

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ**  
**КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА**  
**ДИЗАЙНУ**

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**Смішко Роман Олександрович**

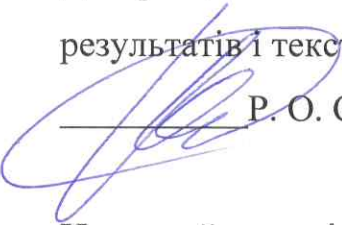
УДК 615.218:615.45:577.15:678

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**РОЗРОБЛЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ З КОНТРОЛЬОВАНИМ**  
**ВИВІЛЬНЕННЯМ АНТИГІСТАМІННИХ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ**  
**ІНГРЕДІЄНТІВ**

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація  
Галузь знань 22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

  
Р. О. Смішко

Науковий керівник Страшний Владислав Володимирович, доктор  
фармацевтичних наук, професор

Київ – 2025

## АНОТАЦІЯ

*Смішко Р. О.* Розроблення фармацевтичної композиції з контрольованим вивільненням антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація. – Київський національний університет технологій та дизайну, м. Київ, 2025.

На даний час алергічні захворювання становлять серйозну медико-соціальну проблему сучасності через стрімкі темпи зростання поширеності в усьому світі. Встановлено, що алергічні захворювання належать до трійки найпоширеніших патологій XXI століття, адже нині 30-40 % населення планети страждають від одного або кількох видів алергії.

Як відомо, протягом багатьох років для першої лінії фармакотерапії більшості алергічних захворювань використовуються антигістамінні лікарські засоби (ЛЗ), які гальмують дію медіатора гістаміну, здійснюючи конкурентну блокаду його рецепторів в організмі. Попри широке клінічне застосування, традиційні антигістамінні препарати вимагають щоденного та часто довготривалого прийому для підтримання терапевтичного ефекту, що, відповідно, зумовлює зниження рівня прихильності до лікування (комплаєнсу) серед пацієнтів.

Розроблення лікарських засобів з контрольованим та пролонгованим вивільненням діючої речовини розглядається як перспективний напрям у створенні нових антигістамінних препаратів, які сприятимуть підвищенню ефективності фармакотерапії алергічних захворювань. Засоби з контрольованим і тривалим вивільненням активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) дозволяють підтримувати стабільну концентрацію діючої речовини в крові протягом значного часу та зменшити частоту прийому ліків. Це сприяє підвищенню ефективності лікування, зменшенню ризику розвитку побічних ефектів та покращенню якості життя пацієнтів.

У сучасній фармацевтиці з метою забезпечення контрольованого та пролонгованого вивільнення АФІ протягом тривалого часу (від декількох днів до кількох місяців) активно розробляються різні композиції на основі біодеградуючих полімерних носіїв, серед яких найвідомішим вважається полі-D,L-лактид-ко-гліколід (PLGA). PLGA є біосумісним і біорозкладним полімером, який схвалений Управлінням з харчових продуктів і медикаментів США (FDA) як фармацевтично прийнятна допоміжна речовина для цільової доставки АФІ, контрольованого та пролонгованого ефекту і багатьох інших біомедичних застосувань. На основі полімеру PLGA можна приготувати різні типи фармацевтичних композицій, зокрема внутрішньом'язові ін'єкційні системи із мікрочастинок PLGA, в яких АФІ інкапсульовані в полімерній матриці; гелі на основі PLGA, які при ін'єкційному введенні підшкірно формують імпланти (депо) *in situ* та тверді імпланти. Шляхом варіювання співвідношення мономерів, молекулярної маси та кінцевої групи PLGA, а також концентрації (як полімеру, так і АФІ) можна змінювати властивості фармацевтичних систем, що, відповідно, впливає на швидкість і тривалість вивільнення діючої речовини. Такий гнучкий підхід дозволяє створювати лікарські форми з індивідуально налаштованим контрольованим профілем вивільнення АФІ, що відповідає конкретним потребам пацієнтів та особливостям фармакотерапії захворювань.

Також зважаючи на те, що антигістамінні лікарські засоби є одними з найбільш часто використовуваних, важливо мати повну інформацію про їхній фармакологічний профіль та плейотропні ефекти. Виявлення нових фармакологічних властивостей АФІ може сприяти розширенню терапевтичних показань до застосування, підвищенню ефективності лікування та зниженню ризику побічних реакцій, зокрема в умовах поліпрагмазії. Крім того, комплексний аналіз плейотропних властивостей є особливо актуальним на етапі розробки лікарських форм з пролонгованою дією, оскільки дозволяє обґрунтовано обрати АФІ з урахуванням його додаткових ефектів і забезпечити оптимальний профіль безпеки.

Об'єкт дослідження – процеси формування властивостей антигістамінної фармацевтичної композиції з контрольованим вивільненням АФІ у виробництві нових протиалергічних лікарських засобів з пролонгованою дією для покращення фармакотерапії алергічних захворювань.

Предмет дослідження – технології використання фармацевтичних композицій на основі полімерного носія полі-D,L-лактид-ко-гліколіду з контрольованим вивільненням антигістамінного активного фармацевтичного інгредієнта у розробці та виробництві сучасних протиалергічних лікарських засобів з пролонгованою дією.

Метою дисертаційної роботи є розробка технології фармацевтичної композиції з контрольованим вивільненням антигістамінного активного фармацевтичного інгредієнта для забезпечення пролонгованої дії та підвищення ефективності фармакотерапії алергічних захворювань.

В дисертаційній роботі вирішено важливу науково-технічну задачу розробки фармацевтичної композиції на основі біодеградуємого полімерного носія з контрольованим пролонгованим вивільненням антигістамінного активного фармацевтичного інгредієнта дезлоратадину, яка може бути реалізована на сучасних фармацевтичних підприємствах та сприятиме покращенню фармакотерапії алергічних захворювань.

Проведено маркетингові дослідження фармацевтичного ринку України та встановлено, що група антигістамінних лікарських засобів нараховує 196 торгівельних найменувань препаратів. Із них найбільша частка лікарських засобів, що належать до третього покоління – 47,5% від загальної кількості найменувань. При цьому найбільша кількість зареєстрованих на ринку антигістамінних препаратів на основі дезлоратадину (23,5% від загальної кількості наявних на ринку антигістамінних препаратів). У результаті аналізу асортименту за лікарськими формами встановлено, що частка антигістамінних засобів у твердих лікарських формах становить 66,8 % від загальної кількості найменувань і найбільш поширеною є форма таблеток, вкритих оболонкою.

Вперше розроблено лабораторну технологію фармацевтичної композиції на основі дезлоратадину, полімерного носія PLGA (50:50) та диметилсульфоксиду (ДМСО) у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ* та забезпечує контрольоване і пролонговане вивільнення антигістамінного АФІ.

Вперше встановлено, що розроблені на основі PLGA (50:50) та ДМСО антигістамінні фармацевтичні композиції у формі гелю, який при ін'єкційному введенні сформував імплант *in situ*, забезпечують контрольоване і пролонговане вивільнення дезлоратадину протягом 85 днів у буферному середовищі pH=7,4.

Встановлено, що використання диметилсульфоксиду як розчинника у фармацевтичних композиціях у формі гелю на основі PLGA (50:50) та дезлоратадину забезпечує формування структурованих імплантів після ін'єкційного введення у буферне середовище pH=7,4, у той час як застосування у складі гелю етилацетату та 2-піролідону не призводить до належного утворення імплантів.

Доведено успішне включення дезлоратадину до полімерної матриці PLGA (50:50) у складі *in situ* імплантів, а також наявність міжмолекулярної взаємодії за рахунок утворення водневих зв'язків між АФІ та полімером, що підтверджено із використанням методів інфрачервоної спектроскопії з Фур'є-перетворенням та диференціальної скануючої калориметрії.

Вперше встановлено, що розроблена антигістамінна фармацевтична композиція у формі гелю на основі ДМСО: PLGA: дезлоратадину (86%:10%:4%), яка здатна формувати *in situ* імплант при ін'єкційному введенні, має слабку подразнювальну дію, що підтверджено результатами, отриманими з використанням HET-CAM тесту.

Доведено, що розроблена фармацевтична композиція у формі гелю зі складом ДМСО: PLGA: дезлоратадин (86%:10%:4%) характеризується фізико-хімічною стабільністю при зберіганні за трьох температурних умов ( $4,0 \pm 0,5$  °C,  $25,0 \pm 0,5$  °C,  $40,0 \pm 0,5$  °C) протягом 3 місяців.

Розроблено технологічні аспекти виготовлення фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням дезлоратадину на фармацевтичних підприємствах, підібрано основне технологічне обладнання та виконано аналіз ризиків для якості на основі запропонованої діаграми Ішикави.

Вперше встановлено, що дезлоратадин, на відміну від лоратадину, є дозозалежним інгібітором 15-ліпоксигенази ( $IC_{50}=287,91\pm 29,02$  мкМ), що підтверджує його протизапальні властивості. Цей результат відкриває можливість для перегляду підходів до фармакотерапії у пацієнтів літнього та старечого віку, які страждають на алергічні та хронічні запальні захворювання.

Доведено, що як лоратадин, так і дезлоратадин є дозозалежними інгібіторами ферменту бутирилхолінестерази (БХЕ). Обидві антигістамінні сполуки інгібують бутирилхолінестеразу за механізмом змішаного (часткового) типу. Встановлено, що для лоратадину  $IC_{50}$  становить  $117,78\pm 10,01$  мкМ, а для дезлоратадину –  $131,40\pm 13,03$  мкМ. Встановлений ефект відкриває нові перспективи для клінічних досліджень щодо можливостей вивчення механізмів пролонгування дії міорелаксантів і місцевоанестезуючих засобів, які розщеплюються БХЕ, при їх використанні в комбінації з антигістамінними сполуками.

Вперше встановлено, що лоратадин та дезлоратадин у хімічній системі автоокиснення адреналіну достовірно виявляють прооксидантні властивості, стимулюючи утворення супероксидних радикалів залежно від їхньої концентрації у системі. Однак, лоратадин має більш виражену прооксидантну активність, ніж дезлоратадин. Зокрема, при концентрації 100 мкМ лоратадин збільшує швидкість автоокиснення адреналіну у 1,71 раза, а дезлоратадин у цій концентрації – у 1,31 раза.

Вперше доведено, що антигістамінний АФІ дезлоратадин ефективно інгібує окиснення дофаміну у модельній хімічній системі *in vitro* та демонструє концентраційно залежну антиоксидантну активність. При концентрації 200 мкМ дезлоратадин зменшує швидкість окиснення дофаміну в 1,65 раза. Натомість

лоратадин у цій системі виявляє прооксидантну активність та в концентрації 100 мкМ у системі підвищує швидкість окиснення дофаміну у 1,86 раза.

Отримані результати експериментальних досліджень щодо вивчення плеiotропних властивостей лоратадину та дезлоратадину підтверджують перспективу розширення їхнього фармакологічного профілю. Встановлені протизапальні (для дезлоратадину), прозапальні (для лоратадину), антихолінестеразні, антиоксидантні та прооксидантні властивості цих антигістамінних АФІ можуть бути предметом подальших наукових розвідок щодо їх потенційної ефективності у використанні для комбінованої фармакотерапії інших захворювань.

Практична значимість роботи полягає в розробці технології фармацевтичної композиції на основі фармацевтично прийняттого біодеградуємого полімерного носія PLGA з контрольованим і пролонгованим вивільненням дезлоратадину. Реалізація запропонованої технології сприятиме розширенню технологічної бази створення нових протиалергічних препаратів тривалої дії з вмістом дезлоратадину та їх виведенню на вітчизняний ринок, що забезпечить ефективну і покращену фармакотерапію сезонних та хронічних алергічних захворювань. Результати досліджень плеiotропних властивостей антигістамінних АФІ лоратадину та дезлоратадину свідчать про розширення їхнього фармакологічного профілю та забезпечують наукову основу для подальших розвідок щодо досліджень їхнього використання у комбінованих схемах лікування різних захворювань.

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

Результати досліджень щодо вивчення плеiotропних властивостей антигістамінних АФІ та створення протиалергічних фармацевтичних композицій із пролонгованим вивільненням дезлоратадину впроваджено в освітньо-науковий процес підготовки фахівців зі спеціальності 226 Фармація, промислова

фармація за освітньою програмою «Промислова фармація» на кафедрі промислової фармації КНУТД; використовуються при підготовці кваліфікаційних робіт магістрів.

**Ключові слова:** активний фармацевтичний інгредієнт, антигістамінні, дезлоратадин, полілактид-ко-гліколід, лікарський засіб, лікарська форма, гель, розчинність, пролонгована дія, вивільнення, фармакологічні дослідження, аналіз фармацевтичного ринку, фармакологічні властивості, технологія, ІЧ-спектроскопія.



## ABSTRACT

*Smishko R. O.* Development of a pharmaceutical composition with controlled release of antihistamine active pharmaceutical ingredients. – Qualification scientific paper, manuscript.

Doctor of philosophy dissertation, specialty 226 Pharmacy, Industrial Pharmacy.  
– Kyiv National University of Technologies and Design, Kyiv, 2025.

Currently, allergic diseases constitute a serious medical and social problem of our time due to the rapid growth of their prevalence worldwide. It has been established that allergic diseases are among the three most common pathologies of the 21st century, because currently 30-40% of the world's population suffers from one or more types of allergies.

As is known, for many years, antihistamine drugs (drugs), which inhibit the action of the mediator histamine, competitively blocking its receptors in the body, have been used as the first-line pharmacotherapy for most allergic diseases. Despite their widespread clinical use, traditional antihistamines require daily and often long-term administration to maintain their therapeutic effect, which, accordingly, leads to a decrease in treatment adherence (compliance) among patients.

The development of drugs with controlled and prolonged release of the active substance is considered a promising direction in the creation of new antihistamine drugs that will help increase the effectiveness of pharmacotherapy of allergic diseases. Drugs with controlled and prolonged release of the active pharmaceutical ingredient (API) allow maintaining a stable concentration of the active substance in the blood for a significant period of time and reducing the frequency of taking the drug. This helps to increase the effectiveness of treatment, reduce the risk of side effects and improve the quality of life of patients.

In modern pharmaceuticals, in order to ensure controlled and prolonged release of APIs over a long period of time (from several days to several months), various compositions based on biodegradable polymer carriers are actively developed, among which poly-D,L-lactide-co-glycolide (PLGA) is considered the most famous. PLGA is

a biocompatible and biodegradable polymer that is approved by the US Food and Drug Administration (FDA) as a pharmaceutically acceptable excipient for targeted delivery of APIs, controlled and prolonged effects, and many other biomedical applications. PLGA polymer can be used to prepare various types of pharmaceutical compositions, including intramuscular injection systems of PLGA microparticles, in which the API is encapsulated in a polymer matrix; PLGA-based gels, which, when injected subcutaneously, form in situ implants (depots) and solid implants. By varying the ratio of monomers, molecular weight and end group of PLGA, as well as the concentration (of both polymer and API), the properties of pharmaceutical systems can be changed, which, accordingly, affects the rate and duration of release of the active substance. Such a flexible approach allows the creation of dosage forms with an individually adjusted controlled release profile, corresponding to the specific needs of patients and the peculiarities of pharmacotherapy of diseases.

Also, given that antihistamines are among the most frequently used drugs, it is important to have complete information about their pharmacological profile and pleiotropic effects. The identification of new pharmacological properties of APIs can contribute to the expansion of therapeutic indications for use, increasing the effectiveness of treatment and reducing the risk of adverse reactions, in particular in conditions of polypharmacy. In addition, a comprehensive analysis of pleiotropic properties is especially relevant at the stage of development of dosage forms with prolonged action, as it allows for a reasonable choice of API taking into account its additional effects and ensuring an optimal safety profile.

The object of the study is the processes of forming the properties of an antihistamine pharmaceutical composition with controlled release of API in the production of new antiallergic drugs with prolonged action to improve the pharmacotherapy of allergic diseases.

The subject of the study is the technology of using pharmaceutical compositions based on a polymer carrier of poly-D,L-lactide-co-glycolide with controlled release of an antihistamine active pharmaceutical ingredient in the development and production of modern antiallergic drugs with prolonged action.

The aim of the dissertation is to develop a technology for a pharmaceutical composition with controlled release of an antihistamine active pharmaceutical ingredient to ensure prolonged action and increase the effectiveness of pharmacotherapy for allergic diseases.

The dissertation solves an important scientific and technical problem of developing a pharmaceutical composition based on a biodegradable polymer carrier with controlled prolonged release of the antihistamine active pharmaceutical ingredient desloratadine, which can be implemented at modern pharmaceutical enterprises and will contribute to improving the pharmacotherapy of allergic diseases.

An analysis of marketing research on the pharmaceutical market of Ukraine was conducted and it was found that the group of antihistamine drugs includes 196 trade names of drugs. Of these, the largest share of drugs belonging to the third generation is 47.5% of the total number of names. At the same time, the largest number of antihistamine drugs registered on the market is based on desloratadine (23.5% of the total number of antihistamine drugs available on the market). As a result of the analysis of the assortment by dosage forms, it was found that the share of antihistamines in solid dosage forms is 66.8% of the total number of names; at the same time, the most common form is the form of tablets coated with a shell.

For the first time, a laboratory technology for a pharmaceutical composition based on desloratadine, a polymer carrier PLGA (50:50), and dimethyl sulfoxide (DMSO) in the form of a gel has been developed, which, when injected, forms an implant in situ and provides controlled and prolonged release of the antihistamine API.

It was found for the first time that antihistamine pharmaceutical compositions developed on the basis of PLGA (50:50) and DMSO in the form of a gel, which upon injection formed an implant in situ, provided controlled and prolonged release of desloratadine for 85 days in a buffer medium pH=7.4.

It has been established that the use of dimethyl sulfoxide as a solvent in pharmaceutical compositions in the form of a gel based on PLGA (50:50) and desloratadine ensures the formation of structured implants after injection into a buffer

medium pH=7.4, while the use of ethyl acetate and 2-pyrrolidone in the gel composition does not lead to proper formation of implants.

The successful incorporation of desloratadine into the PLGA polymer matrix (50:50) in the composition of in situ implants has been proven, as well as the presence of intermolecular interaction due to hydrogen bonds between the API and the polymer, which was confirmed using the methods of Fourier transform infrared spectroscopy and differential scanning calorimetry.

It was found for the first time that the developed antihistamine pharmaceutical composition in the form of a gel based on DMSO: PLGA: desloratadine (86%:10%:4%), which is capable of forming an in situ implant upon injection, has a weak irritating effect due to the content of an organic solvent, which is confirmed by the results obtained using the HET-CAM test.

It has been proven that the developed pharmaceutical composition in the form of a gel with the composition DMSO: PLGA: desloratadine (86%:10%:4%) is characterized by physicochemical stability when stored at three temperature conditions ( $4.0\pm0.5^{\circ}\text{C}$ ,  $25.0\pm0.5^{\circ}\text{C}$ ,  $40.0\pm0.5^{\circ}\text{C}$ ) for 3 months.

Technological aspects of manufacturing a pharmaceutical composition with extended release of desloratadine at pharmaceutical enterprises were developed, the main technological equipment was selected, and a quality risk analysis was performed based on the proposed Ishikawa diagram.

For the first time, desloratadine, unlike loratadine, is a dose-dependent inhibitor of 15-lipoxygenase ( $\text{IC}_{50} = 287.91\pm29.02 \mu\text{M}$ ), confirming its anti-inflammatory properties. This result opens up opportunities for revising approaches to pharmacotherapy in elderly and senile patients suffering from allergic and chronic inflammatory diseases.

It has been proven that both loratadine and desloratadine are dose-dependent inhibitors of the enzyme butyrylcholinesterase (BuChE). Both antihistamine compounds inhibit butyrylcholinesterase by a mixed (partial) type mechanism. It was found that for loratadine, the  $\text{IC}_{50}$  is  $117.78\pm10.01 \mu\text{M}$ , and for desloratadine, it is  $131.40\pm13.03 \mu\text{M}$ . The established effect opens up new prospects for clinical studies

on the possibilities of studying the mechanisms of prolonging the action of muscle relaxants and local anesthetics that are cleaved by BuChE when used in combination with antihistamine compounds.

It was first established that loratadine and desloratadine in the chemical system of adrenaline autoxidation reliably exhibit prooxidant properties, stimulating the formation of superoxide radicals depending on their concentration in the system. However, loratadine has a more pronounced prooxidant activity than desloratadine. In particular, at a concentration of 100  $\mu\text{M}$  loratadine increases the rate of adrenaline autoxidation by 1.71 times, and desloratadine at this concentration – by 1.31 times.

It has been shown for the first time that the antihistamine API desloratadine effectively inhibits dopamine oxidation in a model chemical system *in vitro* and exhibits concentration-dependent antioxidant activity. At a concentration of 200  $\mu\text{M}$ , desloratadine reduces the rate of dopamine oxidation by 1.65 times. In contrast, loratadine in this system exhibits prooxidant activity and at a concentration of 100  $\mu\text{M}$  in the system increases the rate of dopamine oxidation by 1.86 times.

The results of experimental studies on the pleiotropic properties of loratadine and desloratadine confirm the prospect of expanding their pharmacological profile. The established anti-inflammatory (for desloratadine), pro-inflammatory (for loratadine), anticholinesterase, antioxidant and pro-oxidant properties of these antihistamine APIs may be the subject of further scientific exploration regarding their potential effectiveness in use for combined pharmacotherapy of other diseases.

The practical significance of the work lies in the development of a pharmaceutical composition technology based on a pharmaceutically acceptable biodegradable polymer carrier PLGA with controlled and prolonged release of desloratadine. The implementation of the proposed technology will contribute to the expansion of the technological base for the creation of new long-acting antiallergic drugs containing desloratadine and their introduction to the domestic market, which will ensure effective and improved pharmacotherapy of seasonal and chronic allergic diseases. The results of studies of the pleiotropic properties of antihistamine APIs loratadine and desloratadine indicate the expansion of their pharmacological profile and provide a

scientific basis for further exploration of their use in combined treatment regimens for various diseases.

The methods proposed in the work and the applied results obtained have been implemented in the activities of enterprises and scientific organizations of Ukraine (confirmed by relevant acts): Farmak JSC (Kyiv) and the L.M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of the NAS of Ukraine (Kyiv). The results of research on the study of the pleiotropic properties of antihistamine APIs and the creation of antiallergic pharmaceutical compositions with prolonged release of desloratadine have been implemented in the educational and scientific process of training specialists in specialty 226 Pharmacy, industrial pharmacy under the educational program «Industrial Pharmacy» at the Department of Industrial Pharmacy of the KNUTD; they are used in the preparation of master's degree theses.

**Key words:** *active pharmaceutical ingredient, antihistamine, desloratadine, polylactide-co-glycolide, drug, dosage form, gel, solubility, prolonged action, release, pharmacological studies, pharmaceutical market analysis, pharmacological properties, technology, IR spectroscopy.*

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

### Публікації у фахових виданнях України та Європи

Особистий внесок здобувача: [1, 2, 4-7] – планування та проведення експериментальних досліджень, [1, 2, 4, 5, 6] – аналіз експериментальних результатів, [1-5, 7, 8] – узагальнення отриманих результатів та підготовка статті до публікації.

1. **Смішко Р.О.,** Лижнюк В.В. (2025). Розроблення технології фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням антигістамінного активного фармацевтичного інгредієнта дезлоратадину. *Фармацевтичний журнал*, (2), 54-77. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.25.06> (Фахове видання категорії Б).

2. **Smishko, R.,** Lyzhniuk, V., Lisovyi, V., Kharytonenko, H., Bessarabov, V. (2025). Study of anticholinesterase properties of loratadine and desloratadine. *Annals of Mechnikov's Institute*, (2), 24–30. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15662592> (Фахове видання категорії Б)

3. **Смішко, Р. О.,** Лижнюк, В. В. (2024). Дослідження асортименту антигістамінних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України. *Health & Education*, (3), 129-137. <https://doi.org/10.32782/health-2024.3.15> (Фахове видання категорії Б)

4. Удовицький В.В., **Смішко Р.О.,** Лижнюк В.В., Гой А.М., Бессарабов В.І. (2024). Вивчення впливу антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів на швидкість окиснення дофаміну *in vitro*. *Фармацевтичний журнал*, (5), 86-96. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.24.07> (Фахове видання категорії Б)

5. **Смішко, Р. О.,** Страшний, В. В., Лісовий, В. М., Лижнюк, В. В., Гой, А. М., Савченко, К. І., Вахітова, Л. М., Бессарабов, В. І. (2023). Дослідження впливу лоратадину та дезлоратадину на активність 15-ліпоксигенази. *Технології та інжиніринг*, 4(15), 96–103. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2023.4.9> (Фахове видання категорії Б)

6. 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).
7. 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 Dispersion Systems of Hesperidin Obtained by the Method of Centrifugal Fibre Formation. *Heliyon*, e42702. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e42702>. (наукометрична база даних Scopus).
8. 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)

### **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації**

Особистий внесок здобувача: [1-5, 11] – інформаційний пошук, [5-9, 12] – планування та проведення експериментальних досліджень, [6, 10] – узагальнення отриманих результатів та підготовка статті або тез доповіді до публікації.

1. Савченко К.І., Бессарабов В.І., Кузьміна Г.І., Лісовий В.М., Олійник Д.О., **Смішко Р.О.** Дослідження компонентів знеболюючого лікарського засобу пролонгованої дії на основі новокаїну. *Сучасні аспекти створення лікарських засобів* : матеріали II Міжнародної науково-практичної дистанційної конференції (1 лютого 2022 р., м. Харків). Харків : НФаУ, 2022. С. 192.

2. Lyzhniuk V., Lisovyi V., **Smishko R.**, Bessarabov V., Kuzmina G. Prospective methods of preventing poisoning by phosphororganic compounds using



compounds of natural origin. *Open Readings 2022* : 65th international conference for students of Physics and Natural sciences. Vilnius : Vilnius University, 2022. P. 301.

3. Савченко К., Бессарабов В., Кузьміна Г., Олійник Д., Лісовий В., Харитоненко Г., **Смішко Р.** Дослідження впливу дезлоратадину на активність 15-ліпоксигенази. *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. 157-158.

4. Taran D., Bessarabov V., **Smishko R.**, Lisovyi V., Kuzmina G., Strashnyi V. Prooxidant properties of loratadine and desloratadine in the chemical system of auto-oxidation of adrenaline. *Open Readings 2023* : 66th international conference for students of Physics and Natural sciences. Vilnius : Vilnius University, 2023. P. 399.  
<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23607>

5. Олійник Д.О., **Смішко Р.О.**, Бессарабов В.І., Лісовий В.М., Кузьміна Г.І., Бегдай А.О., Рубчак І.О. Пролонгування дії новокаїну за допомогою пригнічення бутирилхолінестерази лоратадином. 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. 186.  
<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23689>

6. **Смішко Р.О.**, Удовицький В.В., Лісовий В.М., Лижнюк В.В., Бегдай А.О., Бессарабов В.І., Гой А.М. (2023). Дослідження інгібуючих властивостей дезлоратадину при гідролізі новокаїну бутирилхолінестеразою. *Chemical and Biopharmaceutical Technologies: collection of scientific papers* / by general ed. V. Bessarabov, V. Lubenets. Tallinn: Nordic Sci Publisher, 175.  
<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/27519>

7. Бегдай А. О., **Смішко Р. О.**, Удовицький В. В., Лижнюк В. В., Лісовий В. М., Сив'юк О. О., Бессарабов В. І. (2024). Інгібування левоцетиризином процесу окиснення дофаміну. 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. 29.  
<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26203>

8. Behdai A., **Smishko R.**, Lisovyi V., Bessarabov V., Kuzmina G., Syviuk O. Comparative studies of the effect of loratadine and desloratadine on novocaine hydrolysis. *Open Readings 2024 : 67th international conference for students of Physics and Natural sciences*. Vilnius : Vilnius University, 2024. P. 356.  
<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26886>

9. Бегдай А.О., **Смішко Р.О.**, Костюк В.Г., Лижнюк В.В., Гой А.М., Лісовий В.М., Бессарабов В.І. Інгібуючі властивості левоцетиризину по відношенню до гідролізу новокаїну бутирилхолінестеразою сироватки крові людини. Проблеми та досягнення сучасної біотехнології: матеріали IV міжнародної наук.-практ. інтернет-конф. (22 березня 2024 р., м. Харків). Х. : НФаУ, 2024. С. 154-155. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26316>

10. **Смішко, Р.**, Бегдай, А., Сив'юк, О., Лісовий, В., Кузьміна Г., Бессарабов, В. (2024). Визначення механізму інгібування бутирилхолінестерази дезлоратадином. *Modern chemistry of medicines*: матеріали Міжнародної Internet-конференції (25 вересня 2024 р., м. Харків). Харків: НФаУ, 122.

11. Розумненко М. В., Бегдай А. О., **Смішко Р. О.**, Корнага О. Я., Грищенко О. В., Лісовий В. М., Бессарабов В. І. (2024). Вплив музичних акустичних хвиль на активність бутирилхолінестерази сироватки крові людини. «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» : Матеріали XI Міжнародної науково-практичної конференції, (27 листопада 2024 р., м. Харків). – Х.: Вид-во НФаУ, 127.

12. **Смішко Р.**, Зіміна Л., Каленський Б., Лісовий В., Страшний В., Кузьміна Г., Бессарабов В. (2024). Вплив молекулярної маси полівінілпіролідону на розчинність дезлоратадину у складі твердих дисперсних систем. «Перспективні полімерні матеріали та технології»: збірник тез доповідей Міжнародної науково-технічної конференції (24–26 вересня 2024 р., м. Львів). Видавництво Львівської політехніки, 2024. – 191 с.

