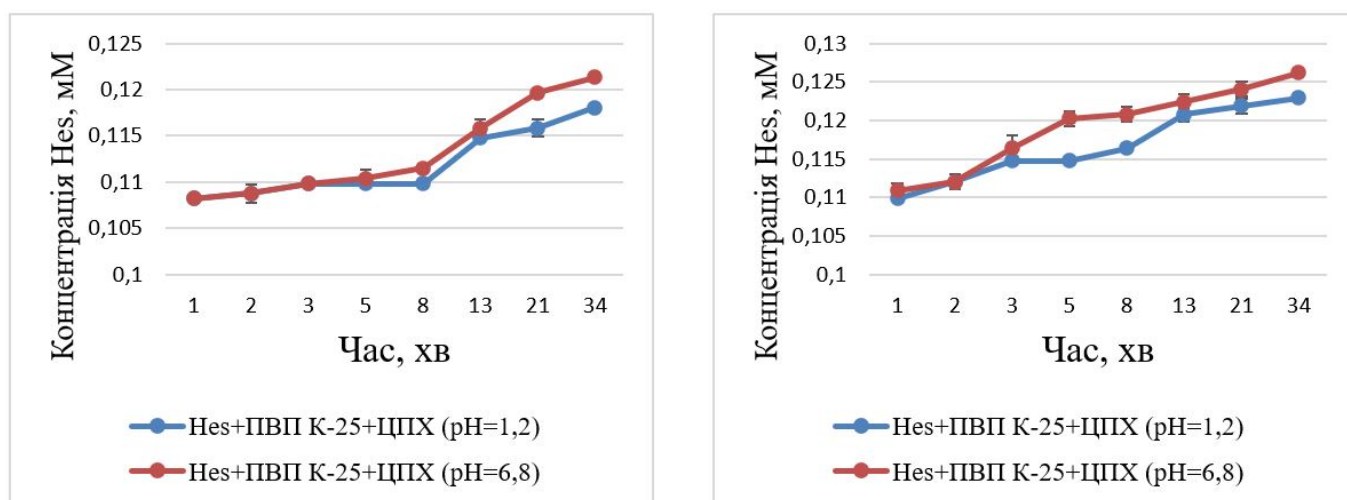


Рисунок 10 – Кінетика розчинення ТДС в буферних розчинах після випробувань стабільності протягом 30 та 60 діб

Для контролю сумісності компонентів ТДС гесперидину та стабільності в часі при прискорених випробуваннях було проаналізовано FTIR спектри поглинання досліджуваних зразків до початку випробувань та в точках контролю через 1 та 2 місяці. Встановлено, що протягом 60 діб у комплексах руйнується незначна кількість водневих зв'язків, але більша ніж після 30 діб випробування на стабільність та сумісність. Зроблено висновок, що ТДС гесперидину з досліджуваними полімером та ПАР являється стабільною.

На основі отриманих даних комплексних випробувань стабільності встановлено умовний термін придатності нової діючої речовини – 8 місяців. Період проведення повторних випробувань – 8 місяців. Зроблено висновок, що при розробці складу здійснено оптимальний підбір допоміжних речовин та технології виготовлення твердих дисперсних систем. При цьому компоненти ТДС є хімічно сумісними, а самі ТДС – стабільними в досліджених умовах.

Підрозділ 4.3 присвячено оцінці потенційної антихолінестеразної фармакологічної активності гесперидину методом молекулярного докінгу. Для розрахунку енергії взаємодії між молекулами людської бутирилхолінестерази (код 1r0i в базі PDB), гесперидином і типовими субстратами та оборотними інгібіторами ферменту було використане програмне забезпечення GOLD Suite (Cambridge Crystallographic Data Centre). Перед розрахунком з кристалографічного опису молекули була видалена вода та молекула була протонувана засобами GOLD згідно з існуючими рекомендаціями (рис. 11).

Для бутирилхолінестерази у якості активного центру використовувалися наступні амінокислоти: SER198 GLU325 HIS438 TRP82 ALA328 LEU286 VAL288 GLY116 GLY117 ALA199 ASP70 TYR332.

Під час розрахунку аналізувалися як жорсткий каркас молекули (BChE (rigid)), так і рухомий (BChE (flex)). По завершенню обробки інформація про величину ступеню зв'язування та інформація про кількість зв'язків була додана до фінальної таблиці. Дані цієї таблиці було проаналізовано з точки зору ступеню зв'язування з врахуванням відношення площі гідروفільної поверхні молекули до гідрофобної (HVR (P/L)), молекулярної маси АФІ (табл. 8).

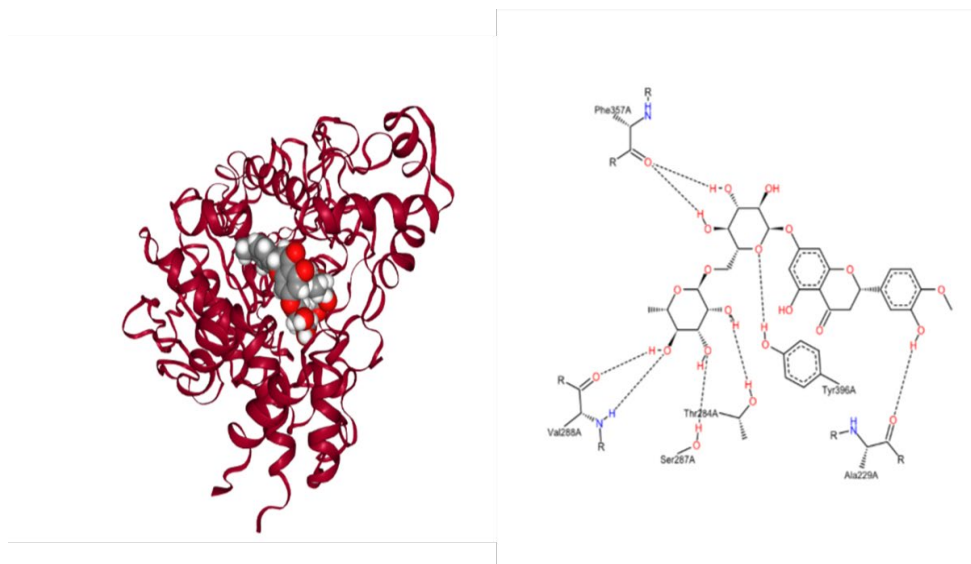


Рисунок 11 – Візуалізація зв'язування бутирилхолінестерази та гесперидину.

Таблиця 8 – Результати оцінки енергії зв'язування молекул (в умовних одиницях скорінгу) при молекулярному докінгу бутирилхолінестерази, гесперидину та модельних речовин

Назва	Молекулярна маса, D	HVR (P/L)	BChE (flex)	BChE (rigid)
Гесперидин	610,56	0,933	78,6	49,3
Бутирилтіохолін йодид	317,23	2,332	54,02	40,54
Параоксон	275,06	2,332	50,32	43,08
Метилпаратіон	263,07	3,109	42,85	39,72
Армін	259,20	2,332	50,04	41,2

Зроблено висновок, що за результатами оцінки енергії зв'язування молекул (в умовних одиницях скорінгу) при молекулярному докінгу бутирилхолінестерази з гесперидином останній можна вважати потенційним високоефективним інгібітором дослідженого ферменту.

В підрозділі 4.4 розглянуто результати комп'ютерного прогнозування ендо- та екзотоксичності гесперидину та компонентів ТДС, сайтів метаболізму для цитохромів P450.

Прогнозування ендо- та екзотоксичності LD₅₀ компонентів ТДС проводилися методом *in silico* за результатами QSAR аналізу токсикологічного впливу хімічних речовин на модельні організми (щури) при чотирьох типах введення (перорально (Oral), внутрішньовенно (IV), внутрішньочеревно (IP), підшкірно (SC)). Навчальні комплекти були створені авторами методу на основі даних з SYMYX MDL бази даних токсичності. Вони включають в себе інформацію про більш ніж 10000 хімічних структур з даними про їх гостру токсичність для щурів, представлених у вигляді LD₅₀ (log₁₀ (ммоль/кг)). Показано, що всі компоненти полімерного композиційного матеріалу (ТДС) при всіх типах введення відносяться до 3-5 класу токсичності.

Кількісний прогноз екзотоксичності для хімічних сполук проведено за допомогою програмного забезпечення GUSAR. Використано моделі QSAR, які були

розроблені для наступних показників:

- 96-годинний гольян (лат. *Phoxinus*) в 50% летальній концентрації,
- 48-годинний дафнія magna (лат. *Daphnia magna*) в 50% летальній концентрації,
- *Tetrahymena pyriformis* в 50% концентрації інгібування росту і фактора біоаккумуляції.

Показано, що розраховані *in silico* значення фактора біоаккумуляції для всіх вивчених сполук (Біоассиміляція фактор Log10 (BCF)) не перевищують 4 одиниць і лежать в діапазоні від -0,918 до 2,496 одиниць. Відповідно до рекомендацій додатка D до Стокгольмської конвенції, в якому визначаються критерії оцінки біоаккумуляції екоотоксикантів, такі значення цього показника, а також результати їх зіставлення з даними про гостру токсичність для водних видів організмів свідчать про низьку екологічну токсичність досліджених речовин – компонентів ТДС.

Прогнозування сайтів метаболізму для цитохромів P450 компонентів ТДС гесперидину проводилося методом *in silico* за результатами QSAR аналізу.

Показано, що з певною вірогідністю гесперидин буде метаболізуватися на цитохромах CYP2D6, CYP2C9; ПВП – на цитохромах CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2. Зроблено висновок, що при фармакологічній та фармацевтичній розробці лікарських засобів з АФІ на основі ТДС гесперидину слід застосовувати ці результати і вносити певні застереження в інструкцію для лікаря про одночасне застосування з лікарськими засобами, метаболізм яких відбувається на відповідних сайтах цитохромів P450.

В підрозділі 4.5 розглянуто результати дослідження специфічної фармакологічної активності ТДС гесперидину – інгібування бутирилхолінестерази сироватки крові людини гесперидином в умовах *ex vivo*. Розрахунок кінетичних параметрів інгібування проводили відповідно до стандартних методик та кінетичних моделей у програмному пакеті SigmaPlot 14.

Для визначення найбільш прийнятної кінетичної моделі та відповідного типу інгібування проведено серію розрахунків в різних умовах з ранжируванням результатів за критерієм значення коефіцієнту кореляції R².

Найпридатнішою за критерієм значення коефіцієнту кореляції R² (0,95) є модель Mixed (Partial), тобто змішаного (часткового) інгібування бутирилхолінестерази сироватки крові людини ТДС гесперидину в умовах *ex vivo*.

Рівняння розрахунку швидкості ферментативного каталізу в умовах змішаного інгібування можна описати наступним чином:

$$V = V_{max} \cdot \left((1 + \frac{\beta [i]}{\alpha \cdot K_i}) / (1 + \frac{[i]}{\alpha \cdot K_i}) / (1 + \frac{K_m}{[S]} \cdot ((1 + \frac{[i]}{K_i}) / (1 + \frac{[i]}{\alpha \cdot K_i}))) \right) \quad (10)$$

де K_m, K_i – константа Міхаеліса та інгібування відповідно.

Змішане (часткове) інгібування зустрічається в тому випадку, коли інгібітор зв'язується як у активному центрі ферменту, так і зовні, а фермент-субстратний комплекс зберігає часткову активність у порівнянні з нативним ферментом.

