

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА
ДИЗАЙНУ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Лісовий Вадим Миколайович

УДК 678.0:615.012+66-91

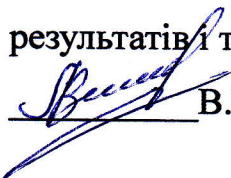
ДИСЕРТАЦІЯ
РОЗРОБЛЕННЯ ПОЛІМЕРНОЇ ТВЕРДОЇ ДИСПЕРСНОЇ СИСТЕМИ
ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ
МЕТОДА ВІДЦЕНТРОВОГО ФОРМУВАННЯ

Спеціальність 161 Хімічні технології та інженерія

Галузь знань 16 Хімічна та біоінженерія

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



В.М. Лісовий

Науковий керівник Бессарабов Володимир Іванович, доктор технічних наук,
професор

АНОТАЦІЯ

Лісовий В.М. Розроблення полімерної твердої дисперсної системи фармацевтичного призначення з використанням метода відцентрового формування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 161 Хімічні технології та інженерія. – Київський національний університет технологій та дизайну, м. Київ, 2025.

Полімерні сполуки знаходять широке застосування у фармацевтичній промисловості. Вони використовуються у процесі розробки багатьох лікарських форм, зокрема для покращення фармако-технологічних властивостей, підвищення стабільності, забезпечення контрольованого вивільнення та покращення біодоступності активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Відомо, що полімерні сполуки відіграють ключову роль при розробці твердих дисперсних систем (ТДС) – композиційних матеріалів, у яких важкорозчинний АФІ диспергований у полімерній матриці, що, у свою чергу, призводить до покращеної розчинності та швидшого вивільнення із фармацевтичних композицій. Нині технологія твердих дисперсних систем реалізується за рахунок низки методів із використанням широкого спектру полімерів та є однією з найбільш ефективних стратегій для підвищення біодоступності багатьох активних фармацевтичних інгредієнтів.

Встановлено, що в останні роки одним із перспективних та інноваційних методів утворення високорозчинних твердих дисперсних систем вважається відцентрове формування волокон. Цей метод являє собою простий, економічно вигідний та високопродуктивний спосіб отримання ТДС у формі волокон. Основний його принцип полягає у переробці вихідної сировини в спеціалізованій установці, у якій під дією відцентрової сили розплавлений або в'язкий матеріал виштовхується через отвори високошвидкісної обертової головки. Після виходу з отворів матеріал проходить процес розтягування через силу повітряного тертя з наступним швидким застиганням шляхом

охолодження або випаровування розчинника та, відповідно, утворенням волокнистих структур у діапазоні мікро- або наномасштабу.

Серед актуальних напрямів сучасних хіміко-фармацевтичних досліджень особливе місце займають дослідження біологічно активних сполук природного походження, зокрема флавоноїдів, які характеризуються широким спектром фармакологічної дії. Із великої кількості представників цієї групи одним із найвідоміших вважається гесперидин. Для фармацевтики даний флавоноїд є надзвичайно цікавою сполукою, оскільки має високий профіль безпеки, ненакопичувальний характер та проявляє антиоксидантну, нейропротекторну, протизапальну, антибактеріальну, фотозахисну, протидіабетичну та антиканцерогенну дію. Однак, багатоцільове використання гесперидину у складі фармацевтичних композицій обмежується низькими показниками розчинності та проникності, що, відповідно, знижує його біодоступність.

Метод відцентрового формування волокон може бути ефективно використаний для отримання полімерних композиційних матеріалів у формі твердих дисперсних систем гесперидину фармацевтичного призначення з покращеною біодоступністю флавоноїда.

Об'єкт дослідження – процеси формування властивостей полімерних твердих дисперсних систем з флавоноїдом гесперидином.

Предмет дослідження – технології полімерних твердих дисперсних систем у виробництві високорозчинного активного фармацевтичного інгредієнта із вмістом флавоноїда гесперидина.

Метою дисертаційної роботи є розробка технології полімерних твердих дисперсних систем фармацевтичного призначення на основі гесперидину з використанням метода відцентрового формування волокон.

Отримані в дослідженні наукові результати у сукупності дозволили розв'язати важливе науково-прикладне завдання: розроблення технології високорозчинних полімерних твердих дисперсних систем фармацевтичного призначення з активним фармацевтичним інгредієнтом гесперидином із

використанням методу відцентрового формування волокон, яка може бути реалізована на сучасних хіміко-фармацевтичних виробництвах.

Вперше успішно виготовлено за допомогою методу відцентрового формування волокон полімерні композиційні матеріали у вигляді твердих дисперсних систем із гесперидином на основі полівінілпіролідону (ПВП) з сахарозою або манітолом з використанням установки для отримання цукрової вати. При цьому встановлено, що такі фактори, як молекулярна маса ПВП, додавання манітолу або сахарози та склад композицій мають значний вплив на вихід волокон ТДС гесперидину та на розчинність флавоноїду. Розроблено лабораторну технологію твердих дисперсних систем гесперидину із використанням методу відцентрового формування волокон.

Розроблено та валідовано спектрофотометричну методику кількісного визначення гесперидину у відцентрово сформованих полімерних твердих дисперсних системах. Запропонована методика базується на якісній реакції гесперидину з ферум (III) хлоридом, у результаті чого утворюється сполука зеленого кольору, максимальне оптичне поглинання якої спостерігається при довжині хвилі 602 нм. Доведено, що за такими валідаційними характеристиками, як лінійність ($R^2=0,997$), прецизійність, специфічність та стабільність досліджуваної системи запропонована методика валідна.

Вперше встановлено, що у складі полімерної ТДС на основі гесперидину, ПВП К-17 та манітолу у відсотковому співвідношенні 10:80:10, отриманої методом відцентрового формування волокон, розчинність флавоноїда у воді вища у 170,7 раза порівняно з розчинністю гесперидину як індивідуальної речовини, а середній діаметр мікрОВОЛОКОН твердої дисперсної системи становить $4,9 \pm 2,1$ мкм.

Встановлено, що у складі полімерних ТДС, отриманих методом відцентрового формування волокон, ступінь кристалічності гесперидину знижується, а взаємодія флавоноїда з ПВП та допоміжними речовинами (манітолом та сахарозою) зумовлена утворенням міжмолекулярних водневих зв'язків, які стабілізують аморфний стан АФІ у складі систем, що

підтверджено з використанням методів FTIR-спектроскопії, рентгеноструктурного аналізу та диференціальної скануючої калориметрії.

На основі результатів дослідження кінетики розчинення гесперидину із чотирьох зразків відцентрово сформованих твердих дисперсних систем, проведеного з використанням тесту «Розчинення», підтверджено достовірне підвищення показника ступеня розчинення флавоноїда у складі розроблених систем у буферних середовищах з рН 1,2, 4,5 та 6,8 порівняно із значеннями розчинення чистого гесперидину. Ступінь розчинення гесперидину із зразків ТДС у буферному середовищі з рН 1,2 становить від 31% до 58%; у середовищі з рН 4,5 від 55% до 89%; а у середовищі з рН 6,8 ступінь розчинення гесперидину становить від 18% до 59% в залежності від композиції ТДС, натомість показник ступеня розчинення чистого гесперидину в усіх середовищах – від 5% до 7%.

Вперше встановлено інгібуючий вплив високорозчинної ТДС гесперидину на основі ПВП К-17 та манітолу на перекисне окиснення ліпідів та білків сироватки крові людини та підтверджено дозозалежний антиоксидантний ефект. Також доведено, що полімерна відцентрово сформована ТДС гесперидину поглинає радикали DPPH значно ефективніше, ніж чистий гесперидин. Напівмаксимальна ефективна концентрація для чистого гесперидину становить $1159,1 \pm 252,1$ мкМ, а для утвореної ТДС гесперидину з ПВП К-17 та манітолом (10:80:10) – $269,9 \pm 32,9$ мкМ.

Проведено комплексні випробування стабільності досліджуваного зразка відцентрово сформованої ТДС гесперидину на основі ПВП К-17 та манітолу в умовах прискорених випробувань при температурі 40 °C та відносної вологості 75% протягом 6 місяців. Встановлено, що розроблений полімерний композиційний матеріал флавоноїда є стабільним у досліджених умовах, а прогнозований термін його придатності становить 2 роки.

Встановлено основні фармако-технологічні характеристики відцентрово сформованої твердої дисперсної системи гесперидину на основі ПВП К-17 та манітолу, а саме: втрата в масі при висушуванні, насипний об'єм, насипний

об'єм після усадки, насипна густина, насипна густина після усадки, показник стисливості, коефіцієнт Гауснера. Встановлено, що утворена ТДС має хорошу текучість за коефіцієнтом Гауснера ($1,17 \pm 0,01$). Ці результати свідчать про те, що для розробки лікарських засобів у формі порошку на основі цієї ТДС немає потреби у введенні допоміжних речовин з метою покращення фармако-технологічних властивостей.

Вперше розроблено промислово-дослідну технологію полімерного композиційного матеріалу у вигляді твердих дисперсних систем гесперидину методом відцентрового формування волокон, яка може бути реалізована на сучасних хіміко-фармацевтичних виробництвах. Відповідно до вимог хімічної та фармацевтичної галузей розроблено технологічний процес, підібрано основне обладнання, наведено технологічну схему та визначено контрольні характеристики якості отриманого композиційного матеріалу.

Виконано аналіз ризиків для якості та визначено критичні параметри процесу виготовлення ТДС гесперидину з метою забезпечення належної якості готової продукції при виробництві на хіміко-фармацевтичних підприємствах.

Практична значимість роботи полягає у розробленні та реалізації технології полімерного композиційного матеріалу у вигляді твердої дисперсної системи гесперидину фармацевтичного призначення, отриманої методом відцентрового формування волокон, на хіміко-фармацевтичних виробництвах. Це, відповідно, сприятиме розширенню технологічної бази створення ефективних активних фармацевтичних інгредієнтів антиоксидантної дії на основі гесперидину з покращеною біодоступністю та виведенню на вітчизняний ринок ефективних соціально орієнтованих лікарських засобів на їхній основі.

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

дисперсних систем гесперидину за допомогою методу відцентрового формування волокон та результати досліджень отриманих полімерних композиційних матеріалів впроваджено в освітньо-науковий процес підготовки фахівців за спеціальністю 161 Хімічні технології та інженерія за освітньо-професійною програмою «Європейська космецевтика» на кафедрі промислової фармації КНУТД та використовуються при підготовці кваліфікаційних робіт магістрів.

Ключові слова: *гесперидин, тверда дисперсна система, відцентрове формування волокон, полімерна матриця, активний фармацевтичний інгредієнт, полівінілпіролідон, полімерний композит, полімерні матеріали, система доставки ліків, термічні властивості, фізичні властивості, фізико-механічні властивості, кінетика вивільнення, аеродинамічне розпилення розплаву, взаємозв'язок структура-властивості.*

ABSTRACT

Lisovyi V. M. Development of a polymeric solid dispersed system for pharmaceutical purposes using the method of centrifugal formation.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 161 Chemical Technology and Engineering. – Kyiv National University of Technologies and Design, Kyiv, 2025.

Polymeric compounds are widely used in the pharmaceutical industry. They are used in developing many dosage forms, in particular, to improve pharmacotechnological properties, increase stability, provide controlled release and improve the bioavailability of active pharmaceutical ingredients (APIs). It is known that polymeric compounds play a key role in the development of solid dispersed systems (SDSs) – composite materials in which a hardly soluble API is dispersed in a polymer matrix, which in turn leads to improved solubility and faster release from pharmaceutical formulations. Currently, the technology of solid dispersed systems is implemented by a number of methods using a wide range of polymeric carriers and is considered one of the most effective strategies for increasing the bioavailability of many active pharmaceutical ingredients.

In recent years, centrifugal fibre formation has been considered one of the most promising and innovative methods for forming highly soluble solid dispersed systems. This method is a simple, cost-effective, and highly productive way to produce SDS through fibres. Its basic principle is to process the feedstock in a specialised plant, where molten or viscous material is pushed through the holes of a high-speed rotating head under centrifugal force. After exiting the holes, the material undergoes a stretching process due to air friction, followed by rapid solidification by cooling or evaporation of the solvent and, accordingly, the formation of fibrous structures in the micro- or nanoscale range.

Among the topical areas of modern chemical and pharmaceutical research, a special place is occupied by the study of biologically active compounds of natural origin, in particular flavonoids, which are characterised by a wide range of pharmacological effects. Among a large number of representatives of this group,

hesperidin is considered to be one of the most famous. For pharmaceuticals, this bioflavonoid is considered to be an extremely interesting compound, as it has a high safety profile, is non-hazardous and exhibits antioxidant, neuroprotective, anti-inflammatory, antibacterial, photoprotective, anti-diabetic and anticarcinogenic effects. However, the multipurpose use of hesperidin in pharmaceutical formulations is limited by its low solubility and permeability, reducing its bioavailability.

The method of centrifugal fiber formation can be effectively used to obtain polymeric composite materials in the form of solid dispersed systems of hesperidin for pharmaceutical use with improved flavonoid bioavailability.

The object of the research is the process of forming the properties of polymeric solid dispersed systems with bioflavonoid hesperidin.

The research subject is the technology of polymeric solid dispersed systems to produce a highly soluble active pharmaceutical ingredient containing the bioflavonoid hesperidin.

The thesis aims to develop the technology of polymeric solid dispersed systems for pharmaceutical purposes based on hesperidin using the method of centrifugal fibre formation.

The scientific results obtained in the study made it possible to solve an important scientific and applied problem: the development of a technology for highly soluble polymeric solid dispersed systems for pharmaceutical use with the active pharmaceutical ingredient hesperidin using the method of centrifugal fiber formation, which can be implemented in modern chemical and pharmaceutical production.

For the first time, polymeric composite materials in the form of solid dispersed systems with hesperidin based on polyvinylpyrrolidone (PVP) with sucrose or mannitol were successfully manufactured by the method of centrifugal fiber formation using a cotton candy machine. It was found that factors such as the molecular weight of PVP, the addition of mannitol or sucrose, and the composition of the compositions significantly affect the yield of hesperidin SDS fibers and the

solubility of the flavonoid. The laboratory technology of solid dispersed systems of hesperidin using the method of centrifugal fiber formation was developed.

A spectrophotometric method for quantitatively determining hesperidin in centrifugally formed polymeric solid dispersed systems has been developed and validated. The proposed method is based on the qualitative reaction of hesperidin with ferric (III) chloride, forming a green compound with a maximum optical absorption at 602 nm. It has been proved that the proposed method is valid in terms of validation characteristics such as linearity ($R^2 = 0.997$), precision, specificity, and stability of the studied system.

For the first time, it was found that in the composition of polymeric SDS based on hesperidin, PVP K-17 and mannitol in a percentage ratio of 10:80:10, obtained by centrifugal fiber formation, the solubility of the flavonoid in water is 170.7 times higher than the solubility of hesperidin as an individual substance, and the average diameter of the microfibers of the solid dispersed system is $4.9 \pm 2.1 \mu\text{m}$.

It was found that the degree of crystallinity of hesperidin decreases in the composition of polymeric SDS obtained by centrifugal fibre formation, and the interaction of the flavonoid with PVP and excipients (mannitol and sucrose) is due to the formation of intermolecular hydrogen bonds that stabilise the amorphous state of the API in the systems, which was confirmed by FTIR spectroscopy, X-ray diffraction analysis and differential scanning calorimetry.

Based on the results of the study of the kinetics of dissolution of hesperidin from four samples of centrifugally formed solid dispersed systems, carried out using the 'Dissolution' test, a significant increase in the degree of dissolution of the flavonoid in the developed systems in buffer media with pH 1.2, 4.5 and 6.8 was confirmed compared to the dissolution values of pure hesperidin. The degree of dissolution of hesperidin from the four samples of SDS in buffer medium with pH 1.2 ranged from 31% to 58%; in medium with pH 4.5 from 55% to 89%; and in medium with pH 6.8, the degree of dissolution of hesperidin ranged from 18% to 59%, depending on the composition of SDS, while the degree of dissolution of pure hesperidin in all media ranged from 5% to 7%.

For the first time, the inhibitory effect of highly soluble SDS of hesperidin based on PVP K-17 and mannitol on lipid and protein peroxidation in human serum was established and the dose-dependent antioxidant effect was confirmed. It has also been shown that the polymeric centrifugally formed of SDS of hesperidin scavenges DPPH radicals much more efficiently than pure hesperidin. The semi-maximum effective concentration for pure hesperidin is $1159.1 \pm 252.1 \mu\text{M}$, and for the formed SDS of hesperidin with PVP K-17 and mannitol (10:80:10) – $269.9 \pm 32.9 \mu\text{M}$.

Comprehensive stability tests of the investigated samples of centrifugally formed SDS of hesperidin were conducted under accelerated testing conditions at 40°C and relative humidity of 75% for 6 months. The bioflavonoid's developed polymeric composite material is stable under the studied conditions, and its predicted shelf life is 2 years.

The main pharmaco-technological characteristics of the centrifugally formed solid dispersed system of hesperidin based on PVP K-17 and mannitol, namely: loss in mass during drying, bulk volume, bulk volume after shrinkage, bulk density, bulk density after shrinkage, compressibility index, and Gaussner's coefficient, were determined. It was found that the formed SDS of hesperidin has good fluidity according to Gaussner's coefficient (1.17 ± 0.01). These results indicate that for the development of medicines in powder form based on this SDS, there is no need to introduce excipients to improve pharmacological and technological properties.

For the first time, an industrial research technology of polymeric composite material in the form of solid dispersed systems of hesperidin by centrifugal fiber formation was developed, which can be implemented in modern chemical and pharmaceutical manufactures. In accordance with the requirements of the chemical and pharmaceutical industries, a technological process was developed, the main equipment was selected, a flow chart was presented, and the quality control characteristics of the resulting composite material were determined.

A quality risk analysis was performed and the critical parameters of the SDS of hesperidin manufacturing process were determined in order to ensure the proper

quality of finished products in the production at chemical and pharmaceutical enterprises.

The practical significance of the work lies in the development and implementation of the technology of polymeric composite materials of hesperidin in the form of solid dispersed systems for pharmaceutical purposes obtained by the method of centrifugal fiber formation at chemical and pharmaceutical industries. This, accordingly, will contribute to the expansion of the technological base for the creation of effective active pharmaceutical ingredients of antioxidant action based on hesperidin with improved bioavailability and the introduction of effective socially oriented medicines based on them to the domestic market.

The methods proposed in the work and the applied results obtained have been implemented in the activities of enterprises and scientific organisations of Ukraine (confirmed by relevant acts): Farmak JSC (Kyiv), L. M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine (Kyiv), Kovlar Group LLC (Kyiv). The developed technology of polymeric solid dispersed systems of hesperidin using the method of centrifugal fibre formation and the results of studies of the obtained polymeric composite materials are implemented in the educational and scientific process of training specialists in the speciality 161 Chemical Technology and Engineering under the educational and professional program «European Cosmeceuticals» at the Department of the Industrial Pharmacy of KNUTD, they are used in the preparation of master's researches.

Keywords: *hesperidin, solid dispersed system, centrifugal fiber formation, polymer matrix, active pharmaceutical ingredient, polyvinylpyrrolidone, polymer composite, polymeric materials, drug delivery system, thermal properties, physical properties, physical and mechanical properties, release kinetics, melt-blown, structure-property relationship.*

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації.

Публікації у фахових виданнях України та Європи

Особистий внесок здобувача: [1-8] – планування та проведення експериментальних досліджень, [1-3, 5-9] – аналіз експериментальних результатів, [1-2, 5-7] – узагальнення отриманих результатів та підготовка статті до публікації.

1. Bessarabov, V., **Lisovyi, V.**, Lyzhniuk, V., Kostiuk, V., Smishko, R., Yaremenko, V., Goy, A., Derkach, T., Kuzmina, G., Gureyeva, S. (2025). Development and characterisation of polymeric solid dispersed systems of hesperidin, obtained by centrifugal fibre formation. *Heliyon*, 11(4), e42702. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e42702>. (наукометрична база даних Scopus).
2. Bessarabov, V., Kostiuk, V., Lyzhniuk, V., **Lisovyi, V.**, Smishko, R., Kuzmina, G., Gureyeva, S., & Goy, A. (2025). "Green" technology of centrifugal fiber formation of solid dispersed systems of nimesulide: Evaluation of solubility increases and physicochemical characteristics. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 43, 101913. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2025.101913> (наукометрична база даних Scopus).
3. Bessarabov, V., Kostiuk, V., Lyzhniuk, V., **Lisovyi, V.**, Derkach, T., Kuzmina, G., Goy, A., Vakhitova, L. (2025). Polymer solid dispersion system of nimesulide: in vitro dissolution assessment, thermodynamic and physicochemical characteristics. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 1(53), 41-53. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.322985> (наукометрична база даних Scopus).
4. Matvieieva, N., Bessarabov, V., Khaynakova, O., Duplij, V., Bohdanovych, T., Ratushnyak, Ya., Kuzmina, G., **Lisovyi, V.**, Zderko, N., Kobylinska, N. (2023). Cichorium Intybus L.'Hairy' Roots as Rich-Source of

Antioxidants and Anti-Inflammatory Compounds. *Heliyon*, 9(3), E14516. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14516> (наукометрична база даних Scopus).

5. **Лісовий, В. М.**, Лижнюк, В. В., Костюк, В. Г., Пащенко, І. О., Смішко, Р. О., Гой, А. М., Повshedна, І. О., Іщенко, О. В., Яременко, В. В., Бессарабов, В. І. (2023). Технології отримання високорозчинних полімерних композиційних матеріалів з активними фармацевтичними інгредієнтами. *Технології та інжиніринг*, 3(14), 26-35. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2023.3.3> (Фахове видання категорії Б).

6. **Лісовий, В. М.**, Бессарабов, В. І., Гой, А. М., Костюк, В. Г. (2024). Спектрофотометрична методика визначення кількісного вмісту гесперидину у складі полімерного композиційного матеріалу, отриманого методом відцентрового формування волокон. *Herald of Khmelnytskyi National University. Technical Sciences*, 335(3), 135-141. <https://doi.org/10.31891/2307-5732-2024-335-3-19> (Фахове видання категорії Б).

7. **Lisovyi, V.**, Bessarabov, V. (2024). Study of technological aspects of manufacture of polymer composite material by centrifugal fiber forming method. *Technology Audit and Production Reserves*, 4(3(78)), 22–27. <https://doi.org/10.15587/2706-5448.2024.310805> (Фахове видання категорії Б).

8. **Лісовий, В. М.**, Бессарабов, В. І. (2024). Антиоксидантні властивості твердої дисперсної системи гесперидину, отриманої методом відцентрового формування волокон. *Технології та інжиніринг*, 4(21), 93-101. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2024.4.9> (Фахове видання категорії Б).

9. Бессарабов, В. І., Плавач, В. П., Кузьміна, Г. І., **Лісовий, В. М.**, Вахітова, Л. М. (2020). Використання полімерних композиційних матеріалів для підвищення біодоступності гесперидина. *Вісник КНУТД. Хімічні та біофармацевтичні технології*, 5(150), 74-82. <https://doi.org/10.30857/1813-6796.2020.5.7> (Фахове видання категорії Б).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

Особистий внесок здобувача: [1, 3, 8-16, 19-23] – інформаційний пошук, [1-15, 18] – планування та проведення експериментальних досліджень, [1-5, 8, 10, 12, 14, 17] – узагальнення отриманих результатів та підготовка статті або тез доповіді до публікації.

1. **Lisovyi V.**, Kharchenko A., Goy A., Plavan V., Bessarabov V. Determination of increase in the degree of hesperidin dissolution in the composition of a centrifugally formed solid dispersion system. *Open Readings 2023* : 66th international conference for students of Physics and Natural sciences. Vilnius : Vilnius University, 2023. P. 396. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23604>.

2. Ковалевська О.І., Харченко А.Ю., **Лісовий В.М.**, Бессарабов В.І., Костюк В.Г., Гой А.М. Відцентрове формування полімерних волокон з біофлавоноїдом у складі. *Львівські хімічні читання - 2023* : збірник наукових праць за матеріалами XIX Наукової конференції, присвяченої 150-річчю Наукового товариства імені Шевченка, м. Львів, 29-31 травня 2023 року. – Львів : Видавництво від А до Я, 2023. – С. 228. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23691>

3. **Lisovyi V.**, Lyzhniuk V., Bessarabov V., Goy A., Kuzmina G., Kovalevska O. Antioxidant properties of the solid dispersion system of hesperidin obtained by the centrifugal fiber formation method. *Open Readings 2024* : 67th international conference for students of Physics and Natural sciences. Vilnius : Vilnius University, 2023. P. 399. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26837>

4. Микосянчик В. М., **Лісовий В. М.**, Таран Д. С., Кузьміна Г. І., Бессарабов В. І., Гой А. М. (2023). Тверда дисперсна система гесперидину інгібує перекисне окиснення ліпідів. *Chemical and Biopharmaceutical Technologies: collection of scientific papers / by general ed. V. Bessarabov, V. Lubenets*. Tallinn: Nordic Sci Publisher, 176-177. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/27737>

5. **Лісовий В. М.**, Харченко А. Ю., Бессарабов В. І. Розробка технології ранозагоювального лікарського засобу для застосування в польових умовах

розквартирування військ. *Наука та сучасне фармацевтичне виробництво* : збірник матеріалів X науково-практичної конференції з міжнародною участю школи молодих науковців АТ «Фармак» (м. Київ, 27-28 жовтня 2022 р.). – С. 46-48.

6. Bessarabov V., **Lisovyi V.**, Lyzhniuk V., Kostyuk V., Kuzmina G., Goy A., Hureieva S., Ishchenko O., Yaremenko V. Technologies for the obtaining highly soluble polymer composite materials with active pharmaceutical ingredients. *Advanced polymer materials and technologies: recent trends and current priorities: multi-authored monograph* / edited by V. Levytskyi, V. Plavan, V. Skorokhoda, V. Khomenko. – Lviv: Lviv Polytechnic National University, 2022. P. 251-252. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23289>

7. Харченко А., **Лісовий В.**, Бессарабов В., Кузьміна Г., Гой А., Яременко В., Ковалевська О. Відцентрове формування полімерних волокон для потенційного використання у якості носіїв активних фармацевтичних інгредієнтів. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали IX наук.-практ. конф. з міжнар. участю (22 – 23 вересня 2022 р.). – Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 74. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23255>

8. **Lisovyi V.**, Kharchenko A., Zderko N., Kovalevska O., Bessarabov V. Centrifugal formation of fibers of solid dispersed system of polymer with hesperidine. *Open Readings 2022* : 65th international conference for students of Physics and Natural sciences. Vilnius : Vilnius University, 2022. P. 302. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23249>

9. Харченко А. Ю., **Лісовий В. М.**, Таран Д. С., Здерко Н. П., Ковалевська О. І., Костюк В. Г., Бессарабов В. І. Формування волокон полімерної твердої дисперсної системи гесперидину. *Сучасні аспекти створення лікарських засобів* : матеріали II Міжнародної науково-практичної дистанційної конференції (1 лютого 2022 р., м. Харків). Харків : НФаУ, 2022. С. 225. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23285>

10. **Лісовий В. М.**, Бессарабов В. І., Кузьміна Г. І., Плаван В. П. Дослідження рівня інгібування перекисного окиснення білків гесперидином в складі твердої дисперсної системи. *Сучасні аспекти створення лікарських засобів* : тези допов. Міжнар. наук.-практ. дистанц. конф., присвяченої 100-річчю кафедри аналітичної хімії НФаУ (16 квітня 2021 р.). Харків: НФаУ, 2021. С. 133.

11. Кузьміна Г. І., **Лісовий В. М.**, Плаван В. П., Бессарабов В. І. Підвищення біодоступності модельного флавоноїду у твердій дисперсній системі з сечовиною. *Львівські хімічні читання – 2021*: збірник наукових праць XVIII наукової конференції (31 травня – 2 червня 2021 року). Львів: Видавництво від А до Я, 2021. С. 385.

12. **Лісовий В. М.**, Бессарабов В. І., Кузьміна Г. І., Плаван В. П., Лижнюк В. В. Дослідження рівня інгібування перекисного окиснення ліпідів гесперидином в складі твердої дисперсної системи. *Актуальні проблеми хімії, матеріалознавства та екології*: матеріали I Міжнародної наукової конференції (Луцьк, 12-14 травня 2021 року). Луцьк: Волинський національний університет імені Лесі Українки, 2021. С. 287-288.

13. Лижнюк В. В. **Лісовий В. М.**, Бессарабов В. І., Кузьміна Г. І., Плаван В. П. Гесперидин у складі нанорозмірної полімерної твердої дисперсної системи як інгібітор руйнування білків при оксидативному стресі. *Нанотехнології і наноматеріали у фармації та медицині* : матеріали V Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю (23 квітня 2021 р., м. Харків). Харків : НФаУ, 2021. С. 46.

14. **Lisovyi V.**, Povshedna I., Danylenko D., Bessarabov V., Kuzmina G. Increasing of the bioavailability of model flavonoid in solid dispersion system with urea. *Open Readings 2020*: international conference for students of physics and natural sciences. Vilnius, 2020. P. 553.

15. Бессарабов В. І., Кузьміна Г. І., Вахітова Л. М., Баула О. П., Василенко В. Ю., **Лісовий В. М.**, Ладан О. С. Полімерна система доставки активного фармацевтичного інгредієнта флавоноїдної природи. *Advanced*

Polymer Materials and Technologies: 3rd International Conference, 14-15 April 2020. Kyiv: KNUTD, 2020. P. 101-103.

<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/17046>

16. Повshedна І. О., Бессарабов В. І., **Лісовий В. М.**, Закаблущкий Н. А., Лижнюк В. В. Інгібування аутоокислення адреналіну твердою дисперсною системою гесперидину. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали V Міжнародної науково-практичної інтернет - конференції (м. Харків, 26 листопада 2020 р.). Харків: НФаУ, 2020. С. 388-389.

17. Ященко К. С., Шевчук А. І., **Лісовий В. М.**, Бессарабов В. І., Здерко Н. П. Підвищення біодоступності флавоноїдів. *Наукові розробки молоді на сучасному етапі*: тези доповідей XVIII Всеукраїнської наукової конференції молодих учених та студентів, 18-19 квітня 2019 року. Київ: КНУТД, 2019. С. 592. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/13628>

18. Bessarabov V. I. Semenkov I. L., **Lisovyi V. M.**, Deryupa V. S. The increased solubility of hesperidin in nanostructure solid dispersion system. *Наука та сучасне фармацевтичне виробництво* : VI науково-практична конференція школи молодих науковців ПАТ "Фармак" (1 листопада 2018 р. Київ). Київ: Фармак, 2018. С. 23-25.

19. Лижнюк В. В., Костюк В. Г., **Лісовий В. М.**, Бессарабов В. І., Кузьміна Г. І., Гой А. М. Розробка складу полімерного композиційного матеріалу німесулід, отриманого методом відцентрового формування волокон. (2024). *Хімічні проблеми сьогодення (ХПІС-2024)*: збірник тез доповідей VII Міжнародної (XVII Української) наукової конференції студентів, аспірантів і молодих учених, 19–21 березня 2024 року, м. Вінниця / Донецький національний університет імені Василя Стуса; редколегія: О. М. Шендрік (відп. ред.) [та ін.]. Вінниця. С. 169. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26202>

20. Лижнюк В. В., **Лісовий В. М.**, Гой А. М., Бессарабов В. І., Кузьміна Г. І., Костюк В. Г. Підвищення розчинності німесулід у складі твердих

дисперсних систем. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*: матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 13 жовтня 2022 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2022.- С. 157-158. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23287>

21. Лижнюк В. В., **Лісовий В. М.**, Бессарабов В. І., Кузьміна Г. І., Костюк В. Г., Харитоненко Г. І., Таран Д. С. Інгібування гесперидином окиснення дофаміну в модельній системі *in vitro*. *Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали* : матеріали XXXVII наукової конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії (16 червня 2022 р., м. Київ). Київ: Інтерсервіс, 2022. С. 163-165. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23251>

22. Лижнюк В. В., **Лісовий В. М.**, Бессарабов В. І., Кузьміна Г. І., Костюк В. Г., Повshedна І. О. Кінетичне дослідження антиоксидантних властивостей гесперидину по відношенню до окиснення дофаміну. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології* : Матеріали II міжнародної науково-практичної Інтернет-конференції. Харків : НФаУ, 2022. С. 153. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23278>

23. Matvieieva N. A., Bessarabov V. I., **Lisovyi V. M.**, Duplij V. P., Bohdanovych T. A., Horčinová-Sedláčková V. Flavonoid-containing pharmaceutical composition with phlebotonic and anti-inflammatory properties. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології*: матеріали IV міжнародної наук.-практ. інтернет-конф. (22 березня 2024 р., м. Харків). Х. : НФаУ, 2024. С. 66. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26317>

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

Особистий внесок здобувача: [3] – інформаційний пошук, аналіз літературних даних, [1, 2] – планування та проведення експериментальних досліджень, [1] – узагальнення отриманих результатів та підготовка статті до публікації.

1. Бессарабов В. І., Кузьміна Г. І., Харитоненко Г. І., Шевчук А. І., Ященко К. С., Данченко О. В., **Лісовий В. М.**, Ладан О. С. Результати експериментів підвищення розчинності гесперидину. *Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин: збірник наукових праць*, випуск 2, том 1. Київ: КНУТД, 2019. С. 152-160. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/17988>
2. Повshedна І. О., Бессарабов В. І., Кузьміна Г. І., **Лісовий В. М.**, Закаблущий Н. А., Здерко Н. П., Пащенко І. О. Дослідження антиоксидантних властивостей цитрусового флавоноїду гесперидину. *Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин: збірник наукових праць*, випуск 3 / за заг. ред. А. Ф. Попова. – Київ: КНУТД, 2021. С. 255-262. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/19984>
3. Bessarabov V. I., Kuzmina G. I., Matvieieva N. A., Kharytonenko H. I., Saliy O.O., **Lisovyi V. M.**, Pashchenko I. O., Kharchenko A. Yu. Artemisia tilesii Ledeb hairy roots as a potential source of active pharmaceutical ingredients for the treatment of inflammatory neurodegenerative diseases. *Modern physical-organic chemistry and pharmacy: collective monograph*. Tallinn: Nordic Sci Publisher, 2021. P. 4-14. https://drive.google.com/file/d/1xk_zHO1ILbIUQifqgttdTHEnQ-fEpKjA/view

Зміст

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	25
ВСТУП	27
РОЗДІЛ 1 ВІДЦЕНТРОВЕ ФОРМУВАННЯ ВОЛОКОН У ПРОЦЕСАХ ОТРИМАННЯ ПОЛІМЕРНИХ ТВЕРДИХ ДИСПЕРСНИХ СИСТЕМ ГЕСПЕРИДИНУ	36
1.1 Полімерні сполуки у хіміко-фармацевтичній промисловості: огляд тенденцій і застосувань	36
1.2 Сучасні аспекти використання полімерів у технології твердих дисперсних систем для покращення розчинності активних фармацевтичних інгредієнтів	40
1.2.1 Основи технології твердих дисперсних систем.....	40
1.2.2 Характеристика полімерних носіїв, що використовуються для отримання твердих дисперсних систем.....	43
1.3 Метод відцентрового формування волокон – інноваційна стратегія отримання твердих дисперсних систем	49
1.3.1 Механізм процесу відцентрового формування волокон.....	50
1.3.2 Обладнання, яке використовується для отримання волокон методом відцентрового формування	53
1.3.3 Фактори, що впливають на виготовлення волокон.....	59
1.3.4 Приклади використання методу відцентрового формування волокон для отримання твердих дисперсних систем.....	62
1.4. Гесперидин як перспективний активний фармацевтичний інгредієнт .	66
1.4.1 Фізико-хімічні властивості гесперидину	66
1.4.2 Фармакологічні властивості гесперидину	68
1.4.3 Фармакокінетичні властивості гесперидину	75
1.4.4 Огляд технологій, що використовувалися для покращення розчинності гесперидину	77
Висновки до розділу 1	81

РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТ, ПРЕДМЕТ ДОСЛІДЖЕННЯ, ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРІАЛІВ І МЕТОДІВ, ЗАСТОСОВАНИХ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ.....	83
2.1 Матеріали та обладнання, використані при проведенні експериментальних досліджень	83
2.2 Прогнозування параметрів взаємодії АФІ з полімерами.....	85
2.3 Приготування волокнистих твердих дисперсних систем гесперидину .	85
2.4 Валідація методики визначення кількісного вмісту гесперидину у складі твердих дисперсних систем, отриманих методом відцентрового формування волокон.....	87
2.5 Розрахунок коефіцієнту збільшення розчинності гесперидину у складі ТДС та вихід волокон	87
2.6 Інфрачервона спектроскопія з Фур'є перетворенням (FTIR)	88
2.7 Диференціальна скануюча калориметрія (ДСК)	88
2.8 Порошкова рентгенівська дифракція (PXRD)	89
2.9 Дослідження розчинності <i>in vitro</i> ТДС гесперидину	89
2.10 Дослідження стабільності твердих дисперсних систем гесперидину ..	91
2.11 Мікроскопічні дослідження ТДС гесперидину.....	91
2.12 Втрата в масі при висушуванні.....	92
2.13 Насипна густина та густина після усадки порошків	92
2.14 Показник стисливості та коефіцієнт Гауснера.....	93
2.15 Дослідження антиоксидантної активності ТДС гесперидину по відношенню до перекисного окиснення ліпідів	93
2.16 Дослідження антиоксидантних властивостей гесперидину та полімерної ТДС на його основі у модельній біологічній системі перекисного окиснення білків.....	94
2.17 Визначення антиоксидантної активності методом DPPH тесту	96
2.18 Статистичний аналіз даних	97
Висновки до розділу 2	97

РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА ТА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛІМЕРНИХ ТВЕРДИХ ДИСПЕРСНИХ СИСТЕМ ГЕСПЕРИДИНУ, ОТРИМАНИХ МЕТОДОМ ВІДЦЕНТРОВОГО ФОРМУВАННЯ ВОЛОКОН	99
3.1 Прогнозування параметрів взаємодії гесперидину з полімерними носіями	99
3.2 Валідація методики визначення кількісного вмісту гесперидину у складі твердих дисперсних систем, отриманих методом відцентрового формування волокон.....	103
3.3 Оцінка волокнистих твердих дисперсних систем різного композиційного складу	113
3.4 Інфрачервона спектроскопія з Фур'є перетворенням.....	118
3.5 Аналіз результатів дослідження ТДС методом диференціальної скануючої калориметрії.....	125
3.6 Порошковий рентгеноструктурний аналіз ТДС гесперидину.....	128
3.7 Дослідження розчинення ТДС гесперидину <i>in vitro</i>	130
3.8 Мікроскопічні дослідження ТДС гесперидину.....	134
Висновки до розділу 3	136
РОЗДІЛ 4 АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ ТВЕРДОЇ ДИСПЕРСНОЇ СИСТЕМИ ГЕСПЕРИДИНУ, ОТРИМАНОЇ МЕТОДОМ ВІДЦЕНТРОВОГО ФОРМУВАННЯ ВОЛОКОН	138
4.1 Дослідження антиоксидантної активності ТДС гесперидину по відношенню до перекисного окиснення ліпідів	138
4.1.1 Результати досліджень інгібування перекисного окиснення ліпідів в сироватці крові людини гесперидином	138
4.1.2 Результати досліджень інгібування перекисного окиснення ліпідів в сироватці крові людини ТДС гесперидину	140
4.2 Результати досліджень впливу гесперидину та полімерної ТДС гесперидину на процес перекисного окиснення білків.....	142
4.3. Дослідження рівня антиоксидантної активності ТДС гесперидину DPPH методом	152

Висновки до розділу 4	155
РОЗДІЛ 5 ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВИГОТОВЛЕННЯ ПОЛІМЕРНОГО КОМПОЗИЦІЙНОГО МАТЕРІАЛУ МЕТОДОМ ВІДЦЕНТРОВОГО ФОРМУВАННЯ ВОЛОКОН	156
5.1 Результати досліджень стабільності та терміну придатності твердої дисперсної системи гесперидину	156
5.2 Фармако-технологічні показники твердої дисперсної системи гесперидину	160
5.3 Технологічна схема виготовлення полімерного композиційного матеріалу гесперидину методом відцентрового формування волокон	161
5.4 Підбір основного обладнання технологічного процесу виготовлення ТДС гесперидину	165
5.5 Аналіз ризиків для якості при виробництві ТДС гесперидину	169
Висновки до розділу 5	174
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	176
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	179
ДОДАТОК А СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА	211
ДОДАТОК Б Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження в діяльність ТОВ «Ковлар Груп»	218
ДОДАТОК В Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження в діяльність ТОВ «Ковлар Груп»	219
ДОДАТОК Г Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження в діяльність АТ «Фармак»	220
ДОДАТОК Д Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження в освітньо-науковому процесі кафедри промислової фармації КНУТД.....	221
ДОДАТОК Е Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження в діяльність Інституту фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України.....	222

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

2,4-ДНФГ	2,4-динітрофенілгідазин
DPPH	2,2-дифеніл-1-пікрилгідазил
EC ₅₀	Напівмаксимальна ефективна концентрація
EP	Європейська фармакопея
FDA	Управління з контролю за продуктами та лікарськими засобами
FTIR	Інфрачервона спектроскопія з Фур'є перетворенням
GMP	Належна виробнича практика
PGA	Полігліколева кислота
PLA	Полілактид
PLGA	Полілактид-ко-гліколід
PXRD	Порошкова рентгенівська дифракція
АФІ	Активний фармацевтичний інгредієнт
АФК	Активні форми кисню
БАР	Біологічно активні речовини
БСК	Біофармацевтична система класифікації
ГПМЦ	Гідроксипропілметилцелюлоза
ГПЦ	Гідроксипропілцелюлоза
ДМСО	Диметилсульфоксид
ДМФА	Диметилформамід
ДСК	Диференціальна скануюча калориметрія
ДФУ	Державна фармакопея України
ЕВА	Етиленвінілацетат
ЕДТА	Етилендіамінтетраоцтова кислота
КМЦ	Карбоксиметилцелюлоза
ЛЗ	Лікарський засіб
ЛФ	Лікарська форма
МДА	Малоновий діальдегід

О.С.	Окиснювальна система
ПАР	Поверхнево-активна речовина
ПВП	Полівінілпіролідон
ПВП ВА	Полівінілпіролідон-вінілацетат
ПВС	Полівініловий спирт
ПЕГ	Поліетиленгліколь
ПЕО	Поліетиленоксид
ПЕТФ	Поліетилентеревталат
ПММА	Поліметилметакрилат
ПОБ	Перекисне окиснення білків
ПОЛ	Перекисне окиснення ліпідів
ТБК	Тіобарбітурова кислота
ТДС	Тверда дисперсна система
УФ	Ультрафіолетове випромінювання
ЦОГ-2	Циклооксигеназа-2
ЦПХ	Цетилпіридинію хлорид

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Полімерні сполуки широко використовуються у різних галузях, зокрема у біомедицині та фармацевтичній промисловості, де вони уже давно є об'єктом активних досліджень. Сьогодні важко уявити сучасну лікарську форму, яку можна було б повністю приготувати без використання полімерів. Високомолекулярні полімерні сполуки найчастіше застосовуються у процесі розробки фармацевтичних лікарських форм, зокрема для покращення фармако-технологічних властивостей та стабільності лікарських засобів (ЛЗ), контрольованого вивільнення і покращення біодоступності активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Відомо, що полімери відіграють ключову роль при розробці твердих дисперсних систем (ТДС) – композиційних матеріалів, у яких важкорозчинний АФІ диспергований у полімерній матриці, що, у свою чергу, призводить до покращеної розчинності та швидшого вивільнення із фармацевтичних композицій. Ця технологія є однією із найефективніших для підвищення біодоступності різноманітних сполук і на даний час тверді дисперсні системи виготовляються з використанням широкого спектру фармацевтично прийнятних полімерів за різними методиками та мають комерційне використання.

Попри значну кількість існуючих досліджень у цій сфері, наразі спостерігається зростаючий інтерес до нових сучасних технологій отримання твердих дисперсних систем. Можна вважати, що однією із інноваційних стратегій отримання полімерних композитів у вигляді ТДС є метод відцентрового формування волокон, який представляє собою простий, економічно вигідний та високопродуктивний спосіб формування твердих дисперсних систем у формі волокон. Незважаючи на те, що відцентрове формування волокон не є абсолютно новим для хімічної галузі, однак застосування цього методу як основи способу виробництва волокнистих ТДС було запропоновано відносно нещодавно, і кількість робіт у цьому напрямку

досі залишається обмеженою. Це підтверджує актуальність вивчення потенціалу та ефективності застосування методу відцентрового формування волокон для розробки ТДС із важкорозчинними АФІ різних фармакотерапевтичних груп. Зокрема, даний метод може виявитися корисним для отримання твердих дисперсних систем з підвищеною біодоступністю біологічно активних речовин (БАР) флавоноїдної природи, які, попри свою поліфармакологічну активність, характеризуються низькою біодоступністю.

Серед великої групи флавоноїдів одним із найвідоміших вважається гесперидин. Для фармацевтики він є надзвичайно цікавою сполукою, оскільки має високий профіль безпеки, ненакопичувальний характер та проявляє антиоксидантну, нейропротекторну, протизапальну, антибактеріальну, фотопротекторну, протидіабетичну та антиканцерогенну дію. Однак, невисока проникність через клітинні мембрани та низька розчинність у воді, призводять до зниженої біодоступності, що обмежує його широке застосування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Робота виконана у відповідності до наукових напрямів КНУТД № 21/24 «Фундаментальні технології активного довголіття» та №39/24 «Створення волокнистих композиційних матеріалів на основі природних полімерів та дослідження їх властивостей»; перспективного плану розвитку наукового напрямку «Біологія та охорона здоров'я» Київського національного університету технологій та дизайну у 2021-2025 роках (№ державної реєстрації 0122U000139); науково-дослідної роботи «Розробка технології засобів надання первинної медичної допомоги військовослужбовцям та цивільному населенню з мінно-вибуховими травмами та опіками» (№ державної реєстрації НДР 0125U000412), що виконується за рахунок коштів державного бюджету; госпрозрахункової НДР «Розробка полімерних твердих дисперсних систем протизапального АФІ з використанням метода відцентрового формування волокон» (№ 380-50/23 (1272) від 06.11.2023 р.); госпрозрахункової НДР «Кінетичні дослідження вивільнення протизапального АФІ з полімерного композиційного матеріалу» (№ 380-13/23 (1206) від 17.02.2023 р.);

госпрозрахункової НДР «Аналіз сучасних фармацевтичних технологій підвищення біодоступності активного фармацевтичного інгредієнту протизапальної дії» (№ 136894 (1351) від 02.12.2024 р.); ініціативної НДР «Фундаментальні технології розробки та виробництва лікарських засобів» (№ державної реєстрації НДР О121U114647 (2021-2025 рр.)); ініціативної НДР «Розробка інноваційних лікарських засобів на базі плеiotропних ефектів активних фармацевтичних інгредієнтів» (№ державної реєстрації НДР О121U114646 (2021-2025 рр.)).

Мета та завдання дослідження.

Метою дисертаційної роботи є розробка технології полімерних твердих дисперсних систем фармацевтичного призначення на основі гесперидину з використанням метода відцентрового формування волокон.

Для досягнення поставленої мети вирішувались наступні завдання:

- розроблення лабораторної технології полімерних композиційних матеріалів флавоноїда гесперидину у вигляді ТДС із використанням метода відцентрового формування волокон;
- розроблення та валідація методики кількісного визначення вмісту гесперидину у відцентрово сформованих ТДС;
- встановлення морфологічних та фізико-хімічних характеристик розроблених ТДС гесперидину;
- дослідження кінетики розчинення флавоноїда гесперидину у складі відцентрово сформованих ТДС у різних буферних середовищах;
- вивчення та порівняння антиоксидантних властивостей гесперидину та отриманих полімерних ТДС флавоноїда у різних модельних експериментальних системах;
- підтвердження стабільності отриманих відцентровим формуванням полімерних композиційних матеріалів у формі ТДС гесперидину;
- встановлення фармако-технологічних показників полімерних твердих дисперсних систем гесперидину;

– визначення основних аспектів промислово-дослідної технології виготовлення ТДС гесперидину на основі метода відцентрового формування волокон;

– аналіз ризиків для якості полімерної ТДС при виробництві методом відцентрового формування волокон на хіміко-фармацевтичних підприємствах.

Об'єкт дослідження – процеси формування властивостей полімерних твердих дисперсних систем з флавоноїдом гесперидином.

Предмет дослідження – технології полімерних твердих дисперсних систем у виробництві високорозчинного активного фармацевтичного інгредієнта із вмістом флавоноїда гесперидину.

Методи дослідження. Розроблення полімерних композиційних матеріалів у вигляді твердих дисперсних систем гесперидину здійснювали методом відцентрового формування волокон. Дослідження морфології твердих дисперсних систем гесперидину виконували методами оптичної та скануючої електронної мікроскопії. Дослідження фізико-хімічних характеристик розроблених твердих дисперсних систем здійснювали за допомогою методів інфрачервоної спектроскопії з Фур'є перетворенням, рентгеноструктурного аналізу та диференційної скануючої калориметрії. Експериментальні дослідження кінетики вивільнення флавоноїда з відцентрово сформованих твердих дисперсних систем у різних буферних середовищах виконували з використанням тесту «Розчинення» за допомогою методу UV-спектроскопії. Вивчення антиоксидантних властивостей гесперидину та його твердих дисперсних систем по відношенню до процесів перекисного окиснення білків та ліпідів, а також здатності поглинати радикали 2,2-дифеніл-1-пікрилгідразил (DPPH) проводили спектрофотометричним методом.

Наукова новизна одержаних результатів. Розроблено, теоретично обґрунтовано та реалізовано процеси отримання полімерних композиційних матеріалів у вигляді твердих дисперсних систем гесперидину з використанням

методу відцентрового формування волокон, що суттєво підвищило біодоступність флавоноїда.

При цьому вперше:

- розроблено лабораторну технологію твердих дисперсних систем гесперидину методом відцентрового формування волокон. Встановлено, що такі фактори, як молекулярна маса ПВП, додавання манітолу або сахарози та склад композицій мають значний вплив на вихід волокнистих твердих дисперсних систем гесперидину та на розчинність флавоноїду;
- встановлено, що у складі полімерної ТДС на основі гесперидину ПВП К-17 та манітолу у відсотковому співвідношенні 10:80:10, отриманої методом відцентрового формування волокон, розчинність флавоноїда у воді вища у 170,7 раза порівняно з розчинністю гесперидину як індивідуальної речовини, а середній діаметр мікрОВОЛОКОН цієї ТДС становить $4,9 \pm 2,1$ мкм;
- підтверджено перехід гесперидину у аморфний стан у складі полімерних твердих дисперсних систем, створених з використанням методу відцентрового формування волокон, згідно із результатами методів диференціальної скануючої калориметрії та рентгеноструктурного аналізу;
- доведено, що взаємодія молекул гесперидину з компонентами рецептур твердих дисперсних систем, які отримані відцентровим формуванням волокон, зумовлена утворенням міжмолекулярних водневих зв'язків, про що свідчать результати, отримані методом інфрачервоної спектроскопії з Фур'є перетворенням;
- встановлено інгібуючий вплив високорозчинної відцентрово сформованої ТДС гесперидину на основі ПВП К-17 та манітолу на перекисне окиснення ліпідів та білків сироватки крові людини та підтверджено дозозалежний антиоксидантний ефект. Крім того, доведено, що полімерна ТДС гесперидину поглинає радикали DPPH значно ефективніше, ніж чистий гесперидин ($EC_{50(Hesp)} = 1159,1 \pm 252,1$ мкМ; $EC_{50(SDS Hesp19)} = 269,9 \pm 32,9$ мкМ);
- розроблено промислово-дослідну технологію полімерного композиційного матеріалу у вигляді ТДС гесперидину, отриманої методом

відцентрового формування волокон, яка може бути реалізована на сучасних хіміко-фармацевтичних виробництвах. Ці результати сприяють розширенню технологічної бази створення ефективних активних фармацевтичних інгредієнтів антиоксидантної дії із вмістом флавоноїда гесперидину та виведенню на фармацевтичний ринок соціально орієнтованих лікарських засобів на їхній основі.

Крім того, визначено фармако-технологічні характеристики порошкоподібної високорозчинної ТДС гесперидину на основі ПВП К-17 та манітолу, які підтверджують можливість використання даної ТДС гесперидину як активного фармацевтичного інгредієнта для створення лікарських засобів у формі порошку без потреби у введенні допоміжних компонентів до їхнього складу. Також встановлено, що розроблений полімерний композиційний матеріал у формі відцентрово сформованої ТДС гесперидину являється стабільним в умовах прискорених випробувань при температурі 40 °С та відносної вологості 75% протягом 6 місяців, а прогнозований термін його придатності становить 2 роки.

Наукова новизна одержаних результатів. Розроблена технологія полімерного композиційного матеріалу гесперидину у вигляді високорозчинних твердих дисперсних систем з використанням методу відцентрового формування волокон може бути реалізована на сучасних хіміко-фармацевтичних виробництвах. Це, у свою чергу, дозволить розширити технологічну базу створення ефективних активних фармацевтичних інгредієнтів антиоксидантної дії із вмістом флавоноїда гесперидину та сприяє виведенню на фармацевтичний ринок соціально орієнтованих лікарських засобів на їхній основі.

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

Розроблена технологія полімерних ТДС гесперидину за допомогою відцентрового формування волокон та результати досліджень отриманих полімерних композиційних матеріалів впроваджено в освітньо-науковий процес підготовки фахівців за спеціальністю 161 Хімічні технології та інженерія за освітньо-професійною програмою «Європейська космецевтика» на кафедрі промислової фармації КНУТД та використовуються при підготовці кваліфікаційних робіт магістрів.

Особистий внесок здобувача полягає у постановці проблеми та обґрунтуванні мети, здійсненні пошуку та аналізі науково-літературних джерел за темою дисертації, розробленні дизайну експериментальної частини, виконанні досліджень та інтерпретації отриманих даних, розробці складу та технології композиційних матеріалів гесперидину у ТДС, отриманих методом відцентрового формування волокон, проведенні організаційних заходів з впровадження наукових результатів у науково-дослідницький та освітній процес підготовки здобувачів вищої освіти.

Положення і результати, що виносяться на захист дисертаційної роботи, отримані здобувачем особисто. Здобувач особисто виконував експериментальні дослідження у навчально-науковій лабораторії молекулярної фармакології, хемогеноміки та біогеронтології КНУТД під керівництвом доктора технічних наук, професора Бессарабова В. І. в межах виконання відповідних науково-технічних тем, а також особисто здійснив аналіз, інтерпретацію та теоретичне обґрунтування одержаних результатів. Внесок здобувача в обґрунтування положень, що виносяться на захист, є вирішальним.

Постановку наукових завдань та обговорення результатів, формулювання основних положень та висновків дисертаційної роботи проведено разом з науковим керівником.

Особистий внесок здобувача у працях, які опубліковані у співавторстві, наведено у розділі «Список публікацій здобувача». Співавторами наукових

праць є науковий керівник та науковці, з якими проведені експериментальні дослідження, та які зазначені у спільних публікаціях.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня: VI науково-практичній конференції школи молодих науковців ПАТ «Фармак» «Наука та сучасне фармацевтичне виробництво» (Київ, 2018); IV Міжнародній науково-практичній заочній конференції «KyivPharma-2019. Фармакологія та фармацевтична технологія в забезпеченні активного довголіття» (Київ, 2019); XVIII Всеукраїнській науковій конференції молодих учених та студентів КНУТД «Наукові розробки молоді на сучасному етапі» (Київ, 2019); 63rd international conference for students of Physics and Natural sciences «Open Readings 2020» (Vilnius, 2020); III International Conference «Advanced Polymer Materials and Technologies» (Kyiv, 2020); V Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2020); V Міжнародній науково-практичній конференції «KyivPharma-2021. Фармакологія та фармацевтична технологія в забезпеченні активного довголіття» (Київ, 2021); XVIII науковій конференції «Львівські хімічні читання – 2021» (Львів, 2021); I Міжнародній науковій конференції «Актуальні проблеми хімії, матеріалознавства та екології» (Луцьк, 2021); V Всеукраїнській науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Нанотехнології і наноматеріали у фармації та медицині» (Харків, 2021); Міжнародній науково-практичній дистанційній конференції, присвяченій 100-річчю кафедри аналітичної хімії НФаУ «Сучасні аспекти створення лікарських засобів» (Харків, 2021); 65th international conference for students of Physics and Natural sciences «Open Readings 2022» (Vilnius, 2022); IV International Conference «Advanced Polymer Materials and Technologies» (Kyiv, 2022); IX науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2022); X науково-практичній конференції з міжнародною участю

школи молодих науковців АТ «Фармак» «Наука та сучасне фармацевтичне виробництво» (Київ, 2022); II Міжнародній науково-практичній дистанційній конференції «Сучасні аспекти створення лікарських засобів» (Харків, 2022); II Міжнародній науково-практичній конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (Харків, 2022); XXXVII науковій конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії «Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали» (Київ, 2022); II міжнародній науково-практичній Інтернет-конференції «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології» (Харків, 2022); 66th international conference for students of Physics and Natural sciences «Open Readings 2023» (Vilnius, 2023); VI міжнародній науково-практичній конференції «KyivLvivPharma-2023. Фармацевтична технологія та фармакологія в забезпеченні активного довголіття» (Київ, Львів, 2023); XIX Науковій конференції, присвяченій 150-річчю Наукового товариства імені Шевченка «Львівські хімічні читання» (Львів, 2023); 67th international conference for students of Physics and Natural sciences «Open Readings 2024» (Vilnius, 2024); VII Міжнародній (XVII Українській) науковій конференції студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення (ХПС-2024)» (Вінниця, 2024); IV міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології» (Харків, 2024).

Публікації. Результати дослідження опубліковано в 35 наукових працях, з яких: 5 статей у наукових фахових виданнях України, 4 – у виданнях, що індексуються у науково-метричній базі Scopus; 3 – в інших виданнях, які додатково висвітлюють результати дослідження; тези 23 доповідей на наукових конференціях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається із вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел (223 найменувань на 33 сторінках), 6 додатків (на 12 сторінках), містить 24 таблиці та 48 рисунків. Основний текст роботи викладено на 152 сторінці. Загальний обсяг роботи становить 222 сторінки.

РОЗДІЛ 1

ВІДЦЕНТРОВЕ ФОРМУВАННЯ ВОЛОКОН У ПРОЦЕСАХ ОТРИМАННЯ ПОЛІМЕРНИХ ТВЕРДИХ ДИСПЕРСНИХ СИСТЕМ ГЕСПЕРИДИНУ

1.1 Полімерні сполуки у хіміко-фармацевтичній промисловості: огляд тенденцій і застосувань

Полімери є одними з найважливіших матеріалів сучасної епохи, адже вони знаходять широке застосування майже у всіх галузях людської діяльності, зокрема у хімічній, фармацевтичній, харчовій та текстильній промисловості, у машинобудуванні, медицині, сільському господарстві тощо. Зростаючий обсяг використання полімерів у різних сферах пояснюється високою функціональністю цих речовин, легкістю переробки, їхніми фізико-хімічними властивостями [1, 2].