## ЗМІСТ

|                                                                                                                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ .....                                                                                                                                                                        | 23 |
| ВСТУП.....                                                                                                                                                                                             | 25 |
| 1 КОМПЛЕКСНИЙ ОГЛЯД ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ,<br>МАРКЕТИНГОВИХ АСПЕКТІВ РИНКУ ТА ПЕРСПЕКТИВНИХ ПІДХОДІВ<br>ДО СТВОРЕННЯ АНТИГІСТАМІННИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ІЗ<br>КОНТРОЛЬОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ ..... | 35 |
| 1.1 Характеристика антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів<br>у контексті лікування алергічних захворювань.....                                                                           | 35 |
| 1.1.1 Епідеміологія та патогенез алергічних захворювань .....                                                                                                                                          | 35 |
| 1.1.2. Роль гістаміну та його рецепторів у алергічних реакціях .....                                                                                                                                   | 37 |
| 1.1.3 Класифікація та фармакологія антигістамінних активних<br>фармацевтичних інгредієнтів .....                                                                                                       | 39 |
| 1.2 Дослідження асортименту антигістамінних лікарських засобів на<br>фармацевтичному ринку України .....                                                                                               | 44 |
| 1.3 Плейотропні властивості антигістамінних активних фармацевтичних<br>інгредієнтів: нові шляхи застосування.....                                                                                      | 52 |
| 1.3.1 Антиоксидантні властивості .....                                                                                                                                                                 | 53 |
| 1.3.2 Протизапальні властивості.....                                                                                                                                                                   | 55 |
| 1.3.3 Нейропротекторні властивості .....                                                                                                                                                               | 57 |
| 1.3.4 Противірусна та антибактеріальна активність.....                                                                                                                                                 | 59 |
| 1.3.5 Протипухлинна дія .....                                                                                                                                                                          | 61 |
| 1.4 Новітні стратегії розробки вдосконалених антигістамінних<br>фармацевтичних композицій: досягнення та перспективи.....                                                                              | 63 |
| 1.5 Сучасні технології та полімерні носії у створенні фармацевтичних<br>композицій з пролонгованим вивільненням АФІ.....                                                                               | 67 |
| Висновки до розділу 1 .....                                                                                                                                                                            | 75 |
| 2 ОБ'ЄКТ, ПРЕДМЕТ ТА ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРІАЛІВ І МЕТОДІВ,<br>ВИКОРИСТАНИХ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ .....                                                                                       | 79 |
| 2.1 Матеріали та обладнання .....                                                                                                                                                                      | 79 |

|                                                                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.2 Визначення активності 15-ліпоксигенази <i>in vitro</i> .....                                                                                        | 82 |
| 2.3 Визначення впливу антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів на активність 15-ліпоксигенази .....                                         | 84 |
| 2.4 Визначення активності бутирилхолінестерази сироватки крові людини <i>ex vivo</i> .....                                                              | 86 |
| 2.5 Визначення впливу антигістамінних АФІ лоратадину та дезлоратадину на активність БХЕ сироватки крові .....                                           | 88 |
| 2.6 Вивчення властивостей антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів в <i>redox</i> системі автоокиснення адреналіну <i>in vitro</i> .....    | 90 |
| 2.7 Вивчення властивостей антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів в модельній хімічній системі окиснення дофаміну .....                    | 91 |
| 2.8 Отримання антигістамінних фармацевтичних композицій на основі PLGA у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант <i>in situ</i> ..... | 91 |
| 2.9 Вимірювання часу ін'єкції.....                                                                                                                      | 92 |
| 2.10 Дослідження кінетики вивільнення дезлоратадину із фармацевтичних композицій на основі PLGA <i>in vitro</i> .....                                   | 93 |
| 2.11 Інфрачервона спектроскопія з Фур'є перетворенням (FTIR) .....                                                                                      | 93 |
| 2.12 Диференціальна скануюча калориметрія (ДСК) .....                                                                                                   | 94 |
| 2.13 HET-CAM тест для оцінки подразнювальної дії розроблених антигістамінних фармацевтичних композицій на основі PLGA .....                             | 94 |
| 2.14 Дослідження стабільності антигістамінних фармацевтичних композицій на основі полімеру PLGA у формі гелю .....                                      | 97 |
| 2.15 Статистичний аналіз даних.....                                                                                                                     | 97 |
| Висновки до розділу 2 .....                                                                                                                             | 97 |
| 3 РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ПЛЕЙОТРОПНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ АНТИГІСТАМІННИХ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ .....                          | 99 |
| 3.1 Результати досліджень впливу лоратадину та дезлоратадину на активність 15-ліпоксигенази .....                                                       | 99 |

|                                                                                                                                                                                |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.2 Результати дослідження кінетики інгібування бутирилхолінестерази сироватки крові людини лоратадином та дезлоратадином в умовах <i>ex vivo</i> .....                        | 104 |
| 3.3 Результати дослідження властивостей антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів в <i>redox</i> системі автоокиснення адреналіну <i>in vitro</i> .....             | 109 |
| 3.4 Результати дослідження властивостей антигістамінних АФІ у модельній хімічній системі окиснення дофаміну <i>in vitro</i> .....                                              | 113 |
| Висновки до розділу 3 .....                                                                                                                                                    | 117 |
| 4 РОЗРОБКА ЛАБОРАТОРНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ АНТИГІСТАМІННОЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ З КОНТРОЛЬОВАНИМ ТА ПРОЛОНГОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ ДЕЗЛОРАТАДИНУ .....                                | 119 |
| 4.1 Вибір розчинників для створення фармацевтичних композицій на основі полілактид-ко-гліколіду.....                                                                           | 119 |
| 4.2 Вплив концентрації полілактид-ко-гліколіду на процес формування фармацевтичних композицій у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант <i>in situ</i> ..... | 123 |
| 4.3 Результати дослідження кінетики вивільнення дезлоратадину із фармацевтичних композицій на основі PLGA <i>in vitro</i> .....                                                | 126 |
| 4.4 Результати вивчення фізико-хімічних властивостей розробленої фармацевтичної композиції методом FTIR-спектроскопії .....                                                    | 129 |
| 4.5 Результати досліджень термічних властивостей розробленої фармацевтичної композиції методом диференціальної скануючої калориметрії .....                                    | 132 |
| 4.6 Результати оцінки подразнювальної дії фармацевтичних композицій із використанням HET-CAM тесту .....                                                                       | 134 |
| 4.7 Результати досліджень стабільності розробленої антигістамінної фармацевтичної композиції на основі PLGA у формі гелю .....                                                 | 138 |
| 4.8 Розробка лабораторної технології отримання фармацевтичної композиції дезлоратадину на основі PLGA у формі гелю, який при ін'єкційному введенні                             |     |

|                                                                                                                                                                                                                        |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| формує імплант <i>in situ</i> та забезпечує пролонговане вивільнення антигістамінного АФІ .....                                                                                                                        | 139 |
| Висновки до розділу 4 .....                                                                                                                                                                                            | 142 |
| 5 ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВИГОТОВЛЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ З КОНТРОЛЬОВАНИМ ТА ПРОЛОНГОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ ДЕЗЛОРАТАДИНУ НА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВАХ .....                                                       | 144 |
| 5.1 Опис та розробка фармацевтичної композиції дезлоратадину пролонгованої дії.....                                                                                                                                    | 144 |
| 5.2 Розробка технологічної схеми виготовлення фармацевтичної композиції дезлоратадину на основі PLGA у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант <i>in situ</i> .....                                  | 147 |
| 5.3 Підбір основного обладнання технологічного процесу виготовлення гелю дезлоратадину для ін'єкційного введення.....                                                                                                  | 150 |
| 5.4 Аналіз ризиків для якості фармацевтичної композиції дезлоратадину на основі PLGA у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант <i>in situ</i> , при виробництві на фармацевтичних підприємствах..... | 157 |
| Висновки до розділу 5 .....                                                                                                                                                                                            | 163 |
| ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ .....                                                                                                                                                                                                | 164 |
| ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ .....                                                                                                                                                                                         | 167 |
| ДОДАТОК А СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА .....                                                                                                                                                                            | 193 |
| ДОДАТОК Б Висновки комісії з питань етики та біоетики наукових досліджень.....                                                                                                                                         | 197 |
| ДОДАТОК В Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження в діяльність АТ «Фармак» .....                                                                                                                       | 198 |
| ДОДАТОК Г Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження в діяльність Інституту фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України.....                                                    | 199 |
| ДОДАТОК Д Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження в освітньо-науковому процесі кафедри промислової фармації КНУТД.....                                                                                 | 200 |

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

|               |                                                          |
|---------------|----------------------------------------------------------|
| 15-LOX        | 15-ліпоксигеназа                                         |
| HET-CAM test  | The Hen's Egg Test on the Chorioallantoic Membrane Assay |
| IFN- $\gamma$ | Інтерферон-гамма                                         |
| IgE           | Імуноглобулін типу E                                     |
| NF $\kappa$ B | Ядерний фактор каппа B                                   |
| NOX-4         | Аденін динуклеотид фосфат оксидаза 4                     |
| PGA           | Полігліколід                                             |
| PLA           | Полілактид                                               |
| PLGA          | Полі-D,L-лактид-ко-гліколід                              |
| FDA           | Управлінням з харчових продуктів і медикаментів США      |
| FTIR          | Інфрачервона спектроскопія з Фур'є перетворенням         |
| ATX           | Анатомо-терапевтично-хімічна класифікаційна система      |
| АФІ           | Активний фармацевтичний інгредієнт                       |
| АФК           | Активні форми кисню                                      |
| АХЕ           | Ацетилхолінестераза                                      |
| БАЛ           | Бронхоальвеолярний лаваж                                 |
| БАС           | Бічний аміотрофічний склероз                             |
| БХЕ           | Бутирилхолінестераза                                     |
| ГЕБ           | Гематоенцефалічний бар'єр                                |
| ГПМЦ          | Гідроксипропілметилцелюлоза                              |
| ГПЦ           | Гідроксипропілцелюлоза                                   |
| ДСК           | Диференціальна скануюча калориметрія                     |
| КАТ           | Каталаза                                                 |
| ЛДГ           | Лактатдегідрогеназа                                      |
| ЛЗ            | Лікарський засіб                                         |
| ЛПНЩ          | Ліпопротеїди низької щільності                           |
| ЛПС           | Ліпополісахарид                                          |
| ЛФ            | Лікарська форма                                          |

|      |                              |
|------|------------------------------|
| МДА  | Малоновий діальдегід         |
| ММП  | Матриксна металопротеїназа   |
| ОДТ  | Ородисперсні таблетки        |
| ПВП  | Полівінілпіролідон           |
| ПВС  | Полівініловий спирт          |
| ПЕГ  | Поліетиленгліколь            |
| ПНЖК | Поліненасичені жирні кислоти |
| СОД  | Супероксиддисмутаза          |
| ТН   | Торгівельне найменування     |
| ХА   | Хвороба Альцгеймера          |
| ХП   | Хвороба Паркінсона           |
| цАМФ | Циклічний аденозинмонофосфат |
| ЦНС  | Центральна нервова система   |
| ЦОГ  | Циклооксигеназа              |
| ШКТ  | Шлунково-кишковий тракт      |



## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** На даний час алергічні захворювання становлять серйозну медико-соціальну проблему сучасності через стрімкі темпи зростання поширеності в усьому світі. Алергія належить до трійки найпоширеніших патологій XXI століття, адже нині 30-40 % населення планети страждають від одного або кількох алергічних захворювань, починаючи з риніту і до тяжкої анафілаксії чи бронхіальної астми.

Протягом багатьох років для першої лінії фармакотерапії більшості алергічних захворювань використовуються антигістамінні лікарські засоби (ЛЗ), які блокують прозапальний ефект медіатора гістаміну. Останні десятиліття характеризуються значними досягненнями у розробці нових антигістамінних засобів, які вирізняються високою ефективністю, невеликою кількістю побічних ефектів та довшим періодом дії. Проте попри широке клінічне застосування, традиційні антигістамінні препарати вимагають щоденного та тривалого прийому для підтримання терапевтичного ефекту, що, відповідно, зумовлює зниження рівня прихильності до лікування (комплаєнсу) серед пацієнтів.

Розробка антигістамінних лікарських засобів із пролонгованою дією є перспективним напрямком у вирішенні цієї проблеми. Засоби з тривалим вивільненням активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) дозволяють підтримувати стабільну концентрацію діючої речовини в крові протягом тривалого часу та зменшити частоту прийому ліків. Це, відповідно, сприяє підвищенню ефективності лікування, зменшенню ризику розвитку побічних ефектів та покращенню якості життя пацієнтів.

Нині з метою забезпечення контрольованого та пролонгованого вивільнення АФІ протягом тривалого часу (від декількох днів до кількох місяців) активно розробляються різні композиції на основі біодеградуючих полімерних носіїв, серед яких найвідомішим вважається полі-D,L-лактид-ко-гліколід (PLGA). PLGA є біосумісним і біорозкладним полімером, який схвалений Управлінням з харчових продуктів і медикаментів США (FDA) як

фармацевтично прийнятна допоміжна речовина для цільової доставки АФІ, контрольованого та пролонгованого ефекту і багатьох інших біомедичних застосувань.

Також зважаючи на те, що антигістамінні лікарські засоби є одними з найбільш часто використовуваних, важливо мати повну інформацію про їхній фармакологічний профіль та плеiotропні ефекти. У науково-літературних джерелах повідомляється, що антигістамінні активні фармацевтичні інгредієнти мають значно ширший спектр фармакологічної активності, що виходить за рамки протиалергічної дії. Тому також є перспективними дослідження, що спрямовані на вивчення різних плеiotропних властивостей антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів та лікарських засобів на їхній основі, адже це може сприяти розширенню показань до їхнього застосування, покращенню ефективності лікування та зменшенню ризику побічних реакцій, пов'язаних із поліпрагмацією.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.**

Робота виконана у відповідності до наукових напрямів КНУТД № 21/24 «Фундаментальні технології активного довголіття», 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 (НДР) «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; планів науково-дослідних робіт КНУТД: госпрозрахункової НДР «Дослідження біофлавоноїдних сполук з антиоксидантною активністю як потенційних ад'ювантів у складі фармацевтичних композицій для лікування хвороби Паркінсона» (№ 380-39-24 (1372) від 03.02.2025 р), ініціативної НДР «Фундаментальні технології розробки та виробництва лікарських засобів» (№ державної реєстрації НДР O121U114647 (2021-2025 рр.)), ініціативної НДР «Розробка інноваційних лікарських засобів на

базі плейотропних ефектів активних фармацевтичних інгредієнтів» (№ державної реєстрації НДР О121U114646 (2021-2025 рр.)).

**Мета та завдання дослідження.**

Метою дисертаційної роботи є розробка технології фармацевтичної композиції з контрольованим вивільненням антигістамінного активного фармацевтичного інгредієнта для забезпечення пролонгованої дії та підвищення ефективності фармакотерапії алергічних захворювань.

Для досягнення поставленої мети вирішувались наступні завдання:

- вивчення асортименту антигістамінних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України;
- дослідження плейотропних фармакологічних властивостей антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів різних поколінь з метою вибору оптимального АФІ для розробки фармацевтичної композиції з контрольованим вивільненням;
- розробка лабораторної технології ін'єкційної фармацевтичної композиції на основі полімерного носія полі-D,L-лактид-ко-гліколіду з контрольованим вивільненням антигістамінного АФІ;
- дослідження та порівняння кінетичних профілів вивільнення антигістамінного АФІ у складі розроблених фармацевтичних композицій на основі PLGA із різним композиційним складом;
- дослідження фізико-хімічних та термічних характеристик розробленої фармацевтичної композиції на основі PLGA із контрольованим вивільненням антигістамінного АФІ;
- оцінка подразнювальної дії антигістамінних фармацевтичних композицій на основі PLGA;
- дослідження стабільності отриманих зразків антигістамінних фармацевтичних композицій на основі PLGA;
- розробка технологічних аспектів промислового виробництва фармацевтичної композиції на основі полімерного носія PLGA з контрольованим вивільненням антигістамінного АФІ;

- аналіз ризиків для якості при промисловому виробництві розробленої фармацевтичної композиції з контрольованим вивільненням антигістамінного АФІ на сучасних фармацевтичних підприємствах.

**Об'єкт дослідження** – процеси формування властивостей антигістамінної фармацевтичної композиції з контрольованим вивільненням АФІ у виробництві нових протиалергічних лікарських засобів з пролонгованою дією для покращення фармакотерапії алергічних захворювань.

**Предмет дослідження** – технології використання фармацевтичних композицій на основі полімерного носія полі-D,L-лактид-ко-гліколіду з контрольованим вивільненням антигістамінного активного фармацевтичного інгредієнта у розробці та виробництві сучасних протиалергічних лікарських засобів з пролонгованою дією.

**Методи дослідження.** Маркетингові дослідження асортиментного портфелю антигістамінних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України здійснювали з використанням офіційних джерел інформації, зокрема інформаційної бази Державного реєстру лікарських засобів України, Міжнародної класифікаційної системи лікарських засобів (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System, ATX), дані з яких були вивчені, структуровані та систематизовані з використанням статистичного, логічного і графічного методів.

Дослідження протизапальних властивостей антигістамінних АФІ здійснювали з використанням методу оцінки механізму інгібування 15-ліпоксигенази з сої (15-sLOX).

Визначення активності бутирилхолінестерази (БХЕ) та впливу лоратадину і дезлоратадину на даний фермент здійснювали *ex vivo* спектрофотометрично при довжині хвилі 405 нм за модифікованим методом Еллмана.

Дослідження антиоксидантних властивостей лоратадину та дезлоратадину виконували із використанням методу UV-спектроскопії у двох експериментальних моделях *in vitro*, а саме у системах автоокиснення адреналіну та окиснення дофаміну.

Дослідження кінетики вивільнення антигістамінного АФІ із фармацевтичних композицій на основі полімерного носія PLGA (50:50) у формі гелю, який при ін'єкційному введенні у буферне середовище формує імплант *in situ*, виконано з використанням методу UV-спектроскопії.

Дослідження фізико-хімічних властивостей розробленої фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням антигістамінного АФІ виконано з використанням методу інфрачервоної спектроскопії з Фур'є перетворенням (FTIR), а вивчення термічних характеристик – за допомогою методу диференціальної скануючої калориметрії (DSC).

Для оцінки *in vitro* подразнювальної дії антигістамінних фармацевтичних композицій на основі PLGA у вигляді гелю, що при підшкірному ін'єкційному введенні формує імплантат *in situ*, використовували тест на хоріоалантоїсній мембрані курячого ембріону (The Hen's Egg Test on the Chorioallantoic Membrane Assay (HET-CAM)).

#### **Наукова новизна одержаних результатів.**

Розроблено, теоретично обґрунтовано та реалізовано процеси отримання антигістамінної фармацевтичної композиції у формі гелю, який при ін'єкційному введенні підшкірно формує імплант *in situ* на основі біодеградуючого полімерного носія PLGA (50:50) з контрольованим та пролонгованим вивільненням дезлоратадину.

При цьому вперше:

- розроблено лабораторну технологію фармацевтичної композиції на основі дезлоратадину та полімерного носія PLGA (50:50) у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ* та забезпечує контрольоване і пролонговане вивільнення антигістамінного АФІ;
- встановлено, що розроблені на основі PLGA (50:50) та диметилсульфоксиду антигістамінні фармацевтичні композиції у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ*, забезпечують контрольоване і пролонговане вивільнення дезлоратадину протягом 85 днів у буферному середовищі pH=7,4;

- встановлено, що використання диметилсульфоксиду як розчинника у фармацевтичних композиціях у формі гелю на основі PLGA (50:50) та дезлоратадину забезпечує формування структурованих імплантів після ін'єкційного введення у буферне середовище  $pH=7,4$ , у той час як застосування у складі етилацетату та 2-піролідону не призводить до належного формування імплантів;

- вперше встановлено, що розроблена антигістамінна фармацевтична композиція у формі гелю на основі ДМСО: PLGA: дезлоратадину (86%:10%:4%), яка здатна формувати *in situ* імплант при ін'єкційному введенні, має слабку подразнювальну дію, що підтверджено результатами, отриманими з використанням HET-CAM тесту;

- розроблено технологічні аспекти виготовлення фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням дезлоратадину на фармацевтичних підприємствах, підібрано основне технологічне обладнання, виконано аналіз ризиків для якості на основі запропонованої діаграми Ішикави;

- встановлено, що антигістамінний АФІ дезлоратадин, на відміну від лоратадину, є дозозалежним інгібітором 15-ліпоксигенази ( $IC_{50}=287,91\pm 29,02$  мкМ), що підтверджує його протизапальні властивості. Цей результат відкриває можливості для перегляду підходів до фармакотерапії у пацієнтів літнього та старечого віку, які страждають на алергічні та хронічні запальні захворювання;

- доведено, що як лоратадин, так і дезлоратадин є дозозалежними інгібіторами ферменту бутирилхолінестерази. Обидва антигістамінних АФІ інгібують бутирилхолінестеразу за змішаним типом. Встановлено, що для лоратадину  $IC_{50}$  становить  $117,78\pm 10,01$  мкМ, а для дезлоратадину –  $131,40 \pm 13,03$  мкМ. Даний ефект відкриває нові перспективи для клінічних досліджень щодо можливих механізмів пролонгації ефекту міорелаксантів і місцевоанестезуючих засобів при їх використанні в комбінації з антигістамінними сполуками;

- встановлено, що лоратадин та дезлоратадин у хімічній системі автоокиснення адреналіну достовірно виявляють прооксидантні властивості, стимулюючи утворення супероксидних радикалів залежно від їхньої концентрації у системі. Однак, лоратадин має більш виражену прооксидантну активність, ніж дезлоратадин. Зокрема, при концентрації 100 мкМ лоратадин збільшує швидкість автоокиснення адреналіну у 1,71 раза, а дезлоратадин у цій концентрації – у 1,31 раза;

- доведено, що антигістамінний АФІ дезлоратадин ефективно інгібує окиснення дофаміну у модельній хімічній системі *in vitro* та демонструє концентраційно залежну антиоксидантну активність. При концентрації 200 мкМ дезлоратадин зменшує швидкість окиснення дофаміну в 1,65 раза. Натомість лоратадин у цій системі виявляє прооксидантну активність – в концентрації 100 мкМ у системі він достовірно підвищує швидкість окиснення дофаміну у 1,86 раза.

Також доведено успішне включення дезлоратадину до полімерної матриці PLGA (50:50) у складі *in situ* імплантів та наявність міжмолекулярної взаємодії за рахунок утворення водневих зв'язків між АФІ та полімером, що підтверджено із використанням методів інфрачервоної спектроскопії з Фур'є-перетворенням та диференціальної скануючої калориметрії. Підтверджено, що розроблена фармацевтична композиція у формі гелю зі складом ДМСО: PLGA: дезлоратадин у відсотковому співвідношенні компонентів 86:10:4 відповідно, характеризується фізико-хімічною стабільністю при зберіганні за трьох температурних режимів ( $4,0 \pm 0,5$  °C,  $25,0 \pm 0,5$  °C,  $40,0 \pm 0,5$  °C) протягом 3 місяців.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблена технологія фармацевтичної композиції з контрольованим вивільненням антигістамінного активного інгредієнта сприятиме створенню та виведенню на вітчизняний ринок нових протиалергічних препаратів на основі дезлоратадину, які завдяки контрольованому вивільненню та пролонгованій дії забезпечать ефективну тривалу фармакотерапію сезонних і хронічних алергічних захворювань.

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

Результати досліджень щодо вивчення плейотропних властивостей антигістамінних АФІ та створення протиалергічних фармацевтичних композицій із пролонгованим вивільненням дезлоратадину впроваджено в освітньо-науковий процес підготовки фахівців за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація за освітньо-професійною програмою «Промислова фармація» на кафедрі промислової фармації КНУТД; 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 технології фармацевтичної композиції на основі біодеградуючого полімерного носія PLGA у формі гелю, який при ін'єкційному введенні підшкірно формує імплант *in situ*, а також дослідженні плейотропних властивостей антигістамінних АФІ лоратадину та дезлоратадину, проведенні організаційних заходів з впровадження наукових результатів у науково-дослідницький та освітній процес підготовки здобувачів вищої освіти кафедри промислової фармації Київського національного університету технологій та дизайну (КНУТД).

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 фармацевтичних наук, професора Страшного В.В. в межах виконання відповідних науково-дослідних 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 міжнародних та всеукраїнських науково-практичних конференціях: 65<sup>th</sup> international conference for students of Physics and Natural sciences «Open Readings 2022» (Vilnius, 2022); IX науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2022); II Міжнародній науково-практичній дистанційній конференції «Сучасні аспекти створення лікарських засобів» (Харків, 2022); 66<sup>th</sup> 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, присвяченої 150-річчю Наукового товариства імені Шевченка «Львівські хімічні читання» (Львів, 2023); 67<sup>th</sup> 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); Міжнародній Internet-конференції «Modern chemistry of medicines» (Харків, 2024), IV міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології» (Харків, 2024), XI Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології»

(Харків, 2024), Міжнародній науково-технічній конференції «Перспективні полімерні матеріали та технології» (Львів, 2024).

**Публікації.** Результати дослідження опубліковано в 20 наукових працях, з яких: 6 статей у наукових фахових виданнях України, 2 – у виданнях, що індексуються у науково-метричній базі Scopus; тези 12 доповідей на наукових конференціях, з них 10 – доповіді на міжнародних конференціях.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація складається із вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел (196 найменувань на 26 сторінках), 5 додатків (на 8 сторінках), містить 25 таблиць та 30 рисунків. Основний текст роботи викладено на 144 сторінках. Загальний обсяг роботи становить 200 сторінок.

# 1 КОМПЛЕКСНИЙ ОГЛЯД ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ, МАРКЕТИНГОВИХ АСПЕКТІВ РИНКУ ТА ПЕРСПЕКТИВНИХ ПІДХОДІВ ДО СТВОРЕННЯ АНТИГІСТАМІННИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ІЗ КОНТРОЛЬОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ

## 1.1 Характеристика антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів у контексті лікування алергічних захворювань

### 1.1.1 Епідеміологія та патогенез алергічних захворювань

На даний час алергічні захворювання становлять серйозну медико-соціальну проблему сучасності. Згідно з даними провідних міжнародних співтовариств – Європейської академії алергології та клінічної імунології (ЕААСІ), робочої групи Американської академії алергії (ААААІ) та Всесвітньої організації алергії (WAO), – алергічні захворювання належать до трійки найпоширеніших патологій ХХІ століття, адже нині 30-40 % населення планети страждають від одного або кількох алергічних розладів, починаючи з риніту і до тяжкої анафілаксії чи бронхіальної астми [1].

У багатьох випадках алергія формується ще в ранньому дитинстві й характеризується хронічним перебігом, що триває упродовж життя [4]. У науково-літературних джерелах наявна низка ретроспективних та проспективних досліджень, у яких повідомляється про тенденцію прогресування алергічних захворювань у певному часовому порядку: від atopічного дерматиту та харчової алергії у дитинстві до поступового переходу в алергічну астму та алергічний риніт в міру дорослішання. Ця концепція, яка описує часову послідовність природного розвитку алергічних реакцій в організмі протягом життя називається «алергічний марш» або «атопічний марш» [4, 5].

Статистичні дані щодо поширеності різних алергічних розладів, а також характеристика симптомів та основних причин виникнення наведені у таблиці 1.1.

Таблиця 1.1 – Статистичні дані поширеності різних видів алергії, основні причини виникнення та симптоматика

| Вид алергії                                                         | Симптоми                                                                                         | Основні причини виникнення                                               | Статистичні дані щодо поширеності                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Алергічний риніт [6]                                                | Чхання, свербіж, сльозотеча та почервоніння очей, закладеність або нежить, набряки навколо очей. | Генетичні та екологічні фактори                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Алергічний риніт вражає 10-30% населення світу.</li> <li>У всьому світі сенсibilізація (антитіла IgE) до чужорідних білків у навколишньому середовищі присутня до 40% населення.</li> <li>7,5% дорослих і 9% дітей мають сінну лихоманку протягом року</li> </ul> |
| Астма [7]                                                           | Хрипи, кашель, задишка та відчуття стиснення в грудях                                            | Генетичні та екологічні фактори                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Від 3 до 9% населення страждає на алергічну астму.</li> <li>Захворюваність зросла з 9,4% до приблизно 18–20% за останні п'ять років у деяких європейських країнах.</li> </ul>                                                                                     |
| Харчова алергія [8]                                                 | Свербіж, блювота, набряк язика, кропив'янка, діарея, низький кров'яний тиск, утруднене дихання   | Імунна відповідь на їжу                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Близько 8% населення страждає різними харчовими алергіями</li> <li>У 30–38% дітей з харчовою алергією в анамнезі є важкі реакції та кілька харчових алергій.</li> </ul>                                                                                           |
| Алергічні захворювання шкіри (кропив'янка, алергічний дерматит) [9] | Висип, свербіж, набряк, почервоніння, потріскана шкіра, лущення шкіри, підняті нерівності        | Латекс, їжа, ліки, вода, сонячне світло, хімікати, мило, отруйні рослини | <ul style="list-style-type: none"> <li>У всьому світі поширеність на алергічні захворювання шкіри протягом життя перевищує 20%.</li> </ul>                                                                                                                                                               |
| Алергія на лікарські засоби [10]                                    | Свербіж, висип, гарячка, набряк обличчя, задишка, серцеві симптоми                               | Реакції на лікарські засоби                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Побічні реакції на ліки в усьому світі можуть вражати до 10% населення світу та 20% госпіталізованих пацієнтів.</li> <li>У всьому світі лікарські засоби можуть бути причиною до 20% летальних випадків внаслідок анафілаксії.</li> </ul>                         |
| Алергія на комах [11]                                               | Свербіж, біль, набряк і поява почервоніння в місці укусу або навколишніх уражених ділянках       | Реакції на укуси комах                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>У всьому світі було зареєстровано багато важких випадків алергії при укусах комах, але відсутні системні звіти.</li> <li>До 50% осіб, у яких спостерігається летальна реакція, не мають задокументованої історії попередніх системних реакцій.</li> </ul>         |

Високий рівень поширеності, складний патогенез, різноманітність клінічних проявів алергічних захворювань – усе це зумовлює велику зацікавленість даною проблематикою та стимулює пошук та розширення ефективних підходів до лікування алергічних захворювань.

Нині лікування різних видів алергії базується на комплексній фармакотерапії, яка включає застосування широкого спектру лікарських засобів, зокрема антигістамінних препаратів, кортикостероїдів, антагоністів лейкотрієнових рецепторів, стабілізаторів тучних клітин,  $\beta_2$ -адреноміметиків, імуносупресантів та місцевих інгібіторів кальциневрину [12, 13]. Вибір препаратів для контролю алергічних захворювань значною мірою залежить від патофізіологічних механізмів алергічної реакції та симптомів.

### **1.1.2. Роль гістаміну та його рецепторів у алергічних реакціях**

Алергічна реакція розвивається як послідовний процес, який починається з сенсibilізації до алергену і супроводжується ефекторною фазою, в якій проявляються клінічні симптоми [14]. Процес алергічної відповіді ініціюється, коли людина вперше контактує з алергеном, і імунна система помилково ідентифікує його як шкідливу речовину. В-клітини імунної системи виробляють антитіла класу імуноглобуліну E (IgE) проти цього алергену [15]. Під час ефекторної фази, після наступної взаємодії з антигеном, тучні клітини та базофіли, які експресують високоафінний рецептор IgE (FcεRI) на поверхні клітини, стають сенсibilізованими до алергену шляхом зв'язування специфічного IgE (sIgE) з цими рецепторами. Контакт з алергеном і його розпізнавання викликає перехресне зшивання sIgE на поверхні клітини та дегрануляцію клітини, після чого вивільняються такі медіатори запалення, як гістамін і лейкотрієни, які викликають відомі алергічні симптоми: від розширення судин і утворення слизу до анафілаксії [15, 16].