Ефект інгібування бутирилхолінестерази сироватки крові людини гесперидином та полімерним композиційним матеріалом – ТДС гесперидину показано на рис. 12.

Фактично гесперидин, як інгібітор бутирилхолінестерази, збільшує константу Міхаеліса і зменшує максимальну швидкість ферментативної реакції, що повністю відповідає ефекту змішаного інгібування.

Зроблено припущення, що ТДС гесперидину пригнічує фермент за змішаним (частковим) механізмом, як і гесперидин. Можливо, що гесперидин як інгібітор зв'язується як у активному центрі ферменту, так і зовні, а фермент-субстратний комплекс зберігає часткову активність у порівнянні з нативним ферментом.

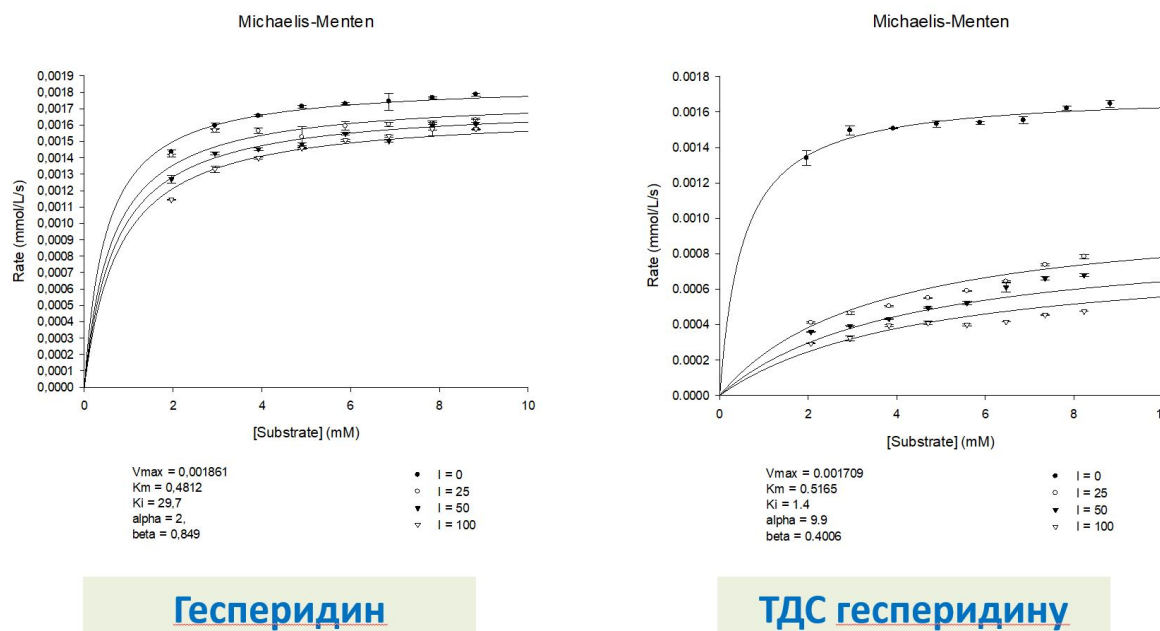


Рисунок 12 – Залежність швидкості перетворення субстрату бутирилхолінестеразою від його початкової концентрації та концентрації інгібітора (гесперидину та полімерного композиційного матеріалу – ТДС гесперидину).

Одночасно встановлено, що ТДС гесперидину майже в 19 раз є більш ефективним інгібітором бутирилхолінестерази сироватки крові людини, ніж гесперидин: $IC_{50} = 25,32 \pm 0,22$ мкМ для ТДС гесперидину, $IC_{50} = 478,00 \pm 14,00$ мкМ для гесперидину.

Відповідно до цього висновка ТДС гесперидину можна вважати перспективним АФІ геріатричних лікарських засобів для лікування нейродегенеративних захворювань.

П'ятий розділ присвячено моделюванню лікарського засобу для лікування нейродегенеративних захворювань на основі полімерного композиційного матеріалу – ТДС гесперидину та розробці ескізного GMP проекту виробництва нового препарату для лікування нейродегенеративних захворювань на основі ТДС гесперидину.

В підрозділі 5.1 наведено модель геріатричного лікарського засобу для лікування нейродегенеративних захворювань на основі ТДС (полімерного композиційного матеріалу) гесперидину, результати аналітичного огляду та вибору технологічного обладнання та специфікація запропонованого обладнання. Обґрунтовано вибір лікарської форми – тверді капсули. Показано технологічні особливості окремих машин технологічної лінії виготовлення лікарського засобу на основі ТДС гесперидину.

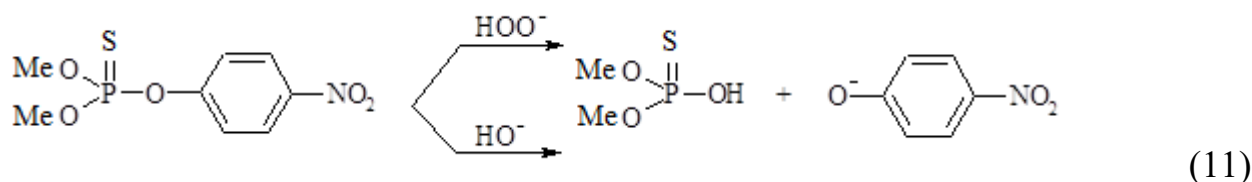
Підрозділ 5.2 присвячено опису технологічного процесу виробництва капсул модельного лікарського засобу (ЛЗ). Показано, що виробництво капсул як нестерильних лікарських засобів відбувається в приміщеннях класу чистоти С та D згідно вимог GMP. Описано всі стадії технологічного процесу. Результати, отримані в ході експериментальних досліджень, було використано при розробці технологічної схеми виробництва модельного лікарського засобу у формі твердих желатинових капсул на основі ТДС гесперидину в промислових умовах.

Проведено аналіз ризиків для якості модельного лікарського засобу у формі капсул. Зазначено основні фактори, які впливають під час виробництва на якість готового ЛЗ.

В шостому розділі розглянуто можливості застосування в рамках концепції ощадливого виробництва твердих деконтамінаційних систем на основі пероксиду водню для очищення технологічного обладнання фармацевтичного виробництва від залишків фосфорорганічних АФІ, в тому числі із застосуванням полімерів та допоміжних речовин, які використовуються в процесі виробництва лікарських засобів.

В підрозділі 6.1 розглянуто результати дослідження деконтамінації модельних речовин метилпаратіону та параоксону в активованих нуклеофільних системах на основі пероксисольвата карбаміду.

Перетворення метилпаратіону (MP) в розчині $\text{H}_2\text{O}_2/\text{OH}^-$ здійснюються, в основному, за двома напрямками – пергідроліз за участю генерованого HO_2^- аніону ($\text{H}_2\text{O}_2 + \text{HO}^- \rightleftharpoons \text{H}_2\text{O} + \text{HO}_2^-$) і лужний гідроліз HO^- аніоном:



Внесок лужного гідролізу оцінювали за розкладанням MP у водних розчинах KOH при варіюванні рН в інтервалі 9 – 10,5 у присутності та відсутності NH_4HCO_3 і $\text{V}(\text{OH})_3$. На рис. 13 наведено залежності спостережуваних констант швидкості (k'_{HO^-}) лужного гідролізу MP від концентрації гідроксид-іону.

Як походить з даних рис. 13, присутність в реакційній системі NH_4HCO_3 чи $\text{V}(\text{OH})_3$ не змінює швидкість лужного гідролізу MP. Розрахунок констант швидкості другого порядку k_{OH^-} ($\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$) здійснювали за концентраційною залежністю:

$$k'_{\text{OH}^-} = k_{\text{OH}^-} [\text{KOH}], \quad (12)$$

де $[\text{KOH}]$, M^{-1} – концентрація лугу.

Значення k_{OH^-} для умов 1 – 3 (рис. 13) наведені в табл. 9 та в межах похибки експерименту збігаються для всіх досліджених систем (табл. 9, № 1 – 3). Мінімальні значення відрізка, що відсікається по осі ординат, свідчить про незначний внесок можливого процесу нейтрального гідролізу MP в загальну швидкість витрачання субстрату. Константа другого порядку цього процесу становить не більше $2 \times 10^{-6} \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$, що практично не позначається на швидкості реакції розкладання MP.

Константи швидкості другого порядку $k_{\text{HO}_2^-}$, ($\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$) пергідролізу MP, розраховані за рівнянням (13) з концентраційних залежностей (рис. 14) мають близькі значення (табл. 9, № 4, 5) та істотно не залежать від природи джерела H_2O_2 .

$$k'_{\text{HO}_2^-} = k_{\text{HO}_2^-} [\text{HO}_2^-]_0 \quad (13)$$

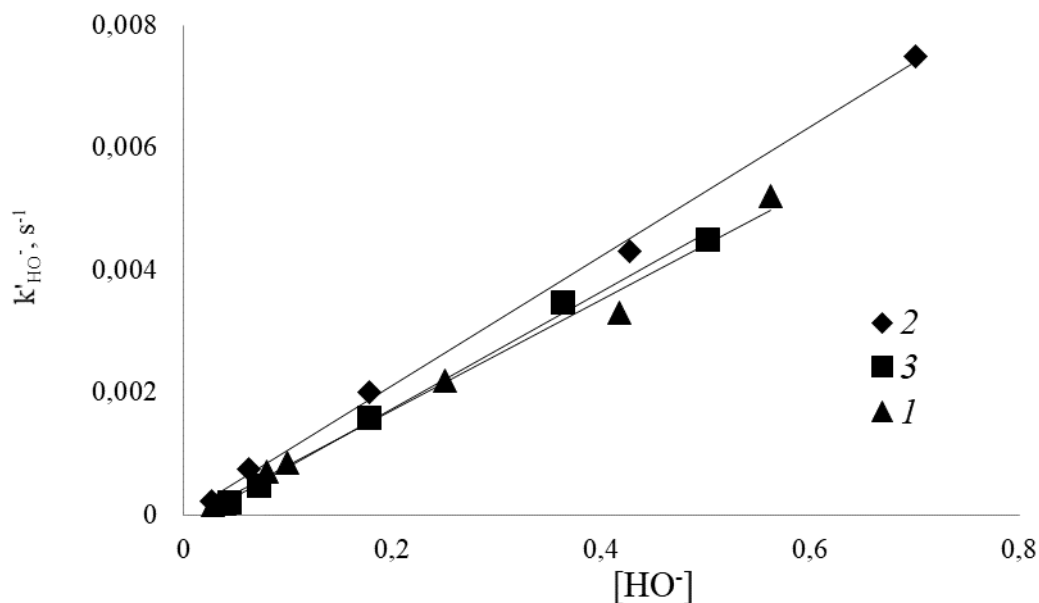


Рисунок 13 – Залежність спостережуваних констант швидкості (k'_{HO^-}) лужного гідролізу МР від концентрації гідроксид-іонів ($[\text{HO}^-]$) у водних розчинах: 1 – HO^- ; 2 – $\text{HO}^-/(\text{B}(\text{OH})_3)$; 3 – $\text{HO}^-/\text{NH}_4\text{HCO}_3$; $[\text{NH}_4\text{HCO}_3] = [\text{B}(\text{OH})_3] = 0,2 \text{ M}^{-1}$; $25 \text{ }^\circ\text{C}$

Зроблено висновок, що взаємодія аніонів HO^- і HOO^- перебігає за механізмом $\text{S}_{\text{N}}2$. В обох випадках спостерігається залежність в координатах « k'_{HOO^-} (k'_{HO^-}) – $[\text{HOO}^-]$ ($[\text{HO}^-]$)» з високим ступенем кореляції. Крім того, для реакції пергідролізу МР в системі (I)/ HO^- спостерігається значний α -ефект ($\alpha = 92 - 101$, № 4 і 5, табл. 9), що перевищує аналогічне значення для параоксону ($\alpha = 54 - 58$, № 7 і 8, табл. 9).