Щодо фармацевтичної галузі, то сьогодні навіть важко уявити сучасну лікарську форму (ЛФ), яку можна було б повністю приготувати без використання полімерів. Ці сполуки часто застосовуються при розробці різних лікарських форм у якості емульгуючих, зв'язуючих, флокулюючих або суспендуючих речовин, а також у складі пакувальних матеріалів. До того ж з полімерів можна виготовляти гелі, наночастинки, мікрочастинки та різні капсули [3]. Деякі функціональні полімери можуть також виявляти біологічну активність (наприклад, полімерні матеріали з антимікробними [4] або антикоагулянтними властивостями). Відомі численні застосування полімерів у розробці передових систем доставки лікарських засобів, зокрема вони активно використовуються для забезпечення контрольованого вивільнення діючих речовин у постійних дозах протягом тривалого періоду часу та для підвищення біодоступності різних важкорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) [5].

У фармацевтиці використовується широкий асортимент полімерних речовин, які відрізняються за походженням, хімічним складом, формою ланцюга, ступенем полімеризації та властивостями. На рисунку 1.1 наведено загальну класифікацію полімерів, які знаходять застосування у фармацевтичній галузі.

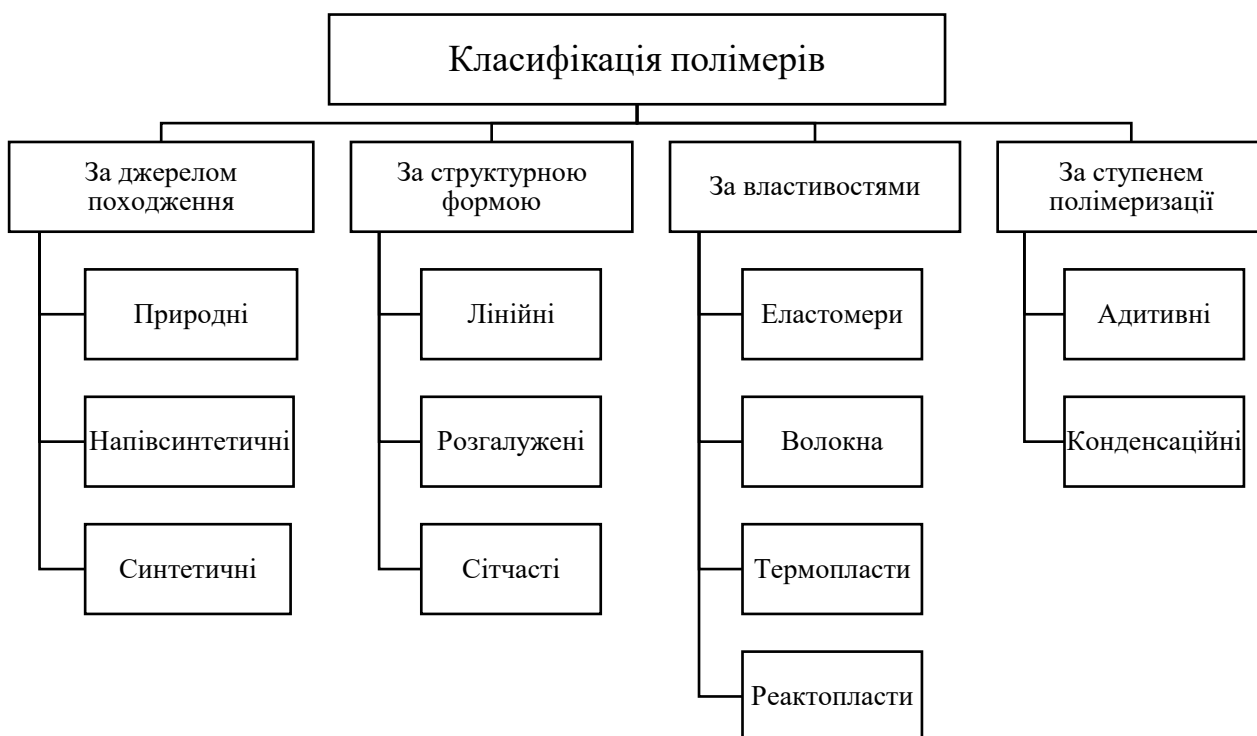


Рисунок 1.1 – Класифікація полімерів, які використовуються у фармацевтичній галузі [6]

Одним із способів класифікації полімерів у фармацевтиці також є поділ на три загальні категорії відповідно до їхнього загального використання:

- 1) полімери у традиційних лікарських формах (як допоміжні речовини);
- 2) полімери у лікарських формах з контрольованим вивільненням;
- 3) полімери для пакування [7].

Полімерні сполуки застосовуються в усіх лікарських формах, включаючи таблетки, плівки, капсули, напівтверді речовини, суспензії, гелі та трансдермальні пластри, а також у спеціалізованих системах доставки, таких

як ін'єкції тривалої дії та біорозкладні імпланти [8]. Вони також входять до складу первинної та вторинної упаковки для лікарських форм. У таблиці 1.1 наведено основний перелік полімерів та їхнє застосування у фармацевтичній промисловості.

Таблиця 1.1 – Приклади застосування полімерів у фармацевтичній промисловості [8-12]

Полімер	Застосування у фармацевтиці
<i>Водорозчинні синтетичні полімери</i>	
Поліетиленоксид (ПЕО)	Коагулянт, флокулянт, агент набухання
Поліетиленгліколь (ПЕГ)	Пластифікатор, основа для супозиторіїв
Полівінілпіролідон (ПВП)	Замінник плазми, сполучна речовина для гранульованої суміші, наповнювач, підвищує розчинність АФІ
Полівініловий спирт (ПВС)	Сполучна речовина для таблеток, оболонка для таблеток
<i>Полімери на основі целюлози</i>	
Етилцелюлоза	Загущувач, стабілізатор, плівкоутворювач, для пролонгації вивільнення АФІ
Карбоксиметилцелюлоза (КМЦ)	Стабілізатор емульсії, супердезінтегрант
Гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ)	Загущувач, стабілізатор, плівкоутворювач.
Гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ)	Зв'язуюча речовина для матриці таблеток і покриття таблеток, альтернатива желатину як матеріал для капсули.

Продовження таблиці 1.1

<i>Гідроколоїди</i>	
Альгінова кислота	Загущувач і суспендуєчий агент у різноманітних пастах, кремах та гелях, а також стабілізатор для емульсій «олія у воді», сполучна речовина та дезінтегрант
Каррагінан	Загущувач, емульгатор
Хітозан	Зв'язуюча речовина, застосовується в ЛЗ для контрольованої доставки АФІ
Гіалуронова кислота	Компонент лікарських засобів та виробів медичного призначення для зміцнення суглобів, хрящів, зв'язок, покращення стану шкіри
<i>Полімери на основі крохмалю</i>	
Крохмаль	Наповнювач, дезінтегрант в таблетках і капсулах, сполучна речовина для таблеток
Натрію крохмальгліколят	Супердезінтегрант для таблеток і капсул при пероральному застосуванні
<i>Пластмаси та гуми</i>	
Поліуретан	Застосовується у складі трансдермальних пластирів та судинних трансплантатів
Силікон	Імпланти, медичний клей для трансдермальної доставки
Поліціаноакрилат	Біорозкладні тканинні адгезиви в хірургії, носій АФІ у нано- та мікрочастинках
Полівінілацетат, поліетилен, етиленвінілацетат (ЕВА), поліетилентерефталат (ПЕТФ)	Підкладка для трансдермального пластиру, входять до складу пакувальних матеріалів

Продовження таблиці 1.1

<i>Біодеградуючі полімери</i>	
Полілактид-ко-гліколід (PLGA), полілактид (PLA), полігліколева кислота (PGA)	Застосовуються у системах доставки для пролонгованого вивільнення АФІ

Широке використання та популярність полімерів у фармацевтиці обумовлена низкою сприятливих властивостей цих матеріалів [12]. Розуміння фізико-хімічних характеристик полімерних сполук, таких як молекулярна маса, в'язкість, тип замісника та ступінь заміщення, а також розмір і форма полімерного ланцюга, є важливими параметрами, які аналізуються у ході підбору полімеру для використання у фармацевтичній промисловості.

1.2 Сучасні аспекти використання полімерів у технології твердих дисперсних систем для покращення розчинності активних фармацевтичних інгредієнтів

1.2.1 Основи технології твердих дисперсних систем

Відомо, що пероральний шлях введення лікарських засобів є найбільш поширеним та зручним для пацієнтів [13]. Одним із важливих параметрів, які впливають на ефективність та біодоступність пероральних препаратів є розчинність у воді [14]. Згідно зі статистичними даними, на даний момент близько 40% доступних лікарських засобів на фармацевтичному ринку і 60% сполук, що синтезуються, важко розчиняються у воді і мають знижену біодоступність [15]. Таким чином, важливим є пошук ефективних підходів до підвищення розчинності АФІ, що, відповідно, сприятиме збільшенню швидкості дії та ефективності препаратів.

Для подолання проблем, пов'язаних з низькою розчинністю АФІ у воді, було розроблено багато методів, які включають утворення солей та співкристалізацію [16], мікронізацію [17], проліки [18], ліпідні композиції [19], комплексоутворення з циклодекстринами [20], утворення твердих дисперсних систем (ТДС) тощо.

Серед багатьох технологій, що застосовуються для покращення розчинності АФІ, утворення твердих дисперсних систем вважається однією з найефективніших [21, 22]. Тверді дисперсні системи являють собою композиційні матеріали (зазвичай двокомпонентні), у яких активний фармацевтичний інгредієнт молекулярно диспергований у полімерному носії [23]. У складі ТДС також можуть бути використані комбінації полімерів або поєднання полімеру та поверхнево-активної речовини (ПАР), що дозволяє одночасно покращувати розчинність, контролювати вивільнення та стабілізувати активні фармацевтичні інгредієнти [24].

Найчастіше носії, що використовуються для утворення ТДС визначають властивості композиції. Ранні спроби (1960-ті роки) створення твердих дисперсій були зосереджені головним чином на використанні розчинних у воді кристалічних носіїв з малою молекулярною масою, таких як сечовина [25, 26] та цукри. Багато з перших розроблених твердих дисперсних систем належали до категорії евтектики. Вони показали чудову термодинамічну стабільність завдяки своїй кристалічній природі, але вивільнення АФІ з таких композицій відбувалося набагато повільніше, ніж з аморфних форм [27]. Ці обмеження кристалічних носіїв створили поштовх для створення твердих дисперсій із аморфними полімерами. Аморфна форма сприяє підвищенню змочуваності та дисперсності АФІ, а також допомагає зменшити преципітацію, коли ТДС розчиняється у водній фазі. Дещо пізніше з метою оптимізації властивостей твердих дисперсних систем до їхнього складу почали додавати поверхнево-активні речовини та комбінувати гідрофільні та гідрофобні полімерні носії. Гідрофільні полімери сприяють швидкій диспергації та покращенню розчинності АФІ, тоді як гідрофобні (набухаючі) полімери (наприклад,

поліетиленоксид, етилцелюлоза та карбоксивініловий полімер) забезпечують модульоване вивільнення лікарських форм у середовище розчинення [28, 29].

Тверді дисперсні системи різного композиційного складу мають свої характерні особливості, однак вони мають спільний механізм, який лежить в основі покращення швидкості розчинення важкорозчинних АФІ. ТДС підвищують розчинність ліпофільних сполук за допомогою наступних факторів:

- зменшений розмір частинок: коли ТДС потрапляє у водне середовище, полімер розчиняється, а АФІ вивільняються у формі дрібних частинок колоїдів. Збільшена площа поверхні призводить до високої швидкості розчинення АФІ;
- аморфний стан: перехід АФІ з кристалічного стану в аморфний у складі ТДС призводить до значного підвищення їхньої розчинності. Відсутність дальнього порядку в аморфній структурі забезпечує більш високу поверхневу енергію та доступність молекул АФІ для взаємодії з розчинником, що сприяє їх швидкій дисоціації;
- висока пористість частинок: виявлено, що частинки в ТДС мають високу пористість, що прискорює вивільнення АФІ;
- покращена змочуваність частинок: полімер, що має поверхневу активність підвищує змочуваність АФІ, що призводить до покращеного профілю розчинення [30-34].

Окрім багатфакторного механізму ТДС та їхнього різноманітного композиційного складу великий успіх цієї стратегії для підвищення розчинності ліпофільних сполук можна пояснити і широким спектром методів виготовлення ТДС. Нині тверді дисперсні системи виготовляються за допомогою методу випаровування розчинника, розпилювального сушіння, екструзії гарячого розплаву, співосадження, електроформування, технології надкритичних рідин, тощо [30, 35, 36]. Широкий асортимент методів отримання ТДС дозволяє здійснювати індивідуальний підхід до кожного конкретного випадку, враховуючи фізико-хімічні властивості АФІ та носіїв, і

домогтися не тільки значного підвищення розчинності, але й знизити вживання надмірних доз та зменшити ризики побічних ефектів, а також гарантувати швидкий ефект.

1.2.2 Характеристика полімерних носіїв, що використовуються для отримання твердих дисперсних систем

Оскільки ТДС зазвичай є двокомпонентними системами «активний фармацевтичний інгредієнт – полімер», то взаємодія між цими складовими є визначальним фактором у стабільності та ефективності розробленої рецептури. Вибір полімерного носія впливає на процес виробництва, стабільність, розчинність і біодоступність АФІ у складі ТДС [27].

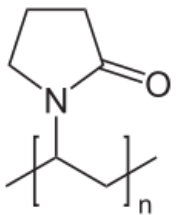
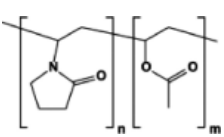
Доцільність застосування полімерних носіїв у ТДС визначається комплексом факторів, серед яких одними із найважливіших є безпека, фізико-хімічні, кінетичні та термодинамічні характеристики носія [37]. Відомо, що будь-яка допоміжна речовина, що використовується у лікарських засобах, повинна бути інертною як з хімічної, так і з фармакологічної точки зору. Цей же критерій справедливий і для полімерних носіїв, що використовуються для отримання твердих дисперсних систем. Бажано, щоб полімерний носій мав статус загальновизнано безпечного та фармацевтично прийнятного [38]. З кінетичної точки зору, полімер у складі ТДС повинен запобігати преципітації активного фармацевтичного інгредієнта у його відповідну кристалічну форму. Важливо відзначити, що полімери з поверхнево-активними властивостями можуть сприяти формуванню міцел, що додатково покращує розчинність АФІ. Цей фактор підвищення розчинності може перевищувати переваги, досягнуті завдяки високоенергетичному аморфному стані ТДС [39]. Крім того, термодинамічні фактори є важливими з точки зору стабільності ТДС, фізичний стан яких є аморфним. Полімер повинен мати високу температуру склування (T_g), щоб приготована ТДС залишалася стабільною при кімнатній температурі [40]. До того ж, для утворення стабільної та однофазної аморфної

твердої дисперсної системи необхідна висока адгезійна міжмолекулярна взаємодія за рахунок водневих зв'язків [41, 42].

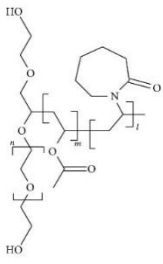
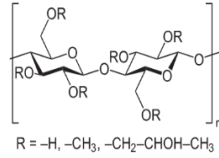
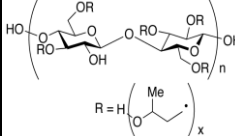
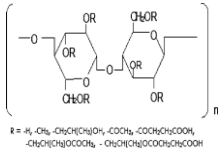
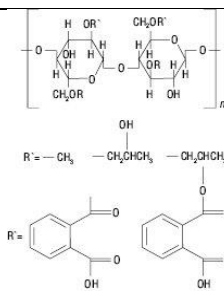
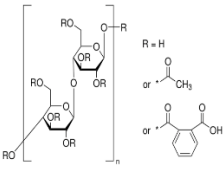
Одним із найбільш визначальних факторів при виборі полімерного носія для розробки рецептур ТДС є фізико-хімічні властивості полімерів, зокрема важливими характеристиками є молекулярна маса, полідисперсність, температура склування, температура плавлення (T_m), температура деградації (T_d), гігроскопічність, механічні властивості, в'язкість, хімічна стабільність тощо [43].

Дуже часто полімерні носії, що використовуються у складі ТДС, класифікують відповідно до їхньої хімічної структури на такі групи: полімери полівініллактаму, целюлозні полімери, акрилатні та метакрилатні (спів)полімери та деякі інші типи. Основні фізико-хімічні характеристики представників різних груп полімерних носіїв, які широко використовуються для отримання твердих дисперсних систем, наведено у таблиці 1.2.

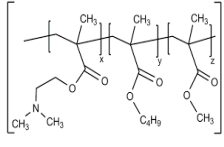
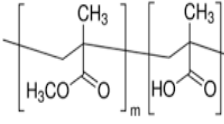
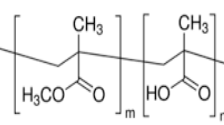
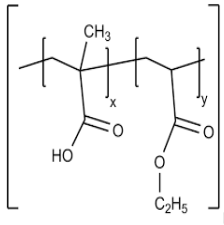
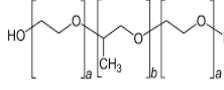
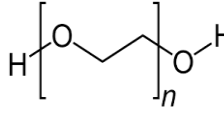
Таблиця 1.2 – Характеристика полімерних носіїв, які найчастіше використовуються для отримання ТДС [44]

№	Класифікаційна група	Хімічна назва	Структурна формула	Основні властивості
1	2	3	4	5
1	Полівініл-лактамні полімери	Полівінілпіролідон		• висока гігроскопічність; • різні марки на основі середньої молекулярної маси; • $T_{\text{плав.}} = 130-170\text{ }^{\circ}\text{C}$ • $T_g = 150-170\text{ }^{\circ}\text{C}$ • $T_d = 200-220\text{ }^{\circ}\text{C}$
2		Коповідон (полівінілпіролідон-вінілацетат) (ПВП ВА або PVP VA)		• середня гігроскопічність; • $T_g = 105\text{ }^{\circ}\text{C}$ • $T_d = 190-270\text{ }^{\circ}\text{C}$

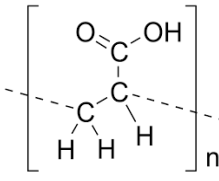
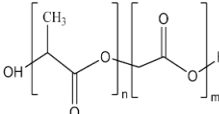
Продовження таблиці 1.2

1	2	3	4	5
3	Полівініл- лактамні полімери	Soluplus (прищеплений сополімер полівінілакапролактама полівінілацетат- поліетиленгліколь)		• амфіфільна структура; • низька гігроскопічність; • $T_g = 72\text{ }^{\circ}\text{C}$ • $T_d = 278\text{ }^{\circ}\text{C}$
4	Целюлозні полімери	Гідроксипропіл- метилцелюлоза		• низька гігроскопічність; • $T_g = 139\text{--}180\text{ }^{\circ}\text{C}$ • $T_d = 245\text{--}260\text{ }^{\circ}\text{C}$
5		Гідроксипропіл- целюлоза		• низька гігроскопічність; • $T_d = 170\text{--}200\text{ }^{\circ}\text{C}$
6		Гіпромелози ацетат сукцинат (ГПМЦ АС або HPMCAS)		• модифікований з ГПМЦ шляхом естерифікації ангідридом оцтової кислоти та ангідридом бурштинової кислоти; • нерозчинний при рН нижче 5,0; • $T_g = 122\text{ }^{\circ}\text{C}$ • $T_d = 244\text{ }^{\circ}\text{C}$
7		Фталат гідроксипропіл- метилцелюлози (HPMCP)		• має групу фталевої кислоти; • кишковорозчинний матеріал; • $T_g = 147\text{ }^{\circ}\text{C}$ • $T_d = 194\text{ }^{\circ}\text{C}$
8		Ацетат фталат целюлози (CAP)		• розчиняється при рН більше 6; • має групу фталевої кислоти; • кишковорозчинний матеріал; • $T_g = 175\text{ }^{\circ}\text{C}$ • $T_d = 200\text{ }^{\circ}\text{C}$

Продовження таблиці 1.2

1	2	3	4	5
9	Акрилатні та метакрилатні (спів) полімери	Полі(бутилметакрилат-ко-(2-диметил-аміноетил) метакрилат-кометил-метакрилат) у співвідношенні 1:2:1 (Eudragit [®] E PO)		• розчиняється при рН нижче 5,5; • низька гігроскопічність; • $T_g = 52\text{ }^{\circ}\text{C}$ • $T_d = 250\text{ }^{\circ}\text{C}$
10		Гетероблок-сополімери полі(метакрилової кислоти-метилметакрилату) 1:1 (Eudragit [®] L 100)		• іонізується при рН вище 6,0; • кишковорозчинний матеріал; • $T_g = 195\text{ }^{\circ}\text{C}$ • $T_d = 176\text{ }^{\circ}\text{C}$
11		Гетероблок-сополімери полі(метакрилової кислоти-метилметакрилату) 1:2 (Eudragit [®] S 100)		• іонізується при рН вище 7,0; • кишковорозчинний матеріал; • $T_g = 173\text{ }^{\circ}\text{C}$ • $T_d = 173\text{ }^{\circ}\text{C}$
12		Полі(метакрилова кислота-ко-етилакрилат) 1:1 (Eudragit [®] L 100-55)		• іонізується при рН вище 5,5; • кишковорозчинний матеріал; • $T_g = 111\text{ }^{\circ}\text{C}$ • $T_d = 176\text{ }^{\circ}\text{C}$
13	Інші види полімерів	Триблок-сополімери полі(етиленоксид)-полі(пропіленоксид)-полі(етиленоксид) (полуксамер)		• водорозчинний; • низька температура склування; • $T_m = 52-57\text{ }^{\circ}\text{C}$; • $T_d > 200\text{ }^{\circ}\text{C}$
14		Поліетиленгліколь		• різні марки на основі середньої молекулярної маси; • низька температура склування; • $T_m = 55-66\text{ }^{\circ}\text{C}$; • $T_d > 200\text{ }^{\circ}\text{C}$

Продовження таблиці 1.2

1	2	3	4	5
15	Інші види полімерів	Полі(акрилова кислота)		• $pK_a=4,5$; • має високу щільність карбоксильних груп; • $T_g = 126\text{ }^{\circ}\text{C}$ • $T_d = 200\text{ }^{\circ}\text{C}$
16		Полі(молочно-співгліколева) кислота		• біорозкладний полімер; • забезпечує контрольоване вивільнення АФІ; • можливість регулювати молярне співвідношення окремих мономерних компонентів у сополімерному ланцюзі

Наведені у таблиці 1.2 полімерні носії формують тверді дисперсні системи з варіативними властивостями, що стосуються фізичної стабільності, фазової поведінки, а також швидкості та ступеня вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів [45-49]. Таким чином, завдяки різноманіттю типів полімерів фармацевтичні компанії можуть створювати лікарські засоби із бажаними характеристиками.

Нині на фармацевтичному ринку присутня досить значна кількість лікарських засобів на основі високорозчинних полімерних твердих дисперсних систем. Найбільш відомі приклади препаратів на основі полімерних ТДС, які схвалені Управлінням з контролю за продуктами та лікарськими засобами (FDA) представлено у таблиці 1.3.

Таблиця 1.3 – Приклади комерційного застосування лікарських засобів на основі полімерних твердих дисперсних систем [44, 45]

№	Торгова назва ЛЗ	Виробник	АФІ	Полімер	Метод отримання ТДС	Рік схвалення FDA
1	Cesamet®	Valeant	Набілон	PVP	Випаровування розчинника	1985
2	Isoptin®	Abbott	Верапаміл	ГПЦ/ ГПМЦ	Екструзія гарячого розплаву	1987
3	Sporanox®	Janssen	Ітраконазол	ГПМЦ	Сушіння у псевдозрідже- ному шарі	1992
4	Kaletra®	Abbott	Ритонавір/ Лопінавір	PVP VA-64	Екструзія гарячого розплаву	2007
5	Zortress®	Novartis	Еверолімус	ГПМЦ	Сушіння розпиленням	2010
6	Kalydeco®	Vertex	Івакафтор	HPMCAS	Сушіння розпиленням	2012
7	Belsomra®	Merck	Суворексант	PVP VA-64	Екструзія гарячого розплаву	2014
8	Epclusa®	Gilead Sciences	Софосбувір/ велпатасвір	PVP VA-64	Сушіння розпиленням	2016
9	Symdeko®	Vertex	Тезакафтор/ івакафтор	HPMCAS	Сушіння розпиленням	2018
10	Braftovi®	Array	Енкарафеніб	PVP VA-64	Екструзія гарячого розплаву	2018
11	Tukysa™	Seagen	Тукаїніб	PVP VA-64	Сушіння розпиленням	2020

Отже, згідно наведеної таблиці, можна стверджувати, що найбільш широко використовуваними полімерними носіями у складі комерційно доступних засобів на основі ТДС вважаються полівініллактамні та целюлозні полімери, а найпопулярнішими промисловими методами виробництва полімерних ТДС є сушіння розпиленням та екструзія гарячого розплаву. Ці технології відзначаються відносною простотою, легкістю масштабування та ефективністю [50]. Однак, навіть незважаючи на потенційні переваги обох методів, досі у фармацевтичній галузі спостерігається необхідність розробки нових інноваційних технологій отримання ТДС.

1.3 Метод відцентрового формування волокон – інноваційна стратегія отримання твердих дисперсних систем

Згідно з аналізом науково-літературних джерел в останнє десятиліття спостерігається великий дослідницький інтерес до полімерних волокон, які вважаються перспективними матеріалами майже у всіх галузях – від текстильної промисловості до різноманітних способів використання у біомедичній та фармацевтичній індустрії [51, 52]. Вважається, що особлива пориста структура і високе співвідношення площі поверхні до об'єму волокон, а також регульовані характеристики змочуваності та еластичності, адаптовані властивості поверхні та межі розділу можуть бути ключовими перевагами для подолання проблем з розчинністю і біодоступністю багатьох АФІ. Це, відповідно, підтверджує перспективу та актуальність розробки полімерних твердих дисперсних систем у формі волокон.

На даний час відомо досить багато методів виробництва полімерних волокнистих структур, наприклад, поділ фаз, шаблонний синтез, самозбірка, а також аеродинамічне розпилення розплаву та електроформування. Згідно з даними літератури, саме останні два підходи є досить відомими у практиці створення волокнистих структур, зокрема нетканих полімерних матеріалів.

Метод аеродинамічного розпилення розплаву вирізняється безперервністю процесу, широкою сумісністю з термопластичними полімерними матеріалами, що дозволяє отримувати волокна з різноманітними фізико-хімічними характеристиками, а також здатністю формувати волокна без використання органічних розчинників, що значно підвищує екологічну безпеку технології. Водночас, даний метод потребує складного конструкційного оснащення та характеризується значною тривалістю технологічного циклу, що може обмежувати його ефективність на стадії масштабування [52]. Електроформування, у свою чергу, дозволяє генерувати тонкі волокна з високим ступенем однорідності та контрольованими параметрами, а також забезпечує можливість інкапсуляції біоактивних речовин без втрати їх функціональних властивостей. Проте основними недоліками цього методу залишаються низька продуктивність та необхідність використання у процесі високої напруги і органічних розчинників, що ускладнює масштабування процесу та потребує дотримання додаткових заходів безпеки [53].

Водночас нині вважається, що альтернативою згаданим методам може стати відцентрове формування волокон – одноетапна технологія виробництва волокнистих структур, яка характеризується простотою процесу, економічністю та високою продуктивністю [53].

1.3.1 Механізм процесу відцентрового формування волокон

Відцентрове формування волокон не є новою технологією для хімічної промисловості, оскільки понад п'ятдесят років вона активно застосовується у виробництві скляних волокон, відомих як скловолокно або скловата [53, 54].

У 1990-х роках провідні компанії, зокрема BASF Aktiengesellschaft, Owens Corning Fiberglas та AkzoNobel NV, ініціювали науково-дослідні проєкти, спрямовані на отримання полімерних волокон із використанням методу відцентрового формування волокон. Внаслідок цього з'явилась значна

кількість патентів, присвячених розробці конструкцій обертових головок, здатних формувати волокна з полімерних матеріалів у широкому спектрі діаметрів. Водночас компанія FibeRio Technology Corporation досягла успішної комерціалізації технології відцентрового формування волокон, адаптованої для промислового масштабу [55]. Після швидкої популярності та розвитку відцентрового формування в комерційному секторі, цей метод привернув інтерес у наукових колах та промисловості. У 2008 році дослідницькою групою [56] було встановлено, що 5% (мас./об.) розчин поліметилметакрилату (ПММА), підданий відцентровій силі внаслідок його подачі у ротаційну головку, що працює зі швидкістю 3000 об/хв, демонструє процес формування волокон із середнім діаметром 25 нм протягом кількох секунд. У 2010 році Sarkar K. зі своїми колегами [57] розробили серію ротаційних відцентровоформуючих головок з можливістю регулювання швидкості їхнього обертання в діапазоні від 3000 до 5000 об/хв. Застосування даних головок дозволило отримати полімерні волокна з максимальним діаметром до 300 нанометрів. Досить велика кількість дослідників задокументували розробку різноманітних експериментальних установок, що використовують принцип відцентрової сили для генерації волокон з широкого спектру полімерних матеріалів. Застосування контрольованих параметрів процесу дозволяє отримувати волокна з варіативною морфологією та прогнозованими фізико-хімічними властивостями [58, 59]. Аналіз науково-літературних джерел протягом останніх двох десятиліть свідчить про експоненційне зростання кількості досліджень, присвячених застосуванню методу відцентрового формування для виробництва полімерних волокон. Це зростання відображає значний науковий та практичний інтерес, зумовлений широким спектром потенційних застосувань отриманих волокнистих матеріалів у різноманітних галузях [60].

Механізм методу відцентрового формування волокон ґрунтується на генерації відцентрової сили внаслідок високошвидкісного обертання формуючої обертальної головки з фільєрами. В'язкий полімерний розчин або

розплав, що знаходиться в головці, піддається нагріванню та під дією відцентрової сили виштовхується через отвори фільтри назовні. Подальше формування твердих волокон забезпечується за рахунок випаровування леткого розчинника (у разі використання розчинів) або затвердіння внаслідок охолодження у потоці повітря (для розплавів) чи, в окремих випадках, у середовищі коагуляції [61]. Основний принцип процесу відцентрового формування волокон відображено на рисунку 1.2.

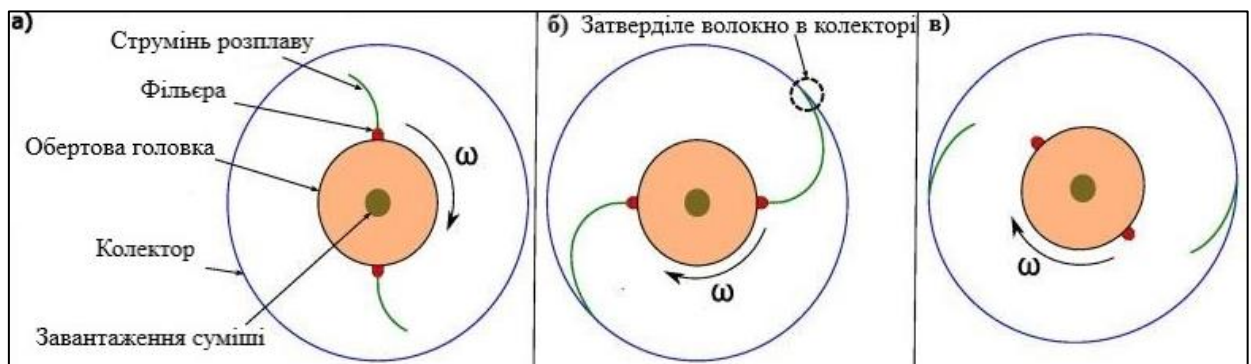


Рисунок 1.2 – Процес виробництва волокон методом відцентрового формування: (а) стадія ініціювання волокна; (б) стадія подовження волокна і осідання на колекторі; (в) завершення процесу виробництва волокна, коли матеріал у обертввій головці закінчується [62]

Як уже зазначалося, у методі відцентрового формування волокон у якості вихідних матеріалів можуть використовуватися полімерні розчини, розплави та сухі порошки. Згідно з аналізом науково-літературних джерел у більшості експериментальних досліджень застосовується саме підхід із використанням полімерних розчинів [63]. Водночас у контексті усунення низки технологічних та екологічних обмежень як альтернативи розчинним системам в останні роки все частіше розглядається перспектива застосування полімерних порошкоподібних сполук, які плавляться у обертввій головці у процесі або ж розплави полімери. Зокрема, використання розплавів дозволяє уникнути проблем, пов'язаних із токсичністю органічних розчинників, необхідністю їх утилізації або регенерації, а також з труднощами, що виникають під час

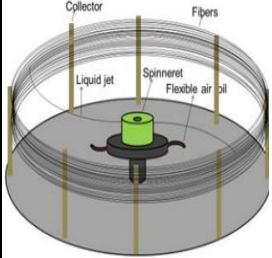
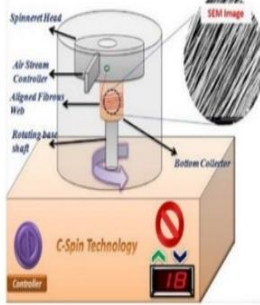
повного видалення залишків розчинника з отриманого волокнистого матеріалу. Принцип відцентрового формування волокон із порошкоподібних матеріалів або розплавів базується на механізмі, аналогічному до того, що використовується в установках для виробництва цукрової вати. У даному випадку замість цукру в обертову головку установки подаються полімерні порошкоподібні матеріали, які при нагріванні плавляться, або ж це можуть бути попередньо підготовлені розплави полімерів. У процесі обертання розплавлений матеріал під дією відцентрової сили виштовхується через отвори головки, внаслідок чого відбувається витягування тонких волокон, які швидко охолоджуються й твердіють у навколишньому середовищі [62].

1.3.2 Обладнання, яке використовується для отримання волокон методом відцентрового формування

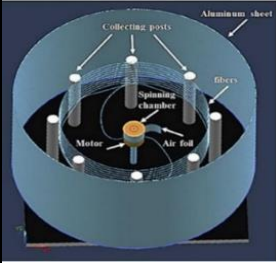
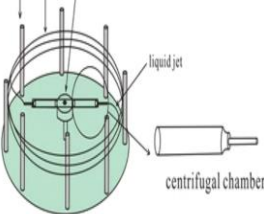
Більшість дослідницьких та комерційних установок також призначені для роботи лише з полімерами на основі розчинника і зовсім невелика кількість – для виготовлення волокон з розплаву матеріалів чи сухих порошків.

У таблиці 1.4 наведено інформацію про установки, застосовані в дослідженнях різних вчених для формування полімерних волокон методом відцентрового формування, а також особливості цих процесів та основні результати досліджень.

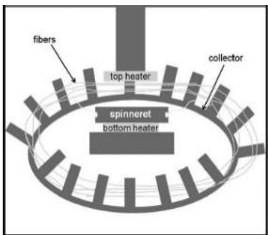
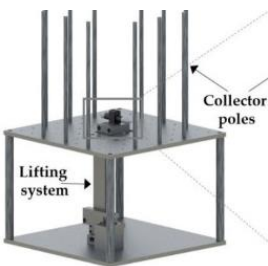
Таблиця 1.4 – Характеристика дослідницького обладнання, що використовувалося для отримання полімерних волокон методом відцентрового формування

№	Зображення установки	Особливості процесу отримання полімерних волокон	Основні результати досліджень
1	2	3	4
1		Для отримання полімерного розчину поліакрилонітрил і полістирол розчиняли в диметилформаміді (ДМФА). Розчин полімеру подавався на обертову головку установки. Струмінь полімеру виходив з сопел головки і збирався на стрижні колектора.	Додавання полістиролу до розчину поліакрилонітрилу призвело до шорсткості поверхні та збільшення середнього діаметру волокна з 2,4 до 2,6 мкм [64]
2		У якості полімерних носіїв були використані полікапролактон (ПКЛ) і желатин. Розчин полімерів вносили шприцом у посудину типу дзиги. Регулятор повітряного потоку між колектором і кінчиком голки сприяв формуванню вирівняного пучка волокон. Волокна збиралися на алюмінієвій фользі, намотаній на колектор з круглим дном.	Розмір полімерних волокон у діапазоні 265-824 нм (для співвідношень ПКЛ/желатин 30%/70% та 100%/0% відповідно). Середній діаметр волокон зменшувався зі збільшенням співвідношення желатину в суміші, оскільки це призводило до зменшення в'язкості розчину [65].

Продовження таблиці 1.4

1	2	3	4
3		У якості полімерного носія використано кремнезем. Розчин полімеру подавався в порожнисту камеру, у якій були отвори, через які виходив струмінь полімеру, а волокна збиралися на точці збору за допомогою контролерів повітряного потоку, прикріплених до камери.	Утворення волокон розміром ~ 364 нм із суцільним поперечним перерізом без пористості [66].
4		Високо- та низькомолекулярна полімолочна кислота використовувалися для виготовлення волокон без жодних розчинників. Полімерний матеріал нагрівали в резервуарі до досягнення відповідної в'язкості, а тоді вмикали оберти і сформовані розтягувалися в потоці повітря та осідали у формі волокон на колекторній чаші.	Високомолекулярна полімолочна кислота утворювала пластівці у колекторі, а низькомолекулярна – суцільне волокно [67]
5		У якості полімерного носія використано полівінілпіролідон. Розчин полімеру поміщали у відцентрову камеру на фільтрі, а потім збирали утворені волокна на стрижневих колекторах.	Діаметр композитних волокон $\text{SnCl}_4/\text{ПВП}$ зменшувався зі збільшенням швидкості обертання [68].

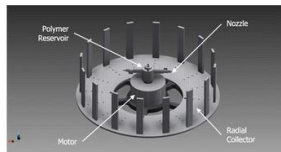
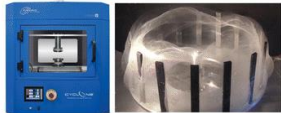
Продовження таблиці 1.4

1	2	3	4
6		У якості полімерного носія використано полікапролактон. Полімер вводили в фільтеру, яка нагрівалася верхнім і нижнім нагрівачами для розплавлення матеріалу. Коли вибрана температура була досягнута, верхній нагрівач піднімався, фільтера оберталася, і волокна збиралися на дуговому колекторі шляхом розміщення алюмінієвої фольги між вибраними брусками або круговими скляними покривними скельцями.	Волокна були менш пухнастими і більш однорідними при температурі процесу 200 °С, ніж при 120, 140 і 250 °С, коли їх виготовляли з розплаву. Спостерігалось зменшення діаметрів волокон зі збільшенням швидкості обертання та зменшенням концентрації полімеру [69].
7		Полістирол був використаний у якості полімерного носія. Установка мала обертову головку в стилі рукава та систему підйому. Ця система допомогла зменшити накладання волокон один на одного та призвела до отримання більш рівних волокон. Розчин полімеру подавався шприцевим насосом до обертової фільтери. Головка установки мала змінні наконечники сопел з алюмінію та політетрафторетилену (ПТФЕ).	Концентрації полімеру та матеріал сопла мав вплив на утворення волокон. З алюмінієвої насадки утворювалися волокна діаметром 730-1539 нм, а насадки з ПТФЕ - 280-1046 нм. Матеріал насадки з ПТФЕ дозволяє отримувати волокна меншого діаметру, ніж при використанні алюмінієвої насадки. Збільшення концентрації використовуваних полімерів призвело до збільшення діаметру утворених волокон [70].

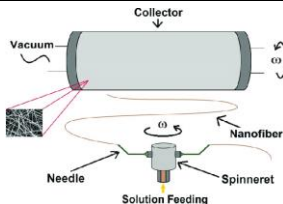
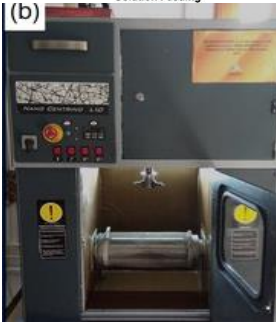
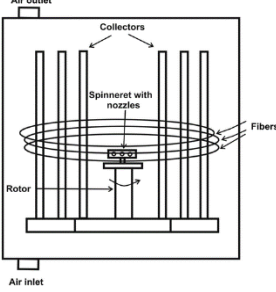
Встановлено, що різні дослідники використовували ряд специфічних установок для формування полімерних волокон методом відцентрового формування. Ці установки відрізняються за своїми конструктивними особливостями, технологічними параметрами та можливостями налаштування, що, відповідно, впливало на кінцеві характеристики полімерних волокон. Отже, правильний вибір установки є одним із ключових аспектів для успішного отримання полімерних волокон з бажаними характеристиками.

Однак, варто зауважити, що комерційних установок, які використовуються для відцентрового формування полімерних волокон на даний час не така велика кількість. Основне комерційне обладнання, що використовується для отримання полімерних волокон методом відцентрового формування та його характеристики наведено у таблиці 1.5.

Таблиця 1.5 – Характеристика комерційного обладнання, що використовується для отримання полімерних волокон методом відцентрового формування

№	Назва обладнання	Компанія	Норма виробництва	Вихідний стан матеріалу	Зображення установки
1	2	3	4	5	6
1	FX2200 [63]	FibeRio	12 000 г/год	Переважно на основі полімерних розплавів (можливо з розчинів)	  

Продовження таблиці 1.5

1	2	3	4	5	6
2	Nanocentrino L1.0 [71]	Areka Group	50 мл/год/ ротор	На основі полімерних розчинів	 
3	Cyclone Pilot G1 [72]	Pardam Nano4 Fibers	понад 100 мл/год	На основі полімерних розчинів	 

Дані таблиці 1.5 вказують на те, що кількість доступних промислових рішень у цій галузі є досить обмеженою, адже нині існує лише декілька основних установок, які відповідають сучасним вимогам щодо продуктивності та якості виготовлених полімерних волокнистих матеріалів. Тому необхідне покращення та адаптація уже наявного дослідницького обладнання для їхнього комерційного застосування, що дозволить значно розширити можливості у створенні нових полімерних волокнистих матеріалів, які можуть бути використані у різних сферах.

1.3.3 Фактори, що впливають на виготовлення волокон

По-перше, при здійсненні цього процесу слід враховувати важливі властивості матеріалу, такі як температура плавлення (для розплаву), в'язкість розчину та поверхневий натяг (для полімерних розчинів). По-друге, критичними є параметри обладнання, зокрема діаметр фільери, швидкість обертання головки, температура процесу та відстань між обертовою головкою і колектором [73]. Параметри процесу відцентрового формування волокон, які є критично важливими, наведено у таблиці 1.6 та детально описані нижче.

Таблиця 1.6 – Вплив різних параметрів на процес відцентрового формування волокон [73, 74]

Параметри процесу	Відцентрова сила	Збільшення відцентрової сили призводить до розриву струменя волокна та утворення краплеподібних структур.
	Кутова швидкість фільери	Нижча кутова швидкість призводить до утворення вкраплень матеріалу у волокнах.
	Радіус отворів фільери	Зменшення діаметра отвору призводить до зменшення діаметра волокна та більшої однорідності волокон.
	Відстань від фільери до стінки колектора	Збільшення відстані призводить до розриву волокна. Зменшення відстані призводить до збільшення діаметра волокна.
	Швидкість випаровування розчинника (відцентрове формування з розчину полімерів)	Низька швидкість випаровування розчинника призводить до накопичення волокон у вигляді тонкої плівки навколо колектора.
		Висока швидкість випаровування призводить до пригнічення подовження струменя, збільшення діаметра волокна.
	Температура фільери (для відцентрового формування з розплаву полімерів)	Підвищення температури викликає горіння полімеру.
		Зниження температури призводить до збільшення діаметра волокна або повної відсутності струменя

Продовження таблиці 1.6

Параметри використовуваних матеріалів	Для розчинів	В'язкість	Висока в'язкість призводить до відсутності утворення струменя волокон. Занадто низька в'язкість призводить до утворення краплень на волокнах
		Концентрація розчину	Концентрація розчину повинна перевищувати критичне значення для досягнення подовження волокна
		Поверхневий натяг	Зменшення поверхневого натягу призводить до утворення волокон із крапліннями
	Для порошкоподібних матеріалів або їхніх розплавів	Температура плавлення	Занадто висока температура може призвести до деградації матеріалів. Низька температура не дозволить матеріалу розплавитися належним чином, що призведе до нерівномірного розподілу та утворення дефектів у волокнах

Швидкість обертової головки (фільєри). Швидкість фільєри вважається критичним параметром для виробництва волокон. Коли швидкість низька, то відцентрова сила не може подолати поверхневий натяг розчину, і розчин застрягає у головці. У певному діапазоні діаметр волокон зменшується зі збільшенням швидкості фільєри. Коли швидкість обертання досягає критичної межі, виробництво волокон порушується, що призводить до утворення великої кількості краплень у волокнах [75].

Відстань колектору від головки. Відстань між фільєрою та колектором вважається ще одним важливим параметром. Морфологія волокон може змінюватися незначною мірою від цього параметру, однак вони можуть

скручуватися та ламатися. Відстань між колектором і фільєрою повинна зменшуватися при збільшенні в'язкості розчину. Однак, якщо відстань занадто коротка, волокно не розтягнеться достатньо і, таким чином, діаметр волокна буде більше. Для відцентрового формування волокна оптимальна відстань від фільєри до колектора зазвичай становить 30-80 см [73].

Діаметр обертової головки. Діаметр обертової головки є ще одним важливим параметром для визначення структури волокон. При постійній швидкості обертання відцентрова сила зростає зі збільшенням діаметру обертової головки. Отже, струмінь рідини легше виштовхується з головки, що має більший діаметр. Крім того, більший діаметр обертової головки також вигідний для формування більш тонких волокон за рахунок більшого розтягування і подовження струменя рідини. Коли діаметр головки занадто великий, високошвидкісному двигуну важко підтримувати збалансоване обертання [59].

Діаметр отворів фільєри. Діаметр отворів обертової головки безпосередньо визначає потік розчину та початковий діаметр волокна. Коли діаметр отвору занадто великий, в результаті можуть утворюватися краплеподібні структури замість волокон. Однак при зменшенні діаметру отворів утворюються волокна у діапазоні від мікро- до наномасштабу [76].

Властивості вихідних матеріалів. Коли розчин полімеру використовується для виробництва волокон, найважливіші властивості розчину включають в'язкість, поверхневий натяг, молекулярну масу, концентрацію розчину, вибір розчинника. Однак не всі ці властивості є однаково важливими для формування структури волокна: в'язкість і поверхневий натяг домінують у формуванні волокна, тоді як інші фактори впливають на процес, змінюючи ці дві властивості розчину.

Поверхневий натяг відіграє важливу роль у розробці волокон, оскільки він вважається основною силою для зменшення площі поверхні струменя волокна [77]. Поверхневий натяг також зменшує поверхневу енергію розчину, щоб уникнути утворення крапель.

В'язкість вихідного полімерного розчину є ще одним критичним параметром, який також впливає на виготовлення волокон. Якщо в'язкість розчину занадто висока, відцентрова сила, що використовується у процесі може бути недостатньою для створення струменя. Навпаки, струмінь розформується на краплі або кульки, якщо в'язкість розчину дуже низька [78]. Найбільш зручним і розумним способом контролю в'язкості розчину полімеру є регулювання концентрації розчину полімеру.

Натомість, якщо у якості вихідного матеріалу використовується розплав полімерів, або порошкоподібна фізична суміш полімерних сполук, то критично важливим параметром, що відображається на якості отриманих волокнистих структур є температура плавлення речовини. Важливо, щоб температура плавлення матеріалів була оптимальною, оскільки вона визначає, як добре полімери можуть переходити у в'язкий стан, що є необхідним для ефективного формування волокон. Різниця у температурах плавлення компонентів може призвести до проблем із гомогенізацією суміші, що вплине на якість кінцевого продукту. Якщо один з компонентів плавиться раніше, він може створювати нерівномірну структуру, що призведе до утворення дефектів у волокнах, такі як, наприклад, пори у волокнах. Точний контроль температури плавлення є критично важливим для досягнення однорідності, механічної міцності та бажаних властивостей волокон [79].

1.3.4 Приклади використання методу відцентрового формування волокон для отримання твердих дисперсних систем

Метод відцентрового формування волокон як основа для створення волокнистих твердих дисперсних систем із покращеною біодоступністю активних фармацевтичних інгредієнтів був запропонований відносно нещодавно, у зв'язку з чим наразі він вважається перспективною та інноваційною технологією в цій сфері.

Варто також відзначити той факт, що більшість отриманих методом відцентрового формування волокон твердих дисперсних систем, утворені саме із розчинів полімерного носія та важкорозчинного АФІ, і лише декілька дослідників формували ТДС із фізичних сумішей, здійснюючи в установці одночасно процес плавлення та формування волокон.

Згідно з даними, наведеними в наукових джерелах, Mary L. A. та її дослідницька група [80] розробили відцентрово сформовані волокна, що містять тетрациклін у складі полімерної матриці на основі полівінілпіролідону та полікапролактону. Для виготовлення таких волокон дослідники готували розчини полімерних носіїв і АФІ на основі хлороформу як розчинника. Отримані розчини дозовано вводили у обертову головку центрифуги за допомогою шприца при постійній швидкості обертання 2000 об/хв. У ході експерименту було встановлено, що зміна концентрації полімерних компонентів у складі волокон дозволяє керувати профілем вивільнення тетрацикліну. Отримані ТДС тетрацикліну, сформовані методом відцентрового формування волокон, характеризувалися вираженою антибактеріальною активністю.

У роботі іншої дослідницької групи [81] описано використання методу відцентрового формування волокон для одержання твердих дисперсних систем з ібупрофеном та кетопрофеном – низькорозчинними нестероїдними протизапальними АФІ. Як полімерні носії використовувалися крохмаль і поліетиленоксид, які разом з АФІ попередньо розчиняли у 2% водному розчині гідроксиду натрію. Сформований розчин подавали установку для відцентрового формування волокон при обертанні головки зі швидкістю 1500 об/хв, у результаті чого утворювались волокнисті структури ТДС. Для усунення залишків луку та покращення стійкості до вологи волокна обробляли сумішшю оцтової кислоти та глютарового альдегіду (1:1) при 40 °C протягом 12 годин. Кінетичні випробування *in vitro* продемонстрували контрольоване вивільнення АФІ: понад 75% діючої речовини вивільнялося без початкового

стрибкоподібного ефекту, а загальна тривалість вивільнення сягала 24 годин для ібупрофену та понад 48 годин для кетопрофену.

У серії експериментальних досліджень, проведених Eniko Bitay та її дослідницькою групою, було успішно реалізовано метод відцентрового формування волокон для отримання твердих дисперсних систем (ТДС), які містили важкорозчинні активні фармацевтичні інгредієнти: хлорзоксазон [82], ацеклофенак [83] та лапатиніб [84]. Як полімерну матрицю було обрано полівінілпіролідон, який попередньо був розчинений в етанолі. Застосування методу дозволило ефективно інкапсулювати АФІ у волокнисту структуру, що сприяло значному підвищенню їхньої розчинності порівняно з вихідною формою. Отримані результати свідчать про потенціал відцентрового формування волокон як інноваційного підходу до створення ТДС із покращеними біофармацевтичними характеристиками.

Слід зауважити, що в усіх наведених вище прикладах реалізація методу відцентрового формування волокон для створення твердих дисперсних систем базується на використанні розчинів активних фармацевтичних інгредієнтів та полімерних носіїв в органічних розчинниках. При цьому критичними факторами, що обмежують масштабування таких підходів до промислового рівня, залишаються наявність залишкового органічного розчинника в кінцевому продукті, а також питання безпеки процесу.

Один із перших випадків застосування методу відцентрового формування волокон для створення ТДС без розчинників вважається отримання мікрОВОЛОКНИСТИХ твердих дисперсних систем, що містять оланзапін і піроксикам на основі сахарози. Для цього дослідники використовували модифіковану установку для виготовлення цукрової вати [85, 86]. Встановлено, що розчинність як оланзапіну, так і піроксикаму у отриманих волокнах ТДС значно перевищувала розчинність вихідних сполук та їх фізичних сумішей із сахарозою. Згодом ця ж група дослідників розробила мікрОВОЛОКНА ТДС з ітраконазолом у складі [87], які потім цілеспрямовано піддавали впливу високої вологості протягом місяця, щоб спровокувати

перекристалізацію сахарози та руйнування волокнистої структури до порошкоподібного стану. Отриманий порошок успішно перетворили на таблетки шляхом сухого змішування та прямого пресування. Це дослідження продемонструвало перспективність використання відцентрово сформованих перекристалізованих мікрОВОЛОКОН ТДС ітраконазолу як способу розробки пероральних твердих лікарських форм з покращеною біодоступністю АФІ II класу за класифікацією біофармацевтичної системи.

В рамках досліджень, проведених S. Nasir та її командою [88], були виготовлені ТДС окскарбазепіну у формі ВОЛОКОН на основі різних сумішей сахарози та полівінілпіролідону К-30. Найбільш оптимальним виявилось співвідношення 20:60:20 між активним фармацевтичним інгредієнтом, сахарозою та полімером. Швидкість розчинення окскарбазепіну в отриманих ВОЛОКНАХ перевищила 90% за дві хвилини, що приблизно в п'ять разів швидше, ніж розчинність самого АФІ.

Метод відцентрового формування ВОЛОКОН виявився ефективним інструментом для виготовлення твердих дисперсних систем із вмістом ібупрофену [89]. Розробка ВОЛОКНИСТИХ ТДС ібупрофену сприяла збільшенню швидкості розчинення АФІ в полімерних ВОЛОКНАХ майже в 7 разів, порівняно із розчинністю чистого АФІ. Більш того, проведені дослідження *in vivo* на кроликах підтвердили, що мікрОВОЛОКНА, що містять ібупрофен, мали вищу ефективність у зниженні запальних процесів, ніж чистий АФІ, що свідчить про значний потенціал цієї технології для поліпшення клінічних результатів при лікуванні запальних захворювань.

Крім того, було підтверджено високу ефективність методу відцентрового формування ВОЛОКОН як екологічно безпечної та економічно вигідної технології для виготовлення мікрОВОЛОКНИСТИХ твердих дисперсних систем іншого протизапального АФІ – німесулід. Цей підхід сприяв покращенню розчинності АФІ у воді у 3-6 разів [90-95].

Незважаючи на те, що на сьогодні кількість досліджень, що стосуються використання методу відцентрового формування ВОЛОКОН для отримання

твердих дисперсних систем, є обмеженою, наявні результати підтверджують значний потенціал цього підходу в галузі фармацевтики. Однак, варто відзначити, що виробництво волокнистих ТДС методом відцентрового формування доцільніше здійснювати не з розчинів полімерів, а із розплаву матеріалів або із фізичних сумішей полімерів та АФІ. Це пояснюється простотою процесу, відсутністю необхідності використання органічних розчинників, що знижує загальну складність виробництва і відповідає принципам «зеленої хімії». Проте одним з основних обмежувальних факторів при використанні цього різновиду технології є необхідність узгодження температур плавлення усіх компонентів системи, оскільки значні розбіжності у цьому показнику можуть ускладнити процес виготовлення однорідних волокон ТДС. Тому важливо враховувати фізико-хімічні властивості матеріалів, з яких виготовляються волокна, для досягнення оптимальних результатів.

1.4. Гесперидин як перспективний активний фармацевтичний інгредієнт

1.4.1 Фізико-хімічні властивості гесперидину

Протягом багатьох років актуальним напрямком сучасних досліджень у фармацевтиці є вивчення біологічно активних сполук (БАР) рослинного походження з метою виявлення перспективних АФІ, які можуть стати основою ефективних лікарських препаратів для лікування широкого спектру захворювань. БАР мають низку переваг у порівнянні із синтетичними речовинами, а саме характеризуються м'якою фізіологічною дією, низькою токсичністю, відсутністю звикання та пригнічення імунітету, а також можливістю тривалого використання [96].

Серед біологічно активних речовин особливу увагу привертає клас флавоноїдів – фенольних сполук, що містять 2 ароматичних кільця (А і В),

зв'язаних 3-вуглецевим містком (структура $C_6-C_3-C_6$) [97]. Флавоноїди поділяються на шість основних груп, а саме: флаволи, флавоноли (наприклад, кверцетин і мірицетин), флаванони, катехіни або флаванолі, антоціанідини та ізофлавоноли [98]. У літературних джерелах неодноразово повідомлялося, що флавоноїди мають широкий спектр фармакологічних властивостей, зокрема вони виявляють антиоксидантну [99, 100], протизапальну [101], антибактеріальну, протигрибкову, нейропротекторну, протиракову, протидіабетичну, антигіпертензивну дію [102]. Зазначені фармакологічні ефекти флавоноїдів були доведені у більшості доклінічних досліджень на моделях мишей [103-105]. У нашій роботі [106] було продемонстровано, що саме флавоноїди були найчисельнішою та найважливішою групою із 33 поліфенольних сполук, представлених в етанольному екстракті з "волохатих" коренів *Cichorium intybus* L. Ці біологічно активні сполуки надають екстракту потужні антиоксидантні та протизапальні властивості, що робить його потенційно корисним для використання у якості активного фармацевтичного інгредієнта у лікарських засобах для лікування захворювань, пов'язаних з оксидативним стресом і запаленням, включаючи пандемічну хворобу COVID-19 [106].

Одним із найвідоміших представників групи флавоноїдів є гесперидин, який міститься в значних кількостях у шкірці цитрусових.

Гесперидин в своєму складі має аглікон флавонон (нецукровий компонент), відомий як гесперетин (5,7,3'-тригідрокси-4'-метоксіфлавонон). Хімічна назва: 7-О-рутинозид гесперетину або 7-О-рамно-(1-6)-глюкозид гесперетину, оскільки 6-О-*L*-рамнозил-*D*-глюкоза є дисахаридом (рутинозою) або сполукою рамнози та глюкози. Структурна будова молекули гесперидину представлена на рисунку 1.3.

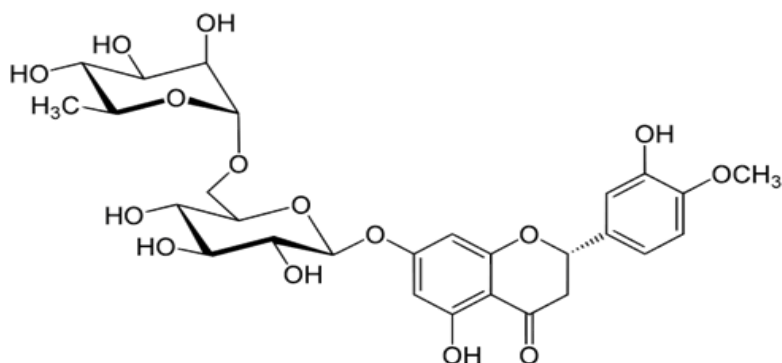


Рисунок 1.3 – Структурна формула гесперидину [107]

Гесперидин за фізико-хімічними властивостями – це білі або блідо-жовті кристали голчастої природи, зі специфічним запахом та гіркуваті на смак. Емпірична формула гесперидину – $C_{28}H_{34}O_{15}$, молекулярна маса – 610,56 г/моль. Температури плавлення становить 258-262 °С. Гесперидин являється ліпофільною сполукою ($\log P = 1,78$) і тому майже нерозчинний у воді (1:200), проте добре розчиняється в пропіленгліколі та поліетиленгліколі-400 [108, 109], також в етанолі та лугах, утворюючи розчин жовтого забарвлення. Майже не розчинний у хлороформі, ацетоні та бензолі та малорозчинний в льодяній оцтовій кислоті та метанолі [109, 110].