Загальновідомо, що гістамін, який продукують тучні клітини та базофіли, вважається одним з головних медіаторів алергічного запалення. Дослідники

визначили його роль у модуляції алергічних реакцій ще у 1932 році [16, 17]. Молекулярні механізми дії гістаміну проявляються через чотири типи рецепторів:  $H_1R$ ,  $H_1R$ ,  $H_3R$ ,  $H_4R$ . Усі зазначені рецептори, пов'язані з G-білком та відповідають за нейропередачу, скорочення гладких м'язів, проникність судин, секрецію шлункової кислоти, функції базофілів тощо [17].

Зв'язування гістаміну з його рецептором призводить до клінічних проявів різних алергічних розладів (таблиця 1.2).

Таблиця 1.2 – Характеристика рецепторів гістаміну [18-23]

| Рецептори | Локалізація в організмі                                                                                                                                                                                        | Ефект стимуляції                                                                                           | Клінічні прояви                                                                    |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| $H_1R$    | Непосмуговані м'язи бронхів, кишок, артерій, вен, капілярів, серця, нейрони центральної нервової системи (ЦНС)                                                                                                 | Стимуляція ноцицептивних нервових волокон; бронхоконстрикція; збільшення секреції слизу                    | Свербіж; кропив'янка; алергічний ринокон'юнктивіт; алергічна астма                 |
| $H_2R$    | Парієтальні клітини слизової оболонки шлунка, нейрони центральної нервової системи, опасисті клітини, базофіли і нейтрофільні лейкоцити, непосмуговані м'язи артерій, клітини міокарда, Т-лімфоцити, адипоцити | Секреція шлункової кислоти; аритмія; підвищення внутрішньоклітинного циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) | Виразкова анафілаксія; негативні відгуки про активацію тучних клітин               |
| $H_3R$    | Нейрони ЦНС, пресинаптичні термінали нервових закінчень; клітини серцево-судинної, травної, дихальної систем                                                                                                   | Запалення на нейронах                                                                                      | Нейрозапальні захворювання такі як епілепсія; розлади центральної нервової системи |
| $H_4R$    | Клітини селезінки, тимуса; імунокомпетентні Т-лімфоцити, еозинофілах, нейтрофілах                                                                                                                              | Індукція зміни форми еозинофілів; активація еозинофілів                                                    | Легенева астма                                                                     |

Експериментально доведено, що з чотирьох основних ознак астми (бронхоспазм, набряк, запалення і секреція слизу) гістамін здатен опосередковувати перші дві через  $H_1$ -рецептор, а секрецію слизу – через  $H_2$ -рецептор. З п'яти основних ознак алергічного риніту (свербіж, набряк слизової оболонки, чхання, секреція слизу і запальні реакції на пізній стадії)

виникнення перших трьох обумовлені дією гістаміну на  $H_1$ -рецептори [21, 24]. У шкірі основні ознаки кропив'янки (вазодилатація, проникність судин і свербіж) проявляються через стимуляцію  $H_1$ -рецепторів. При анафілаксії стимуляція  $H_1$ -рецепторів призводить до проникності судин, скорочення гладких м'язів і тахікардію, тоді як стимуляція  $H_2$ -рецепторів опосередковує секрецію слизу. Стимуляція гістаміном обох рецепторів призводить до вазодилатації та зменшення периферичного судинного опору. Таким чином, хоча гістамін є лише одним з багатьох медіаторів алергічних захворювань, однак, він відіграє першочергову роль в алергічному риніті, кропив'янці, анафілаксії і, меншою мірою, астмі [18, 21, 24].

### **1.1.3 Класифікація та фармакологія антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів**

Підтвердження того, що гістамін відіграє провідну роль у розвитку алергічних реакцій стали стимулом для пошуку та розробки сполук, здатних протидіяти патологічним ефектам гістаміну. Саме з цією метою у 1930-х роках було розроблено перші антигістамінні активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) [25]. Від часу виходу на фармацевтичний ринок першого протиалергічного препарату й до сьогодні ця група засобів залишається основою фармакотерапії алергічних захворювань.

Згідно з сучасними уявленнями, антигістамінні лікарські засоби є групою протиалергічних препаратів, основний механізм дії яких полягає в конкурентному блокуванні  $H_1$ -рецепторів гістаміну, що сприяє зменшенню алергічного запалення. Антигістамінні лікарські засоби переважно прийнято називати ще « $H_1$ -антигістамінними препаратами», а не просто «антагоністами гістаміну», оскільки вони специфічно блокують  $H_1$ -рецептори [26]. Крім того, антигістамінні АФІ виявляють протизапальну та протиалергічну дію, яка не пов'язана з гістаміновими рецепторами, наприклад, через інгібування

дегрануляції тучних клітин, хемотаксис еозинофілів і нейтрофілів і пригнічення активності ядерного фактора  $\kappa\text{B}$  (NF $\kappa\text{B}$ ) [27, 28].

На теперішній час існує декілька систем класифікації антигістамінних речовин, хоча жодна з них не вважається загальноприйнятою. Традиційно антигістамінні активні фармацевтичні інгредієнти поділяють на 6 хімічних груп: алкіламіни, етаноламіни, етилендіаміни, фенотіазини, піперазини та піперидини [28]. Однак наразі найбільш поширеною є функціональна система класифікації, в якій ці АФІ поділяються на покоління за часом створення [29]. Різниця між поколіннями антигістамінних АФІ в основному пояснюється відмінностями у побічних ефектах та тривалості дії. Для антигістамінних сполук першого покоління характерні седативний ефект, сонливість та порушення координації рухів, що зумовлено їхньою здатністю долати гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) [30, 31]. До того ж препарати на основі антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів першого покоління можуть блокувати мускаринові,  $\alpha$ -адренергічні, серотонінові рецептори та іонні канали, викликаючи також небажані побічні ефекти з боку серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту та інших органів [30].

Несприятливий профіль безпеки антигістамінних сполук першого покоління призвів до розробки нових, менш седативних АФІ другого покоління. Вони продемонстрували високу селективність до  $\text{H}_1$ -гістамінового рецептора, низьку проникність через ГЕБ та швидший початок дії [31, 32]. Найвідомішими представниками антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів другого покоління вважаються лоратадин, цетиризин, ебастин та біластин [32, 33]. Однак, є дослідження, які вказують, що антигістамінні сполуки другого покоління у деяких випадках можуть проявляти негативний вплив на серцево-судинну систему [32].

У даний час прийнято виділяти і третє покоління: до нього відносяться активні метаболіти антигістамінних АФІ другого покоління, які окрім тривалої протиалергічної дії, характеризуються ще й швидшим початком дії та



відсутністю кардіотоксичних, седативних і психомоторних побічних ефектів [29, 32].

Функціональна та хімічна класифікація антигістамінних АФІ підсумована у таблиці 1.3.

Таблиця 1.3 – Функціональна та хімічна класифікація антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів [33, 34]

| Хімічний клас | Функціональний клас                                              |                                                                      |                                          |
|---------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
|               | Перше покоління                                                  | Друге покоління                                                      | Третє покоління                          |
| Алкіламіни    | Бромфенірамін, хлорфенірамін, диметинден, фенірамін, трипролідін | Акривастин                                                           |                                          |
| Піперазини    | Буклізин, циклізин, гідроксизин, меклізин, оксатомід             | Цетиризин                                                            | Левोцетиризин                            |
| Піперидини    | Азатадин, дифенілпіралін, кетотифен                              | Астемізол, біластин, ебастин, лоратадин, рупатадин, терфенадин       | Дезлоратадин, фексофенадин, норастемізол |
| Етаноламіни   | Карбіноксамін, клемастин, дименгідринат, димедрол, доксиламін    |                                                                      |                                          |
| Етилендіаміни | Антазолін, піриламін, трипеленамін                               |                                                                      |                                          |
| Фенотіазини   | Метдилазин, прометазин,                                          |                                                                      |                                          |
| Інше          | Доксепін                                                         | Азеластин, емедастин, епінастин (доступні в офтальмологічних формах) |                                          |

Більш ніж 40 антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів нині доступні в усьому світі. Варто відзначити, що препарати на основі антигістамінних АФІ другого та третього покоління, зокрема цетиризину, лоратадину, дезлоратадину, фексофенадину і левоцетиризину були

систематично і ретельно досліджені в різних клінічних фармакологічних дослідженнях та рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях для лікування різних алергічних захворювань, а також супутніх розладів [35, 36].

Обираючи  $H_1$ -антигістамінний препарат потрібно орієнтуватися на такі характеристики, як хороша ефективність, швидкий початок дії, тривалий час дії та відсутність небажаних ефектів. Для більшості антигістамінних препаратів другого та третього покоління фармакокінетика добре вивчена. Встановлено, що після перорального прийому пікова концентрація цих АФІ у плазмі крові досягається орієнтовно через 1-2 години. Кінцевий період напіввиведення коливається від приблизно 6 годин для цетиризину, левоцетиризину та лоратадину і до 27 годин для дезлоратадину [37, 38]. Деякі з антигістамінних препаратів метаболізуються (наприклад, на основі лоратадину і дезлоратадину), а інші, зокрема із вмістом цетиризину і левоцетиризину виводяться в основному в незміненому вигляді з сечею. Натомість фексофенадин виводиться в основному в незміненому вигляді з калом. Фармакокінетика цих новітніх антигістамінних препаратів вивчалася у здорових дорослих, а також у немовлят, дітей, людей літнього віку та осіб з порушенням функції печінки або нирок [37, 38].

Початок дії перорально введених антигістамінних препаратів нових поколінь на основі цетиризину і левоцетиризину відбувається орієнтовно через 1 годину та до 2 годин для засобів на основі дезлоратадину, фексофенадину та лоратадину [39]. Більшість антигістамінних препаратів другого покоління мають тривалість дії орієнтовно 24 години, а третього покоління діють більш тривало, тому прийом препарату можна здійснювати один раз на добу. Залишкові ефекти після припинення щоденного прийому препаратів тривають від 1 до 4 днів [40].

Узагальнену інформацію щодо фармакокінетичних та фармакодинамічних характеристик найбільш відомих представників різних поколінь пероральних антигістамінних лікарських засобів представлено у таблиці 1.4.

Таблиця 1.4 – Фармакокінетичні та фармакодинамічні показники пероральних препаратів на основі антигістамінних АФІ різних поколінь [37-41]

| Покоління лікарського засобу | H <sub>1</sub> -антигістамінний АФІ | Час до досягнення максимальної концентрації в плазмі (t <sub>max</sub> , год) після одноразової дози | Кінцевий період напіввиведення (t <sub>1/2</sub> , год) | Клінічно значущі лікарські взаємодії | Початок/тривалість дії, год |
|------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|
| I                            | Хлорфенірамін                       | 2,8 ± 0,8                                                                                            | 27,9 ± 8,7                                              | можливо                              | 3/24                        |
|                              | Димедрол                            | 1,7 ± 1,0                                                                                            | 9,2 ± 2,5                                               | можливо                              | 2/12                        |
|                              | Доксепін                            | 2                                                                                                    | 13                                                      | можливо                              | n/a                         |
|                              | Гідроксизин                         | 2,1 ± 0,4                                                                                            | 20,0 ± 4,1                                              | можливо                              | 2/24                        |
| II                           | Цетиризин                           | 1,0 ± 0,5                                                                                            | 6,5-10                                                  | малоймовірно                         | 1/≥24                       |
|                              | Ебастин                             | 2,6-5,7                                                                                              | 10,3-19,3                                               | не відомо                            | 2/≥24                       |
|                              | Лоратадин                           | 1,2 ± 0,3<br>(1,5 ± 0,7)                                                                             | 7,8 ± 4,2<br>(24 ± 9,8)                                 | малоймовірно                         | 2/24                        |
|                              | Рупатадин                           | 0,75-1,0                                                                                             | 6 (4,3-13,0)                                            | можливо                              | 2/24                        |
| III                          | Фексофенадин                        | 2,6                                                                                                  | 14,4                                                    | малоймовірно                         | 2/24                        |
|                              | Левоцетиризин                       | 0,8 ± 0,5                                                                                            | 7 ± 1,5                                                 | малоймовірно                         | 1/≥24                       |
|                              | Дезлоратадин                        | 1-3                                                                                                  | 27                                                      | малоймовірно                         | 2/≥24                       |

Загалом вважається, що антигістамінні препарати другого покоління на основі цетиризину та лоратадину та лікарські засоби на основі протиалергічних АФІ третього покоління, зокрема дезлоратадину, фексофенадину, левоцетиризину є найбільш широко доступними на фармацевтичному ринку європейських країн, а також активно досліджуються з метою розширення їхнього фармакологічного профілю для потенційного використання у інших терапевтичних цілях.

## **1.2 Дослідження асортименту антигістамінних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України**

Зважаючи на те, що нині у всьому світі відомо про доволі широкий арсенал антигістамінних лікарських засобів, що дозволяють успішно контролювати алергічний процес, доцільним завданням є вивчення та оцінка сучасного стану та асортиментного портфелю антигістамінних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України.

Для вивчення та аналізу вітчизняного фармацевтичного ринку антигістамінних препаратів використовували дані інформаційної бази Державного реєстру лікарських засобів України [42] та Міжнародної класифікаційної системи лікарських засобів (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System, ATX) електронного ресурсу Compendium.com.ua [43] станом на липень 2024 р. Застосовано методи статистичного, структурного та графічного аналізу, а також проведено систематизацію та узагальнення даних.

У результаті аналізу офіційних джерел інформації про зареєстровані та дозволені до медичного застосування в Україні лікарські засоби встановлено, що станом на липень 2024 року на вітчизняному фармацевтичному ринку зареєстровано 196 торгівельних найменувань (ТН) антигістамінних лікарських препаратів, які включені до групи R06A «Антигістамінні засоби для системного застосування» [44]. Відповідно до уніфікованої анатомо-терапевтично-хімічної класифікаційної системи досліджувана група антигістамінних препаратів розподіляється на шість груп (таблиця 1.5).

Таблиця 1.5 – Структура асортименту зареєстрованих в Україні антигістамінних лікарських засобів за АТХ-класифікацією (станом на липень 2024 року) [44]

| R Респіраторна система                                 |                          |                              |              |                   |                           |
|--------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------|--------------|-------------------|---------------------------|
| R06 Антигістамінні засоби для системного застосування  |                          |                              |              |                   |                           |
| R06A Антигістамінні засоби для системного застосування |                          |                              |              |                   |                           |
| АТХ-код групи                                          | АТХ-код підгрупи         | АФІ                          | Покоління ЛЗ | Кількість ЛЗ, од. | Частка ЛЗ за підгрупою, % |
| R06AA<br>Аміноалкільні ефіри                           | R06AA02<br>Дифенгідрамін | Дифенгідраміну гідрохлорид   | I            | 6                 | 3,1                       |
|                                                        | R06AA04<br>Клемастин     | Клемастину фумарат           | I            | 2                 | 1,0                       |
|                                                        | R06AA09<br>Доксиламін    | Доксиламін                   | I            | 9                 | 4,5                       |
| R06AB<br>Алкіламіни заміщені                           | R06AB03<br>Диметинден    | Диметиндену малеат           | I            | 10                | 5,1                       |
|                                                        | R06AB04<br>Хлорфенамін   | Хлорфенаміну малеат          | I            | 0                 | 0                         |
|                                                        | R06AB05<br>Фенірамін     | Феніраміну малеат            | I            | 0                 | 0                         |
| R06AC<br>Етилендіаміни заміщені                        | R06AC03<br>Хлоропірамін  | Хлоропіраміну гідрохлорид    | I            | 6                 | 3,1                       |
| R06AD<br>Фенотіазину похідні                           | R06AD02<br>Прометазин    | Прометазин                   | I            | 0                 | 0                         |
| R06AE Похідні піперазину                               | R06AE07<br>Цетиризин     | Цетиризин                    | II           | 14                | 7,1                       |
|                                                        | R06AE09<br>Левоцетиризин | Левоцетиризину дигідрохлорид | III          | 36                | 18,4                      |

|                                                              |                          |                            |     |    |      |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------|-----|----|------|
| R06AX Інші антигістамінні засоби для системного застосування | R06AX02<br>Ципрогептадин | Ципрогептадину гідрохлорид | I   | 1  | 0,5  |
|                                                              | R06AX07<br>Трипролідін   | Трипролідін                | I   | 0  | 0    |
|                                                              | R06AX11<br>Астемізол     | Астемізол                  | II  | 0  | 0    |
|                                                              | R06AX13<br>Лоратадин     | Лоратадин                  | II  | 19 | 9,7  |
|                                                              | R06AX15<br>Мебгідролін   | Мебгідролін                | I   | 9  | 4,6  |
|                                                              | R06AX17<br>Кетотифен     | Кетотифен                  | I   | 5  | 2,6  |
|                                                              | R06AX18<br>Аквивастин    | Аквивастин                 | II  | 0  | 0    |
|                                                              | R06AX22<br>Ебастин       | Ебастин                    | II  | 7  | 3,6  |
|                                                              | R06AX26<br>Фексофенадин  | Фексофенадину гідрохлорид  | III | 11 | 5,6  |
|                                                              | R06AX27<br>Дезлоратадин  | Дезлоратадин               | III | 46 | 23,5 |
|                                                              | R06AX28<br>Рупатадин     | Рупатадину фумарат         | II  | 4  | 2,0  |
|                                                              | R06AX29<br>Біластин      | Біластин                   | II  | 7  | 3,6  |
|                                                              | R06AX31<br>Хіфенадин     | Хіфенадину гідрохлорид     | I   | 3  | 1,5  |
|                                                              | R06AX32<br>Секвіфенадин  | Секвіфенадину гідрохлорид  | I   | 1  | 0,5  |

Згідно даних таблиці 1.5 встановлено, що у групі R06A найбільшу частку (57,7%) від загального асортименту антигістамінних засобів для системного застосування займає група R06AX – «Інші антигістамінні засоби для системного застосування». Вдвічі меншою кількістю препаратів представлена на

фармацевтичному ринку України хімічна група R06AE – «Похідні піперазину», на частку якої припадає 25,5% загального асортименту антигістамінних засобів для системного застосування. На момент проведення статистичних досліджень, у групі R06AD «Фенотіазину похідні» не було представлено жодного препарату [44].

Встановлено, що із 196 зареєстрованих антигістамінних лікарських засобів частка препаратів, що належать до першого покоління, становить 26,5%; до другого – 26,0%; до третього – 47,5% від загальної кількості найменувань. Згідно аналізу результатів досліджень ринку антигістамінних лікарських засобів за останні 10 років [44-46], можна відстежити тенденцію збільшення кількості препаратів III покоління. Це підтверджує те, що нині пацієнти орієнтовані на сучасну фармакотерапію з використанням нових швидкодіючих засобів з мінімальними побічними ефектами, і, відповідно, фармацевтичні виробництва значно розширюють свій продуктивний портфель антигістамінних препаратів III покоління. Однак, все ж на фармацевтичному ринку України досі нараховується значна кількість антигістамінних ЛЗ I покоління, які, як згадувалося вище, мають досить багато побічних ефектів. Препарати цього покоління залишаються незамінними на ринку, оскільки більшість із них випускаються в ін'єкційних формах і широко застосовуються для надання невідкладної допомоги [44].

Проведені дослідження щодо вивчення розподілу антигістамінних ЛЗ за діючою речовиною показали, що серед досить великого асортименту цієї групи засобів на фармацевтичному ринку лідерство належить препаратам на основі активного фармацевтичного інгредієнта дезлоратадину (46 препаратів із 196). 2 та 3 місце посіли лікарські засоби на основі левоцетиризину (36 ЛЗ) та лоратадину (19 ЛЗ). Також досить високою популярністю користуються антигістамінні препарати цетиризину (14 ЛЗ) та фексофенадину гідрохлориду (11 ЛЗ) [44].

Згідно з аналізом розподілу антигістамінних лікарських засобів вітчизняного та закордонного виробництва, які зареєстровані на ринку України лікарських засобів за АТХ-класифікацією (рисунок 1.1) встановлено, що в

структурі асортименту антигістамінних препаратів більшою мірою переважають лікарські засоби закордонного виробництва (116 ТН, 59,2%).

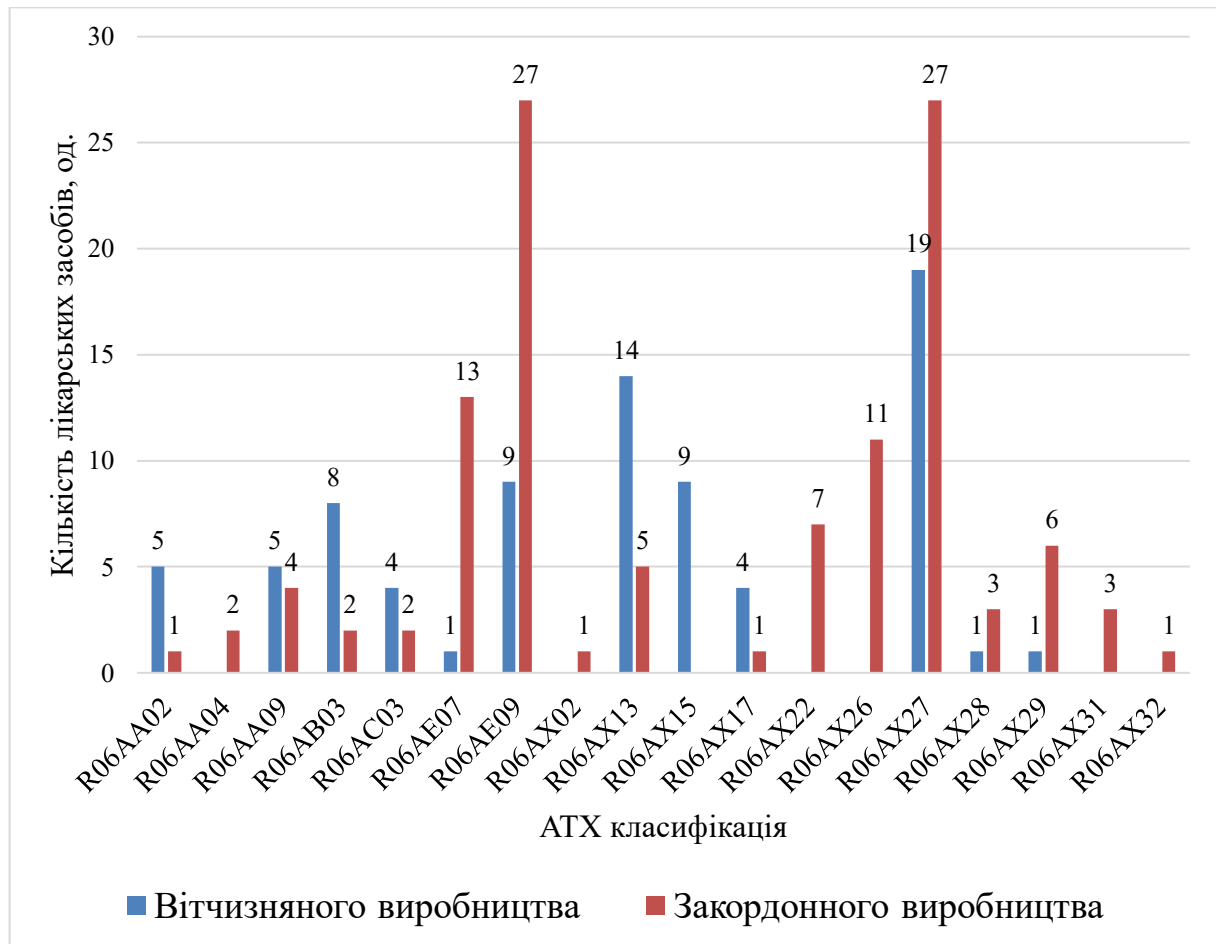


Рисунок 1.1 – Розподіл антигістамінних лікарських засобів на ринку України закордонного та вітчизняного виробництва за АТХ-класифікацією [44]

Встановлено, що на фармацевтичному ринку України більшість антигістамінних ЛЗ групи із кодом АТХ R06AX експортовані з інших країн. Як видно з наведених даних рисунка 1 препарати на основі ципрогептадину гідрохлориду (R06AX02), ебастину (R06AX22), фексофенадину гідрохлориду (R06AX26), хіфенадину гідрохлориду (R06AX31), сехіфенадину гідрохлориду (R06AX32) представленні на ринку України лише від закордонних виробників. Натомість препарати на основі мебгідроліну (9 ЛЗ) представлені на вітчизняному



ринку лише від українських фармацевтичних компаній. Також варто відзначити, що препаратів на основі лоратадину (R06AX13) від вітчизняних виробників майже втричі більше, ніж імпортованих [44].

Здійснено аналітичний розподіл зареєстрованих в Україні антигістамінних лікарських засобів за країнами-виробниками (рисунок 1.2).

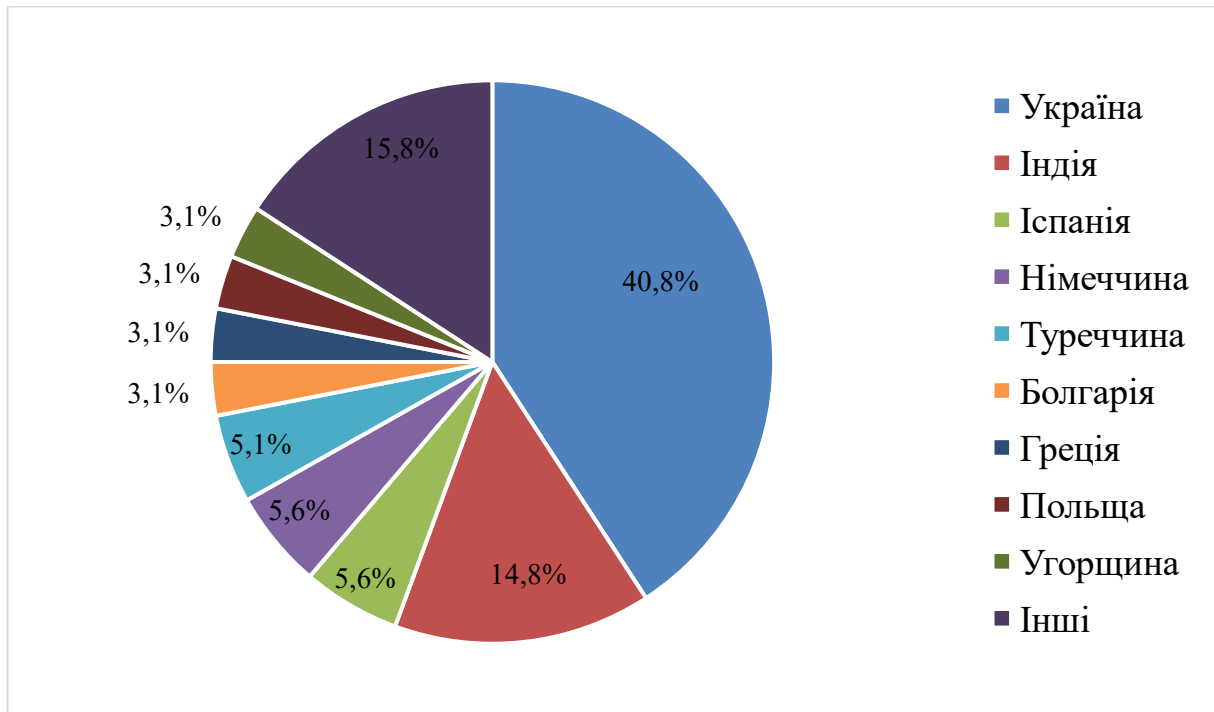


Рисунок 1.2 – Розподіл зареєстрованих антигістамінних лікарських засобів за країнами-виробниками [44]

Під час сегментації ринку досліджуваних препаратів за ознакою країни-виробника визначено, що відповідно до Державного реєстру лікарських засобів України, із 196 зареєстрованих препаратів, що належать до загальної кількості вибірки, 80 найменувань антигістамінних ЛЗ (40,8%) виробляють вітчизняні фармацевтичні компанії. Інші 116 препаратів на фармацевтичному ринку України представлені зарубіжними виробниками. Лідируючу позицію серед країн-імпортерів протягом багатьох років утримує Індія (29 ТН). Майже однакову кількість антигістамінних препаратів постачають на ринок України такі західноєвропейські виробники лікарських засобів, як Іспанія (11 ТН),

Німеччина (11 ТН) та Туреччина (10 ТН). Також на фармацевтичному ринку представлені антигістамінні лікарські засоби виробників інших країн, таких як Словенія, Італія, Латвія, Франція, Бельгія, Португалія, Хорватія, Швейцарія, Австрія та інші країни, сумарна частка яких становить 15,8 % [44].

Встановлено, що в Україні випуск антигістамінних препаратів здійснюють 20 компаній-виробників. На рисунку 1.3 представлено результати досліджень портфелю антигістамінних лікарських засобів за вітчизняними компаніями-виробниками.