Таблиця 9 – Константи швидкості другого порядку гідролізу (k_{HO^-}) та пергідролізу (k_{HOO^-}) метилпаратіону та параоксону у воді, $25 \text{ }^\circ\text{C}$

№	Нуклеофіл	$k_{\text{HO}^-} \cdot 10^3, (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$	$k_{\text{HOO}^-}, (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$	$\alpha = k_{\text{HOO}^-}/k_{\text{HO}^-}$	pK_a
Метилпаратіон					
1	HO^-	$8,90 \pm 0,34$			
2	$\text{HO}^-/(\text{B}(\text{OH})_3)$	$10,0 \pm 0,7$			
3	$\text{HO}^-/\text{NH}_4\text{HCO}_3$	$9,62 \pm 0,76$			
4	$\text{H}_2\text{O}_2/\text{HO}^-$		895 ± 45	101	11,49
5	(I)/ HO^-		818 ± 67	92	11,67
Параоксон					
6	HO^-	10,0			11,60
7	$\text{H}_2\text{O}_2/\text{HO}^-$		580	58	
8	(I)/ HO^-		540	54	

При спільній присутності в розчині пероксиду водню і борної кислоти в широкій області рН (6 – 14) відбувається утворення пероксоаніонів:

монопероксоборату – $\text{V}(\text{OH})_3(\text{OOH})^-$ (MPB) та дипероксоборату – $\text{V}(\text{OH})_2(\text{OOH})_2^-$ (DPB), відповідно до рівнянь:

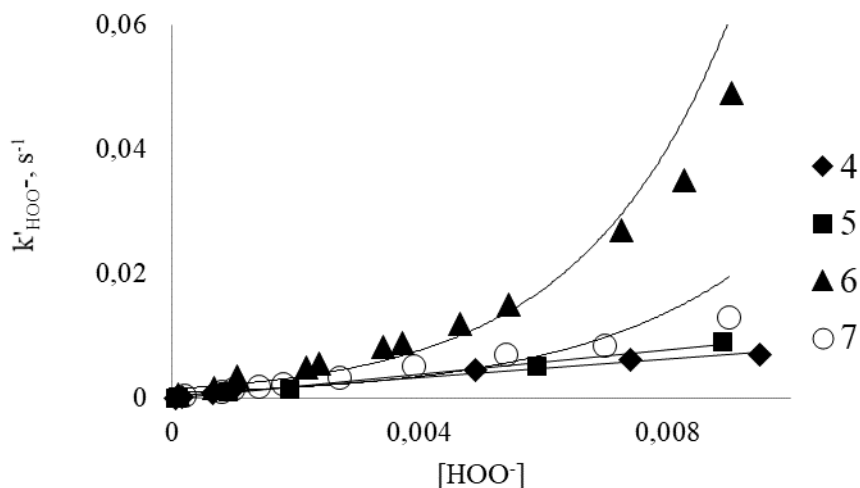
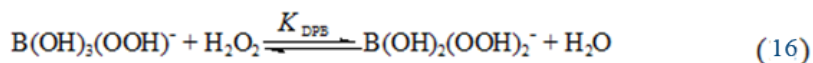
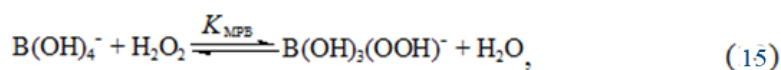
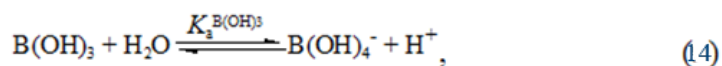


Рисунок 14 – Залежність спостережуваних констант швидкості (k'_{HOO^-}) пергідроліза МР від концентрації пероксид-аніону ($[\text{HOO}^-]$) у водних розчинах: 4 – $\text{H}_2\text{O}_2/\text{HO}^-$; 5 – $(\text{I})/\text{HO}^-$; 6 – $(\text{I})/\text{HO}^-/\text{V}(\text{OH})_3$; 7 – $(\text{I})/\text{HO}^-/\text{NH}_4\text{HCO}_3$; $[\text{H}_2\text{O}_2]_0 = 0,02$ М; $[\text{V}(\text{OH})_3]_0 = [\text{NH}_4\text{HCO}_3]_0 = 0,2$ М; 25°C

В умовах максимального накопичення аніонів – $\text{V}(\text{OH})_3(\text{OOH})^-$ та $\text{V}(\text{OH})_2(\text{OOH})_2^-$ (рН 10) спостерігається істотне прискорення нуклеофільного заміщення в присутності $\text{V}(\text{OH})_3$ в порівнянні зі швидкістю заміщення HOO^- -аніоном: k_{H} каталітичного процесу в приблизно в 5 разів перевищує k'_{HOO^-} некаталітичної реакції.

Такий характер залежності узгоджується з динамікою накопичення активних пероксоаніонів $\text{V}(\text{OH})_3(\text{OOH})^-$ та $\text{V}(\text{OH})_2(\text{OOH})_2^-$ при варіюванні рН розчину, яка представлена в табл. 10. Розрахунки концентрацій аніонів були зроблені для концентраційних умов $[\text{CO}(\text{NH}_2)_2\text{H}_2\text{O}_2]_0 = 0,02 \text{ M}^{-1}$; $[\text{V}(\text{OH})_3]_0 = 0,2 \text{ M}^{-1}$.

Показано, що співвідношення пероксоборатів, що утворюються, залежить від співвідношення вихідних концентрацій $\text{V}(\text{OH})_3$, H_2O_2 та рН середовища.

Встановлено, що α -ефект HOO^- – аніону в реакції пергіролізу МР, який оцінюється як відношення $k_{\text{HOO}^-}/k_{\text{HO}^-}$, становить близько 100 (табл. 9, № 4, 5). Це означає, що HOO^- – аніон в 100 разів більше реакційноздатний, ніж OH^- – аніон. Хоча $\text{p}K_{\text{a}}$ першого з них майже на 4 одиниці менше $\text{p}K_{\text{a}}$ другого.

Таким чином, HOO^- – аніон проявляє аномальну реакційну здатність по відношенню до електрофільних субстратів. Явище супернуклеофільності (більш високої нуклеофільної реактивності, ніж це можна передбачити відповідно до його основності) HOO^- – аніону є відомим й достатньо вивченим. Але механізм цього явища вивчено недостатньо. Зроблено припущення, що поляризуємість ненасичених

зв'язків біля електрофільного центру є важливим фактором, що відповідає за величину α -ефекту.

Таблиця 10 – Внесок маршрутів з HOO^- ($k_{\text{HOO}^-[\text{HOO}^-]}$), МРВ ($k_{\text{МРВ}}$ [МРВ]), ДРВ ($k_{\text{ДРВ}}$ [ДРВ]) в загальну швидкість розкладання МР ($k_{\text{н}}$) у воді, 25 ° С

pH	$k_{\text{н}} 10^2,$ s^{-1}	$k_{\text{HOO}^-[\text{HOO}^-]}$ $10^2, \text{s}^{-1}$	$k_{\text{МРВ}}$ [МРВ] $10^2, \text{s}^{-1}$	$k_{\text{ДРВ}}$ [ДРВ] $10^2, \text{s}^{-1}$
9,15	0,051	0,009	0,005	0,031
9,34	0,162	0,061	0,01	0,072
9,66	0,341	0,094	0,022	0,201
9,7	0,497	0,195	0,031	0,251
9,86	0,560	0,213	0,037	0,299
9,9	0,827	0,306	0,05	0,445
10	0,884	0,335	0,056	0,467
10,07	1,21	0,419	0,072	0,597
10,2	1,54	0,492	0,12	0,834
10,26	2,77	0,654	0,231	1,86
10,3	3,59	0,745	0,211	2,20

Наступним кроком розвідок у напрямку дослідження оптимальних механізмів інактивації фосфорорганічних субстратів (ФОС) стало вивчення кінетики деструкції метилпаратіону з використанням організованих нанорозмірних систем – міцелярних розчинів. У них відбувається концентрування реагентів на кордоні розділу між міцелярною фазою (масляної краплею) і водою. Додатково створюються сприятливі умови для нуклеофільної атаки на електрофільні центри ФОС. Для визначення оптимальної концентрації детергенту, при якій швидкість реакції гідролізу метилпаратіону в умовах міцелярного каталізу є найбільшою, проведено дослідження залежності величин констант швидкості першого порядку від концентрації цетилпіридиній хлориду (ЦПХ) (рис. 15).

Визначені середні значення констант швидкості реакції другого порядку $k_{\text{н}}^2$ для досліджуваних систем інактивації метилпаратіону склали: для системи деконтамінації ЦПХ/ H_2O_2 / H_2O – $0,07 \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$, для системи деконтамінації $\text{V}(\text{OH})_3$ /ЦПХ/ H_2O_2 / H_2O – $0,17 \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$, для системи деконтамінації NH_4HCO_3 /ЦПХ/ H_2O_2 / H_2O – $0,09 \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$, для системи деконтамінації пероксосолюват карбонату натрію/ЦПХ/ H_2O – $0,08 \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$, відповідно.

Показано, що перебіг реакції відбувається значно швидше при додаванні у якості активатора борної кислоти. Запропоновано представлену систему деконтамінації як оптимальну з наступним складом: цетилпіридинію хлорид, H_2O_2 , вода, борна кислота, pH=12 (KOH).

Розроблено систему деконтамінації з покращеними реологічними властивостями за рахунок введення в систему $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}$ полімеру ПВП К-25. Показано, що величина константи спостережної першого порядку $k_{\text{н}}^1$ для цієї системи деконтамінації достовірно не відрізняється ($p > 0,05$) від відповідної константи лужного гідролізу метилпаратіону: $0,00488 \pm 0,00101 \text{ c}^{-1}$ та $0,00388 \pm 0,00013 \text{ c}^{-1}$ відповідно.

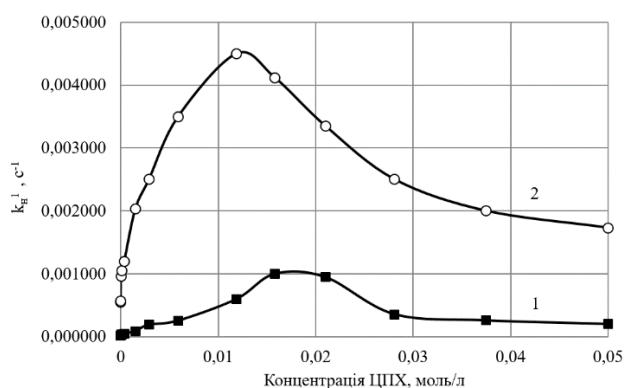


Рисунок 15 – Залежність величин констант швидкості першого порядку k_n^1 (1/с) від концентрації ЦПХ (моль/л): 1 – k_n^1 (OH^-); 2 – k_n^1 (HOO^-).