1.4.2 Фармакологічні властивості гесперидину

Вплив на судинну систему. Гесперидин як активний фармацевтичний інгредієнт широко застосовують для лікування захворювань кровоносних судин, зокрема для:

- збільшення тонуусу вен та покращення функції венозних клапанів;
- нормалізації проникності капілярів;
- покращення лімфатичного відтоку;
- захисту судин, що є результатом пролонгуючої активності парієтального норадреналіну [111];
- запобігання адгезії лейкоцитів у скелетних м'язах локалізованих в області ішемії;

- зниження рівня холестерину та ліпопротеїнів низької щільності, а також загального рівня ліпідів.

Роль гесперидину у підвищенні резистентності капілярів пов'язана з інгібуванням ферменту гіалуронідази [111].

Гесперидин часто застосовують у лікарських засобах у поєднанні з іншим флавоноїдом – діосміном, що забезпечує синергічний ефект у лікуванні захворювань, пов'язаних із венозною недостатністю. Ця комбінація допомагає покращити венозний тонус, зменшити набряки та полегшити симптоми варикозного розширення вен [112]. Серед популярних лікарських засобів, що містять цю комбінацію, можна виділити «Детралекс», «Дафлон» [111, 113]. Ці препарати сприяють поліпшенню якості життя пацієнтів, знижуючи запальні процеси та дискомфорт, пов'язаний із венозними захворюваннями.

Антиоксидантний ефект. У літературних джерелах повідомляється про високу антиоксидантну активність даного біофлавоноїда, що підтверджено у системах різних експериментальних моделей [114].

Вважається, що антиоксидантні властивості гесперидину виражаються головним чином через пряме поглинання вільних радикалів або опосередковані інгібуванням проокислювальних ферментів, що генерують утворення цих радикалів, а також шляхом хелатування перехідних металів, які беруть участь в утворенні активних форм кисню (АФК) [115]. Антиоксидантна активність гесперидину виражається також у зниженні генерації активних форм кисню та підвищенні активності антиоксидантних ферментів, таких як каталаза та супероксиддисмутаза [116]. Результати досліджень Wang D. та його групи вказують на те, що використання гесперидину дозволяє виправити А β -індуковані мітохондріальні аномалії шляхом зниження рівня малонового діальдегіду і H_2O_2 , а також підвищити рівні пероксиду глутатіону і загалом покращити окисно-відновлювальний баланс організму [117].

У іншому дослідженні [118] показано, що гесперидин знижує рівень малонового діальдегіду і відновлює антиоксидантний фермент глутатіон у моделі ревматоїдного артрити у щурів.

Дослідницька група на чолі з Antunes M. S. [119] повідомила, що гесперидин пригнічує перекисне окислення ліпідів (шляхом зниження вмісту малонового діальдегіду), послаблює гіперхолестеринемію (шляхом зниження рівня загального холестерину та тригліцеридів у плазмі) та зменшує пошкодження ДНК шляхом зниження рівня 8-гідроксидезоксигуанозину у моделях хвороби Паркінсона, індукованих хлорпірифосом [119].

Також використання гесперидину було ефективним для полегшення проявів і попередження окисного пошкодження та гістологічних змін кори головного мозку, спричинених експериментальним алергічним енцефаломієлітом [120].

Отже, вищевикладена інформація підтверджує, що гесперидин є ефективним антиоксидантом та потенційним кандидатом для терапії захворювань, до яких призводить процес оксидативного стресу [121-125].

Протизапальний ефект. Як відомо з літературних джерел гесперидин проявляє протизапальний та анальгетичний ефекти та може бути застосований пацієнтами при підвищеній чутливості до нестероїдних протизапальних засобів.

Notayouni F. з групою дослідників у своїй роботі довели, що використання гесперидину у концентрації 500 мг/день протягом 6 тижнів може мати протизапальну та антигіпертензивну дію при діабеті 2 типу [126].

Також Fu Z. [127] та його дослідницька група виявили, що гесперидин зменшує продукування простагландину E₂, знижує експресію мРНК індукцибельної синтази оксиду азоту (iNOS), циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), матриксних металопротеїназ (ММП) типу 3 та 13, а також зменшує активацію ядерного фактору каппа В (NF-κB) в хондроцитах при остеоартриті у людини.

Експериментальним шляхом також було підтверджено, що гесперидин відіграє значну роль у полегшенні запальної реакції після N-метил-D-аспартату індукованого пошкодження сітківки ока миші шляхом пригнічення активації NF-κB [128].

Крім того, у науково-літературних джерелах повідомляється, що гесперидин покращує здатність до самовідновлення та хондрогенез

мезенхімальних стовбурових клітин людини, а також пригнічує секрецію прозапальних цитокінів IFN- γ , IL-2, IL-4 та IL-10 [129].

Ці результати підкреслюють протизапальні властивості та потенційну терапевтичну ефективність гесперидину.

Протимікробна та противірусна активність. У науково-літературних джерелах також наявні дослідження, у яких повідомляється про антимікробну та противірусну активність гесперидину [130, 131]. Він може безпосередньо пригнічувати синтез бактеріальної ДНК та ріст бактерій або діяти опосередковано, модулюючи експресію факторів вірулентності, що призводить до зниження патогенності мікроорганізмів.

Повідомляється, що гесперидин проявляє антимікробну активність, включаючи загальні збудники шкірних інфекцій, такі як *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis* і *Streptococcus pyogenes*, з мінімальною інгібуючою концентрацією 8,25% як для *Candida albicans*, так і для *Staphylococcus aureus* [132-134].

Натомість дослідницька група на чолі з Ahmed O. Q. довела, що гесперидин демонструє антимікробну дію проти наступних штамів: *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus mutans* і *Enterococcus faecalis* [135].

У роботі Kowalczyk A. [136] повідомляється про потенціал використання гесперидину для покращення загального стану здоров'я, а також лікування та профілактики різних вірусних захворювань, зокрема COVID-19. *In vitro*, *in silico* та клінічні дослідження, проведені між 2020 і 2024 роками, надали цінну інформацію про противірусні властивості гесперидину, включаючи його здатність пригнічувати проникнення вірусу SARS-CoV-2, перешкоджати реплікації вірусу та модулювати імунну відповідь [136]. Роботи інших дослідників також підтверджують, що дієтичні добавки на основі гесперидину можуть використовуватися як профілактичні засоби при COVID-19 [137, 138].

Антиканцерогенна активність. Повідомляється, що гесперидин і його аглікон гесперетин виявилися ефективними при різних типах раку, включаючи

рак шлунка [139], рак товстої кишки [140], рак легенів [141], рак печінки [142], рак молочних залоз [143] та рак передміхурової залози.

Дослідження групи Smina T. P. [144] демонструють, що гесперидин і його метаболіт також сприяють лікуванню раку шкіри. Результати показали, що обробка клітин A431 гесперидином у низькій концентрації 10 мкМ викликала фрагментацію ДНК разом зі значним збільшенням експресії апоптотичного білка, одночасно знижуючи рівні експресії білків цикліну B₁, D₁, D₃ та E₁.

У іншому дослідженні [145] гесперидин оцінювали за його здатністю інгібувати ініціацію пухлин поліциклічним ароматичним вуглеводнем та промоцію пухлин ефіром форболу в шкірі мишей лінії CD-1. Підшкірне застосування гесперидину не пригнічувало індуковану 7,12-диметилбенз(а)антраценом ініціацію пухлин, але пригнічувало індуковану 12-О-тетрадеканоїл-13-форбол ацетатом промоцію пухлин. Отримані результати свідчать про потенційну хіміопрофілактичну активність гесперидину.

Фотопротекторна активність. Гесперидин також пов'язаний з іншими, окрім згаданих вище, корисними ефектами для здоров'я, зокрема такими як захист від УФ-випромінювання, загоєння ран і відновлення функції шкіри. Групою італійських дослідників було проведено дослідження, в якому гесперидин як активний фармацевтичний інгредієнт, так і в комплексі з виділеними з апельсину іншими флавоноїдами, застосовували для зменшення проявів еритеми, викликаної дією УФ-опроміненням. Було виявлено здатність гесперидину до захисту ліпосом фосфатидилхоліну від перекисного окиснення, викликаного дією УФ-опроміненням [146].

Експериментальні дані Lee H. та групи вчених [147] підтверджують, що щоденне вживання питної води, що містить гесперидин, пом'якшила ряд аномалій шкіри, спричинених УФ-опроміненням. Флавоноїд продемонстрував ефективність у боротьбі з фотостарінням у безшерстих мишей, які піддавалися опроміненню ультрафіолетом типу В (UVB), а також зменшував індуковане ультрафіолетом збільшення товщини шкіри, утворення зморшок та втрату колагенових волокон у самців безволосих мишей [148].

Крім того, повідомляється, що місцеві гідрогелі на основі наноліпідних носіїв із вмістом гесперидину, показали чудовий фотозахисний ефект, поглинаючи 99% UVB та 83% UVA випромінювання [149].

Отже, підсумовуючи вищенаведене можна стверджувати, що гесперидин як активний фармацевтичний інгредієнт, має значний потенціал як терапевтичний агент проти широкого спектру захворювань та порушень.

Деякі з переваг потенційного використання гесперидину також полягають у його профілі безпеки, ненакопичувальному характері та обмежених побічних ефектах, навіть під час вагітності. У дослідженні, спрямованому на оцінку безпеки гесперидину, його вводили мишам у дозах до 5% від маси тіла, і не було повідомлено про мутагенний, токсичний або канцерогенний ефект, навіть якщо його вводили протягом тривалого часу [150].

При проведенні досліджень, із застосуванням препарату Дафлон-500 (містить гесперидин у добовій дозі 100 мг), який вводили внутрішньошлунково щурам, не було виявлено ознак або симптомів побічних ефектів, не спостерігалась зміна ваги, зміна у нормальній поведінці та смертність [151].

Нами було встановлено, що гесперидин володіє фотопротекторними властивостями, про що свідчить зменшення коефіцієнту пропускання в присутності гесперидину. Ефект є залежним від концентрації: при збільшенні концентрації гесперидину у випробовуваному розчині коефіцієнт пропускання зменшується [152].

Антихолінестеразні властивості гесперидину. У науково-літературних джерелах повідомляється, що гесперидин також виявляє антихолінестеразні властивості, що свідчить про його потенціал для використання з метою фармакотерапії багатьох захворювань, пов'язаних із порушенням холінергічної передачі.

Зокрема, здатність гесперидину інгібувати фермент ацетилхолінестеразу (АХЕ) відкриває нові перспективи для розробки терапевтичних стратегій,

спрямованих на уповільнення прогресування такого нейродегенеративного захворювання, як хвороба Альцгеймера. Підвищення рівня ацетилхоліну в мозку, яке забезпечується інгібуванням АХЕ гесперидином, може сприяти покращенню когнітивних функцій та якості життя пацієнтів. У роботі дослідницької групи на чолі з Lee S. [153] повідомляється про те, що гесперидин продемонстрував кращі інгібіторні властивості у порівнянні з іншими цитрусовими флаванонами, такими як гесперетин, нарингенін, щодо ферменту як ацетилхолінестерази, так бутирилхолінестерази (БХЕ) зі значеннями $IC_{50} = 22,80 \pm 2,78$ та $48,09 \pm 0,74$ мкМ відповідно. Кінетичні дослідження показали, що даний флавоноїд є неконкурентним інгібітором обох холінестераз, що вказує на потенціал використання гесперидину у фармакотерапії хвороби Альцгеймера.

У нашій роботі щодо дослідження впливу гесперидину на швидкість процесу гідролізу новокаїну бутирилхолінестеразою *in vitro* було підтверджено інгібуючу активність даного флавоноїда по відношенню до цього ферменту. Встановлено, що при введенні гесперидину в реакційну систему відбувається зниження швидкості розкладання новокаїну бутирилхолінестеразою. При додаванні у досліджувану систему гесперидину у концентрації 5 мкМ константа швидкості першого порядку розкладання новокаїну БХЕ зменшилась від показника $(1,39 \pm 0,01) \times 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ до $(1,18 \pm 0,06) \times 10^{-3} \text{ с}^{-1}$, що підтверджує інгібуючі властивості флавоноїду. Доведено, що збільшення концентрації гесперидину в системі призводить до дозозалежного зниження константи швидкості реакції. Так, при концентраціях гесперидину 25, 50 та 100 мкМ спостерігалось зниження константи швидкості відповідно 1,4, 1,5 та 1,6 разів відповідно. Ці результати свідчать про те, гесперидин можна розглядати як потенційний ад'ювант для створення фармацевтичної композиції місцевоанестезуючої дії з пролонгованим ефектом [154].

Натомість у інших наших роботах ми підтвердили, що гесперидин за рахунок своїх інгібуючих властивостей по відношенню до ферменту бутирилхолінестерази виявився перспективним засобом для премедикації

отруєнь сполуками фосфорорганічної природи, зокрема параоксоном та метилпаратіоном. Кінетичні дослідження проводилися спектрофотометрично за модифікованим методом Еллмана при довжині хвилі 405 нм і постійній температурі $37 \pm 0,1$ °C. У результаті досліджень були побудовані діаграми зміни активності ферменту в присутності сполук фосфорорганічної природи (0,01; 0,005; 0,0025 мкМ) та з попереднім додаванням до реакційної системи розчину гесперидина у певних концентраціях (50, 100 та 200 мкМ). Доведено, що гесперидин м'яко інгібує бутирилхолінестеразу сироватки крові людини та частково запобігає необоротньому інгібуванню фермента фосфорорганічними речовинами. Тому, гесперидин можна розглядати як потенційний активний фармацевтичний інгредієнт для лікарських засобів, призначених для запобігання отруєнь фосфорорганічними сполуками [155-157].

1.4.3 Фармакокінетичні властивості гесперидину

Незважаючи на широкий спектр поліфармакологічних властивостей гесперидину та безпеку використання, варто враховувати, що його біодоступність є дещо обмеженою через низьку розчинність у воді.

Абсорбція. Гесперидин є флавоноїдним диглікозидом (в своїй структурі містить 2 молекули цукру), тому всмоктування моноглюкозиду флавоноїда відбувається саме в тонкому кишківнику, після чого настає стадія гідролізу цитозольними β -глікозидазами або лактазо-флоризингідролазою [158]. Глікозиди рутинозидів потрапляють в товстий кишечник, де відбувається їх розщеплення (це також є характерною особливістю деяких фенольних глікозидів) з подальшим всмоктуванням. В тонкому кишечнику може здійснюватись всмоктування гесперетину, на відміну від гесперидину, який являється рутинозидом. Тому він має надійти в товсту кишку, де за допомогою мікрофлори кишківника відбудеться його ферментативне розщеплення, після чого він прийме змінену форму, яка більшою мірою підлягає розщепленню.

Метаболізм. У кишечнику гесперидин абсорбуватися не може, натомість метаболізується ферментами товстого кишечника, маючи на меті вироблення гесперетину в чистому вигляді, який згодом і потрапляє до кровотоку, всмоктуючись з товстого кишечника. Фармакокінетичний аналіз показав, що гесперетин швидко всмоктувався, а концентрації в плазмі крові спостерігалась через 20 хвилин після прийому дози та досягала піку через 4,0 години. Середня пікова концентрація в плазмі ($C_{\max}$) для гесперетину становила $825,78 \pm 410,63$ нг/мл ($2731,8 \pm 1358,4$ нмоль/л), а середні значення AUC становили $4846,20 \pm 1675,99$ нг·год/мл [159]. Після всмоктування, гесперетин метаболізується за участю ферментів УДФ-глюкуронілтрансферази. Таким чином формуються глюкуроніди гесперетина (в цьому випадку вони майже повністю метаболізуються і складаються на 13% з сульфоглюкуроніду та на 87% із моноглюкуроніду гесперетину). Відразу після всмоктування гесперетин метаболізується в 7-О-глюкуронід [160].

Виведення. Перорально введені флавоноїди цитрусових виводяться з нашого організму або через сечу, або з калом разом зі своїми метаболітами. Виділення із сечею часто використовується як показник біодоступності флавоноїдів *in vivo*. Після прийому добровольцями одноразової дози 135 мг чистого гесперидину відсоток виділення із сечею введеної дози становить приблизно 3,26% [161]. Інше дослідження показало, що швидкість виведення гесперетину із сечею становить приблизно 5,3% для людей, які отримували по 8 мл апельсинового соку на 1 кг маси тіла [162].

Виведений з сечею гесперидин є в формі глюкуроніда, оскільки в результаті перорального прийому основна його кількість в сировотці крові перетворюється в моноглюкуронід. В той час, як період напіввиведення перорально прийнятого гесперидину сповільнюється і складає близько 5-8 годин (в результаті обміну речовин в кишечнику), основна маса гесперетину, яка міститься в сироватці крові, виводиться протягом 24 годин [163].

1.4.4 Огляд технологій, що використовувалися для покращення розчинності гесперидину

Відомо, що біодоступність є важливим чинником у досягненні терапевтичних ефектів гесперидину, особливо враховуючи, що пероральний прийом є найбільш поширеним способом застосування препаратів на його основі. Загалом при пероральному прийомі біодоступність гесперидину оцінюється в 20% [164]. Низька розчинність та низька проникність у біологічні мембрани (клас IV за біофармацевтичною системою класифікації (БСК)) призводять до його повільного всмоктування зі шлунково-кишкового тракту, що, відповідно, обмежує його широке застосування у якості активного фармацевтичного інгредієнта лікарських засобів, незважаючи на чудовий фармакологічний потенціал.

Враховуючи обмежену біодоступність гесперидину, існує нагальна потреба у вирішенні цих труднощів з метою підвищення біодоступності та можливості використання фармакологічного потенціалу при лікуванні різних захворювань. Дотепер було зроблено кілька спроб збільшити розчинність і проникність даного біофлавоноїда. Використані технології підвищення біодоступності гесперидину наведено у таблиці 1.7.

Таблиця 1.7 – Технології підвищення біодоступності гесперидину згідно з аналізом науково-літературних даних [164-176]

№	Технологія підвищення розчинності	Результати досліджень
1	Комплекси гесперидин-хітозан [164]	Залежно від складу композиції підвищення розчинності гесперидину в 1,6, 2,7 і 3,8 рази і видима кореляція між покращеною розчинністю і антиоксидантною активністю. Чим більше покращення розчинності, тим вища антиоксидантна активність.
2	Комплекс включення гесперидину з гідрокси- β -циклодекстрином [165]	Отримання комплексу сприяло підвищенню розчинності у 95 разів по відношенню до немодифікованої сполуки
3	Тверді ліпідні наночастинки гесперидину [166]	Збільшення розчинності гесперидину у 20 разів. Після перорального застосування загальна біодоступність зросла в 4,5 рази в дослідженні, проведеному на моделі щурів. Отримана система також впливала на біологічну активність, забезпечуючи послаблення індукованої доксорубіцином кардіотоксичності та окисного стресу.
4	Аморфні системи гесперидину з мезопористим матеріалом [167]	Найкраща система має показник покращення розчинності у 51 раз.

Продовження таблиці 1.7

5	Наночастинки гесперидину на основі полілактид-ко-гліколіду та полуксамеру 407 [168]	У профілях вивільнення <i>in vitro</i> спостерігалось тривале та повільне вивільнення та більш висока розчинність. Ця модифікація забезпечила сильнішу інгібіторну дію на клітини раку молочної залози.
6	Комплекси включення гесперидин- β -циклодекстрин [169]	Системи показали кращий кінетичний профіль в дослідженнях розчинення, а також продемонстрували посилення антибактеріальної та антиоксидантної активності порівняно з немодифікованим гесперидином.
7	Тверда саомікроемульгуюча нутрицевтична система доставки гесперидину [170]	Значно кращі профілі швидкості розчинення, ніж у чистого гесперидину, що дозволило вивільнити майже весь поліфенол із системи (>98%) через 60 хв. Крім того, композиція показала кращу терапевтичну активність для лікування цукрового діабету <i>in vivo</i> .
8	Тверді нанокристали гесперидину, отримані методом розпилювального сушіння [171]	У дослідженнях розчинності система забезпечила підвищення розчинності в 4,8 раза по відношенню до чистої сполуки.
9	Нанокристали гесперидину, отримані на основі гідроксипропілметилцелюлози Е5 і полуксамеру 188 [172]	Система сприяла підвищенню розчинності у 5 разів, та характеризувалася вищою антиоксидантною активністю відносно чистої сполуки.

Продовження таблиці 1.7

10	Електросформовані нановолокнисті тверді дисперсні системи з полівінілпіролідону і гідроксипропіл- β -циклодекстрину із вмістом екстракту апельсинової кірки, яка багата на гесперидин [173]	Дослідження розчинення показали покращену розчинність гесперидину (більш ніж у 8 разів), а також значно краще проникнення через слизову оболонку (більш ніж у 9 разів).
11	Нановолокна гесперидину, отримані методом електроформування з використанням у якості полімерних носіїв поліакрилонітрилу та поліетиленоксиду [174]	У отриманих нановолокнах гесперидин був молекулярно диспергований у полімерній матриці, що призвело до значного покращення розчинності АФІ.
12	Тверді дисперсні системи гесперидину, отримані методом випаровування розчинника [175, 176]	Максимальне значення підвищення розчинності спостерігається у системі на основі комбінації ПВП К-25 та цетилпіридинію хлориду (ЦПХ) – у 42,7 рази [175].

Згідно з даними, представленими в таблиці 1.7, існує досить значна кількість методів підвищення розчинності гесперидину, більшість з яких передбачає введення флавоноїда у тверду дисперсну систему. Проте у роботах інших дослідників не повідомляється про отримання твердих дисперсних систем гесперидину, а також інших біофлавоноїдів методом відцентрового формування волокон. У зв'язку з цим особливої актуальності набувають дослідження щодо ефективності застосування технології відцентрового формування волокон для отримання полімерних твердих дисперсних систем

гесперидину із покращенню біодоступністю АФІ, що, відповідно, сприятиме розширенню ринку високоефективних соціально орієнтованих лікарських засобів.

Висновки до розділу 1

Полімерні сполуки знаходять широке застосування у фармацевтичній промисловості. Відомо, що високомолекулярні полімерні носії відіграють ключову роль у розробці твердих дисперсних систем – однієї із ефективних технологій для підвищення біодоступності важкорозчинних АФІ.

Встановлено, що нині одним із інноваційних методів утворення ТДС є відцентрове формування волокон, який являє собою простий, економічно вигідний та високопродуктивний спосіб отримання ТДС у формі волокон. Незважаючи на те, що цей метод досить тривалий час широко використовується у хімічній промисловості для отримання полімерних волокнистих матеріалів, однак його застосування як основи способу виробництва ТДС було запропоновано відносно нещодавно, і кількість робіт у цьому напрямку досі залишається обмеженою.

Відомо, що перспективним напрямком у фармацевтиці є дослідження біологічно активних сполук рослинного походження, а зокрема класу флавоноїдів. Серед великої кількості представників цієї групи одним із найвідоміших вважається гесперидин, який характеризується поліфармакологічними властивостями, зокрема проявляє антиоксидантну, протизапальну, антибактеріальну, фотозахисну, протидіабетичну та антиканцерогенну дію. Однак багатоцільове застосування цього флавоноїда у складі фармацевтичних композицій обмежується низькими показниками розчинності та проникності, що, відповідно, знижує його біодоступність.

Комплексний огляд науково-літературних джерел та патентних даних дозволяє сформулювати мету дисертаційного дослідження, а також основні завдання, необхідні для її досягнення.

Метою роботи є розробка технології полімерних твердих дисперсних систем фармацевтичного призначення на основі гесперидину з використанням метода відцентрового формування волокон.

Для досягнення поставленої мети потрібно вирішити такі завдання:

- розроблення лабораторної технології полімерних композиційних матеріалів флавоноїда гесперидину у вигляді ТДС із використанням метода відцентрового формування волокон;

- розроблення та валідація методики кількісного визначення вмісту гесперидину у відцентрово сформованих ТДС;

- встановлення морфологічних та фізико-хімічних характеристик розроблених ТДС гесперидину;

- дослідження кінетики розчинення флавоноїда гесперидину у складі відцентрово сформованих ТДС у різних буферних середовищах;

- вивчення та порівняння антиоксидантних властивостей гесперидину та отриманих полімерних ТДС флавоноїда у різних модельних експериментальних системах;

- підтвердження стабільності отриманих відцентровим формуванням полімерних композиційних матеріалів у формі ТДС гесперидину;

- встановлення фармако-технологічних показників полімерних твердих дисперсних систем гесперидину;

- визначення основних аспектів промислово-дослідної технології виготовлення ТДС гесперидину на основі метода відцентрового формування волокон;

- аналіз ризиків для якості полімерної ТДС при виробництві методом відцентрового формування волокон на хіміко-фармацевтичних підприємствах.

Результати досліджень, на які є посилання в даному розділі, наведено в таких публікаціях: [4, 25, 26, 36, 46-49, 61, 86, 90-95, 99-102, 106, 121-125, 152, 154-157, 175, 176].

РОЗДІЛ 2

ОБ’ЄКТ, ПРЕДМЕТ ДОСЛІДЖЕННЯ, ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРІАЛІВ І МЕТОДІВ, ЗАСТОСОВАНИХ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ

Об’єкт дослідження – процеси формування властивостей полімерних твердих дисперсних систем з флавоноїдом гесперидином.

Предмет дослідження – технології полімерних твердих дисперсних систем у виробництві високорозчинного активного фармацевтичного інгредієнта із вмістом флавоноїда гесперидина.

2.1 Матеріали та обладнання, використані при проведенні експериментальних досліджень

При проведенні експериментальних досліджень використовували наступні реактиви: гесперидин (Chengdu Okay Pharmaceutical Co., LTD, Китай); полівінілпіролідон різних типів, а саме ПВП К-12 (середня молекулярна маса 2,500 Da), ПВП К-17 (середня молекулярна маса 10,000 Da) (JRS PHARMA GmbH & Co. KG, Німеччина), ПВП К-25 (середня молекулярна маса 30,000 Da) та К-30 (середня молекулярна маса 40,000 Da) (Boai NKY Pharmaceuticals LTD, Китай); сахароза (Merck, Німеччина); манітол М-100 (Merck, Німеччина); полівініловий спирт марки 17-99 (Honeywell Riedel-de Haen, США); картопляний крохмаль (Roquette Freres, Франція); натрію ацетат (Merck, Німеччина); оцтова кислота (Merck, Німеччина); калій фосфорнокислий 1-заміщений (Merck, Німеччина); натрію гідроксид дрібногранульований (Merck, Німеччина); натрію хлорид (Merck, Німеччина); хлористоводнева кислота стандарт-титри 0,1 Н (Харківреахім, Україна); феруму (III) хлорид (Макрохім, Україна); вода очищена; диметилсульфоксид (Merck, Німеччина); стандартизована сироватка крові людини (відновлена з сироватки людини у вигляді ліофілізату) ERBA NORM (Erba Lachema s.r.o.,

Чехія); розчин феруму (II) сульфату (Макрохім, Україна); 2% розчин ортофосфорної кислоти з рН 1,3 (Chemico Group, Китай); 0,8% розчин тіобарбітурової кислоти (Olaine Chemical Plant Biolar, Латвія); н-бутанол (Макрохім, Україна); етилендіамінтетраоцтова кислота (ЕДТА) (Merck, Німеччина); пероксид водню (Інтер-Синтез, Україна); 2,4-динітрофенілгідразин (2,4-ДНФГ) (Хімлаборреактив, Україна); трихлороцтова кислота 20% (Хімлаборреактив, Україна); сечовина (Хімлаборреактив, Україна); аскорбінова кислота (Northeast Pharmaceutical Group Co., Ltd, Китай); етиловий спирт (Макрохім, Україна); етилацетат (Макрохім, Україна); 2,2-дифеніл-1-пікрилгідразил (DPPH) (Sigma-Aldrich, Німеччина); тролокс (Tokyo Chemical Industry, Японія).

У ході досліджень застосовували наступне обладнання та допоміжні матеріали: ваги аналітичні BP 221S (Sartorius AG, Німеччина, сертифікат калібрування UA/35/241031/6060 від 30.10.2024 р. ДП «Укрметртестстандарт»); рН-метр SevenCompact pH/Ion S220 (Mettler-Toledo AG, Швейцарія, сертифікат калібрування UA/36/241211/004348 від 11.12.2024 р. ДП «Укрметртестстандарт»); шафа сушильна-термостатична СТ-100С (ТОВ «Ріва-Сталь», Україна, сертифікат калібрування UA/24/241120/4166 від 20.11.2024 р. ДП «Укрметртестстандарт»); планшетний аналізатор Varioskan Flash (Thermo Fisher Scientific, США, сертифікат калібрування UA/37/241113/002004 від 13.11.2024 р. ДП «Укрметртестстандарт»); ваги аналітичні AS 60/220. R2 (Radwag, Польща); установку для виготовлення цукрової вати (Китай); лабораторну установку водопідготовки RO-4 (Werner, Німеччина); лабораторну мікроцентрифугу Micromed CM-8 (Shanghai Youding International Trade CO., LTD, Китай); пробірки типу Eppendorf об'ємом 2 мл; таймер; УФ-спектрофотометр OPTIZEN POP (Mecasys, Південна Корея); УФ-спектрофотометр SPECORD 200 (Analytik Jena, Німеччина); кювети з кварцового скла з товщиною оптичного шару 1,0 см та 0,5 см (Agilent, США); термостат для кювет DB-10С (Biosan, Латвія); одноканальні напіваавтоматичні дозатори об'ємами 50, 200,

1000 мкл (Dragon-Lab, Китай); лабораторний посуд, диференціальний скануючий калориметр DSC Q2000 (TA Instruments, США); FTIR-спектрометр Nicolet IS50 з алмазним кристалом ATR (Thermo Fisher Scientific, США); порошковий дифрактометр Siemens D500 X-ray Diffractometer (Siemens, Німеччина); скануючий електронний мікроскоп (SEM) четвертого покоління TESCAN Mira 3 LMU (Чехія); прилад для розчинення VK7000 з термостатом VK750D (Vankel, США); вологомір RADWAG MA 50.R (RADWAG, Польська Республіка); кліматичну камеру HPP 750 (Mettler GmbH+Co.KG, Німеччина); цифровий мікроскоп Zoom 1000 X (Digital Microscope, Китай); центрифугу Micromed CM-3 (Shanghai Youding International Trade CO., LTD, Китай); установку для отримання води високочистої Sartorius Stedimbiotech Arium H₂O pro DI-T (Sartorius, Німеччина).

2.2 Прогнозування параметрів взаємодії АФІ з полімерами

Для прогнозування можливості утворення твердих дисперсних систем гесперидину з полімерами було використано цифрову платформу для розробки лікарських засобів ZoomLab[®] від компанії BASF. ZoomLab[®] має різноманітні інтерактивні додатки, які допомагають у розробці рецептур лікарських засобів. Додаток «Фазові діаграми твердої дисперсії» прогнозує фазові діаграми твердих дисперсних систем.

2.3 Приготування волокнистих твердих дисперсних систем гесперидину

Для виготовлення ТДС методом відцентрового формування волокон використовували невелику комерційно доступну установку для виробництва цукрової вати «Cotton candy maker» яка дозволяє регулювати температура в обертовій головці та швидкість обертання (рисунк 2.1).



Рисунок 2.1 – Зовнішній вигляд установки для виготовлення ТДС методом відцентрового формування волокон

Спочатку готували фізичні суміші шляхом змішуванням гесперидину (10 мас %) з різним співвідношенням полімерного носія та допоміжних речовин у ступці протягом 5 хв. 10 г вихідного матеріалу точно зважували і поміщали у фільтеру, яка була попередньо нагріта до температури 170-180 °C та оберталася з фіксованою швидкістю 2400 об/хв. Утворені волокна збирали та характеризували протягом 24 годин після приготування. Усі експерименти з виготовлення твердих дисперсій гесперидину методом відцентрового формування волокон проводили при кімнатній температурі (~ 25 °C) і відносній вологості $\sim 50\%$. Утворені ТДС зберігали в ексикаторі [177, 178].

2.4 Валідація методики визначення кількісного вмісту гесперидину у складі твердих дисперсних систем, отриманих методом відцентрового формування волокон.

Приготування розчину ТДС гесперидину: тверду дисперсну систему гесперидину, одержану методом відцентрового формування волокон подрібнювали у ступці, зважували та розчиняли зазначену кількість в 1,0 мл води очищеної при 25°C на термошейкері протягом 30 хвилин. Потім досліджуваний розчин центрифугували протягом 20 хв (6000 об/хв) і використовували надосадову рідину для подальшого аналізу.

Приготування 0,3 н розчину ферум (III) хлориду: у мірну колбу на 200,0 мл вносили 5,40 г FeCl₃, додавали 100,0 мл води очищеної, розчиняли та доводили об'єм розчину до позначки.

Приготування досліджуваного розчину: У результаті реакції гесперидину у складі відцентрово сформованих твердих дисперсних систем з ферумом (III) хлоридом утворився продукт зеленого кольору, абсорбційний максимум якого спостерігається за довжини хвилі 602 нм.

Під час процедури валідації запропонованої методики спектрофотометричного визначення кількісного вмісту гесперидину у відцентрово сформованих полімерних твердих дисперсіях із використанням 0,3 н розчину FeCl₃ були визначені наступні валідаційні параметри: специфічність, лінійність, прецизійність та стабільність системи [179, 180].

2.5 Розрахунок коефіцієнту збільшення розчинності гесперидину у складі ТДС та вихід волокон

Відсоток виходу волокнистих твердих дисперсних систем гесперидину визначали за допомогою формулою 2.1.

$$\text{Вихід (\%)} = \frac{m_{\text{(утвореної ТДС)}}}{m_{\text{(фізичної суміші)}}} * 100\% \quad (2.1)$$

Для розрахунку коефіцієнта підвищення розчинності гесперидину у складі волокнистих твердих дисперсних систем спочатку у 5 мл води розчиняли 10 мг волокон ТДС. Кількість гесперидину, яка вивільнилася із волокнистих твердих дисперсних систем в середовище розчинення вимірювали за допомогою УФ-детектування на спектрофотометрі OPTIZEN POP (Mecasys, Південна Корея) за попередньо побудованим калібрувальним графіком ($R^2 = 0,997$) та порівнювали із розчинністю чистого гесперидину у воді, яка складає 0,005 г/л. Спектрофотометричний метод кількісного визначення вмісту сполуки в ТДС базується на якісній реакції гесперидину з ферум (III) хлоридом, при цьому утворюється забарвлена сполука, максимальне оптичне поглинання якої спостерігається при довжині хвилі 602 нм.

Коефіцієнт підвищення розчинності (F) гесперидину у воді в складі волокнистих твердих дисперсних систем розраховували за формулою 2.2.

$$F = \frac{\text{Розчинність гесперидину у волокнах ТДС у воді, г/л}}{\text{Розчинність чистого гесперидину у воді, г/л}} \quad (2.2)$$

2.6 Інфрачервона спектроскопія з Фур'є перетворенням (FTIR)

FTIR-спектри чистого гесперидину, носіїв та сформованих твердих дисперсних систем були отримані за допомогою FTIR-спектрометра Nicolet IS50 з алмазним кристалом ATR (Thermo Fisher Scientific, США). FTIR-спектри ТДС та компонентів реєстрували в діапазоні хвильових чисел від 4,000 до 400 cm^{-1} при 32 скануваннях з роздільною здатністю 4 cm^{-1} .

2.7 Диференціальна скануюча калориметрія (ДСК)

Термічний аналіз зразків проводили за допомогою ДСК Q2000 (TA Instruments, США). Зразки чистого АФІ, носіїв та волокнистих твердих

дисперсних систем (приблизно 5 мг) зважували, поміщали в алюмінієві тиглі, які закривали кришкою, і нагрівали в приладі зі швидкістю 10°C/хв від 20 до 300°C в середовищі сухого азоту. Порожній тигель, закритий кришкою, використовувався як референс-зразок. Аналіз даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення TA Universal Analysis.

2.8 Порошкова рентгенівська дифракція (PXRD)

Кристалічну та аморфну фази досліджуваних зразків ідентифікували за допомогою порошкового рентгеноструктурного аналізу. Рентгенівські порошкові дифрактограми всіх зразків були отримані на приладі Siemens D500 X-ray Diffractometer (Siemens, Німеччина) у геометричній схемі Бреґг-Брентано з використанням $\text{CuK}\alpha$ випромінювача ($\lambda = 1,54184\text{\AA}$) з Ni фільтром. PXRD картини записували з використанням кутів дифракції (2θ) від 5° до 60° (розмір кроку 0,02°, інтервал - 10 с).

Рентгеноструктурні дослідження ТДС гесперидину та їх компонентів виконано співробітниками Державної наукової установи Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» Національної академії наук України у 2023 році на замовлення.

2.9 Дослідження розчинності *in vitro* ТДС гесперидину

Дослідження профілів розчинення проводили на приладі для розчинення з лопаттю VK7000 з нагрівачем води VK750D (Vankel, США) за методикою EP (2.9.3) [181] у буферних середовищах з контрольованим значенням водневого показника (pH). Застосовували середовище з хлористоводневою кислотою pH 1,20±0,05, ацетатний буферний розчин pH 4,50±0,05 та фосфатний буферний розчин з pH 6,80±0,05. Значення pH контролювали на початку та в кінці випробування.

Приготування середовища розчинення з значенням pH 1,2: 250,0 мл 0,2 М розчину натрію хлориду поміщали у мірну колбу місткістю 1000,0 мл, додавали 425,0 мл 0,2 М розчину хлористоводневої кислоти і доводили об'єм розчину водою дистильованою до 1000,0 мл.

Ацетатний буферний розчин pH 4,5: 2,99 г натрію ацетату розчиняли у воді дистильованій, додавали 14,0 мл 2 М розчину оцтової кислоти та доводили об'єм розчину водою дистильованою до 1000,0 мл.

Фосфатний буферний розчин pH 6,8: 250,0 мл 0,2 М розчину калію дигідрофосфату поміщали у мірну колбу місткістю 1000,0 мл, додавали 112,0 мл 0,2 М розчину натрію гідроксиду і доводили об'єм розчину водою дистильованою до 1000,0 мл.

Об'єм середовища розчинення становив 500 мл, швидкість обертання лопаті – 50 об/хв, температура – $37,0 \pm 0,5$ °С.

Відбір проб здійснювали через 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 та 90 хв після початку випробування. Кількість розчину, що відібрали для аналізу (5,0 мл) компенсували таким же об'ємом буферного розчину, підігрітого до температури $37,0 \pm 0,5$ °С.

Розчинення характеризували величиною Q (ступінь розчинення), яка є кількістю діючої речовини, розчиненої за зазначений час, у відсотках від номінального вмісту, та розраховується за формулою 2.3.

$$Q (\%) = \frac{\text{Концентрація гесперидину в зазначений час, г/л}}{\text{Номінальний вміст гесперидину, г/л}} * 100 \% \quad (2.3)$$

Ступінь розчинення гесперидину у складі ТДС порівнювали з ступенем розчинення чистої сполуки та вимірювали спектрофотометричним методом, описаним вище. Усі вимірювання проводили в трьох повторях.

2.10 Дослідження стабільності твердих дисперсних систем гесперидину

Прискорені випробування стабільності ТДС гесперидину проводились за умов зберігання згідно Настанови 42-3.3:2004 «Лікарські засоби. Випробування стабільності» [182]. Дослідження стабільності твердих дисперсних систем гесперидину виконували на трьох дослідно-лабораторних серіях в умовах стрес-тестування за температури 40 ± 2 °C та відносної вологості 75 ± 5 % упродовж 6 місяців у закритих флаконах в кліматичній камері HPP 750 (Memmert GmbH+Co.KG, Німеччина).

Впродовж проведення прискорених випробувань на стабільність до початку випробування та в точках контролю через 3 та 6 місяців реєстрували FTIR-спектри досліджуваних зразків та показники кількісного вмісту гесперидину у твердих дисперсних системах.

2.11 Мікроскопічні дослідження ТДС гесперидину

Для дослідження морфології поверхні мікрОВОЛОКОН твердих дисперсних систем гесперидину виготовлених методом відцентрового формування ВОЛОКОН використовували цифровий мікроскоп Zoom 1000 X (Digital Microscope, Китай) з можливістю збільшення до 1000 раз.

Також дослідження ВОЛОКОН ТДС гесперидину проводили на скануючому електронному мікроскопі (SEM) четвертого покоління TESCAN Mira 3 LMU (Чехія) в режимі вторинних електронів з SEM HV 10.0 kV. Зразки твердої дисперсної системи готували за допомогою GATAN Model 682 Precision Etching Coating System з нанесенням на ВОЛОКНА шару золота та паладію у співвідношенні 50:50 % (товщина шару 30 нм).

SEM дослідження виконано кандидатом фізико-математичних наук, старшим дослідником, старшим науковим співробітником Центру колективного користування приладами «Центр мессбауерівської

спектроскопії» Скориком Миколою Анатолійовичем в Інституті металофізики ім. Г. В. Курдюмова Національної академії наук України.

2.12 Втрати в масі при висушуванні

Втрати в масі при висушуванні (вологість) утвореної твердої дисперсної системи гесперидину досліджували за допомогою вологоміра RADWAG MA 50.R (RADWAG, Польська Республіка). 1 г полімерного композиційного матеріалу поміщали у вологомір та висушували при температурі 105 °С до досягнення постійної маси. Вимірювання здійснювали 3 рази та розраховували середній показник.

2.13 Насипна густина та густина після усадки порошків

Насипну густину вимірювали в градуйованому циліндрі згідно метода 1 Європейської фармакопеї 9.0. У сухий градуйований циліндр, місткістю 250 мл (із ціною поділки 2 мл) насипали 100 г (m) подрібненого випробуваного зразка полімерного композиційного матеріалу гесперидину. Записували насипний об'єм до усадки (V_0). Насипна густина ($\rho_{\text{(bulk)}}$) розраховується за формулою m/V_0 в грамах на мілілітр. Вимірювання проводили 3 рази та розраховували середнє значення [183].

Насипну густину після усадки одержували механічним струшуванням градуйованого мірного циліндра, що містить 100 г (m) подрібненого зразку полімерного композиційного матеріалу гесперидину. На одному зразку ТДС гесперидину проводили 10, 500, 1250 зіскоків циліндра і фіксували об'єми V_{10} , V_{500} , V_{1250} . Насипну густину після усадки ($\rho_{\text{(tapped)}}$) розраховували за формулою m/V_f (де V_f – кінцевий об'єм після усадки) [183].

2.14 Показник стисливості та коефіцієнт Гауснера

Показник стисливості та тісно з ним пов'язаний коефіцієнт Гауснера є простими, швидкими та популярними методами прогнозування характеристик текучості порошку та можуть бути розраховані, використовуючи виміряні значення насипної густини та густини після усадки за формулами 2.4, 2.5:

$$\text{Показник стисливості} = 100 \times \frac{\rho_{(tapped)} - \rho_{(bulk)}}{\rho_{(tapped)}} \quad (2.4)$$

$$\text{Коефіцієнт Гауснера} = \frac{\rho_{(tapped)}}{\rho_{(bulk)}} \quad (2.5)$$

2.15 Дослідження антиоксидантної активності ТДС гесперидину по відношенню до перекисного окиснення ліпідів

Дослідження рівня перекисного окиснення ліпідів проводилось, базуючись на методі визначення кількості продуктів, які реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК) [184]. Метод є непрямим та ґрунтується на здатності ТБК реагувати з малоновим діальдегідом (МДА), проміжним продуктом етапу ензиматичного окиснення арахідонової кислоти та кінцевим продуктом окисної деградації ліпідів. Принцип метода – визначення інтенсивності забарвлення, яке утворюється в ході реакції між МДА та ТБК, що протікає в кислому середовищі та при високій температурі. В результаті реакції утворюється триметиновий комплекс, який має характерний спектр поглинання з максимумом при довжині хвилі $\lambda = 535$ нм [184].

До 100 мкл сироватки крові людини вносили 100 мкл розчину гесперидину розчиненого в диметилсульфоксиді (що дорівнює кінцевій концентрації 100, 50 та 25 мкМ у пробі), 50 мкл 3% розчину пероксиду водню та 50 мкл 5 мкМ розчину феруму (II) сульфату. При дослідженні ТДС гесперидину до сироватки крові людини вносили розчин ТДС гесперидину розчинного у воді очищеній (що дорівнює кінцевій концентрації 100, 50 та

25 мкМ у пробі). В контрольну пробу вносили 100 мкл води очищеної, додавали 100 мкл розчину гесперидину (що дорівнює кінцевій концентрації 100, 50 та 25 мкМ у пробі). До досліджуваних та контрольних проб додавали 50 мкл розчину 3% пероксиду водню та 50 мкл розчину феруму (II) сульфату; термостатували при температурі 37°C протягом 30 хв.; додавали 1500 мкл розчину 2% ортофосфорної кислоти (рН=1,3) та 500 мкл 0,8% ТБК; витримували пробу 45 хвилин на водяній бані при температурі 100 °С; охолоджували суміш; екстрагували продукт реакції 2000 мкл н-бутанолом; проводили розділення водної та органічної суміші центрифугуванням при 1500 об./хв. протягом 10 хв.; вимірювали оптичну густину бутанольних екстрактів проти контрольної проби при довжинах хвилі $\lambda = 535$ нм та $\lambda = 580$ нм [185, 186]. Виміри повторювали по 3 рази для кожної концентрації. Кількість продуктів перекисного окиснення ліпідів (М) розраховували за формулою 2.6 [184].

$$\text{ПОЛ} = \Delta E_{530-580} * K * l \quad (2.6)$$

де $\Delta E_{535-580}$ – різниця оптичних густин бутанольних екстрактів при довжинах хвиль 530 та 580 нм;

K – коефіцієнт молярної екстинції $1,88 * 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$;

l – довжина світлового потоку, см.

2.16 Дослідження антиоксидантних властивостей гесперидину та полімерної ТДС на його основі у модельній біологічній системі перекисного окиснення білків

Оцінка антиоксидантних властивостей гесперидину та його активності у складі ТДС проводили за визначенням рівня оптичної густини утвореного продукту, який утворився під час реакції взаємодії окиснених амінокислотних залишків білків з 2,4-динітрофенілгідразином. У якості стандарту порівняння використовували аскорбінову кислоту.

При проведенні досліджень розчин гесперидину готували шляхом його розчинення у диметилсульфоксиді, оскільки як уже згадувалося даний активний фармацевтичний інгредієнт важкорозчинний у воді.

Натомість ТДС гесперидину для проведення досліджень розчиняли у воді, адже було встановлено, що у порівнянні з чистим АФІ розчинність гесперидину у складі твердої дисперсної системи значно підвищилася.

Дослідження антиоксидантної активності гесперидину та його ТДС у модельній біологічній системі окиснення білків здійснювали за наступною методикою [187-189]. Спочатку, у дві пробірки (контрольна та дослідна проби) поміщали по 0,05 мл розчину стандартизованої сироватки крові людини. У контрольну пробу додавали 0,75 мл фосфатного буферного розчину $\text{pH} = 7,4$ [187, 188]. У дослідну пробу додавали 0,65 мл фосфатного буферного розчину і 0,1 мл гесперидину/ТДС гесперидину.

Після цього до проб додавали 0,1 мл суміші 4 мМ розчину FeSO_4 з 1мМ розчином ЕДТА (1:1) і 0,1 мл 0,3 мМ розчину H_2O_2 . Загальний об'єм кожної проби становив 1,0 мл.

Проводили інкубацію проб при температурі 37°C протягом 15 хв на водяній бані, після чого в дослідну пробу додавали 1,0 мл 0,01 М 2,4-ДНФГ [189-191]. Далі в кожну пробу додавали по 1 мл 20% розчину трихлороцтової кислоти з метою осадження білка. Проби інкубували при кімнатній температурі протягом 1 години, а потім центрифугували при 3000 об/хв протягом 35 хв.

Утворений осад промивали сумішшю етилового спирту і етилацетату в співвідношенні 1:1, не більше трьох разів. Це необхідно для проходження процесу екстракції ліпідів і 2,4-ДНФГ, які не прореагували з карбонільними групами окиснених білків. Отриманий осад підсушували на повітрі, після чого розчиняли в 3 мл розчину сечовини (8 М) і витримували в киплячій бані протягом 5 хв до повного розчинення. Після чого спектрофотометрично вимірювали оптичну густину динітрофенілгідразонів, які утворилися в процесі [192-194].

Згідно літературних даних відомо, що для аліфатичних альдегідо-динітрофенілгідразонів нейтрального характеру спектр поглинання зареєстрований у діапазоні 260-558 нм, основного характеру – у діапазоні 258-264 і 428-520 нм [193]. Саме тому, у нашому дослідженні 2,4-динітрофенілгідразони, які утворилися, реєстрували при наступних довжинах хвиль 356, 370, 430 і 530 нм.

Визначали залишковий вміст 2,4-динітрофенілгідразонів в біологічній моделі при додаванні досліджуваних речовин при встановлених довжинах хвиль [195, 196].

Залишковий вміст 2,4-динітрофенілгідразонів (%) в модельній біологічній системі визначали за формулою 2.7:

$$\% = \frac{D}{D_0} \times 100 \quad (2.7)$$

де D – початкова оптична густина,

D₀ – оптична густина при додаванні досліджуваних речовин певної концентрації.

2.17 Визначення антиоксидантної активності методом DPPH тесту

Визначення антиоксидантної активності ґрунтувалось на здатності гесперидину та ТДС гесперидину поглинати радикал 2,2-дифеніл-1-пікрилгідразилу (DPPH) [106]. 1,75 мл розчину 2,2-дифеніл-1-пікрилгідразилу, розчиненого в 70% етанолі (0,0001 М), додавали до 0,25 мл досліджуваних розчинів різних концентрацій (25, 50, 100 мкМ за гесперидином). Отриману суміш енергійно струшували та залишали на 30 хв при кімнатній температурі у темному місці. Для контрольного зразка замість досліджуваних розчинів використовували 70% розчин етанолу. Абсорбцію зразків вимірювали на спектрофотометрі SPECORD 200 (Analytik Jena, Німеччина) при довжині хвилі

515 нм. Активність поглинання радикалів DPPH (%) досліджуваними зразками розраховували за формулою 2.8.

$$\% = \frac{(A_c - A_s)}{A_c} \times 100 \quad (2.8)$$

де A_c – оптична густина при $\lambda=515$ нм з контрольним зразком

A_s – оптична густина при $\lambda=515$ нм, що містить досліджуваний зразок

Також отримані результати подані як напівмаксимальна ефективна концентрація (EC_{50}), що показує концентрацію досліджуваних зразків, що необхідна для нейтралізації радикалу DPPH в реакційній суміші на 50%. EC_{50} розраховували виходячи з залежності активності поглинання радикалів DPPH від концентрації досліджуваних зразків [197]. Нижчі значення EC_{50} вказує на вищу антиоксидантну активність.

2.18 Статистичний аналіз даних

Результати були виражені як середнє $\pm$ стандартне відхилення, оцінене у трьох незалежних повторях. Статистичні розрахунки виконувалися у програмному забезпеченні Microsoft Excel для Microsoft 365, версія 2019. Дані були проаналізовані на статистичну значущість за допомогою одностороннього дисперсійного аналізу ANOVA з пост-факторним тестом Tukey HSD. Достовірними вважали значення $p \leq 0,05$.

Висновки до розділу 2

Визначено матеріали, обладнання та методики проведення експериментальних досліджень з вивчення фізико-хімічних, фармако-технологічних, біохімічних характеристик та питомої біологічної активності гесперидину та ТДС гесперидину, отриманих методом відцентрового формування волокон. Для здійснення експериментальної частини роботи

залучено реактиви та матеріали, які використовуються в провідних лабораторіях світу для проведення аналогічних досліджень.

Виготовлення ТДС методом відцентрового формування волокон здійснювали на установці для виробництва цукрової вати «Cotton candy maker», яка дозволяє регулювати температуру нагріву та швидкість обертання нагрівальної головки. В роботі застосовано сучасні методи досліджень для визначення фізико-хімічних властивостей, стабільності полімерної твердої дисперсної системи та біологічної активності.

Для вивчення структури отриманих полімерних ТДС гесперидину, дослідження стабільності та терміну придатності використано інфрачервону спектроскопію з Фур'є перетворенням із застосуванням FTIR-спектрометра Nicolet IS50 з алмазним кристалом ATR (Thermo Fisher Scientific, США). Термічний аналіз зразків проводили методом диференціальної скануючої колориметрії з використанням приладу Q2000 (TA Instruments, США). Кристалічну та аморфну фази досліджуваних зразків ідентифікували за допомогою порошкового рентгеноструктурного аналізу на приладі D500 X-ray Diffractometer (Siemens, Німеччина). Дослідження профілів розчинення ТДС гесперидину проводили згідно методики Європейської фармакопеї на приладі для розчинення твердих лікарських форм VK7000 (Vankel, США).

УФ-спектроскопічні дослідження з визначення кількісного вмісту гесперидину у відцентрово сформованих ТДС та дослідження антиоксидантних властивостей ТДС гесперидину проводили за допомогою спектрофотометрів SPECORD 200 (Analytik Jena, Німеччина) та OPTIZEN POP (Mesasys, Південна Корея).

В дослідженні використано сучасні методи статистичного аналізу. Зважаючи на вищевикладене, отримані результати дослідження можна вважати достовірними.

Результати досліджень, на які є посилання в даному розділі, наведено в таких публікаціях: [106, 177-180, 185, 186, 195-197].

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА ТА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛІМЕРНИХ ТВЕРДИХ ДИСПЕРСНИХ СИСТЕМ ГЕСПЕРИДИНУ, ОТРИМАНИХ МЕТОДОМ ВІДЦЕНТРОВОГО ФОРМУВАННЯ ВОЛОКОН

3.1 Прогнозування параметрів взаємодії гесперидину з полімерними носіями

Фазові діаграми, отримані за допомогою цифрової платформи ZoomLab[®] від компанії BASF [198], дозволяють оцінити стабільність ТДС і служать орієнтиром у виборі відповідних полімерів. Крім того, фазові діаграми допомагають визначити параметри процесу екструзії гарячого розплаву. В якості полімерних носіїв було обрано полівінілпіролідон різної молекулярної маси (К-12, К-17, К-25). Масова частка діючої речовини становить 10%. Основні властивості твердих дисперсних систем гесперидину отримані цифровою платформою ZoomLab[®] наведено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Основні властивості гесперидину та твердих дисперсних систем на його основі

Параметр	Показники		
	ТДС Гесперидин/ ПВП К-12	ТДС Гесперидин/ ПВП К-17	ТДС Гесперидин/ ПВП К-25
Температура плавлення АФІ	262,00 °С		
Ентальпія плавлення АФІ	73,73 кДж/моль		
Температура склування АФІ	56,85 °С		
Температура зберігання твердої дисперсної системи	25,00 °С		
Параметр взаємодії АФІ з полімером (теорія Флорі-Хаггінса)	-10,74 Сприятливі взаємодії АФІ з полімерами		

Продовження таблиці 3.1

Властивості твердих дисперсних систем	Кінетично стабільні аморфні тверді дисперсні системи		
Максимальний вміст АФІ термодинамічно стабільної ТДС	2,3%	2,1%	1,9%
Температура склування при максимальному вмісті АФІ	103,91 °C	123,72 °C	165,49 °C

Модель передбачає, що обрані полімери стабілізують аморфний стан активного фармацевтичного інгредієнта гесперидину. Очікується, що тверді дисперсні системи будуть кінетично стабільними при заданому навантаженні препарату (10%). Діюча речовина схильна до перекристалізації, однак ТДС все ще можуть мати достатній термін зберігання [198].

Фазова діаграма твердої дисперсії.

Алгоритм спрогнозував фазову діаграму суміші АФІ з полімерами. Рівновага «тверде тіло-рідина» розділяє систему на термодинамічно стабільну (вище кривої) і нестабільну зони (нижче кривої). Система існує у в'язкому (рідкому) стані вище температури склування і переходить у склоподібний (твердий) стан нижче цієї температури. Фазова діаграма може допомогти визначити параметри процесу екструзії гарячого розплаву. Зокрема, температура сплавлення повинна перевищувати як температуру рівноваги твердого тіла і рідини, так і температуру склування суміші. Це забезпечує термодинамічно стабільну суміш з низькою в'язкістю, тим самим запобігаючи розшаруванню фаз [198]. Фазові діаграми обраних ТДС наведено на рисунку 3.1.

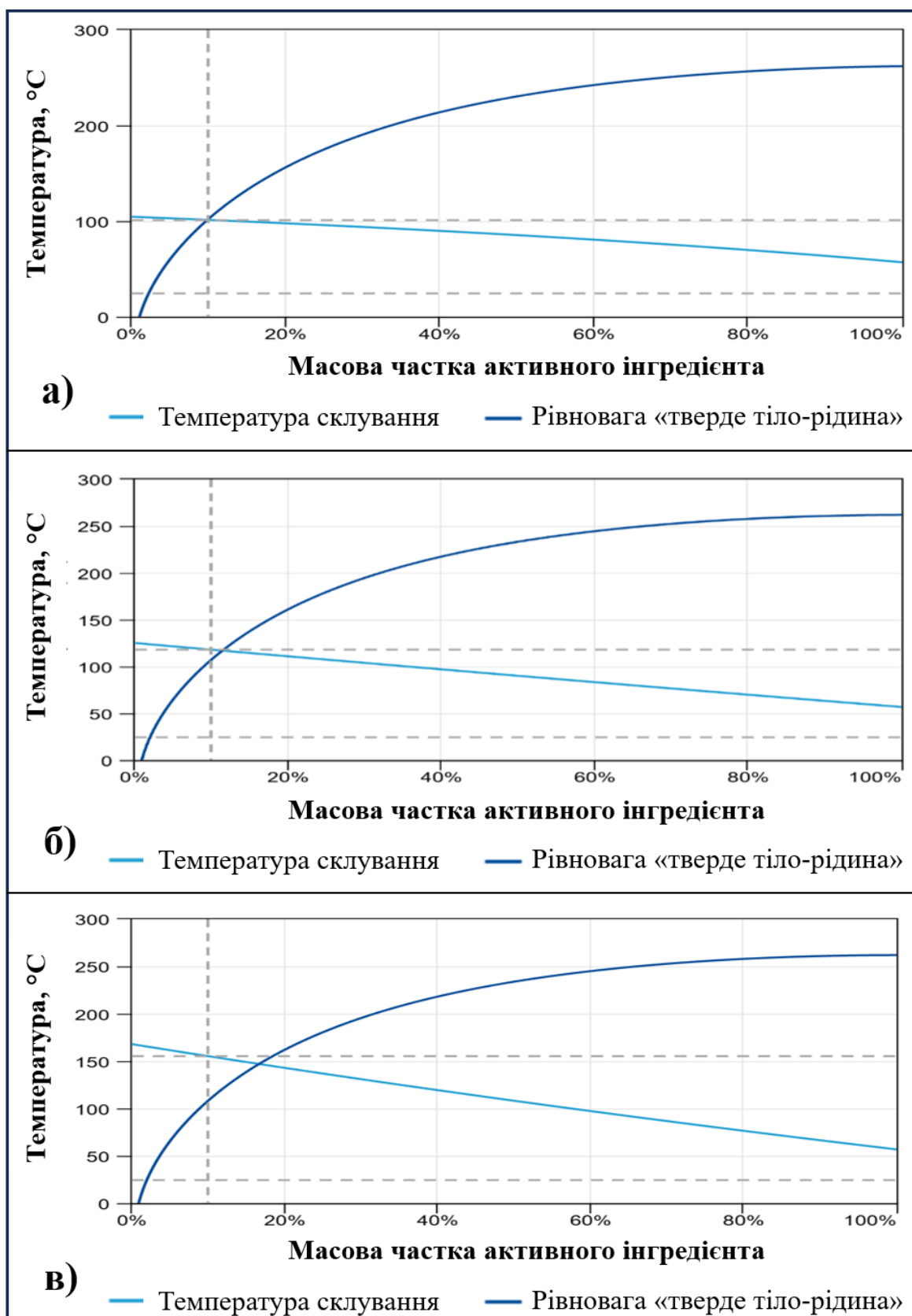


Рисунок 3.1 – Фазові діаграми твердих дисперсних систем гесперидину з полімером а) ПВП К-12; б) ПВП К-17; в) ПВП К-25

Параметри взаємодії Флорі-Хаггінса

Параметр взаємодії Флорі-Хаггінса є безрозмірною величиною, яка представляє взаємодії, які впливають на ентальпію суміші полімеру та розчинника. Модель прогнозує, що сумарний параметр взаємодії нижче порогу 0,5 при заданій температурі зберігання, що вказує на сприятливу взаємодію між діючою речовиною та обраними полімерами. Це свідчить про те, що обрані полімери підвищують стабільність твердої дисперсної системи [198].