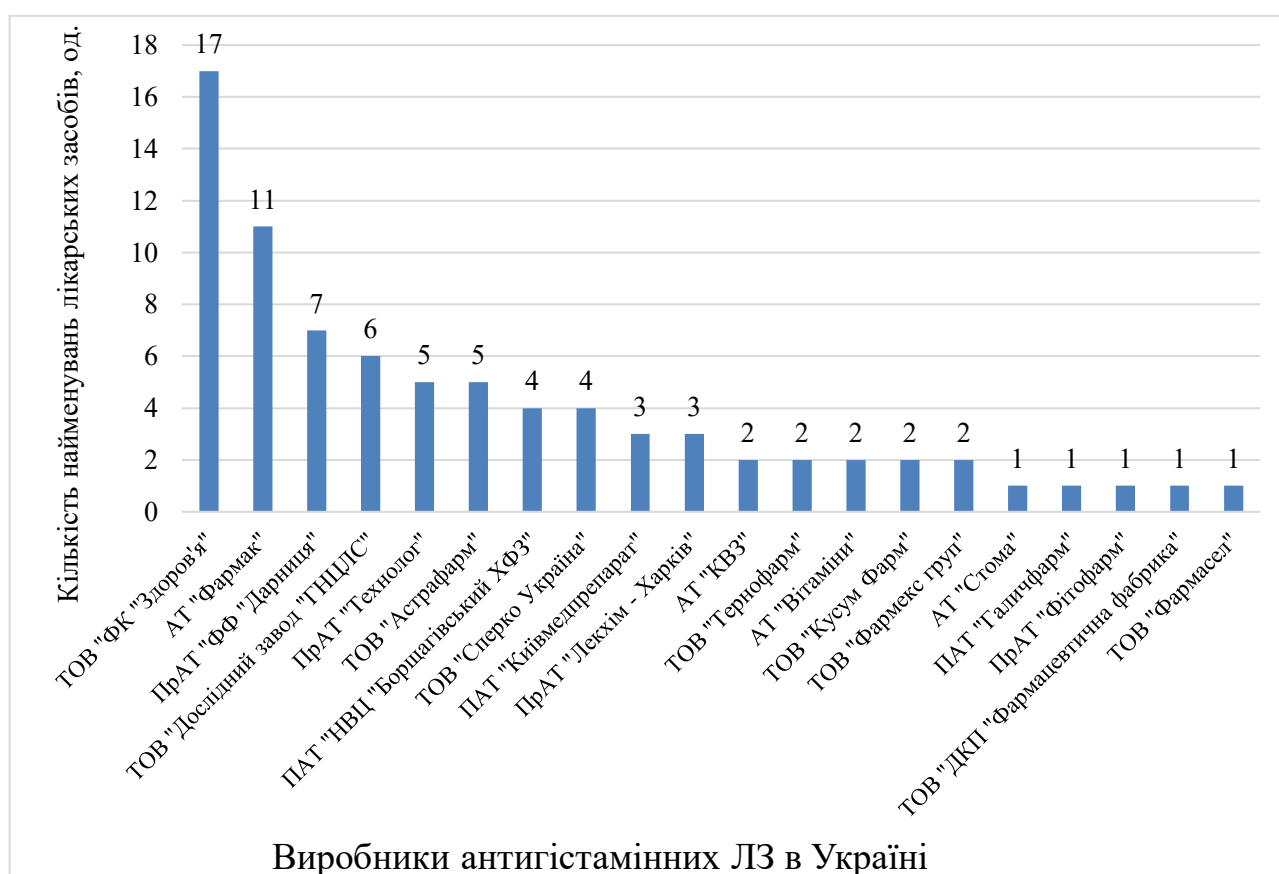


Рисунок 1.3 – Розподіл кількості зареєстрованих антигістамінних лікарських засобів за вітчизняними компаніями-виробниками [44]

Встановлено, що серед вітчизняних фармацевтичних компаній лідируючі позиції по кількості представлених на ринку антигістамінних лікарських засобів займають ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» (21,25 %) та АТ «Фармак» (13,75%). Дещо менше антигістамінних засобів випускають ПрАТ

«Фармацевтична фірма «Дарниця» (8,75%), ТОВ "Дослідний завод «ГНЦЛС» (7,5%), ПрАТ «Технолог» (6,25%) та ТОВ «Астрафарм» (6,25%) [44].

Проведено аналіз ринку антигістамінних лікарських засобів за формами випуску. На рисунку 1.4 наведено лікарські форми, які виробляються як вітчизняними, так і закордонними компаніями-виробниками.

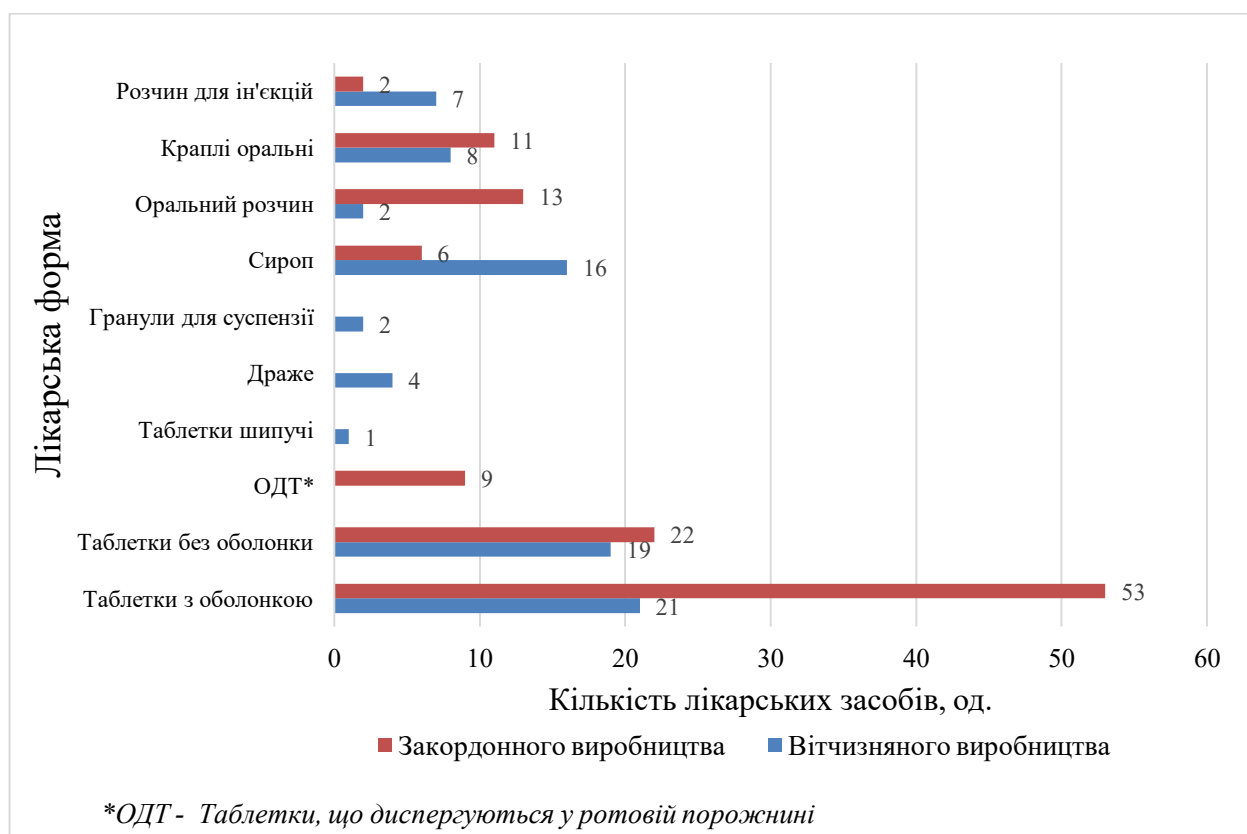


Рисунок 1.4 – Розподіл антигістамінних лікарських засобів закордонного та вітчизняного виробництва за лікарською формою випуску [44]

Аналіз отриманих даних показує, що на фармацевтичному ринку України антигістамінні засоби закордонного та вітчизняного виробництва наявні у 10-ти лікарських формах. З них найбільша кількість представлена в твердих лікарських формах (66,8% від загальної кількості препаратів досліджуваної групи). Найбільшу кількість антигістамінних засобів випускають як закордонні, так і вітчизняні виробники у формі таблеток, що покриті оболонкою (сумарно 37,75% від загальної кількості) [44].

Майже однакова кількість антигістамінних препаратів закордонного (22 ЛЗ) та українського (19 ЛЗ) виробництва є на фармацевтичному ринку у формі таблеток без оболонки. Також варто відзначити, що антигістамінні препарати у формі таблеток, що диспергуються у ротовій порожнині (ОДТ), є на ринку України лише від закордонних виробників. Натомість антигістамінні препарати у таких твердих лікарських формах, як шипучі таблетки, драже та гранули для суспензії представлені на фармацевтичному ринку виключно вітчизняного виробництва [44].

Стосовно зареєстрованих на фармацевтичному ринку України антигістамінних препаратів у рідких лікарських формах, то варто відзначити, що їхня частка становить 33,2% від загальної кількості засобів досліджуваної групи. При цьому вітчизняні підприємства виробляють антигістамінні засоби здебільшого у формі сиропу (16 ЛЗ), у той час, як закордонні препарати представлені на ринку у більшій мірі у формі орального розчину (13 ЛЗ) та крапель оральних (11 ЛЗ) [44].

### **1.3 Плейотропні властивості антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів: нові шляхи застосування**

Згідно з аналізом науково-літературних джерел доведено, що антигістамінні препарати, традиційно використовувані тільки для лікування алергічних захворювань, демонструють значно ширший спектр фармакологічної активності. Зокрема, сучасні дослідження вказують на потенціал застосування багатьох антигістамінних препаратів для лікування та профілактики ряду патологій, зокрема запальних та аутоімунних захворювань, онкологічних процесів, нейродегенеративних розладів та серцево-судинних порушень. Це підкреслює важливість розуміння та досліджень плейотропних ефектів антигістамінних АФІ.

### 1.3.1 Антиоксидантні властивості

Відомо, що вільні радикали відіграють важливу роль у нормальному і патологічному метаболізмі всіх клітинних форм життя, оскільки є невід'ємною частиною багатьох хімічних і біологічних процесів в організмі [47, 48]. Доведено, що незначна їхня кількість необхідна для передачі сигналів між клітинами, синтезу необхідних для клітин речовин та регуляції пропускної здатності клітинних мембран. Також вони відіграють важливу роль в імунній відповіді, адже наявність невеликої кількості вільних радикалів в осередку інфекції може призводити до пошкодження мембран чужорідних мікроорганізмів, що сприяє знешкодженню патогенів [49]. Однак, з іншого боку, надмірне утворення вільних радикалів, зокрема активних форм кисню (АФК), таких як гідроксильні радикали, супероксидні аніони та пероксиди призводить до розвитку оксидативного стресу, який відіграє значущу роль у патогенезі ряду серйозних захворювань, включаючи серцево-судинні хвороби, нейродегенеративні розлади та навіть рак [50]. У зв'язку з цим сполуки з антиоксидантною активністю розглядаються як основа перспективної терапевтичної стратегії для зменшення проявів оксидативного стресу та його патофізіологічних наслідків.

До того ж, результати багатьох досліджень підтверджують, що оксидативний стрес та надмірне виробництво АФК значною мірою корелюють із модуляцією запальних алергічних реакцій [50-52]. Наприклад, у науково-літературних джерелах зазначається, що перебіг астми супроводжується високим рівнем АФК і пероксидів ліпідів. Дія алергену у пацієнтів з астмою спричиняє індукцію генерації АФК локально в дихальних шляхах [53].

Результати наукових досліджень підтверджують, що деякі антигістамінні активні фармацевтичні інгредієнти та препарати на їхній основі здатні інгібувати вільнорадикальні реакції та мають виражені антиоксидантні властивості, за рахунок яких можна зменшити негативну дію окиснювачів та призупинити

процес оксидативного стресу. Це, відповідно, сприяє посиленню їхнього терапевтичного застосування при алергічних розладах, а також при фармакотерапії патологій, пов'язаних із оксидативним стресом.

У науково-літературних джерелах повідомляється [54] про вивчення та порівняння антиоксидантної активності семи антигістамінних лікарських засобів з використанням модельної системи багатошарових ліпосом, хемілюмінесцентного аналізу та методики перекисного окиснення ліпідів. Згідно з результатами дослідження за зменшенням антиоксидантної активності протиалергічні препарати були розташовані таким чином: дипразин, супрастин, тавегіл, діазолін, димедрол, фенкарол і ранітидин.

У роботі дослідницької групи на чолі з Sadowska-Woda I. [55] було вивчено антиоксидантні властивості дезлоратадину в умовах оксидативного стресу в еритроцитах людини *in vitro*. У всіх зразках еритроцитів вимірювали вміст малонового діальдегіду (МДА), активність каталази (КАТ) і супероксиддисмутази (СОД), а також відсоток гемолізу (Н). Результати даного дослідження свідчать про виражений антиоксидантний ефект дезлоратадину, що може бути додатковим поясненням його терапевтичної дії.

У роботі інших дослідників [56] було встановлено, що лікування лоратадином було ефективним проти індукованої активації хондроцитів продуктами глікації (AGEs). Результати даного дослідження вказують на те, що AGEs збільшували вироблення АФК у клітинах у кілька разів, але додавання лоратадину у концентраціях 25 та 50 мкМ призвело до дозозалежного інгібування вироблення мітохондріальних АФК. Для з'ясування впливу лоратадину на виробництво АФК було також оцінено його вплив на нікотинамід аденін динуклеотид фосфат (НАДФ)-оксидазу 4 (NOX-4) у клітинах SW1353, у результаті чого було встановлено, що лоратадин дозозалежно пригнічує індуковану AGE експресію NOX4 як на рівні мРНК, так і на рівні білка. Таким чином, припускається, що лоратадин потенційно може використовуватися для лікування остеоартриту та пошкодження хряща.

Як показало дослідження Ayaz M. та його групи [57] антигістамінні АФІ ебастин і левоцетиризин здатні дозозалежно підвищувати активність супероксиддисмутази, каталази та рівень глутатіону, одночасно знижуючи рівні малонового діальдегіду та нітритів. У даній роботі зазначається, що відновлення рівноваги між прооксидантною та антиоксидантною системами організму розглядається як потенційний механізм зменшення клінічної вираженості нейродегенеративних розладів.

Антиоксидантна активність левоцетиризину, зокрема його здатність знижувати рівень малонового діальдегіду та підвищувати активність супероксиддисмутази, була підтверджена також іншими авторами [58]. Також у цьому дослідженні було продемонстровано, що левоцетиризин здатен послаблювати набряк легенів і відновлювати активність лактатдегідрогенази (ЛДГ) у рідині бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ) щурів, заражених ліпополісахаридом (ЛПС). Ці ефекти можуть бути потенційно корисними для забезпечення захисту від запальних процесів та пошкодження легеневої тканини у щурів, заражених ЛПС.

Отже, зважаючи на вищенаведену інформацію, можна стверджувати, що антиоксидантні властивості антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів мають потенціал для застосування при лікуванні патологічних процесів, патогенез яких пов'язаний з оксидативним стресом та дією вільних радикалів.

### **1.3.2 Протизапальні властивості**

Як зазначалося вище антигістамінні активні фармацевтичні інгредієнти здатні інгібувати дію прозапальних медіаторів, які беруть участь у формуванні алергічної відповіді, шляхом первинної взаємодії з гістаміновими рецепторами. Однак, відповідно до аналізу науково-літературних джерел, встановлено, що різні антигістамінні АФІ часто виявляють протизапальну активність незалежним

від  $H_1$ -рецепторів способом [59]. Це вказує на потенціал їхнього використання у лікування алергічних захворювань із супутньою запальною патологією.

У науковій літературі [60] повідомляється про вивчення здатності лоратадину та його активного метаболіта, дезлоратадину, протидіяти активації кератиноцитів людини інтерфероном-гамма (IFN- $\gamma$ ). Зокрема, було вивчено процеси вивільнення хемокінів кераційними клітинами та взаємодію між кератиноцитами та лімфоцитами. Результати цього дослідження вказують на те, що дезлоратадин у порівнянні з лоратадином має більш виражену здатність блокувати активацію кератиноцитів, спричинену IFN- $\gamma$ , і, таким чином, він може здійснювати важливий регуляторний вплив на клітинно-опосередковану імунну відповідь шкіри. Оскільки досить високі дози необхідні для досягнення цих ефектів, то рекомендується місцеве застосування дезлоратадину при епідермальних запальних станах [60].

У роботі інших дослідників повідомляється про позитивний ефект дезлоратадину у зменшенні секреції різних запальних цитокінів з лейкомічних тучних клітин людини та базофільних ліній що, загалом, знижує активність багатьох запальних клітин [61].

У той же час різні дослідження показали, що лоратадин також виявляє протизапальні властивості у різних експериментальних моделях. Зокрема, дослідницька група на чолі з Hunto S. T. [62] перевіряла протизапальну дію лоратадину на мишачих моделях гастриту, гепатиту, коліту та перитоніту. Було встановлено, що гістопатологія тканин шлунка, морфологія печінки та довжина товстої кишки в групі, якій давали препарати на основі лоратадину значно покращилися порівняно з групою без лікування антигістамінним засобом. Дослідники встановили, що лоратадин пригнічує запальні реакції через специфічне інгібування шляху NF $\kappa$ B.

Пізніше було доведено, що лоратадин виявляє протизапальну активність у клітинах мишачих макрофагів шляхом специфічного інгібування сигнального шляху білка-активатора 1 (AP-1). Під час цього процесу лоратадин націлюється на кіназу 1, активовану  $\beta$ -трансформуючим фактором росту, щоб пригнічувати



транскрипційну активність AP-1, тим самим зменшуючи експресію прозапальних цитокінів, включаючи експресію матричних металопротеїназ (ММП), таких як MMP1, MMP3 і MMP9 [63].

Також у літературних джерелах повідомляється, що фексофенадин, інший широко використовуваний антигістамінний АФІ, також продемонстрував інгібіторну дію на циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) незалежним від  $H_1$ -рецепторів способом [64, 65].

Варто відзначити, що досі не вивчено вплив багатьох антигістамінних АФІ на циклооксигеназу та ліпоксигеназу – важливі ферменти, що регулюють синтез простагландинів та лейкотрієнів і, відповідно, відіграють ключові ролі у розвитку запальних реакцій різними шляхами. Тому такі подальші дослідження є перспективними.

### **1.3.3 Нейропротекторні властивості**

Гістамінергічна система головного мозку залучена до регуляції ряду фізіологічних функцій і зазнає функціональних порушень при вікових нейродегенеративних захворюваннях. У здорових осіб спостерігаються добові коливання нейрональної продукції гістаміну, які значною мірою порушуються у хворих із нейродегенеративними захворюваннями [66, 67]. Крім того, змінені рівні гістаміну, виявлені в ураженому мозку та в периферичній системі, можуть модулювати як вроджену, так і адаптивну імунну відповідь, що в кінцевому підсумку впливає на виживання нейронів. Захворювання головного мозку, до яких може бути залучена гістамінергічна система, включають бічний аміотрофічний склероз (БАС), хворобу Паркінсона (ХП), хворобу Альцгеймера (ХА) тощо [68].

Роль гістаміну при хворобі Альцгеймера добре вивчена, однак існують суперечливі дані щодо кількісного визначення рівня гістаміну в відділах мозку пацієнтів з ХА, що ускладнює пряму кореляцію між гістамінергічною нейротрансмісією та патологією цього нейродегенеративного розладу [69].

Повідомляється про підвищення рівня гістаміну не тільки у фронтальній корі, базальних гангліях і гіпокампі, але також, разом з його метаболітами, у спинномозковій рідині та сироватці крові пацієнтів з ХА [70].

У пацієнтів з ХП також було виявлено кілька порушень у гістамінергічній системі. Повідомлялося про різке збільшення гістамінергічної іннервації, розширення аксональної іннервації і підвищення рівня гістаміну у посмертному мозку пацієнтів з ХП [71], тоді як у дослідженнях на тваринах було продемонстровано, що підвищений рівень ендogenous гістаміну може прискорювати дегенерацію дофамінергічних нейронів у щурів, уражених 6-гідроксидопаміном [72]. До того ж встановлено, що дофамінергічні нейрони дуже чутливі до індукованої гістаміном нейротоксичності [73].

Загалом ці дані свідчать про те, що гістамін та його рецептори можуть відігравати важливу роль у патогенезі нейродегенеративних розладів, а отже, відповідно антигістамінні АФІ можуть виявитися потенційно корисними при симптоматичному лікуванні цих неврологічних патологій.

У літературних джерелах повідомляється, що дослідницька група на чолі з Tandra G. [74] з метою пошуку лікарських засобів, які потенційно можна перепрофілювати для лікування хвороби Паркінсона, застосувала програмне забезпечення SemNet 2.0 для міждоменного текстового аналізу взаємозв'язків із дофаміном або леводопою та різними препаратами в понад 33 мільйонах статей, доступних у PubMed. У результаті аналізу було встановлено, що саме антигістамінні препарати можуть бути одними із найперспективніших перепрофільованих лікарських засобів для лікування ХП. Припускається, що антигістамінні АФІ можуть забезпечувати захист від нейродегенерації шляхом зменшення рівня оксидативного стресу, регулювання балансу різноманітних нейромедіаторів і гальмування запальних процесів [74].

Також результати експериментальних досліджень ще однієї групи вчених [57] вказують на сприятливий ефект симптоматичного послаблення проявів паркінсонізму антагоністами гістамінових  $H_1$ -рецепторів. У їхній роботі було встановлено, що застосування антигістамінних препаратів ебастину та

левоцетиризину сприяло зниженню рівня оксидативного стресу, гістаміну та маркерів запалення в організмі мишей. А також, ці АФІ підвищували концентрацію таких нейромедіаторів, як дофамін, норадреналін та серотонін, та інгібували фермент ацетилхолінестеразу залежно від дози. Це, в свою чергу, призвело до покращення м'язової сили, координації рухів та загальної рухливості тварин.

Вищенаведена інформація вказує на нові перспективи для вивчення антигістамінних АФІ як потенційних компонентів комбінованої терапії нейродегенеративних захворювань.

### 1.3.4 Протівірусна та антибактеріальна активність

У науково-літературних джерелах наявна інформація, що антигістамінні сполуки мають потенціал для використання у якості антибактеріальних та протиінфекційних агентів окремо або ж у комбінації з іншими препаратами.

Повідомляється про перспективу застосування антигістамінних препаратів при мікробних інфекціях різного типу. Наприклад, протиалергічний АФІ цетиризин продемонстрував значну антимікробну активність у дослідженнях *in vitro* проти 51 штаму бактерій, що належать до 5 грампозитивних і 4 грамнегативних родів [75]. Натомість його похідне, левоцетиризину дигідрохлорид виявився ефективним проти бактеріальної інфекції, спричиненої метицилінрезистентним штамом *Staphylococcus aureus* [76]. Відома також інформація щодо антимікробної та антибіоплівкової активності дезлоратадину проти мультирезистентних *Acinetobacter baumannii*. Даний активний фармацевтичний інгредієнт пригнічував ріст бактерій на 90% у концентрації 64 мкг/мл [77]. Натомість метаболічний попередник дезлоратадину, лоратадин, у концентрації 25 мкМ пригнічував утворення біоплівки *S. aureus* у статичних або потокових умовах. За результатами експериментального дослідження, проведеного на 255 клінічних штаммах *Staphylococcus aureus*, встановлено, що лоратадин достовірно знижує утворення біоплівки у штамів із середнім та

високим рівнем біоплівкоутворення, тоді як на штами з низькою здатністю утворювати біоплівку істотного впливу не спостерігалось. У дозуванні 5 мг/кг лоратадин знижував летальність у мишей в експериментальній моделі легеневої інфекції, викликаній *Staphylococcus aureus*, і проявляв синергічну дію з ванкоміцином, що супроводжувалося зменшенням бактеріального навантаження в легенях та зниженням рівнів прозапальних цитокінів у бронхоальвеолярному лаважі [78].

Також повідомляється, що використання антигістамінних лікарських засобів на основі азеластану, клемастану, лоратадину та дезлоратадину може запобігати зараженню SARS-CoV-2 [79]. У роботі дослідницької групи на чолі з Ху С. [80] онлайн-інтерактивний веб-сервер системного скринінгу *in silico* обрав антагоністи H<sub>1</sub>-гістаміну лоратадин та дезлоратадин як одні із потенційних інгібіторів SARS-CoV-2. Також були проведені експериментальні дослідження *in vitro*, які показали, що цих два антигістамінних АФІ можуть запобігти проникненню псевдотипованого вірусу SARS-CoV-2 у клітини, блокуючи зв'язування SARS-CoV-2 з рецептором ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (ACE2) [81]. До того ж припускається, що для лікування COVID-19 препарати на основі дезлоратадину можуть бути більш ефективними, ніж засоби із вмістом лоратадину.

Також повідомляється, що раннє лікування хворих на SARS-COV-2 антигістамінними препаратами на основі ебастану та цетиризину може значно зменшити ймовірність госпіталізації [82].

Усі наведені дослідження вказують на те, що антигістамінні препарати мають сприятливий ефект для профілактики або лікування певних видів бактеріальних та вірусних захворювань.

### 1.3.5 Протипухлинна дія

Протягом останніх десятиліть багато дослідницьких робіт було також зосереджено на здатності антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів підвищувати ефективність імунотерапії раку. Зв'язок між алергією та раком протягом багатьох років досліджувався в багатьох епідеміологічних дослідженнях. Однак більшість із цих досліджень були ретроспективними дослідженнями типу «випадок-контроль» і зв'язок між алергією та раком пояснювався тим, що з одного боку, запальні реакції під час алергії можуть підтримувати канцерогенез, але обмежені певними ділянками, а з іншого боку, системні ефекти з точки зору посиленого імунного нагляду можуть запобігти раку [83].

Підвищена концентрація гістаміну та надмірна експресія  $H_1$ -рецепторів були зареєстровані при багатьох ракових захворюваннях людини. Зокрема, дослідники Nguyen, P. та Cho, J. [84] виявили високі концентрації гістаміну в крові хворих на рак молочної залози та товстої кишки, а також у ракових пухлинах на мишачих моделях. У ході аналізу даних із The Cancer Genome Atlas було встановлено тісний зв'язок між рівнем експресії гістамінового рецептора  $H_1$  та дисфункцією Т-лімфоцитів у різних типах злоякісних новоутворень. Це також було підтверджено зворотною кореляцією між експресією  $H_1R$  і виживанням пацієнтів з раком молочної залози та легенів.

Дослідницька група на чолі з Li H. [85] виявила, що серед широко використовуваних лікарських засобів саме  $H_1$ -антигістамінні препарати пов'язані з покращенням виживаності пацієнтів з меланомою та раком легенів, які отримують імунотерапію моноклональними антитілами (mAb). Наявні також повідомлення про те, що декількома роками раніше терфенадин комбінували з хіміотерапією для пригнічення росту та інвазії резистентних ракових клітин [86].

У науково-літературних джерелах наявні свідчення, що використання лоратадину повністю полегшило біль у кістках, викликаний пегфілгратимом у 67-річної пацієнтки з раком яєчників. Найпомітніше, що спочатку біль був

описаний як 10/10 за шкалою болю Лайкєрта, але він повністю зник після премедикації лоратадином перед лікуванням пєгфілгєрастимом [87].

У більш широкому дослідженні за участю 600 пацієнтів [88] досліджували появу болю в кістках у жінок з раком молочної залози. У цьому відкритому дослідженні пацієнти або не отримували лікування, або отримували напроксєн чи лоратадин для запобігання болю в кістках. Хоча відмінності між групами лікування здебільшого не були статистично значущими (на рівні 5%), але болі в кістках, про які повідомляли пацієнти, за всіма параметрами були стабільно нижчими в групах напроксєну та лоратадину, ніж у групі без профілактики. Автори цієї роботи роблять висновок, що враховуючи переносимість, легкість застосування та постійне зменшення болю в кістках, про яке повідомляють пацієнти, лікування п'ятиденним прийомом лоратадину один раз на день у кожному циклі хіміотерапії слід розглянути для пацієнтів, які отримують хіміотерапію та пєгфілгєрастим.

Також в одному дослідженні [89] автори проаналізували загальнонаціональний реєстр Швеції щодо призначених антигістамінних препаратів і діагнозів раку молочної залози у 61 627 жінок. Вони виявили, що використання лоратадину і дезлоратадину корелювало з покращенням рівня виживання. Вони не змогли знайти цю кореляцію з чотирма іншими антагоністами  $H_1R$ , зокрема цетиризином і фєксофєнадином.

Ці нові відкриття надають переконливі докази переваг поєднання лікування антигістамінними засобами з імунотерапією, але все ж необхідні додаткові дослідження, що вкотре вказує на потенціал подальшого вивчення фармакологічного профілю, а зокрема плейотропних властивостей протиалєргічних АФІ.

#### **1.4 Новітні стратегії розробки вдосконалених антигістамінних фармацевтичних композицій: досягнення та перспективи**

H<sub>1</sub>-антигістамінні препарати ефективно використовуються як місцево, так і системно для лікування різних алергічних захворювань, однак, варто зауважити, що все ж існує необхідність у вдосконаленні наявних протиалергічних лікарських засобів та розробці нових фармацевтичних композицій. Відомо, що деякі із антигістамінних АФІ відносяться за біофармацевтичною системою класифікації (БСК) до II класу, а отже характеризуються низькою розчинністю і зниженою біодоступністю (наприклад, лоратадин). З іншої сторони, хоча концентрація більшості антигістамінних АФІ у плазмі крові досягає піку за відносно короткий час, швидко проявляючи свою дію, що, безумовно, необхідно для блокування гострих проявів алергії, але з огляду на хронічний перебіг більшості алергічних захворювань, значно важливішим є забезпечення більш тривалої дії антигістамінних засобів. Ці АФІ, насправді, виводяться з організму в середньому через 12 годин, але їх ефект зникає ще швидше, що робить необхідним більш часте вживання протягом дня. А таке повторне використання може бути проблематичним для пацієнта, адже збільшує ймовірність виникнення побічних ефектів, або передозування.

Для покращення розчинності або забезпечення тривалого вивільнення АФІ нині використовуються різні фармацевтичні технології. У науково-літературних джерелах повідомляється, що ефективним способом для покращення розчинності таких антигістамінних АФІ, як лоратадин, дезлоратадин та ебастин є технологія утворення твердих дисперсних систем (ТДС), які являють собою дво- або багатокомпонентні системи, у яких важкорозчинний активний фармацевтичний інгредієнт молекулярно диспергований у полімерному носії [90-92]. Підвищення розчинення АФІ у складі ТДС зумовлене зменшенням розміру частинок, збільшенням питомої поверхні, покращенням змочуваності та переходом речовини з кристалічного у аморфний стан у складі цих систем. Взаємодія АФІ з полімерним носієм є фундаментальною для розуміння найважливіших питань, які

виникають при створенні ТДС [92]. У якості носіїв для виготовлення ТДС найчастіше застосовуються наступні полімерні сполуки полівінілпіролідон (ПВП), поліетиленгліколь (ПЕГ), гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ), гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ), полівініловий спирт (ПВС) [90, 91]. Композиції твердих дисперсних систем, окрім полімерних носіїв також можуть містити додаткові допоміжні речовини, такі як поверхнево-активні речовини (ПАР), для додаткового посилення вивільнення та стабільності АФІ.

Дослідницька група на чолі з Suknuntha K. повідомила про розробку коаморфних ТДС методом випаровування розчинника з комбінацією лоратадину та хлорфеніраміну малеатом з використанням полівінілпіролідону як носія. Отримані ТДС характеризувалися підвищеною розчинністю у воді (у 14-42 разів залежно від складу композиції), покращеними показниками розчинення у буферному середовищі з  $\text{pH}=6,8$  та забезпечували стабілізацію аморфного стану лоратадину [93].

Інші дослідники для розробки твердих дисперсних систем лоратадину у якості полімерних носіїв використали ПЕГ 6000, полуксамер 188 і 407, ГПМЦ, ГПЦ та кросповідон. Серед досліджених композицій особливо перспективними виявилися ТДС на основі ГПМЦ: зі збільшенням вмісту полімеру з 71% до 83% спостерігалось підвищення ступеня розчинення лоратадину з 61,86% до 71,88% через 60 хвилин [94].