є аналогом нервово-паралітичних отрут і пестицидів фосфорорганічної природи.

Як основний дегазуючий агент було досліджено пероксид водню H_2O_2 . Для посилення окисних властивостей H_2O_2 використовували активацію гідрокарбонатом амонію NH_4HCO_3 або борною кислотою $\text{B}(\text{OH})_3$. В якості детергенту в мицелярних розчинах, мікроемульсіях і водно-спиртових сумішах застосовували катіонний цетилтриметиламоній бромід (ЦТАБ).

Дослідження токсичності проводилося методом *in silico* за допомогою віртуального скринінгу в сервісі прогнозування спектра активності речовин (Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS)), який базується на алгоритмі загального необмеженого взаємозв'язку між структурою та активністю (General Unrestricted Structure-Activity Relationships (GUSAR)).

В даному порівняльному дослідженні вивчено токсикологічні характеристики хімічних речовин, що входять до складу пропонуваніх базових реакційних середовищ деконтамінації пестицидів і АФІ фосфорорганічної природи. Пероксид водню є компонентом кожного середовища, з цієї причини його токсикологічні характеристики не розглядалися.

Таблиця 11 – Склад реакційного середовища деконтамінації ФОС (% мас.).

№	Середовище деконтамінації	Вода	ЦТАБ	i-Пропанол	n-Бутанол	Етилен-гліколь	Гексан
1	Вода	100					
2	Вода/спирт	74,8		25,2			
3		74,7			25,3 ¹⁾		
4		67,7				32,3	
5	Вода/спирт/детергент	70	5	25			
6		68,8	1,8			29,4	
7	Мицелярний розчин	99,73-99,45	0,27-0,55				
8	Мікроемульсія	88	5		5		2

Примітка: ¹⁾ Використано трет-бутиловий спирт

В підрозділі 6.2 представлено результати порівняльного *in silico* дослідження ендотоксичності та екзотоксичності при використанні систем деконтамінації фосфорорганічних екотоксикантів на основі пероксиду водню: мікроемульсій (МЕ), мицел різної природи, водно-спиртових сумішей у присутності і відсутності детергенту.

Склад вивчених реакційних середовищ деконтамінації ФОС представлено у табл. 11. Як модельний субстрат було вивчено параоксон, який

Присутність катіонного детергенту (ЦТАБ) в активованих середовищах підвищує дегазуючу ефективність системи. Крім того, міцелярні і водно-спиртові детергентні суміші особливо в присутності сольових активаторів значно підвищують розчинність субстратів, що є однією з основних переваг цих реакційних середовищ при створенні рецептур нуклеофільно-окисної дії для руйнування екотоксикантів. Найефективнішою універсальною системою дегазації на основі пероксиду є міцелярний розчин ЦТАБ в присутності $V(OH)_3$, де спостерігається найбільша реакційна здатність аніонів в нуклеофільних процесах при високому значенні константи зв'язування K_S міцелами ЦТАБ.

Незважаючи на всю привабливість МЕ як середовищ з високою сольобілізуючою здатністю, здійснення в них окисно-нуклеофільних процесів не позбавлене ряду недоліків. По-перше, МЕ, як правило, є багатокомпонентними системами при обов'язковій присутності в мікроемульсійному середовищі масла, в ролі якого виступають токсичні органічні розчинники, що істотно знижує екологічну безпеку реакційного середовища. По-друге, і окисні, і нуклеофільні реакції в МЕ протікають з більш низькими швидкостями, ніж аналогічні процеси у водних, водно-спиртових і міцелярних системах.

Зроблено висновок на базі аналізу результатів *in silico* розрахунку ендо- та екзотоксичності компонентів реакційних середовищ деконтамінації пестицидів і АФІ фосфорорганічної природи, що кращими з точки зору екологічної безпеки є двокомпонентні системи на основі міцелярного розчину і сумішей вода / спирт в порівнянні з трикомпонентними на основі мікроемульсій і композицій вода / спирт / детергент. У той же час, міцелярні системи, що містять пероксид водню, катіонний детергент і активатор, в області низьких значень рН (8-9) забезпечують високу ступінь сольобілізації субстрату, підвищують реакційну здатність окислювачів і нуклеофілів (в порівнянні з водними розчинами), прості в приготуванні. Перераховані обставини дають підстави розглядати двокомпонентні міцелярні середовища як перспективні складові для руйнування екотоксичних фосфорорганічних сполук по окислювально-нуклеофільному механізму.

Досліджено токсикологічні характеристики продуктів деконтамінації модельних фосфорорганічних сполук. Результати розрахунку токсикологічних характеристик модельних ФОС та продуктів їх деградації в обраній системі деконтамінації представлено в табл. 12.

Дані табл. 12 свідчать, що при використанні системи деконтамінації ФОС складу цетилпіридинію хлорид, H_2O_2 , вода, борна кислота, рН=12 (KOH) у випадку параоксону, метилпаратіону, арміну та нібуфіну спостерігається зниження класу небезпеки при переході від вихідної речовини до продуктів деконтамінації.

Зроблено висновок, що параоксон, метилпаратіон, армін та нібуфін доцільно розщеплювати в досліджуваній системі деконтамінації у зв'язку з меншою токсичністю продуктів деконтамінації порівняно з фосфорорганічною речовиною.

В той же час, утилізація хлорофосу в запропонованій системі менш доцільна, оскільки продукти деконтамінації мають той же клас небезпеки, що і вихідна речовина. Є можливість оптимізувати систему деконтамінації, наприклад за рахунок зміни показника рН.

Таблиця 12 – Токсикологічні характеристики модельних ФОС та продуктів їх деградації в системі цетилпіридинію хлорид, H_2O_2 , вода, борна кислота, $pH=12$ (KOH)

Інгредієнт	Клас небезпеки	Індекс токсичності, K_i	Індекс небезпеки продуктів деградації ФОС, K_{Σ}
Параоксон	I	0,730	
Продукти деградації параоксону	III		3,924
Метилпаратіон	II	1,400	
Продукти деградації метилпаратіону	III		2,393
Хлорофос	I	1,067	
Продукти деградації хлорофосу	I		0,521
Актеллік	II	1,692	
Продукти деградації актелліку	II		2,575 [†]
Гліфосат	II	1,660	
Продукти деградації гліфосату	II		1,600
Азаметіофос	II	2,313	
Продукти деградації азаметіофосу	II		2,650
Армін	I	0,850	
Продукти деградації арміну	II		1,450 [†]
Гліцифон	II	1,440	
Продукти деградації гліцифону	II		1,650 [†]
Нібуфін	II	1,944	
Продукти деградації нібуфіну	III		3,640 [†]

Примітка: [†] розрахунок потребує уточнення в зв'язку зі складністю ідентифікації всіх продуктів деконтамінації.

Зв даними дослідження у випадку актелліку, гліфосату, азаметіофосу та гліцифону за даними дослідження клас небезпеки продуктів деструкції не змінюється в порівнянні з вихідною речовиною.

Для більш адекватного визначення ефективності деконтамінації з точки зору отримання продуктів руйнування ФОС, які будуть володіти меншим токсичним впливом на організм людини, ніж вихідна речовина, розроблено новий метод інтегральної оцінки ефективності системи знезараження на основі аналізу кінетики інгібування бутирилхолінестерази сироватки крові людини в умовах *ex vivo*. На прикладі модельної речовини параоксону встановлено, що продукти лужного гідролізу параоксону майже в 85 разів є менш ефективним інгібітором бутирилхолінестерази сироватки крові людини, ніж параоксон: $IC_{50} = 0,0426 \pm 0,0030$ мкМ для параоксону, $IC_{50} = 3,62 \pm 0,13$ мкМ для продуктів лужного гідролізу параоксону.

Зроблено висновок, що розроблений метод можна вважати перспективним кількісним способом оцінки ефективності методу деконтамінації токсичних фосфорорганічних сполук з точки зору впливу на організм людини продуктів

розщеплення.

Підрозділ 6.3 присвячено способу виготовлення твердих деконтамінаційних систем на основі пероксиду водню, дослідженню кінетики їх розчинення у воді та моделюванню очищення технологічного обладнання фармацевтичного виробництва.

Показано, що міцелярна система деконтамінації фосфорорганічних АФІ на основі ЦПХ, перекису водню, КОН та борної кислоти є високоефективною з точки зору швидкості приготування робочого розчину миючого засобу. Така система проста в приготуванні та екологічно безпечна. Такі саме характеристики має і модифікована система деконтамінації з введеним до складу ПВП К-25.

Надана оцінка внутрішнім ризикам для якості виробничої ділянки при виробництві лікарського засобу у формі очних крапель на основі ФОС в якості моделі.

Зроблено висновок, що використання модельного миючого засобу на основі розробленої системи міцелярної інактивації для очищення технологічного обладнання від залишків АФІ фосфорорганічної природи дозволить підвищити якість та скоротити витрати часу при виконанні стандартних операційних процедур очищення. Такий позитивний ефект обумовлений відповідним складом миючого засобу, який націлено безпосередньо на руйнування молекул ФОС. Висока ефективність засобу базується на використанні міцелярної каталітичної системи та застосуванні активатору.

Розроблено методику та проведено випробування міцелярної системи дегазації для індивідуальної деконтамінації модельних ФОС на різних видах поверхонь. Встановлено, що швидкість деконтамінації в запропонованій системі є вищою або не поступається швидкості в відомих комерційних системах. Показано можливість застосування хімічно модифікованих наноглин в якості компонента деконтамінаційних сумішей. Встановлено ефект прискорення деградації ФОС в таких системах в порівнянні зі звичайними гомогенними міцелярними системами.

Сьомий розділ присвячено дослідженням можливості використання полімерних нанокompatитів з модифікованими наноглинами у складі, в тому числі наносріблом, в якості інтумесцентних покриттів на пожежонебезпечних ділянках фармацевтичних підприємств.

В *підрозділі 7.1* розглянуто термічні та вогнезахисні властивості нанокompatитів співполімеру етилену з вінілацетатом. Синтезовано нанокompatити співполімера етилену з вінілацетатом (EVA) з монтморилонітом (ММТ), терморозширеним графітом (EG) та досліджено структуру, фізико-хімічні та термічні властивості. Методами ІЧ-спектроскопії та рентгенофазового аналізу встановлено, що нанокompatити EVA з монтморилонітом та графітом, отримані в розчині та розплаві, мають ідентичну структуру.

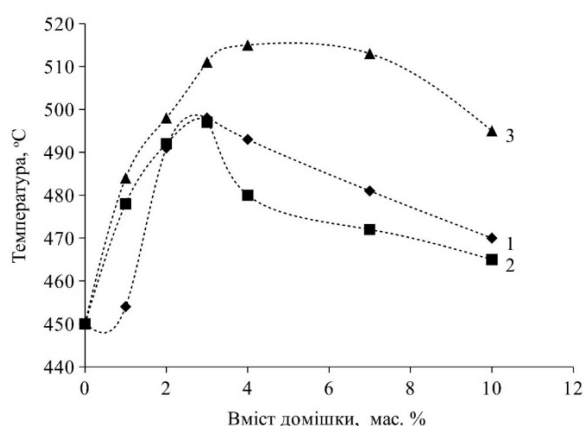
Досліджена термоокислювальна деструкція співполімеру EVA та нанокompatитів на його основі в інтервалі температур 100–700 °С. Доведено, що наноглина та графіт у складі нанокompatитів підвищують теплові характеристики вихідних полімерів. Термічна стабільність досліджених сполук підвищується у ряду: полімер < полімер-EG < полімер-ММТ < полімер-ММТ-EG. Показано, що присутність в полімерній матриці наночастинок знижує швидкість термічного розпаду EVA при температурі вище за 450 °С та підвищує масу коксового залишку після температури початку деструкції вихідного співполімеру EVA – 250 °С. Встановлено синергічну дію суміші ММТ/EG на процесі

уповільнення термічної деградації співполімера EVA.