На стабільність діючої речовини в аморфному фізичному стані впливають як термодинамічні, так і кінетичні фактори. Термодинамічну стабільність можна оцінити за допомогою прогнозованої рівноваги «тверда речовина-рідина». Точки даних вище цієї кривої вказують на стабільність, тоді як точки нижче вказують на ризик фазового розшарування та рекристалізації. Кінетична стабільність оцінюється шляхом дослідження температури склування рецептури. Зазвичай, якщо температура склування перевищує температуру зберігання на 50 °C, молекулярна рухливість діючої речовини вважається низькою. Тому може бути кінетична стабілізація високих вагових фракцій діючої речовини навіть у термодинамічно нестабільній області нижче рівноваги «тверда речовина-рідина», за умови, що температура склування рецептури є достатньо високою [198].

Прогнозована фазова діаграма не враховує вплив додаткових компонентів рецептури, таких як пластифікатори або адсорбована вода. Вона може слугувати орієнтиром для визначення відповідного прототипу рецептури. Однак вплив цих додаткових компонентів, особливо на температуру склування, слід досліджувати експериментально. Крім того, може спостерігатися сприятлива взаємодія між активною речовиною і полімерами, проте це не завжди корелює з покращенням характеристик під час розчинення. Тому вибір відповідного прототипу рецептури вимагає збалансування вмісту діючої речовини, температури склування, стабільності під час зберігання та ефективності розчинення [198].

3.2 Валідація методики визначення кількісного вмісту гесперидину у складі твердих дисперсних систем, отриманих методом відцентрового формування волокон.

Для отримання коректних результатів щодо ступеня підвищення розчинності гесперидину у складі полімерних композитів, отриманих методом відцентрового формування волокон необхідно підібрати відповідну методику визначення кількісного вмісту АФІ в отриманих ТДС. Методика повинна бути простою, показувати точний вміст речовини у виготовленому зразку та бути специфічною.

Згідно з аналізом літературних джерел встановлено, що кількісне визначення концентрації гесперидину зазвичай проводять з використанням спектрофотометричного методу. Гесперидин має пік поглинання при довжині хвилі 284 нм [199]. Але цей метод досить складно застосовувати для кількісного визначення вмісту гесперидину у складі відцентрово сформованих твердих дисперсних систем, оскільки речовини, які зазвичай використовуються у даному процесі, зокрема сахароза та фармацевтично прийнятний полімер полівінілпіролідон, після плавлення у головці установки для відцентрового формування волокон, поглинають світло орієнтовно у тій же області.

Відомо, що флавоноїди здатні утворювати комплекси жовтого кольору з солями алюмінію. У випадку реакції гесперидину з алюмінію (III) хлоридом отримуємо продукт інтенсивного жовтого забарвлення, абсорбційний максимум якого знаходиться при довжині хвилі 410 нм і який також перекривається спектрами поглинання полімерних носіїв твердої дисперсної системи. Однак дану реакцію можна дещо модифікувати: при додаванні нітриту натрію і гідроксиду натрію утворюється сполука рожевого кольору, яка поглинає світло за довжини хвилі 510 нм [199]. Але ця реакція не є якісною на гесперидин, тому, відповідно, її неможливо використати.

Також доведено, що якісною реакцією на флавоноїди є реакція з хлоридом феруму (III). Забарвлення розчину флавоноїдів варіюється від темно-зеленого до синьо-чорного в залежності від досліджуваної сполуки [200]. У ході досліджень встановлено, що гесперидин у складі полімерного композиційного матеріалу, отриманого методом відцентрового формування волокон, реагує з FeCl_3 , утворюючи сполуку темно-зеленого кольору. Тому можна стверджувати, що дана реакція підходить для визначення вмісту гесперидину у відцентрово сформованих полімерних твердих композитах, адже довжина хвилі поглинання суміші дорівнює 602 нм, і, відповідно, полімерні носії та допоміжні речовини, що використовуються для приготування ТДС не заважатимуть визначенню продукту реакції.

У ході досліджень розроблено методику кількісного визначення гесперидину у відцентрово сформованих полімерних ТДС із використанням феруму (III) хлориду. Валідація запропонованої методики здійснювалася відповідно до вимог Державної фармакопеї України (ДФУ) [201].

Під час процедури валідації запропонованої методики спектрофотометричного визначення кількісного вмісту гесперидину у відцентрово сформованих полімерних твердих дисперсіях із використанням 0,3 н розчину FeCl_3 були визначені наступні валідаційні параметри: специфічність, лінійність, прецизійність та стабільність системи.

Специфічність

Специфічність – здатність аналітичної методики здійснювати однозначну оцінку кількісного вмісту аналізованої речовини у присутності інших компонентів. Для валідації запропонованої методики за параметром «Специфічність» було записано спектри поглинання досліджуваного зразка та всіх супутніх речовин [179]. Результати представлено на рисунках 3.2-3.7.

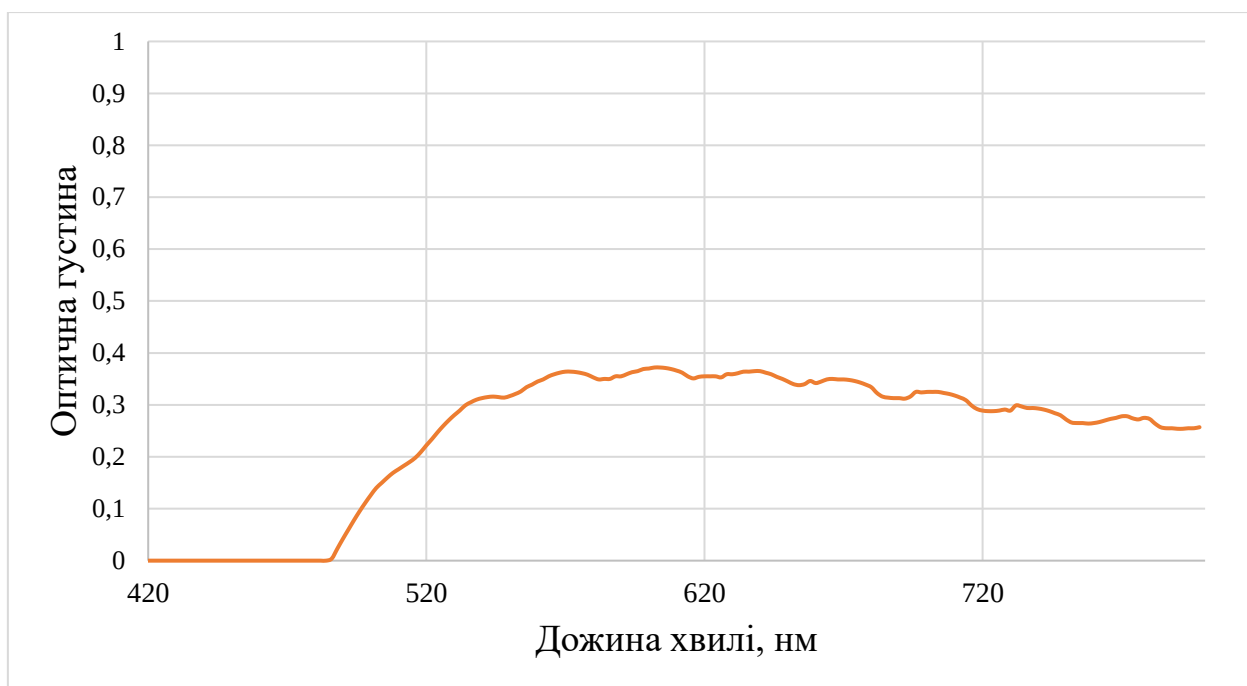


Рисунок 3.2 – Спектр оптичного поглинання продукту реакції ферум (ІІІ) хлориду з гесперидином у складі полімерної відцентрово сформованої ТДС

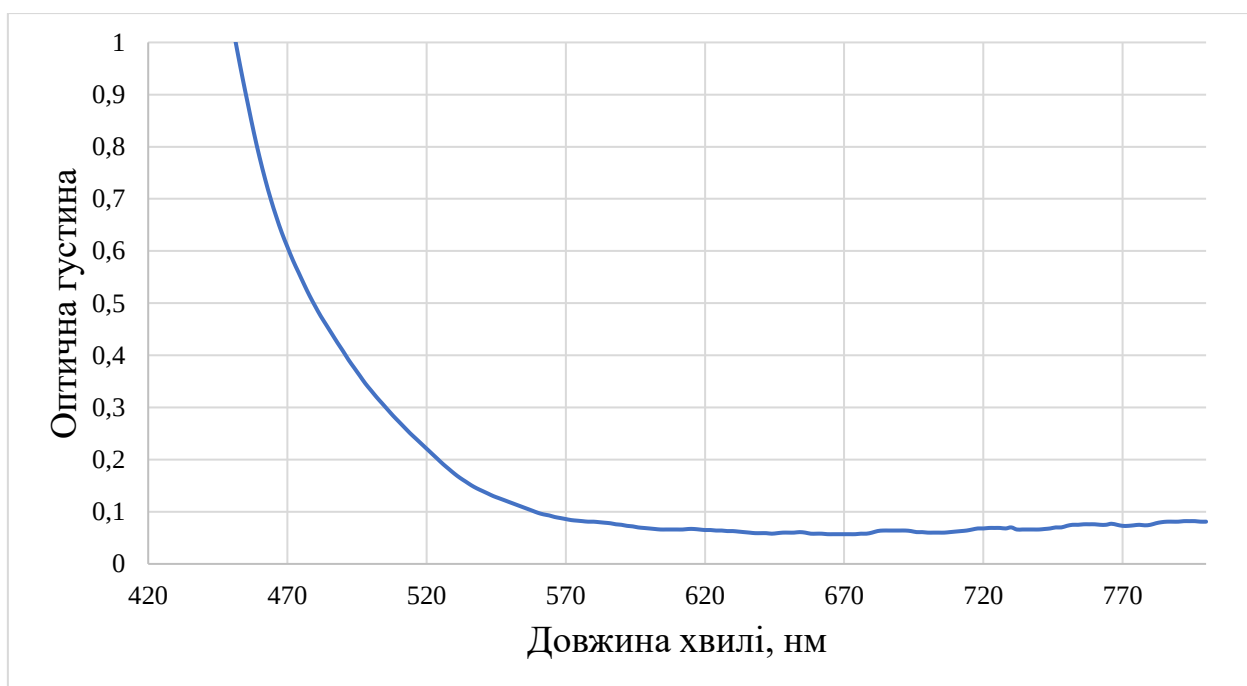


Рисунок 3.3 – Спектр оптичного поглинання розчину ферум (ІІІ) хлориду

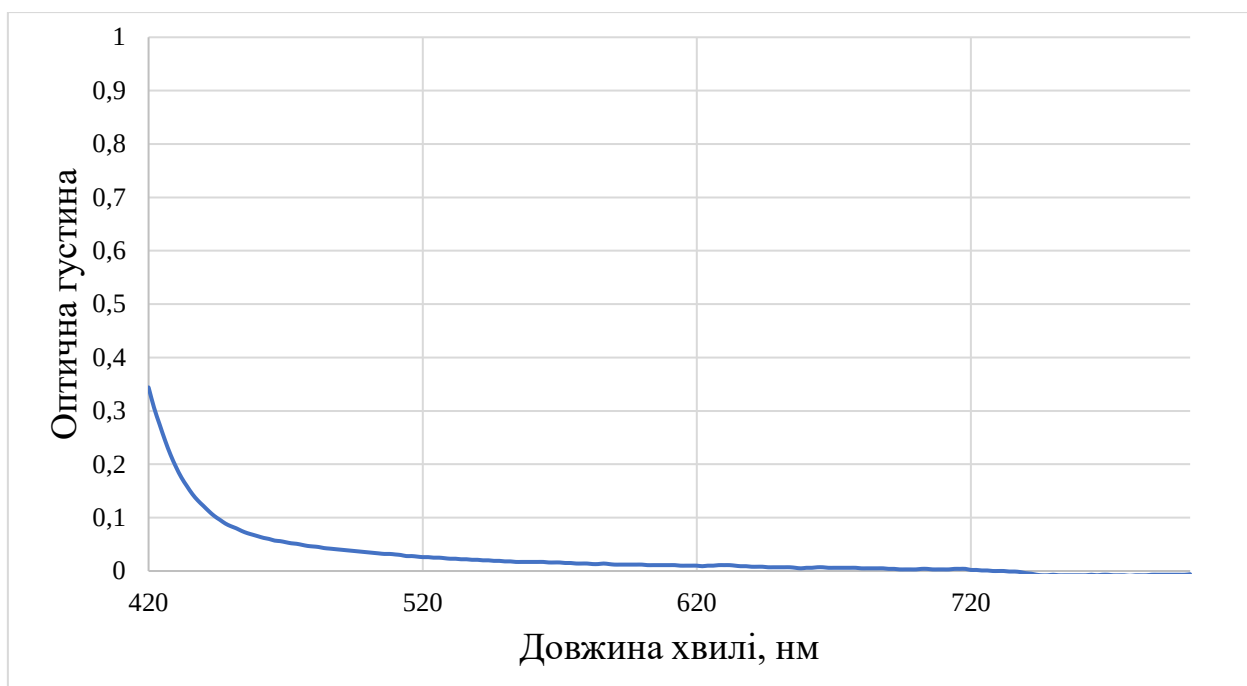


Рисунок 3.4 – Спектр оптичного поглинання розчину гесперидину (1 г/л) у диметилсульфоксиді

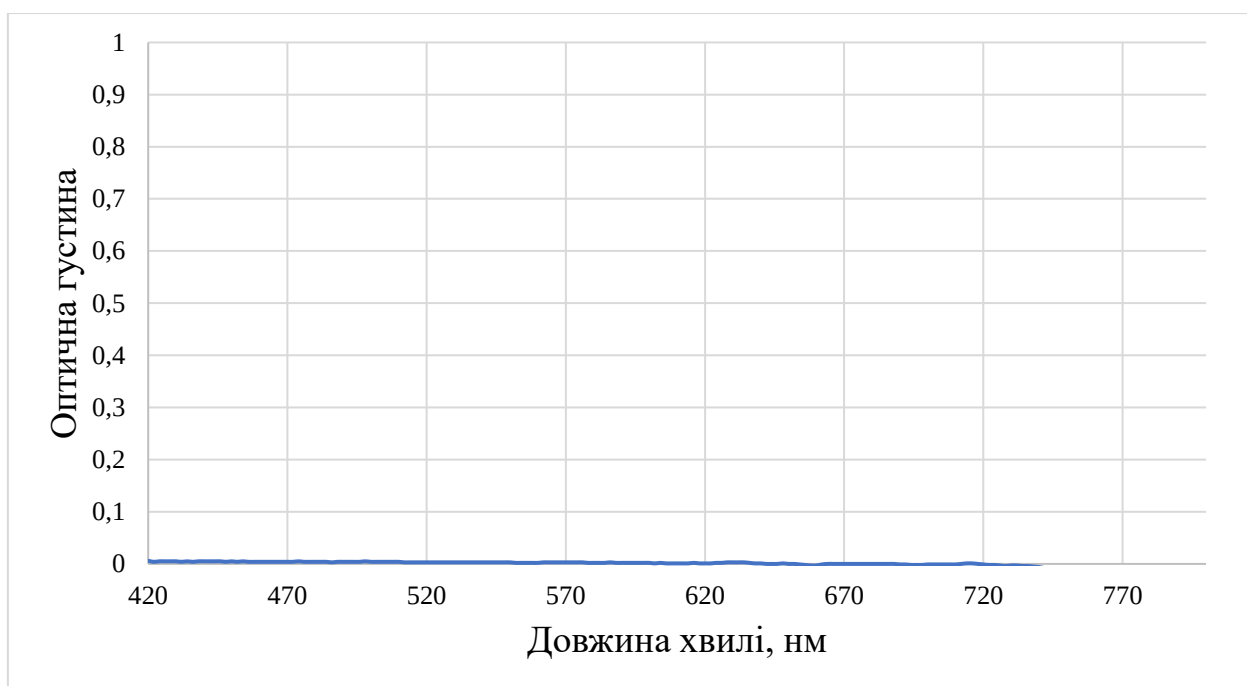


Рисунок 3.5 – Спектр оптичного поглинання розчину диметилсульфоксиду

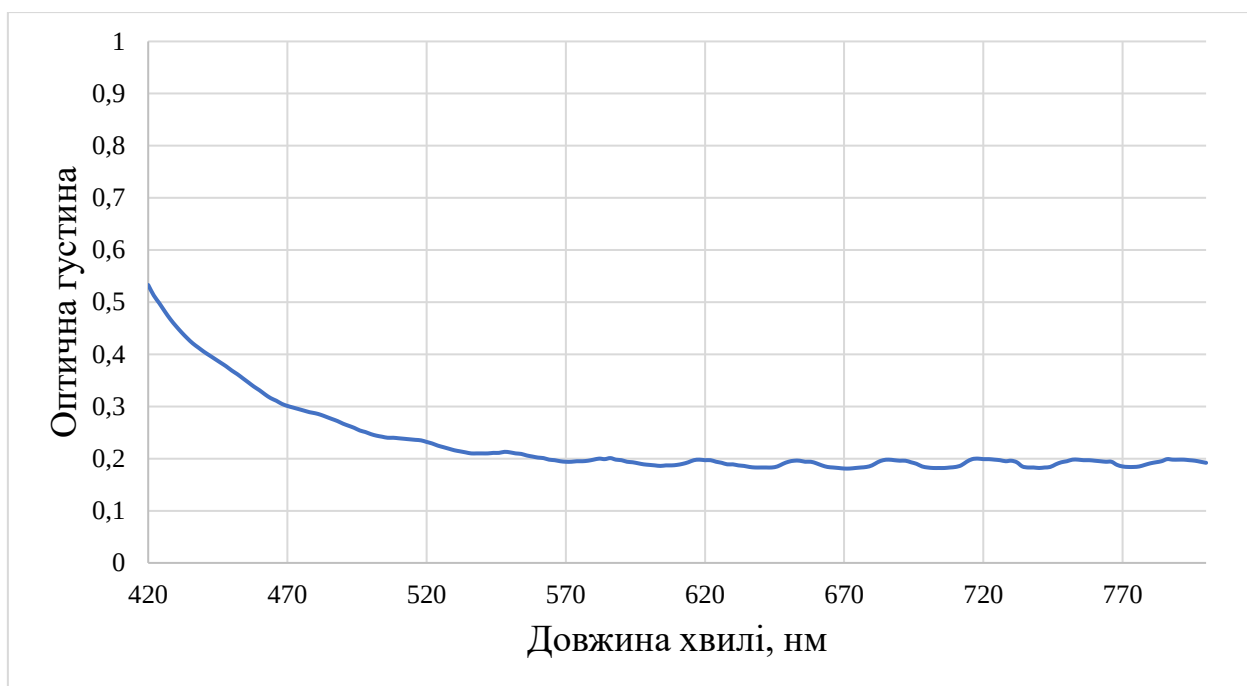


Рисунок 3.6 – Спектр оптичного поглинання розчину відцентрово сформованих полімерних волокон з полівінілпіролідону



Рисунок 3.7 – Спектр оптичного поглинання розчину відцентрово сформованої полімерної ТДС на основі полівінілпіролідону та гесперидину (1%)

Аналіз спектрів показав, що максимуми поглинання супутніх сполук за заданої довжини хвилі відсутні, отже, довжина хвилі специфічна для аналізованої речовини.

Лінійність

Лінійність спектрофотометричної методики – це здатність забезпечити пряму пропорційність між сигналом детектора (оптичним поглинанням) і концентрацією (в даній області) аналізованого компонента в розчині.

У запропонованій методиці аналізована речовина – продукт реакції гесперидину у складі ТДС з хлоридом феруму (III). Концентрація аналізованої речовини відповідає концентрації полімерного композиту гесперидину в розчині, тому варіацію концентрацій можна зробити на рівні розчинення ТДС у воді очищеній [179].

Для валідації методики за параметром «Лінійність» записували спектри поглинання розчинів, що містять полімерну ТДС гесперидину у формі волокон, отриману з суміші ПВП і гесперидину при концентрації гесперидину 1%, у концентраціях (г/л): 40, 45, 50, 55, 60, що відповідає концентраційним рівням (%): 80; 90; 100; 110 і 120 [179].

Розчини вимірювали та готували відповідно до методики, на кожному концентраційному рівні здійснювали по три виміри. Приготування розчинів для визначення лінійності показано в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 – Склад розчинів для визначення параметра «Лінійність»

№	Концентраційний рівень, %	Концентрація, г/л	Об'єм розчину ТДС гесперидину 1 г/л, мкл	Об'єм води очищеної, мкл
1	80	0,40	400	600
2	90	0,45	450	550
3	100	0,50	500	500
4	110	0,55	550	450
5	120	0,60	600	400

Статистичні розрахунки виконувалися у програмному забезпеченні Microsoft Excel для Microsoft 365. Результати представлено в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3 – Дані випробування за параметром «Лінійність»

Конц. рівень, %	Оптичне поглинання						За рівнянням регресії		
	Вимір № 1	Вимір № 2	Вимір № 3	Сер.	Відх.	%	Знач.	Відх.	%
80	0,381	0,376	0,390	0,3823	0,00710	0,02	0,3843	0,001	0,37
90	0,432	0,441	0,445	0,4393	0,00665	0,01	0,4313	0,005	1,31
100	0,476	0,485	0,490	0,4837	0,00709	0,01	0,4783	0,004	0,80
110	0,526	0,537	0,541	0,5346	0,00776	0,02	0,5253	0,007	1,25
120	0,576	0,582	0,590	0,5827	0,00702	0,02	0,5723	0,007	1,28
Сума квадратів відхилень							0,0002544		
Залишкове стандартне відхилення							0,00798		

Був побудований графік в координатах концентраційний рівень (%) – оптична густина (Рис. 3.8) та знайдені коефіцієнт рівняння лінійної регресії; коефіцієнт кореляції; залишкове стандартне відхилення.

Залишкове стандартне відхилення σ обчислено за формулою 3.1:

$$\sigma = \sqrt{\sum / (N - 1)}, \quad (3.1)$$

де $\sum$ – сума квадратів відхилень від рівняння регресії;
 N – кількість точок лінії регресії.

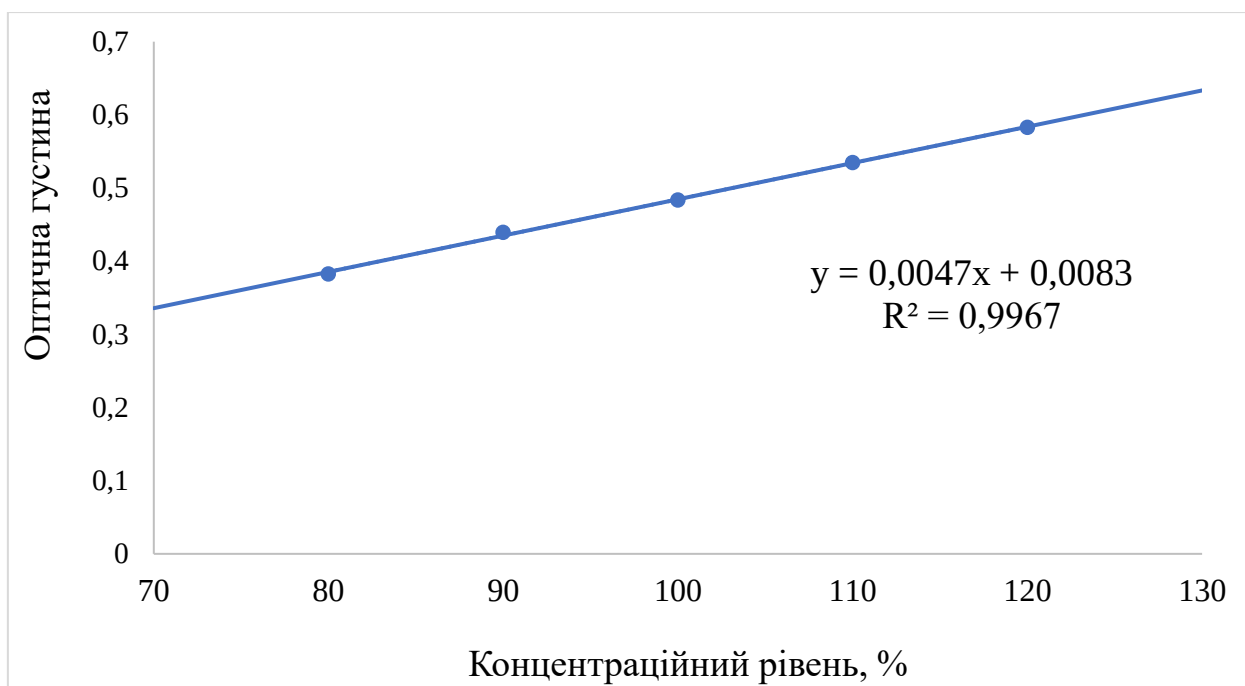


Рисунок 3.8 – Графік лінійності валідованої методики

Коефіцієнт кореляції в інтервалі концентрацій 80-120% розчину гесперидину у складі відцентрово сформованих полімерних твердих дисперсних систем становить 0,9967. Оскільки значення коефіцієнту кореляції перевищує 0,99, то можна стверджувати, що методика є лінійною [179].

Прецизійність

Прецизійність аналітичної методики виражається ступенем розсіювання значень вимірюваної величини, отриманих при вимірюваннях на декількох пробах одного і того ж однорідного зразка в одних умовах, навколо центру групування (середнього арифметичного).

Прецизійність визначається на двох рівнях: відтворюваність і збіжність.

Збіжність визначається як міра прецизійності при вимірах в одних умовах за короткий проміжок часу. Для валідації методики по пункту «прецизійність – збіжність» відповідно до запропонованої методики проведено 9 повторних вимірів оптичної густини та обчислено середнє значення, значення стандартного відхилення і довірчого інтервалу (Таблиця 3.4) [179].

Відтворюваність методики визначено як внутрішньо лабораторна збіжність, тобто вся процедура, описана для «збіжності» виконується через день, іншим оператором (аналітик 2). Після цього обчислюється відтворюваність методики як довірчий інтервал середніх вимірів першого і другого аналітиків (Таблиця 3.4) [179].

Таблиця 3.4 – Дані випробування за параметром «Прецизійність»

Параметр	Аналітик 1	Аналітик 2
Вимір 1	0,939	0,954
Вимір 2	0,943	0,930
Вимір 3	0,940	0,930
Вимір 4	0,933	0,938
Вимір 5	0,936	0,940
Вимір 6	0,923	0,956
Вимір 7	0,931	0,912
Вимір 8	0,926	0,922
Вимір 9	0,915	0,95
Середнє значення	0,932	0,937
Стандартне відхилення	0,009	0,015
Стандартне відхилення, %	2,250	3,500
Довірчий інтервал	0,009	0,015
Відтворюваність, довірчий інтервал, %	0,97	

У ході експериментальних досліджень встановлено, що для збіжності методики довірчий інтервал становить 0,015 (<0,5%), для відтворюваності – 0,97% (<1,0%), отже, прецизійність методики підтверджено.

Стабільність системи

Стабільність аналітичної методики визначається її здатністю не реагувати на вплив невеликих, але навмисних змін параметрів методики і є показником надійності методики при використанні в нормальних умовах.

Для валідації запропонованої методики за параметром «Стабільність» оцінювали вплив зміни довжини хвилі на результати методики. Записували значення детектора тричі при довжини хвилі, нм: 600; 602; 604, для визначення впливу на оптичне поглинання довжини хвилі (таблиця 3.5) [179].

Таблиця 3.5 – Залежність оптичного поглинання від довжини хвилі

Довжина хвилі, нм	Вимір № 1	Вимір № 2	Вимір № 3	Середнє значення	Стандартне відхилення	Стандартне відхилення, %
600	0,701	0,704	0,705	0,703	0,002	0,290
602	0,703	0,708	0,711	0,707	0,004	0,560
604	0,698	0,696	0,702	0,699	0,003	0,430
Загальне				0,703	0,004	0,560

При відхиленні довжини хвилі на ± 2 нм стандартне відхилення становить 0,56%, що є менше за 1,0%, що підтверджує стабільність системи.

Загальні висновки валідації

Загальні висновки валідації спектрофотометричної методики визначення кількісного вмісту гесперидину у складі твердих дисперсних систем, отриманих методом відцентрового формування волокон, наведено у таблиці 3.6.

Таблиця 3.6 – Результати валідації методики визначення концентрації гесперидину за параметрами та критеріями прийнятності [179]

№	Параметр	Критерій прийнятності	Результати валідації
<i>Кількісне визначення</i>			
1	Специфічність	Довжина хвилі детектора має бути специфічною виключно для аналізу.	Відповідає
2	Лінійність	Коефіцієнт кореляції в інтервалі концентрацій 80-120% не менше 0,990.	0,997
3	Прецизійність: збіжність відтворюваність	Довірчий інтервал Δ не більше 0,5%; Довірчий інтервал Δ не більше 1,0%.	0,014% 0,97%
<i>Загальні параметри</i>			
4	Стабільність системи	Довжина хвилі детектора	Відповідає

Результати валідації методики визначення концентрації гесперидину за параметрами та критеріями прийнятності свідчать про валідність методики у відповідності до вимог ДФУ 2.0.

3.3 Оцінка волокнистих твердих дисперсних систем різного композиційного складу

Для приготування твердих дисперсних систем методом відцентрового формування волокон в якості основи використовували: полівінілпіролідон різної марки (К-12, К-17, К-25, К-30), полівініловий спирт марки 17-99, картопляний крохмаль, манітол М-100, карбомер 940. Результати утворення мікрОВОЛОКОН методом відцентрового формування представлено у таблиці 3.7.

Таблиця 3.7 – Результати використання різних сполук в якості носія для приготування ТДС методом відцентрового формування волокон

№ з/п	Носій ТДС	М.м., Да	T _{плав.} , °C	T _g , °C	Результат
1	ПВП К-25,	~30 000	130-170	105-115	Волокна не утворювались, полімер залишився в диску у вигляді в'язкого розплаву
2	ПВП К-30	~40 000	130-170	140-150	
3	ПВС 17-99	~95 000	190-220	160-190	Утворювався розплав, який через значну в'язкість залишався в установці і не утворював волокна
4	Картопляний крохмаль	100000-500000	60-70	50-80	Не утворював волокна, субстанція не плавилась
5	Карбомер 940	700000-1000000	110-250	100-150	Волокна не утворювалися. Порошок сплавлявся в конгломерати всередині обертового диску.
6	Манітол М-100	182,17	165-190	11-14	Не утворював волокон, розплав осідав на колекторній чаші, у вигляді крапель
7	ПВП К-17	~10000	130-170	130	Утворювались волокна з виходом у 50%
8	ПВП К-12	~2500	130-170	105-115	
9	Сахароза	342,30	185-190	62-70	Утворювались волокна з виходом 90%

Враховуючи отримані результати, в якості основи ТДС було обрано фармацевтично прийнятний полімерний носій – полівінілпіролідон різних молекулярних мас, ПВП К-12 і ПВП К-17, оскільки вони характеризуються хорошими волокноутворюючими властивостями. Для збільшення виходу волокнистих ТДС гесперидину та покращення їх технологічних показників до складу композитів вводили допоміжні речовини, зокрема сахарозу та манітол. За основу було обрано чотири композиції: гесперидин, ПВП К-12 та сахароза; гесперидин, ПВП К-17 та сахароза; гесперидин, ПВП К-12 та манітол; та гесперидин, ПВП К-17 та манітол. З метою визначення оптимальних співвідношень для забезпечення максимального підвищення розчинності АФІ та виходу волокон ТДС коригували відсоткове співвідношення носіїв, залишаючи вміст АФІ у композиціях сталим 10% [180, 203]. Таким чином, методом відцентрового формування волокон виготовлено 22 композиції волокнистих твердих дисперсних систем гесперидину (таблиця 3.8). Для кожного складу ТДС розраховано вихід утворених волокон та коефіцієнт збільшення розчинності гесперидину у воді [61]. Результати експериментальних досліджень також наведено у таблиці 3.8.

Таблиця 3.8 – Результати підвищення розчинності гесперидину у складі відцентрово сформованих ТДС у вигляді волокон та відсотковий вихід композицій при різних співвідношеннях носіїв

№	Шифр	Композицій- ний склад ТДС	Відсотковий склад компонентів, %	Коефіцієнт підвищення розчинності гесперидину у складі ТДС, рази	Вихід ТДС гесперидину у формі волокон, %
1	SDS Hesp01	ПВП К-12: Сахароза: Гесперидин	90:0:10	79,5±2,8	67,6±0,7
2	SDS Hesp02		85:5:10	31,3±1,0	64,0±0,8
3	SDS Hesp03		80:10:10	59,7±1,2	79,0±1,1
4	SDS Hesp04		70:20:10	95,1±2,9	92,0±0,3
5	SDS Hesp05		60:30:10	148,9±2,8	93,2±0,5
6	SDS Hesp06		50:40:10	40,5±1,9	89,6±0,8
7	SDS Hesp07	ПВП К-17: Сахароза: Гесперидин	90:0:10	157,5±4,5	66,9±0,5
8	SDS Hesp08		85:5:10	152,8±2,3	28,0±0,5
9	SDS Hesp09		80:10:10	167,6±4,7	65,0±0,4
10	SDS Hesp10		70:20:10	122,5±0,6	42,6±0,3
11	SDS Hesp11		60:30:10	161,5±5,7	22,4±0,6
12	SDS Hesp12		50:40:10	130,0±6,3	40,2±0,8
13	SDS Hesp13	ПВП К-12: Манітол: Гесперидин	85:5:10	35,3±3,4	66,3±0,9
14	SDS Hesp14		80:10:10	85,4±0,6	94,2±1,2
15	SDS Hesp15		75:15:10	65,4±1,7	90,4±1,0
16	SDS Hesp16		70:20:10	69,4±1,6	85,0±0,4
17	SDS Hesp17		65:25:10	64,0±1,2	64,6±0,9
18	SDS Hesp18	ПВП К-17: Манітол: Гесперидин	85:5:10	124,1±3,7	64,0±0,7
19	SDS Hesp19		80:10:10	170,7±5,5	82,6±1,3
20	SDS Hesp20		75:15:10	137,1±2,4	86,6±0,5
21	SDS Hesp21		70:20:10	108,7±1,0	82,4±0,9
22	SDS Hesp22		65:25:10	142,9±4,5	89,0±0,6

З отриманих даних можна зробити висновок, що тверді дисперсії на основі лише полімерного носія ПВП К-17, який має більшу довжину ланцюга у порівнянні з ПВП К-12, забезпечують більш високий коефіцієнт підвищення розчинності гесперидину, хоча вихід залишається на майже на однаковому рівні. Натомість додавання сахарози до композиції, що містить ПВП К-12, дозволяє підвищити кількість утворених волокон ТДС на 15-20%, у той час як у композиціях із ПВП К-17 збільшення кількості сахарози призводить до зменшення виходу твердих дисперсних систем.

У випадку додавання манітолу до систем, як на основі ПВП К-12, так ПВП К-17, вихід волокон покращується в обох випадках. Однак при збільшенні манітолу у складі композиції до 30 та 40% волокнисті дисперсні системи є дуже гігроскопічними та легко вбирають вологу з повітря, що призводить до швидкої кристалізації матеріалів.

Для подальших досліджень волокнистих твердих дисперсних систем із кожного блоку рецептур було обрано найкращі композиції, що забезпечують значне покращення розчинності гесперидину, а також характеризуються високим виходом волокон. Таким чином, для досліджень фізико-хімічних характеристик твердих дисперсних систем гесперидину обрано наступні композиції: SDS Hesp05, SDS Hesp09, SDS Hesp14 та SDS Hesp19.

На рисунку 3.9 наведено зовнішній вигляд утворених мікрОВОЛОКНИСТИХ твердих дисперсних систем гесперидину.



Рисунок 3.9 – Зовнішній вигляд утворених мікрОВОЛОКОН ТДС гесперидину SDS Hesp19 методом відцентрового формування волокон

Утворені волокна ТДС гесперидину на основі ПВП К-17 та манітолу (SDS Hesp19) мають виражений жовтий колір, що характерний для гесперидину, та компактну структуру з щільно переплетеними між собою волокнами.

3.4 Інфрачервона спектроскопія з Фур'є перетворенням

FTIR спектроскопія використана для виявлення потенційних молекулярних взаємодій між АФІ та носіями, що виникають у результаті формування ТДС. Отримані спектри компонентів твердих дисперсних систем представлені на рисунках 3.10 – 3.14.

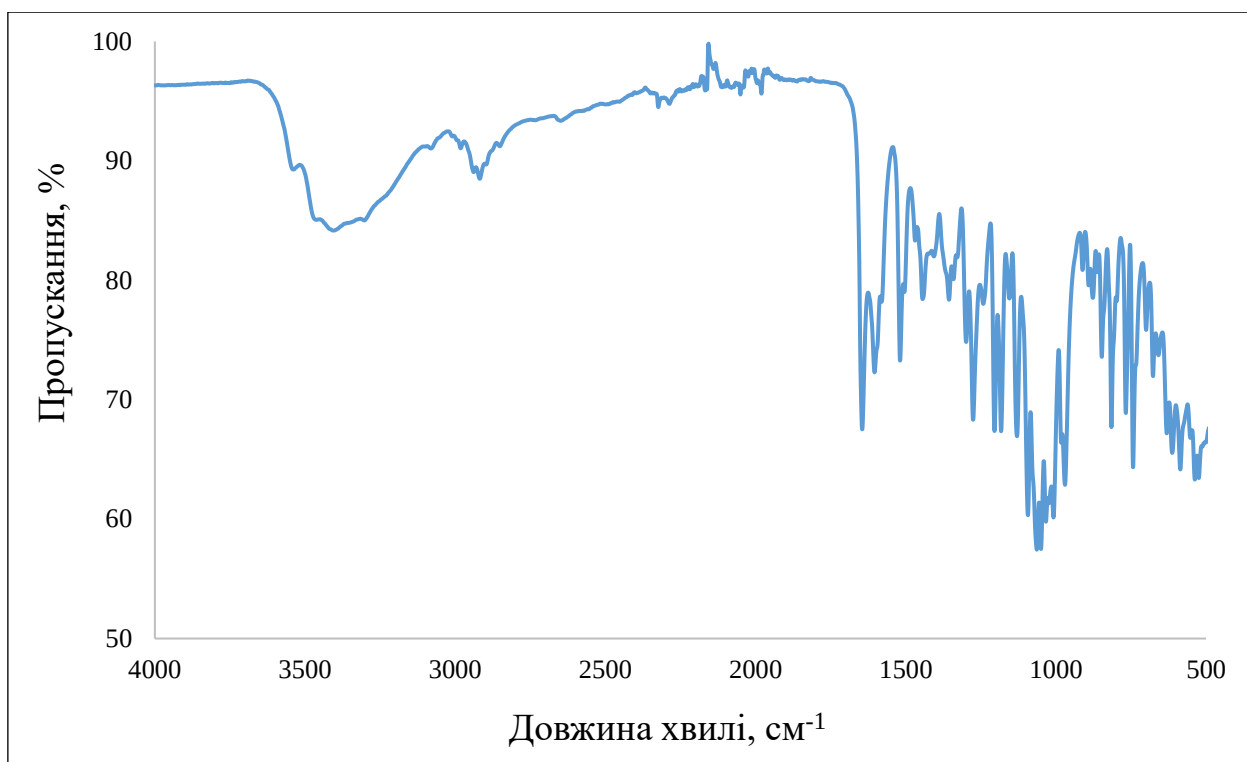


Рисунок 3.10 – FTIR-спектр чистого гесперидину

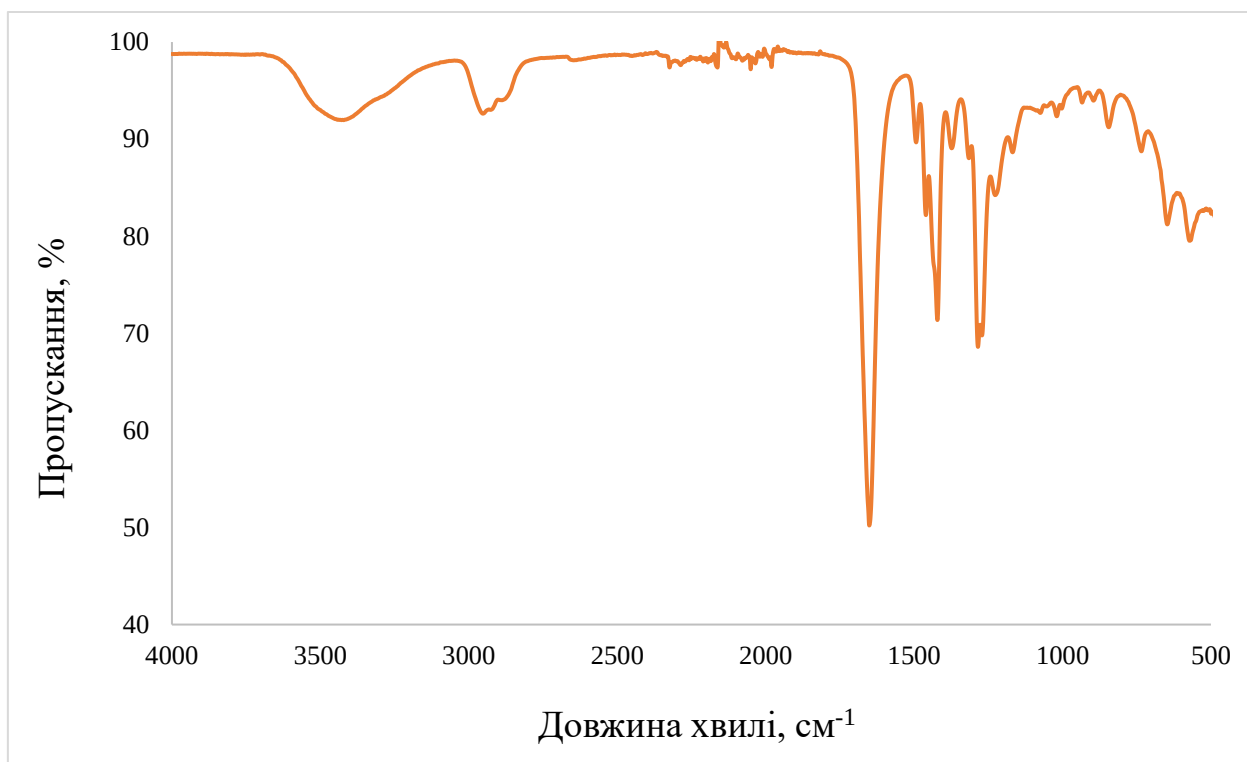


Рисунок 3.11 – FTIR-спектр ПВП К-12

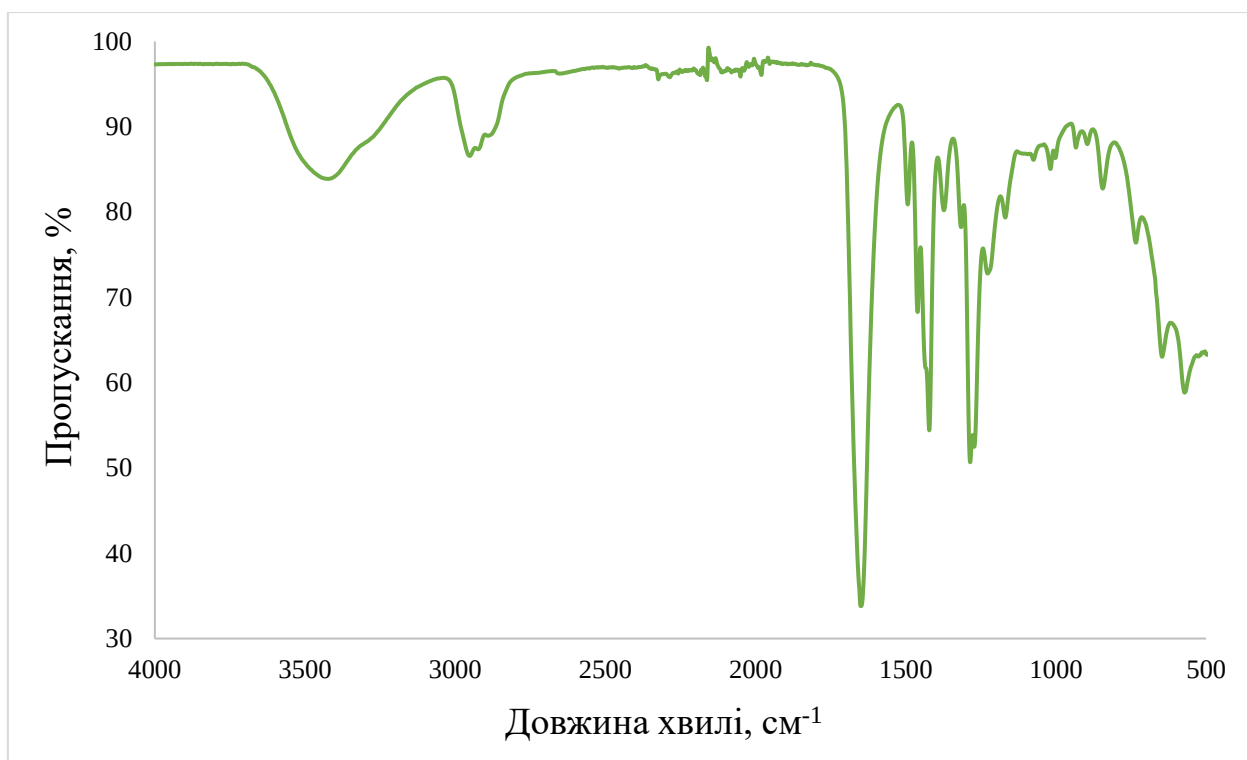


Рисунок 3.12 – FTIR-спектр ПВП К-17



Рисунок 3.13 – FTIR-спектр манітолу



Рисунок 3.14 – FTIR-спектр сахарози

FTIR-спектр чистого гесперидину демонструє широкий та інтенсивний пік в діапазоні $3600\text{--}3200\text{ см}^{-1}$, що відповідає валентним коливанням -О-Н груп, присутніх у флавоноїдному кільці. Характерні максимуми поглинання при $2938,5\text{ см}^{-1}$ та $2918,4\text{ см}^{-1}$ відповідають валентним коливанням аліфатичних -С-Н груп. Різкий пік при $1644,9\text{ см}^{-1}$ вказує на присутність карбонільних (-C=O) функціональних груп, тоді як смуги при $1603,9\text{ см}^{-1}$, $1519,1\text{ см}^{-1}$ характеризують ароматичне кільце (-C=C-). Між $1049,6\text{ см}^{-1}$ і $1298,9\text{ см}^{-1}$ виявлено безперервні піки, що зумовлені ефірним зв'язком -C-O-C- і розтягуванням -C-O. Піки між $970,2\text{ см}^{-1}$ і $1033,1\text{ см}^{-1}$ вказують на деформаційні та коливальні зв'язків -C-H. Отримані результати узгоджуються з даними опублікованими дослідниками раніше [204, 205].

FTIR-спектри ПВП К-12 та ПВП К-17 показують широку смугу валентних коливань зв'язків -О-Н та мають максимуми поглинання при $3429,3\text{ см}^{-1}$ та $3416,7\text{ см}^{-1}$ відповідно. В області $3020\text{--}2840\text{ см}^{-1}$ присутні смуги поглинання валентних зв'язків аліфатичних груп -С-Н, з максимумами при $2953,5\text{ см}^{-1}$ для ПВП К-12 та $2952,5\text{ см}^{-1}$ для ПВП К-17. Смуга поглинання зв'язків -C=O в групі піролідону має максимум на частоті $1651,3\text{ см}^{-1}$

(ПВП К-12) та $1645,6 \text{ см}^{-1}$ (ПВП К-17). На частоті $1500\text{-}1340 \text{ см}^{-1}$ спостерігаються деформаційні коливання зв'язків -C-N з максимумами на $1438,8 \text{ см}^{-1}$ та $1374,1 \text{ см}^{-1}$ – смуги середньої та середньо-високої інтенсивності. Ці смуги співпадають в обох спектрах полімерів. Коливання зв'язків -C-N у піроліденовому кільці відображені смугою середньої інтенсивності з максимумами – $1284,9 \text{ см}^{-1}$ та $1017,9 \text{ см}^{-1}$ для ПВП К-12 та $1286,1 \text{ см}^{-1}$ та $1018,5 \text{ см}^{-1}$ для ПВП К-17 [206].

Сахароза має типовий спектр дисахариду з характерними максимумами поглинання у діапазоні $3600\text{-}3000 \text{ см}^{-1}$, $2950\text{-}2900 \text{ см}^{-1}$ та $1200\text{-}1000 \text{ см}^{-1}$, що вказує на присутність у структурі груп -O-H , -C-H та -C-O відповідно. У спектрі манітолу спостерігається розтягнення груп -O-H з максимумами поглинання при $3387,1 \text{ см}^{-1}$ та $3277,9 \text{ см}^{-1}$, розтягнення C-O при $1081,4 \text{ см}^{-1}$ і розтягнення OH поза площиною для манітолу при $701,8 \text{ см}^{-1}$. Такі ж дані, були отримані дослідниками раніше [207].

FTIR спектри зразків отриманих твердих дисперсних систем наведено на рисунках 3.15 – 3.18.

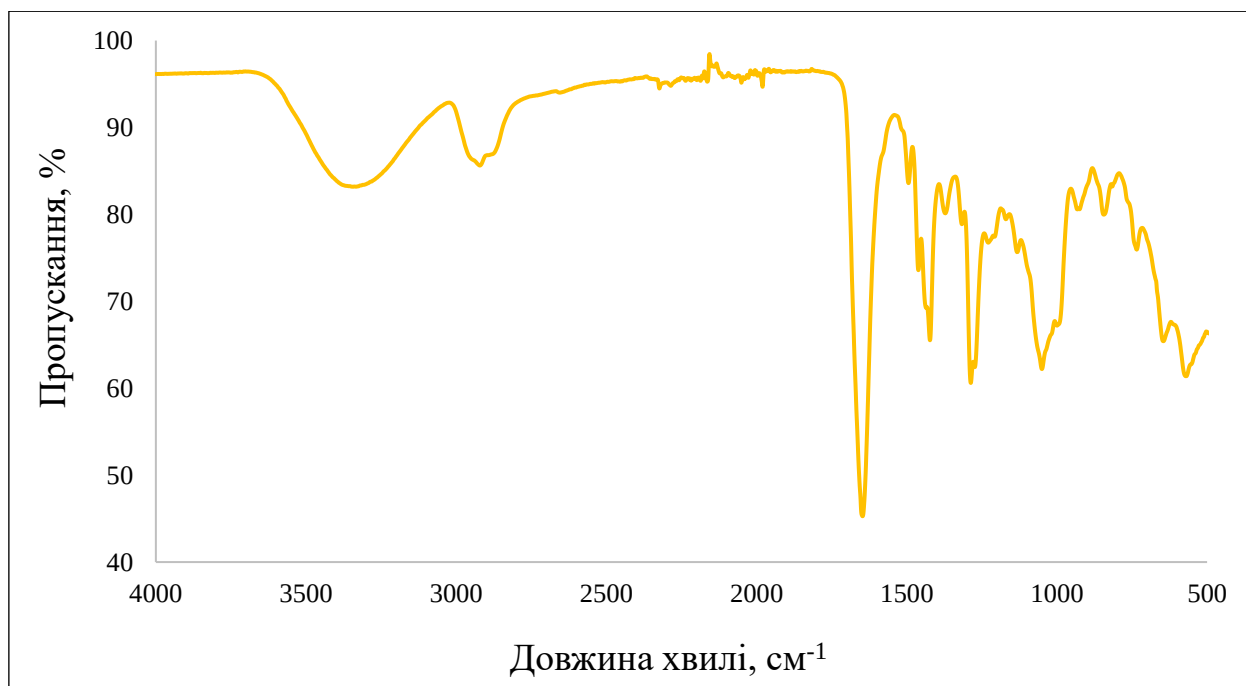


Рисунок 3.15 – FTIR-спектр зразка SDS Hesp05 (ПВП К-12: сахароза: гесперидин 60:30:10 %)

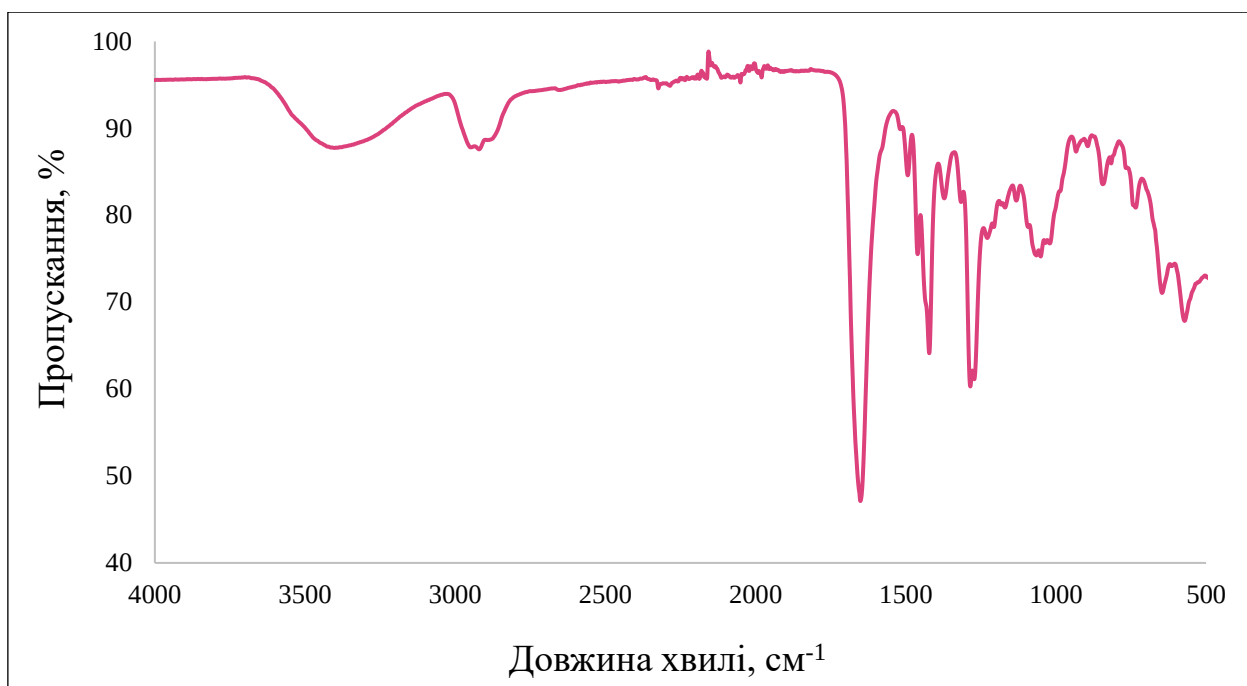


Рисунок 3.16 – FTIR-спектр зразка SDS Hesp09 (ПВП К-17: Сахароза: Гесперидин 80:10:10 %)

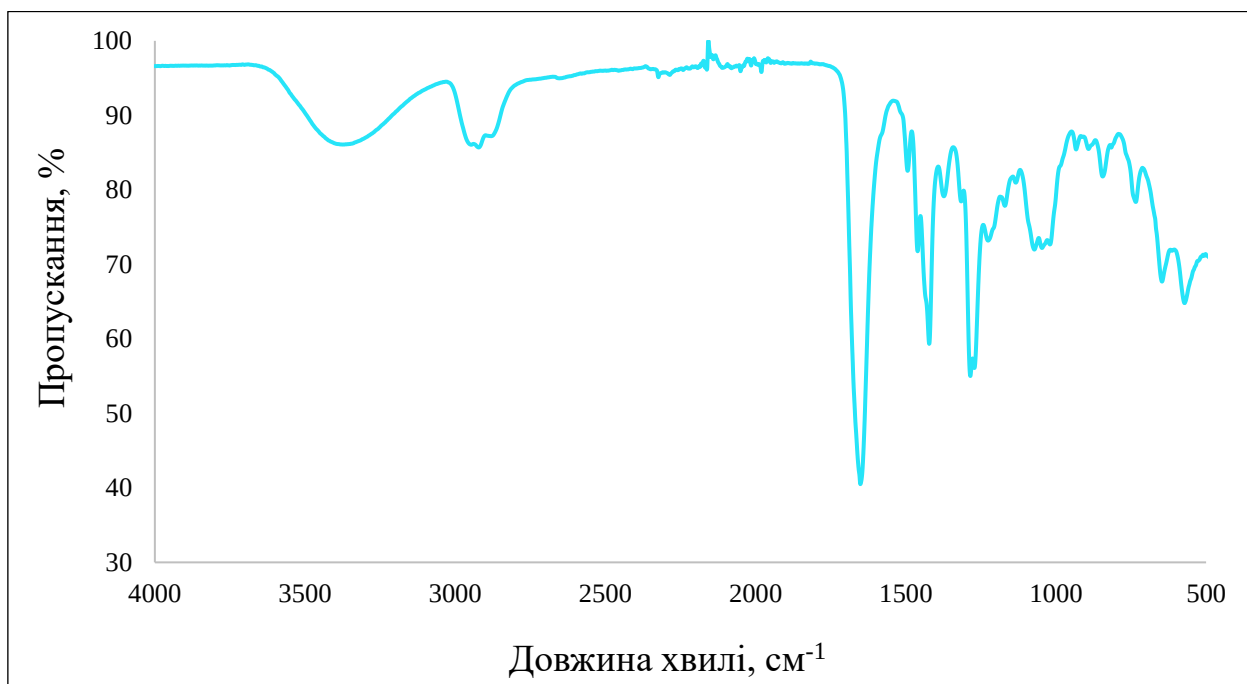


Рисунок 3.17 – FTIR-спектр зразка SDS Hesp14 (ПВП К-12: Манітол: Гесперидин 80:10:10 %)

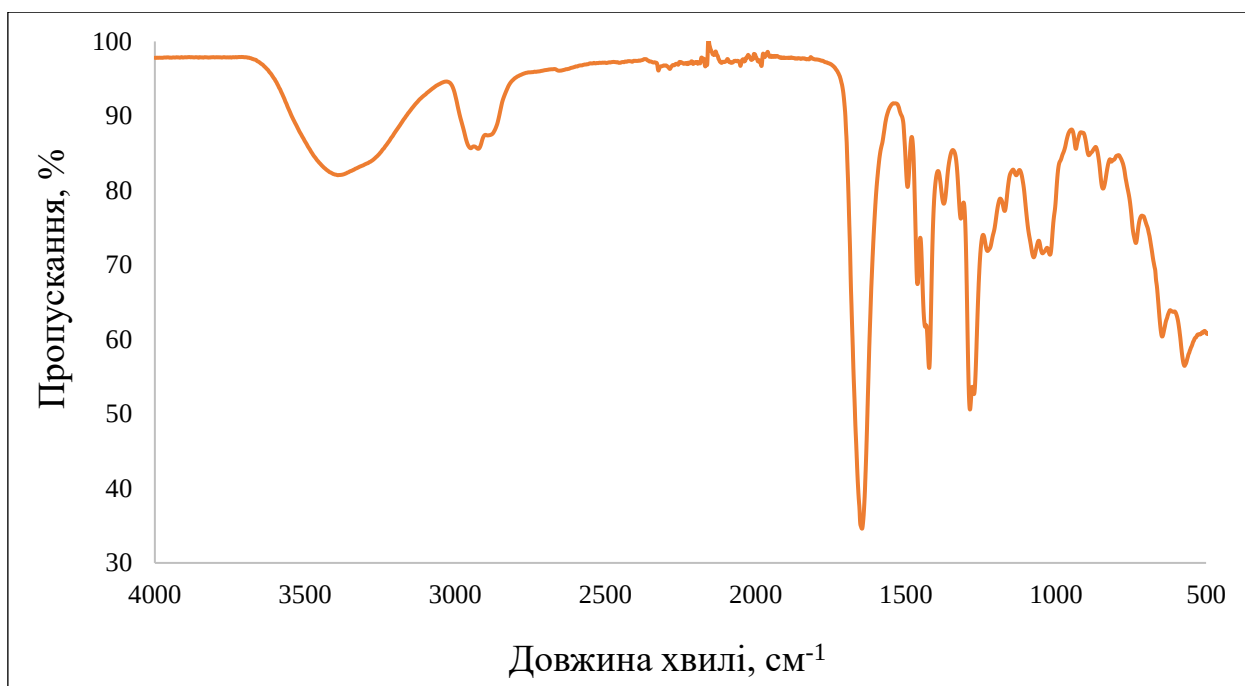


Рисунок 3.18 – FTIR-спектр зразка SDS Hesp19 (ПВП К-17: Манітол: Гесперидин 80:10:10 %)

Аналізуючи FTIR спектри зразків SDS Hesp05, SDS Hesp09, SDS Hesp14 та SDS Hesp19 можна спостерігати, що в усіх досліджуваних твердих дисперсних системах характерні для гесперидину та носіїв максимуми поглинання зазнають невеликого зсуву в бік більших довжин хвиль, мають змінену форму і знижену інтенсивність по відношенню до окремих компонентів системи. Також важливо відзначити, що в усіх зразках твердих дисперсних систем смуга поглинання, яка характеризує коливання гідроксильних груп, розширюється та має значно більшу площу у порівнянні із зразками чистого АФІ та носіїв. Ці спостереження вказують на взаємодію молекул гесперидину з компонентами твердої дисперсії, що може бути пов'язано з утворенням міжмолекулярних водневих зв'язків у композиціях між -С-Н та/або -О-Н групою гесперидину і -С-О групою полівінілпіролідону. До того ж, молекули сахарози та манітолу також містять вільні гідроксильні групи, які можуть діяти як потенційні донори протонів для водневих зв'язків із акцепторними центрами протонів, присутніми в молекулі гесперидину [61].