Група вчених на чолі з Islam, N., Khan, N. U. та Razzaq, A. [95] спочатку розробили ТДС лоратадину методом екструзії гарячого розплаву з використанням d-альфа-токоферолу поліетиленгліколь 1000 сукцинату (TPGS-1000) та прищепленого кополімеру полівінілапролактаму-полівінілацетату-поліетиленгліколю, а потім із отриманих систем приготували таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині. Розчинність АФІ у складі отриманих ТДС була вищою у 190 разів, у порівнянні з чистим лоратадином. А отримані ородисперсні таблетки, окрім покращеної розчинності у воді лоратадину, характеризувалися також значно кращою біодоступністю АФІ та антигістамінною активністю.



Розчинність лоратадину також була успішно підвищена шляхом створення його комплексу включення з  $\beta$ -циклодекстрином та подальшого формулювання у вигляді назального гелю *in situ* [96]. Оптимізована рецептура, що містить комплекс включення лікарського засобу з  $\beta$ -ЦД мала достатні мукоадгезивні властивості для забезпечення належного часу перебування в місці застосування. Контрольоване проникнення понад 90% АФІ через слизову оболонку носа овець протягом 6 годин свідчить про вищу терапевтичну ефективність та краще дотримання режиму лікування. Отримана рецептура була стабільною протягом понад 3 місяців, а гістологічне дослідження не виявило помітних пошкоджень тканин носа. Однак, перш ніж вважати розроблений засіб придатним для використання людиною, необхідно переглянути клінічні особливості.

Також успішно було розроблено тверді дисперсні системи іншого антигістамінного АФІ ебастину [97]. Найкращий результат було отримано з використанням кроскармелози натрію, адже ситема характеризувалася високим відсотком виходу (98,5%), високим вмістом АФІ (98,39%) та 8,2-кратним збільшенням розчинності АФІ порівняно з розчинністю чистого ебастину.

У складі твердої дисперсної системи на основі дезлоратадину та ПВП К-25, у відсотковому співвідношенні 5:95, розробленої методом розпилювального сушіння, розчинність антигістамінного АФІ покращилася у 5,57 раза, у той час як така ж система із вмістом ПВП К-12 – лише у 2,70 раза [98].

Також відомо, що ТДС дезлоратадину з різним масовим співвідношенням полімерів Kolliphor® 188 (K188) and Pluronic® F127 (P127) були отримані методом ліофільного сушіння [99]. У складі розроблених систем розчинність дезлоратадину була вищою від 42 до 115 разів залежно від складу композицій. Отримані ТДС були використані для розробки гелевих систем *in situ*, призначених для назального застосування, з метою подовження часу контакту з носовою порожниною та тим самим підтримки поглинання АФІ. Розроблені прозорі гелі можуть зменшувати мукоциліарний кліренс, що здається

перспективною альтернативою комерційно доступним таблеткам на основі дезлоратадину.

Крім того, ТДС дезлоратадину були отримані методом низькотемпературного плавлення на основі полоксамеру Р 188 та полоксамеру Р 407). Було встановлено, що дезлоратадин у отриманих ТДС існує в аморфному стані, і це може бути значною мірою відповідальним фактором за підвищену розчинність АФІ, яка була більш вираженою в складі систем, що містять полоксамер 188 [100].

Дослідникам також вдалося покращити розчинність та забезпечити швидку дію дезлоратадину шляхом розробки ородисперсної плівки на основі гідроксипропілметилцелюлози для лікування алергічних симптомів у геріатричних пацієнтів з метою підвищення дотримання режиму лікування та зручності [101, 102]. Запропонована вченими Al-Oran A. Y. F. та Yenilmez E. лікарська форма характеризувалася високою ефективністю, оскільки понад 87% АФІ вивільнялося протягом перших чотирьох хвилин [102].

У науково-літературних джерелах також повідомляється про розробку систем із контрольованим та пролонгованим вивільненням антигістамінних АФІ. Було сформовано мікрочастинки цетиризину дигідрохлориду та кетотифену на основі зеїну методом співосадження на основі надкритичного антирозчинного процесу [103]. Діаметри отриманих частинок зеїну/цетиризину та зеїну/кетотифену становили  $8,77 \pm 2,72$  мкм і  $1,85 \pm 0,54$  мкм відповідно. Тривалість розчинення обох антигістамінних АФІ була подовжена більше ніж у двічі у порівнянні із чистими сполуками.

Крім того, було розроблено ліпідні кубічні системи із вмістом цетиризину дигідрохлориду, азеластину гідрохлориду, карбіноксаміна малеату та дифенгідраміну гідрохлориду, у складі яких контрольоване вивільнення цих 4 антигістамінних АФІ тривало протягом 216 годин [104].

Однак, незважаючи на наявні досягнення та розробки, залишається актуальною потреба у створенні вдосконалених антигістамінних фармацевтичних композицій, зокрема з пролонгованою дією.

## **1.5 Сучасні технології та полімерні носії у створенні фармацевтичних композицій з пролонгованим вивільненням АФІ**

Як уже зазначалося вище, перспективним напрямом є дослідження, спрямовані на розробку фармацевтичних композицій з пролонгованим вивільненням антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів. Системи із пролонгованою дією АФІ зазвичай утворюються шляхом включення речовини в полімерну матрицю, яка діє як носій. Перше клінічне застосування полімерних систем для контрольованого вивільнення АФІ було впроваджено в 1960-х роках, тоді як їхня розробка широко досліджувалася ще з початку 1950-х років [105, 106].

Відомо про кілька різних шляхів введення (пероральний, ін'єкційний, трансдермальний, імплантований) і морфології систем (мікро-/наносфери, гідрогелі, плівки, гранули), які здатні забезпечити контрольоване та пролонговане вивільнення АФІ [107, 108].

Кілька різних синтетичних і природних полімерів були досліджені для розробки систем контрольованого вивільнення, і деякі з них були схвалені для комерційного використання FDA [109-111]. До природних полімерів відносяться полісахариди з високою молекулярною масою, такі як агароза, альгінат, карагенан, гіалуронова кислота, хітозан і декстран, або білки, такі як колаген, альбумін, желатин, еластин і фіброїн шовку [111, 112]. Проте використання природних полімерів, як правило, більш обмежено з точки зору їх синтезу та обробки. Цей недолік зосередив більше уваги на використанні синтетичних полімерів для створення систем з контрольованим вивільненням. Синтетичні полімери включають акрилові полімери, полаксамери, полаксаміни, поліефіри, поліангідриди, поліаміди, полімери на основі фосфору та поліуретани [113]. Дві важливі властивості, які слід враховувати серед багатьох різних синтетичних полімерів, це здатність до біологічного розкладання та біосумісність. Біорозкладані полімери представляють інтерес, оскільки усувається необхідність хірургічного втручання для видалення імплантованих пристроїв для

вивільнення. Біосумісність полімеру важлива, щоб уникнути ускладнень із токсичністю та запаленням. У дослідженнях із цими полімерами спостерігалось кілька різних механізмів вивільнення та кінетики вивільнення [113, 114].

Аліфатичні полієфіри є одними із найвідоміших високомолекулярних сполук, що піддаються біологічному розкладанню [115], і тому вони були широко досліджені. Аліфатичні полієфіри можна класифікувати на два типи відповідно до зв'язку мономерів, що входять до їх складу. Перший клас складається з полігідроксіалканоатів. Це полімери, синтезовані з гідроксикислот  $\text{HO-R-COOH}$ . Прикладами є полі(гліколева кислота) або полі(молочна кислота). Полі(алкендикарбоксилати) представляють другий клас. Їх отримують поліконденсацією діолів і дикарбонових кислот. Прикладами є полі(бутиленсукцинат) і полі(етиленсукцинат) [116-118].

Полігліколід (PGA) є гідрофільним і висококристалічним полімером, який характеризується відносно швидким процесом розкладання. Він деградує у водних розчинах або *in vivo* та втрачає свою механічну цілісність між 2 та 4 тижнями – залежно від молекулярної маси та умов розкладання [118-120]. PGA характеризується високою гнучкістю в налаштуваннях властивостей та фізичних параметрів, таких як розмір пор і звивистість, які мають важливе значення для створення засобів, які використовуються в тканинній інженерії, зокрема для розробки конструкцій на основі скелетних структур. Однак, відносно швидке розкладання та низька розчинність – це властиві недоліки, які обмежують широке застосування PGA для розробки систем з контрольованим вивільнення АФІ [120]. Тому нині тривають дослідження кількох співполімерів на основі PGA, щоб обійти ці перешкоди. Прикладом комерційного застосування PGA є продукти «PGA Resorba» та «Depox», які являють собою біодеградуючі шовні нитки, що використовується для зшивання м'яких тканин у хірургії. Ці продукти поступово розчиняються в організмі, забезпечуючи безпечне загоєння без необхідності у видаленні [119].

Полілактид (PLA) є більш широко використовуваним біорозкладаним полімером для різноманітних фармацевтичних та біомедичних цілей.

Незважаючи на подібність за структурою до PGA, PLA має й інші хімічні, фізичні та механічні властивості через наявність додаткової метильної групи в його повторюваних ланках. Розкладання PLA може тривати від кількох місяців до кількох років, що зробило його перспективним біоматеріалом для використання з метою розробки фармацевтичних композицій з пролонгованим вивільненням АФІ, біорозкладних шовних матеріалів та ортопедичних фіксуєчих засобів [120]. Отримані із PLA мікросфери (мікрочастинки) використовуються у складі препарату Lupron Depot®, який вводиться внутрішньом'язово і піддаючись контрольованій біодеградації поступово вивільняє леупролід ацетат протягом 3, 4 та 6 місяців залежно від дозування АФІ [121, 122]. Використовуючи можливості контрольованої деградації та високої біосумісності, порожні мікросфери PLA протягом багатьох років застосовувалися для корекції неглибоких і глибоких дефектів контуру носогубної складки та інших мімічних зморшок. У 1999 році в Європі був схвалений перший ін'єкційний продукт на основі PLA мікросфер – NewFill (Medifill, Великобританія) для лікування шрамів і ритидів [123]. А у 2004 році інший подібний продукт під назвою «Sculptra» (Dermik Laboratories, США) був схвалений FDA для лікування ліпоатрофії обличчя [124].

Також відомо, що компанія MedinCell (Франція) розробила технологію під назвою BEPO® для пролонгованого вивільнення АФІ, яка базується на використанні полімерних матриць, створених на основі диблок- та триблок-кополімерів полілактиду з поліетиленгліколем (PEG) [125]. При ін'єкційному введенні ці матриці формують тверде депо (імплантат), яке забезпечує контрольоване пролонговане вивільнення АФІ. Швидкість доставки та профіль вивільнення АФІ можна регулювати, змінюючи склад, кількість блоків PLA з PEG, або відносне співвідношення між ними. Універсальність технології BEPO® була продемонстрована шляхом надання прикладів короточасного вивільнення бупівакаїну, обмеженого двома тижнями, і дуже тривалого вивільнення івермектину, до одного року на різних тваринних моделях [125]. Включення в склад полімерної матриці за технологією BEPO® обов'язкового блоку PEG

дозволяє, скоріш за все, значно подовжити строк вивільнення АФІ, але викликає певну упередженість з точки зору безпеки. Відомо, що широке використання в попередні роки так званих пегельованих інтерферонів, в молекулах яких також присутній PEG, теж дозволило суттєво підвищити строк дії АФІ. Однак на стадії постмаркетингових досліджень було виявлено величезну кількість побічних ефектів (в тому числі неврологічних), які зараз описано в інструкції для лікаря. Тому, ймовірно, є ризик виникнення подібних побічних ефектів і при використанні полімерних матриць за технологією BEPO®.

Нині полілактид-ко-гліколід (PLGA) є одним з найвідоміших та найперспективніших біодеградуєчих полімерів у фармацевтичній галузі. Він схвалений Управлінням з харчових продуктів і медикаментів США (FDA) і Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) як фармацевтична допоміжна речовина для цільової доставки та пролонгованого вивільнення АФІ і багатьох інших біомедичних застосувань [126-130]. PLGA вважається «золотим стандартом» біорозкладаних полімерів для платформи доставки з контрольованим та пролонгованим вивільненням АФІ.

PLGA є аліфатичним полімером з поліефірною основою, яка утворюється шляхом кополімеризації мономерів молочної та гліколевої кислот. Полімер добре розчиняється у органічних розчинниках, зокрема диметилсульфоксиді (ДМСО), етилацетаті, хлороформі, дихлорметані, етилформіаті, диметилкарбонаті [131-134].

Молочна кислота та гліколева кислота є продуктами біодеградації PLGA та виводяться з організму через цикл Кребса. Молочна кислота перетворюється на вуглекислий газ і піруват, які вступають у цикл Кребса, тоді як гліколева кислота або виділяється з сечею, або окислюється до гліюксилату, який також перетворюється на піруват і далі бере участь в циклі Кребса. Це призводить до виробництва вуглекислого газу та води, які безпечно виділяються, мінімізуючи системну токсичність [132-134].

PLGA, будучи сополімером, демонструє гнучкість у полімеризації, що дозволяє створювати різноманітні композиції шляхом варіювання

співвідношення мономерів молочної та гліколевої кислот. Відомо, що регулюючи співвідношення мономерів (LA/GA), молекулярну масу ( $M_w$ ) та кінцеву групу, а також концентрацію (як полімеру, так і АФІ), рН та температуру можна змінювати властивості систем на основі PLGA, що, відповідно, впливає на ефективність включення АФІ у полімер та швидкість і тривалість вивільнення діючої речовини. У таблиці 1.6 представлено деякі фактори, що впливають на деградацію PLGA та вивільнення АФІ у складі сформованих композицій [130-134].

Таблиця 1.6 – Характеристика факторів, що впливають на деградацію PLGA та вивільнення АФІ у складі отриманих композицій з пролонгованою дією [132-135]

| № | Фактор впливу                   | Принцип дії                                                           | Пояснення                                                                                                                     |
|---|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Співвідношення мономерів LA: GA | Чим вищий коефіцієнт LA, тим повільніша деградація                    | Чим вищий відсоток LA, тим він більш гідрофобний і тим повільніша швидкість розкладання                                       |
| 2 | Кінцева група полімеру          | З кислотними залишками розкладається швидше, ніж зі складними ефірами | Кінцеві карбоксильні групи прискорюють деградацію полімеру та вивільнення АФІ, тоді як складноефірні групи сповільнюють його. |
| 3 | Молекулярна маса полімеру       | Чим вища молекулярна маса, тим повільніше розпад                      | Чим більша молекулярна маса, тим довший полімерний ланцюг і тим повільніша деградація                                         |
| 4 | Концентрація полімеру           | Вища концентрація полімеру сприяє міцності та стабільності            | Вища концентрація призводить до збільшення механічної міцності та зменшення швидкості розкладання                             |

## Продовження таблиці 1.6

|   |                  |                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5 | Концентрація АФІ | Висока концентрація АФІ може прискорити вивільнення, однак, з іншої сторони також може перешкодити утворенню стабільних взаємодій з полімером та оптимальному включенню АФІ в полімер | Висока концентрація АФІ створює більший градієнт концентрації, що сприяє швидшому вивільненню. Водночас, надмірна концентрація може перешкодити утворенню стабільних взаємодій з полімером та включенню АФІ в полімер, що може сповільнити вивільнення. |
| 6 | pH               | Нижча швидкість розкладання в лужних умовах порівняно з кислотними                                                                                                                    | $H^+$ , що утворюється в результаті розкладання, нейтралізується за допомогою $OH^-$ у середовищі, що робить автокаталітичний ефект -COOH слабшим.                                                                                                      |
| 7 | Температура      | Чим вища температура, тим швидше розкладання                                                                                                                                          | Підвищення температури сприяє утворенню шару гідратації.                                                                                                                                                                                                |

Згідно з аналізом науково-літературних джерел на фармацевтичному ринку сьогодні є близько 20 лікарських засобів на основі PLGA, які використовуються для лікування різних захворювань, зокрема для лікування онкологічних, психічних та ендокринних захворювань. Серед комерційно доступних препаратів пролонгованої дії на основі полімеру PLGA виділяють 3 основні типи фармацевтичних композицій, а саме: (1) внутрішньом'язові ін'єкційні системи на основі мікрочастинок PLGA (або їх ще називають мікросфери PLGA), в яких АФІ інкапсульовані в полімерній матриці; (2) гелі на основі PLGA, які при ін'єкційному введенні підшкірно формують імпланти (депо) *in situ*; (3) тверді імпланти [136-138].

Найвідомішим лікарським засобом на основі мікросфер PLGA вважається Lupron Depot® (AbbVie, США), що вивільняє АФІ леупроліду ацетат впродовж місяця і застосовується для лікування раку простати. До групи препаратів на



основі мікросфер PLGA належать також Trelstar® (Tolmar, США), що містить трипторелін памоат і використовується для терапії гормонозалежного раку простати та Sandostatin® LAR (Novartis, Швейцарія) на основі октреотиду ацетату і застосовується при лікуванні акромегалії, а також Risperdal® Consta (Janssen, США), що містить рисперидон для лікування шизофренії. Ще одним прикладом є Vivitrol® (Alkermes, Ірландія), який містить налтрексон і використовується для підтримуючої терапії алкогольної та опіоїдної залежності [137, 138].

Серед фармацевтичних композицій на основі PLGA, що формують імпланти *in situ*, найвідомішими є Eligard® (Tolmar, Inc., Fort Collins, США), який містить леупролід ацетат та використовується для лікування раку простати. Препарат доступний у декількох дозуваннях – 7,5 мг (щомісячне введення), 22,5 мг (1 раз на 3 місяці), 30 мг (1 раз на 4 місяці) та 45 мг (1 раз на 6 місяців), що дозволяє адаптувати лікування до клінічних потреб пацієнта. До цієї ж групи належить Atridox® (Atrix, США) на основі доксицикліну гіклату. Цей засіб застосовується при хронічному періодонтиті та забезпечує тривале вивільнення антибіотика. Ще одними відомими засобами цієї групи є Sublocade™ (Indivior, Велика Британія), що містить бупренорфін і використовується для підтримуючої терапії пацієнтів з опіоїдною залежністю у формі щомісячних ін'єкцій та Perseris™ (Indivior, США), який містить рисперидон та призначається для тривалого лікування шизофренії [135-137].

Відомими представниками твердих імплантів на основі полімеру PLGA є Ozurdex® (Allergan, Ірландія) – внутрішньоочний імплантат, що містить дексаметазон і призначений для лікування макулярного набряку, пов'язаного з венозною оклюзією сітківки, діабетичного макулярного набряку та неінфекційного увеїту заднього сегмента ока, а також Propel® (Intersect ENT, США) – синусовий імплантат з мометазону фууроатом, який використовується при хронічному риносинуситі [134, 137].

Більшість лікарських засобів з пролонгованим вивільненням АФІ на основі PLGA представлені на фармацевтичному ринку саме у формі мікросфер, які

перед застосуванням розчиняються у розчиннику і вводять внутрішньом'язово у вигляді суспензії. Це, ймовірно, обумовлено тим, що препарати на основі PLGA у формі мікросфер забезпечують зручніше введення, а також ці частинки можуть бути виготовлені в нано- або мікродіапазоні із застосуванням різних технологій, таких як емульгування, розпилювальне чи ліофільне сушіння, мікрофлюїдика тощо [137, 139-141]. Однак, у свою чергу, складність процесів інкапсуляції та контролю характеристик частинок значно ускладнює виробництво та робить його дорогим. Натомість гелеві форми PLGA, що формують імпланти *in situ* після ін'єкційного підшкірного введення, вважаються технологічно простішою та менш витратною альтернативою, оскільки процес виготовлення не потребує складних операцій, таких як формування і обробка мікросфер [137, 142-145]. Основна особливість цієї технології полягає в тому, що імплант формується безпосередньо в організмі, через зміну фізико-хімічних властивостей матеріалу після введення в організм. Процес вивільнення АФІ із сформованого імплантата після підшкірного введення відбувається поетапно та включає: 1) дифузію міжтканинної рідини всередину полімерної матриці; 2) набухання полімеру та формування пористої структури; 3) деградацію та ерозію полімеру з подальшим вивільненням АФІ з поверхні PLGA; 4) повну біодеградацію полімеру із завершальним вивільненням залишкової кількості АФІ [143, 144].

Кумулятивне вивільнення АФІ із композицій депо на основі PLGA *in vitro* можна описати декількома типами, де кількість фаз кумулятивного вивільнення зазвичай варіюється від однієї до трьох. Коли профіль вивільнення *in vitro* є монофазним для опису вивільнення підходить рівняння кінетики нульового порядку, при якому однакова доза АФІ вивільняється з системи в кожен період часу. Цей тип вивільнення називається контрольованим вивільненням [138, 142].

Двофазне вивільнення може проявлятися у вигляді початкового «сплеску» (burst release), що відбувається протягом перших годин або днів після введення, за яким слідує стабілізована фаза вивільнення, яка підпорядковується степеневому закону (power-law phase). В окремих випадках двофазне вивільнення відбувається без початкового «сплеску» і характеризується лаг-

фазою, після якої також настає фаза, що відповідає степеневому характеру вивільнення [143].

Трифазне вивільнення, на відміну від двофазного з вираженим початковим сплеском, включає додаткову третю фазу – фазу прискореного вивільнення, що зумовлена активною деградацією полімерної матриці та призводить до різкого зростання швидкості вивільнення АФІ. Для досягнення трифазного профілю необхідно забезпечити контрольований початковий сплеск, при якому кількість АФІ, що вивільняється на цьому етапі, є відносно невеликою порівняно із загальним вмістом у системі [144].

Таким чином, гелеві системи на основі PLGA, що формують імплант *in situ*, вирізняються гнучкістю у регулюванні профілю вивільнення АФІ, а також відносною простотою технологічного процесу, що свідчить про перспективу досліджень застосування цієї стратегії для розробки антигістамінних фармацевтичних композицій із пролонгованою дією.

## **Висновки до розділу 1**

На даний час алергічні захворювання становлять серйозну медико-соціальну проблему сучасності через стрімкі темпи зростання поширеності в усьому світі. Протягом багатьох років для фармакотерапії більшості алергічних захворювань використовуються антигістамінні лікарські засоби, які блокують прозапальний ефект медіатора гістаміну. Проаналізовано класифікацію антигістамінних АФІ на основі хімічної структури на функціональній приналежності. Здійснено порівняльний аналіз фармакокінетичних та фармакодинамічних параметрів найбільш відомих антигістамінних АФІ трьох різних поколінь. Встановлено, що антигістамінні препарати другого покоління на основі цетиризину і лоратадину та лікарські засоби на основі протиалергічних АФІ третього покоління, зокрема дезлоратадину, фексофенадину, левоцетиризину є найбільш широко використовуваними у лікуванні алергічних захворювань. Доведено, що ці антигістамінні АФІ виявляють також антиоксидантні, протизапальні, антимікробні та противірусні властивості, а

також потенційну нейропротекторну та протипухлинну активність. Це підтверджує перспективу подальшого вивчення фармакологічного профілю протиалергічних АФІ у інших експериментальних моделях, адже результати таких досліджень можуть відкрити нові можливості для застосування цих препаратів у лікуванні різних захворювань.

Проведено маркетингові дослідження асортиментного портфелю антигістамінних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України з урахуванням АТХ класифікації, форм випуску, країн-виробників та підприємств-виробників. Встановлено, що на фармацевтичному ринку України група R06 «Антигістамінні засоби для системного застосування» нараховує 196 торговельних найменувань лікарських препаратів. Із них частка лікарських засобів, що належать до першого покоління, становить 26,5%; до другого – 26,0%; до третього – 47,5% від загальної кількості найменувань. Серед досить великого асортименту антигістамінних засобів на фармацевтичному ринку нині лідерство належить препаратам на основі дезлоратадину (23,5% від загальної кількості наявних на ринку антигістамінних засобів), а друге та третє місце займають препарати на основі левоцетиризину та лоратадину відповідно. У результаті аналізу асортименту за лікарськими формами встановлено, що частка антигістамінних засобів у твердих лікарських формах становить 66,8 % від загальної кількості найменувань; при цьому найбільш поширеною є форма таблеток, вкритих оболонкою.

Хоча антигістамінні препарати ефективно використовуються як місцево, так і системно для лікування різних алергічних захворювань, однак, варто зауважити, що все ж існує необхідність у вдосконаленні наявних протиалергічних лікарських засобів та розробці нових фармацевтичних композицій. Згідно з аналізом науково-літературних джерел, розробка лікарських засобів із пролонгованою дією на основі біодеградуючих полімерів, зокрема полі-D,L-лактид-ко-гліколіду у формі гелю, який при ін'єкційному введенні підшкірно формує імплант *in situ*, може стати перспективним напрямком у вирішенні цього завдання. Це сприятиме підвищенню ефективності

лікування, зменшенню ризику розвитку побічних ефектів та покращенню якості життя пацієнтів з алергічними захворюваннями.

Отже, на основі проведеного літературного огляду сформульовано мету дослідження та завдання, необхідні для її досягнення.

Метою дисертаційної роботи є розробка технології фармацевтичної композиції з контрольованим вивільненням антигістамінного активного фармацевтичного інгредієнта для забезпечення пролонгованого ефекту та підвищення ефективності фармакотерапії алергічних захворювань.

Для досягнення поставленої мети вирішувались наступні завдання:

- вивчення асортименту антигістамінних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України;
- дослідження плеiotропних фармакологічних властивостей антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів різних поколінь з метою вибору оптимального АФІ для розробки фармацевтичної композиції з контрольованим вивільненням;
- розробка лабораторної технології ін'єкційної фармацевтичної композиції на основі полімерного носія полі-D,L-лактид-ко-гліколіду з контрольованим вивільненням антигістамінного АФІ;
- дослідження та порівняння кінетичних профілів вивільнення антигістамінного АФІ у складі розроблених фармацевтичних композицій на основі PLGA із різним композиційним складом;
- дослідження фізико-хімічних та термічних характеристик розробленої фармацевтичної композиції на основі PLGA із контрольованим вивільненням антигістамінного АФІ;
- оцінка подразнювальної дії антигістамінних фармацевтичних композицій на основі PLGA;
- дослідження стабільності отриманих зразків антигістамінних фармацевтичних композицій на основі PLGA;

- розробка технологічних аспектів промислового виробництва фармацевтичної композиції на основі полімерного носія PLGA з контрольованим вивільненням антигістамінного АФІ;

- аналіз ризиків для якості при промисловому виробництві розробленої фармацевтичної композиції з контрольованим вивільненням антигістамінного АФІ на сучасних фармацевтичних підприємствах.

Результати досліджень, на які є посилання у даному розділі, наведено в таких публікаціях: [44, 90-92, 98, 137].

## 2 ОБ'ЄКТ, ПРЕДМЕТ ТА ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРІАЛІВ І МЕТОДІВ, ВИКОРИСТАНИХ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ

**Об'єкт дослідження** – процеси формування властивостей фармацевтичної композиції з контрольованим вивільненням антигістамінного активного інгредієнта дезлоратадину у виробництві ефективних лікарських засобів з пролонгованою дією для покращеної фармакотерапії алергічних захворювань.

**Предмет дослідження** – технології використання фармацевтичних композицій на основі полімерного носія полі-D,L-лактид-ко-гліколіду з контрольованим вивільненням антигістамінного активного фармацевтичного інгредієнта у виробництві антигістамінних лікарських засобів з пролонгованою дією.

### 2.1 Матеріали та обладнання

*Обладнання.* При проведенні експериментальних досліджень використовували наступне обладнання: ваги аналітичні BP 221S (Sartorius AG, Німеччина, сертифікат калібрування UA/35/241031/6060 від 30.10.2024 р. ДП «Укрметртестстандарт»); двопроменевий УФ-спектрофотометр SPECORD 200 (Analytik Jena, Німеччина); однопроменевий УФ-спектрофотометр Optizen POP (Mecasys, Південна Корея); FTIR-спектрометр Nicolet IS50 з алмазним кристалом ATR (Thermo Fisher Scientific, США); диференційний скануючий калориметр Q2000 (TA Instruments, США); шафу сушильну-термостатичну СТ100С (ТОВ «Ріва-Сталь», Україна, сертифікат калібрування UA/24/241120/4166 від 20.11.2024 р. ДП «Укрметртестстандарт»); термошейкер (Biosan, Латвія); установку для отримання високочистої води 1 класу Sartorius Stedim biotech Arrium H2O PRO DI-T (Sartorius, Німеччина); водяний термостат Brookfield TC-200 з системою охолодження Brookfield TC-350 (Brookfield, Сполучені Штати Америки); ультразвукову баню JP-008 (Skymen, Китай); pH-метр SevenCompact pH/Ion S220 (Mettler-Toledo AG, Швейцарія, сертифікат калібрування UA/36/241211/004348 від 11.12.2024 р. ДП «Укрметртестстандарт»); інкубатор

автоматичний 120 OR (Птаха, Україна); цифровий мікроскоп Zoom 1000 X (Digital Microscope, Китай); термостат для кювет DB-10C (Biosan, Латвія); кювети кварцові з товщиною оптичного шару 1 см; одноканальні напівавтоматичні дозатори об'ємами 50, 200, 1000 мкл (Dragon-Lab, Китай); лабораторний посуд.

### *Реактиви та матеріали.*

Враховуючи результати маркетингового аналізу для експериментальних досліджень щодо вивчення та порівняння плейотропних властивостей антигістамінних сполук було обрано дезлоратадин, а також його метаболічний попередник лоратадин, які були придбані у Vasudha Pharma Chem Ltd. (Індія).

Для проведення досліджень з визначення впливу антигістамінних АФІ на 15-ліпоксигеназу (15-LOX) використовували наступні реактиви: ліпоксидаза типу I-B з сої (Merck, США); кислота лінолева 99% (Merck, США); калію гідроксид (Lachema, Чеська Республіка); спирт етиловий 96%; натрій фосфорнокислий 2-заміщений 12-водний (Merck, США); натрій фосфорнокислий 1-заміщений 2-водний (Merck, США); диметилсульфоксид (ДМСО) 99% (Merck, США).

Розчин лінолевої кислоти з концентрацією 2,5 мМ готували наступним чином: до 19,5 мкл 99%-ї лінолевої кислоти додавали концентрований розчин КОН об'ємом 40 мкл, утворену сіль розчиняли додаванням 500 мкл спирту етилового 96%-го з наступним додаванням води очищеної III класу до отримання загального об'єму суміші 25 мл. Даний розчин обробляли ультразвуком протягом 3 хвилин для утворення міцелярної системи.

Фосфатний буфер pH=7,6 готували наступним чином: 2,78 г  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  розчиняли в 100 мл води очищеної. 35,85 г  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  розчиняли в 500 мл води очищеної. Змішували 65 мл розчину  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  та 435 мл розчину  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ . Приготовлений розчин доводили до 1 л водою очищеною.