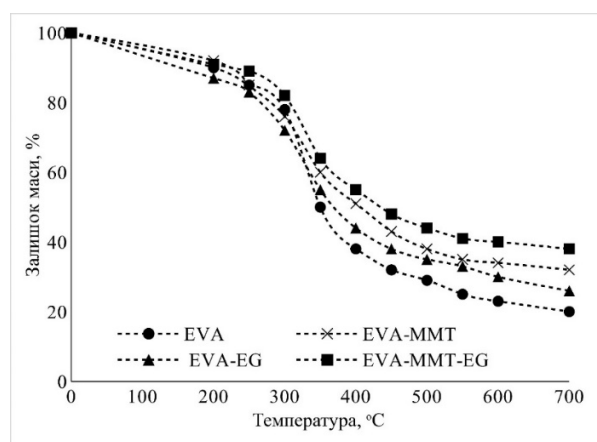
Показано, що присутність нанодомішок у системі (MMT, EG чи суміші) зсуває окислювальне розкладання EVA у більш високотемпературну область. Значення цих зсувів не є значними – 10–25 °С, але свідчать про зміну хімічних механізмів розкладання полімеру. Ця обставина може відіграти значну роль при заміні в інтумесцентній системі полімер EVA на відповідний наноккомпозит.

Залежність температури максимальної втрати ваги наноккомпозитів EVA від вмісту нанодомішки представлено на рис. 16.

Показано, що заміна в інтумесцентній композиції (ІК) співполімера EVA на наноккомпозит EVA-MMT-EG-I збільшує масу коксового залишку у 2 рази при 700 °С. В області температур вище 400 °С значення маси коксового залишку підвищуються у ряду: EVA < EVA-EG-I < EVA-MMT-I < EVA-MMT-EG-I (рис. 17).



Рисунки 16 – Залежність температури максимальної втрати ваги наноккомпозитів EVA від вмісту домішки: 1 – EVA-MMT-I; 2 – EVA-EG-I; 3 – EVA-MMT-EG-I



Рисунки 17 – Залежність маси коксового залишку (m , %) інтумесцентних композицій при варіюванні наноккомпозиту від температури T (°С)

Вивчено вплив графіту та органомодифікованого монтморилоніту у складі наноккомпозитів EVA на термодеструкцію інтумесцентної системи поліфосфат амонію/меламін/пентаеритрит. Встановлена синергічна дія суміші наночастинок глини та графіту в гібридному наноккомпозиті. Синергізм полягає у підвищенні межі вогнестійкості металевих конструкцій майже на 20 % в порівнянні з покриттям, що містить наноккомпозит полімер/наноглина чи полімер/нанографіт (рис. 18).

На основі отриманих результатів розроблено інтумесцентну основу вогнезахисної фарби для сталевих конструкцій, яка рекомендується до застосування для підвищення межі вогнестійкості металу.

Підрозділ 7.2 присвячений дослідженню впливу наносрібла на антибактеріальні покриття протипожежного призначення для фармацевтичних підприємств. Визначена стійкість інтумесцентних покриттів складу поліфосфат амонію/пентаеритрит/меламін/EVA/ оксид титану з домішками монтморилоніту, модифікованого гуанідиновими та четвертинними амонієвими катіонами, а також іонами срібла, по відношенню до цвілевих і деревофарбувальних грибів.

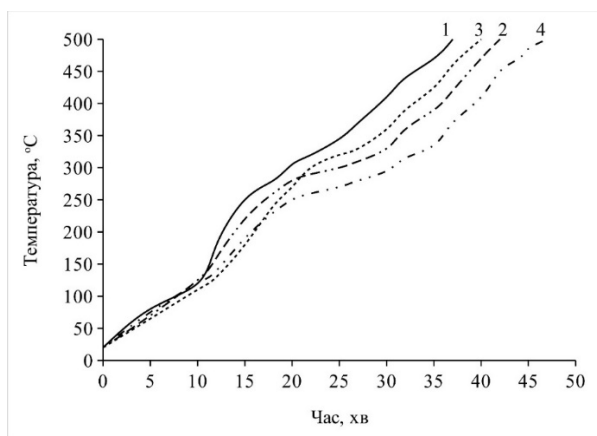


Рисунок 18 – Залежність температури металевієї пластини (T , °C), захищеної інтумесцентним покриттям APP/MA/PER/TiO₂/полімер, від часу дії полум'я: 1 – EVA; 2 – EVA-EG-I; 3 – EVA-MMT-I; 4 – EVA-MMT-EG-I

MMT, ЦТА-MMT, ПГМГ-MMT та Ag-MMT, за ГОСТ 16363. Показано, що домішки наноглин в водні інтумесцентні фарби знижують температуру димових газів та переводять деревину у I групу вогнезахисної ефективності. Зроблено висновок щодо рекомендації внесення суміші (ПГМГ-MMT+Ag-MMT) в рецептури інтумесцентних фарб, як ефективної антибактеріальної домішки, що має знезаражувальну дію по відношенню до грампозитивних, грамнегативних бактерій та цвілевих грибів.

ВИСНОВКИ

1. В дисертаційній роботі вирішено важливу науково-технічну проблему комплексного використання технологій полімерних композиційних матеріалів у виробництві геріатричних лікарських засобів із забезпеченням утилізації токсичних відходів, санітарних та протипожежних норм у виробничих приміщеннях. Це створює основу для впровадження принципів ощадливого виробництва на всіх етапах життєвого циклу геріатричного лікарського засобу від фармацевтичної розробки до виробництва.
2. Вперше реалізовано технологічні процеси: одержання полімерних композиційних матеріалів у вигляді твердих дисперсних систем флавоноїда гесперидина, що суттєво підвищило його біодоступність; створення *in situ* високоефективних систем деконтамінації залишків фосфорорганічних активних фармацевтичних інгредієнтів у технологічному обладнанні фармацевтичних підприємств; створення високоефективних інтумесцентних покриттів з протицвільовими властивостями.
3. Вперше розроблено склад та спосіб отримання геріатричної фармацевтичної композиції на основі твердої дисперсної системи гесперидину з фармацевтично прийнятними полімерами та поверхнево-активними речовинами з поліпшеними параметрами специфічної плейотропної фармакологічної активності, біодоступності та зниженими ефектом поліпрагмазії і токсичної дії, призначеної для лікування нейродегенеративних захворювань.
4. Показано ефекти впливу молекулярної маси полівінілпіролідону у складі полімерної ТДС гесперидину і температури на розчинність у воді гесперидину, що

Показано, що застосування монтморилоніту, модифікованого іонами срібла та гуанідиновим катіоном підвищує клас біоцидної ефективності покриття від «не ефективного» до «ефективного». Встановлено, що суміш Ag-монтморилоніту та ПГМГ-монтморилоніту проявляє синергічну дію проти цвілевих і деревофарбувальних грибів та забезпечує клас біоцидної ефективності покриття «високо ефективний». Проведено натурні вогневі випробування інтумесцентних фарб для деревини складу поліфосфат амонію/пентаеритрит/меламін/співполі мер ЕВА/оксид титану, які містять Na-

пов'язано з кількістю функціональних груп у молекулі полімера, які приймають участь в утворенні водневих зв'язків. Максимальне значення підвищення розчинності *Hes* спостерігається в системі з ПВП К-25 та ЦПХ – у 42,7 рази. Показано, що солюбілізація *Hes* в присутності полімеру відбувається у сприятливих термодинамічних умовах. Збільшення концентрації полімеру та температури проведення реакції сприяють кращому перебігу реакції утворення міжмолекулярних комплексів. Встановлено, що процес утворення міжмолекулярних комплексів має спонтанний характер при обраних температурах та є ендотермічним. Показано, що утворення комплексів між *Hes* та допоміжними речовинами відбувається при руйнуванні водної сольватної оболонки молекул.

5. Показано, що нейтральне середовище товстого кишечника в організмі людини буде цільовим місцем вивільнення *Hes* з ТДС. Виявлено ефект збереження біологічної активності гесперидину у складі полімерної ТДС *Hes* у порівнянні з чистим АФІ. Встановлено, що *Hes*, який входить до складу комплексу з високомолекулярною полімерною та поверхнево-активною речовинами, зазнає меншого руйнівного впливу ферментів сироватки крові людини, ніж *Hes* у чистому вигляді.

6. Доведено відсутність хімічних взаємодій (хімічну сумісність) компонентів полімерної ТДС гесперидину та стабільність системи в умовах випробування. Зроблено висновок, що при розробці складу фармацевтичної композиції на основі полімерної ТДС гесперидину здійснено раціональний підбір допоміжних речовин та технології виготовлення ТДС.

7. Методом оптичної мікроскопії показано, що отримана полімерна ТДС гесперидину має аморфну структуру, частинки якої є ізометричними, що сприяє кращому розчиненню завдяки збільшенню площі поверхні частинок. Доведено з використанням методу FTIR спектроскопії факт утворення комплексів ПВП К-25 + *Hes* переважно за рахунок водневих зв'язків. При цьому утворені комплекси характеризуються збільшенням кількості водневих зв'язків більше ніж на третину в порівнянні з компонентами полімерної композиційної системи.

8. Вперше встановлено, що полімерна ТДС гесперидину інгібує бутирилхолінестеразу сироватки крові людини за змішаним (частковим) механізмом. Показано, що ТДС гесперидину майже в 19 раз є більш ефективним інгібітором бутирилхолінестерази сироватки крові людини, ніж гесперидин (за показником IC_{50}). Це свідчить не тільки про збереження специфічної біологічної активності гесперидину у складі полімерної ТДС, а й про збільшення інгібуючих властивостей по відношенню до бутирилхолінестерази сироватки крові людини. Зроблено висновок про невисокий рівень ендо- та екзотоксичності полімерного композиційного матеріалу з гесперидином, а також визначено сайти метаболізму АФІ для цитохромів P450 *in silico*.

9. На основі експериментальних даних розроблено ескізний GMP проект виробництва нового лікарського засобу для лікування нейродегенеративних захворювань на основі ТДС гесперидину. Складено базовий опис технологічного процесу для отримання якісного лікарського засобу. Розроблено відповідну технологічну схему виробництва модельного лікарського засобу у формі капсул. Виконано аналіз ризиків для якості модельного лікарського засобу в технологічному процесі його виробництва.

10. Розроблено наукові основи моделювання наноструктурних екологічних систем деконтамінації шляхом дослідження реакційної здатності цільових фосфорорганічних ефірів у реакціях нуклеофільного заміщення пероксид-аніоном та його активованими формами з визначенням ендо- та екзотоксичності, ефектів біоаккумуляції фосфорорганічних токсичних речовин та продуктів їх розпаду. Показано ефект позитивного стабілізуючого впливу полівінілпіролідону на фізико-хімічні показники робочого розчину деконтамінації при введенні його до складу деконтамінаційної системи. Визначено оптимальну систему деконтамінації фосфорорганічних субстратів-екотоксикантів на основі лужного водного розчину цетилпіридиній хлориду як міцелоутворювача, твердого джерела пероксиду водню як нуклеофілу та борної кислоти – активатора пероксиду водню. Показано, що введення у склад системи деконтамінації полівінілпіролідону підвищує термін зберігання готового розчину без втрати деконтамінаційної активності, значно полегшує нанесення композиції на гідрофобні поверхні, знижує ризик опіків шкірних покривів працівників.