3.5 Аналіз результатів дослідження ТДС методом диференціальної скануючої калориметрії

З метою відстеження фізико-хімічних змін, які відбулися з матеріалами під час процесу відцентрового формування волокон, був проведений термічний аналіз гесперидину, носіїв та твердих дисперсних систем методом диференціальної скануючої калориметрії. Отримані ДСК термограми досліджуваних компонентів ТДС представлено на рисунку 3.19.

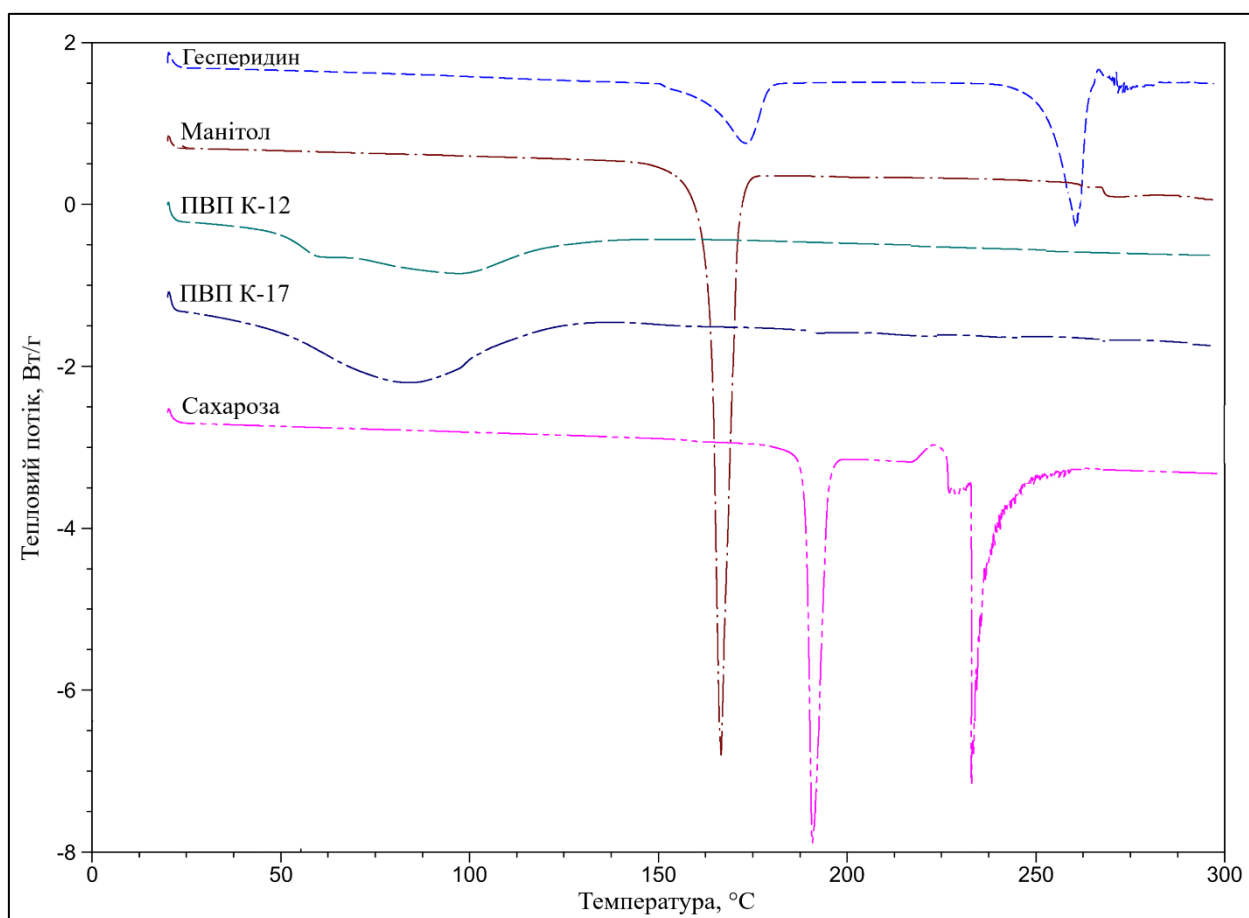


Рисунок 3.19 – ДСК-термограми гесперидину, манітолу, ПВП К-12, ПВП К-17, сахарози

На ДСК спектрі чистого гесперидину спостерігається різкий ендотермічний пік при 260,2 °С, що відповідає температурі плавлення сполуки. Термограма ДСК чистого гесперидину також показує невеликий пік

з центром при 173,3 °С (широко не обговорюється в літературі), що, можливо, виник через процес дегідратації у сировині.

Під час сканування зразків полівінілпіролідону спостерігалася широка ендотерма в діапазоні від 50 до 100 °С для ПВП К-12 та від 80 до 140 °С для ПВП К-17 через наявність залишкової вологи у полімерах, про що також повідомляється у літературних джерелах [208]. На ДСК-термограмі манітолу спостерігається один гострий ендотермічний пік плавлення при 166,4 °С, що відповідає даним літератури [209]. Сахароза показує два ендотермічні піки з максимальними значеннями 191,3 °С та 232,9 °С відповідно.

ДСК термограми досліджуваних зразків ТДС представлені на рисунку 3.20.

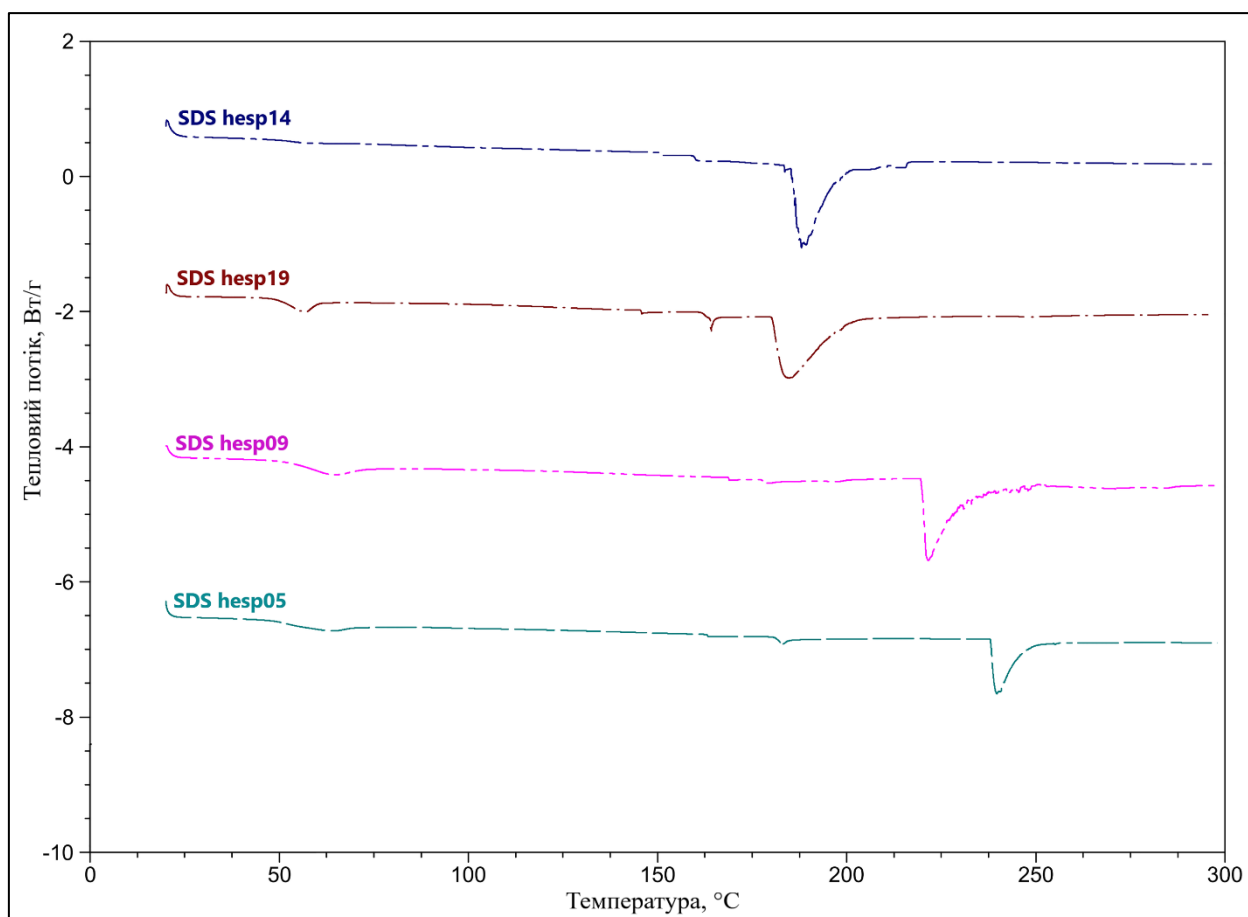


Рисунок 3.20 – ДСК-термограми зразків твердих дисперсних систем гесперидину

На ДСК термограмах твердих дисперсних систем можемо спостерігати, що температура плавлення отриманих композитів в порівнянні з температурою чистого гесперидина змістилася у бік нижчих температур. Зокрема, тверда дисперсна система на основі полімерного носія ПВП К-12 та манітолу, SDS Hesp14, демонструє ендотермічний пік плавлення при 184,9 °С, а композиція, у складі якої ПВП К-17 та манітол (SDS Hesp19) має температуру плавлення 188,1 °С.

Натомість у твердій дисперсній системі, що складається з гесперидину, полівінілпіролідону К-17 та сахарози, яка позначена SDS Hesp09, ендотермічний пік плавлення спостерігалися при температурах 221,5 °С. А тверда дисперсія SDS Hesp05 показує ендотерму при 243,1 °С, що досить таки є наближеним значенням до ендотермічного піку сахарози, що можна пояснити наявністю її великої кількості у цій системі.

Загалом, при аналізі термограм ТДС встановлено, що у жодному із досліджуваних зразків не спостерігається чітких піків, характерних для окремих компонентів, що свідчить про утворення комплексів із новими температурами плавлення. До того ж ендотермічні піки ТДС гесперидину характеризуються значною меншою інтенсивністю. Вище викладене свідчить про те, що гесперидин у відцентрово сформованих твердих дисперсних системах перебуває у аморфному стані та добре диспергований у матриці полімерних носіїв та допоміжних сполук. Також у аналізованих зразках волокнистих твердих дисперсних систем у заданому діапазоні температур жодного сигналу деградації композицій не було виявлено, що підтверджує термостабільність отриманих композитів та АФІ у їхньому складі. Це може свідчити і про те, що температури, використовувані у процесі плавлення в обертовій головці установки, не виявили негативного впливу на вихідну сировину у процесі формування твердих дисперсних систем [61].

3.6 Порошковий рентгеноструктурний аналіз ТДС гесперидину

Порошкова рентгенівська дифракція є важливим методом для ідентифікації кристалічних і аморфних фаз. Дифрактограми досліджуваних зразків наведено на рисунках 3.21-3.22.

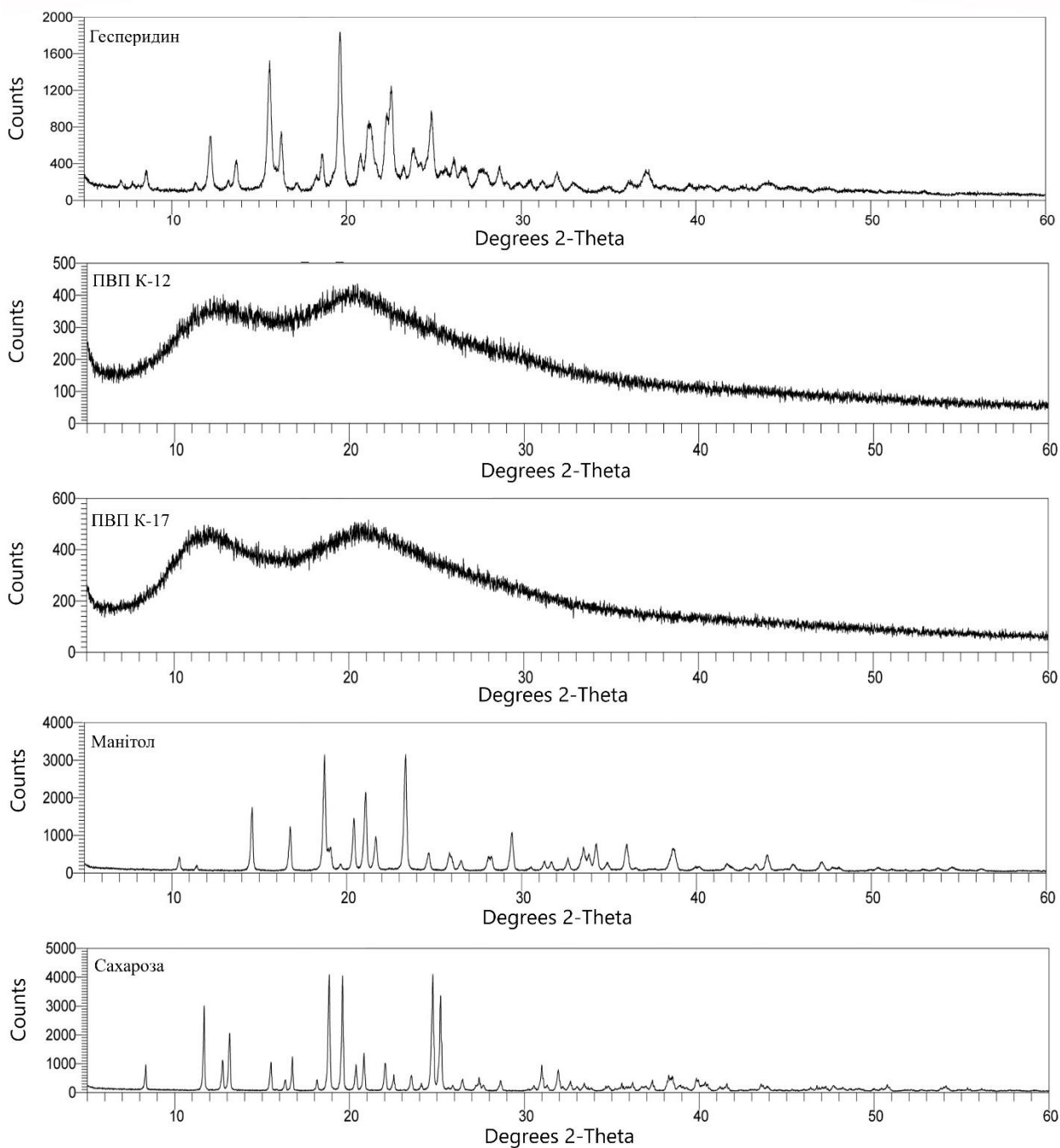


Рисунок 3.21 – Результати порошкового рентгеноструктурного аналізу компонентів ТДС: гесперидину, ПВП К-12, ПВП К-17, манітолу, сахарози

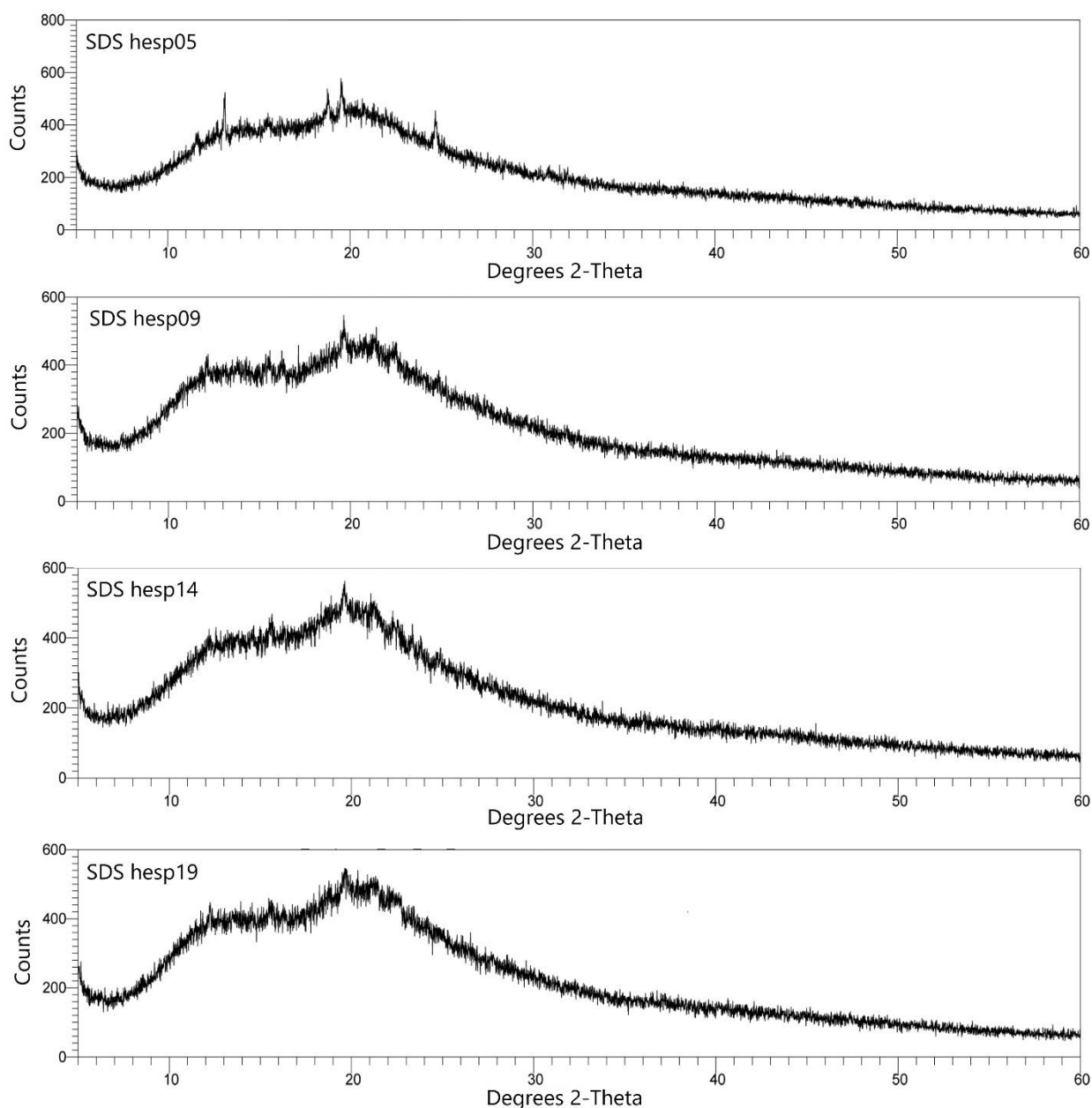


Рисунок 3.22 – Результати порошкового рентгеноструктурного аналізу зразків твердих дисперсних систем гесперидину

Рентгеноструктурні дослідження ТДС гесперидину та їх компонентів виконано співробітниками Державної наукової установи Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» Національної академії наук України у 2023 році на замовлення.

Як і очікувалося, дифрактограми чистого гесперидину, сахарози та манітолу характеризувалися різкими інтенсивними піками, що підтверджує їхню кристалічну природу (рис. 3.21). Дифрактограма гесперидину

характеризується кристалічним візерунком, що складається з ряду чітко визначених гострих піків при $12,2^\circ$, $15,6^\circ$, $16,3^\circ$, $19,6^\circ$, $21,2^\circ$, $22,6^\circ$ і $24,9^\circ$. Така ж інформація наявна у літературних джерелах [210]. На дифрактограмі манітолу також наявні чіткі піки, що з'являються при $10,4^\circ$, $14,6^\circ$, $18,8^\circ$, $20,4^\circ$, $20,9^\circ$, $23,4^\circ$, $28,3^\circ$, $29,5^\circ$, $33,6^\circ$, $36,1^\circ$ та $38,7^\circ$. Оскільки сахароза також є кристалічною речовиною, то на її дифрактограмі можна спостерігати гострі піки при $11,7^\circ$, $13,1^\circ$, $15,5^\circ$, $18,8^\circ$, $19,6^\circ$, $20,8^\circ$, $22,1^\circ$, $24,8^\circ$, $25,2^\circ$, $30,9^\circ$ та $31,9^\circ$, про які повідомляється в літературі [211]. На рентгенограмах полівінілпіролідону К-12 та К-17 не спостерігалось чітких дифракційних піків, що вказує на аморфну природу цього полімеру.

Рентгенівські дифракційні картини зразків відцентрово сформованих твердих дисперсних систем гесперидину (рис. 3.22) демонструють «аморфне гало», що може вказувати на включення АФІ у полімерну матрицю носіїв та/або перехід з кристалічного стану в аморфний. На дифрактограмі зразка SDS Hesp05 у порівнянні зі зразками SDS Hesp09, SDS Hesp14 та SDS Hesp19, можна відзначити наявність декількох помітних дифракційних піків при $13,2^\circ$, $12,4^\circ$, $21,2^\circ$, $24,8^\circ$, які відповідають гесперидину та сахарозі. І дана картина цілком обгрунтована, оскільки композиція SDS Hesp05 містить у своєму складі та досить великий відсоток кристалічної сахарози. Однак, все ж навіть незважаючи на ці піки, можемо говорити про те, що взаємодія з полімерним носієм все таки відбулася, адже дифракційна картина зразка SDS Hesp05 демонструє картину, характерну для аморфних речовин [61].

3.7 Дослідження розчинення ТДС гесперидину *in vitro*

Наступним етапом наших досліджень було проведення тесту розчинення згідно настанови з проведення тесту «Розчинення» Державної Фармакопеї України. Результати дослідження кінетики вивільнення гесперидину із відцентрово сформованих твердих дисперсних систем, у буферних середовищах рН 1,2; 4,5 та 6,8 представлено на рисунках 3.23-3.25

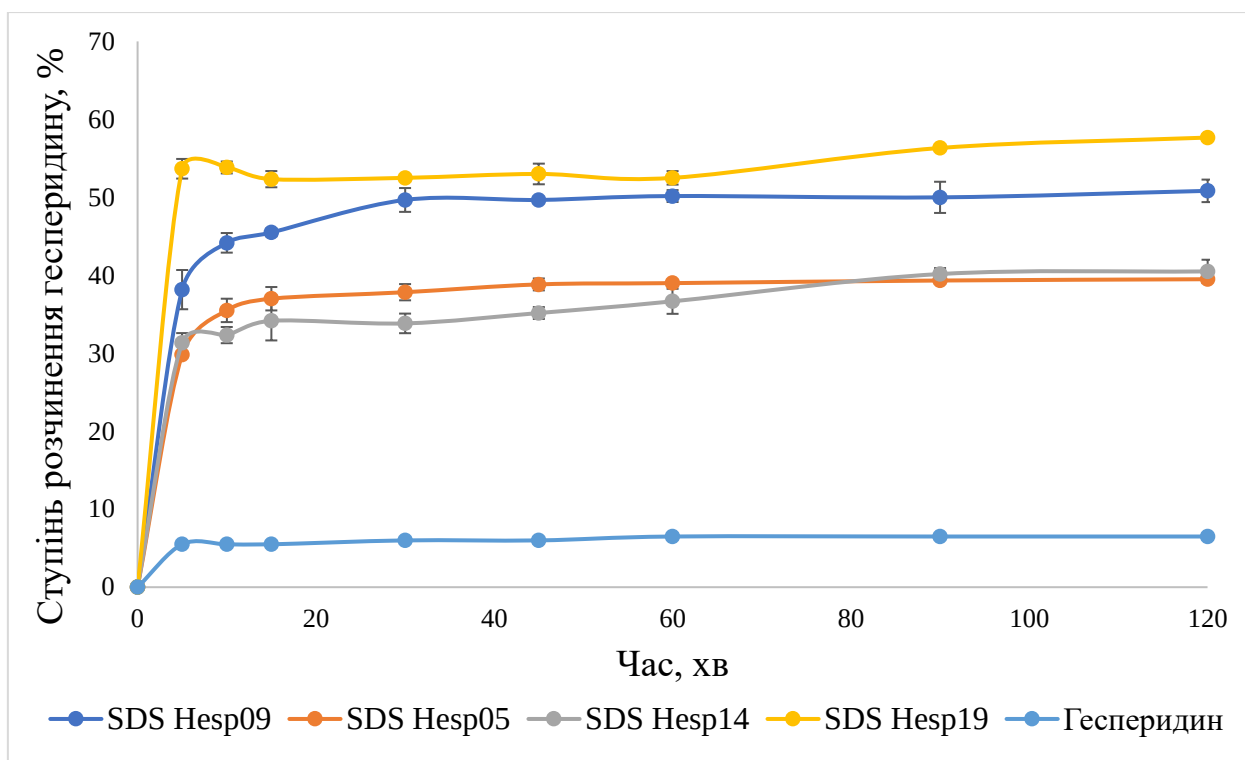


Рисунок 3.23 – Результати досліджень кінетики розчинення чистого гесперидину та зразків твердих дисперсних систем у буферному середовищі з хлористоводневою кислотою pH 1,2

У буферному середовищі pH 1,2 ступінь розчинення гесперидину із волокнистої SDS Hesp05 на основі ПВП К-12 та сахарози уже на 5 хв проведення тесту вище у 5,5 раза порівняно із чистим АФІ. Подібний до SDS Hesp05 профіль вивільнення гесперидину демонструє SDS Hesp14. Однак значно кращі показники кінетики вивільнення гесперидину спостерігаються у SDS Hesp09, що складається з більш високомолекулярного ПВП К-17 та сахарози. Найкращий результат у середовищі pH 1,2 показала ТДС, що складається з гесперидину, ПВП К-17 та манітолу, адже профіль розчинення АФІ протягом всього часу проведення дослідження кращий у майже 10,0 разів у порівнянні з чистим гесперидином.

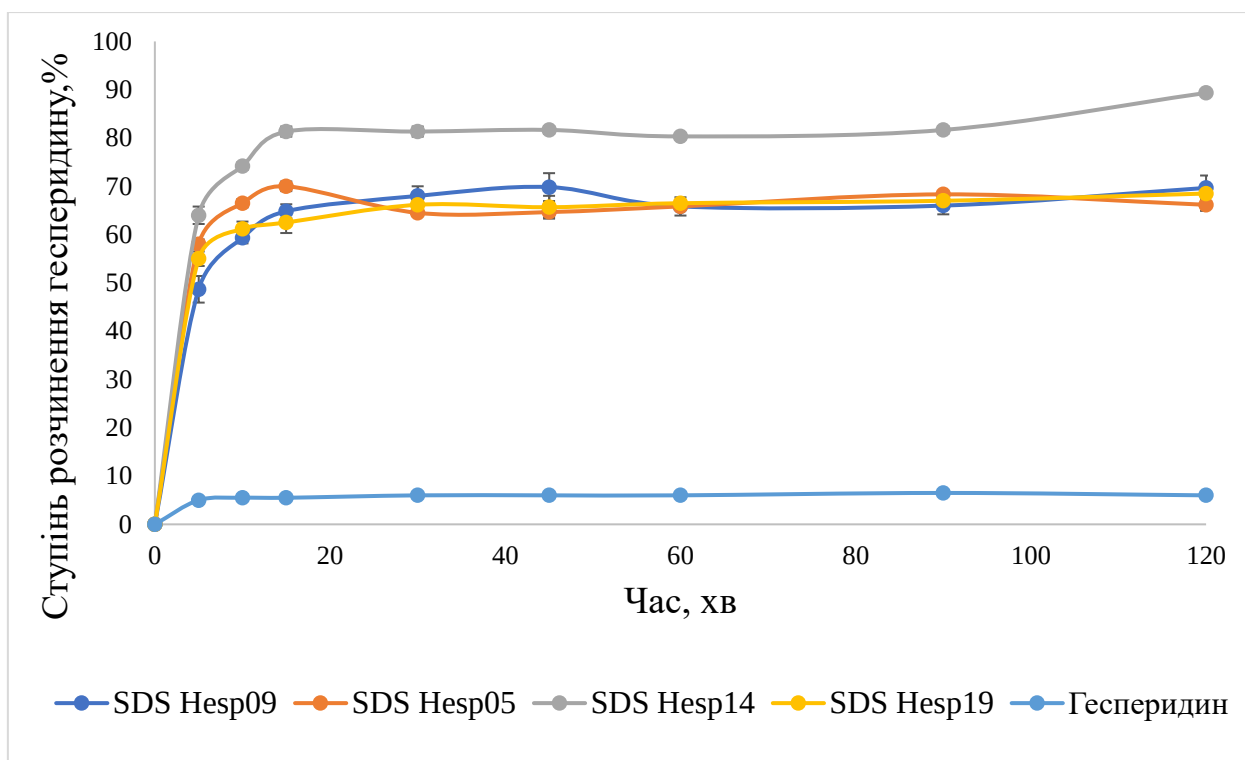


Рисунок 3.24 – Результати досліджень кінетики розчинення чистого гесперидину та зразків твердих дисперсних систем в ацетатному буферному середовищі pH 4,5

У середовищі з pH 4,5 найкращий профіль розчинності гесперидину має композиція SDS Hesp14, що складається з гесперидину, ПВП К-12 та манітолу. Лише за 5 хв проведення тесту «Розчинення» із SDS Hesp14 вивільнилося 64,0% АФІ, що у 13 разів краще порівняно із розчинністю чистого флавоноїду. На 120 хв тесту розчинність АФІ у складі SDS Hesp14 складає 89,3%. Усі три інші досліджувані ТДС, а саме SDS Hesp05, SDS Hesp09 та SDS Hesp19 демонструють майже однаковий профіль розчинення гесперидину, однак, все одно показники значно кращі в порівнянні з чистою сполукою.

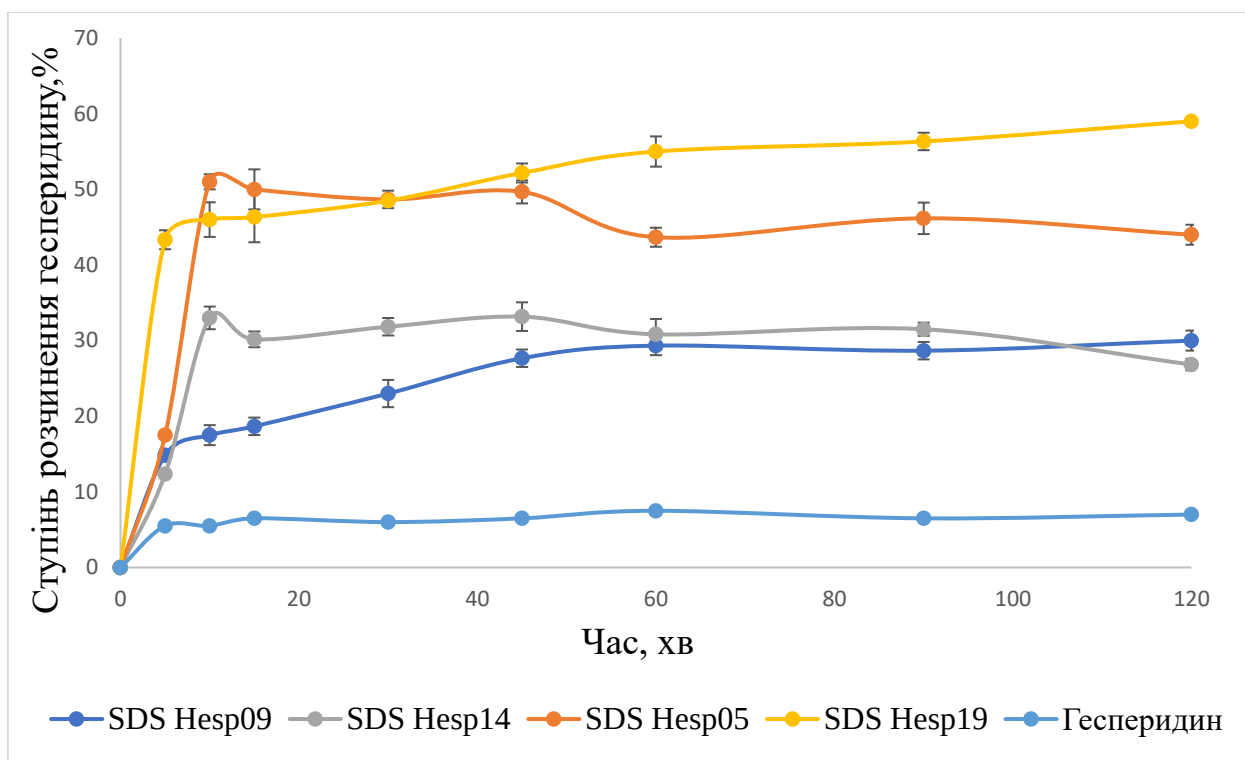


Рисунок 3.25 – Результати досліджень кінетики розчинення чистого гесперидину та зразків твердих дисперсних систем в фосфатному буферному середовищі pH 6,8

У середовищі з pH 6,8 найнижча швидкість вивільнення гесперидину спостерігалася в SDS Hesp09, дещо краща – в SDS Hesp14, а потім помітно краща – в SDS Hesp05. Проте, як і у випадку дослідження кінетики в середовищі з pH 1,2, найвищий ступінь розчинення гесперидину спостерігався для SDS Hesp19. У перші 5 хв дослідження за pH 6,8 ступінь розчинення гесперидину становив 5,5 %. Натомість за цей час (5 хв) з SDS Hesp05 вивільнилося 17,5 % АФІ, з SDS Hesp09 – 14,8 %, з SDS Hesp14 – 12,3 % і з SDS Hesp19 – 43,3 %. Однак ситуація дещо змінилася на 10-й хвилині тесту розчинення, коли найбільша кількість гесперидину вивільнилася з SDS Hesp05 (51,0 %) і дещо менша кількість – з SDS Hesp19 (46,0 %). Проте через кілька хвилин після початку тесту і до кінця дослідження SDS Hesp19 продовжував характеризуватися найкращими значеннями показників ступеня вивільнення гесперидину.

З отриманих даних видно, що у трьох досліджуваних буферних середовищах усі зразки волокнистих твердих дисперсних систем різного композиційного складу демонструють набагато кращу розчинність гесперидину у порівнянні з чистим АФІ [61, 212].

Отже із проведеного тесту «Розчинення», можемо зробити висновки, що усі розроблені волокнисті ТДС гесперидину значно покращують його розчинність *in vitro*. При цьому варто відзначити, що найкращий профіль вивільнення демонструє SDS Hesp19 на основі ПВП К-17 та манітолу, що узгоджується із показниками, які були отримані при перевірці розчинності волокнистих ТДС гесперидину у воді.

3.8 Мікроскопічні дослідження ТДС гесперидину

За допомогою цифрового мікроскопу досліджували морфологію поверхні чистих мікрОВОЛОКОН ПВП К-17 з манітолом у співвідношенні 90:10 відповідно та мікрОВОЛОКОН ТДС гесперидину (ПВП К-17: манітол: гесперидин у співвідношеннях 80:10:10 відповідно).

Усі досліджувані зразки демонстрували узгоджену морфологію, відносно невелику варіацію в діаметрі, гладку поверхню та довільну орієнтацію. Крім того, у випадку мікрОВОЛОКОН, навантажених гесперидином, гомогенна морфологія, зміна кольору волокон у жовтий колір, що відповідає кольору АФІ, та відсутність видимих кристалів активного фармацевтичного ігредієнту підтверджує, що гесперидин молекулярно розподілений в мікрОВОЛОКНАХ ПВП К-17 з манітолом (Рис. 3.26).

Мікроскопічні зображення показали, що мікрОВОЛОКНА ТДС гесперидину утворюються з однорідною морфологією та відсутністю будь-якого поділу фаз, що свідчить про те, що гесперидин був успішно включений в суміш носіїв (ПВП К-17 та манітол).

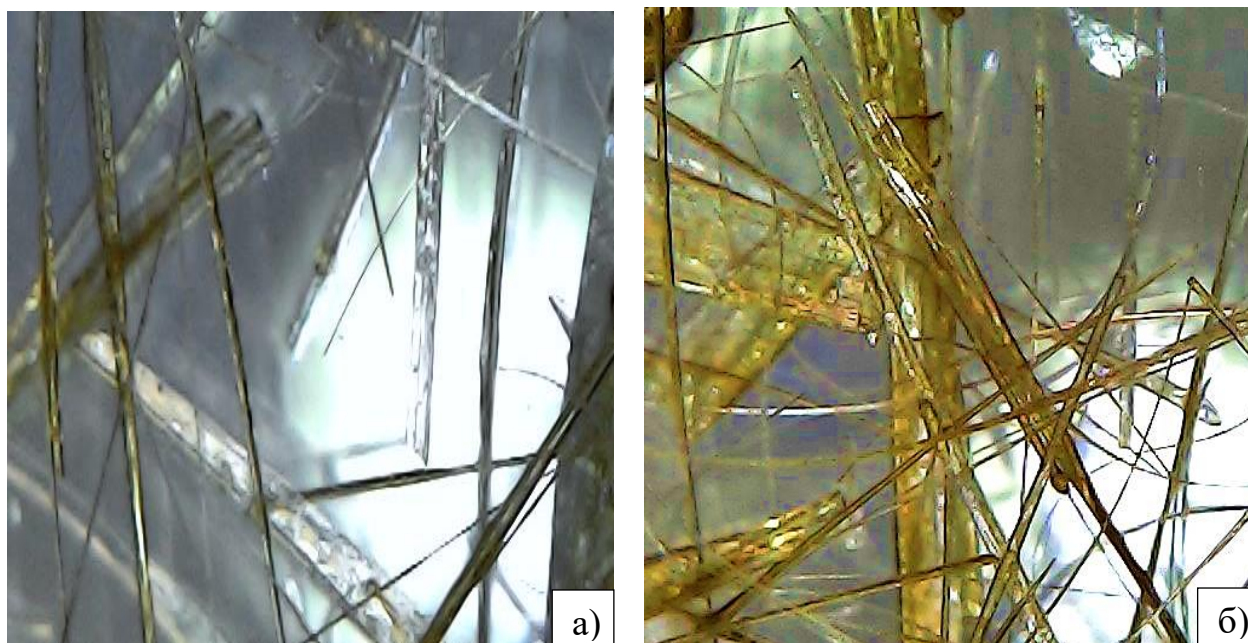


Рисунок 3.26 – Мікроскопічні зображення (збільшення 500х) поверхні волокон утворених методом відцентрового формування: а) мікрОВОлокна ПВП К-17 та манітолу (90:10); б) мікрОВОлокна ТДС гесперидину (ПВП К-17: манітол: гесперидин (80:10:10)

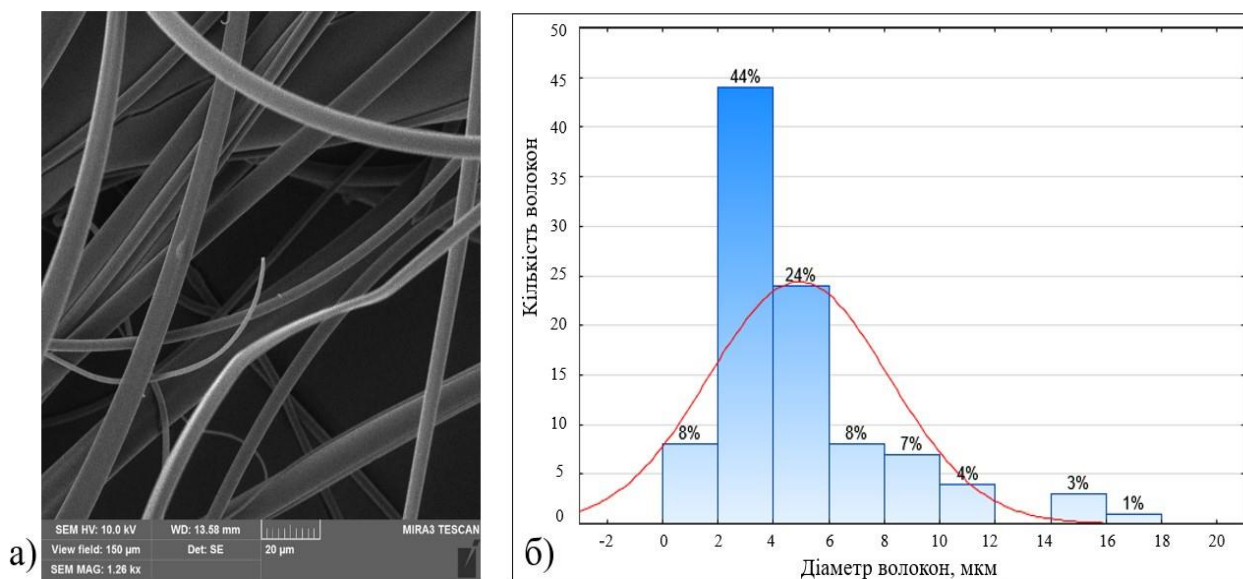


Рисунок 3.27 – а) SEM зображення твердої дисперсної системи гесперидину з ПВП К-17 та манітолом (10:80:10); б) гістограма розподілу волокон ТДС за діаметром

SEM дослідження виконано кандидатом фізико-математичних наук, старшим дослідником, старшим науковим співробітником Центру колективного користування приладами «Центр мессбауерівської спектроскопії» Скориком Миколою Анатолійовичем в Інституті металофізики ім. Г. В. Курдюмова Національної академії наук України.

Згідно з аналізом SEM-мікрофотографії та гістограми розподілу волокон ТДС за діаметром (рис. 3.27), середній діаметр мікрОВОЛОКОН твердої дисперсної системи гесперидину з ПВП К-17 та манітолом (10:80:10) становить $4,9 \pm 2,1$ мкм.

Висновки до розділу 3

1. Розроблено та валідовано спектрофотометричну методику кількісного визначення гесперидину у складі полімерного композиційного матеріалу, отриманого методом відцентрового формування волокон. Запропонована методика базується на якісній реакції гесперидину з ферум (III) хлоридом, у результаті чого утворюється сполука зеленого кольору, максимальне оптичне поглинання якої спостерігається при довжині хвилі 602 нм. Доведено, що за такими валідаційними характеристиками, як лінійність, прецизійність, специфічність та стабільність досліджуваної системи запропонована методика валідна.

2. У результаті проведених досліджень вперше успішно виготовлено тверді дисперсні системи гесперидину на основі полівінілпіролідону з сахарозою та манітолом з використанням методу відцентрового формування волокон. Встановлено, що такі фактори, як молекулярна маса ПВП, додавання манітолу або сахарози та склад композицій ТДС мають значний вплив на вихід волокнистих твердих дисперсних систем гесперидину та на розчинність флавоноїду.

3. Встановлено, що у складі полімерної ТДС на основі гесперидину ПВП К-17 та манітолу у відсотковому співвідношенні 10:80:10, отриманої

методом відцентрового формування волокон, розчинність флавоноїда у воді вища у 170,7 раза порівняно з розчинністю гесперидину як індивідуальної речовини.

4. Результати, отримані методами DSC та PXRD, підтвердили зниження ступеня кристалічності гесперидину та його перехід у аморфну форму у складі відцентрово сформованих твердих дисперсних систем. З використанням методу FTIR доведено, що взаємодія молекул гесперидину з компонентами твердих дисперсних систем зумовлена утворенням міжмолекулярних водневих зв'язків.

5. Встановлено, що профілі розчинення *in vitro* гесперидину із усіх зразків відцентрово сформованих твердих дисперсних систем є набагато кращими у порівнянні з чистою сполукою та демонструють швидке вивільнення АФІ із розроблених композиційних матеріалів. При цьому ступінь розчинення гесперидину з ТДС у буферному середовищі з рН 1,2 становить від 31% до 58%; у середовищі з рН 4,5 від 55% до 89%; а у середовищі з рН 6,8 ступінь розчинення гесперидину становить від 18% до 59% в залежності від композиції ТДС, натомість показник ступеня розчинення чистого гесперидину в усіх середовищах – від 5% до 7%.

6. Мікроскопічні дослідження показали, що мікрОВОлокна ТДС гесперидину утворюються з однорідною морфологією та відсутністю будь-якого поділу фаз, що свідчить про те, що гесперидин був успішно включений в суміш носіїв. Середній діаметр мікрОВОлокон твердої дисперсної системи гесперидину SDS Hesp19 становить $4,9 \pm 2,1$ мкм.

7. Результати досліджень вказують на те, що відцентрове формування волокон є економічно ефективним способом отримання волокнистих твердих дисперсних систем гесперидину і може бути перспективною технологією для отримання високорозчинних фармацевтичних композицій на їхній основі.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях: [61, 179, 180, 202, 203, 212].

РОЗДІЛ 4

АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ ТВЕРДОЇ ДИСПЕРСНОЇ СИСТЕМИ ГЕСПЕРИДИНУ, ОТРИМАНОЇ МЕТОДОМ ВІДЦЕНТРОВОГО ФОРМУВАННЯ ВОЛОКОН

4.1 Дослідження антиоксидантної активності ТДС гесперидину по відношенню до перекисного окиснення ліпідів

4.1.1 Результати досліджень інгібування перекисного окиснення ліпідів в сироватці крові людини гесперидином

Результати отриманих досліджень оцінювались за кількістю утворених продуктів взаємодії тіобарбітурової кислоти з малоновим діальдегідом. В результаті реакції утворювався триметиновий комплекс, який мав характерний спектр поглинання з максимумом при $\lambda = 535$ нм. Залежність оптичної густини при довжинах хвиль $\lambda = 535$ нм та $\lambda = 580$ нм в сироватці крові людини від концентрації гесперидину (100, 50 та 25 мкМ у пробі) наведено в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 – Зміна оптичної густини відносно додавання в систему гесперидину в різних концентраціях розчиненого в ДМСО

Концентрація гесперидину, мкМ	Оптична густина при $\lambda = 535$ нм	Оптична густина при $\lambda = 580$ нм
100	0,220 $\pm$ 0,002	0,204 $\pm$ 0,002
50	0,135 $\pm$ 0,002	0,118 $\pm$ 0,002
25	0,136 $\pm$ 0,005	0,117 $\pm$ 0,005

Кількість продуктів перекисного окиснення ліпідів (М) в присутності ймовірного інгібітора процесу гесперидину, який був розчинений в диметилсульфоксиді розраховували за формулою 2.6.

Результати розрахунків продуктів перекисного окиснення ліпідів в присутності розчину гесперидину в різних концентраціях, який був розчинений в диметилсульфоксиді, наведено на рисунку 4.1.

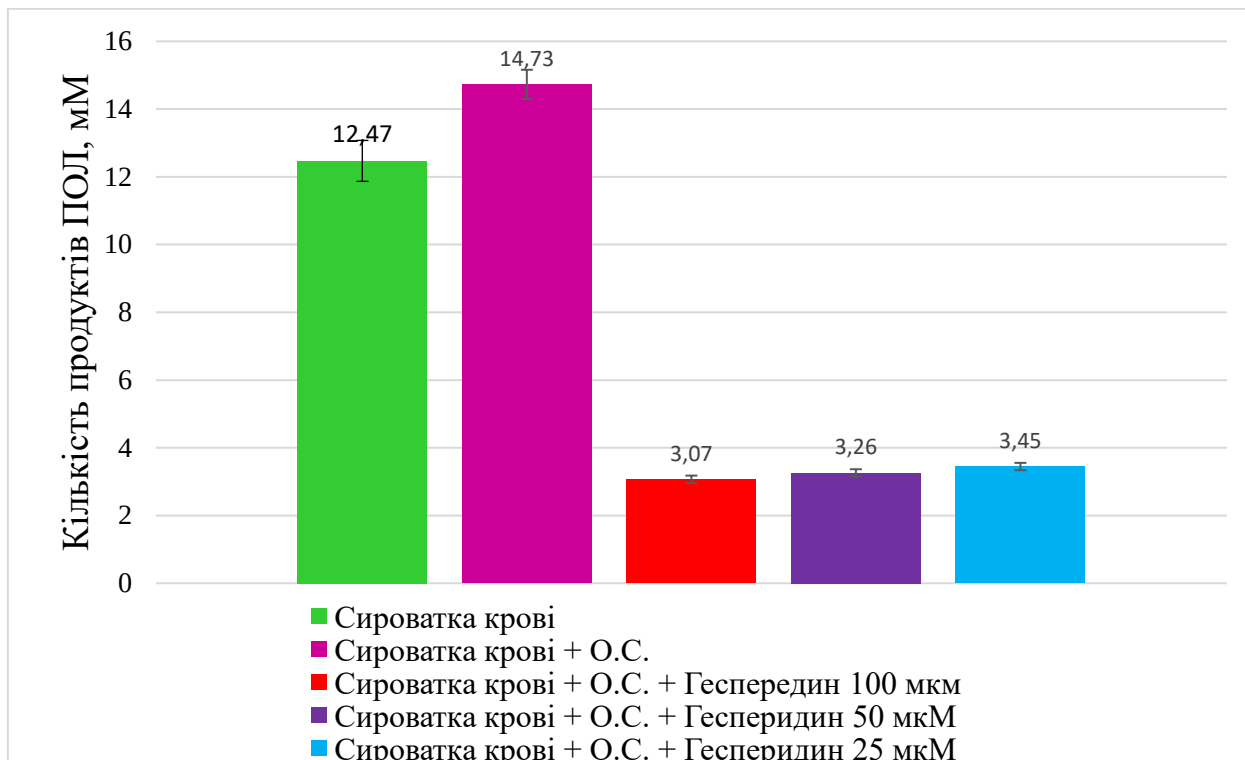


Рисунок 4.1 – Залежність кількості продуктів ПОЛ у сироватці крові людини від концентрації гесперидину (100, 50 та 25 мкМ) в порівнянні з нативною сироваткою крові людини та сироваткою крові з додаванням окиснювальної системи (О.С.)

Аналіз результатів дослідження дає змогу стверджувати, що додавання гесперидину до біологічної моделі, яка представлена контрольною сироваткою крові людини та окиснювальною системою, зменшує кількість утвореного триметинового комплексу, який є результатом взаємодії ТБК та МДА. Кількість продуктів перекисного окиснення ліпідів при додаванні чистого гесперидину в концентрації 100 мкМ зменшується в 4,7 раза; в концентрації 50 мкМ зменшується в 4,4 рази; в концентрації 25 мкМ – в 4,2 рази: $C_{(0)} = 14,73 \pm 0,43 \text{ мМ}$; $C_{(100)} = 3,07 \pm 0,11 \text{ мМ}$; $C_{(50)} = 3,26 \pm 0,11 \text{ мМ}$; $C_{(25)} = 3,45 \pm 0,11 \text{ мМ}$ відповідно.

4.1.2 Результати досліджень інгібування перекисного окиснення ліпідів в сироватці крові людини ТДС гесперидину

В результаті реакції ТБК з МДА утворювався триметиновий комплекс, який мав характерний спектр поглинання з максимумом при $\lambda = 535$ нм. Залежність оптичної густини при довжинах хвиль $\lambda = 535$ нм та $\lambda = 580$ нм в сироватці крові людини від концентрації ТДС гесперидину (100, 50 та 25 мкМ за гесперидином у пробі) наведено в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2 – Залежність оптичної густини відносно додавання в систему розчину ТДС гесперидину (100, 50, 25 мкМ за гесперидином у системі) розчиненого у воді

Концентрація ТДС за гесперидином, мкМ	Оптична густина при $\lambda=535$ нм	Оптична густина при $\lambda=580$ нм
100	0,352±0,006	0,330±0,008
50	0,650±0,015	0,613±0,016
25	0,264±0,007	0,206±0,006

Кількість продуктів перекисного окиснення ліпідів (М) в присутності ймовірного інгібітора процесу ТДС гесперидину, утвореного методом відцентрового формування волокон, який був розчинений у воді розраховували за формулою 2.6.

Результати розрахунків продуктів перекисного окиснення ліпідів в присутності водного розчину ТДС гесперидину в різних концентраціях, наведено на рисунку 4.2.

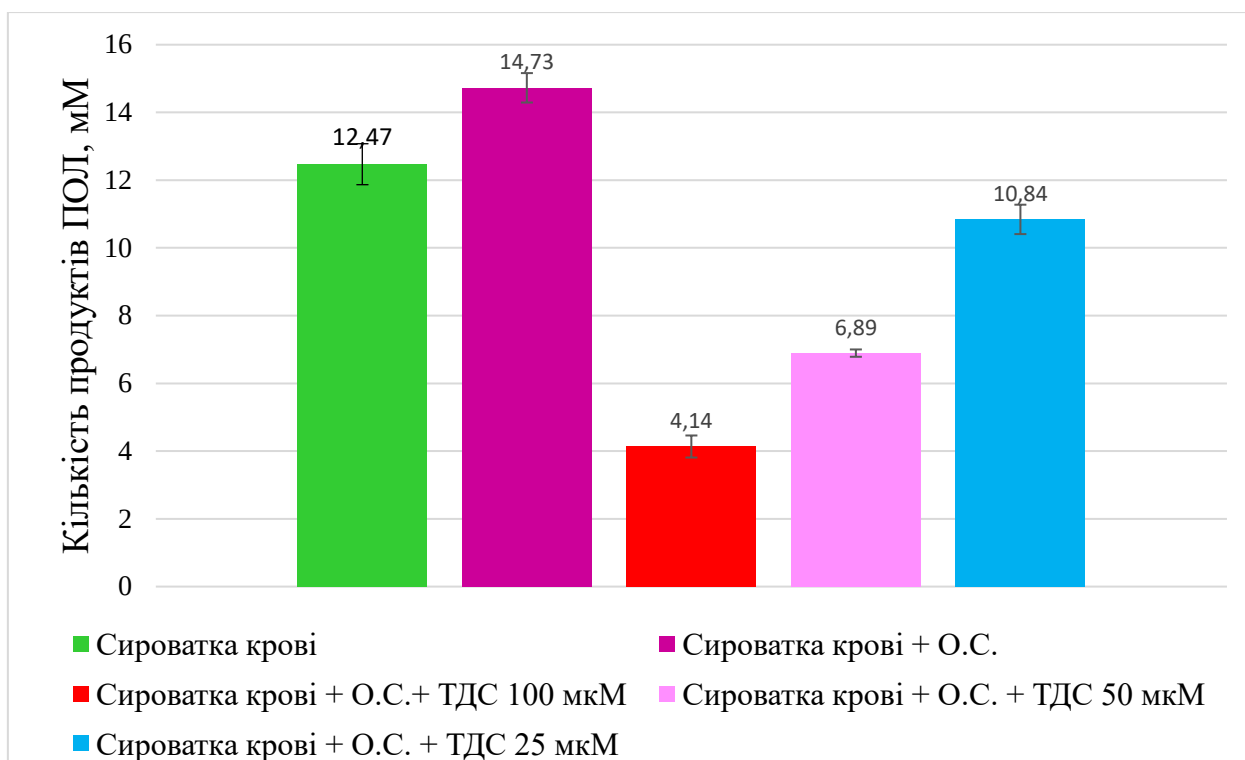


Рисунок 4.2 – Залежність кількості продуктів ПОЛ у сироватці крові людини від концентрації ТДС гесперидину (100, 50 та 25 мкМ за гесперидином) в порівнянні з нативною сироваткою крові людини та сироваткою крові з додаванням окиснювальної системи (О.С.) [213]

Встановлено (рис. 4.2), що додавання водного розчину ТДС гесперидину, яка була виготовлена методом відцентрового формування волокон, до біологічної моделі, яка представлена контрольною сироваткою крові людини та окиснювальною системою, зменшує кількість утвореного триметинового комплексу. Відповідно кількість продуктів перекисного окиснення ліпідів достовірно зменшується ($p \leq 0,05$). Кількість продуктів ПОЛ при додаванні ТДС гесперидину в концентрації 100 мкМ зменшується в 3,6 разів; в концентрації 50 мкМ зменшується в 2,1 рази; в концентрації 25 мкМ – в 1,4 рази: $C_{(0)} = 14,73 \pm 0,43 \text{ мМ}$; $C_{(100)} = 4,14 \pm 0,33 \text{ мМ}$; $C_{(50)} = 6,89 \pm 0,11 \text{ мМ}$; $C_{(25)} = 10,84 \pm 0,43 \text{ мМ}$ відповідно [214, 215].