Розчин ферменту готували з концентрацією 0,7 мг/мл: до 0,001 г порошку Lipoxydase (15-LOX) додавали 1500 мкл води очищеної III класу.



Для проведення досліджень з визначення впливу антигістамінних АФІ на активність бутирилхоліністерази сироватки крові використовували наступні реактиви: контрольна сироватка ЛІОНОРМ ГУМ Н (Чехія, Erba Lachema s.r.o.), виготовлена з сироватки людини у вигляді ліофілізату зі значеннями параметрів, що відповідають нормальним або помірно підвищеним величинам; бутирилтіохолін йодид (Tokyo Chemical Industry Co., Японія), гексаціаноферат калію (III) (Sigma-Aldrich, США); натрій фосфорнокислий 2-заміщений 12-водний (Sigma-Aldrich, США); натрій фосфорнокислий 1-заміщений 2-водний (Sigma-Aldrich, США).

Для проведення дослідження попередньо готували розчини гексаціаноферату калію (III) з концентрацією 2,4 ммоль/л у буфері фосфатному з pH 7,6 (реактив А) та бутирилтіохолін йодид (30 ммоль/л) у фосфатному буфері (реактив Б).

Для приготування 200 мл фосфатного буферу (pH=7,6) використовували 13 мл 0,09 М розчину  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , додавали 87 мл 0,09 М розчину  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  та доводили водою до мітки 200,0 мл водою високоочищеною.

Відновлення ліофілізату: флакон обережно відкривали, не допускаючи втрати ліофілізату. У флакон додавали точно 5,0 мл води І класу. Флакон щільно закривали, перемішували круговими рухами і залишали стояти (при температурі від +15 до +25 °C) впродовж 30 хвилин, протягом яких кілька разів обережно перемішували. Через 30 хвилин гомогенний розчин був готовий до аналізу.

З реконструйованою сироваткою поводитись як з нативною сироваткою або кров'ю. Після розведення сироватка стабільна: 12 годин при (+15 – +25) °C; 5 днів при (+2 - +8) °C; 1 місяць при (–25 - –15) °C, за умови, що сироватка заморожувалась один раз.

Для проведення досліджень з вивчення властивостей антигістамінних АФІ в *redox* системі автоокиснення адреналіну використовували наступні реактиви: 0,18 % розчин адреналіну гідротартрату (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»; Україна); натрію карбонат (Merck, Німеччина); натрію гідрокарбонат (Merck, Німеччина); вода очищена III класу.

Приготування 0,2 М карбонат-гідрокарбонатного буферного розчину (рН 10,65). Буферний розчин готували з 0,2 М розчину натрію карбонату та 0,2 М розчину натрію гідрокарбонату. Для приготування 0,2 М розчину натрію карбонату зважували 5,3 г  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , переносили в мірну колбу на 250 мл, розчиняли в 100 мл води очищеної та доводили до мітки. Для приготування 0,2 М розчину натрію гідрокарбонату зважували 0,84 г  $\text{NaHCO}_3$  і переносили в мірну колбу на 50 мл, розчиняли в 30 мл води очищеної та доводили до мітки. У мірну колбу на 1 л вносили 219 мл 0,2 М розчину натрію карбонату та 31 мл 0,2 М розчину натрію гідрокарбонату, перемішували і доводили водою очищеною до мітки.

Для проведення досліджень властивостей антигістамінних АФІ у модельній хімічній системі окиснення дофаміну використовували 40 мг/мл розчин дофаміну гідрохлориду (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна), натрію гідроксид дрібногранульований (Merck, Німеччина), гліцин (High Hope Int'l Group Jiangsu Champion Holdings Ltd., Китай), феруму (II) сульфат гептагідрат (АТ «Макрохім», Україна), розчин перексиду водню 60% (ТОВ «Інтер-Синтез», Україна), вода очищена.

Для виготовлення фармацевтичної композиції, яка забезпечуватиме пролонговане вивільнення антигістамінного АФІ дезлоратадину як полімерний носій було обрано полі(D,L-лактид-ко-гліколід) (PLGA) з молярним співвідношенням мономерів лактид:гліколід 50:50 та молекулярною масою 45 000 г/моль (Sigma Aldrich, США).

Усі використовувані розчинники, а саме диметилсульфоксид, етилацетат та 2-піролідон також були отримані від Sigma Aldrich (США).

## 2.2 Визначення активності 15-ліпоксигенази *in vitro*

Серед різноманітних медіаторів хронічних запальних процесів значущу роль відіграють продукти перетворення арахідонової кислоти, зокрема простагландини, утворені ЦОГ і лейкотрієни, утворені дією ліпоксигенази

(LOX). Інгібуючі ефекти 15-ліпоксигенази переважно оцінюють за допомогою 15-ліпоксигенази сої (15-sLOX) або з ретикулоцитів кролика для аналізу *in vitro*. У даній роботі 15-sLOX застосовували як модель людської 15-ліпоксигенази через подібність у структурі та механізмі взаємодії.

Дослідження активності 15-sLOX проводили з використанням спектрофотометричного методу, фіксуючи збільшення ступеня оптичного поглинання реакційної суміші з часом при довжині хвилі 235 нм. Така довжина хвилі відповідає максимальному поглинанню спряженого дієнового хромофора в молекулі гідропероксиду лінолевої кислоти (молярний коефіцієнт поглинання – 23 000 M<sup>-1</sup>·см<sup>-1</sup>) [146].

У якості субстрату використовували лінолеву кислоту у концентраціях від 10 до 150 мкМ в реакційній суміші. В дослідну кювету вносили суміш загальним об'ємом 2500 мкл, що складалась із фосфатного буферу (pH=7,6), міцелярного розчину лінолевої кислоти з концентрацією 2,5 мМ. Реакцію ініціювали додаванням розчину 15-LOX з концентрацією 0,7 мг/мл. Склад системи для вимірювання активності 15-ліпоксигенази наведено у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Склад системи для визначення активності 15-ліпоксигенази з сої

| № | Буфер фосфатний (pH=7,6), мкл | Розчин субстрату, мкл | Розчин 15-LOX, мкл |
|---|-------------------------------|-----------------------|--------------------|
| 1 | 2480                          | 10                    | 10                 |
| 2 | 2460                          | 30                    | 10                 |
| 3 | 2440                          | 50                    | 10                 |
| 4 | 2420                          | 70                    | 10                 |
| 5 | 2390                          | 100                   | 10                 |
| 6 | 2370                          | 120                   | 10                 |
| 7 | 2340                          | 150                   | 10                 |

Вимірювали абсорбцію розчину проти розчину порівняння за температури  $25,0 \pm 0,5$  °C протягом 75 с з інтервалом у 5 с. Кожен вимір повторювали тричі. Як розчин порівняння використовували фосфатний буфер (pH=7,6) загальним об'ємом 2500 мкл.

Активність ферменту оцінювали за значенням стаціонарної швидкості реакції ( $V_{st}$ ), як середнє арифметичне трьох вимірювань з відхиленням не більше, ніж 5 %.

Будували графік залежності оптичної густини від часу. За графіком визначали стаціонарну ділянку (початкова лінійна ділянка кінетичної кривої), з якої отримували  $\Delta C$  (після переведення оптичної густини в концентрацію) як різницю концентрацій початку та завершення стаціонарної ділянки, та  $\Delta t$  як проміжок часу, протягом якого спостерігалась стаціонарна ділянка.

Визначену при спектрофотометричному вимірюванні оптичну густину переводили в концентрацію за співвідношенням, в якому 1М гідропероксиду відповідає 23000 опт. од., а значення концентрації (X) дорівнює значенню отриманої оптичної густини.

Отримані значення концентрації використовували в розрахунку стаціонарної швидкості ( $V_{st}$ ) в одиницях вимірювання мкМ/сек за формулою (2.1):

$$V_{st} = \frac{\Delta C}{\Delta t}, \quad (2.1)$$

де  $\Delta C$  – різниця концентрацій за значеннями стаціонарної ділянки, мкМ;

$\Delta t$  – інтервал часу стаціонарної ділянки, с.

### **2.3 Визначення впливу антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів на активність 15-ліпоксигенази**

Проводили налаштування УФ-спектрофотометру за параметрами: температура  $25,0 \pm 0,5$  °C, довжина хвилі – 235 нм; час – 75 секунд; інтервал –

5 секунд. Як розчин порівняння використовували фосфатний буфер (pH=7,6) загальним об'ємом 2500 мкл.

В дослідну кювету вносили суміш загальним об'ємом 2500 мкл, що складалась із фосфатного буферу (pH=7,6), 2,5 мМ міцелярного розчину лінолевої кислоти та розчину досліджуваного антигістамінного активного фармацевтичного інгредієнта у визначеній концентрації. Реакцію ініціювали додаванням розчину ферменту 15-LOX з концентрацією 0,7 мг/мл. Склад системи для вимірювання активності 15-ліпоксигенази у присутності антигістамінних АФІ наведено у таблиці 2.2. Вимірювали абсорбцію розчину проти розчину порівняння протягом часу. Кожен вимір повторювали три рази.

Таблиця 2.2 – Склад системи для визначення активності 15-ліпоксигенази в присутності досліджуваних антигістамінних АФІ

| № | Буфер фосфатний,<br>(pH=7,6), мкл | 2,5 мМ<br>лінолевої<br>кислоти, мкл | Розчин<br>антигістамінного<br>АФІ, мкл | 0,7 мг/мл<br>15-LOX,<br>мкл |
|---|-----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------|
| 1 | 2460                              | 10                                  | 20                                     | 10                          |
| 2 | 2440                              | 30                                  | 20                                     | 10                          |
| 3 | 2420                              | 50                                  | 20                                     | 10                          |
| 4 | 2400                              | 70                                  | 20                                     | 10                          |
| 5 | 2370                              | 100                                 | 20                                     | 10                          |
| 6 | 2350                              | 120                                 | 20                                     | 10                          |
| 7 | 2320                              | 150                                 | 20                                     | 10                          |

У результаті проведених досліджень розраховано середні значення стаціонарної швидкості реакції окиснення за каталітичної дії 15-LOX при відповідній концентрації лінолевої кислоти.

Для визначення найбільш прийнятної кінетичної моделі та відповідного типу інгібування проведено серію розрахунків в різних умовах з ранжируванням результатів за критерієм значення коефіцієнта кореляції  $R^2$ .

Розрахунок кінетичних параметрів проводили відповідно до стандартних методик та кінетичних моделей у програмному пакеті SigmaPlot 14.

Графічну інтерпретацію даних представляли в координатах  $V_{st} = f([S])$ . Крива має гіперболічну форму, характерну для кінетики, яка описується рівнянням Міхаеліса-Ментен (формула 2.2):

$$v = \frac{V_{max}[S]}{[S] + K_m}, \quad (2.2)$$

де  $v$  – швидкість реакції;

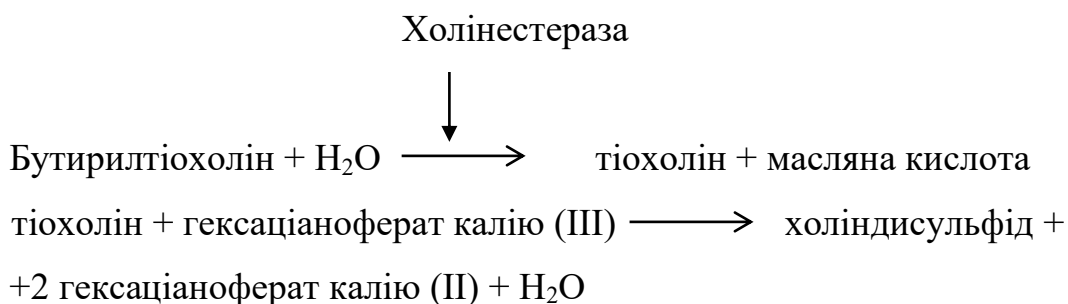
$V_{max}$  – максимальна швидкість реакції;

$[S]$  – концентрація субстрату;

$K_m$  – константа Міхаеліса, значення якої відповідає концентрації субстрату, за якої швидкість реакції дорівнює половині від максимальної швидкості [147].

#### **2.4 Визначення активності бутирилхолінестерази сироватки крові людини *ex vivo***

Визначення активності бутирилхолінестерази сироватки крові людини проводилось *ex vivo* спектрофотометрично з використанням спектрофотометра Optizen POP (Mecasys, Південна Корея) за допомогою модифікованого методу Еллмана [148]. Даний метод базується на використанні здатності тіохоліну, – продукту реакції, яку каталізує бутирилхолінестераза, – відновлювати зафарбований в жовтий колір калій гексаціаноферату (III) до практично незабарвленого калій гексаціаноферату (II) (2.3) [149-152]. Це дозволяє проводити пряму фотометричну реєстрацію швидкості ферментативної реакції. Швидкість зниження оптичної густини реакційного розчину при довжині хвилі 405 нм пропорційна активності БХЕ в аналізованому зразку.



Спектрофотометр налаштовували на нуль відносно води очищеної при довжині хвилі 405 нм, оптичній товщині шару 1 см та температурі  $37,0 \pm 0,5$  °С. У кювету вносили реагент А, після чого додавали 30 мкл зразка сироватки. Суміш інкубували при температурі  $37,0 \pm 0,5$  °С впродовж 5 хвилин. Потім до кювети додавали реагент Б. Абсорбцію отриманого розчину вимірювали відносно очищеної води за тих самих умов. Кожне вимірювання проводили тричі. Загалом виконано вісім вимірів за даними, що подані в таблиці 2.3.

Параметри досліду: довжина хвилі – 405 нм; час – 7 хвилин; інтервал: 30 секунд; поправочний коефіцієнт: 0,5405 ммоль\л.

Таблиця 2.3 – Склад системи для визначення активності бутирилхолінестерази

| № | Реактив А, мкл | Реактив Б, мкл | Зразок сироватки крові, мкл |
|---|----------------|----------------|-----------------------------|
| 1 | 1400           | 100            | 30                          |
| 2 | 1350           | 150            |                             |
| 3 | 1300           | 200            |                             |
| 4 | 1250           | 250            |                             |
| 5 | 1200           | 300            |                             |
| 6 | 1150           | 350            |                             |
| 7 | 1100           | 400            |                             |
| 8 | 1050           | 450            |                             |

## **2.5 Визначення впливу антигістамінних АФІ лоратадину та дезлоратадину на активність БХЕ сироватки крові**

Визначення активності бутирилхолінестерази у присутності в системі лоратадину та дезлоратадину здійснено за методикою описаною вище, однак перед внесенням реактиву Б до системи було додано 10 мкл розчину антигістамінного АФІ, приготованого у диметилсульфоксиді. Початкові концентрації лоратадину та дезлоратадину становили 3,83 мМ, 7,65 мМ і 15,30 мМ, що забезпечувало кінцеві концентрації 25, 50 та 100 мкМ відповідно в реакційній суміші загальним об'ємом 1530 мкл.

Спочатку у кварцову кювету вносили реактив А, потім додавали 30 мкл зразку сироватки, після чого вносили 10 мкл розчину певної концентрації досліджуваного антигістамінного АФІ. Кювету зі зразком інкубували протягом 5 хвилин за температури  $37,0 \pm 0,5$  °С, а тоді додавали до кювети реагент Б. Всього також було підготовлено по 8 варіантів реакційних сумішей для кожної концентрації досліджуваних антигістамінних речовин (25, 50, 100 мкМ). Кількість реактиву А поступово зменшували від 1390 до 1040 мкл з кроком 50 мкл, одночасно збільшуючи кількість реактиву Б від 100 до 450 мкл з аналогічним кроком.

Проводили по вісім вимірів за даними, що подані в таблиці 2.4 для кожного розчину досліджуваного антигістамінного АФІ у кінцевих концентраціях 25, 50, 100 мкМ у системі.

Параметри досліду: довжина хвилі – 405 нм; час – 7 хвилин; інтервал – 30 секунд. Поправочний коефіцієнт: 0,5405 ммоль\л.



Таблиця 2.4 – Склад системи для визначення інгібування бутирилхоліністерази

| № | Реактив А, мкл | Реактив Б, мкл | Зразок сироватки, мкл | Розчин антигістамінного АФІ, мкл |
|---|----------------|----------------|-----------------------|----------------------------------|
| 1 | 1390           | 100            | 30                    | 10                               |
| 2 | 1340           | 150            |                       |                                  |
| 3 | 1290           | 200            |                       |                                  |
| 4 | 1240           | 250            |                       |                                  |
| 5 | 1190           | 300            |                       |                                  |
| 6 | 1140           | 350            |                       |                                  |
| 7 | 1090           | 400            |                       |                                  |
| 8 | 1040           | 450            |                       |                                  |

Для графічної, статистичної обробки, аналізу та візуалізації даних використовували програмний ліцензований продукт SigmaPlot 14.0, у якому для визначення найбільш прийнятної кінетичної моделі та відповідного типу інгібування протестовано різні математичні моделі взаємодії фермент-інгібітор, що включають лінійні асоціації змішаного типу, конкурентні та неконкурентні зв'язувальні взаємодії та проведено серію розрахунків в різних умовах з ранжируванням результатів за критерієм значення коефіцієнту кореляції  $R^2$ . Використовуючи отримані дані, були побудовані графіки Міхаеліса-Ментена та Лайнуівера-Берка, звідки були отримані початкові відомості про механізм інгібування. Потім були визначені кінетичні параметри, а саме  $V_m$ ,  $K_s$ ,  $K_i$  та  $IC_{50}$ .

## 2.6 Вивчення властивостей антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів в *redox* системі автоокиснення адреналіну *in vitro*

Оцінка впливу досліджуваних антигістамінних АФІ на супероксидні радикали, які генеруються в процесі автоокиснення адреналіну, проводилась з використанням спектрофотометричного методу при довжині хвилі 347 нм, яка відповідає максимальному оптичному поглинанню проміжного продукту окиснення адреналіну [47, 153, 154]. Вимірювання проводили протягом 5 хв з інтервалом у 15 с. У якості лужного середовища використовувався 0,2 М карбонатний буфер зі значенням рН 10,65. Дослідження проводилось за температури  $25,0 \pm 0,5$  °C.

У кварцову кювету з товщиною оптичного шару 1 см вносять 1905 мкл 0,2 М карбонат-гідрокарбонатного буферного розчину, додавали 100 мкл 0,18% розчину адреналіну тартрату, перемішували та проводили вимірювання. Як розчин порівняння використовували 0,2 М карбонат-гідрокарбонатний буферний розчин. Виміри повторювали тричі.

Проведення вимірювання з досліджуваною речовиною здійснювали за такою ж процедурою, додаючи досліджувану речовину в кювету після 0,2 М карбонат-гідрокарбонатного буферного розчину, компенсуючи її об'єм об'ємом цього розчину.

Кількісну оцінку процесу здійснювали через розрахунок констант швидкості першого порядку ( $K_H^1$ ) за формулою 2.3.

$$K_H^1 = \frac{1}{t} * \ln \frac{D_\infty - D_0}{D_\infty - D_t}, \quad (2.3)$$

де  $t$  – час реакції;

$D_\infty$  – значення оптичної густини після закінчення реакції;

$D_t$  – значення оптичної густини в певний момент часу;

$D_0$  – значення оптичної густини на початку реакції

## **2.7 Вивчення властивостей антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів в модельній хімічній системі окиснення дофаміну**

Кінетичне дослідження вивчення впливу антигістамінних АФІ на швидкість окиснення дофаміну проводили з використанням спектрофотометричного методу за валідованою методикою [155, 156]. При довжині хвилі 500 нм фіксували оптичне поглинання продуктів окиснення дофаміну, переважно дофамінохром, залежно від часу.

Як середовище використовували 0,8 М гліцин-NaOH буферний розчин з рН 9,5. У якості окиснювальної системи виступали 1,4 М розчин  $\text{H}_2\text{O}_2$  та 0,032 М розчин  $\text{FeSO}_4$ . Для проведення дослідження як субстрат використовували 40 мг/мл розчин дофаміну гідрохлориду.

У кварцову кювету з товщиною оптичного шару 1 см послідовно вносили усі зазначені розчини і розчин досліджуваної речовини відповідної концентрації та проводили кінетичні вимірювання швидкості окиснення дофаміну на УФ-спектрофотометрі протягом 10 хв з інтервалом у 10 с. Дослідження виконували за температури  $37,0 \pm 0,5$  °C.

Швидкість окиснення дофаміну встановлювали за допомогою обчислення константи швидкості реакції першого порядку  $K_n^1$  (формула 2.3) для лінійної ділянки кінетичної кривої (240-480 с).

## **2.8 Отримання антигістамінних фармацевтичних композицій на основі PLGA у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ***

У пробірках типу Eppendorf (об'ємом 2 мл) розчиняли 200 мг полімеру у вибраних розчинниках (760 мг розчинника) та перемішували з використанням шейкера при 1100 об/хв за температури  $50 \pm 0,5$  °C до повного розчинення PLGA. Після цього до отриманого полімерного розчину в'язкої

структури додавали 40 мг дезлоратадину та продовжували перемішування до повного розчинення АФІ, а потім залишали охолоджуватися при температурі навколишнього середовища.

У ході експериментальних досліджень оцінювався вплив трьох органічних розчинників, а саме диметилсульфоксиду, етилацетату та 2-піролідону, на процес формування гелевих PLGA-композицій із дезлоратадином. Вибір досліджуваних розчинників базувався на їхній здатності розчиняти PLGA, безпеці, біосумісності та змішуваності з водою [137]. Згідно з рекомендаціями Міжнародної конференції з гармонізації (ICH), розчинники класу 3, такі як етилацетат та ДМСО, схвалені як менш токсичні розчинники, що становлять низьку небезпеку для людини. У науково-літературних джерелах повідомляється, що ДМСО та етилацетат мають  $LD_{50}$  вище 2 мл/кг, що вважається безпечним для використання в ін'єкційних системах [137].

Вибір органічних розчинників відповідно до їхньої змішуваності з водою є дуже важливим параметром, оскільки він має значний вплив на швидкість фазової інверсії під час перетворення гелю в твердий імплант (депо) та профіль вивільнення АФІ [137].

Отримані три гелеві композиції охолоджували до кімнатної температури та зберігали при  $+4^{\circ}\text{C}$  до подальшого використання.

## **2.9 Вимірювання часу ін'єкції**

Кожну із приготованих композицій набирали в шприц з голкою 21 калібру та вводили у середовище розчинення з фосфатним буферним розчином  $\text{pH}=7,4$ , прикладаючи до плунжера постійну силу 9,8 Н. За допомогою секундоміра було зафіксовано час введення гелевої композиції у буферне середовище в секундах, щоб оцінити час ін'єкційного введення кожної рецептури у контексті їхньої придатності для підшкірного введення [157].

## **2.10 Дослідження кінетики вивільнення дезлоратадину із фармацевтичних композицій на основі PLGA *in vitro***

Для моделювання процесу вивільнення дезлоратадину в умовах *in vitro* 1,0 г гелевої композиції на основі PLGA вводили у скляний флакон, що містив 50 мл фосфатного буферного розчину з  $\text{pH}=7,4$  [137, 158]. Інкубацію флакону проводили в умовах контрольованої температури  $37 \pm 0,5$  °C у термостатичній шафі з орбітальним струшуванням на шейкері зі швидкістю 100 об/хв.

Проби (аліквоти) об'ємом 2,0 мл відбирали з флакону впродовж часу допоки полімер повністю не розклався та аналізували кількісний вміст дезлоратадину, який вивільнився у середовище розчинення. Після кожного відбору відповідний об'єм розчинника замінювали рівним об'ємом свіжого буферного середовища з метою підтримання умов насиченого розчинення.

Кількісний вміст дезлоратадину визначали спектрофотометричним методом на спектрофотометрі OPTIZEN POP (Mecasys, Південна Корея) при довжині хвилі 282 нм за попередньо побудованим калібрувальним графіком ( $R^2=0,998$ ). Запропонована методика кількісного визначення базується на реакції дезлоратадину із 0,1 М розчином HCl [159].

## **2.11 Інфрачервона спектроскопія з Фур'є перетворенням (FTIR)**

Цей метод було використано для встановлення потенційних молекулярних взаємодій між АФІ і полімерним носієм, що виникають у процесі утворення фармацевтичної композиції. FTIR-спектри досліджуваних зразків були отримані з використанням FTIR-спектрометра Nicolet IS50 з алмазним кристалом ATR (Thermo Fisher Scientific, США) у діапазоні хвильових чисел  $4000\text{--}500$   $\text{cm}^{-1}$ . Для кожного зразка було виконано 32 сканування зі спектральною роздільною здатністю  $2$   $\text{cm}^{-1}$ . З метою підвищення точності аналізу спектри трьох повторних вимірювань були усереднені [90, 91].

## 2.12 Диференціальна скануюча калориметрія (ДСК)

Термічний аналіз зразків виконували із використанням диференційного скануючого калориметра Q2000 (TA Instruments, США). Зразки АФІ, полімеру та сформованого імпланту масою близько 5,0 мг поміщали в алюмінієві тиглі та за допомогою пресу герметично закривали алюмінієвими кришками. Вимірювання проводили у температурному діапазоні 20-180 °С при швидкості нагрівання 10 °С/хв у потоці сухого азоту. У якості референтного зразка застосовували порожній алюмінієвий тигель, герметично закритий кришкою. Отримані термограми аналізували за допомогою програмного забезпечення TA Universal Analysis [90, 91].

## 2.13 HET-CAM тест для оцінки подразнювальної дії розроблених антигістамінних фармацевтичних композицій на основі PLGA

При ін'єкційному підшкірному введенні фармацевтичної композиції на основі PLGA у формі гелю існує потенційний ризик розвитку місцевих подразнювальних реакцій у місці введення, що зумовлено фізико-хімічними властивостями використовуваних у складі органічних розчинників, необхідних для розчинення полімеру. У зв'язку з цим виникає необхідність оцінки виникнення подразнювальної дії.

Для оцінки *in vitro* подразнювальної дії антигістамінних фармацевтичних композицій на основі PLGA у формі гелю, який при ін'єкційному введенні підшкірно формує імплант *in situ*, використовували HET-CAM тест (The Hen's Egg Test on the Chorioallantoic Membrane Assay) [160], який є альтернативою *in vivo* тестам з використанням експериментальних тварин. Цей тест активно використовується в різноманітних біомедичних дослідженнях, адже це відносно проста, швидка й недорога модель, за допомогою якої можна робити скринінг подразнювальної дії багатьох зразків за короткий проміжок часу [160, 161]. Тест HET-CAM дозволяє візуалізувати подразнюючі реакції, такі як крововилив,

лізис, коагуляція та гіперемія, на хоріоалантоїсній мембрані запліднених курячих яєць із семи-дев'ятиденними ембріонами, у яких центральна нервова система ще не розвинена і відсутнє больове сприйняття. Цей тест не потребує формальних процедур затвердження комітетом з етики, оскільки курячі ембріони в багатьох країнах не вважаються живими організмами до 14-го дня їхнього розвитку. Хоріоалантоїсна мембрана (СAМ) не має іннервації і експерименти припиняються до розвитку больових центрів у головному мозку, що звільняє від необхідності отримання формального дозволу, який потрібен для експериментів на тваринах.

Універсальність, можливість використання різних речовин, швидкість і відносна простота методу роблять HET-CAM тест перспективним для оцінки подразнювальної дії антигістамінних фармацевтичних композицій на основі PLGA у формі гелю.

HET-CAM тест проводили відповідно до протоколу, рекомендованого CCVAM: Hen's Egg Test – Chorioallantoic Membrane (HET-CAM) Test Method Protocol [160], що забезпечує стандартизований підхід до оцінки потенційної подразнювальної дії досліджуваних речовин. Проведення дослідження було схвалено Комісією з питань етики та біоетики наукових досліджень Київського національного університету технологій та дизайну.

У процесі дослідження використовували свіжі (24-годинні) запліднені яйця середньою вагою 50-60 г, отримані з комерційної птахофабрики (кури породи White Leghorn) (Угорщина). Неушкоджені яйця інкубували при температурі  $38,3 \pm 0,2$  °C при відносній вологості  $58 \pm 2\%$  в умовах автоматичного обертання кожні 2 години з примусовою циркуляцією повітря (інкубатор автоматичний Птаха 120 OR, Україна). На 8-му добу інкубації просвічували яйця овоскопом і видаляли усі нежиттєздатні або дефектні яйця.

На 9-ту добу позначали повітряну камеру яйця, відкривали шкаралупу, оголювали внутрішню білу мембрану, зволожували її 0,9% (м/об) розчином NaCl, і видаляли. 0,3 мл зразка наносили безпосередньо на поверхню САМ за допомогою одноразової піпетки. 0,9% розчин натрію хлориду (NaCl) у

дистильованій воді використовували як негативний контроль. 1% розчин натрію додецилсульфату та 0,1 н гідроксиду натрію (NaOH) у дистильованій воді, які відомі своїм подразнювальним ефектом, використовували як позитивний контроль.

Для тестування досліджуваних зразків використовували три яйця. Позитивний та негативний контроль також тестували на трьох яйцях.

У проміжки часу через 30, 120 та 300 секунд після нанесення зразків на САМ фіксували появу чи відсутність наступних ефектів:

- геморагія (крововилив із судин);
- лізис судин (руйнування кровоносних судин).
- коагуляція (інтра- та екстраваскулярна денатурація білків) [160].

Числові, залежні від часу, показники для лізису, геморагії та коагуляції (таблиця 2.5) підсумовувалися для отримання єдиного числового значення, яке вказує на потенціал подразнення досліджуваної речовини за шкалою з максимальним значенням 21.

Таблиця 2.5 – Схема оцінювання подразнюючої дії за допомогою методу тесту НЕТ-САМ [160]

| Ефект      | Оцінка |      |      |
|------------|--------|------|------|
|            | 0,5 хв | 2 хв | 5 хв |
| Лізис      | 5      | 3    | 1    |
| Геморагія  | 7      | 5    | 2    |
| Коагуляція | 9      | 7    | 5    |

Тест вважається прийнятним, якщо реакція на негативний контроль відповідає класифікації неоподразнюючої речовини, а реакція на позитивний контроль – класифікації речовини, що сильно подразнює. В таблиці 2.6 наведено класифікація подразнювальної дії згідно з індексом подразнення (балами).