11. Вперше встановлено супернуклеофільну реакційну здатність пероксокарбонат- та пероксоборат аніонів по відношенню до метилпаратіону, як модельної речовини деконтамінації ФОС. Зроблено висновок, що активація пероксиду водню гідрокарбонатом амонію та борною кислотою може розглядатися як новий підхід до створення м'яких екологічних систем деконтамінації нуклеофільно-окиснювальної дії. Показано, що пероксид-аніон в реакції з метилпаратіоном проявляє значний α -ефект завдяки поляризованості ненасиченого зв'язку біля електрофільного атому фосфору.

12. Теоретично доведено за даними *in silico* експерименту, що кращими з точки зору екологічної безпеки є системи деконтамінації на основі пероксиду водню та міцелярного розчину, а також суміші вода / спирт в порівнянні з мікроемульсіями складу вода / спирт / детергент. Вперше розроблено інноваційну методологію руйнування субстратів-екотоксикантів з визначенням *in silico* ендо- та екзотоксичності за результатами QSAR аналізу токсикологічного впливу на модельні організми, а також потенційної біоаккумуляції основних хімічних речовин, які присутні як інтермедіати чи кінцеві продукти, протягом реалізації основних хімічних взаємодій. Вперше запропоновано методику експериментальної кількісної комплексної оцінки токсикологічної небезпеки та ефективності систем деконтамінації фосфорорганічних екотоксикантів та продуктів їх розкладання на основі вивчення кінетики інгібування бутирилхолінестерази сироватки крові людини в умовах *ex vivo*.

13. Розроблено методику та проведено випробування міцелярної системи дегазації для індивідуальної деконтамінації модельних ФОС на різних видах поверхонь. Встановлено, що швидкість деконтамінації в запропонованій системі є вищою або не поступається швидкості в відомих комерційних системах. При цьому запропонована система на основі твердого джерела пероксиду водню має переваги з точки зору екологічної безпеки, технологічності, стабільності. Показано, що використання модельного миючого засобу на основі розробленої системи міцелярної інактивації для очищення технологічного обладнання від залишків АФІ фосфорорганічної природи дозволить підвищити якість та скоротити витрати часу при виконанні стандартних операційних процедур очищення.

14. Встановлено, що використання нанокompозитів замість співполімеру EVA у складі інтумесцентних композицій APP/MA/PE/TiO₂ позитивно впливає на формування коксового шару у інтервалі температур 400–600 °C та підвищує масу коксового залишку у 2 рази при 700 °C. Визначено, що одночасна присутність наноглини та графіту у гібридному нанокompозиті EVA-ММТ-EG проявляє синергічну дію. Показано, що інтумесцентна фарба, яка містить у своєму складі нанокompозит EVA-ММТ-EG забезпечує підвищення межі вогнестійкості металу майже на 20 % в порівнянні з фарбою, яка містить співполімер EVA. Показано, що застосування монтморилоніту, модифікованого іонами срібла та гуанідиновим катіоном підвищує клас біоцидної ефективності покриття від «неефективного» до «ефективного».

15. Впроваджено лабораторні технології розробки твердих дисперсних систем гесперидину, методу кількісної комплексної оцінки токсикологічної небезпеки та ефективності систем деконтамінації фосфорорганічних екотоксикантів та продуктів їх розкладання, міцелярну систему дегазації для індивідуальної деконтамінації ФОС в науково-виробничий процес фармацевтичного та хімічного підприємств, науково-дослідного інституту хімічного профілю. Це дозволить у рамках філософії ощадливого виробництва прискорити процес розробки нових лікарських засобів з поліпшеною біодоступністю, знизити їх собівартість та кінцеву ціну для українського споживача, розширити спектр доступних ліків геріатричної групи для лікування нейродегенеративних захворювань.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. The effect of organoclays on the fire-proof efficiency of intumescent coatings / L. Vakhitova, V. Drizhd, N. Taran, K. Kalafat, **V. Bessarabov** // Eastern-European Journal of Enterprise technologies. – 2016. – Vol. 6, No 10 (84). – P. 19-24. **Scopus**
2. Development of micellar system for the decontamination of organophosphorus compounds to clean technological equipment / **V. Bessarabov**, L. Vakhitova, G. Kuzmina, G. Zagoriy, O. Baula // Eastern-European Journal of Enterprise Technologies.– 2017.– No 1/6 (85) – P.42-49. **Scopus**
3. Examining the effect of nanosilver on the antibacterial fire-retardant coatings for pharmaceutical enterprises / L. Vakhitova, **V. Bessarabov**, K. Kalafat, V. Drizhd, G. Zagoriy // Eastern-European Journal of Enterprise technologies.– 2017. – Vol. 4, No 6 (88). – P. 4-9. **Scopus**
4. Characterisation of electrospun fibers made of PVA or PVAc and collagen derivative / M. Koliada, O. Ishchenko, V. Plavan, **V. Bessarabov** // Vlahna a Textil. – 2018. – Vol. 25, No2. – P. 48-51. **Scopus**
5. Development of chemical Methods for Individual Decontamination of organophosphorus compounds / L. Vakhitova, **V. Bessarabov**, N. Taran, G. Kuzmina, V. Derypara, G. Zagoriy, A. Popov // Eastern-European Journal of Enterprise technologies. – 2019. – Vol. 1/6 (98). – P. 6-14. **Scopus**
6. Development of a decontamination system for decomposin n-(phosphonomethyl)glycine / **V. Bessarabov**, V. Vasylenko, L. Vakhitova, G. Kuzmina, N. Zderko, V. Plavan, G. Zagoriy // Eastern-European Journal of Enterprise Technologies. 2019.– No 3/6 (99) .– P. 6-13. **Scopus**

7. Definition of the thermal and fire-protective properties of ethylene-vinyl acetate copolymer nanocomposites / L. Vakhitova, **V. Bessarabov**, N. Taran, A. Redko, V. Anishchenko, G. Zagoriy, A. Popov // Eastern-European Journal of Enterprise technologies. – 2019. – Vol. 1/6 (97). – P. 13-20. **Scopus**
8. Comparison of fire resistance of polymers in intumescent coatings for steel structures / K. Kalafat, N. Taran, V. Plavan, **V. Bessarabov**, G. Zagoriy, L. Vakhitova// Eastern-European Journal of Enterprise Technologies. – 2020. – Vol. 4/10(106). – P.45-54. **Scopus**
9. Формування мікрофібрилярної структури суміші поліпропілен/співполіамід у присутності наночастинок оксидів металів / Н. М. Резанова, Ю. О. Будащ, В. П. Плаван, **В. І. Бессарабов** // Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii. – 2021.– № 1.– С. 71-78. **Scopus**
10. Decontamination of methyl parathion in activated nucleophilic systems based on carbamide peroxisolvate / L. Vakhitova, **V. Bessarabov**, N. Taran, G. Kuzmina, G. Zagoriy, O. Baula, A. Popov // Eastern-European Journal of Enterprise technologies. – 2017. – Vol. 6, No 10(90). – P. 31-37. **Scopus**
11. Енергозбереження на фармацевтичному виробництві /Л. І. Леонтюк, Г. І. Кузьміна, Г. В. Тарасенко, **В. І. Бессарабов** // Вісник КНУТД. – 2014. – №5(79). – С. 48-52
12. Реакційна здатність гідропероксид аніону в системах деконтамінації фосфорорганічних сполук / **В. І. Бессарабов**, Л. М. Вахітова, Г. І. Кузьміна, О. П. Баула, Г. Г. Куришко, К. В. Матвієнко // Вісник КНУТД. – 2016. – №6 (104). – С. 93-99.
13. Використання водорозчинних полімерів для отримання плівок медичного призначення / О. В. Іщенко, Н. В. Ісак, **В. І. Бессарабов**, В. П. Плаван // Легка промисловість. – 2017. – № 1. – С. 30-33.
14. Визначення екологічних характеристик вогнезахисних інтумесцентних покриттів при додаванні наноглин/ **В. І. Бессарабов**, Л. М. Вахітова, Н. А. Таран, А. П. Прудченко, С. П. Придятько // Вісті Донецького гірничого інституту.– 2017.– № 1(40). – С. 90-100.
15. Розроблення вогнезахисного покриття для умов вуглеводневої пожежі з покращеними реологічними характеристиками / Л. М. Вахітова, Н. А. Таран., **В. І. Бессарабов** та ін. // Вісті Донецького гірничого інституту.– 2018. – № 1(42). – С. 103-115.
16. Розробка методу оцінки ефективності деконтамінації фосфорорганічних сполук / **В. І. Бессарабов**, Л. М. Вахітова, Г. І. Кузьміна, О. П. Баула, В. М. Лісовий, Н. П. Здерко // Вісник КНУТД. – 2018. – №5 (126). – С.114-122.
17. Дослідження методу очищення технологічного обладнання фармацевтичних та хімічних виробництв з використанням міцелярної системи дезактивації / В. І. Бессарабов, Л. М. Вахітова, Г. І. Кузьміна, В. Ю. Василенко // Вісник КНУТД. – 2018. –№6 (128). – С.78-85.
18. Єфімова І. В. Технології комплексоутворення в системі краун-етер – ко2 – розчинник, як один з методів отримання стабільної форми аніон-радикалу кисню/ І. В. Єфімова, О. В. Смирнова, **В. І. Бессарабов** // Вісник КНУТД. – 2019. – №6 (140) – С.134-140.