Дослідивши антиоксидантні властивості гесперидину у складі полімерної твердої дисперсної системи в процесі пригнічення утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів, можна стверджувати, що гесперидин

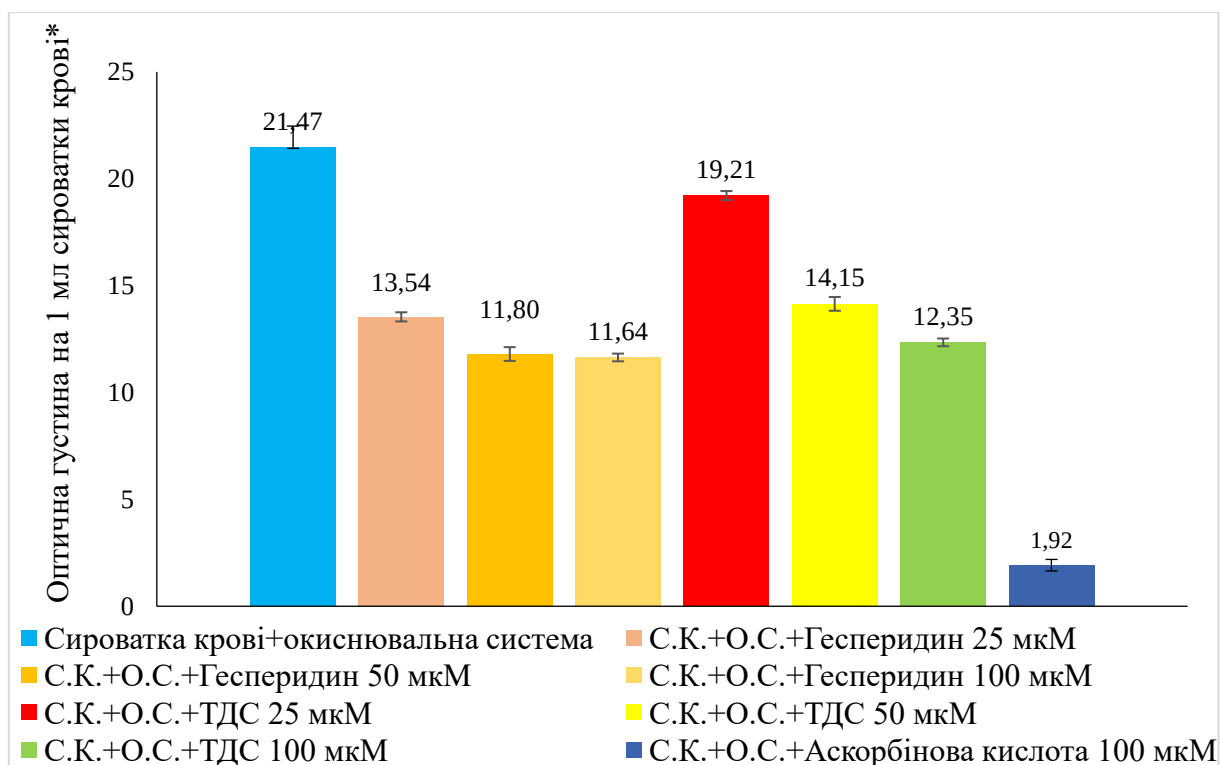
зберігає свої антиоксидантні властивості. Також варто зазначити, що ТДС гесперидину значно краще розчиняється відносно чистого гесперидину, який майже не розчинний у воді, та не проявляє жодної активності перебуваючи у водному розчині.

ТДС гесперидину виготовлена методом відцентрового формування волокон не лише краще розчиняється у водному середовищі, але також інгібує процес перекисного окиснення ліпідів. Це доводить той факт, що утворені полімерні ТДС з АФІ гесперидином будуть мати вищий ступінь біодоступності, а отже більший терапевтичний ефект в організмі людини, в тому числі пригнічувати перекисне окиснення ліпідів. Це, в свою чергу, може сприяти пригніченню розвитку нейродегенеративних захворювань, таких як хвороби Паркінсона та Альцгеймера, бічний аміотрофічний склероз та інші.

4.2 Результати досліджень впливу гесперидину та полімерної ТДС гесперидину на процес перекисного окиснення білків

При проведенні досліджень було визначено оптичну густину утворених динітрофенілгідразонів за впливу окиснювальної системи та в присутності в системі гесперидину чи ТДС гесперидину в концентраціях 25, 50 і 100 мкМ. Для оцінки інгібуючих властивостей досліджуваних зразків як стандарт порівняння використано аскорбінову кислоту, яку додавали в систему в концентрації 100 мкМ.

Результати досліджень залежності оптичної густини утворених динітрофенілгідразонів нейтрального характеру від концентрацій досліджуваних речовин у системі при довжині хвилі $\lambda=356$ нм наведені на рисунку 4.3.



* перерахунок оптичної густини на 1 мл сироватки крові

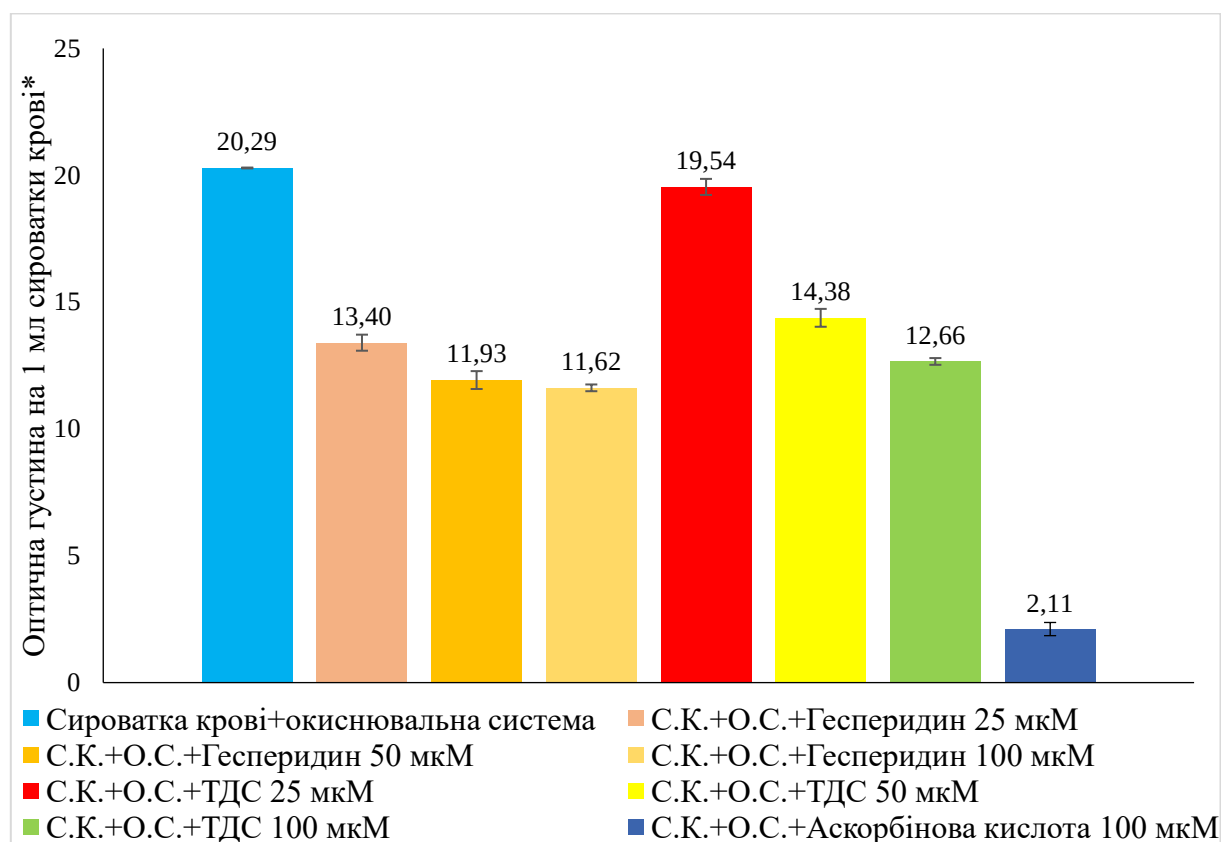
Рисунок 4.3 – Залежність оптичної густини утворених динітрофенілгідразонів нейтрального характеру при довжині хвилі $\lambda=356$ нм від концентрації досліджуваних речовин у системі

Як видно з рисунка 4.3, оптична густина утворених динітрофенілгідразонів при концентрації гесперидину 25 мкМ у 1,59 рази достовірно менша від показника для сироватки крові з окиснювальною системою. Натомість при концентрації гесперидину 50 мкМ оптична густина утворених динітрофенілгідразонів становить 11,80, а при $C_{100\text{мкМ}}$ – 11,64 на 1 мл сироватки крові людини. Це свідчить про концентраційну залежність оптичної густини утворених динітрофенілгідразонів від концентрації досліджуваних речовин у системі.

Натомість при додаванні у систему водного розчину ТДС гесперидину в концентрації 25 мкМ показник оптичної густини утворених динітрофенілгідразонів становить 19,21 на 1 мл сироватки крові людини. При використанні ТДС гесперидину у концентраціях 50 та 100 мкМ цей показник зменшується у 1,52 та 1,74 рази відповідно [213, 216].

Стосовно стандарту порівняння, то можна говорити про те, що аскорбінова кислота у концентрації 100 мкМ зменшує оптичну густину утворених динітрофенілгідразонів у 11,00 разів.

Результати досліджень залежності оптичної густини утворених динітрофенілгідразонів нейтрального характеру від концентрацій досліджуваних речовин у системі при довжині хвилі $\lambda = 370$ нм у присутності досліджуваних речовин наведені на рисунку 4.4.



* перерахунок оптичної густини на 1 мл сироватки крові

Рисунок 4.4 – Залежність оптичної густини утворених динітрофенілгідразонів нейтрального характеру при довжині хвилі $\lambda = 370$ нм від концентрації досліджуваних речовин у системі

Згідно даних рисунка 4.4, показник оптичної густини утворених динітрофенілгідразонів для системи сироватки крові з окиснювальною системою становить 20,29.

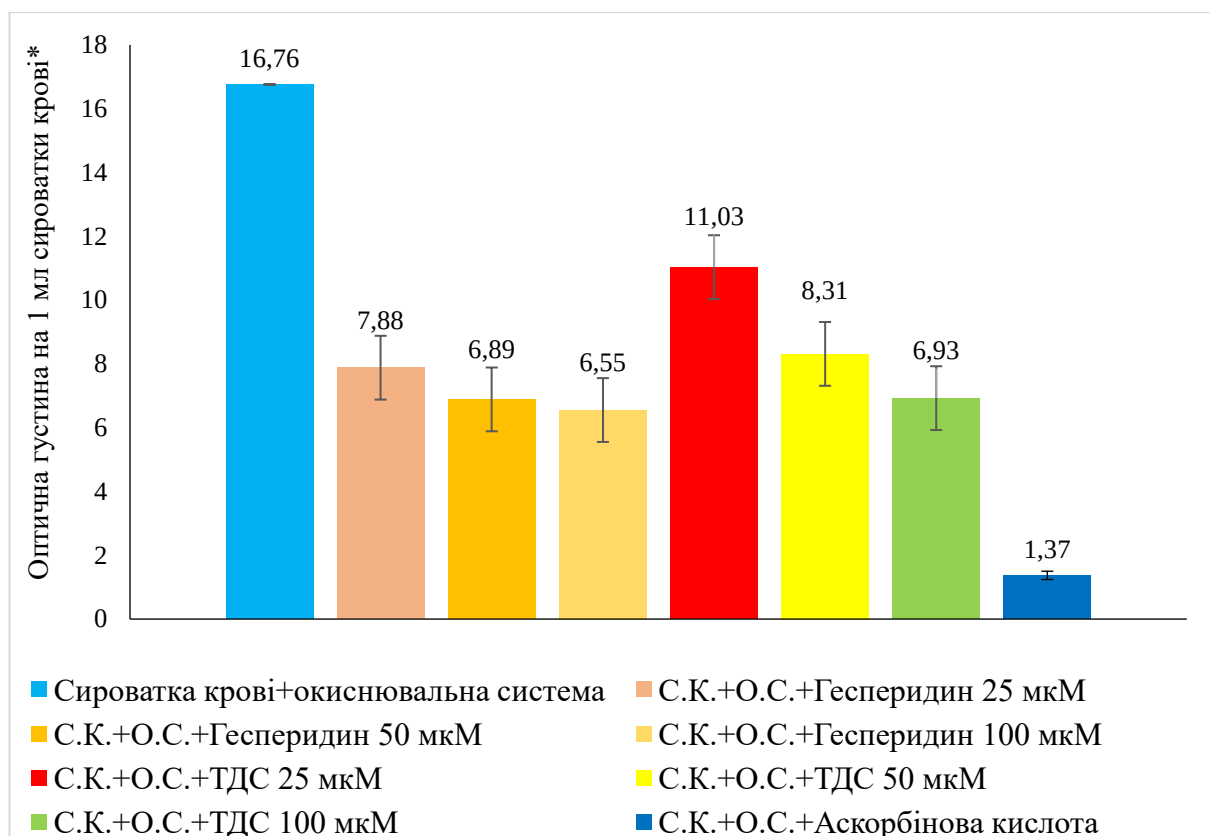
При внесенні у систему гесперидину у концентраціях 25, 50 та 100 мкМ кількість утворених динітрофенілгідразонів нейтрального характеру зменшується у 1,51; 1,70 та 1,75 рази відповідно, що підтверджує концентраційну залежність інгібування гесперидином процесу перекисного окиснення білків.

Щодо впливу ТДС гесперидину, то встановлено, що показник оптичної густини утворених динітрофенілгідразонів при концентрації ТДС 25 мкМ становить 19,54 на 1 мл сироватки крові людини. Натомість при концентрації ТДС 50 мкМ у системі кількість утворених динітрофенілгідразонів нейтрального характеру зменшується у 1,41 рази, а при $C_{100\text{мкМ}}$ – у 1,60 рази. Це свідчить про те, що зі збільшенням концентрації ТДС гесперидину в біологічній системі оптична густина утворених динітрофенілгідразонів зменшується, що також підтверджує дозозалежне інгібування процесу перекисного окиснення білків [213, 216].

Натомість аскорбінова кислота у концентрації 100 мкМ зменшує кількість утворених динітрофенілгідразонів у 9,61 рази.

Результати досліджень залежності оптичної густини утворених динітрофенілгідразонів основного характеру від концентрацій досліджуваних речовин у системі при довжині хвилі $\lambda = 430$ нм наведено на рисунку 4.5.

Отримані дані свідчать, що оптична густина утворених динітрофенілгідразонів при концентрації гесперидину 25 мкМ у 2,13 разів достовірно менша від показника для сироватки крові з окиснювальною системою. Натомість при концентрації гесперидину 50 мкМ оптична густина утворених динітрофенілгідразонів становить 6,89, а при $C_{100\text{мкМ}}$ – 6,55. Це свідчить про концентраційну залежність зменшення оптичної густини утворених динітрофенілгідразонів і, відповідно, дозозалежне сповільнення процесу окиснення білків ($p \leq 0,05$).



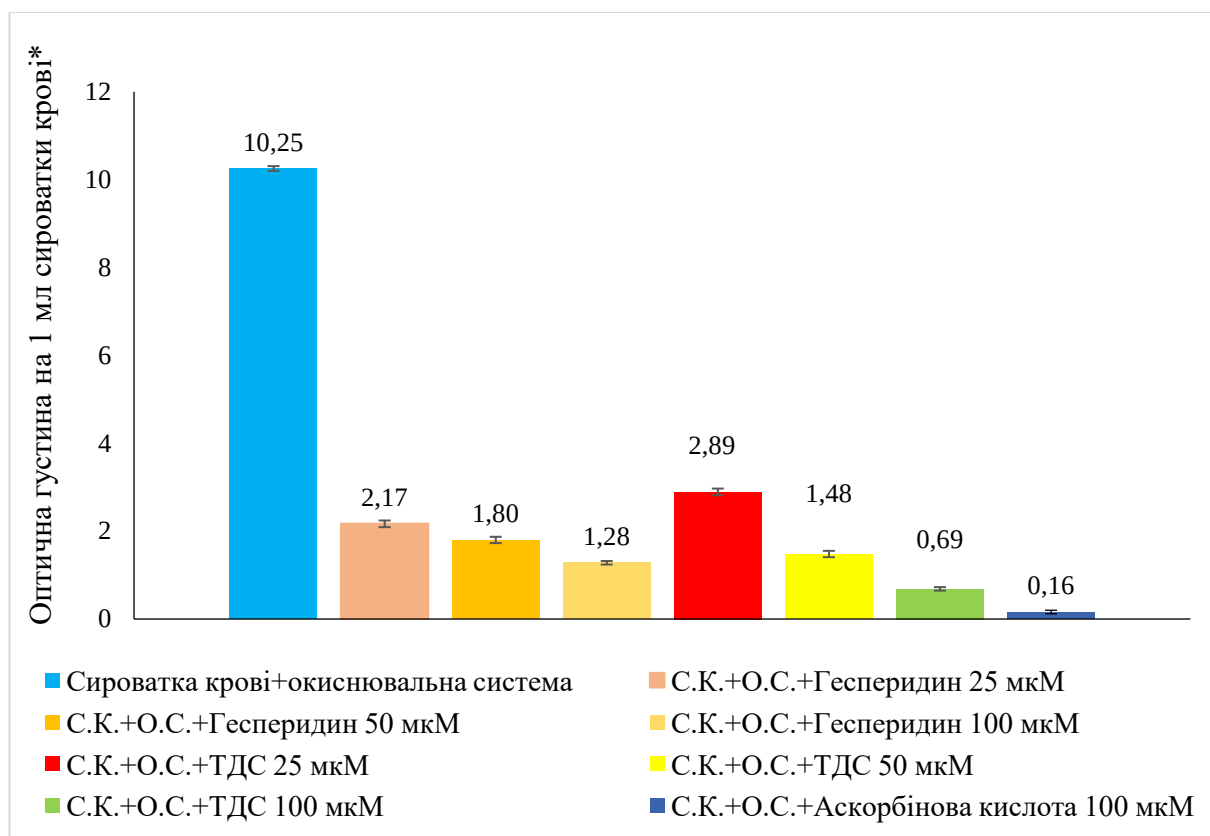
* перерахунок оптичної густини на 1 мл сироватки крові

Рисунок 4.5 – Залежність оптичної густини утворених динітрофенілгідразонів основного характеру при довжині хвилі $\lambda = 430$ нм від концентрації досліджуваних речовин у системі [213]

При додаванні у систему перекисного окиснення білків ТДС гесперидину у концентрації 25 мкМ показник оптичної густини утворених динітрофенілгідразонів зменшується в 1,52 раза та становить 11,03 на 1 мл сироватки крові людини. При використанні ТДС у концентраціях 50 та 100 мкМ цей показник зменшується у 2,02 та 2,24 рази відповідно [213, 216].

Аскорбінова кислота у концентрації 100 мкМ зменшує кількість утворених динітрофенілгідразонів у 12,23 рази.

Результати досліджень залежності оптичної густини утворених динітрофенілгідразонів основного характеру від концентрацій досліджуваних речовин у системі при довжині хвилі $\lambda = 530$ нм наведені на рисунку 4.6.



* перерахунок оптичної густини на 1 мл сироватки крові

Рисунок 4.6 – Залежність оптичної густини утворених динітрофенілгідразонів основного характеру при довжині хвилі $\lambda = 530$ нм від концентрації досліджуваних речовин у системі [213]

На рисунку 4.6 показано, що показник оптичної густини утворених динітрофенілгідразонів для системи сироватки крові з окиснювальною системою становить 10,25 на 1 мл сироватки крові людини.

Дані рисунка 2.4 підтверджують, що при додаванні в систему гесперидину у концентрації 25 мкМ показник оптичної густини зменшується у 4,72 рази. Натомість при концентрації гесперидину 50 мкМ кількість утворених динітрофенілгідразонів основного характеру зменшується у 5,69 рази, а при $C_{100\text{мкМ}}$ – у 8,00 разів.

При внесенні у систему ТДС гесперидину у концентраціях 25, 50 та 100 мкМ кількість утворених динітрофенілгідразонів основного характеру зменшується у 3,55; 6,92 та 14,86 рази відповідно, що підтверджує

концентраційну залежність інгібування твердою дисперсною системою гесперидину процесу окиснення білків [213, 216].

Стандарт порівняння у концентрації 100 мкМ зменшує кількість утворених динітрофенілгідразонів у 64,06 рази.

Також у даному дослідженні визначали залишковий вміст 2,4-динітрофенілгідразонів в біологічній моделі з додаванням досліджуваних речовин при встановлених довжинах хвиль за формулою 2.7.

Результати проведених розрахунків визначення залишкового вмісту 2,4-динітрофенілгідразонів в біологічній моделі при додаванні досліджуваних речовин при довжині хвилі $\lambda = 356$ нм наведено на рисунку 4.7.

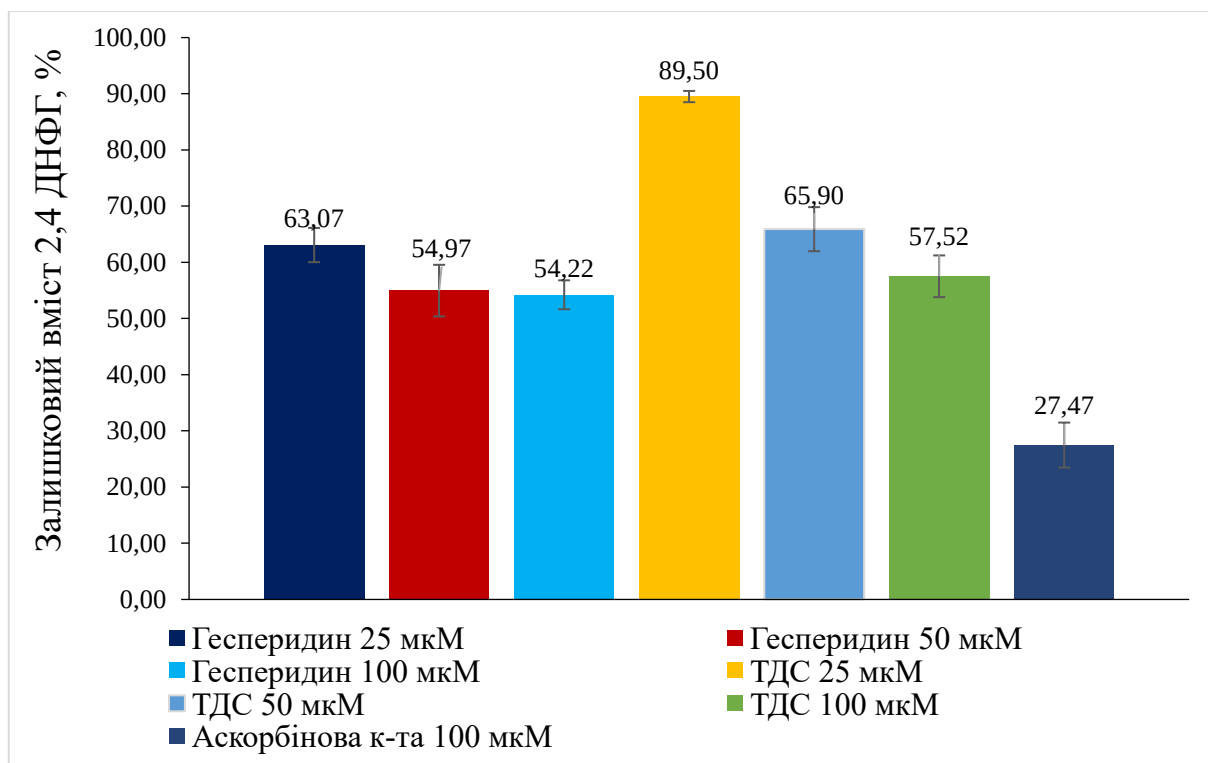


Рисунок 4.7 – Залежність залишкового вмісту 2,4-динітрофенілгідразонів при додаванні до біологічної моделі досліджуваних речовин певної концентрації при довжині хвилі $\lambda = 356$ нм [213]

Як видно з рисунку 4.7, при довжині хвилі 356 нм залишковий вміст 2,4-динітрофенілгідразонів після інгібування гесперидином у концентрації

25 мкМ складав 63,07 %, при збільшенні концентрації гесперидину до 50 мкМ – 54,97 %, і при концентрації гесперидину 100 мкМ – 54,22 %.

Натомість при використанні ТДС гесперидину у концентрації 25, 50 та 100 мкМ залишковий вміст 2,4-динітрофенілгідрозонів становив 89,50 %, 65,90 % та 57,52 % відповідно.

Залишковий вміст 2,4-динітрофенілгідрозонів при застосуванні аскорбінової кислоти дорівнює 24,47 %.

Результати проведених розрахунків визначення залишкового вмісту 2,4-динітрофенілгідрозонів в біологічній моделі при додаванні досліджуваних речовин при довжині хвилі $\lambda=370$ нм наведено на рисунку 4.8.

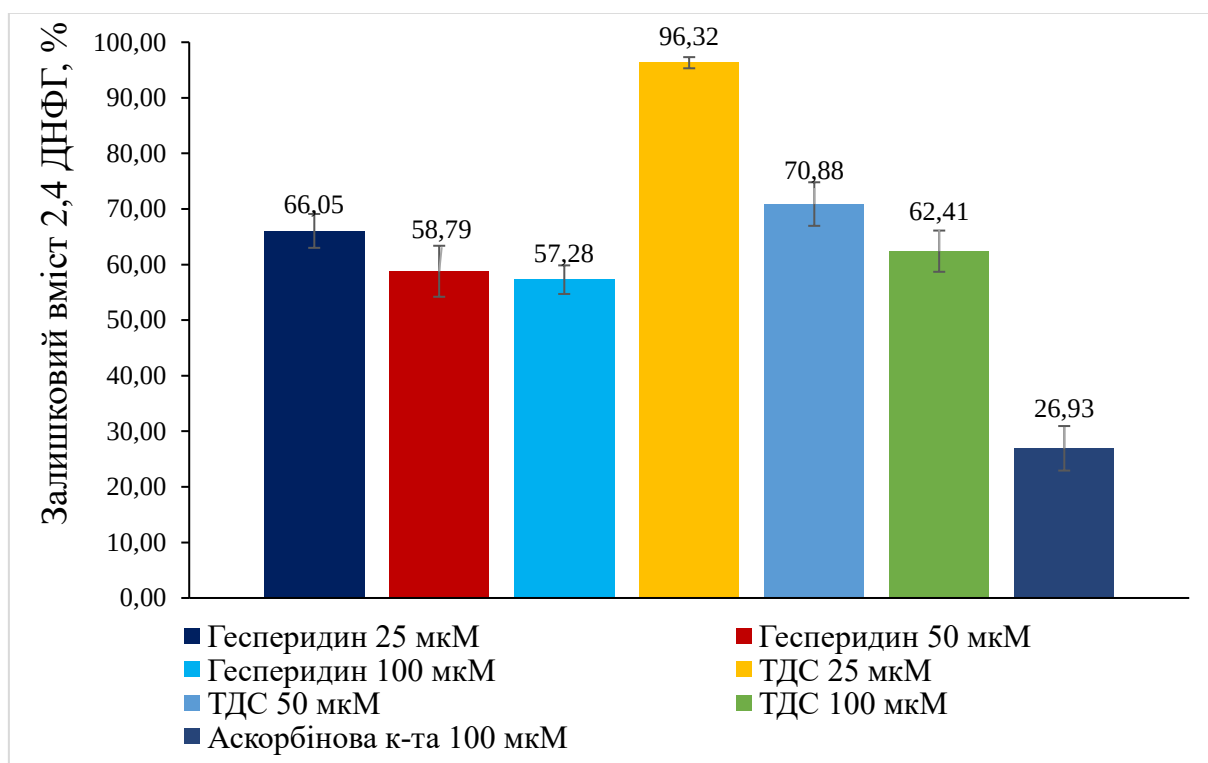


Рисунок 4.8 – Залежність залишкового вмісту 2,4-динітрофенілгідрозонів при додаванні до біологічної моделі досліджуваних речовин певної концентрації при довжині хвилі $\lambda = 370$ нм [213]

Отримані дані свідчать, що при довжині хвилі 370 нм залишковий вміст 2,4-динітрофенілгідрозонів при додаванні гесперидину у концентрації

25 мкМ складав 66,05 %, при концентрації гесперидину 50 мкМ – 58,79 %, при концентрації гесперидину 100 мкМ – 57,28 %.

При використанні ТДС гесперидину у концентрації 25 мкМ залишковий вміст 2,4-динітрофенілгідразонів становив – 96,32 %, при концентрації 50 мкМ – 70,88 %, при концентрації 100 мкМ – 62,41 %.

Залишковий вміст 2,4-динітрофенілгідразонів при застосуванні стандарту порівняння дорівнював 26,93 %.

Результати проведених розрахунків визначення залишкового вмісту 2,4-динітрофенілгідразонів в біологічній моделі при додаванні досліджуваних речовин при довжині хвилі $\lambda = 430$ нм наведено на рисунку 4.9.

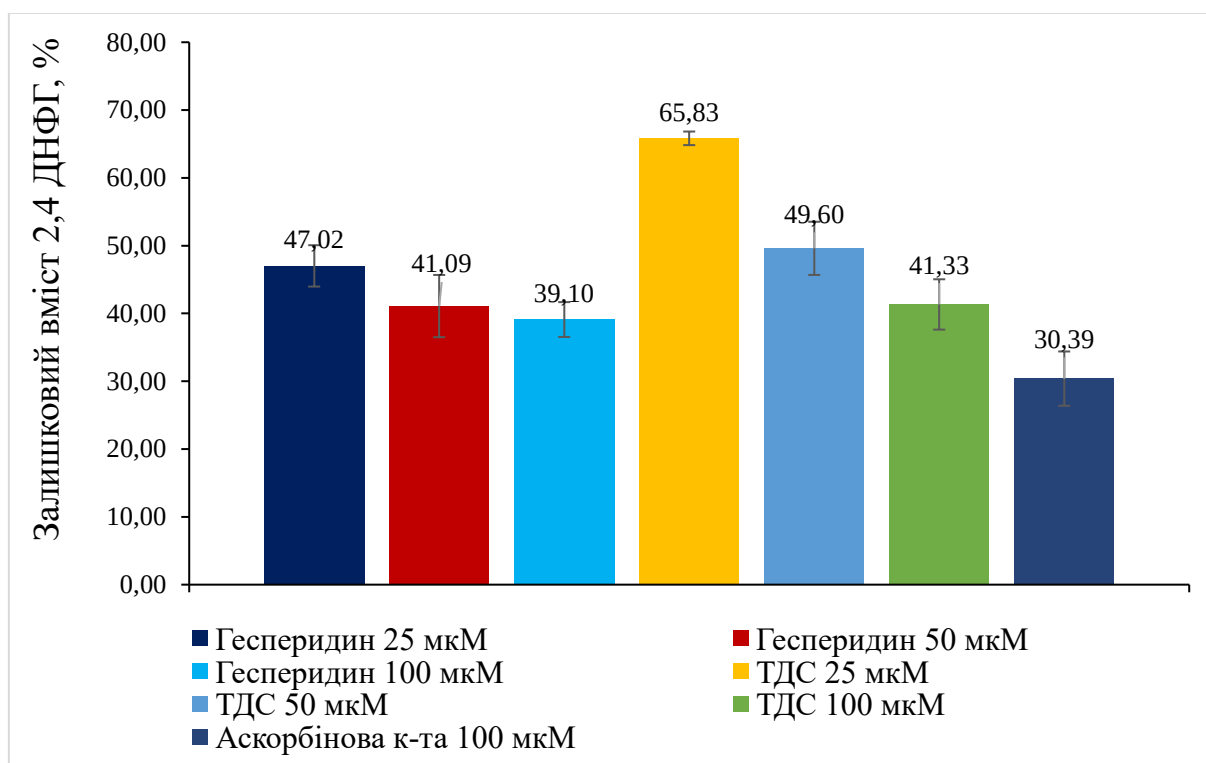


Рисунок 4.9 – Залежність залишкового вмісту 2,4-динітрофенілгідразонів при додаванні до біологічної моделі досліджуваних речовин певної концентрації при довжині хвилі $\lambda = 430$ нм [213]

Згідно рисунка 4.9 залишковий вміст 2,4-динітрофенілгідразонів після інгібування гесперидином у концентрації 25 мкМ складав 47,02 %, при

збільшенні концентрації гесперидину до 50 мкМ – 41,09 %, і при концентрації гесперидину 100 мкМ – 39,10 %.

Натомість при використанні ТДС гесперидину у концентрації 25, 50 та 100 мкМ за гесперидином залишковий вміст 2,4-динітрофенілгідразонів становить 63,83 %, 49,60 % та 41,33 % відповідно.

Залишковий вміст 2,4-динітрофенілгідразонів при застосуванні аскорбінової кислоти 100 мкМ становить 30,39 %.

Результати розрахунків визначення залишкового вмісту 2,4-динітрофенілгідразонів в біологічній моделі при додаванні досліджуваних речовин при довжині хвилі $\lambda = 530$ нм наведено на рисунку 4.10

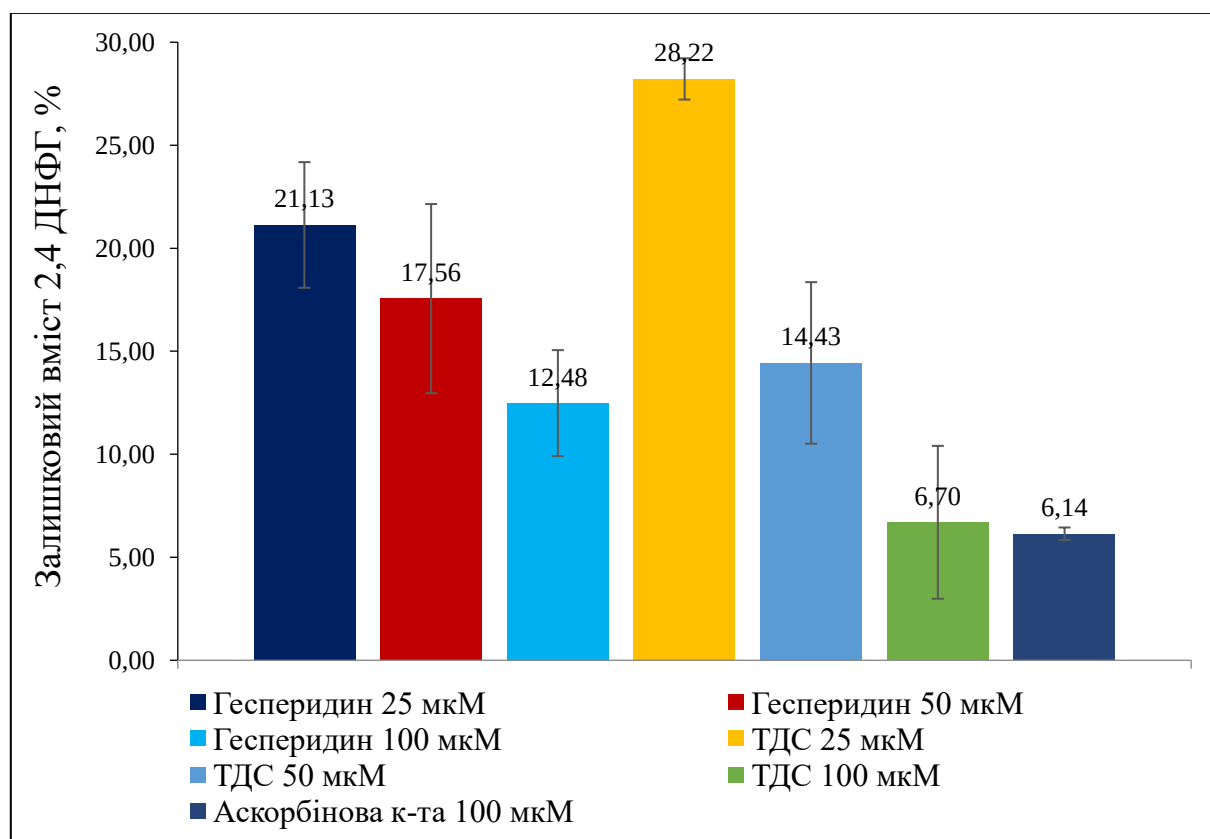


Рисунок 4.10 – Залежність залишкового вмісту 2,4-динітрофенілгідразонів при додаванні до біологічної моделі досліджуваних речовин певної концентрації при довжині хвилі $\lambda = 530$ нм [213]

Отримані дані свідчать, що при довжині хвилі 530 нм залишковий вміст 2,4-динітрофенілгідразонів при внесенні гесперидину у систему в концентрації 25 мкМ складав 21,13 %, у концентрації 50 мкМ – 17,56 %, а у концентрації 100 мкМ – 21,48 %.

Стосовно ТДС гесперидину, то при концентрації ТДС 25 мкМ, за гесперидином, залишковий вміст 2,4-динітрофенілгідразонів становив 28,22 %, при концентрації 50 мкМ – 14,43 %, при концентрації 100 мкМ – 6,70 %.

Залишковий вміст 2,4-динітрофенілгідразонів при застосуванні аскорбінової кислоти у концентрації 100 мкМ дорівнює 6,14 %.

При дослідженні антиоксидантних властивостей гесперидину та його антиоксидантної активності у складі твердої дисперсної системи, було доведено, що обидва досліджувані зразки інгібують процес перекисного окиснення білків. При цьому з підвищенням концентрації досліджуваних зразків підвищується інгібуюча дія на процес перекисного окиснення білків, що вказує на концентраційно залежний антиоксидантний ефект.

4.3. Дослідження рівня антиоксидантної активності ТДС гесперидину DPPH методом

Поглинання радикалів DPPH є відомим спектрофотометричним методом, який має широку сферу застосування і використовується для визначення антиоксидантної здатності напоїв, чистих речовин, харчових продуктів та екстрактів з рослинної сировини [106]. Цей метод простий, чутливий, швидкий і відтворюваний, що робить його найбільш зручним і поширеним методом оцінки антиоксидантної активності сполук [217].

Коли вільнорадикальний DPPH взаємодіє з непарним електроном, найбільше поглинання відбувається при 515 нм (фіолетовий колір). Антиоксидант-поглинач вільних радикалів реагує на DPPH, утворюючи DPPH-H, який має нижчу абсорбцію, ніж DPPH, через меншу кількість водню.

У порівнянні зі станом DPPH-Н ця радикальна версія викликає знебарвлення (жовтий відтінок), оскільки кількість зібраних електронів збільшується [218].

Проведено *in vitro* дослідження антиоксидантої активності гесперидину та ТДС гесперидину утвореної методом відцентрового формування волокон на моделі DPPH. За формулою 2.8 розраховано активність поглинання радикалів DPPH досліджуваними зразками, результати представлено на рисунку 4.11.

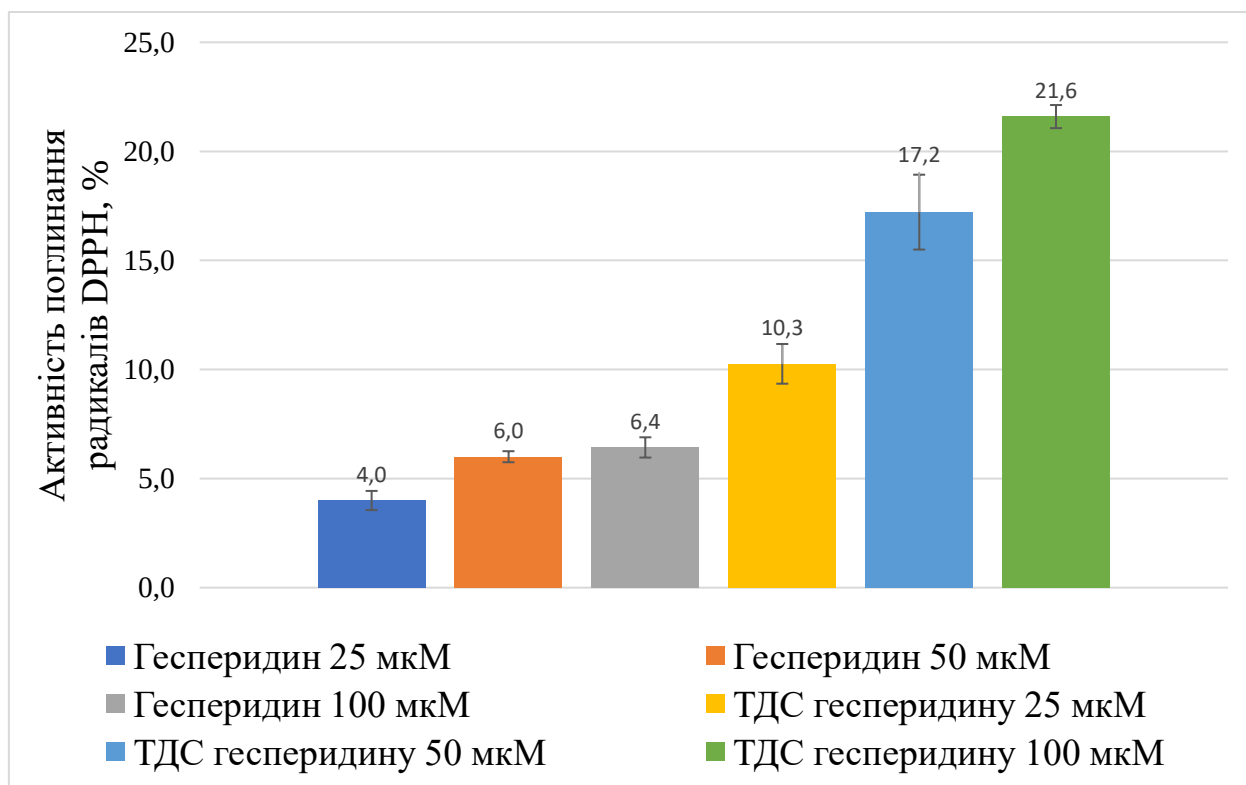


Рисунок 4.11 – Активність поглинання радикалів DPPH гесперидином та ТДС гесперидину у концентраціях 25, 50 та 100 мкМ за гесперидином.

Встановлено, що гесперидин проявляє антиоксидантні властивості та поглинає радикали DPPH на $4,0 \pm 0,4\%$; $6,0 \pm 0,3\%$ та $6,4 \pm 0,5\%$ при концентраціях 25, 50 та 100 мкМ відповідно. Проте дослідження антиоксидантних властивостей ТДС гесперидину, показують, що полімерна тверда дисперсна система з гесперидином, отримана методом відцентрового формування волокон, здатна більш значною мірою поглинати радикали DPPH. При концентрації ТДС гесперидину 100 мкМ (за гесперидином) активність

поглинання радикалів DPPH становить $21,6 \pm 0,5\%$, що у 3,4 рази більше, ніж чистого гесперидину такої ж концентрації. Активність поглинання DPPH-радикалів ТДС гесперидину при концентраціях 25 та 50 мкМ у 2,6 та 2,9 разів вища, у порівнянні з чистим гесперидином відповідної концентрації.

За допомогою графіків, що показують залежність активності поглинання радикалів DPPH від концентрації досліджуваних зразків було розраховано напівмаксимальні ефективні концентрації (EC_{50}). Як еталонні сполуки антиоксидантних властивостей (стандарти) використовували аскорбінову кислоту та тролокс (водорозчинний аналог вітаміну Е) у концентраціях 25, 50 та 100 мкМ у системі. Напівмаксимальні ефективні концентрації досліджуваних зразків представлено на рисунку 3.12.

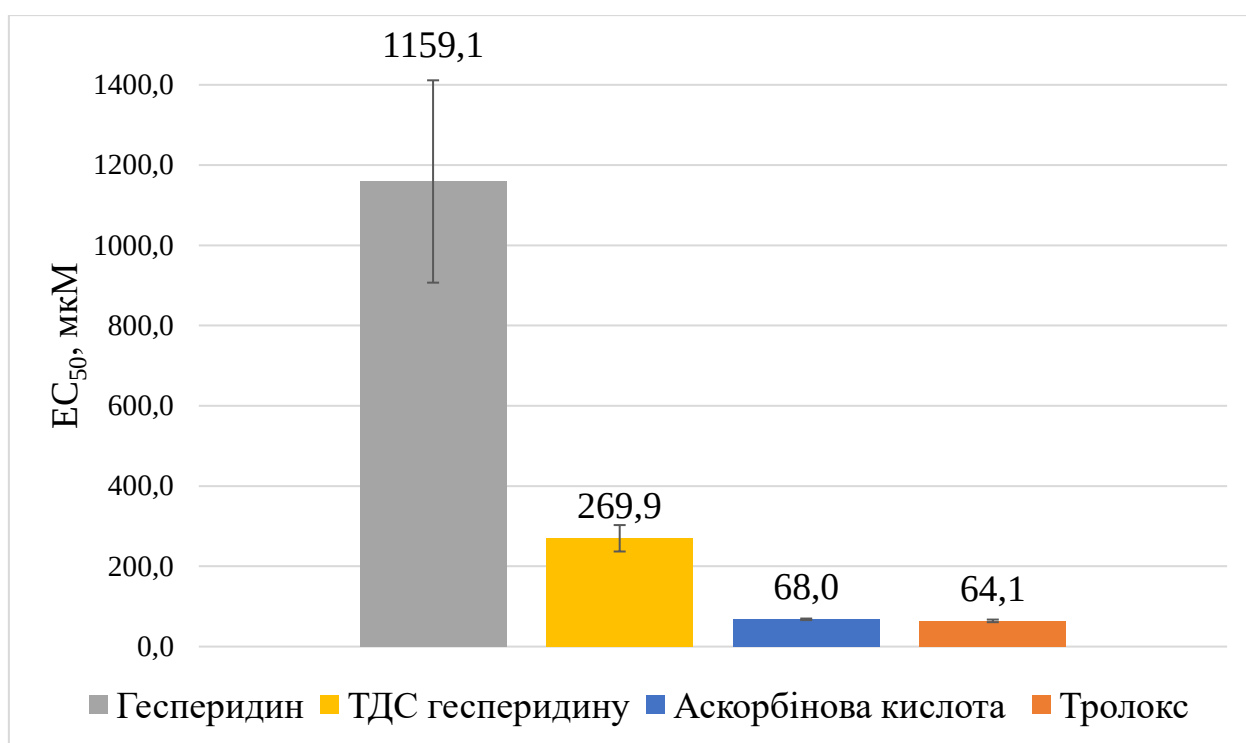


Рисунок 4.12 – Напівмаксимальні ефективні концентрації гесперидину, ТДС гесперидину, аскорбінової кислоти та тролоксу

Встановлено, що напівмаксимальна ефективна концентрація чистого гесперидину становить $1159,1 \pm 252,1$ мкМ. Натомість у ТДС гесперидину у 4,3 рази менша напівмаксимальна ефективна концентрація

$EC_{50}=269,9\pm32,9$ мкМ у порівнянні з чистим гесперидином. Також можна стверджувати, що EC_{50} ТДС гесперидину у 4,3 раза вища у порівнянні з стандартними антиоксидантами, такими як аскорбінова кислота ($EC_{50}=68,0\pm1,9$ мкМ) та тролокс ($EC_{50}=64,1\pm3,2$ мкМ).

Висновки до розділу 4

1. Вперше досліджено вплив високорозчинної відцентрово сформованої ТДС гесперидину на перекисне окиснення ліпідів та білків. Доведено, що ТДС гесперидину є ефективним інгібітором процесу деструкції білків та ліпідів. При цьому встановлено, що з підвищенням концентрації ТДС гесперидину у системі підвищується інгібуюча дія на процеси перекисного окиснення ліпідів та білків, що вказує на дозозалежний антиоксидантний ефект.

2. Встановлено, що полімерна ТДС гесперидину проявляє антиоксидантні властивості також у іншій експериментальній моделі та поглинає радикали DPPH значно ефективніше, ніж чистий гесперидин ($EC_{50(Hesp)}=1159,1\pm252,1$ мкМ; $EC_{50(SDS\ Hesp19)}=269,9\pm32,9$ мкМ).

3. Досліджувана ТДС гесперидину може бути перспективним активним фармацевтичним інгредієнтом для розробки соціально орієнтованих лікарських засобів з антиоксидантними властивостями для лікування та профілактики нейродегенеративних захворювань.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях: [106, 213-216].

РОЗДІЛ 5

ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВИГОТОВЛЕННЯ ПОЛІМЕРНОГО КОМПОЗИЦІЙНОГО МАТЕРІАЛУ МЕТОДОМ ВІДЦЕНТРОВОГО ФОРМУВАННЯ ВОЛОКОН

Розроблення технологічної схеми виробництва твердої дисперсної системи гесперидину методом відцентрового формування волокон, вивчення фармако-технологічних показників отриманого композиційного матеріалу та дослідження його стабільності дасть змогу прискорити розроблення та масштабування нових високоекономічних технологій ТДС важкокорозчинних речовин для хіміко-фармацевтичних виробництв активних фармацевтичних інгредієнтів.

5.1 Результати досліджень стабільності та терміну придатності твердої дисперсної системи гесперидину

До початку випробувань та у точках контролю через 3 та 6 місяців реєстрували FTIR-спектри відцентрово сформованої твердої дисперсної системи гесперидину, а тоді оцінювали зміни у характеристичних смугах поглинання з врахуванням значень частот максимумів поглинання, форми та інтенсивності смуг і співставляли їх з відповідними характеристичними елементами у спектрах досліджуваних зразків (рисунок 5.1).

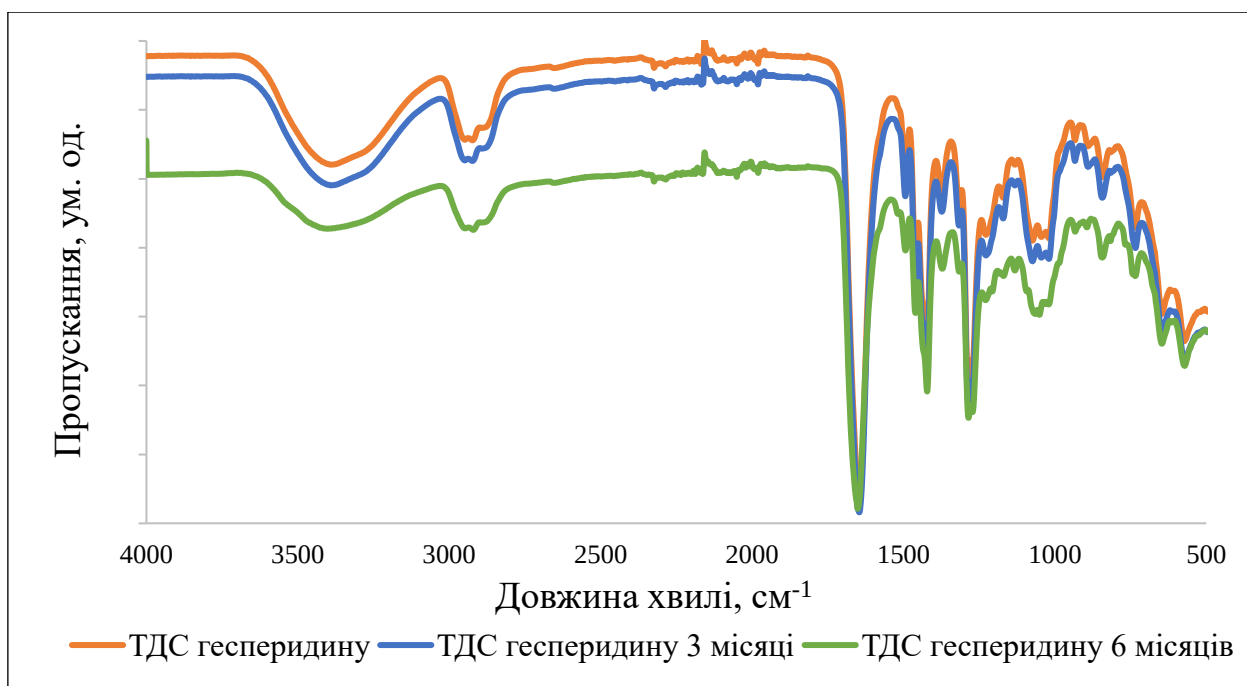


Рисунок 5.1 – FTIR-спектри твердої дисперсної системи гесперидину до початку випробування та у точках контролю через 3 та 6 місяців [219]

Згідно графічних даних, представлених на рисунку 5.1, можна стверджувати, що у FTIR-спектрі твердої дисперсної системи гесперидину через 3 місяці не спостерігається жодних змін. Однак через 6 місяців випробування смуга поглинання у діапазоні $3500\text{--}3000\text{ см}^{-1}$, має дещо меншу площу у порівнянні із даними отриманими до початку випробування та через 3 місяці, однак максимум поглинання не зазнає змін. Це може свідчити про незначне руйнування водневих зв'язків. Інші характеристичні смуги не мають відмінностей [219]. Максимуми характеристичних смуг поглинання твердої дисперсної системи гесперидину до початку випробування та у точках контролю через 3 та 6 місяців представлено у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1 – Максимуми характеристичних смуг поглинання твердої дисперсної системи гесперидину до початку випробувань та в точках контролю через 3 та 6 місяців [219]

Назва групи	Частота максимуму, см^{-1}		
	До випробування	Через 3 місяці	Через 6 місяців
–O–H	3390	3389	3386
Валентні –C–H	2923	2922	2922
–C=O	1651	1651	1651
Деформаційні –C–H	1461, 1421	1461, 1421	1461, 1421
–C–N	1286	1285	1285
–C–O	1073	1074	1074
Позаплощинні –O–H	733, 645, 572	733, 646, 572	733, 646, 572

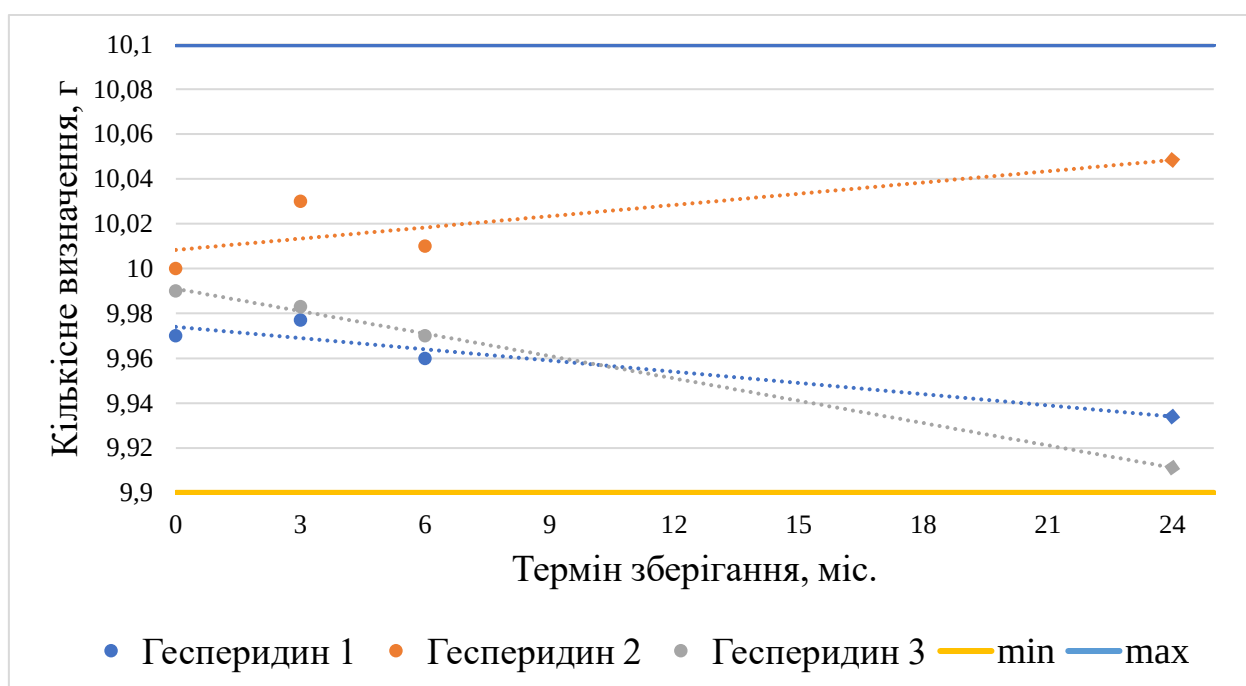
Отже, згідно отриманих даних та їх порівняльного аналізу, встановлено, що упродовж усього терміну випробування відсутні істотні відмінності у смугах поглинання досліджуваних зразків, тому можна зробити висновок, що виготовлена методом відцентрового формування тверда дисперсна система гесперидину та усі її компоненти являють хімічно сумісними та стабільними у досліджених умовах [219].

Для визначення терміну придатності твердої дисперсної системи гесперидину виконано аналіз результатів визначення кількісного вмісту АФІ в умовах прискореного дослідження для трьох дослідно-лабораторних серій, результати дослідження яких наведено в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2 – Результати кількісного визначення АФІ в ТДС до початку випробувань та в точках контролю через 3 та 6 місяців [219]

Період вивчення	Кількісний вміст АФІ гесперидину в 100 г ТДС, г
	<i>Критерій прийнятності (від 9,90 г до 10,10 г)</i>
0 точка	9,99±0,02
3 місяці	10,00±0,03
6 місяців	9,98±0,03

Для підтвердження можливості встановлення терміну придатності ТДС гесперидину, здійснено статистичне оброблення даних і екстраполяцію за межі періоду прискорених випробувань [220]. На рисунку 5.2 наведено екстраполяцію експериментальних даних визначення кількісного вмісту гесперидину в ТДС в умовах прискорених випробувань.



● експериментальні дані вмісту діючої речовини;

— нижня і верхня границя критерію прийнятності.

Рисунок 5.2 – Екстраполяція експериментальних даних визначення вмісту діючої речовини гесперидину в ТДС в умовах прискорених випробувань [219]

Дані екстраполяції досліджень стабільності за період 6 місяців свідчать про те, що на момент зберігання 24 місяця (2 роки) кількісний вміст АФІ гесперидину в ТДС буде знаходитиметься в межах критерію прийнятності [220].

Грунтуючись на результатах комплексних досліджень випробувань щодо стабільності ТДС гесперидину в умовах прискорених випробувань протягом 6 місяців за температури 40 ± 2 °C та відносної вологості $75 \pm 5\%$ можна стверджувати, що умовний термін придатності розробленого полімерного композиційного матеріалу гесперидину становить 2 роки [219].

5.2 Фармако-технологічні показники твердої дисперсної системи гесперидину

До основних фармако-технологічних характеристик порошкоподібних лікарських субстанцій належать: втрата в масі при висушуванні, насипний об'єм, насипний об'єм після усадки, насипна густина, насипна густина після усадки, показник стисливості, коефіцієнт Гауснера, текучість. Результати досліджень фармако-технологічних показників полімерної твердої дисперсної системи гесперидину наведено у таблиці 5.3

Таблиця 5.3 – Фармако-технологічні показники ТДС гесперидину [219]

Показники, які вивчали	Одиниці вимірювання	Показники ТДС гесперидину
Втрата в масі при висушуванні (вологість)	%	$2,18 \pm 0,09$
Насипний об'єм, V_0	мл	230 ± 2
Насипний об'єм після усадки, V_{10}	мл	220 ± 2
Насипний об'єм після усадки, V_{500}	мл	197 ± 3
Насипний об'єм після усадки, V_{1250}	мл	196 ± 2
Насипна густина, $\rho_{(bulk)}$	г/мл	$0,435 \pm 0,004$

Продовження таблиці 5.3

Насипна густина після усадки, $\rho_{(\text{tapped})}$ (V_{1250})	г/мл	0,510±0,005
Показник стисливості	%	15±1
Коефіцієнт Гауснера		1,17±0,01
Текучість за коефіцієнтом Гауснера		Хороша [221]

Отримані результати свідчать про те, що для розробки лікарських засобів у формі порошку на основі цієї ТДС немає потреби у введенні допоміжних речовин з метою покращення фармако-технологічних властивостей.