Таблиця 2.6 – Класифікація подразнювальної дії згідно з індексом подразнення

| Індекс подразнення (бали) | Категорія ризику подразнювальної дії |
|---------------------------|--------------------------------------|
| 0-0,9                     | Відсутня подразнювальна дія          |
| 1,0-4,9                   | Слабка подразнювальна дія            |
| 5,0-8,9                   | Помірна подразнювальна дія           |
| 9,0-21,0                  | Сильна подразнювальна дія            |

#### **2.14 Дослідження стабільності антигістамінних фармацевтичних композицій на основі полімеру PLGA у формі гелю**

Розроблені антигістамінні фармацевтичні композиції на основі полімеру PLGA у вигляді гелю зберігали при температурах  $4,0 \pm 0,5$  °C,  $25,0 \pm 0,5$  °C та  $40,0 \pm 0,5$  °C, протягом 3 місяців. В контрольних точках 0, 1 та 3 місяців проводилася комплексна оцінка змін зовнішнього вигляду, кількісного вмісту активного фармацевтичного інгредієнта та здатності до утворення імпланту *in situ*.

#### **2.15 Статистичний аналіз даних**

Результати були виражені як середнє  $\pm$  стандартне відхилення, оцінене у трьох незалежних повторях. Дані були проаналізовані на статистичну значущість за допомогою одностороннього дисперсійного аналізу 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 визначення специфічних плейотропних властивостей антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів, зокрема

протизапальної та антихолінестеразної активності, а також антиоксидантних властивостей у двох експериментальних хімічних моделях.

Дослідження кінетики вивільнення антигістамінного АФІ із фармацевтичних композицій на основі полімерного носія PLGA (50:50) у формі гелю, який при ін'єкційному введенні у буферне середовище формує імплант *in situ*, здійснювався з використанням методу UV-спектроскопії.

Для досліджень фізико-хімічних характеристик розробленої фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням антигістамінного АФІ використано методи інфрачервоної спектроскопії з Фур'є перетворенням та диференціальної скануючої калориметрії.

Для оцінки *in vitro* подразнювальної дії антигістамінних фармацевтичних композицій на основі PLGA у вигляді гелю, що при підшкірному ін'єкційному введенні формує імплантат *in situ*, використовували тест на хоріоалантоїсній мембрані курячого ембріону (HET-CAM тест).

Для виконання експериментальної частини роботи залучено реактиви та матеріали, які використовуються в провідних дослідницьких лабораторіях для проведення аналогічних досліджень.

Враховуючи використання у роботі каліброваного обладнання, валідованих методик та актуальних статистичних методик, результати дослідження можна вважати обґрунтованими та достовірними.

Результати досліджень, на які є посилання у даному розділі, наведено в таких публікаціях: [90, 91, 150-152, 154, 156].

### 3 РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ПЛЕЙОТРОПНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ АНТИГІСТАМІННИХ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ

#### 3.1 Результати досліджень впливу лоратадину та дезлоратадину на активність 15-ліпоксигенази

У результаті порівняння значень стаціонарної швидкості реакції окиснення лінолевої кислоти за каталітичної дії 15-sLOX та в присутності лоратадину в концентраціях 12,5, 25 та 50 мкМ в системі встановлено, що лоратадин виявляє прозапальні властивості, як це видно з графіку залежності Міхаеліса-Ментен (рис. 3.1).

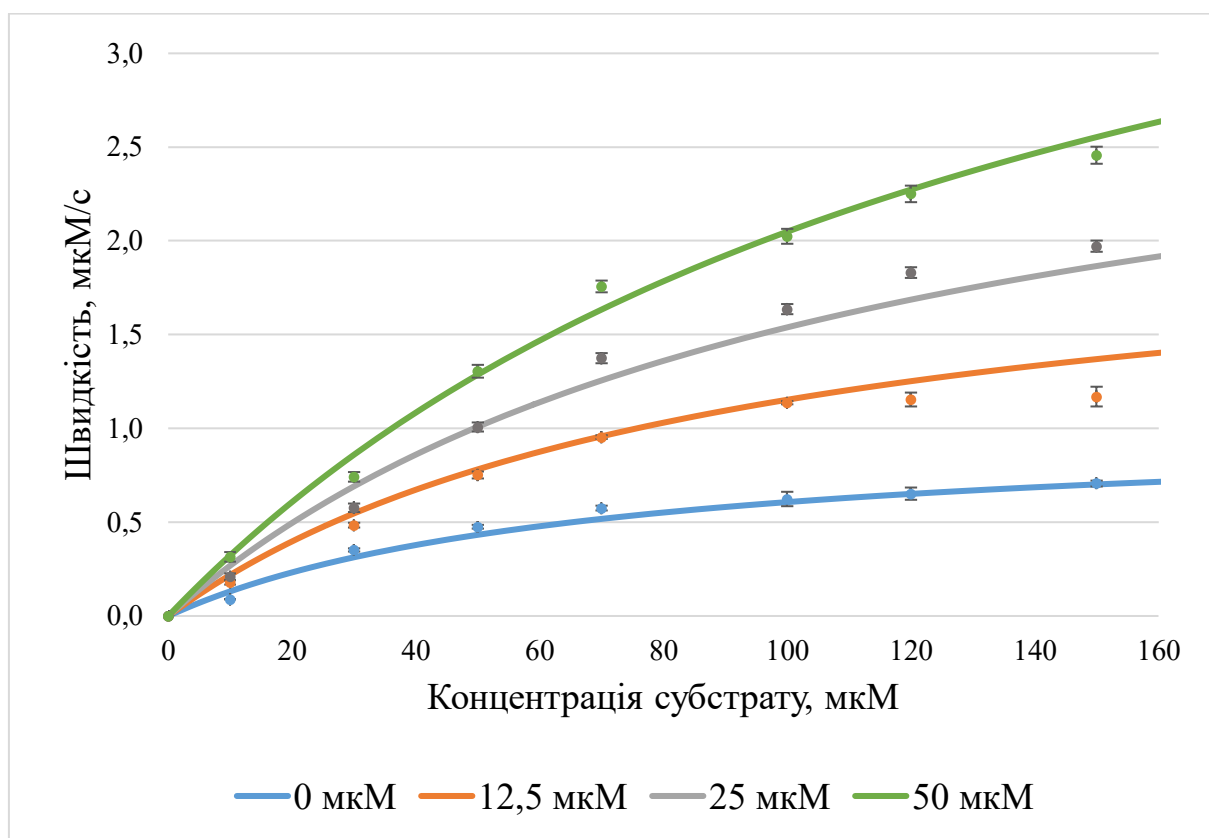


Рисунок 3.1 – Залежність стаціонарної швидкості перетворення субстрату 15-ліпоксигеназою від концентрацій субстрату без активатора та в присутності лоратадину в концентраціях 12, 25 та 50 мкМ

Проведено серію розрахунків в різних умовах з ранжируванням результатів за критерієм значення коефіцієнта кореляції з метою визначення найбільш прийнятної кінетичної моделі та відповідного типу активації. Найбільш придатною ( $R^2=0,98174$ ) є кінетична модель Nonessential (несуттєва активація). Несуттєва активація характеризується тим, що фермент демонструє здатність перетворювати субстрат без активатора, хоча і з меншою швидкістю, ніж у його присутності [146]. Як і у випадку простих інгібіторних механізмів, активатор може зв'язуватися або з вільним ферментом, або з фермент-субстратним комплексом. Зрозуміло, що зв'язування активатора має відбуватися без шкоди здатності ферменту зв'язувати і обробляти субстрат, причому або зв'язування, або хімічна стадія посилюються порівняно з відсутністю активатора.

Розраховані за обраною моделлю кінетичні константи мають такі значення:  $K_a=29,60 \pm 8,28$  мкМ,  $K_m=67,5 \pm 14,83$  мкМ.

Наявність цих ефектів показана на графіку зміни швидкості перетворення субстрату 15-ліпоксигеназою в залежності від початкової концентрації субстрату та концентрації активатора лоратадину в зворотних координатах рівняння Лайнуівера-Берка (рис. 3.2).

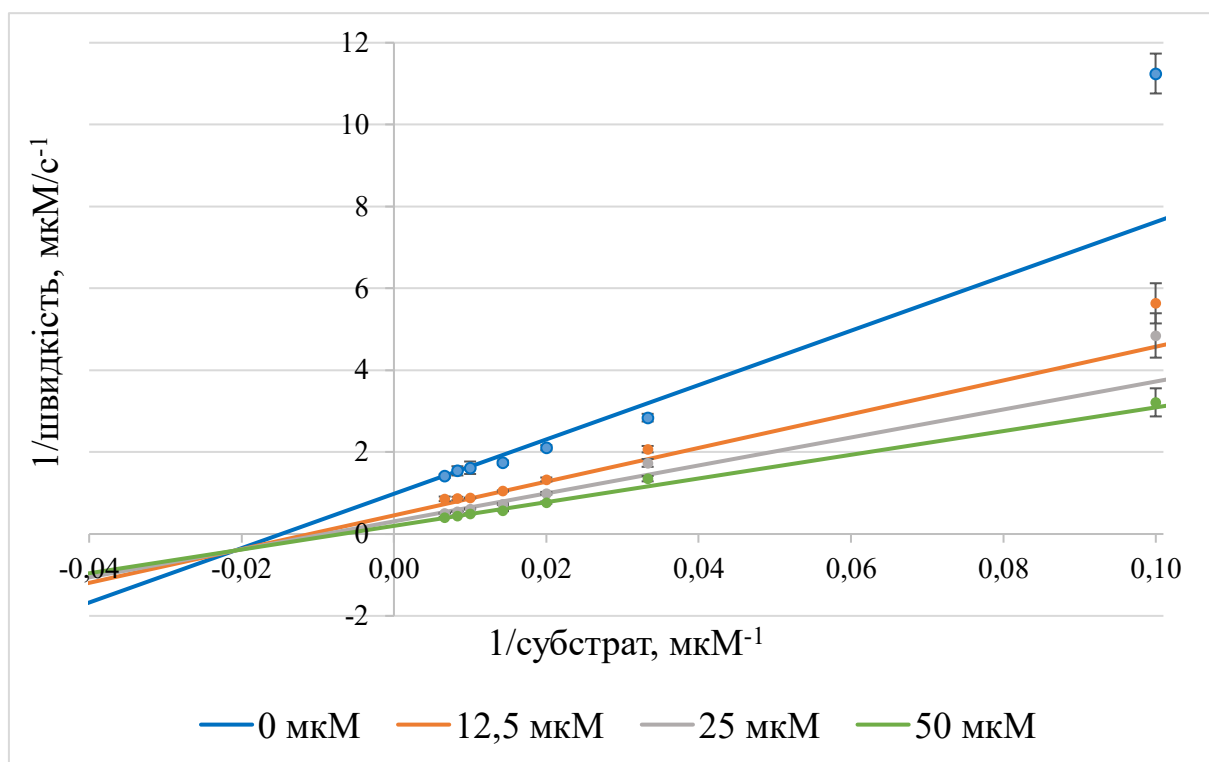


Рисунок 3.2 – Лінеаризація в координатах Лайнуівера-Берка ( $1/V_{st}=f([S])$ ) залежності швидкості перетворення субстрату 15-LOX від концентрацій субстрату без активатора та в присутності лоратадину в концентраціях 12,5, 25 і 50 мкМ

Натомість у присутності дезлоратадину в концентраціях 25, 50 та 100 мкМ в системі окислення лінолевої кислоти 15-LOX спостерігали зменшення стаціонарної швидкості перетворення субстрату ферментом (рис. 3.3). Результати проведеного дослідження свідчать про те, що дезлоратадин виступає інгібітором 15-ліпоксигенази, що підтверджує його протизапальні властивості, які залежать від його концентрації в системі. Даний АФІ знижує максимальну швидкість ферментативної реакції та підвищує константу Міхаеліса, що повністю відповідає ефекту змішаного інгібування. Наявність цих ефектів відображено на графіку зміни швидкості перетворення 15-ліпоксигеназою субстрату залежно від початкової концентрації субстрату та концентрації інгібітора в зворотних координатах рівняння Лайнуівера-Берка (рис. 3.4).

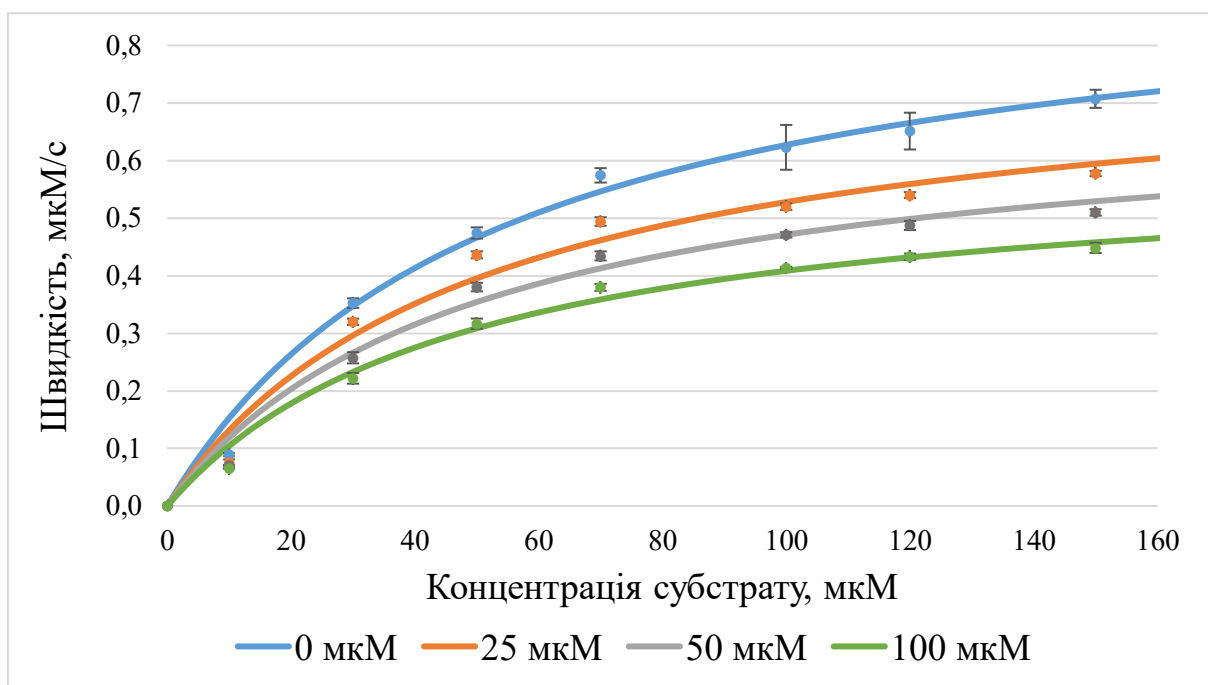


Рисунок 3.3 – Залежність стаціонарної швидкості перетворення субстрату 15-ліпоксигеназою від концентрацій субстрату без інгібітору та в присутності дезлоратадину в концентраціях 25, 50 та 100 мкМ

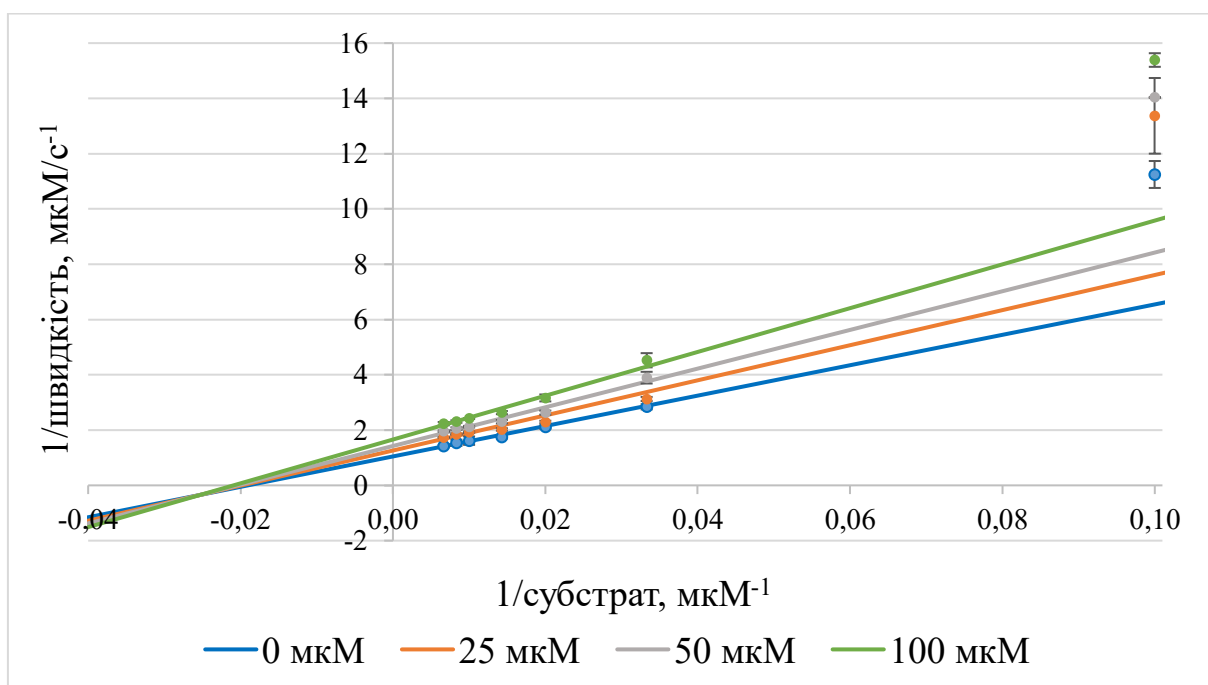


Рисунок 3.4 – Лінеаризація в координатах Лайнуівера-Берка ( $1/V_{st}=f([S])$ ) залежності швидкості перетворення субстрату 15-ліпоксигеназою від концентрацій субстрату без інгібітору та в присутності дезлоратадину в концентраціях 25, 50 та 100 мкМ

У даному випадку було визначено найбільш прийнятну кінетичну модель та відповідний тип інгібування шляхом проведення серії розрахунків в різних умовах з ранжируванням результатів за критерієм значення коефіцієнта кореляції  $R^2$ . Встановлено, що найбільш придатною є модель Mixed (Partial), тобто змішаного (часткового) типу інгібування ( $R^2=0,9688$ ). Такий тип інгібування зустрічається тоді, коли інгібітор зв'язується і у активному центрі, і зовні ензиму, а утворений ензим-субстратний комплекс зберігає часткову активність порівняно з нативним ензимом [146, 162].

Рівняння розрахунку швидкості ферментативного каталізу в умовах змішаного інгібування можна описати формулою 3.1:

$$V = V_{max} \cdot ((1 + \frac{\beta[i]}{\alpha \cdot K_i}) / (1 + \frac{[i]}{\alpha \cdot K_i}) / (1 + (\frac{K_m}{[S]} \cdot ((1 + \frac{[i]}{K_i}) / (1 + \frac{[i]}{\alpha \cdot K_i}))))), \quad (3.1)$$

де  $K_m$  – константа Міхаеліса;  $K_i$  – константа інгібування.

Кінетичні константи, які розраховані за обраною моделлю, мають наступні значення:  $K_i=74,82 \pm 26,55$  мкМ;  $K_m=52,67 \pm 5,38$  мкМ;  $V_{max}=0,96 \pm 0,04$  мкМ/сек.

Для кількісного визначення інгібуючої здатності дезлоратадину по відношенню до 15-ліпоксигенази була розрахована концентрація напівмаксимального інгібування ( $IC_{50}$ ) виходячи з отриманих результатів за рівнянням Ченга-Прусса (формула 3.2).

$$IC_{50} = K_i + \frac{K_i \cdot [S]}{K_m}, \quad (3.2)$$

де  $K_i$  – константа інгібування;

$K_m$  – константа Міхаеліса;

$[S]$  – максимальна концентрація субстрату в реакції.

Дане рівняння виражає концентрацію ліганда-інгібітора, яка необхідна для інгібування каталітичної активності ферменту на 50% відносно його нативного

стану. За розрахунками концентрація напівмаксимального інгібування дезлоратадином 15-ліпоксигенази в даних умовах відповідає такому значенню:  $IC_{50}=287,91 \pm 29,02$  мкМ [147, 162].

Отримані результати дозволяють стверджувати, що дезлоратадин може потенційно використовуватись як активний фармацевтичний інгредієнт лікарських засобів з протизапальними властивостями, оскільки має високу ефективність як інгібітор 15-LOX. Натомість використання лоратадину може призводити до посилення хронічного запального процесу. Зважаючи на це, при лікуванні алергічних захворювань доцільно надати перевагу лікарським засобам на основі дезлоратадину.

### **3.2 Результати дослідження кінетики інгібування бутирилхолінестерази сироватки крові людини лоратадином та дезлоратадином в умовах *ex vivo***

Бутирилхолінестераза належить до сімейства ферментів гідролаз карбонових ефірів. Цей фермент присутній майже у всіх тканинах та органах людини, але найбільша його кількість – у печінці та плазмі крові (звідси її альтернативні назви «холінестераза плазми» і «псевдохолінестераза») [161, 162]. БХЕ відіграє важливу роль у розщепленні низки нейромедіаторів і ксенобіотиків [163-165]. Цей фермент в плазмі крові служить першою лінією захисту від токсичних сполук, зокрема фосфорорганічних речовин, які потрапляють у кров та здатні знижувати активність сестринського ферменту ацетилхолінестерази (АХЕ) або ж, як її ще називають, істинної холінестерази, яка міститься у нервово-м'язових з'єднаннях та в мозку в холінергічних синапсах, а також в еритроцитах.

Відомо, що бутирилхолінестераза сироватки крові людини відіграє важливу роль у біотрансформації низки лікарських засобів, зокрема міорелаксантів (мівакурію, сукцинілхоліну) та ефірних місцевих анестетиків (наприклад, прокаїну) [166]. Гідроліз цих сполук за участю БХЕ зумовлює їхній



короткотривалий фармакологічний ефект. У зв'язку з цим оборотне інгібування БХЕ може розглядатися як перспективна стратегія для модифікації кінетичних параметрів та пролонгування дії зазначених засобів.

У ході спектрофотометричного дослідження впливу антигістамінного АФІ лоратадину на активність бутирилхолінестерази сироватки крові людини було встановлено, що лоратадин є інгібітором ферменту, як це видно з графіку залежності Міхаеліса-Ментен (рис. 3.5).

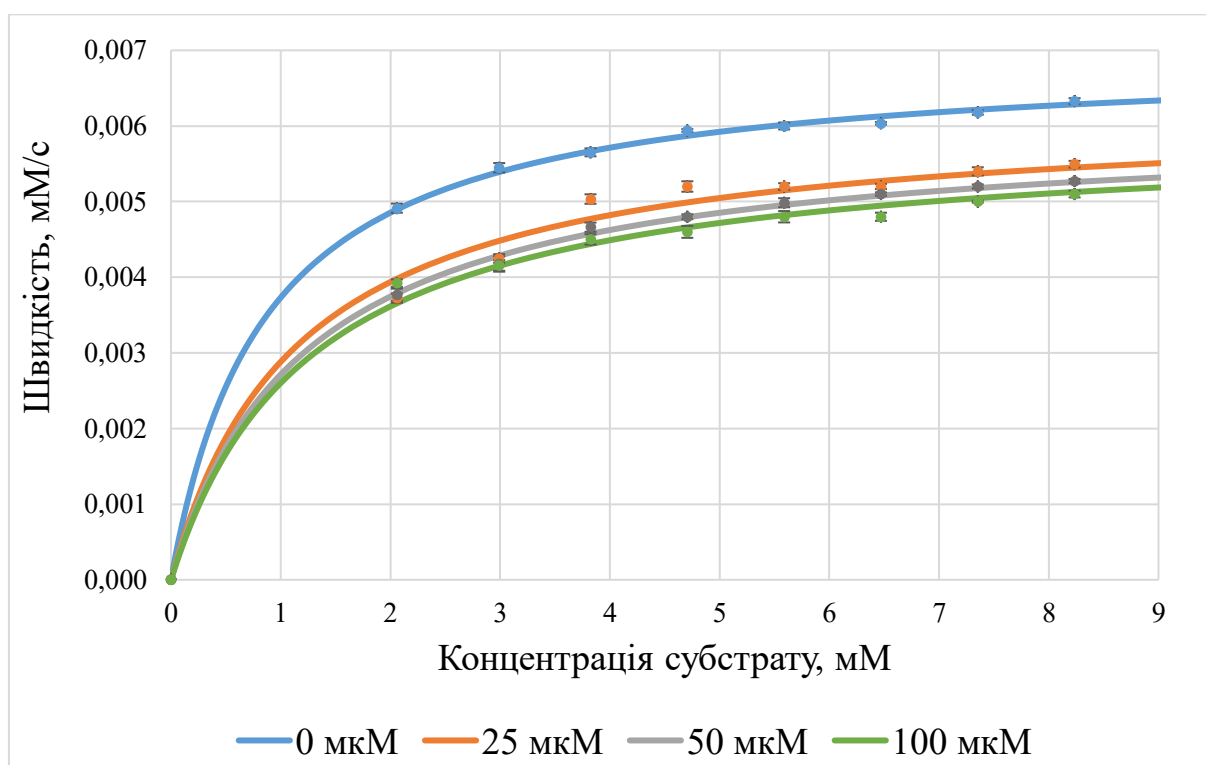


Рисунок 3.5 – Залежність швидкості перетворення субстрату бутирилхолінестеразою від його початкової концентрації та концентрації лоратадину в координатах рівняння Міхаеліса-Ментен

Було встановлено, що лоратадин, діючи як інгібітор бутирилхолінестерази, знижує максимальну швидкість ферментативного перетворення субстрату цим ферментом і водночас підвищує значення константи Міхаеліса ( $K_{m(0)}=0,76\pm0,02$  мМ,  $K_{m(\text{лоратадин})}=0,86\pm0,07$  мМ). Ці ефекти наочно відображено на рисунку 3.6, на якому представлено залежність швидкості перетворення субстрату бутирилхолінестеразою від його початкової концентрації та

концентрації інгібітора (лоратадину) в зворотних координатах рівняння Лайнуївера-Берка (рисунок 3.6).

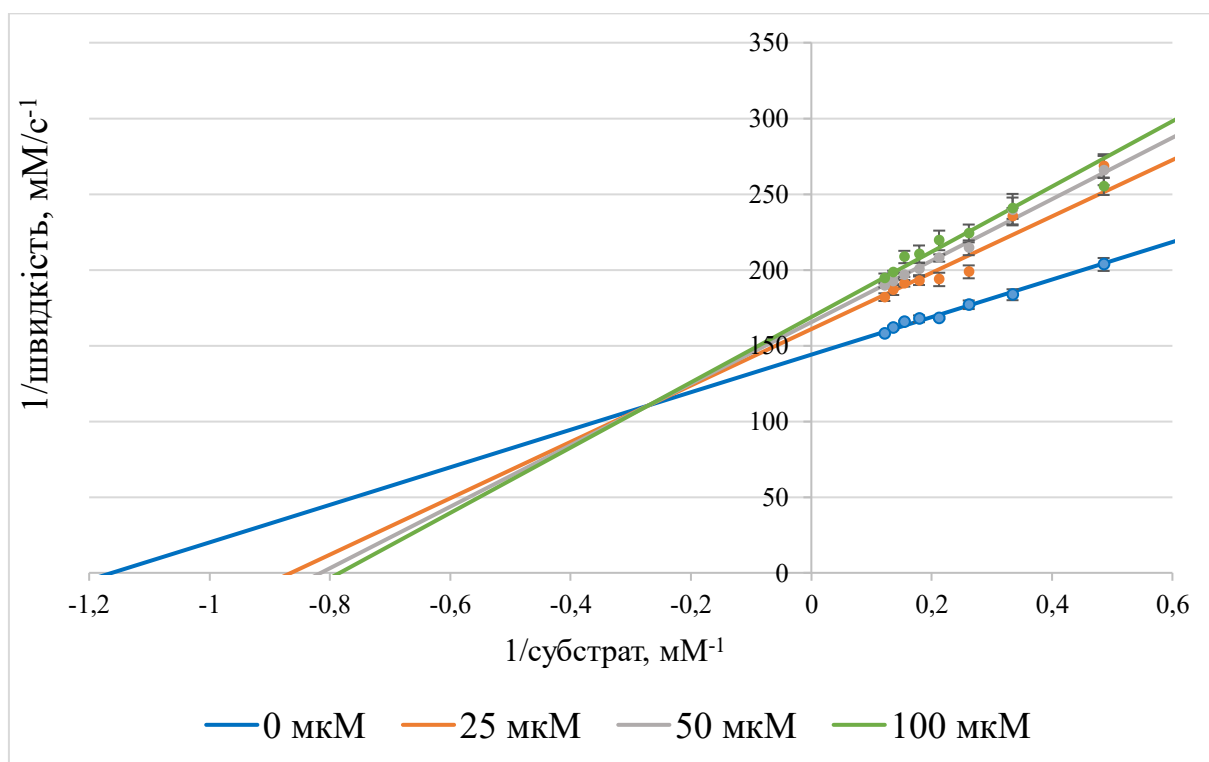


Рисунок 3.6 – Залежність швидкості перетворення субстрату бутирилхолінестеразою від його початкової концентрації та концентрації лоратадину в зворотних координатах рівняння Лайнуївера-Берка

При дослідженні інгібуючого впливу лоратадину на бутирилхолінестеразу найпридатнішою за критерієм значення коефіцієнта кореляції ( $R^2=0,9608$ ) є модель Mixed (Partial), тобто змішаного (часткового) типу інгібування. Даний тип інгібування спостерігається у випадку, коли інгібітор зв'язується як у активному центрі ферменту, так і зовні. При цьому фермент-субстратний комплекс зберігає часткову активність порівняно з нативним ензимом [167, 168].

Обраховані за обраною моделлю кінетичні константи для лоратадину мають такі значення:  $K_i = 10,15 \pm 1,20$  мкМ,  $K_m = 0,86 \pm 0,07$  мМ,  $V_{\max} = 6,94 \pm 0,09$  мкМ/сек. Концентрація напівмаксимального інгібування лоратадином бутирилхолінестерази в даних умовах становить  $IC_{50} = 117,78 \pm 10,01$  мкМ.

У ході спектрофотометричного дослідження впливу дезлоратадину на активність бутирилхолінестерази сироватки крові людини було встановлено, що даний антигістамінний АФІ також, як і лоратадин, є інгібітором ферменту, як це видно з графіку залежності Міхаеліса-Ментен (рис. 3.7).