19. Розробка підходів до формування стратегії контролю трансдермальних терапевтичних систем / О. П. Баула, О. В. Іщенко, С. С. Черкас, **В. І. Бессарабов**, І. В. Ресницький // Вісник КНУТД. – 2019. – №3 (134). – С.79-87.
20. Використання полімерних композиційних матеріалів для підвищення біодоступності гесперидину / **В. І. Бессарабов**, В. П. Плаван, Г. І. Кузьміна, В. М. Лісовий, Л. М. Вахітова // Вісник КНУТД. – 2020. – № 5 (150) – С. 74-82.
21. Нанокompозиты поливинилацетата в технологии огнезащитных интумесцентных покрытий / Н. А. Таран, В. Л. Дрижд, Л. Н. Вахітова, **В. И. Бессарабов**, К. В. Калафат, А. Н. Редько, А. Ф. Попов // Хімічна промисловість України. – 2016. – № 5-6. – С. 18-21.
22. Сучасні уявлення про механізм інгібування холінестераз людини [Електронний ресурс] / Я. В. Кравчук, В. І. Бессарабов, О. В. Шелігацька, О. П. Баула, Л. М. Вахітова, Г. І. Кузьміна // Технології та дизайн. – 2017. – № 2.– Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/td_2017_2_17
23. **Бессарабов В. И.** Возможная противогриппозная эффективность некоторых активных фармацевтических ингредиентов/ **В. И. Бессарабов**, Н. П. Здерко // Геронтология. – 2013. – № 1. – С.51-59.
24. Компьютерный прогноз возможных плейотропных эффектов препарата мофф диосмин + гесперидин методами виртуальной хемогеномики [Електронний ресурс] / И. В. Шамараева, И. П. Пономарева, К. И. Прощаев, **В. И. Бессарабов** // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 4. URL: www.science-education.ru/118-13933.
25. Активация противовоспалительной системы организма при биофлавоноидной терапии хронической венозной недостаточности у людей пожилого возраста/ И.В. Шамараева, К. И. Прощаев, **В. И. Бессарабов** и др.// Геронтология. – 2014. – Т. 2, № 2. – С. 263-270.
26. Изменения в цитокиновой системе сыворотки крови пожилых пациентов, страдающих остеоартрозом /А. П. Патрухин, В. В. Кирьянова, К. И. Прощаев, **В. И. Бессарабов** // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10 (5). – С. 951-954.
27. Вплив токсичних фосфорорганічних речовин на організм людини та проблема їх знешкодження / О. П. Фокіна, М. М. Пищик, **В. І. Бессарабов**, Г. І. Кузьміна, Л. М. Вахітова, А. П. Строкань // Матеріали V Науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (Харків, 18 листопада 2016 р.).– Х.: Вид-во НФаУ, 2016. – С. 638-642.
28. Механізми токсичної дії фосфорорганічних пестицидів/ О. В. Шелігацька, **В. І. Бессарабов**, Г. Г. Куришко, Л. М. Вахітова, Н. П. Здерко, С. П. Максименко // Збірник наукових праць V Науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю "Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології" м. Харків, НФаУ, 2016 -Х. Вид-во НФаУ, 2016. – С. 692-695.
29. Вахітова Л.М. Бентонітові глини – природні антибактеріальні засоби / Л.М. Вахітова, **В.І. Бессарабов**, Н.А.Таран // Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: зб. праць X міжнародної міждисциплінарної наук.-практ. конф./ За ред. проф. Т. М. Ганича. – Ужгород: 2017. – С. 220-225.
30. Нанокompозити на основі полімерів і монтморилоніту/ Л. М. Вахітова, Н. А. Таран, В. Л. Дрижд, А. П. Прудченко, **В. І. Бессарабов** // Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи: зб. матеріалів Всеукр. Наук. Конф., 17-18 травня

- 2017 р., м. Житомир / Вид-во Житомирського держуніверситета імені Івана Франка, 2017. – С. 50-52.
31. Micellar system the decontamination of active pharmaceutical ingredients and pesticides of organophosphorus nature / **V. I. Bessarabov**, G. I. Kuzmina, V. S. Derypara, V. M. Lisovyi, I. O. Pashchenko // *KyivPharma-2017. Фармакологія та фармацевтична технологія в забезпеченні активного довголіття: збірник наукових праць III Міжнародної науково-практичної конференції / під заг. ред. В.В. Страшного–Київ: КНУТД, 2017. – С.14-18*
32. Антиоксидантні властивості флороглуцинолу в redox системі на основі аутоокиснення адреналіну / **В. І. Бессарабов**, Г. І. Кузьміна, І. А. Горюшин. М. Ю. Шинкарьова, О. П. Баула, Н. П. Здерко // *KyivPharma-2017. Фармакологія та фармацевтична технологія в забезпеченні активного довголіття: збірник наукових праць III Міжнародної науково-практичної конференції / під заг. ред. В. В. Страшного–Київ: КНУТД, 2017. – С.19-24.*
33. **Бессарабов В. І.** Токсикологічна характеристика продуктів деконтамінації параоксону/ **В. І. Бессарабов**, Г. І. Кузьміна, Є.В. Куков'якін // *KyivPharma-2017. Фармакологія та фармацевтична технологія в забезпеченні активного довголіття: збірник наукових праць III Міжнародної науково-практичної конференції / під заг. ред. В. В. Страшного – Київ: КНУТД, 2017. – С. 25-33.*
34. Дослідження властивостей інтумесцентних вогнезахисних композицій з домішками наноглин для застосування на пожеженобезпечних ділянках фармацевтичних виробництв / В. В. Кравчук, **В. І. Бессарабов**, Г. І. Кузьміна, С. М. Гурєєва // *KyivPharma-2017. Фармакологія та фармацевтична технологія в забезпеченні активного довголіття: збірник наукових праць III Міжнародної науково-практичної конференції / під заг. ред. В.В. Страшного – Київ: КНУТД, 2017. – С.71-76.*
35. Метод гарячої екструзії у виробництві твердих дозованих лікарських форм / О. П. Баула, Б. М. Савченко, **В. І. Бессарабов**, А. М. Кравець // *KyivPharma-2017. Фармакологія та фармацевтична технологія в забезпеченні активного довголіття: збірник наукових праць III Міжнародної науково-практичної конференції / під заг. ред. В.В. Страшного–Київ: КНУТД, 2017. – 172 с. – С. 3-12.*
36. Effect of montmorillonite and its analogues on chemical transformations in polymeric intumescent system / V. Drizhd, L. Vakhitova, **V. Bessarabov**, N. Taran//*Advanced polymer materials and technologies: theory and practice. Multi-authored monograph. – Recommended by the Academic council of Kyev National University of Technology and Design. – Kyiv, 2018.– P.18-24.*
37. Модифіковані бентонитові наноглини з антибактеріальними властивостями / Н. А. Таран, Л. М. Вахітова, **В. І. Бессарабов**, С. П. Придятько // *Збірник наукових праць "Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин" під заг. ред. д.х.н. проф., акад. НАН України Попова А.Ф. – Київ: КНУТД, 2018. – С.104-117.*
38. Вахітова Л. М. Розкладання отруйних речовин нейро- та цитотоксичної дії пероксодисодат-аніонами/ Л. М. Вахітова, **В. І. Бессарабов**, А. Ф. Попов // *Збірник наукових праць "Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин" під заг. ред. д.х.н. проф., акад. НАН України Попова А. Ф. – Київ: КНУТД, 2018. – С. 33-48.*

39. Химические превращения в интумесцентной системе в присутствии монтмориллонита/ Л. М. Вахитова, Н. А. Таран, В. Л. Дрижд, **В. И. Бессарабов**, А. Ф. Попов // Збірник наукових праць "Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин" під заг. ред. д.х.н. проф., акад. НАН України Попова А. Ф. – Київ: КНУТД, 2018. – С. 78-103.
40. Вплив цетилпіридинію хлориду на перекисне окиснення ліпідів / Ж. А. Берлінська, **В. І. Бессарабов**, Г. І. Харитоненко, Г. І. Кузьміна, Л. М. Вахітова, В. М. Лісовий, С. О. Мазура // Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин: збірник наукових праць, випуск 2, том 1 / за заг. ред. А. Ф. Попова. – Київ: КНУТД, 2019. – С. 136-144.
41. Гесперидин, як активний фармацевтичний інгредієнт для запобігання отруєнь фосфорорганічними речовинами / **В. І. Бессарабов**, Г. І. Кузьміна, В. Б. Кулик, В. В. Чумак, В. М. Лісовий, Е. В. Слишинська // Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин: збірник наукових праць, випуск 2, том 1 / за заг. ред. А. Ф. Попова. – Київ: КНУТД, 2019.– С. 145-151.
42. Результати експериментів підвищення розчинності гесперидину / **В. І. Бессарабов**, Г. І. Кузьміна, Г. І. Харитоненко, А. І. Шевчук, К. С. Яценко, О. В. Данченко, В. М. Лісовий, О. С. Ладан // Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин: збірник наукових праць, випуск 2, том 1 / за заг. ред. А. Ф. Попова. – Київ: КНУТД, 2019.– С. 152-160.
43. Використання пластмасової первинної упаковки для виготовлення очних крапель сульфацилу натрію / Ю. М. Зінькова, **В. І. Бессарабов**, Г. І. Кузьміна, С. І. Діхтярьов, А. М. Гой // Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин: збірник наукових праць, випуск 2, том 1 / за заг. ред. А. Ф. Попова. – Київ: КНУТД, 2019.– С. 332-338.
44. Гесперидин, як інгібітор руйнування білків при оксидативному стресі / Г. І. Кузьміна, **В. І. Бессарабов**, М. О. Кузьмич, І. Л. Семенкова, С. О. Мазура // Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин: збірник наукових праць, випуск 2, том 2 / за заг. ред. А. Ф. Попова. – Київ: КНУТД, 2019. – С.6-15.
45. Дослідження інгібуючого впливу флороглюцинолу та гесперидину на процес перекисного окислення ліпідів / **В. І. Бессарабов**, Г. І. Кузьміна, О. П. Баула, К. О. Журавель, І. О. Пойда // Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин: збірник наукових праць, випуск 2, том 1 / за заг. ред. А. Ф. Попова. – Київ: КНУТД, 2019. – С.16-24.
46. Баула О.П. Підходи до проведення досліджень полімерних матеріалів первинної упаковки на етапі фармацевтичної розробки генеричних лікарських засобів/ О. П. Баула, **В. І. Бессарабов**, Г. В. Тарасенко // Перспективні полімерні матеріали та технології Монографія: Перспективні полімерні матеріали та технології. Україна, К:КНУТД, 2015. – С. 352-357.
47. Пат. UA116710U Україна. МПК А62D 3/30, А62D 3/36, А62D 3/38, А62D 101/26, А62D 101/28. Деконтамінаційна композиція для утилізації фосфор- та сіркоорганічних токсичних речовин / Вахітова Л. М. (UA), Бессарабов В. І. (UA); заявник і патентовласник Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України (UA). – № а201609130; заявл. 31.08.16; опубл. 25.04.2018. Бюл. №8. 2018 р.

48. Особенности разработки комплексных лекарственных средств для людей пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью / В. И. Бессарабов, О. П. Баула, Г. Г. Куришко и др. // Современные достижения фармацевтической технологии и биотехнологии: Материалы IV научно-практической конференции с международным участием (Харьков, 16-17 октября 2014 г.). – Х.: Изд-во НФаУ, 2014. – С. 45.
49. Вахітова Л. М. Деконтамінація метилпаратіону в «зелених» нуклеофільних системах/ Л. М. Вахітова, Н. А. Таран, В. І. Бессарабов // KyivPharma-2017. Фармакологія та фармацевтична технологія в забезпеченні активного довголіття: збірник наукових праць III Міжнародної науково-практичної конференції /під заг. ред. В.В. Страшного – Київ: КНУТД, 2017. – С.161.
50. **Bessarabov V. I.** Anti-aging pharmacology and pharmaceutical technologies: strategic objectives for development / V. I. Bessarabov // Pharmacology, Pharmaceutical Technology and Pharmacotherapy in Active Longevity: book of abstracts of the II International Scientific Conference, November 12, 2015, Vilnius. – Vilnius: OIHN, 2015.– P. 7-8.
51. The ecological nanostructural decontamination systems for organophosphorous active pharmaceutical ingredients /L. N. Vakhitova, **V. I. Bessarabov**, O. P. Baula, G. I. Kuzmina // Тези доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції "Новітні досягнення біотехнології та нанофармакології" (Київ, 22-23 жовтня 2015 р.) НАУ.– К.: "Мегапринт" 2015. – С. 138.
52. Zderko N. P. Anticarcinogenic and radioprotective activity of diosmin and hesperidin / N. P. Zderko, **V. I. Bessarabov** // Pharmacology, Pharmaceutical Technology and Pharmacotherapy in Active Longevity: book of abstracts of the II International Scientific Conference. (Vilnius,12 November 12, 2015) – Vilnius: OIHN, 2015. – P. 22-23.
53. Кузьміна Г. І. Сучасні аспекти розробки концептуального проекту виробництва фармацевтичних препаратів / Г. І. Кузьміна, **В. І. Бессарабов**, А. Г. Тюха // Фармація ХХІ століття: тенденції та перспективи : матеріали VIII Нац. з'їзду фармацевтів України (Харків, 13-16 вересня 2016 р.): у 2 т. Т.1.- Харків, НФаУ, 2016.– С. 369.
54. Исследование *in silico* токсичности продуктов деградации параоксона / С. П. Максименко, **В. И. Бессарабов**, Л. Н. Вахитова, Г. И. Кузьмина// Хімічні проблеми сьогодення: збірник тез доповідей Дев'ятої Української наукової конференції студентів, аспірантів і молодих учених з міжнародною участю / Донецький національний університет. – Вінниця: ТОВ «Нілан-ЛТД», 2016. – С. 115.
55. Дослідження реологічних властивостей інтумесцентних вогнезахисних композицій для застосування на пожежонебезпечних ділянках фармацевтичних виробництв / В. В. Кравчук, **В. І. Бессарабов**, Л. М. Вахітова, Г. І. Кузьміна, О. П. Баула, Т.А. Пальчевська// Матеріали III Міжнародної науково-практичної інтернет - конференції: "Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії" 14-15 листопада 2017 р. м. Харків, В-во НФаУ, 2017.– С.113-114.
56. Нові системи для деконтамінації фосфорорганічних активних фармацевтичних інгредієнтів / **В. І. Бессарабов**, Л.М. Вахітова, Г. І. Кузьміна, Н. П. Здерко, В. С. Дерипапа // Матеріали III Міжнародної науково-практичної інтернет - конференції: "Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських

препаратів різної направленості дії" 14-15 листопада 2017 р. м. Харків: В-во НФаУ, 2017.– С.36.

57. Використання глинистих наноструктурних мінералів в якості фармацевтичних інгредієнтів / В. В.Кравчук, **В. І. Бессарабов**, Л. М. Вахітова, Г. І. Кузьміна, О. В. Шелігацька // Матеріали Української науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Нанотехнології у фармації та медицині» (Харків, 19-20 квітня 2017 року): Збірник наукових праць. Харків, 2017 – С. 49.

58. Біологічна активність продуктів наноструктурної деконтамінації карбофосу та актеліку/ Є. В. Куков'якін, **В. І. Бессарабов**, Г. І. Кузьміна, Л. М. Вахітова, О. В. Шелігацька, А. В. Оболоник // Матеріали Української науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Нанотехнології у фармації та медицині» (Харків, 19-20 квітня 2017 року): Збірник наукових праць. Харків, 2017 – С. 50.

59. Micellar system the decontamination of organosphorus active pharmaceutical ingredients and pesticides/ **V. I. Bessarabov**, G. I. Kuzmina, L. N. Vakhitova, V. S. Derypara, L. P. Fokina, E. V. Kukoviakin, A. F. Popov // IX International chemistry conference "Kyiv-Toulouse" dedicated to the 100th anniversary of Fedir Babichev (Kyiv, 4-9 June 2017). Kyiv, 2017. – P.125.

60. The hesperidin inhibits the butyrylcholinesterase from serum of Human / **V. I. Bessarabov**, G. I. Kuzmina., V. I. Vasiliev, O. O. Saliy, I. A. Horiushyn, N. P. Zderko // IX International chemistry conference "Kyiv-Toulouse" dedicated to the 100th anniversary of Fedir Babichev (Kyiv, 4-9 June 2017). Kyiv, 2017.– P.127.

61. Kinetics of dissolution of solid compositions for decontamination of organophosphorus compounds / V. M. Lisovyi, V. S.Derypara, **V. I. Bessarabov**, G. I. Kuzmina // Матеріали VI науково-практичної конференції школи молодих науковців ПАТ "Фармак" "Наука та сучасне фармацевтичне виробництво". (Київ, 1 листопада 2018 року). Київ, 2018. – С.18-19.

62. The increased solubility of hesperidin in nanostructure solid dispersion system / I. L. Semenкова, V. M. Lisoviy, V.S. Deripara, **V.I. Bessarabov**, G. I. Kuzmina // Матеріали VI науково-практичної конференції школи молодих науковців ПАТ "Фармак" "Наука та сучасне фармацевтичне виробництво" (Київ, 1 листопада 2018 року). Київ, 2018. – С.23-25.

63. Mazura S. Polymer system for decontamination of phosphororganic toxic substances/ S. Mazura, **V. Bessarabov**, L. Vakhitova // Open Readings 2020 63rd International conference for students of physics and natural sciences. (Vilnius, March 17-20). Lithuania: National Center for Physical and Technological Sciences, 2020. – P. 245.

64. Інгібування аутоокислення адреналіну твердою дисперсною системою гесперидину / І.О. Повшедна, **В.І. Бессарабов**, В.М. Лісовий, Н.А. Закаблуцький, В.В. Лижнюк // Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали V Міжнародної науково-практичної інтернет - конференції (м. Харків, 26 листопада 2020 р.) - X. : Вид-во НФаУ, 2020. – С. 388.

Особистий внесок автора у роботах, які опубліковані у співавторстві: [1-3, 5-8, 10, 12, 14-17, 20, 22-23, 25-28, 31-34, 40-42, 44, 45] – постановка завдання, проведення експериментів, аналіз результатів, написання статті; [4, 9, 11, 13, 18, 19,

21, 29, 30, 35-37, 43, 46] – участь у проведенні експериментів, аналізі результатів; [24, 38, 39] – участь у виконанні теоретичних та експериментальних досліджень; [47] – аналіз експериментальних результатів, складання формули винаходу; [48-49, 51-64] – узагальнення отриманих результатів, формулювання висновків, підготовка тез доповіді.

АНОТАЦІЯ

Бессарабов В.І. Технології комплексного використання полімерних композиційних матеріалів у виробництві геріатричних лікарських засобів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора технічних наук (доктор наук) за спеціальністю: 05.17.06 «технологія полімерних і композиційних матеріалів» (161 - Хімічні технології та інженерія) - Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, 2021.

Дисертацію присвячено вирішенню проблеми створення системи методів впровадження принципів ощадливого виробництва на прикладі технологій використання полімерних композиційних матеріалів на всіх етапах життєвого циклу геріатричного лікарського засобу, від фармацевтичної розробки до виробництва, забезпечення утилізації токсичних відходів та санітарних і протипожежних норм у виробничих приміщеннях. Розроблено технологічні процеси одержання полімерних композиційних матеріалів у вигляді твердих дисперсних систем флавоноїда гесперидина, що суттєво підвищило його біодоступність. Досліджено технологічні процеси створення *in situ* високоефективних систем деконтамінації залишків фосфорорганічних активних фармацевтичних інгредієнтів у технологічному обладнанні фармацевтичних підприємств. Показано технологічні підходи до створення високоефективних інтумесцентних покриттів з протицвільовими властивостями.

Ключові слова: полімери, композиція, геріатричні лікарські засоби, моделювання, деконтамінація, фосфорорганічні екотоксиканти, інтумесцентні покриття, активні фармацевтичні інгредієнти.

SUMMARY

V. Bessarabov. Technologies of complex use of polymer composite materials in the production of geriatric drugs. - Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for a Doctor's Degree of the Technical Sciences (Doctor of Sciences) by specialties: 05.17.06 - technology of polymer and composite materials (161 - chemical technologies and engineering). – Kyiv National University of Technologies and Design, Kyiv, 2021.

The dissertation is devoted to solving the problem of creating a system of methods for implementing the principles of economical production on the example of technologies for the use of polymer composite materials at all stages of the life cycle of geriatric drugs, from pharmaceutical development to production, toxic waste disposal and sanitary and fire regulations in production facilities. Technological processes for obtaining polymeric composite materials in the form of solid dispersed systems of the flavonoid hesperidin have been developed, which has significantly increased its bioavailability.

For the first time developed the composition and method of obtaining a geriatric pharmaceutical composition based on a solid dispersed system of hesperidin with pharmaceutically acceptable polymers and surfactants with improved parameters of specific pleiotropic pharmacological activity and bioavailability. The relationship between the molecular weight of polyvinylpyrrolidone in the polymeric TDS of hesperidin and its solubility in water has been established, which is probably due to the number of functional groups in the polymer molecule that participate in the formation of hydrogen bonds. The maximum value of increasing the solubility of hesperidin is observed in the system with polyvinylpyrrolidone K-25 and cetylpyridinium chloride - 42.7 times.

The effect of temperature on water solubility Hes as a part of polymeric TDS is shown. The maximum value of the increase in solubility is observed at a temperature of 40 ± 0.5 °C - 43.3 times in the system with polyvinylpyrrolidone K-25 and cetylpyridinium chloride. Thermodynamic parameters of formation of polymeric TDS of hesperidin are calculated. It is shown that the solubilization of hesperidin in the presence of a polymer occurs under favorable conditions. Increasing the polymer concentration and the reaction temperature contribute to a better reaction of the formation of intermolecular complexes. It is established that the process of formation of intermolecular complexes has a spontaneous character at selected temperatures and is endothermic. It is shown that the formation of complexes between hesperidin and excipients occurs during the destruction of the aqueous solvate shell of molecules.

The solubility parameters of polymeric TDS hesperidin at different pH values were studied, which indicate that the neutral environment of the large intestine in the human body will be the target site of release of Hes from TDS. The effect of human serum on Hes and its intermolecular complexes with high molecular weight and surfactants, which suggest a better preservation of the biological activity of hesperidin in the polymeric TDS Hes compared with pure Hes. In addition, it was found that Hes, which is part of the complex with high molecular weight polymer and surfactants, is less destructive to serum enzymes than Hes in pure form.

A study of the chemical compatibility of the components and the stability of the polymeric TDS of hesperidin, which indicate slight deviations of the quantitative content of Hes in the TDS during the observation period, compared with the initial values. Using the FTIR spectroscopy method, the absence of chemical interactions (chemical compatibility) of the components of polymeric TDS hesperidin and the stability of the system under test conditions were proved. It is concluded that in the development of the composition of the pharmaceutical composition based on polymeric TDS hesperidin carried out the optimal selection of excipients and technology for the manufacture of TDS.

Optical microscopy has shown that the obtained polymeric TDS of hesperidin has an amorphous structure, the particles of which are isometric, which will promote better dissolution due to the larger surface area of the particles. The formation of PVP K-25 + Hes polymer complexes, mainly due to hydrogen bonds, has been proved using FTIR spectroscopy. The complexes formed are characterized by an increase in the number of hydrogen bonds by more than a third compared to the components of the polymer composite system.

For the first time it was established that polymeric TDS of hesperidin inhibits butyrylcholinesterase of human serum by a mixed (partial) mechanism. TDS of hesperidin has been shown to be almost 19 times more effective as a serum butyrylcholinesterase inhibitor than hesperidin (IC_{50}).

Technological processes of creation of in situ highly effective systems of decontamination of residues of organophosphorus active pharmaceutical ingredients in the technological equipment of pharmaceutical enterprises are investigated. Technological approaches to the creation of highly effective intumescent coatings with anti-mold properties are shown.

Key words: polymers, composition, geriatric drugs, modeling, decontamination, organophosphorus ecotoxicants, intumescent coatings, active pharmaceutical ingredients