Таким чином, полімерну ТДС гесперидину, яку отримано з використанням методу відцентрового формування волокон, можна вважати прийнятною для впровадження у автоматизоване виробництво відповідно до показників, які представлено у таблиці 5.3. За визначеними фармако-технологічними показниками буде здійснюватися контроль готової продукції полімерного композиційного матеріалу гесперидину, отриманого методом відцентрового формування волокон.

5.3 Технологічна схема виготовлення полімерного композиційного матеріалу гесперидину методом відцентрового формування волокон

Розроблено технологічну схему одержання полімерного композиційного матеріалу гесперидину у вигляді твердих дисперсних систем методом відцентрового формування волокон. Для візуалізації технологічного процесу на рисунку 5.3 наведено схему одержання ТДС гесперидину методом відцентрового формування волокон.

На технологічній схемі відображено:

- послідовність стадій із позначенням стадій, що є критичними (сірим кольором);
- параметри, які контролюються на кожній із стадій;
- вихідна сировина та матеріали для пакування.

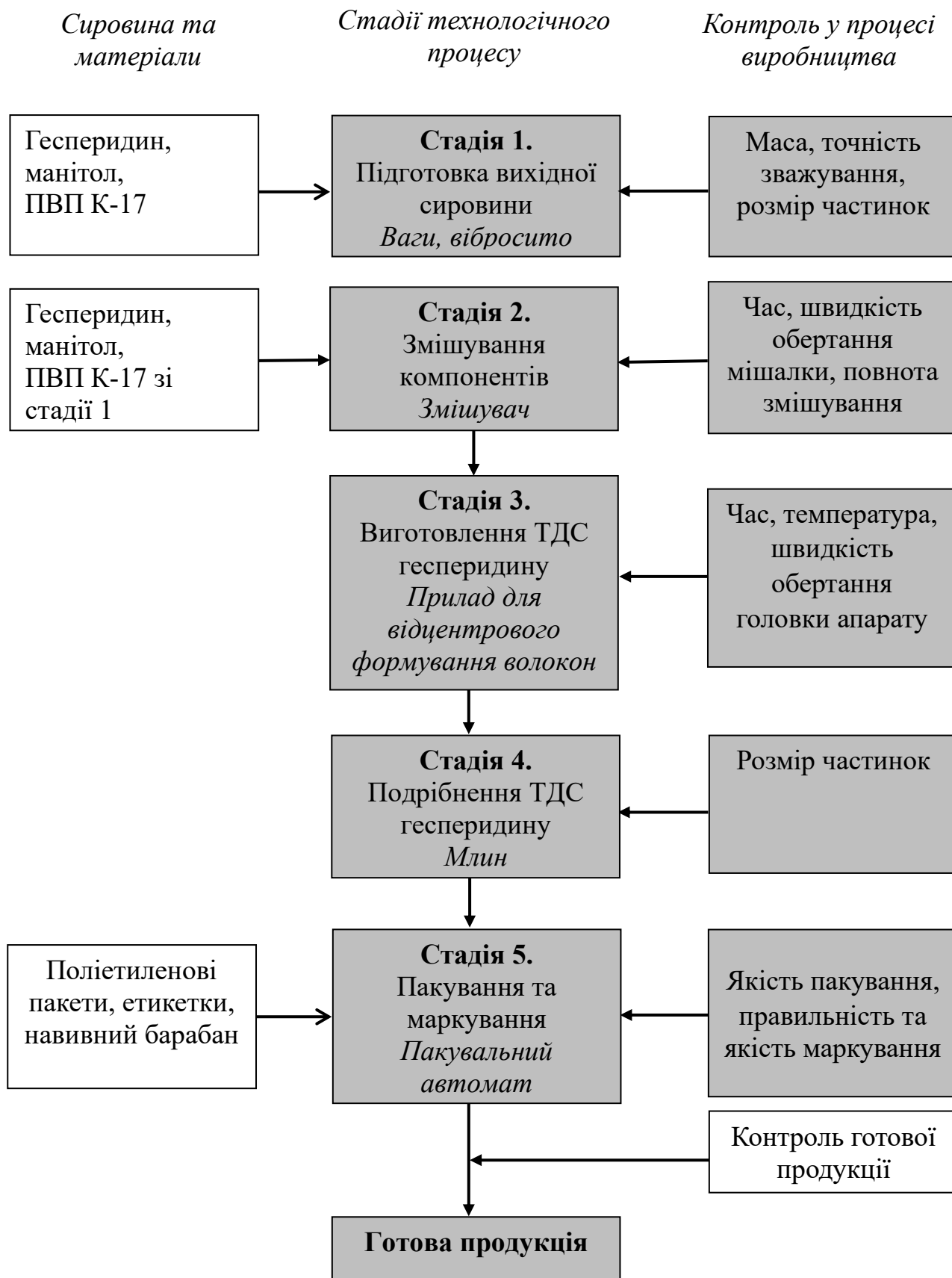


Рисунок 5.3 – Технологічна схема одержання ТДС гесперидину методом відцентрового формування волокон [219]

Згідно розробленої технологічної схеми запропонований технологічний процес з п'яти стадій, кожна з яких детально описана нижче.

Стадія 1. Підготовка вихідної сировини.

АФІ та допоміжні речовини просіюються за допомогою вібросита, для однорідності фракції.

Активний фармацевтичний інгредієнт гесперидин, який відповідає показникам якості, зважується на електронних вагах.

Допоміжна сировина, яка відповідає показникам якості, зважується на електронних вагах.

Проводиться зважування компонентів відповідно до кількості, розрахованої на одну серію. Після кожного зважування сировини проводиться очищення електронних ваг [219].

Стадія 2. Змішування компонентів.

На даній стадії технологічного процесу необхідно отримати однорідну масу шляхом змішування всіх компонентів. Головним параметром є однорідність суміші, а саме однакове співвідношення усіх складових в будь-якій частині суміші. У змішувач порціями завантажується ПВП К-17, манітол та гесперидин. Першим завантажується компонент, якого найбільше за масою в суміші, тобто ПВП К-17. Суміш перемішується протягом 20 хвилин при кімнатній температурі [219].

Стадія 3. Виготовлення ТДС гесперидину.

Для виготовлення полімерних ТДС у вигляді мікрОВОЛОКОН використовується установка відцентрового формування ВОЛОКОН. Нагрівальний елемент налаштований на температуру 175 ± 5 °C. Суміш компонентів зі стадії 2 завантажується в попередньо нагріту обертову головку установки, яка обертається з фіксованою швидкістю 2400 об/хв. Розплавлена маса за допомогою відцентрової сили проходить через фільтри діаметром 0,8

мм та відразу охолоджується до кімнатної температури. Після викиду розплавленої суміші, розтягування та негайного охолодження у повітрі утворюються тонкі волокна, які збираються в прийомній колекторній чаші діаметром 50 см. Під час виготовлення контролюється температура нагрівального приладу та швидкість обертання головки апарату [219].

Стадія 4. Подрібнення полімерної ТДС гесперидину.

Отримані волокна ТДС подрібнюються млином до отримання однорідної суміші з однаковим розміром частинок [219].

Стадія 5. Пакування та маркування.

Подрібнена ТДС гесперидину фасується в первину упаковку, а саме поліетиленові пакети з етикетками, на яких вказані назва, концентрація, серія та дата. Пакети пакуються у вторинну упаковку, а саме у навивні картонні барабани. Параметрами, що контролюються, є якість пакування, герметичність та правильність маркування.

Критичними стадіями для якості ТДС гесперидину є усі стадії технологічного процесу [219].

Контроль готової продукції.

На фінальному етапі обов'язково здійснюється контроль готової продукції за наступними показниками якості: опис, втрата в масі при висушуванні, кількісний вміст гесперидину, насипний об'єм. Критерій прийнятності цих показників для ТДС гесперидину наведено в таблиці 5.4.

Таблиця 5.4 – Контрольні показники якості ТДС гесперидину [219]

Назва параметра	Критерій прийнятності параметра
Опис	Порошок світло-коричневого кольору з сіруватим відтінком
Втрата в масі при висушуванні	$2,00 \pm 0,30$ %
Однорідність вмісту діючої речовини гесперидину	9,90 г – 10,10 г на 100 г ТДС
Насипна густина	від 0,42 г/мл до 0,45 г/мл
Насипна густина після усадки	від 0,50 г/мл до 0,52 г/мл
Показник стисливості	15 ± 3 %
Коефіцієнт Гауснера	від 1,15 до 1,20

Отже, розроблено основи технології полімерного композиційного матеріалу гесперидину у вигляді твердих дисперсних систем методом відцентрового формування волокон, яка може бути реалізована на сучасних хіміко-фармацевтичних виробництвах. Розроблена технологія високорозчинної форми гесперидину дозволить розширити вітчизняний ринок ефективних соціально орієнтованих лікарських засобів [219].

5.4 Підбір основного обладнання технологічного процесу виготовлення ТДС гесперидину

Виробництво полімерної твердої дисперсної системи гесперидину складається з таких основних стадій:

1. Підготовка сировини (вібросито S-350 фірми «DGM PHARMA APPARATE», Швейцарія).
2. Змішування компонентів ТДС (змішувач CYCLOPS MIDI фірми «IMA», Італія).

3. Виготовлення полімерних волокон ТДС гесперидину (прилад ротаційного струменевого прядіння Fiber Engine FX 2200 виробництва «FibeRio Technology Corporation», США).

4. Подрібнення ТДС гесперидину (подрібнювач NC-30C фірми «PILLMANN», КНР).

Специфікація запропонованого обладнання.

Під час виробництва полімерної ТДС гесперидину, окрім основного запропонованого обладнання, використовується наступне, допоміжне: ваги електронні, збірники, пакувальний стіл.

Нижче наводиться опис та специфікація основного виробничого обладнання:

1. Вібросито S-350 (DGM PHARMA APPARATE), Швейцарія. Призначення: для просіювання порошкоподібних матеріалів.

Опис конструкції: вібросито, оснащене ситами з розміром отворів (0,17×0,17 мм) та (0,21×0,21 мм). Збирання та розбирання сита для санітарної обробки здійснюється без застосування допоміжних інструментів. Попадання змазувальної речовини в продукт виключене. Наявність поворотних колес забезпечує легке переміщення. Можливе встановлення сит з іншими розмірами отворів. Технічні характеристики наведені в таблиці 5.5.

Принцип дії: створення за допомогою ексцентрика центробіжної сили, під впливом якої відбувається просіювання порошку, який переміщається по ситам зверху вниз.

Відповідність GMP – відповідає вимогам GMP.

Таблиця 5.5 – Технічні характеристики вібросита S-350

Продуктивність, кг/год	40-500
Напруга живлення, В	380
Потужність електродвигуна, кВт	0,55
Габаритні розміри В×Ш×Г, мм	1060×540×540
Маса, кг	100

2. Змішувач CYCLOPS MIDI (ІМА, Італія).

Бункерний барабанний змішувач для змішування та гомогенізації порошків і гранул для фармацевтичної, харчової та хімічної промисловості.

Призначення: для рівномірного змішування компонентів ТДС (гесперидину, манітолу, ПВП К-17).

Відповідність GMP: машина може бути встановлена наскрізь через стіну для забезпечення найвищого рівня GMP конфігурації та економії місця в зоні обробки.

Особливості конструкції. Висока продуктивність забезпечується використанням герметично закритих контейнерів IBC (Intermediate Bulk Container – проміжних контейнерів для сипучих продуктів). Різні продукти можна змішувати без ризиків перехресної контамінації. «Trigon System» для повного блокування контейнерів і змішування великої серії бункерів без додаткового обладнання. Подвійний нахил змішування, з віссю обертання, нахиленою також у вертикальній площині, для продуктів, що важко змішуються. Технічні характеристики наведені в таблиці 5.6.

Таблиця 5.6 – Технічні характеристики змішувача CYCLOPS MIDI[222]

Ємність стандартної тари, л	300-600
Рекомендований коефіцієнт наповнення, %	30-75
Максимальне робоче навантаження: бункер + продукт, кг	600
Швидкість обертання, об/хв	4-20
Блок живлення	400 В, 50 Гц, 3 фази змінного струму
Максимальна споживана електроенергія, кВт	11
Вага порожньої машини, кг	2300
Вага машини з повним навантаженням, кг	3000
Розміри В×Ш×Г, мм	2800×1300×2805

3. Прилад ротаційного струменевого прядіння Fiber Engine FX 2200 (FibeRio Technology Corporation», США).

Прилад ротаційно-струменевого прядіння складається з обертової фільтри, що приводиться в дію електродвигуном, резервуара для зберігання полімерної суміші, яка може знаходитися у формі розчину або розплаву, колектора для «уловлювання» волокон після того, як вони закручуються і розтягуються у повітряних вихорах, коли виходять з фільтри за рахунок відцентрової сили. Колектор може мати різні форми, але найпоширенішим є радіальний масив вертикальних колекторних прутків. Прилад налаштовується на діаметр колектора 1,1 м (FX1100) або 2,2 м (FX2200), що забезпечує продуктивність до 200 г/хв і довжину волокна до 200 м/хв [63]. Зовнішній вигляд приладу наведено на рисунку 5.4.



Рисунок 5.4 – Зовнішній вигляд Fiber Engine FX

4. Подрібнювач NC-30C (PILLMANN, КНР).

Принцип роботи високопродуктивної та надійної машини подрібнення PILLMANN NC-30C полягає в наступному: після завантаження в бункер сировина потрапляє між статором та ротором, що обертається з високою

швидкістю. Сировина перетворюється на порошок, розмір якого регулюється змінними ситами. Подрібнення здійснюється за допомогою методів бурління, різання, розтирання, а також за допомогою зіштовхування часток різного розміру. Всі робочі частини виготовлені із нержавіючої сталі високої якості. Машина оснащена швидкорозбірною камерою фільтрів (4 шт., із спеціальної тканини з антистатичними властивостями) з періодичним продуванням стисненим повітрям.

Відповідність GMP – відповідає вимогам GMP.

5.5 Аналіз ризиків для якості при виробництві ТДС гесперидину

Управління ризиками для якості – це систематичний процес для загального оцінювання, контролювання, інформування та огляду ризиків для якості продукту протягом життєвого циклу. Засновуючись на попередніх знаннях та вихідних експериментальних даних, інструменти загального оцінювання ризиків можуть бути використані для виявлення і класифікації параметрів (наприклад, процес, обладнання, вхідні матеріали), які потенційно можуть вплинути на якість продукції. Ефективний підхід до управління ризиками для якості може у подальшому гарантувати високу якість продукції шляхом встановлення превентивних заходів для ідентифікації та контролю можливих питань щодо якості у ході виробництва [223].

Аналіз ризиків поділяють на два види: кількісний та якісний. Кількісний аналіз ризиків повинен дати можливість визначити число та розміри окремих ризиків і ризику проекту в цілому. Якісний аналіз визначає фактори, межі та види ризиків. Деякими з простих засобів, що широко застосовуються для структурування управління ризиками шляхом упорядкування даних та для сприяння прийняттю рішень, є:

- блок-схеми;
- контрольні карти;
- складання карти процесу;

- причинно-наслідкова діаграма (діаграма Ішикави) або діаграма «риб'яча кістка».

Для систематизації і полегшення розуміння взаємозв'язків причин і наслідків, що можуть вплинути на якість ТДС гесперидину, була розроблена причинно-наслідкова діаграма Ішикави (Рис. 5.5) – один з семи основних інструментів вимірювання, оцінювання, контролю та покращення якості виробничих процесів. Вона, як і більшість інструментів якості, є хорошим засобом візуалізації та систематичної організації знань. Така діаграма показує ключові взаємозв'язки між різними факторами та дозволяє оцінити ризик кожного з них на якість продукту.



Рисунок 5.5 – Причинно-наслідкова діаграма Ішикави для оцінки ризиків під час процесу виробництва ТДС гесперидину

В таблиці 5.6 представлено перелік ризиків при виробництві ТДС гесперидину та їхній аналіз.

Таблиця 5.6 – Аналіз ризиків для якості при виробництві ТДС
гесперидину

Об'єкт	Відхилення	Наслідки	Управління ризиком	Дії щодо зменшення ризиків
1	2	3	4	5
Сировина та матеріали				
Гесперидин	Невідповідність щодо специфікації вхідного контролю, хоча б за одним показником	Не використовується у виробництві	Не допустити використання АФІ без дозволу на виробництво	Підбір постачальників. Розробка специфікації на вхідний контроль сировини.
ПВП К-17	Невідповідність щодо специфікації вхідного контролю, хоча б за одним показником	Не використовується у виробництві	Контроль використання з дозволом на виробництво. Вивчення стабільності ТДС	Підбір постачальників. Вивчення стабільності ТДС протягом терміну зберігання з додаванням одного року
Манітол	Невідповідність щодо специфікації вхідного контролю, хоча б за одним показником	Не використовується у виробництві	Контроль використання з дозволом на виробництво. Вивчення стабільності ТДС	Підбір постачальників. Вивчення стабільності ТДС протягом терміну зберігання з додаванням одного року

Продовження таблиці 5.6

1	2	3	4	5
Первинна упаковка	Тип та розмір упаковки не є оптимальним	Зниження якості ТДС в процесі зберігання	Оптимальний підбір первинного пакування. Контроль якості процесу фасування	Вивчення стабільності ТДС у первинному пакуванні протягом терміну зберігання з додаванням одного року
Технологічний процес				
Технологічний процес	Невідповідна послідовність дій	Неналежне проведення технологічного процесу. Зниження показників якості ТДС	Контроль послідовності дій, технологічних процесів, забезпечення відповідних технологічних параметрів	Розроблення технологічних інструкцій, СОП. Проведення технологічного процесу відповідно до технологічної інструкції, СОП. Дотримання технологічних параметрів в процесі виробництва. Контроль параметрів технологічних процесу, їх оцінка та аналіз
	Невідповідність технологічних параметрів			
	Відсутність контролю технологічних параметрів			

Продовження таблиці 5.6

1	2	3	4	5
Обладнання	Неготовність до експлуатації	Неможливість проведення технологічного процесу у заданому режимі	Контроль підготовки обладнання до початку технологічного процесу	Порядок та контроль підготовки обладнання відповідно до інструкції з експлуатації
	Невідповідність у функціонуванні	Невідповідність параметрів проведення технологічного процесу. Зниження якості ТДС гесперидину	Проведення перевірки функціонування відповідно до графіка, налаштування обладнання	Перевірка роботи обладнання відповідно графіка. Систематична повірка КВПіА. Виконання вимог інструкцій з підготовки та експлуатації та інструкцій щодо дій при виникненні відхилень
Персонал	Неспроможність персоналу правильно провести процес	Неналежне проведення технологічного процесу. Зниження показників якості ТДС	Навчання персоналу	Виконання послідовності дій зазначених в технологічній інструкції та СОП. Контроль дій персоналу під час проведення технологічного процесу

Продовження таблиці 5.6

1	2	3	4	5
Випробування	Неправильний відбір проб і випробування	Невідповідність результатів випробувань критеріям прийнятності	Розробка методик випробувань, специфікацій параметрів випробувань з критеріями прийнятності	Валідація методик контролю ТДС гесперидину. Належне проведення випробувань показників якості відповідно до специфікацій. Контроль та аналіз результатів випробувань
Приміщення	Неготовність до технологічного процесу	Неможливість проведення технологічного процесу у заданому режимі	Контроль підготовки приміщення до початку технологічного процесу	Порядок та контроль підготовки приміщень відповідно до технологічних інструкцій

Аналіз ризиків для якості проведено для визначення критичних параметрів процесу виготовлення ТДС гесперидину для забезпечення належної якості готової продукції.

Висновки до розділу 5

1. Представлено технологічні аспекти виготовлення полімерного композиційного матеріалу у формі ТДС гесперидину на основі методу відцентрового формування волокон, зокрема постадійно описано

технологічний процес, наведено технологічну схему та визначено контрольні показники якості отриманого композиційного матеріалу.

2. Визначено такі основні фармако-технологічні характеристики порошкоподібної твердої дисперсної системи гесперидину, як втрата в масі при висушуванні, насипний об'єм, насипний об'єм після усадки, насипна густина, насипна густина після усадки, показник стисливості, коефіцієнт Гауснера. Встановлено, що за дослідженими фармако-технологічними показниками ТДС гесперидину може бути використана як АФІ для створення порошкових лікарських форм без необхідності введення допоміжних речовин.

3. Проведено комплексні випробування стабільності досліджуваних зразків ТДС гесперидину в умовах прискорених випробувань протягом 6 місяців. Встановлено, що розроблений полімерний композиційний матеріал являється стабільними у досліджених умовах, а прогнозований термін його придатності становить 2 роки.

4. Розроблена технологія полімерного композиційного матеріалу гесперидину у вигляді ТДС на основі методу відцентрового формування волокон може бути реалізована на сучасних хіміко-фармацевтичних виробництвах. Підібрано основне технологічне обладнання. Високорозчинна відцентрово сформована ТДС гесперидину на основі ПВП К-17 та манітолу дозволяє розширити технологічну базу створення ефективних АФІ антиоксидантної дії із вмістом гесперидину та сприяє виведенню на фармацевтичний ринок соціально орієнтованих лікарських засобів на їхній основі.

5. Проведено аналіз ризиків для якості при виробництві ТДС гесперидину та розроблено причинно-наслідкову діаграму Ішикави для визначення критичних точок процесу виготовлення готової продукції з метою забезпечення належної якості готової продукції при промисловому виробництві.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях: [219].

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі вирішено важливу науково-технічну задачу розроблення технології полімерних твердих дисперсних систем фармацевтичного призначення з активним фармацевтичним інгредієнтом гесперидином із використанням метода відцентрового формування волокон. При цьому отримано наступні результати:

1. Вперше розроблено лабораторну технологію твердих дисперсних систем гесперидину на основі методу відцентрового формування волокон. При цьому встановлено, що такі фактори, як молекулярна маса ПВП, додавання манітолу або сахарози та склад композицій мають значний вплив на вихід твердих дисперсних систем гесперидину у формі волокон та на розчинність флавоноїду.

2. Розроблено та валідовано спектрофотометричну методику кількісного визначення гесперидину у складі полімерного композиційного матеріалу, отриманого методом відцентрового формування волокон. Доведено, що за такими валідаційними характеристиками, як лінійність ($R^2=0,997$), прецизійність, специфічність та стабільність досліджуваної системи запропонована методика валідна.

3. Вперше встановлено, що у складі полімерної ТДС на основі гесперидину, ПВП К-17 та манітолу у відсотковому співвідношенні 10:80:10, отриманої методом відцентрового формування волокон, розчинність флавоноїда у воді вища у 170,7 раза порівняно з розчинністю гесперидину як індивідуальної речовини, а середній діаметр мікрОВОЛОКОН цієї твердої дисперсної системи становить $4,9 \pm 2,1$ мкм.

4. Встановлено перехід гесперидину у аморфний стан у складі твердих дисперсних систем, створених з використанням методу відцентрового формування волокон, що підтверджено результатами DSC та PXRD. Доведено, що взаємодія між гесперидином, ПВП та манітолом або сахарозою відбувається за рахунок утворення міжмолекулярних водневих зв'язків, про що свідчать результати, отримані методом FTIR спектроскопії.

5. Доведено, що профілі розчинення *in vitro* гесперидину у всіх зразках відцентрово сформованих твердих дисперсних систем є кращими у порівнянні з чистою сполукою та демонструють швидке вивільнення АФІ із розроблених композитів. Ступінь розчинення гесперидину у чотирьох зразків ТДС у буферному середовищі з рН 1,2 становить від 31% до 58%; у середовищі з рН 4,5 від 55% до 89%; а у середовищі з рН 6,8 ступінь розчинення гесперидину становить від 18% до 59% в залежності від композиції ТДС, натомість ступінь розчинення чистого гесперидину в усіх середовищах – від 5% до 7%.

6. Вперше встановлено інгібуючий вплив високорозчинної ТДС гесперидину на перекисне окиснення ліпідів та білків сироватки крові людини та підтверджено дозозалежний антиоксидантний ефект. Також доведено, що полімерна відцентрово сформована ТДС гесперидину поглинає радикали DPPH значно ефективніше, ніж чистий гесперидин ($EC_{50(Hesp)}=1159,1\pm252,1$ мкМ; $EC_{50(SDS\ Hesp19)}=269,9\pm32,9$ мкМ).

7. Встановлено, що розроблений полімерний композиційний матеріал у формі високорозчинної відцентрово сформованої ТДС гесперидину на основі ПВП К-17 та манітолу являється стабільним в умовах прискорених випробувань при температурі 40 °С та відносної вологості 75% протягом 6 місяців, а прогнозований термін його придатності становить 2 роки.

8. Встановлено основні фармако-технологічні характеристики порошкоподібної твердої дисперсної системи гесперидину на основі ПВП К-17 та манітолу: втрата в масі при висушуванні, насипний об'єм, насипний об'єм після усадки, насипна густина, насипна густина після усадки, показник стисливості, коефіцієнт Гауснера ($1,17\pm0,01$). Результати дослідження підтверджують можливість використання ТДС гесперидину як активного фармацевтичного інгредієнта для створення лікарських засобів у формі порошку без потреби у введенні допоміжних компонентів до їхнього складу.

9. Вперше розроблено промислово-дослідну технологію полімерного композиційного матеріалу у вигляді твердої дисперсної системи

гесперидину із використанням метода відцентрового формування волокон, яка може бути реалізована на сучасних хіміко-фармацевтичних виробництвах. Постадійно описано технологічний процес, підібрано основне обладнання, наведено технологічну схему та контрольні характеристики якості отриманого композиційного матеріалу. Розроблені технологічні аспекти можуть бути використані під час трансферу лабораторної технології до промислово-дослідного рівня масштабування, що сприятиме забезпеченню контролю відтворюваності процесу та стабільності властивостей продукції.

10. Виконано аналіз ризиків для якості та визначено критичні параметри процесу виготовлення ТДС гесперидину з метою забезпечення належної якості готової продукції. Розроблена високорозчинна відцентрово сформована ТДС гесперидину дозволяє розширити технологічну базу створення ефективних активних фармацевтичних інгредієнтів антиоксидантної дії із вмістом флавоноїда гесперидину та сприяє виведенню на фармацевтичний ринок соціально орієнтованих лікарських засобів на їхній основі.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Namazi, H. (2017). Polymers in our daily life. *BioImpacts : BI*, 7(2), 73–74. <https://doi.org/10.15171/bi.2017.09>
2. Khah, H. M., & Soleimani, O. (2023). Properties and applications of polymers: A mini review. *Journal of Chemical Reviews*, 5, 204-220. <https://doi.org/10.22034/jcr.2023.383915.1213>
3. Šoljić Jerbić, I. (2017). Application of Polymers in Pharmaceutical Industry. *Kemija u industriji*, 66 (9-10), 505-518. <https://doi.org/10.15255/KUI.2016.036>
4. Kachan, R. V., Bessarabov, V. I., Kuzmina, G. I., Lisovyi, V. M. (2024). Simulation of the application of polymer composite materials with fungicidal action for the prevention and treatment of onychomycosis. *Journal of Chemistry and Technologies*, 32(3), 706-717. <https://doi.org/10.15421/jchemtech.v32i3.305932>
5. Liechty, W. B., Kryscio, D. R., Slaughter, B. V., & Peppas, N. A. (2010). Polymers for drug delivery systems. *Annual review of chemical and biomolecular engineering*, 1, 149–173. <https://doi.org/10.1146/annurev-chembioeng-073009-100847>
6. Sowjanya, M., Debnath, S., Lavanya, P., Thejovathi, R., & Babu, M. N. (2017). Polymers used in the designing of controlled drug delivery system. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 10(3), 903-912. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2017.00168.8>
7. Srivastava, A., Yadav, T., Sharma, S., Nayak, A., Kumari, A. A., & Mishra, N. (2015). Polymers in drug delivery. *Journal of Biosciences and Medicines*, 4(1), 69-84. <https://doi.org/10.4236/jbm.2016.41009>
8. Nyamweya, N. N. (2021). Applications of polymer blends in drug delivery. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7, 1-15. <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00167-2>

9. Singh, N., Tiwari, A., Kesharwani, R., & Patel, D. K. (2016). Pharmaceutical polymer in drug delivery: a review. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 9(7), 982-994. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2016.00188.8>
10. Mutalabisin, M. F., Chatterjee, B., & Jaffri, J. M. (2018). PH responsive polymers in drug delivery. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 11(11), 5115-5122. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2018.00934.4>
11. Laffleur, F. (2014). Mucoadhesive polymers for buccal drug delivery. *Drug development and industrial pharmacy*, 40(5), 591-598. <https://doi.org/10.3109/03639045.2014.892959>
12. Isreb, M., Chalkia, M., Gough, T., Forbes, R. T., & Timmins, P. (2022). A combined rheological and thermomechanical analysis approach for the assessment of pharmaceutical polymer blends. *Polymers*, 14(17), 3527. <https://doi.org/10.3390/polym14173527>
13. Alqahtani, M. S., Kazi, M., Alsenaidy, M. A., & Ahmad, M. Z. (2021). Advances in Oral Drug Delivery. *Frontiers in pharmacology*, 12, 618411. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.618411>
14. Bhalani, D. V., Nutan, B., Kumar, A., & Singh Chandel, A. K. (2022). Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics. *Biomedicines*, 10(9), 2055. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092055>
15. Kumari, L., Choudhari, Y., Patel, P., Gupta, G. D., Singh, D., Rosenholm, J. M., Bansal, K. K., & Kurmi, B. D. (2023). Advancement in Solubilization Approaches: A Step towards Bioavailability Enhancement of Poorly Soluble Drugs. *Life (Basel, Switzerland)*, 13(5), 1099. <https://doi.org/10.3390/life13051099>
16. Cavanagh, K. L., Maheshwari, C., & Rodríguez-Hornedo, N. (2018). Understanding the Differences Between Cocrystal and Salt Aqueous Solubilities. *Journal of pharmaceutical sciences*, 107(1), 113–120. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.10.033>
17. Leleux, J., & Williams, R. O., 3rd (2014). Recent advancements in mechanical reduction methods: particulate systems. *Drug development and*

industrial pharmacy, 40(3), 289–300.
<https://doi.org/10.3109/03639045.2013.828217>

18. Sanches, B. M. A., & Ferreira, E. I. (2019). Is prodrug design an approach to increase water solubility?. *International journal of pharmaceutics*, 568, 118498.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118498>

19. Brinkmann, J., Exner, L., Luebbert, C., & Sadowski, G. (2020). In-Silico Screening of Lipid-Based Drug Delivery Systems. *Pharmaceutical research*, 37(12), 249. <https://doi.org/10.1007/s11095-020-02955-0>

20. Munnangi, S. R., Youssef, A. A. A., Narala, N., Lakkala, P., Narala, S., Vemula, S. K., & Repka, M. (2023). Drug complexes: Perspective from Academic Research and Pharmaceutical Market. *Pharmaceutical research*, 40(6), 1519–1540.
<https://doi.org/10.1007/s11095-023-03517-w>

21. Patel, K., Shah, S., & Patel, J. (2022). Solid dispersion technology as a formulation strategy for the fabrication of modified release dosage forms: A comprehensive review. *Daru : journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences*, 30(1), 165–189. <https://doi.org/10.1007/s40199-022-00440-0>

22. Alam, M. A., Ali, R., Al-Jenoobi, F. I., & Al-Mohizea, A. M. (2012). Solid dispersions: a strategy for poorly aqueous soluble drugs and technology updates. *Expert opinion on drug delivery*, 9(11), 1419–1440.
<https://doi.org/10.1517/17425247.2012.732064>

23. Antolović, I., Vrabec, J., & Klajmon, M. (2024). COSMOPharm: Drug-Polymer Compatibility of Pharmaceutical Amorphous Solid Dispersions from COSMO-SAC. *Molecular pharmaceutics*, 21(9), 4395–4415.
<https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.4c00342>

24. Huang, Y., Dai, W. G. (2014). Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. *Acta Pharm Sin B.*, 4 (1), 18–25.
<https://doi.org/10.1016/j.apsb.2013.11.001>

25. Кузьміна, Г. І., Лісовий, В. М., Плаван, В. П., Бессарабов, В. І. (2021). Підвищення біодоступності модельного флавоноїду у твердій дисперсній системі з сечовиною. *Львівські хімічні читання – 2021: збірник наукових праць*

XVIII наукової конференції (31 травня – 2 червня 2021 року). Львів: Видавництво від А до Я, 385.

26. Lisovyi, V., Povshedna, I., Danylenko, D., Bessarabov, V., Kuzmina, G. (2020). Increasing of the bioavailability of model flavonoid in solid dispersion system with urea. *Open Readings 2020: 63rd international conference for students of Physics and Natural sciences*. Vilnius : Vilnius University, 553.

27. Van Duong, T., & Van den Mooter, G. (2016). The role of the carrier in the formulation of pharmaceutical solid dispersions. Part I: crystalline and semi-crystalline carriers. *Expert opinion on drug delivery*, 13(11), 1583–1594. <https://doi.org/10.1080/17425247.2016.1198768>

28. Tran, P. H. L., Duan, W., Lee, B. J., & Tran, T. T. D. (2018). Current Designs of Polymer Blends in Solid Dispersions for Improving Drug Bioavailability. *Current drug metabolism*, 19(13), 1111–1118. <https://doi.org/10.2174/1389200219666180628171100>

29. Meng, F., Gala, U., & Chauhan, H. (2015). Classification of solid dispersions: correlation to (i) stability and solubility (ii) preparation and characterization techniques. *Drug development and industrial pharmacy*, 41(9), 1401–1415. <https://doi.org/10.3109/03639045.2015.1018274>

30. Karagianni, A., Kachrimanis, K., & Nikolakakis, I. (2018). Co-Amorphous Solid Dispersions for Solubility and Absorption Improvement of Drugs: Composition, Preparation, Characterization and Formulations for Oral Delivery. *Pharmaceutics*, 10(3), 98. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030098>

31. Kaushik, R., Budhwar, V., & Kaushik, D. (2020). An Overview on Recent Patents and Technologies on Solid Dispersion. *Recent patents on drug delivery & formulation*, 14(1), 63–74. <https://doi.org/10.2174/1872211314666200117094406>

32. Sharma, K., Sahoo, J., Agrawal, S., Kumari, A. (2019). Solid dispersions: A technology for improving bioavailability. *J. Anal. Pharm. Res*, 8, 127-133. <https://doi.org/10.15406/japlr.2019.08.00326>

33. Craig, D. Q. (2002). The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers. *International journal of pharmaceutics*, 231(2), 131-144. [https://doi.org/10.1016/s0378-5173\(01\)00891-2](https://doi.org/10.1016/s0378-5173(01)00891-2)
34. Pandi, P., Bulusu, R., Kommineni, N., Khan, W., & Singh, M. (2020). Amorphous solid dispersions: An update for preparation, characterization, mechanism on bioavailability, stability, regulatory considerations and marketed products. *International journal of pharmaceutics*, 586, 119560. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119560>
35. Bhujbal, S. V., Mitra, B., Jain, U., Gong, Y., Agrawal, A., Karki, S., Taylor, L. S., Kumar, S., & Tony Zhou, Q. (2021). Pharmaceutical amorphous solid dispersion: A review of manufacturing strategies. *Acta pharmaceutica Sinica. B*, 11(8), 2505–2536. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.05.014>
36. Лісовий, В. М., Лижнюк, В. В., Костюк, В. Г., Пащенко, І. О., Смішко, Р. О., Гой, А. М., Повshedна, І. О., Іщенко, О. В., Яременко, В. В., Бессарабов, В. І. (2023). Технології отримання високорозчинних полімерних композиційних матеріалів з активними фармацевтичними інгредієнтами. *Технології та інжиніринг*, 3(14), 26-35. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2023.3.3>
37. Nair, A. R., Lakshman, Y. D., Anand, V. S. K., Sree, K. S. N., Bhat, K., & Dengale, S. J. (2020). Overview of Extensively Employed Polymeric Carriers in Solid Dispersion Technology. *AAPS PharmSciTech*, 21(8), 309. <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01849-z>
38. Dengale, S. J., Grohgan, H., Rades, T., & Löbmann, K. (2016). Recent advances in co-amorphous drug formulations. *Advanced drug delivery reviews*, 100, 116–125. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.12.009>
39. Chegiredy, M., Hanegave, G. K., Lakshman, D., Urazov, A., Sree, K. N., Lewis, S. A., & Dengale, S. J. (2020). The Significance of Utilizing In Vitro Transfer Model and Media Selection to Study the Dissolution Performance of Weak Ionizable Bases: Investigation Using Saquinavir as a Model Drug. *AAPS PharmSciTech*, 21(2), 47. <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1563-0>

40. Hancock, B. C., & Zografi, G. (1994). The relationship between the glass transition temperature and the water content of amorphous pharmaceutical solids. *Pharmaceutical research*, 11(4), 471–477. <https://doi.org/10.1023/a:1018941810744>
41. Marsac, P. J., Li, T., & Taylor, L. S. (2009). Estimation of drug-polymer miscibility and solubility in amorphous solid dispersions using experimentally determined interaction parameters. *Pharmaceutical research*, 26(1), 139–151. <https://doi.org/10.1007/s11095-008-9721-1>
42. Lin, X., Hu, Y., Liu, L., Su, L., Li, N., Yu, J., Tang, B., & Yang, Z. (2018). Physical Stability of Amorphous Solid Dispersions: a Physicochemical Perspective with Thermodynamic, Kinetic and Environmental Aspects. *Pharmaceutical research*, 35(6), 125. <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2408-3>
43. Frank, D. S., & Matzger, A. J. (2019). Effect of Polymer Hydrophobicity on the Stability of Amorphous Solid Dispersions and Supersaturated Solutions of a Hydrophobic Pharmaceutical. *Molecular pharmaceutics*, 16(2), 682–688. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00972>
44. Zhang, J., Guo, M., Luo, M., & Cai, T. (2023). Advances in the development of amorphous solid dispersions: The role of polymeric carriers. *Asian journal of pharmaceutical sciences*, 18(4), 100834. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2023.100834>
45. Van Duong, T., & Van den Mooter, G. (2016). The role of the carrier in the formulation of pharmaceutical solid dispersions. Part II: amorphous carriers. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 13(12), 1681–1694. <https://doi.org/10.1080/17425247.2016.1198769>
46. Бессарабов, В. І., Кузьміна, Г. І., Вахітова, Л. М., Баула, О. П., Василенко, В. Ю., Лісовий, В. М., Ладан, О. С. (2020). Полімерна система доставки активного фармацевтичного інгредієнта флавоноїдної природи. *Advanced Polymer Materials and Technologies: 3rd International Conference*, 14-15 April 2020. Kyiv: KNUTD, 101-103. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/17046>

47. Ященко, К. С., Шевчук, А. І., Лісовий, В. М., Бессарабов, В. І., Здерко, Н. П. (2019). Підвищення біодоступності флавоноїдів. *Наукові розробки молоді на сучасному етапі: тези доповідей XVIII Всеукраїнської наукової конференції молодих учених та студентів, 18-19 квітня 2019 року*. Київ: КНУТД, 592. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/13628>

48. Bessarabov, V. I. Semenkov, I. L., Lisovyi, V. M., Derypara, V. S. (2018). The increased solubility of hesperidin in nanostructure solid dispersion system. *Наука та сучасне фармацевтичне виробництво : VI науково-практична конференція школи молодих науковців ПАТ "Фармак" (1 листопада 2018 р. Київ)*. Київ: Фармак, 23-25.

49. Kharchenko, A., Lisovyi, V., Bessarabov, V., Kovalevska, O., Goy, A., Povshedna, I. (2023). Thermodynamic characteristics of the solid dispersion system of diosmin. *Open Readings 2023 : 66th international conference for students of Physics and Natural sciences*. Vilnius : Vilnius University, 95. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23603>

50. Davis, M. T., Potter, C. B., & Walker, G. M. (2018). Downstream processing of a ternary amorphous solid dispersion: The impacts of spray drying and hot melt extrusion on powder flow, compression and dissolution. *International journal of pharmaceutics*, 544(1), 242–253. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.04.038>

51. Marjuban, S. M. H., Rahman, M., Duza, S. S., Ahmed, M. B., Patel, D. K., Rahman, M. S., & Lozano, K. (2023). Recent Advances in Centrifugal Spinning and Their Applications in Tissue Engineering. *Polymers*, 15(5), 1253. <https://doi.org/10.3390/polym15051253>

52. Duan, X., Chen, Hl. & Guo, C. Polymeric Nanofibers for Drug Delivery Applications: A Recent Review. *J Mater Sci: Mater Med* 33, 78 (2022). <https://doi.org/10.1007/s10856-022-06700-4>

53. Zhang, X., & Lu, Y. (2014). Centrifugal Spinning: An Alternative Approach to Fabricate Nanofibers at High Speed and Low Cost. *Polymer Reviews*, 54(4), 677–701. <https://doi.org/10.1080/15583724.2014.935858>

54. Kase, S., & Matsuo, T. (1965). Studies on melt spinning. I. Fundamental equations on the dynamics of melt spinning. *Journal of Polymer Science Part A: General Papers*, 3(7), 2541-2554. <https://doi.org/10.1002/pol.1965.100030712>
55. Voelker, H., Zettler, H. D., Fath, W., & Berbner, H. (1996). U.S. Patent No. 5,494,616. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office
56. Weitz, R. T., Harnau, L., Rauschenbach, S., Burghard, M., & Kern, K. (2008). Polymer nanofibers via nozzle-free centrifugal spinning. *Nano letters*, 8(4), 1187-1191. <https://doi.org/10.1021/nl080124q>
57. Sarkar, K., Gomez, C., Zambrano, S., Ramirez, M., De Hoyos, E., Vasquez, H., & Lozano, K. (2010). Electrospinning to forcespinning™. *Materials today*, 13(11), 12-14. [https://doi.org/10.1016/S1369-7021\(10\)70199-1](https://doi.org/10.1016/S1369-7021(10)70199-1)
58. Taghavi, S. M., & Larson, R. G. (2014). Regularized thin-fiber model for nanofiber formation by centrifugal spinning. *Physical review. E, Statistical, nonlinear, and soft matter physics*, 89(2), 023011. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.89.023011>
59. Zhang, Z., Liu, K., Li, W., Ji, Q., Xu, Q., Lai, Z., & Ke, C. (2022). Orthogonal Optimization Research on Various Nozzles of High-Speed Centrifugal Spinning. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 10, 884316. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.884316>
60. Brako, F., & Nkwo, M. (2024). Leveraging artificial intelligence for better translation of fibre-based pharmaceutical systems into real-world benefits. *Pharmaceutical Development and Technology*, 29(8), 793–804. <https://doi.org/10.1080/10837450.2024.2395422>
61. Bessarabov, V., **Lisovyi, V.**, Lyzhniuk, V., Kostiuk, V., Smishko, R., Yaremenko, V., Goy, A., Derkach, T., Kuzmina, G., Gureyeva, S. (2025). Development and characterisation of polymeric solid dispersed systems of hesperidin, obtained by centrifugal fibre formation. *Heliyon*, 11(4), e42702. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e42702>
62. Gunther, J., Lengaigne, J., Girard, M., Toupin-Guay, V., Teasdale, J. T., Dubé, M., & Tabiai, I. (2023). A versatile hot melt centrifugal spinning apparatus for

thermoplastic microfibres production. *HardwareX*, 15, e00454. <https://doi.org/10.1016/j.ohx.2023.e00454>

63. Rogalski, J. J., Bastiaansen, C. W. M., & Peijs, T. (2017). Rotary jet spinning review – a potential high yield future for polymer nanofibers. *Nanocomposites*, 3(4), 97–121. <https://doi.org/10.1080/20550324.2017.1393919>

64. Yanilmaz, M., Asiri, A. M., & Zhang, X. (2020). Centrifugally spun porous carbon microfibers as interlayer for Li–S batteries. *Journal of Materials Science*, 55, 3538–3548. <https://doi.org/10.1007/s10853-019-04215-y>

65. Loordhuswamy, A. M., Krishnaswamy, V. R., Korrapati, P. S., Thinakaran, S., & Rengaswami, G. D. (2014). Fabrication of highly aligned fibrous scaffolds for tissue regeneration by centrifugal spinning technology. *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications*, 42, 799–807. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.06.011>

66. Ren, L., Ozisik, R., & Kotha, S. P. (2014). Rapid and efficient fabrication of multilevel structured silica micro-/nanofibers by centrifugal jet spinning. *Journal of colloid and interface science*, 425, 136–142. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2014.03.039>

67. Huttunen, M., & Kellomäki, M. (2011). A simple and high production rate manufacturing method for submicron polymer fibres. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, 5(8), e239–e243. <https://doi.org/10.1002/term.421>

68. Xu, W., Xia, L., Ju, Jg. et al. 2016 Preparation and low-temperature gas-sensing properties of SnO₂ ultra-fine fibers fabricated by a centrifugal spinning process. *J Sol-Gel Sci Technol* 78, 353–364. <https://doi.org/10.1007/s10971-016-3962-y>

69. Zander, N. E. (2015). Formation of melt and solution spun polycaprolactone fibers by centrifugal spinning. *Journal of Applied Polymer Science*, 132(2), e41269. <https://doi.org/10.1002/app.41269>

70. Merchiers, J., Meurs, W., Deferme, W., Peeters, R., Buntinx, M., & Reddy, N. K. (2020). Influence of Polymer Concentration and Nozzle Material on

Centrifugal Fiber Spinning. *Polymers*, 12(3), 575.
<https://doi.org/10.3390/polym12030575>

71. Kilic, A. Areka's Centrifugal Spinning System, 2018.
 URL:https://www.researchgate.net/publication/325923847_Areka's_Centrifugal_Spinning_System

72. Rihova, M., Ince, A. E., Cicmancova, V., Hromadko, L., Castkova, K., Pavlinak, D., Vojtova, L., Macak, J. M. (2021). Water-born 3D nanofiber mats using cost-effective centrifugal spinning: comparison with electrospinning process: a complex study. *Journal of Applied Polymer Science*, 138(5), 49975.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/app.49975>

73. Stojanovska, E., Canbay, E., Pampal, E. S., Calisir, M. D., Agma, O., Polat, Y., Simsek, R., Gundogdu, S. N. A., Akgula, Ya., Kilic, A. (2016). A review on non-electro nanofibre spinning techniques. *RSC advances*, 6(87), 83783-83801,
<https://doi.org/10.1039/C6RA16986D>

74. Guo, Q., Ye, P., Zhang, Z., & Xu, Q. (2023). Optimization Mechanism of Nozzle Parameters and Characterization of Nanofibers in Centrifugal Spinning. *Nanomaterials (Basel, Switzerland)*, 13(23), 3057.
<https://doi.org/10.3390/nano13233057>

75. Lu, Y., Li, Y., Zhang, S., Xu, G., Fu, K., Lee, H., & Zhang, X. (2013). Parameter study and characterization for polyacrylonitrile nanofibers fabricated via centrifugal spinning process. *European Polymer Journal*, 49(12), 3834-3845.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2013.09.017>

76. Zou, W., Chen, R. Y., Zhang, G. Z., Zhang, H. C., & Qu, J. P. (2014). Recent advances in centrifugal spinning preparation of nanofibers. *Advanced Materials Research*, 1015, 170-176.
<https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMR.1015.170>

77. Fang, Y., Dulaney, A. R., Gadley, J., Maia, J., & Ellison, C. J. (2016). A comparative parameter study: Controlling fiber diameter and diameter distribution in centrifugal spinning of photocurable monomers. *Polymer*, 88, 102-111.
<https://doi.org/10.1016/j.polymer.2016.02.029>

78. Natarajan, T. S., & Bhargava, P. (2018). Influence of spinning parameters on synthesis of alumina fibres by centrifugal spinning. *Ceramics International*, 44(10), 11644-11649. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2018.03.239>
79. Farhaj, S., Conway, B. R., & Ghorri, M. U. (2023). Nanofibres in drug delivery applications. *Fibers*, 11(2), 21. <https://doi.org/10.3390/fib11020021>
80. Mary, L. A., Senthilram, T., Suganya, S., Nagarajan, L., Venugopal, J., Ramakrishna, S., & Giri Dev, V. R. (2013). Centrifugal spun ultrafine fibrous web as a potential drug delivery vehicle. *Express Polym. Lett*, 7(3), 238-248. <https://doi.org/10.3144/expresspolymlett.2013.22>
81. Li, X., Lu, Y., Hou, T., Zhou, J., & Yang, B. (2018). Centrifugally spun ultrafine starch/PEO fibres as release formulation for poorly water-soluble drugs. *Micro & Nano Letters*, 13(12), 1688-1692. <https://doi.org/10.1049/mnl.2018.5267>
82. Bitay, E., Gergely, A. L., & Szabó, Z. I. (2023). One-Step Preparation of Fiber-Based Chlorzoxazone Solid Dispersion by Centrifugal Spinning. *Polymers*, 16(1), 123. <https://doi.org/10.3390/polym16010123>
83. Bitay, E., Gergely, A. L., & Szabó, Z. I. (2023). Optimization and Production of Aceclofenac-Loaded Microfiber Solid Dispersion by Centrifugal Spinning. *Pharmaceutics*, 15(9), 2256. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15092256>
84. Bitay, E., Gergely, A. L., Kántor, J., & Szabó, Z. I. (2022). Evaluation of Lapatinib-Loaded Microfibers Prepared by Centrifugal Spinning. *Polymers*, 14(24), 5557. <https://doi.org/10.3390/polym14245557>
85. Marano, S., Barker, S. A., Raimi-Abraham, B. T., Missaghi, S., Rajabi-Siahboomi, A., & Craig, D. Q. M. (2016). Development of micro-fibrous solid dispersions of poorly water-soluble drugs in sucrose using temperature-controlled centrifugal spinning. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V*, 103, 84–94. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.03.021>
86. Bessarabov, V., Lisovyi, V., Lyzhniuk, V., Kostyuk, V., Kuzmina, G., Goy, A., Hureieva, S., Ishchenko, O., Yaremenko, V. (2022). Technologies for the

obtaining highly soluble polymer composite materials with active pharmaceutical ingredients. *Advanced polymer materials and technologies: recent trends and current priorities*: multi-authored monograph / edited by V. Levytskyi, V. Plavan, V. Skorokhoda, V. Khomenko. – Lviv: Lviv Polytechnic National University, 251-252. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23289>

87. Marano, S., Ghimire, M., Missaghi, S., Rajabi-Siahboomi, A., Craig, D. Q. M., & Barker, S. A. (2023). Development of Robust Tablet Formulations with Enhanced Drug Dissolution Profiles from Centrifugally-Spun Micro-Fibrous Solid Dispersions of Itraconazole, a BCS Class II Drug. *Pharmaceutics*, 15(3), 802. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030802>

88. Nasir, S., Hussain, A., Abbas, N., Bukhari, N. I., Hussain, F., Arshad, M. S. (2021). Improved bioavailability of oxcarbazepine, a BCS class II drug by centrifugal melt spinning: In-vitro and in-vivo implications. *International journal of pharmaceutics*, 604, 120775. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120775>

89. Hussain, A., Hussain, F., Arshad, M. S., Abbas, N., Nasir, S., Mudassir, J., Mahmood, F., & Ali, E. (2021). Ibuprofen-loaded centrifugally spun microfibers for quick relief of inflammation in rats. *Drug development and industrial pharmacy*, 47(11), 1786–1793. <https://doi.org/10.1080/03639045.2022.2059500>

90. Lyzhniuk, V., Kostiuk, V., Lisovyi, V., Goy, A., Kuzmina, G., Bessarabov, V. (2024). Optimization of the composition of a solid dispersed system of nimesulide obtained by centrifugal fiber formation. *Open Readings 2024 : 67th international conference for students of Physics and Natural sciences*. Vilnius : Vilnius University, 206. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26884>

91. Лижнюк, В. В., Костюк, В. Г., Лісовий, В. М., Бессарабов, В. І., Кузьміна, Г. І., Гой, А. М. (2024). Розробка складу полімерного композиційного матеріалу німесулід, отриманого методом відцентрового формування волокон. (2024). *Хімічні проблеми сьогодення (ХПС-2024): збірник тез доповідей VII Міжнародної (XVII Української) наукової конференції студентів, аспірантів і молодих учених, 19–21 березня 2024 року, м. Вінниця / Донецький національний університет імені Василя Стуса;*

редколегія: О. М. Шендрик (відп. ред.) [та ін.]. Вінниця, 169.
<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26202>

92. Bessarabov, V., Kostiuk, V., Lyzhniuk, V., Lisovyi, V., Smishko, R., Kuzmina, G., Gureyeva, S., & Goy, A. (2025). "Green" technology of centrifugal fiber formation of solid dispersed systems of nimesulide: Evaluation of solubility increases and physicochemical characteristics. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 43, 101913. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2025.101913>

93. Bessarabov, V., Kostiuk, V., Lyzhniuk, V., Lisovyi, V., Derkach, T., Kuzmina, G., Goy, A., Vakhitova, L. (2025). Polymer solid dispersion system of nimesulide: in vitro dissolution assessment, thermodynamic and physicochemical characteristics. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 1(53), 41-53. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.322985>

94. Лижнюк, В. В., Лісовий, В. М., Гой, А. М., Бессарабов, В. І., Кузьміна, Г. І., Костюк, В. Г. (2022). Підвищення розчинності німесулід у складі твердих дисперсних систем. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції* (м. Харків, 13 жовтня 2022 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 157-158. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23287>

95. Лижнюк, В., Лісовий, В., Бессарабов, В., Кузьміна, Г., Гой, А., Повshedна, І., Костюк, В., Савченко, К. (2022). Результати підвищення розчинності німесулід у складі твердої дисперсної системи. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали IX наук.-практ. конф. з міжнар. участю (22-23 вересня 2022 р.). – Тернопіль : ТНМУ, 62-63. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23256>

96. Najmi, A., Javed, S. A., Al Bratty, M., & Alhazmi, H. A. (2022). Modern Approaches in the Discovery and Development of Plant-Based Natural Products and Their Analogues as Potential Therapeutic Agents. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(2), 349. <https://doi.org/10.3390/molecules27020349>

97. Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of nutritional science*, 5, e47. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>
98. Singla, R. K., Dubey, A. K., Garg, A., Sharma, R. K., Fiorino, M., Ameen, S. M., Haddad, M. A., & Al-Hiary, M. (2019). Natural Polyphenols: Chemical Classification, Definition of Classes, Subcategories, and Structures. *Journal of AOAC International*, 102(5), 1397–1400. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.19-0133>
99. Сив'юк, О. О., Повshedна, І. О., Лижнюк, В. В., Удовицький, В. В., Лісовий, В. М., Бессарабов, В. І., Кузьміна, Г. І. (2024). Антиоксидантна активність рутину у хімічній системі автоокиснення адреналіну. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології: матеріали IV міжнародної наук.-практ. інтернет-конф.* (22 березня 2024 р., м. Харків). Х. : НФаУ, 344. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26315>
100. Лижнюк, В.В., Пашенко, І.О., Страшний, В.В., Бессарабов, В.І., Гой, А.М., Кузьміна, Г.І., Лісовий, В.М., Матвєєва, Н.А. (2023). Дослідження впливу екстракту з «волохатих» коренів *Artemisia tilesii* на процес утворення супероксидних радикалів у системі автоокиснення адреналіну. *Фармацевтичний часопис*, (3), 42-49. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2023.3.14167>
101. Bessarabov, V. I., Kuzmina, G. I., Matvieieva, N. A., Kharytonenko, H. I., Saliy, O. O., Lisovyi, V. M., Pashchenko, I. O., Kharchenko, A. Yu. (2021). *Artemisia tilesii* Ledeb hairy roots as a potential source of active pharmaceutical ingredients for the treatment of inflammatory neurodegenerative diseases. *Modern physical-organic chemistry and pharmacy: collective monograph*. Tallinn: Nordic Sci Publisher, 4-14.
102. Михалець, А. Р., Лижнюк, В. В., Лісовий, В. М., Бессарабов, В. І. (2024). Застосування фармацевтичних композицій на основі екстрактів з біотехнологічної рослинної сировини як спосіб розв'язання проблем поліпрагмазії в геріатрії. *Health & Education*, 3, 100-110. <https://doi.org/10.32782/health-2024.3.12>

103. Hasnat, H., Shompa, S. A., Islam, M. M., Alam, S., Richi, F. T., Emon, N. U., Ashrafi, S., Ahmed, N. U., Chowdhury, M. N. R., Fatema, N., Hossain, M. S., Ghosh, A., & Ahmed, F. (2024). Flavonoids: A treasure house of prospective pharmacological potentials. *Heliyon*, 10(6), e27533. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27533>
104. Li, J., Zhao, R., Miao, P., Xu, F., Chen, J., Jiang, X., Hui, Z., Wang, L., & Bai, R. (2023). Discovery of anti-inflammatory natural flavonoids: Diverse scaffolds and promising leads for drug discovery. *European journal of medicinal chemistry*, 260, 115791. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115791>
105. Wen, K., Fang, X., Yang, J., Yao, Y., Nandakumar, K. S., Salem, M. L., & Cheng, K. (2021). Recent Research on Flavonoids and their Biomedical Applications. *Current medicinal chemistry*, 28(5), 1042–1066. <https://doi.org/10.2174/0929867327666200713184138>
106. Matvieieva, N., Bessarabov, V., Khaynakova, O., Duplij, V., Bohdanovych, T., Ratushnyak, Ya., Kuzmina, G., Lisovyi, V., Zderko, N., Kobylinska, N. (2023). Cichorium Intybus L.'Hairy' Roots as Rich-Source of Antioxidants and Anti-Inflammatory Compounds. *Heliyon*, 9(3), E14516. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14516>.
107. Novotná, R., Škařupová, D., Hanyk, J., Ulrichová, J., Křen, V., Bojarová, P., Brodsky, K., Vostálová, J., & Franková, J. (2023). Hesperidin, Hesperetin, Rutinose, and Rhamnose Act as Skin Anti-Aging Agents. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 28(4), 1728. <https://doi.org/10.3390/molecules28041728>
108. Anwer, M. K., Al-Shdefat, R., Jamil, S., Alam, P., Abdel-Kader, M. S., & Shakeel, F. (2014). Solubility of bioactive compound hesperidin in six pure solvents at (298.15 to 333.15) K. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 59(6), 2065–2069. <https://doi.org/10.1021/je500206w>
109. Stanistic, D., Liu, L. H. B., Dos Santos, R. V., Costa, A. F., Durán, N., & Tasic, L. (2020). New Sustainable Process for Hesperidin Isolation and Anti-Ageing Effects of Hesperidin Nanocrystals. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(19), 4534. <https://doi.org/10.3390/molecules25194534>

110. Donia, T., Dabbour, N.M., Loutfy, S.A. (2023). Hesperidin: Advances on Resources, Biosynthesis Pathway, Bioavailability, Bioactivity, and Pharmacology. In: *Xiao, J. (eds) Handbook of Dietary Flavonoids. Springer, Cham.*, 1-55. https://doi.org/10.1007/978-3-030-94753-8_28-1
111. Ji, Z., Deng, W., Chen, D., Liu, Z., Shen, Y., Dai, J., Zhou, H., Zhang, M., Xu, H., & Dai, B. (2024). Recent understanding of the mechanisms of the biological activities of hesperidin and hesperetin and their therapeutic effects on diseases. *Heliyon*, 10(5), e26862. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e26862>
112. Katsenis, K. (2005). Micronized purified flavonoid fraction (MPFF): a review of its pharmacological effects, therapeutic efficacy and benefits in the management of chronic venous insufficiency. *Current vascular pharmacology*, 3(1), 1–9. <https://doi.org/10.2174/1570161052773870>
113. Amato, C. (1994). Advantage of a micronized flavonoidic fraction (Daflon 500 mg) in comparison with a nonmicronized diosmin. *Angiology*, 45(6 Pt 2), 531–536.
114. Parhiz, H., Roohbakhsh, A., Soltani, F., Rezaee, R., & Iranshahi, M. (2015). Antioxidant and anti-inflammatory properties of the citrus flavonoids hesperidin and hesperetin: an updated review of their molecular mechanisms and experimental models. *Phytotherapy research : PTR*, 29(3), 323–331. <https://doi.org/10.1002/ptr.5256>
115. Liu, N., Li, X., Zhao, P., Zhang, X., Qiao, O., Huang, L., Guo, L., & Gao, W. (2021). A review of chemical constituents and health-promoting effects of citrus peels. *Food chemistry*, 365, 130585. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.130585>
116. Aalikhani, M., Safdari, Y., Jahanshahi, M., Alikhani, M., & Khalili, M. (2022). Comparison Between Hesperidin, Coumarin, and Deferoxamine Iron Chelation and Antioxidant Activity Against Excessive Iron in the Iron Overloaded Mice. *Frontiers in neuroscience*, 15, 811080. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.811080>

117. Wang, D., Liu, L., Zhu, X., Wu, W., & Wang, Y. (2014). Hesperidin alleviates cognitive impairment, mitochondrial dysfunction and oxidative stress in a mouse model of Alzheimer's disease. *Cellular and molecular neurobiology*, 34(8), 1209–1221. <https://doi.org/10.1007/s10571-014-0098-x>
118. Ahmed, Y. M., Messiha, B. A., & Abo-Saif, A. A. (2015). Protective Effects of Simvastatin and Hesperidin against Complete Freund's Adjuvant-Induced Rheumatoid Arthritis in Rats. *Pharmacology*, 96(5-6), 217–225. <https://doi.org/10.1159/000439538>
119. Antunes, M. S., Goes, A. T., Boeira, S. P., Prigol, M., & Jesse, C. R. (2014). Protective effect of hesperidin in a model of Parkinson's disease induced by 6-hydroxydopamine in aged mice. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 30(11-12), 1415–1422. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.03.024>
120. Ciftci, O., Ozcan, C., Kamisli, O., Cetin, A., Basak, N., & Aytac, B. (2015). Hesperidin, a Citrus Flavonoid, Has the Ameliorative Effects Against Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE) in a C57BL/J6 Mouse Model. *Neurochemical research*, 40(6), 1111–1120. <https://doi.org/10.1007/s11064-015-1571-8>
121. Повshedна, І. О., Бессарабов, В. І., Лісовий, В. М., Закаблущий, Н. А., Лижнюк, В. В. (2020). Інгібування аутоокислення адреналіну твердою дисперсною системою гесперидину. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали V Міжнародної науково-практичної інтернет - конференції (м. Харків, 26 листопада 2020 р.)*. Харків: НФаУ, 388-389.
122. Мазура, С. О., Бессарабов, В. І., Кузьміна, Г. І., Лісовий, В. М. (2020). Дослідження антиоксидантної дії перспективного активного фармацевтичного інгредієнта флавоноїдної природи для лікування хвороби Паркінсона. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали V Міжнародної науково-практичної інтернет - конференції (м. Харків, 26 листопада 2020 р.)*. Харків: НФаУ, 302-303.

123. Лижнюк, В. В., Лісовий, В. М., Бессарабов, В. І., Кузьміна, Г. І., Костюк, В. Г., Харитоненко, Г. І., Таран, Д. С. (2022). Інгібування гесперидином окиснення дофаміну в модельній системі *in vitro*. *Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали* : матеріали XXXVII наукової конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії (16 червня 2022 р., м. Київ). Київ: Інтерсервіс, 163-165. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23251>

124. Лижнюк, В. В., Лісовий, В. М., Бессарабов, В. І., Кузьміна, Г. І., Костюк, В. Г., Повshedна, І. О. (2022). Кінетичне дослідження антиоксидантних властивостей гесперидину по відношенню до окиснення дофаміну. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології* : Матеріали II міжнародної науково-практичної Інтернет-конференції. Харків : НФаУ, 153. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23278>

125. Повshedна, І. О., Бессарабов, В. І., Кузьміна, Г. І., Лісовий, В. М., Закаблущий, Н. А., Здерко, Н. П., Пащенко, І. О. (2021). Дослідження антиоксидантних властивостей цитрусового флавоноїду гесперидину. *Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин*: збірник наукових праць, випуск 3 / за заг. ред. А. Ф. Попова. – Київ: КНУТД, 255-262. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/19984>

126. Homayouni, F., Haidari, F., Hedayati, M., Zakerkish, M., & Ahmadi, K. (2018). Blood pressure lowering and anti-inflammatory effects of hesperidin in type 2 diabetes; a randomized double-blind controlled clinical trial. *Phytotherapy research : PTR*, 32(6), 1073–1079. <https://doi.org/10.1002/ptr.6046>

127. Fu, Z., Chen, Z., Xie, Q., Lei, H., & Xiang, S. (2018). Hesperidin protects against IL-1 β -induced inflammation in human osteoarthritis chondrocytes. *Experimental and therapeutic medicine*, 16(4), 3721–3727. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6616>

128. Sato, T., Sato, K., & Nakazawa, T. (2018). Hesperidin has an anti-inflammatory effect after NMDA-induced retinal injury in mice. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 59(9), 6120-6120.

129. Xiao, S., Liu, W., Bi, J., Liu, S., Zhao, H., Gong, N., Xing, D., Gao, H., & Gong, M. (2018). Anti-inflammatory effect of hesperidin enhances chondrogenesis of human mesenchymal stem cells for cartilage tissue repair. *Journal of inflammation (London, England)*, 15, 14. <https://doi.org/10.1186/s12950-018-0190-y>
130. Abuelsaad, A. S., Mohamed, I., Allam, G., & Al-Solumani, A. A. (2013). Antimicrobial and immunomodulating activities of hesperidin and ellagic acid against diarrheic *Aeromonas hydrophila* in a murine model. *Life sciences*, 93(20), 714-722. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.09.019>
131. Iranshahi, M., Rezaee, R., Parhiz, H., Roohbakhsh, A., & Soltani, F. (2015). Protective effects of flavonoids against microbes and toxins: The cases of hesperidin and hesperetin. *Life sciences*, 137, 125–132. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.07.014>
132. Abass, E. H., Zair, S. K., Mohammud, T. K., & Nagem, S. A. (2014). Recovery of pure Hesperidin from Iraqi Sweet Oranges Peel and study the effect in some bacteria. *Baghdad Science Journal*, 11(2), 455-460. <https://doi.org/10.21123/bsj.11.2.455-460>
133. Karayıldırım, Ç. K. (2017). Characterization and in vitro evolution of antibacterial efficacy of novel hesperidin microemulsion. *Celal Bayar University Journal of Science*, 13(4), 943-947. <https://doi.org/10.18466/cbayarfb.370370>
134. Man, M. Q., Yang, B., & Elias, P. M. (2019). Benefits of Hesperidin for Cutaneous Functions. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2019, 2676307. <https://doi.org/10.1155/2019/2676307>
135. Shamly, M., Nasim I. (2023). Antimicrobial property and Cytotoxicity of hesperidin incorporated dentin adhesive – an in vitro study. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, 30(10), 108-114. <https://doi.org/10.47750/jptcp.2023.30.10.016>
136. Kowalczyk A. (2024). Hesperidin, a Potential Antiviral Agent against SARS-CoV-2: The Influence of Citrus Consumption on COVID-19 Incidence and

Severity in China. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 60(6), 892.
<https://doi.org/10.3390/medicina60060892>

137. Cheng, F. J., Huynh, T. K., Yang, C. S., Hu, D. W., Shen, Y. C., Tu, C. Y., Wu, Y. C., Tang, C. H., Huang, W. C., Chen, Y., & Ho, C. Y. (2021). Hesperidin Is a Potential Inhibitor against SARS-CoV-2 Infection. *Nutrients*, 13(8), 2800.
<https://doi.org/10.3390/nu13082800>

138. Agrawal, P. K., Agrawal, C., & Blunden, G. (2021). Pharmacological significance of hesperidin and hesperetin, two citrus flavonoids, as promising antiviral compounds for prophylaxis against and combating COVID-19. *Natural Product Communications*, 16(10), 2021;16(10).
<https://doi.org/10.1177/1934578X211042540>

139. Zhang, J., Wu, D., Vikash, Song, J., Wang, J., Yi, J., & Dong, W. (2015). Hesperetin Induces the Apoptosis of Gastric Cancer Cells via Activating Mitochondrial Pathway by Increasing Reactive Oxygen Species. *Digestive diseases and sciences*, 60(10), 2985–2995. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3696-7>

140. Park, H. J., Kim, M. J., Ha, E., & Chung, J. H. (2008). Apoptotic effect of hesperidin through caspase3 activation in human colon cancer cells, SNU-C4. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 15(1-2), 147–151. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2007.07.061>

141. Al-Jasabi, S., & Abdullah, M. S. (2013). The role of antioxidant hesperidin in the attenuation of lung cancer caused by benzo [a] pyrene in Balb/c mice. *World Appl Sci J*, 22(8), 1106-1110.
<http://localhost/xmlui/handle/123456789/9392>

142. Julius, A., Vendasendiyar, R., Devakannan, A., Rajaraman, S., Rangasamy, B., & Saravanan, V. (2017). Effect of hesperidin for its anti-proliferative activity on liver cancer and cardio vascular diseases. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 10(1), 307-308. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2017.00062.2>

143. Febriansah, R., Putri, D. D., Sarmoko, Nurulita, N. A., Meiyanto, E., & Nugroho, A. E. (2014). Hesperidin as a preventive resistance agent in MCF-7 breast

cancer cells line resistance to doxorubicin. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 4(3), 228–233. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(14\)60236-7](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(14)60236-7)

144. Smina, T. P., Mohan, A., Ayyappa, K. A., Sethuraman, S., & Krishnan, U. M. (2015). Hesperetin exerts apoptotic effect on A431 skin carcinoma cells by regulating mitogen activated protein kinases and cyclins. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)*, 61(6), 92–99.

145. Berkarda, B., Koyuncu, H., Soybir, G., & Baykut, F. (1998). Inhibitory effect of Hesperidin on tumour initiation and promotion in mouse skin. *Research in experimental medicine. Zeitschrift fur die gesamte experimentelle Medizin einschliesslich experimenteller Chirurgie*, 198(2), 93–99. <https://doi.org/10.1007/s004330050093>

146. Saija, A., Tomaino, A., Lo Cascio, R., Rapisarda, P., & Dederen, J. C. (1998). In vitro antioxidant activity and in vivo photoprotective effect of a red orange extract. *International journal of cosmetic science*, 20(6), 331–342. <https://doi.org/10.1046/j.1467-2494.1998.177057.x>

147. Lee, H. J., Im, A. R., Kim, S. M., Kang, H. S., Lee, J. D., & Chae, S. (2018). The flavonoid hesperidin exerts anti-photoaging effect by downregulating matrix metalloproteinase (MMP)-9 expression via mitogen activated protein kinase (MAPK)-dependent signaling pathways. *BMC complementary and alternative medicine*, 18(1), 39. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-2058-8>

148. Petrova, A., Davids, L. M., Rautenbach, F., & Marnewick, J. L. (2011). Photoprotection by honeybush extracts, hesperidin and mangiferin against UVB-induced skin damage in SKH-1 mice. *Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology*, 103(2), 126–139. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2011.02.020>

149. Rodrigues, C. V., & Pintado, M. (2024). Hesperidin from Orange Peel as a Promising Skincare Bioactive: An Overview. *International journal of molecular sciences*, 25(3), 1890. <https://doi.org/10.3390/ijms25031890>

150. Garg, A., Garg, S., Zaneveld, L. J., & Singla, A. K. (2001). Chemistry and pharmacology of the Citrus bioflavonoid hesperidin. *Phytotherapy research : PTR*, 15(8), 655–669. <https://doi.org/10.1002/ptr.1074>

151. Meyer O. C. (1994). Safety and security of Daflon 500 mg in venous insufficiency and in hemorrhoidal disease. *Angiology*, 45(6 Pt 2), 579–584. <https://doi.org/10.1177/000331979404500614>

152. Любич, О. П., Харитоненко, Г. І., Кузьміна, Г. І., Лісовий, В. М., Ладан, О. С., Кулик, В. Б. (2021). Дослідження фотопротекторної активності гесперидину у складі гелю. *Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин: збірник наукових праць*, випуск 3 / за заг. ред. А. Ф. Попова. – Київ: КНУТД, 275-282. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/19986>

153. Lee, S., Youn, K., Lim, G., Lee, J., & Jun, M. (2018). In Silico Docking and In Vitro Approaches towards BACE1 and Cholinesterases Inhibitory Effect of Citrus Flavanones. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(7), 1509. <https://doi.org/10.3390/molecules23071509>

154. Бессарабов, В. І., Кузьміна, Г. І., Лісовий, В. М., Олійник, Д. О., Атаманчук, Д. Ю., Лижнюк, В. В. (2021). Вплив флавоноїдів на швидкість розкладання новокаїну бутирилхолінестеразою. *Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин: збірник наукових праць*, випуск 3 / за заг. ред. А. Ф. Попова. – Київ: КНУТД, 295-302. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/19988>

155. Бессарабов, В. І., Кузьміна, Г. І., Харитоненко, Г. І., Вахітова, Л. М., Масло, П. П., Дендебера, А. С., Лісовий, В. М., Оболоник, А. В. (2021). Гесперидин, як оборотний інгібітор, що запобігає отруєнню фосфорорганічними сполуками. *Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин: збірник наукових праць*, випуск 3 / за заг. ред. А. Ф. Попова. – Київ: КНУТД, 2021. С. 248-254. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/19983>

156. Бессарабов, В. І., Кузьміна, Г. І., Кулик, В. Б., Чумак, В. В., Лісовий, В. М., Слишинська, Е. В. (2019). Гесперидин, як активний фармацевтичний інгредієнт для запобігання отруєнь фосфорорганічними речовинами. *Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно*

активних речовин: збірник наукових праць, випуск 2, том 1. Київ: КНУТД, 145-151. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/17987>

157. Масло, П. П., Дендебера, А. С., Лісовий, В. М., Савченко, К. І., Бессарабов, В. І., Кузьміна, Г. І. (2020). Гесперидин, як оборотний інгібітор, що запобігає отруєнню фосфорорганічними сполуками. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали V Міжнародної науково-практичної інтернет - конференції (м. Харків, 26 листопада 2020 р.). Харків: НФаУ, 307-308.

158. Jin, M. J., Kim, U., Kim, I. S., Kim, Y., Kim, D. H., Han, S. B., Kim, D. H., Kwon, O. S., & Yoo, H. H. (2010). Effects of gut microflora on pharmacokinetics of hesperidin: a study on non-antibiotic and pseudo-germ-free rats. *Journal of toxicology and environmental health. Part A*, 73(21-22), 1441–1450. <https://doi.org/10.1080/15287394.2010.511549>

159. Kanaze, F. I., Bounartzi, M. I., Georgarakis, M., & Niopas, I. (2007). Pharmacokinetics of the citrus flavanone aglycones hesperetin and naringenin after single oral administration in human subjects. *European journal of clinical nutrition*, 61(4), 472–477. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602543>

160. Pla-Pagà, L., Companys, J., Calderón-Pérez, L., Llauradó, E., Solà, R., Valls, R. M., & Pedret, A. (2019). Effects of hesperidin consumption on cardiovascular risk biomarkers: a systematic review of animal studies and human randomized clinical trials. *Nutrition reviews*, 77(12), 845–864. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz036>

161. Pla-Pagà, L., Companys, J., Calderón-Pérez, L., Llauradó, E., Solà, R., Valls, R. M., & Pedret, A. (2019). Effects of hesperidin consumption on cardiovascular risk biomarkers: a systematic review of animal studies and human randomized clinical trials. *Nutrition reviews*, 77(12), 845–864. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz036>

162. Erlund, I., Meririnne, E., Alfthan, G., & Aro, A. (2001). Plasma kinetics and urinary excretion of the flavanones naringenin and hesperetin in humans after

ingestion of orange juice and grapefruit juice. *The Journal of nutrition*, 131(2), 235–241. <https://doi.org/10.1093/jn/131.2.235>

163. Matsumoto, H., Ikoma, Y., Sugiura, M., Yano, M., & Hasegawa, Y. (2004). Identification and quantification of the conjugated metabolites derived from orally administered hesperidin in rat plasma. *Journal of agricultural and food chemistry*, 52(21), 6653–6659. <https://doi.org/10.1021/jf0491411>

164. Cao, R., Zhao, Y., Zhou, Z., & Zhao, X. (2018). Enhancement of the water solubility and antioxidant activity of hesperidin by chitooligosaccharide. *Journal of the science of food and agriculture*, 98(6), 2422–2427. <https://doi.org/10.1002/jsfa.8734>

165. Majumdar, S., & Srirangam, R. (2009). Solubility, stability, physicochemical characteristics and in vitro ocular tissue permeability of hesperidin: a natural bioflavonoid. *Pharmaceutical research*, 26(5), 1217–1225. <https://doi.org/10.1007/s11095-008-9729-6>

166. Saad, S., Ahmad, I., Kawish, S. M., Khan, U. A., Ahmad, F. J., Ali, A., & Jain, G. K. (2020). Improved cardioprotective effects of hesperidin solid lipid nanoparticles prepared by supercritical antisolvent technology. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*, 187, 110628. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.110628>

167. Wei, Q., Keck, C. M., & Müller, R. H. (2017). Oral hesperidin-Amorphization and improved dissolution properties by controlled loading onto porous silica. *International journal of pharmaceutics*, 518(1-2), 253–263. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.11.005>

168. Ali, S. H., Sulaiman, G. M., Al-Halbosi, M. M. F., Jabir, M. S., & Hameed, A. H. (2019). Fabrication of hesperidin nanoparticles loaded by poly lactic co-Glycolic acid for improved therapeutic efficiency and cytotoxicity. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 47(1), 378–394. <https://doi.org/10.1080/21691401.2018.1559175>

169. Corciova, A., Ciobanu, C., Poiata, A. et al. (2015). Antibacterial and antioxidant properties of hesperidin:β-cyclodextrin complexes obtained by different

techniques. *J Incl Phenom Macrocycl Chem* 81, 71–84.
<https://doi.org/10.1007/s10847-014-0434-2>

170. Chalikwar, S. S., Surana, S. J., Goyal, S. N., Chaturvedi, K. K., & Dangre, P. V. (2021). Solid self-microemulsifying nutraceutical delivery system for hesperidin using quality by design: assessment of biopharmaceutical attributes and shelf-life. *Journal of microencapsulation*, 38(1), 61–79.
<https://doi.org/10.1080/02652048.2020.1851788>

171. Wei, Q., Keck, C. M., & Müller, R. H. (2018). Solidification of hesperidin nanosuspension by spray drying optimized by design of experiment (DoE). *Drug development and industrial pharmacy*, 44(1), 1–12.
<https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1285309>

172. Varghese, J. J., & Mallya, R. (2015). Formulation development and evaluation of antioxidant potential of hesperidin nanocrystals. *World J. Pharm. Res*, 4, 1149-1170

173. Paczkowska-Walendowska, M., Miklaszewski, A., & Cielecka-Piontek, J. (2023). Improving Solubility and Permeability of Hesperidin through Electrospun Orange-Peel-Extract-Loaded Nanofibers. *International journal of molecular sciences*, 24(9), 7963. <https://doi.org/10.3390/ijms24097963>

174. Taymouri, S., Hashemi, S., Varshosaz, J., Minaiyan, M., & Talebi, A. (2021). Fabrication and evaluation of hesperidin loaded polyacrylonitrile/polyethylene oxide nanofibers for wound dressing application. *Journal of Biomaterials Science. Polymer Edition*, 32(15), 1944-1965.
<https://doi.org/10.1080/09205063.2021.1952380>

175. Бессарабов, В. І., Плаван, В. П., Кузьміна, Г. І., Лісовий, В. М., Вахітова, Л. М. (2020). Використання полімерних композиційних матеріалів для підвищення біодоступності гесперидина. *Вісник КНУТД. Хімічні та біофармацевтичні технології*, 5(150), 74-82. <https://doi.org/10.30857/1813-6796.2020.5.7>

176. Бессарабов, В. І., Кузьміна, Г. І., Харитоненко, Г. І., Шевчук, А. І., Ященко, К. С., Данченко, О. В., Лісовий, В. М., Ладан, О. С. (2019). Результати

експериментів підвищення розчинності гесперидину. *Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин*: збірник наукових праць, випуск 2, том 1. Київ: КНУТД, 152-160.
<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/17988>

177. Ковалевська, О.І., Харченко, А.Ю., Лісовий, В.М., Бессарабов, В.І., Костюк, В.Г., Гой, А.М. (2023). Відцентрове формування полімерних волокон з біофлавоноїдом у складі. *Львівські хімічні читання - 2023* : збірник наукових праць за матеріалами XIX Наукової конференції, присвяченої 150-річчю Наукового товариства імені Шевченка, м. Львів, 29-31 травня 2023 року. – Львів : Видавництво від А до Я, 228.
<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23691>

178. Харченко, А., Лісовий, В., Бессарабов, В., Кузьміна, Г., Гой, А., Яременко, В., Ковалевська, О. (2022). Відцентрове формування полімерних волокон для потенційного використання у якості носіїв активних фармацевтичних інгредієнтів. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали ІХ наук.-практ. конф. з міжнар. участю (22 – 23 вересня 2022 р.). – Тернопіль : ТНМУ, 74. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23255>

179. Лісовий, В. М., Бессарабов, В. І., Гой, А. М., Костюк, В. Г. (2024). Спектрофотометрична методика визначення кількісного вмісту гесперидину у складі полімерного композиційного матеріалу, отриманого методом відцентрового формування волокон. *Herald of Khmelnytskyi National University. Technical Sciences*, 335(3), 135-141. <https://doi.org/10.31891/2307-5732-2024-335-3-19>

180. Lisovyi, V., Kharchenko, A., Zderko, N., Kovalevska, O., Bessarabov, V. (2022). Centrifugal formation of fibers of solid dispersed system of polymer with hesperidine. *Open Readings 2022* : 65th international conference for students of Physics and Natural sciences. Vilnius : Vilnius University, 302.
<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23249>

181. European Directorate for the Quality of Medicines, et al. (2012). *2.9.3 Dissolution test for solid dosage forms. European Pharmacopoeia*. 8. 288-295.
182. Георгієвський, В., Ляпунов, М., Безугла, О. та ін. (2004). *Настанова з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності*. Настанова 42-3.3.2004. Міністерство охорони здоров'я України. Київ: Моріон, 60.
183. *European Pharmacopoeia 9.0 Volume 1*. (2018). Strasbourg: Council of Europe.
184. Kumar, S., Chaitanya, R. K., & Preedy, V. R. (2018). Assessment of antioxidant potential of dietary components. In HIV/AIDS (pp. 239-253). Academic Press
185. Лісовий, В. М., Бессарабов, В. І., Кузьміна, Г. І., Плавач, В. П., Лижнюк, В. В. (2021). Дослідження рівня інгібування перекисного окиснення ліпідів гесперидином в складі твердої дисперсної системи. *Актуальні проблеми хімії, матеріалознавства та екології*: матеріали I Міжнародної наукової конференції (Луцьк, 12-14 травня 2021 року). Луцьк: Волинський національний університет імені Лесі Українки, 287-288.
186. Берлінська, Ж. А., Бессарабов, В. І., Харитоненко, Г. І., Кузьміна, Г. І., Вахітова, Л. М., Лісовий, В. М., Мазура, С. О. (2019). Вплив цетилпіридинію хлориду на перекисне окиснення ліпідів. *Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин*: збірник наукових праць, випуск 2, том 1. Київ: КНУТД, 136-144. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/17986>
187. Xue, L., Wang, Y., Jiang, Y., Han, T., Nie, Y., Zhao, L., & Qin, L. (2012). Comparative effects of er-xian decoction, epimedium herbs, and icariin with estrogen on bone and reproductive tissue in ovariectomized rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012(1), 241416. <https://doi.org/10.1155/2012/241416>
188. Levine, R. L., & Stadtman, E. R. (2001). Oxidative modification of proteins during aging. *Experimental gerontology*, 36(9), 1495-1502. [https://doi.org/10.1016/S0531-5565\(01\)00135-8](https://doi.org/10.1016/S0531-5565(01)00135-8)

189. Chakravarti, B., & Chakravarti, D. N. (2007). Oxidative modification of proteins: age-related changes. *Gerontology*, 53(3), 128-139. <https://doi.org/10.1159/000097865>
190. Mesquita, C. S., Oliveira, R., Bento, F., Geraldo, D., Rodrigues, J. V., & Marcos, J. C. (2014). Simplified 2, 4-dinitrophenylhydrazine spectrophotometric assay for quantification of carbonyls in oxidized proteins. *Analytical biochemistry*, 458, 69-71. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2014.04.034>
191. Huang, G., Zhu, F., Chen, Y., Chen, S., Liu, Z., Li, X., Yu, Y. (2016). A spectrophotometric assay for monoamine oxidase activity with 2, 4-dinitrophenylhydrazine as a derivatized reagent. *Analytical biochemistry*, 512, 18-25. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2016.06.020>
192. Keller, R. J., Halmes, N. C., Hinson, J. A., & Pumford, N. R. (1993). Immunochemical detection of oxidized proteins. *Chemical research in toxicology*, 6(4), 430-433. <https://doi.org/10.1021/tx00034a007>
193. Zakaria, S. A., Talal, Z., & Othman, N. S. (2022). Using 2, 4-dinitrophenylhydrazine in spectrophotometric determination. *Samarra Journal of pure and Applied Science*, 4(2), 107-117. <https://doi.org/10.54153/sjpas.2022.v4i2.368>
194. Hua, S. (2020). Advances in oral drug delivery for regional targeting in the gastrointestinal tract-influence of physiological, pathophysiological and pharmaceutical factors. *Frontiers in pharmacology*, 11, 524. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00524>
195. Лісовий, В. М., Бессарабов, В. І., Кузьміна, Г. І., Плаван, В. П. (2021). Дослідження рівня інгібування перекисного окиснення білків гесперидином в складі твердої дисперсної системи. *Сучасні аспекти створення лікарських засобів : тези допов. Міжнар. наук.-практ. дистанц. конф., присвяченої 100-річчю кафедри аналітичної хімії НФаУ (16 квітня 2021 р.)*. Харків: НФаУ, 133.
196. Лижнюк, В. В., Лісовий, В. М., Бессарабов, В. І., Кузьміна, Г. І., Плаван, В. П. (2021). Гесперидин у складі нанорозмірної полімерної твердої

дисперсної системи як інгібітор руйнування білків при оксидативному стресі. *Нанотехнології і наноматеріали у фармації та медицині* : матеріали V Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю (23 квітня 2021 р., м. Харків). Харків : НФаУ, 46.

197. Matvieieva, N. A., Bessarabov, V. I., Lisovyi, V. M., Duplij, V. P., Bohdanovych, T. A., Horčinová-Sedláčková, V. (2024). Flavonoid-containing pharmaceutical composition with phlebotonic and anti-inflammatory properties. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології*: матеріали IV міжнародної наук.-практ. інтернет-конф. (22 березня 2024 р., м. Харків). Х. : НФаУ, 66.
<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26317>

198. ZoomLab® – The Digital Platform for Drug Product Development.
URL: <https://zoomlab.basf.com/>

199. Derouich, M., Bouhlali, E. D. T., Bammou, M., Hmidani, A., Sellam, K., & Alem, C. (2020). Bioactive Compounds and Antioxidant, Antiperoxidative, and Antihemolytic Properties Investigation of Three Apiaceae Species Grown in the Southeast of Morocco. *Scientifica*, 2020, 3971041.
<https://doi.org/10.1155/2020/3971041>

200. Rakkimuthu, R., S. Palmurugan, Shanmugapriya, A. (2016). Effect of temperature, light, pH on the stability of anthocyanin pigments in cocculus hirsutus fruits. *International Journal of Multidisciplinary Research and Modern Education* 2(2), 91-96. <https://doi.org/10.5281/zenodo.61818>

201. Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». *Валідація аналітичних методик і випробувань. Державна Фармакопея України*. (2015). 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 910-929.

202. Лісовий, В. М., Харченко, А. Ю., Бессарабов, В. І. (2022). Розробка технології ранозагоювального лікарського засобу для застосування в польових умовах розквартирування військ. *Наука та сучасне фармацевтичне виробництво* : збірник матеріалів X науково-практичної конференції з

міжнародною участю школи молодих науковців АТ «Фармак» (м. Київ, 27-28 жовтня 2022 р.), 46-48.

203. Харченко, А. Ю., Лісовий, В. М., Таран, Д. С., Здерко, Н. П., Ковалевська, О. І., Костюк, В. Г., Бессарабов, В. І. (2022). Формування волокон полімерної твердої дисперсної системи гесперидину. *Сучасні аспекти створення лікарських засобів* : матеріали II Міжнародної науково-практичної дистанційної конференції (1 лютого 2022 р., м. Харків). Харків : НФаУ, 225. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23285>

204. Jangde, R., Elhassan, G. O., Khute, S., Singh, D., Singh, M., Sahu, R. K., & Khan, J. (2022). Hesperidin-Loaded Lipid Polymer Hybrid Nanoparticles for Topical Delivery of Bioactive Drugs. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 15(2), 211. <https://doi.org/10.3390/ph15020211>

205. Sip, S., Sip, A., Miklaszewski, A., Żarowski, M., Cielecka-Piontek, J. (2023). Zein as an Effective Carrier for Hesperidin Delivery Systems with Improved Prebiotic Potential. *Molecules*, 4, 5209, <https://doi.org/10.3390/molecules28135209>

206. Safo, I. A., Werheid, M., Dosche, C., & Oezaslan, M. (2019). The role of polyvinylpyrrolidone (PVP) as a capping and structure-directing agent in the formation of Pt nanocubes. *Nanoscale advances*, 1(8), 3095–3106. <https://doi.org/10.1039/c9na00186g>

207. Yadav, P. S., Kumar, V., Singh, U. P., Bhat, H. R., & Mazumder, B. (2013). Physicochemical characterization and in vitro dissolution studies of solid dispersions of ketoprofen with PVP K30 and d-mannitol. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 21(1), 77–84. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2011.12.007>

208. Knopp, M. M., Olesen, N. E., Holm, P., Langguth, P., Holm, R., & Rades, T. (2015). Influence of Polymer Molecular Weight on Drug-Polymer Solubility: A Comparison between Experimentally Determined Solubility in PVP and Prediction Derived from Solubility in Monomer. *Journal of pharmaceutical sciences*, 104(9), 2905–2912. <https://doi.org/10.1002/jps.24410>

209. Zaini, E., Umar, S., & Firdaus, N. (2017). Improvement of dissolution rate of valsartan by solid dispersion system using d (-) mannitol. *Asian J Pharm Clin Res*, 10(3), 288-290. <http://dx.doi.org/10.22159/ajpcr.2017.v10i3.16171>
210. Wdowiak, K., Rosiak, N., Tykarska, E., Żarowski, M., Płazińska, A., Płaziński, W., & Cielecka-Piontek, J. (2022). Amorphous Inclusion Complexes: Molecular Interactions of Hesperidin and Hesperetin with HP-B-CD and Their Biological Effects. *International journal of molecular sciences*, 23(7), 4000. <https://doi.org/10.3390/ijms23074000>
211. Nunes, C., Mahendrasingam, A., & Suryanarayanan, R. (2005). Quantification of crystallinity in substantially amorphous materials by synchrotron X-ray powder diffractometry. *Pharmaceutical research*, 22(11), 1942–1953. <https://doi.org/10.1007/s11095-005-7626-9>
212. Lisovyi, V., Kharchenko, A., Goy, A., Plavan, V., Bessarabov, V. (2023). Determination of increase in the degree of hesperidin dissolution in the composition of a centrifugally formed solid dispersion system. *Open Readings 2023 : 66th international conference for students of Physics and Natural sciences*. Vilnius : Vilnius University, 396. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23604>
213. Лісовий, В. М., Бессарабов, В. І. (2024). Антиоксидантні властивості твердої дисперсної системи гесперидину, отриманої методом відцентрового формування волокон. *Технології та інжиніринг*, 4(21), 93-101. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2024.4.9>
214. Lisovyi, V., Lyzhniuk, V., Bessarabov, V., Goy, A., Kuzmina, G., Kovalevska, O. (2023). Antioxidant properties of the solid dispersion system of hesperidin obtained by the centrifugal fiber formation method. *Open Readings 2024 : 67th international conference for students of Physics and Natural sciences*. Vilnius : Vilnius University, 399. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26837>
215. Микосянчик, В. М., Лісовий, В. М., Таран, Д. С., Кузьміна, Г. І., Бессарабов, В. І., Гой, А. М. (2023). Тверда дисперсна система гесперидину інгібує перекисне окиснення ліпідів. *Chemical and Biopharmaceutical Technologies: collection of scientific papers / by general ed. V. Bessarabov, V.*

Lubenets. Tallinn: Nordic Sci Publisher, 176-177.
<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/27737>

216. Купрійчук, І. В., Харитоненко, Г. І., Бессарабов, В. І., Кузьміна, Г. І., Таран, Д. С., Лісовий, В.М., Лижнюк, В. В., Костюк, В. Г. (2023). Тверда дисперсна система гесперидину інгібує процес перекисного окиснення білків. *Chemical and Biopharmaceutical Technologies: collection of scientific papers / by general ed. V. Bessarabov, V. Lubenets. Tallinn: Nordic Sci Publisher, 132-134.*
<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/27518>

217. Gulcin, İ., & Alwasel, S. H. (2023). DPPH radical scavenging assay. *Processes, 11*(8), 2248. <https://doi.org/10.3390/pr11082248>

218. Baliyan, S., Mukherjee, R., Priyadarshini, A., Vibhuti, A., Gupta, A., Pandey, R. P., & Chang, C. M. (2022). Determination of Antioxidants by DPPH Radical Scavenging Activity and Quantitative Phytochemical Analysis of *Ficus religiosa*. *Molecules (Basel, Switzerland), 27*(4), 1326.
<https://doi.org/10.3390/molecules27041326>

219. Lisovyi, V., Bessarabov, V. (2024). Study of technological aspects of manufacture of polymer composite material by centrifugal fiber forming method. *Technology Audit and Production Reserves, 4*(3(78), 22–27.
<https://doi.org/10.15587/2706-5448.2024.310805>

220. Gureyeva, S. M., & Kondratova I. A. (2018). Stability studying of antral film-coated tablets. *Farmatsevtichnyi Zhurnal, (2)*, 70-76.

221. Carr, R. L. (1965). Evaluating flow properties of solids. *Chemical Engineering, 72*, 163-168.

222. IMA Group • Automated Solutions for Packaging Industry. IMA Group.
<https://ima.it/>

223. Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції». (2012). Настанова Лікарські засоби Управління ризиками для якості (ICH Q9) (СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011). Міністерство охорони здоров'я України.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Bessarabov, V., **Lisovyi, V.**, Lyzhniuk, V., Kostiuk, V., Smishko, R., Yaremenko, V., Goy, A., Derkach, T., Kuzmina, G., Gureyeva, S. (2025). Development and characterisation of polymeric solid dispersed systems of hesperidin, obtained by centrifugal fibre formation. *Heliyon*, 11(4), e42702. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e42702>
2. Bessarabov, V., Kostiuk, V., Lyzhniuk, V., **Lisovyi, V.**, Smishko, R., Kuzmina, G., Gureyeva, S., & Goy, A. (2025). "Green" technology of centrifugal fiber formation of solid dispersed systems of nimesulide: Evaluation of solubility increases and physicochemical characteristics. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 43, 101913. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2025.101913>
3. Bessarabov, V., Kostiuk, V., Lyzhniuk, V., **Lisovyi, V.**, Derkach, T., Kuzmina, G., Goy, A., Vakhitova, L. (2025). Polymer solid dispersion system of nimesulide: in vitro dissolution assessment, thermodynamic and physicochemical characteristics. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 1(53), 41-53. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.322985>.
4. Matvieieva, N., Bessarabov, V., Khaynakova, O., Duplij, V., Bohdanovych, T., Ratushnyak, Ya., Kuzmina, G., **Lisovyi, V.**, Zderko, N., Kobylinska, N. (2023). Cichorium Intybus L.'Hairy' Roots as Rich-Source of Antioxidants and Anti-Inflammatory Compounds. *Heliyon*, 9(3), E14516. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14516>
5. **Лісовий, В. М.**, Лижнюк, В. В., Костюк, В. Г., Пашенко, І. О., Смішко, Р. О., Гой, А. М., Повшедна, І. О., Іщенко, О. В., Яременко, В. В., Бессарабов, В. І. (2023). Технології отримання високорозчинних полімерних композиційних матеріалів з активними фармацевтичними інгредієнтами. *Технології та інжиніринг*, 3(14), 26-35. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2023.3.3>

6. **Лісовий, В. М.,** Бессарабов, В. І., Гой, А. М., Костюк, В. Г. (2024). Спектрофотометрична методика визначення кількісного вмісту гесперидину у складі полімерного композиційного матеріалу, отриманого методом відцентрового формування волокон. *Herald of Khmelnytskyi National University. Technical Sciences*, 335(3), 135-141. <https://doi.org/10.31891/2307-5732-2024-335-3-19>
7. **Lisovyi, V.,** Bessarabov, V. (2024). Study of technological aspects of manufacture of polymer composite material by centrifugal fiber forming method. *Technology Audit and Production Reserves*, 4(3(78)), 22–27. <https://doi.org/10.15587/2706-5448.2024.310805>
8. **Лісовий, В. М.,** Бессарабов, В. І. (2024). Антиоксидантні властивості твердої дисперсної системи гесперидину, отриманої методом відцентрового формування волокон. *Технології та інжиніринг*, 4(21), 93-101. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2024.4.9>
9. Бессарабов, В. І., Плаван, В. П., Кузьміна, Г. І., **Лісовий, В. М.,** Вахітова, Л. М. (2020). Використання полімерних композиційних матеріалів для підвищення біодоступності гесперидина. *Вісник КНУТД*. 5(150), 74-82. <https://doi.org/10.30857/1813-6796.2020.5.7>
10. **Lisovyi V.,** Kharchenko A., Goy A., Plavan V., Bessarabov V. Determination of increase in the degree of hesperidin dissolution in the composition of a centrifugally formed solid dispersion system. *Open Readings 2023 : 66th international conference for students of Physics and Natural sciences*. Vilnius : Vilnius University, 2023. P. 396. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23604>.
11. Ковалевська О.І., Харченко А.Ю., **Лісовий В.М.,** Бессарабов В.І., Костюк В.Г., Гой А.М. Відцентрове формування полімерних волокон з біофлавоноїдом у складі. *Львівські хімічні читання - 2023 : збірник наукових праць за матеріалами XIX Наукової конференції, присвяченої 150-річчю Наукового товариства імені Шевченка, м. Львів, 29-31 травня 2023 року.* – Львів : Видавництво від А до Я, 2023. – С. 228. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23691>

12. **Lisovyi V.**, Lyzhniuk V., Bessarabov V., Goy A., Kuzmina G., Kovalevska O. Antioxidant properties of the solid dispersion system of hesperidin obtained by the centrifugal fiber formation method. *Open Readings 2024* : 67th international conference for students of Physics and Natural sciences. Vilnius : Vilnius University, 2023. P. 399. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26837>

13. Микосянчик В. М., **Лісовий В. М.**, Таран Д. С., Кузьміна Г. І., Бессарабов В. І., Гой А. М. (2023). Тверда дисперсна система гесперидину інгібує перекисне окиснення ліпідів. *Chemical and Biopharmaceutical Technologies*: collection of scientific papers / by general ed. V. Bessarabov, V. Lubenets. Tallinn: Nordic Sci Publisher, 176-177. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/27737>

14. **Лісовий В. М.**, Харченко А. Ю., Бессарабов В. І. Розробка технології ранозагоювального лікарського засобу для застосування в польових умовах розквартирування військ. *Наука та сучасне фармацевтичне виробництво* : збірник матеріалів X науково-практичної конференції з міжнародною участю школи молодих науковців АТ «Фармак» (м. Київ, 27-28 жовтня 2022 р.). – С. 46-48.

15. Bessarabov V., **Lisovyi V.**, Lyzhniuk V., Kostyuk V., Kuzmina G., Goy A., Hureieva S., Ishchenko O., Yaremenko V. Technologies for the obtaining highly soluble polymer composite materials with active pharmaceutical ingredients. *Advanced polymer materials and technologies: recent trends and current priorities*: multi-authored monograph / edited by V. Levytskyi, V. Plavan, V. Skorokhoda, V. Khomenko. – Lviv: Lviv Polytechnic National University, 2022. P. 251-252. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23289>

16. Харченко А., **Лісовий В.**, Бессарабов В., Кузьміна Г., Гой А., Яременко В., Ковалевська О. Відцентрове формування полімерних волокон для потенційного використання у якості носіїв активних фармацевтичних інгредієнтів. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали ІХ наук.-практ. конф. з

міжнар. участю (22 – 23 вересня 2022 р.). – Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 74.
<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23255>

17. **Lisovyi V.**, Kharchenko A., Zderko N., Kovalevska O., Bessarabov V. Centrifugal formation of fibers of solid dispersed system of polymer with hesperidine. *Open Readings 2022 : 65th international conference for students of Physics and Natural sciences*. Vilnius : Vilnius University, 2022. P. 302.
<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23249>

18. Харченко А. Ю., **Лісовий В. М.**, Таран Д. С., Здерко Н. П., Ковалевська О. І., Костюк В. Г., Бессарабов В. І. Формування волокон полімерної твердої дисперсної системи гесперидину. *Сучасні аспекти створення лікарських засобів : матеріали II Міжнародної науково-практичної дистанційної конференції* (1 лютого 2022 р., м. Харків). Харків : НФаУ, 2022. С. 225. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23285>

19. **Лісовий В. М.**, Бессарабов В. І., Кузьміна Г. І., Плаван В. П. Дослідження рівня інгібування перекисного окиснення білків гесперидином в складі твердої дисперсної системи. *Сучасні аспекти створення лікарських засобів : тези допов. Міжнар. наук.-практ. дистанц. конф., присвяченої 100-річчю кафедри аналітичної хімії НФаУ* (16 квітня 2021 р.). Харків: НФаУ, 2021. С. 133.

20. Кузьміна Г. І., **Лісовий В. М.**, Плаван В. П., Бессарабов В. І. Підвищення біодоступності модельного флавоноїду у твердій дисперсній системі з сечовиною. *Львівські хімічні читання – 2021: збірник наукових праць XVIII наукової конференції* (31 травня – 2 червня 2021 року). Львів: Видавництво від А до Я, 2021. С. 385.

21. **Лісовий В. М.**, Бессарабов В. І., Кузьміна Г. І., Плаван В. П., Лижнюк В. В. Дослідження рівня інгібування перекисного окиснення ліпідів гесперидином в складі твердої дисперсної системи. *Актуальні проблеми хімії, матеріалознавства та екології: матеріали I Міжнародної наукової конференції* (Луцьк, 12-14 травня 2021 року). Луцьк: Волинський національний університет імені Лесі Українки, 2021. С. 287-288.

22. Лижнюк В. В. **Лісовий В. М.**, Бессарабов В. І., Кузьміна Г. І., Плаван В. П. Гесперидин у складі нанорозмірної полімерної твердої дисперсної системи як інгібітор руйнування білків при оксидативному стресі. *Нанотехнології і наноматеріали у фармації та медицині* : матеріали V Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю (23 квітня 2021 р., м. Харків). Харків : НФаУ, 2021. С. 46.

23. **Lisovyi V.**, Povshedna I., Danylenko D., Bessarabov V., Kuzmina G. Increasing of the bioavailability of model flavonoid in solid dispersion system with urea. *Open Readings 2020: international conference for students of physics and natural sciences*. Vilnius, 2020. P. 553.

24. Бессарабов В. І., Кузьміна Г. І., Вахітова Л. М., Баула О. П., Василенко В. Ю., **Лісовий В. М.**, Ладан О. С. Полімерна система доставки активного фармацевтичного інгредієнта флавоноїдної природи. *Advanced Polymer Materials and Technologies: 3rd International Conference*, 14-15 April 2020. Kyiv: KNUTD, 2020. P. 101-103. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/17046>

25. Повшедна І. О., Бессарабов В. І., **Лісовий В. М.**, Закаблуцький Н. А., Лижнюк В. В. Інгібування аутоокислення адреналіну твердою дисперсною системою гесперидину. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали V Міжнародної науково-практичної інтернет - конференції (м. Харків, 26 листопада 2020 р.). Харків: НФаУ, 2020. С. 388-389.

26. Ященко К. С., Шевчук А. І., **Лісовий В. М.**, Бессарабов В. І., Здерко Н. П. Підвищення біодоступності флавоноїдів. *Наукові розробки молоді на сучасному етапі*: тези доповідей XVIII Всеукраїнської наукової конференції молодих учених та студентів, 18-19 квітня 2019 року. Київ: КНУТД, 2019. С. 592. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/13628>

27. Bessarabov V. I. Semenkov I. L., **Lisovyi V. M.**, Deryupa V. S. The increased solubility of hesperidin in nanostructure solid dispersion system. *Наука та сучасне фармацевтичне виробництво* : VI науково-практична конференція

школи молодих науковців ПАТ "Фармак" (1 листопада 2018 р. Київ). Київ: Фармак, 2018. С. 23-25.

28. Лижнюк В. В., Костюк В. Г., **Лісовий В. М.**, Бессарабов В. І., Кузьміна Г. І., Гой А. М. Розробка складу полімерного композиційного матеріалу німесулід, отриманого методом відцентрового формування волокон. (2024). *Хімічні проблеми сьогодення (ХПС-2024)*: збірник тез доповідей VII Міжнародної (XVII Української) наукової конференції студентів, аспірантів і молодих учених, 19–21 березня 2024 року, м. Вінниця / Донецький національний університет імені Василя Стуса; редколегія: О. М. Шендрик (відп. ред.) [та ін.]. Вінниця. С. 169. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26202>

29. Лижнюк В. В., **Лісовий В. М.**, Гой А. М., Бессарабов В. І., Кузьміна Г. І., Костюк В. Г. Підвищення розчинності німесулід у складі твердих дисперсних систем. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*: матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 13 жовтня 2022 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2022.- С. 157-158. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23287>

30. Лижнюк В. В., **Лісовий В. М.**, Бессарабов В. І., Кузьміна Г. І., Костюк В. Г., Харитоненко Г. І., Таран Д. С. Інгібування гесперидином окиснення дофаміну в модельній системі in vitro. *Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали* : матеріали XXXVII наукової конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії (16 червня 2022 р., м. Київ). Київ: Інтерсервіс, 2022. С. 163-165. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23251>

31. Лижнюк В. В., **Лісовий В. М.**, Бессарабов В. І., Кузьміна Г. І., Костюк В. Г., Повshedна І. О. Кінетичне дослідження антиоксидантних властивостей гесперидину по відношенню до окиснення дофаміну. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології* : Матеріали II міжнародної науково-практичної Інтернет-конференції. Харків : НФаУ, 2022. С. 153. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23278>

32. Matvieieva N. A., Bessarabov V. I., **Lisovyi V. M.**, Duplij V. P., Bohdanovych T. A., Horčinová-Sedláčková V. Flavonoid-containing pharmaceutical composition with phlebotonic and anti-inflammatory properties. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології: матеріали IV міжнародної наук.-практ. інтернет-конф.* (22 березня 2024 р., м. Харків). Х. : НФаУ, 2024. С. 66. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26317>.

33. Бессарабов В. І., Кузьміна Г. І., Харитоненко Г. І., Шевчук А. І., Ященко К. С., Данченко О. В., **Лісовий В. М.**, Ладан О. С. Результати експериментів підвищення розчинності гесперидину. *Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин: збірник наукових праць*, випуск 2, том 1. Київ: КНУТД, 2019. С. 152-160. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/17988>

34. Повshedна І. О., Бессарабов В. І., Кузьміна Г. І., **Лісовий В. М.**, Закаблущкий Н. А., Здерко Н. П., Пащенко І. О. Дослідження антиоксидантних властивостей цитрусового флавоноїду гесперидину. *Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин: збірник наукових праць*, випуск 3 / за заг. ред. А. Ф. Попова. – Київ: КНУТД, 2021. С. 255-262. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/19984>

35. Bessarabov V. I., Kuzmina G. I., Matvieieva N. A., Kharytonenko H. I., Saliy O.O., **Lisovyi V. M.**, Pashchenko I. O., Kharchenko A. Yu. *Artemisia tilesii* Ledeb hairy roots as a potential source of active pharmaceutical ingredients for the treatment of inflammatory neurodegenerative diseases. *Modern physical-organic chemistry and pharmacy: collective monograph*. Tallinn: Nordic Sci Publisher, 2021. P. 4-14.

ДОДАТОК Б

Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження в діяльність ТОВ «Ковлар Груп»



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ТОВ «Ковлар Груп»

Калафат К.В.

« 22 » серпня 2024 р.

АКТ

про впровадження результатів дисертаційного дослідження
на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Лісового Вадима Миколайовича
в діяльність ТОВ «Ковлар Груп»

1. **Назва пропозиції для впровадження:** лабораторна методика визначення кількісного вмісту гесперидину у складі полімерного композиційного матеріалу, отриманого методом відцентрового формування волокон.
2. **Установа, автор:** Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра хімічних технологій та ресурсозбереження, 01011 Київ, вул. Мала Шияновська, 2; аспірант Лісовий В.М.
3. **Джерело інформації:** Лісовий, В., Бессарабов, В., Гой, А., Костюк, В. (2024). Спектрофотометрична методика визначення кількісного вмісту гесперидину у складі полімерного композиційного матеріалу, отриманого методом відцентрового формування волокон. Herald of Khmelnytskyi National University. Technical Sciences, 335(3(1), 135-141. <https://doi.org/10.31891/2307-5732-2024-335-3-19>.
4. **Впроваджено:** в умовах технологічної лабораторії відтворено спектрофотометричну методику кількісного визначення вмісту гесперидину у складі полімерного композиційного матеріалу, отриманого методом відцентрового формування волокон.
5. **Термін впровадження:** III квартал 2024 року.
6. **Зауваження і пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження
Директор з виробництва ТОВ «Ковлар Груп»,
канд. хім. наук, с.н.с.

Л. М. Вахітова

« 22 » серпня 2024 р.

ДОДАТОК В

**Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження в діяльність
ТОВ «Ковлар Груп»**



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ТОВ «Ковлар Груп»

Калафат К.В.

« 30 » жовтня 2024 р.

АКТ

про впровадження результатів дисертаційного дослідження
на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Лісового Вадима Миколайовича
в діяльність ТОВ «Ковлар Груп»

1. **Назва пропозиції для впровадження:** контроль якості та технологія виготовлення полімерного композиційного матеріалу гесперидину методом відцентрового формування волокон.
2. **Установа, автор:** Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра хімічних технологій та ресурсозбереження, 01011 Київ, вул. Мала Шияновська, 2; аспірант Лісовий В.М.
3. **Джерело інформації:** Lisovyi, V., Bessarabov, V. (2024). Study of technological aspects of manufacture of polymer composite material by centrifugal fiber forming method. Technology Audit and Production Reserves, 4(3(78), 22–27. <https://doi.org/10.15587/2706-5448.2024.310805>.
4. **Впроваджено:** в умовах технологічної лабораторії відтворено методику отримання полімерного композиційного матеріалу гесперидину методом відцентрового формування волокон та методи його контролю якості.
5. **Термін впровадження:** IV квартал 2024 року.
6. **Зауваження і пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження

Директор з виробництва ТОВ «Ковлар Груп»,
канд. хім. наук, с.н.с.

Л. М. Вахітова

« 30 » жовтня 2024 р.

ДОДАТОК Г

Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження в діяльність

АТ «Фармак»

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Технічний директор АТ «Фармак»
 Андрій Гой
 «24» січня 2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційного дослідження
 на здобуття наукового ступеня доктора філософії
 Лісового Вадима Миколайовича
 в діяльність АТ «Фармак»

1. **Назва пропозиції для впровадження:** методика визначення кількісного вмісту гесперидину у складі полімерного композиційного матеріалу, отриманого методом відцентрового формування волокон.
2. **Установа, автор:** Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра хімічних технологій та ресурсозбереження, кафедра промислової фармації, 01011 Київ, вул. Мала Шияновська, 2; аспірант, асистент Лісовий В.М.
3. **Джерело інформації:** Лісовий, В., Бессарабов, В., Гой, А., Костюк, В. (2024). Спектрофотометрична методика визначення кількісного вмісту гесперидину у складі полімерного композиційного матеріалу, отриманого методом відцентрового формування волокон. Herald of Khmelnytskyi National University. Technical Sciences, 335(3(1), 135-141. <https://doi.org/10.31891/2307-5732-2024-335-3-19>.
4. **Впроваджено:** в лабораторії відділу технологічної розробки АТ «Фармак». В умовах технологічної лабораторії впроваджено спектрофотометричну методику кількісного визначення вмісту гесперидину у складі полімерного композиційного матеріалу, отриманого методом відцентрового формування волокон.
5. **Термін впровадження:** І квартал 2025 року.
6. **Ефективність впровадження:** Випробувано спектрофотометричну методику кількісного визначення біофлавоноїда гесперидину у складі полімерних композиційних матеріалів, а саме у твердих дисперсних системах, отриманих методом відцентрового формування волокон, яка базується на якісній реакції гесперидину з ферум (III) хлоридом. Підтверджено, що всі обрані валідаційні характеристики спектрофотометричної методики кількісного визначення гесперидину у відцентрово сформованих твердих дисперсних системах відповідають критеріям прийнятності. Методика визначення кількісного вмісту гесперидину, яка є одним з результатів дисертаційного дослідження на здобуття наукового ступеня доктора філософії Лісового Вадима Миколайовича, впроваджена в процес розробки та дослідження лікарських засобів на АТ «Фармак».
7. **Зауваження і пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження

Начальник відділу технологічної розробки
 АТ «Фармак», д-р. фарм. наук, проф.

Світлана ГУРЕЄВА

«24» січня 2025 р.

ДОДАТОК Д

**Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження
в освітньо-науковому процесі кафедри промислової фармації КНУТД**



Затверджую»

Проректор з наукової та міжнародної діяльності

Людмила ГАНУЩАК-ЄФІМЕНКО

«20 вересня» 2024р.

впровадження результатів дисертаційного дослідження
на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Лісового Вадима Миколайовича
в освітньо-науковому процесі кафедри промислової фармації
Київського національного університету технологій та дизайну

1. **Назва пропозиції для впровадження:** полімерна тверда дисперсна система фармацевтичного призначення виготовлена методом відцентрового формування волокон.
2. **Установа, автор:** Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра хімічних технологій та ресурсозбереження, кафедра промислової фармації, 01011 Київ, вул. Мала Шияновська, 2; аспірант, асистент Лісовий В.М.
3. **Джерело інформації:**
 1. Лісовий, В. М., Лижнюк, В. В., Костюк, В. Г., Пашенко, І. О., Смішко, Р. О., Гой, А. М., Повшедна, І. О., Іщенко, О. В., Яременко, В. В., Бессарабов, В. І. (2023). Технології отримання високорозчинних полімерних композиційних матеріалів з активними фармацевтичними інгредієнтами. *Технології та інжиніринг*, 3(14), 26-35. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2023.3.3>.
 2. Лісовий, В. М., Бессарабов, В. І., Гой, А. М., Костюк, В. Г. (2024). Спектрофотометрична методика визначення кількісного вмісту гесперидину у складі полімерного композиційного матеріалу, отриманого методом відцентрового формування волокон. *Herald of Khmelnytskyi National University. Technical Sciences*, 335(3), 135-141. <https://doi.org/10.31891/2307-5732-2024-335-3-19>.
 3. Lisovyi, V., Bessarabov, V. (2024). Study of technological aspects of manufacture of polymer composite material by centrifugal fiber forming method. *Technology Audit and Production Reserves*, 4(3(78)), 22–27. <https://doi.org/10.15587/2706-5448.2024.310805>.
 4. Лісовий, В. М., Бессарабов, В. І. (2024). Антиоксидантні властивості твердої дисперсної системи гесперидину, отриманої методом відцентрового формування волокон. *Технології та інжиніринг*, 4(21), 93-101. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2024.4.9>.
5. **Впроваджено:** у курси лекцій, матеріалів практичних та лабораторних занять за дисциплінами «Обладнання та проектування виробництв хімічної та парфумерно-косметичної промисловості», «Промислова технологія виробництва парфумерно-косметичних засобів», «Фармацевтична та косметична хімія».
6. **Термін впровадження:** IV квартал 2024 року.
7. **Ефективність впровадження:** Поглиблено знання здобувачів вищої освіти зі спеціальності 161 Хімічні технології та інженерія за освітньо-професійною програмою «Європейська космецевтика», щодо виготовлення та дослідження полімерних твердих дисперсних систем утворених методом відцентрового формування волокон.
8. **Зауваження і пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри промислової фармації
д-р фарм. наук, професор

Владислав СТРАШНИЙ

ДОДАТОК Е

**Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження в діяльність
Інституту фізико-органічної хімії та вуглехімії
ім. Л.М. Литвиненка НАН України**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Зас. Директор Інституту фізико-органічної
хімії та вуглехімії ім Л.М. Литвиненка
НАН України, академік
Попов А.Ф.
« 26 » грудня 2024 р.



АКТ

про впровадження результатів дисертаційного дослідження
на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Лісового Вадима Миколайовича
в діяльність Інституту фізико-органічної хімії та
вуглехімії ім Л.М. Литвиненка НАН України

- Назва пропозиції для впровадження:** методика дослідження антиоксидантних властивостей полімерного композиційного матеріалу гесперидину, який отримано методом відцентрового формування волокон.
- Установа, автор:** Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра хімічних технологій та ресурсозбереження, 01011 Київ, вул. Мала Шияновська, 2; аспірант Лісовий В.М.
- Джерело інформації:** Лісовий В. М., Бессарабов В. І. (2024). Антиоксидантні властивості твердої дисперсної системи гесперидину, отриманої методом відцентрового формування волокон. Технології та інжиніринг, 4(21), 93-101. https://er.knutd.edu.ua/bitstream/123456789/28016/1/TI_2024_N4%2821%29_P093-101.pdf
- Впроваджено:** в умовах наукової лабораторії відтворено методику дослідження антиоксидантних властивостей полімерного композиційного матеріалу гесперидину, який отримано методом відцентрового формування волокон.
- Термін впровадження:** IV квартал 2024 року.
- Зауваження і пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження

Завідувач відділу спектроскопічних
досліджень ІнФОВ НАН України,
канд. хім. наук, с.н.с.



А.М. Редько

« 26 » грудня 2024 р.