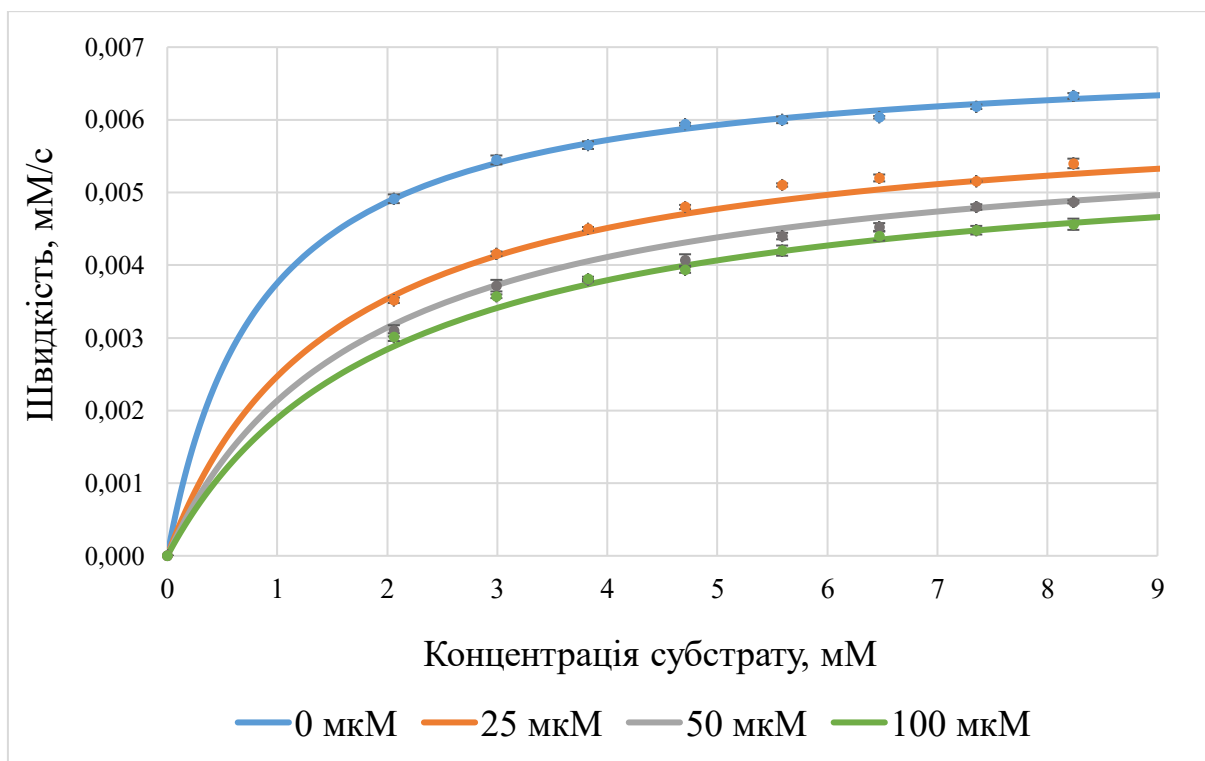


Рисунок 3.7 – Залежність швидкості перетворення субстрату бутирилхолінестеразою від його початкової концентрації та концентрації дезлоратадину в координатах рівняння Міхаеліса-Ментен

Кінетичні графіки швидкості перетворення субстрату бутирилхолінестеразою в залежності від його початкової концентрації та концентрації інгібітора (дезлоратадину) в зворотних координатах рівняння Лайнуївера-Берка наведено на рисунку 3.8.

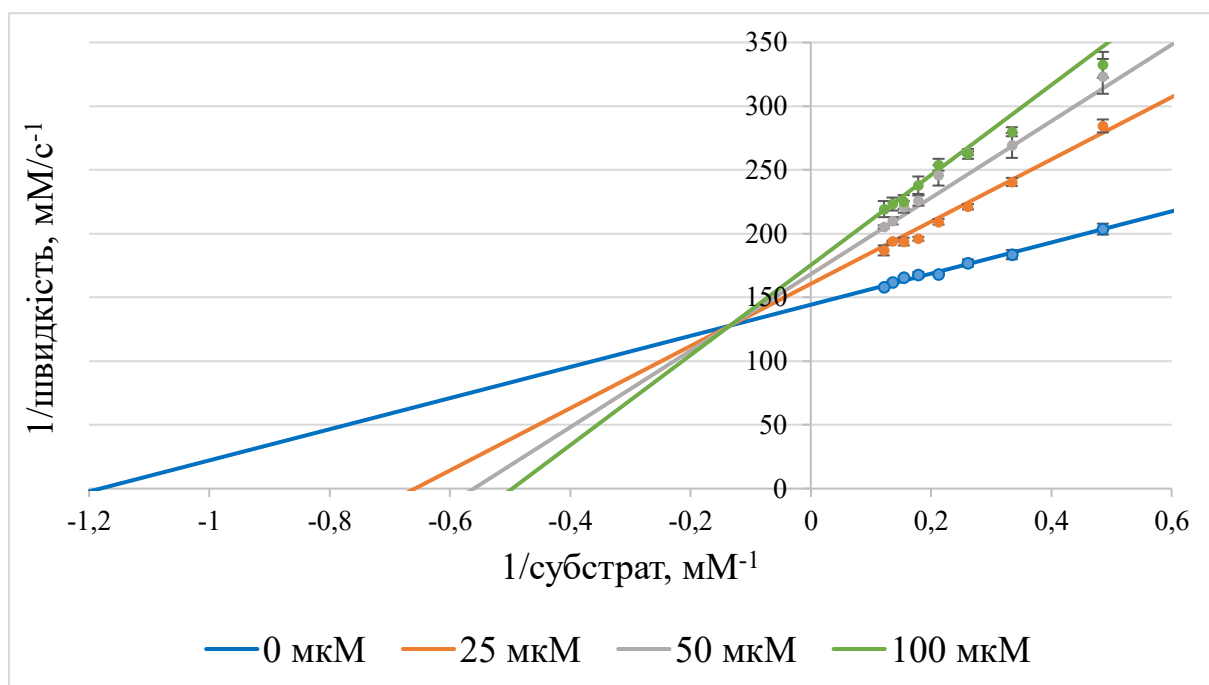


Рисунок 3.8 – Залежність швидкості перетворення субстрату бутирилхолінестеразою від його початкової концентрації та концентрації дезлоратадину в зворотних координатах рівняння Лайнуївера–Берка

При дослідженні інгібуючого впливу дезлоратадину на бутирилхолінестеразу найпридатнішою за критерієм значення коефіцієнта кореляції ( $R^2=0,98093$ ) також виявилася модель змішаного типу інгібування. Розраховані за цією моделлю кінетичні константи для дезлоратадину мають наступні значення:  $K_i = 11,50 \pm 1,30$  мкМ,  $K_m = 0,85 \pm 0,07$  мМ,  $V_{\max} = 6,93 \pm 0,08$  мкМ/сек [167, 169]. Для дезлоратадину концентрація, необхідна для досягнення 50% інгібування бутирилхолінестерази, становить  $IC_{50} = 131,40 \pm 13,03$  мкМ.

У науково-літературних джерелах також наявна інформація, що кілька представлених на ринку антигістамінних препаратів, зокрема Clarinex® (на основі дезлоратадину), Optivar® (на основі азеластину), Patanol® (на основі олопатадину) і Zaditor® (на основі кетотифену) проявляють антихолінергічну активність, однак механізм інгібуючої дії не був вивчений [170]. Результати іншої дослідницької групи [57] підтвердили, що антигістамінний АФІ левоцетиризин виявив інгібуючий ефект по відношенню до ацетилхолінестерази,

сестринського ферменту БХЕ, та сприяв регуляції рівня нейромедіаторів, що вказує на потенціал використання цієї антигістамінної сполуки для ад'ювантної фармакотерапії нейродегенеративних розладів.

Отже, отримані результати підтверджують наявність плеiotропних властивостей антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів лоратадину та дезлоратадину, що свідчить про можливість розширення їх фармакологічного профілю. Зважаючи на те, що бутирилхолінестераза сироватки крові людини відіграє ключову роль у метаболізмі ряду лікарських засобів, зокрема міорелаксантів і місцевих анестетиків ефірного типу, зумовлюючи їх короткотривалий ефект, виявлена інгібуюча дія лоратадину та дезлоратадину щодо БХЕ потенційно може уповільнювати цей процес, що, ймовірно, призведе до подовження терапевтичної дії цих речовин. Тому ці результати можуть слугувати підґрунтям для подальших досліджень, спрямованих на вивчення можливих механізмів пролонгації ефекту міорелаксантів і місцевоанестезуючих засобів при їх використанні в комбінації з антигістамінними сполуками [171-173].

### **3.3 Результати дослідження властивостей антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів в *redox* системі автоокиснення адреналіну *in vitro***

У ході проведених досліджень були побудовані графіки кінетичних кривих швидкості автоокиснення адреналіну без та у присутності досліджуваних антигістамінних сполук у певних концентраціях.

Результати дослідження впливу лоратадину у концентраціях 25, 50 та 100 мкМ на стаціонарну швидкість реакції автоокиснення адреналіну графічно представлено на рисунку 3.9.

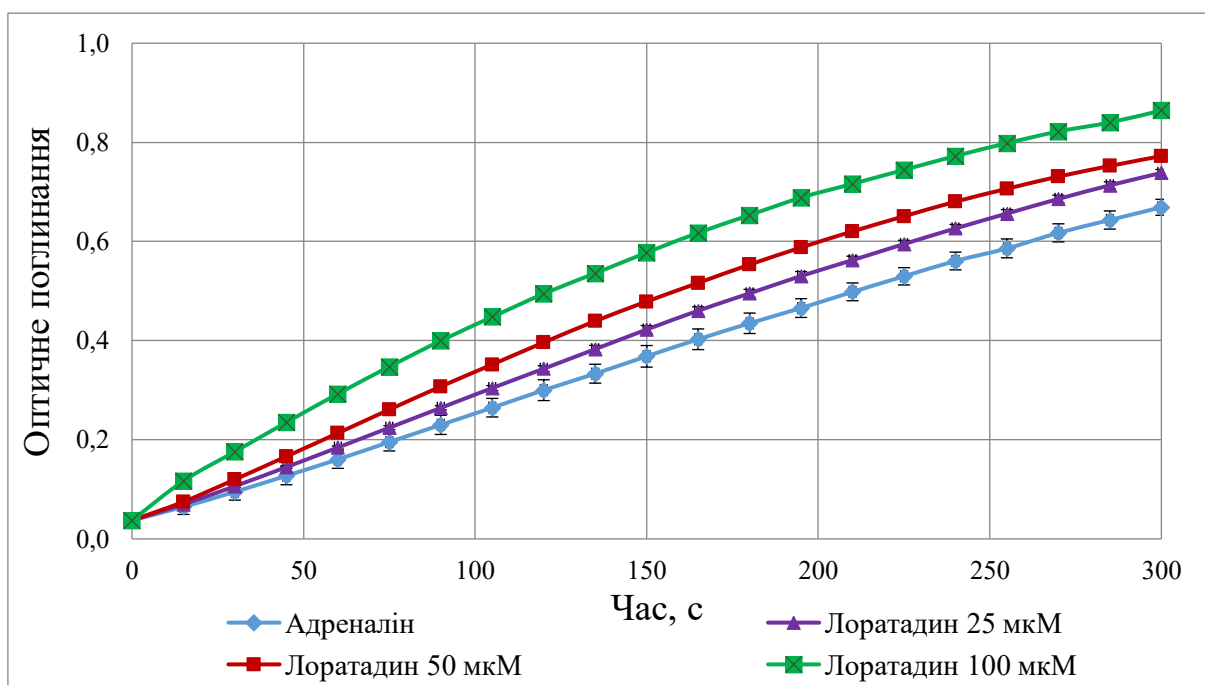


Рисунок 3.9 – Графік кінетики автоокиснення адреналіну без та у присутності в системі лоратадину у концентраціях 25, 50 та 100 мкМ

Відповідно до графічних даних, наведених на рисунку 3.9, можна зробити висновок, що додавання лоратадину до модельної хімічної системи призводить до пришвидшення процесу автоокиснення адреналіну. При цьому спостерігається концентраційно залежна стимулююча дія лоратадину на швидкість генерації супероксидних радикалів при автоокисненні адреналіну, що вказує на його прооксидантні властивості у цій системі [154].

Результати дослідження впливу дезлоратадину у концентраціях 25, 50 та 100 мкМ на стаціонарну швидкість реакції автоокиснення адреналіну графічно представлено на рисунку 3.10.

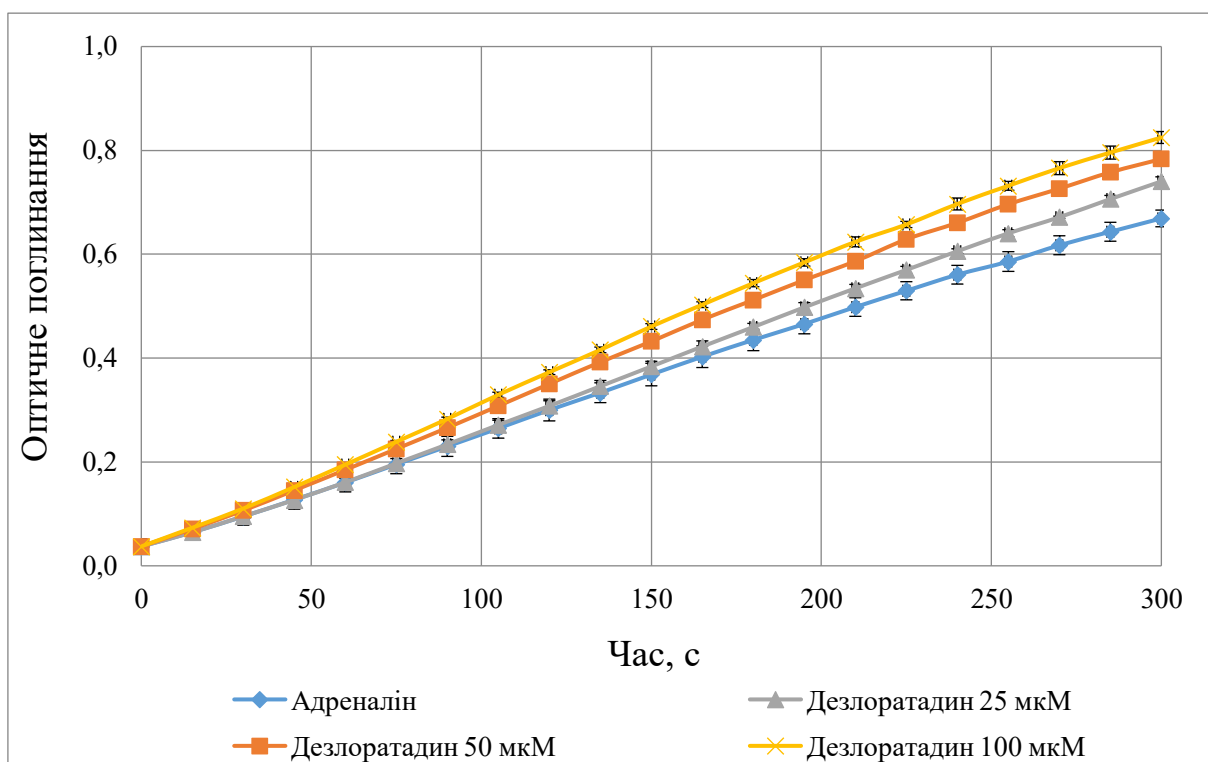


Рисунок 3.10 – Графік кінетики автоокиснення адреналіну без та у присутності в системі дезлоратадину у концентраціях 25, 50 та 100 мкМ

Аналізуючи графічні дані рисунка 3.10, встановлено, що дезлоратадин також збільшує швидкість автоокиснення адреналіну у дозозалежний спосіб.

Для визначення та порівняння прооксидантної дії антигістамінних АФІ розраховано значення констант швидкості першого порядку автоокиснення адреналіну в умовах відсутності та присутності у системі лоратадину та дезлоратадину в концентраціях 25, 50 та 100 мкМ. Результати розрахунків представлено у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Залежність константи швидкості реакції першого порядку автоокиснення адреналіну від наявності досліджуваних речовин та їх концентрацій,  $K_n^1 \times 10^{-3}, \text{с}^{-1}$  [154].

| Речовина             | Концентрація, мкМ |           |           |
|----------------------|-------------------|-----------|-----------|
|                      | 25                | 50        | 100       |
| Контрольна проба (0) | 1,28±0,04         |           |           |
| Лоратадин            | 1,50±0,04         | 1,72±0,01 | 2,19±0,04 |
| Дезлоратадин         | 1,35±0,04         | 1,57±0,03 | 1,68±0,03 |

Аналізуючи залежність константи швидкості реакції першого порядку автоокиснення адреналіну від концентрації антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів у системі, можна зробити висновок, що лоратадин та дезлоратадин виявляють дозозалежний прооксидантний ефект та пришвидшують генерацію супероксидних радикалів. При концентрації 25 мкМ лоратадин збільшує швидкість автоокиснення адреналіну в 1,17 раза, а при 100 мкМ – у 1,71 раза. Дезлоратадин, у свою чергу, у концентрації 25 мкМ пришвидшує генерацію супероксидних радикалів в 1,05 раза, а при 100 мкМ – у 1,31 раза. Це свідчить про те, що лоратадин виявляє більш виражені прооксидантні властивості по відношенню до автоокиснення адреналіну у порівнянні із дезлоратадином у тих же концентраціях.

Зважаючи на дані досліджень, які вказують на те, що генерація активних форм кисню та їхній підвищений рівень безпосередньо пов'язані з антибактеріальною активністю [47], можна зробити припущення, що потенційно дані АФІ за рахунок прооксидантних властивостей можуть додатково виявляти протимікробний ефект.



### 3.4 Результати дослідження властивостей антигістамінних АФІ у модельній хімічній системі окиснення дофаміну *in vitro*

Дофамін належить до сімейства катехоламінів і є важливим нейромедіатором центральної нервової системи та відіграє ключову роль у регуляції рухів, когнітивних функціях, нейроендокринній секреції та багатьох інших фізіологічних процесах [155, 156]. У науково-літературних джерелах повідомляється, що дофамін є нестабільною молекулою і може піддаватися багатьом перетворенням, більшість з яких зумовлена окисненням внаслідок оксидативного стресу, що, відповідно, призводить до значного зниження його рівня і виникнення рухових розладів. Відомо, що пошкодження дофаміну вільними радикалами та процес оксидативного стресу має значну роль у патофізіології хвороби Паркінсона, а також інших нейродегенеративних розладів. До того ж, внаслідок окиснення дофаміну, також може утворюватися велика кількість реактивних і токсичних побічних продуктів, включаючи активні форми кисню, дофамінові хінони та 3,4-дигідроксифенілацетальдегід, які теж можуть спричинити додаткову нейродегенерацію [155, 156].

Зважаючи на вищевикладене, вивчення процесів окиснення *дофаміну in vivo* та *in vitro* є актуальним завданням, оскільки це сприятиме отриманню даних щодо біохімічних механізмів, які впливають на функціонування нейротрансмітерів та допоможе у розробці нових нейропротекторних підходів, спрямованих на підтримання оптимального рівня дофаміну та збереження його функціональності, а також відкриє нові можливості для наукових досліджень і розробки ефективних лікарських засобів для лікування та профілактики хвороби Паркінсона [156].

У ході проведених експериментальних досліджень були побудовані графіки кінетичних кривих швидкості окиснення дофаміну без та у присутності антигістамінного АФІ лоратадину у певних концентраціях, які представлено на рисунку 3.11.

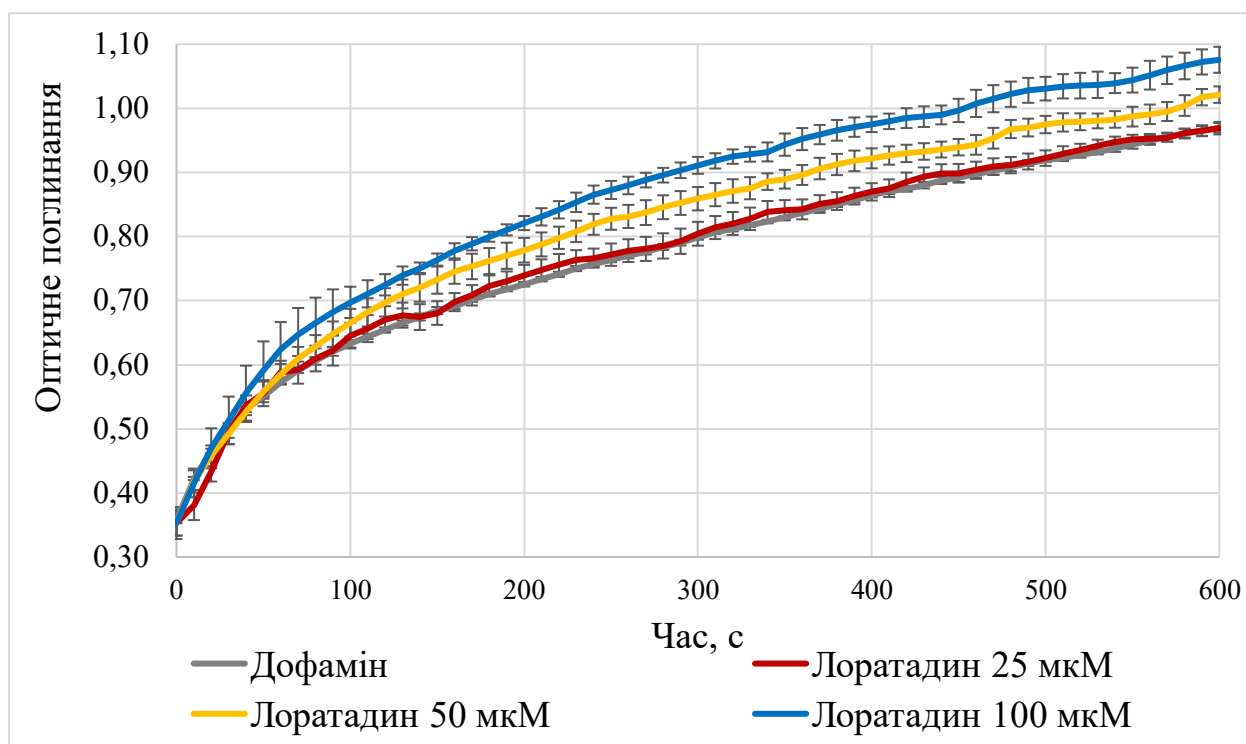


Рисунок 3.11 – Графік кінетичних кривих окиснення дофаміну без та у присутності в системі лоратадину у концентраціях 25, 50 та 100 мкМ

На підставі графічних даних, наведених на рисунку 3.11, можна стверджувати, що додавання лоратадину до реакційної системи прискорює процес окиснення дофаміну. У присутності лоратадину спостерігається поступове підвищення оптичного поглинання в залежності від концентрації, що підтверджує дозозалежну прооксидантну активність у даній модельній хімічній системі.

Результати дослідження впливу дезлоратадину у концентраціях 50, 100 та 200 мкМ на стаціонарну швидкість реакції окиснення дофаміну графічно представлено на рисунку 3.12.

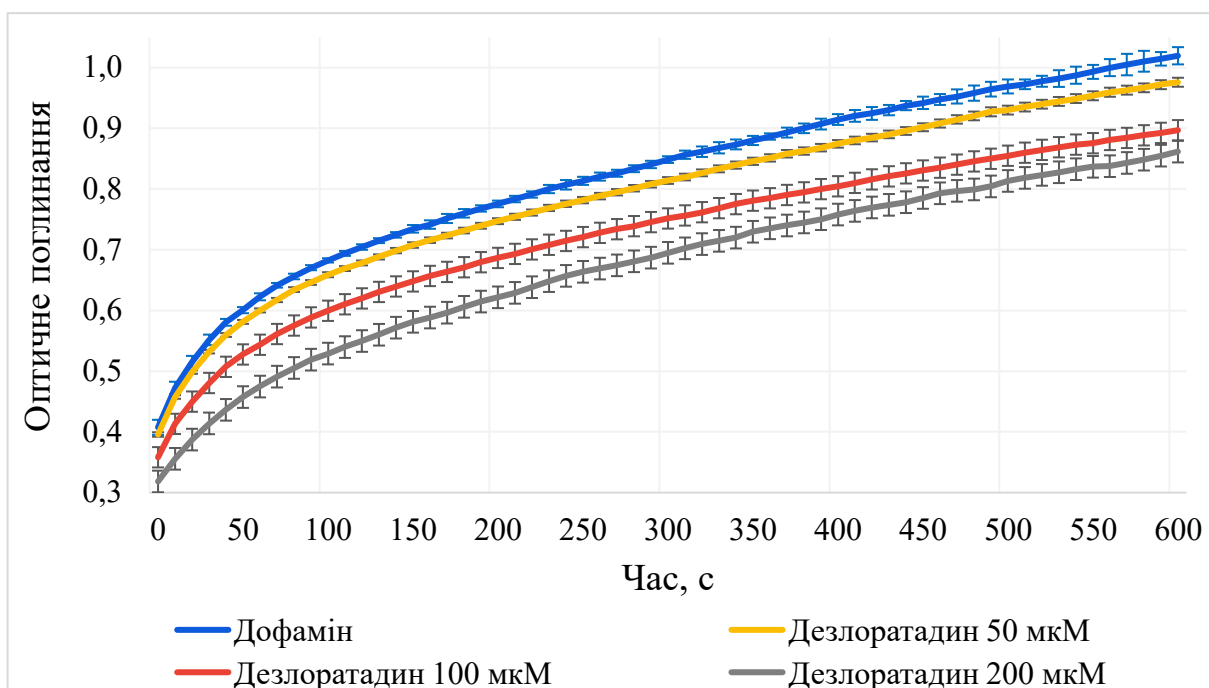


Рисунок 3.12 – Графік кінетичних кривих окиснення дофаміну без та у присутності в системі дезлоратадину у концентраціях 50, 100 та 200 мкМ

Відповідно до графічних даних, наведених на рисунку 3.12, можна зробити висновок, що додавання дезлоратадину до модельної хімічної системи призводить до гальмування процесу окиснення дофаміну. При цьому спостерігається концентраційно залежна інгібуюча дія дезлоратадину на швидкість окиснення дофаміну, що вказує на його антиоксидантні властивості у цій системі.

Для кількісної оцінки та порівняння впливу лоратадину та дезлоратадину на процес окиснення дофаміну розраховано значення констант швидкості першого порядку окиснення нейромедіатора в умовах відсутності та присутності у системі антигістамінних АФІ. Результати розрахунків представлено графічно на рисунку 3.13.

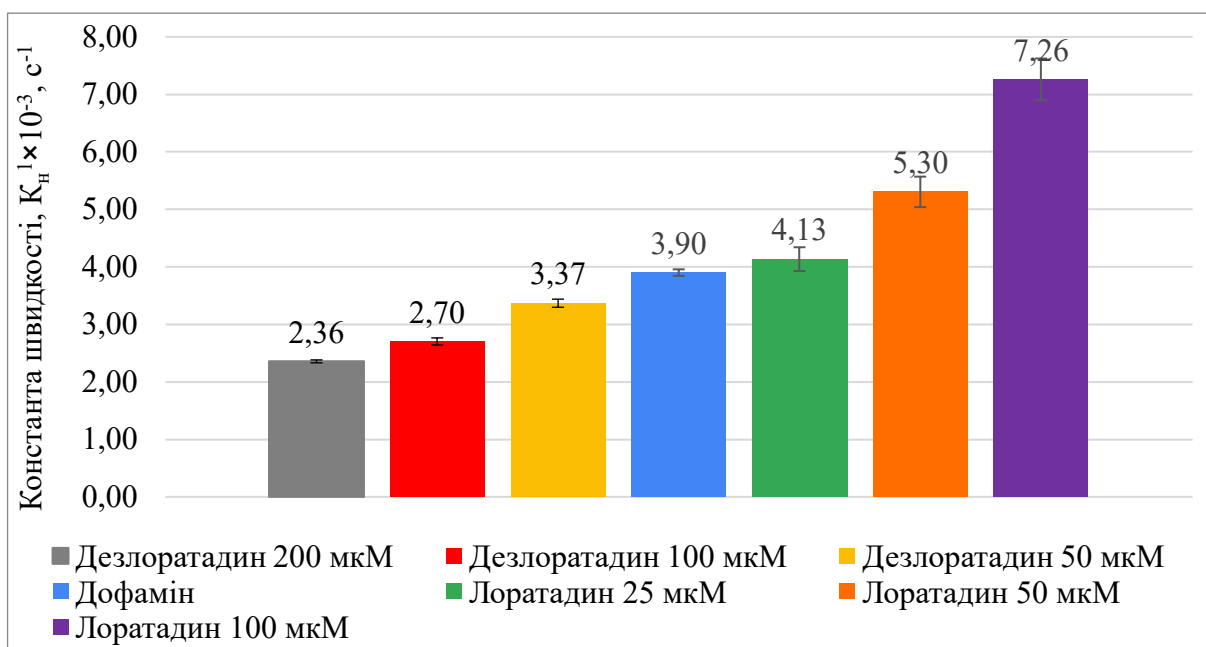


Рисунок 3.13 – Порівняння констант швидкостей реакцій першого порядку окиснення дофаміну без та у присутності лоратадину та дезлоратадину у відповідних концентраціях

Аналізуючи залежність константи швидкості реакції першого порядку окиснення дофаміну від концентрації антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів, можна зробити висновок, що дезлоратадин і лоратадин виявляють протилежні ефекти в цій модельній хімічній системі. Дезлоратадин при концентрації 50 мкМ зменшує швидкість окиснення дофаміну в 1,16 раза, а при 200 мкМ – у 1,65 раза [156]. Натомість лоратадин у концентраціях 50 та 100 мкМ у системі достовірно підвищує швидкість окиснення дофаміну у 1,36 та 1,86 раза відповідно відносно контролю.

Отримані результати вказують на здатність дезлоратадину захищати дофамін від окиснення, що робить його перспективним кандидатом для досліджень нових стратегій лікування захворювань, пов'язаних з дефіцитом дофаміну та процесом оксидативного стресу. У свою чергу, встановлена концентраційно залежна прооксидантна дія лоратадину вказує на необхідність обережного підходу до його застосування при захворюваннях, що супроводжуються оксидативним стресом.

### Висновки до розділу 3

Встановлено, що в реакції ферментативного окиснення лінолевої кислоти ферментом 15-sLOX дезлоратадин виявив інгібуючі властивості щодо активності досліджуваного ферменту. Концентрація напівмаксимального інгібування при цьому становить  $IC_{50}=287,91\pm 29,02$  мкМ, а константа інгібування  $K_i=74,82\pm 26,55$  мкМ. Натомість лоратадин проявляє прозапальні властивості у цій системі та збільшує швидкість каталітичного окиснення лінолевої кислоти, а розрахована константа активації становить  $K_a=29,60\pm 8,28$  мкМ. Зважаючи на отримані результати, можна стверджувати, що для лікування алергічних захворювань доцільно надати перевагу лікарським засобам на основі дезлоратадину, оскільки тривалий прийом лоратадину може провокувати пришвидшення перебігу запальних хронічних захворювань.

Доведено, що як лоратадин, так і дезлоратадин є концентраційно залежними інгібіторами ферменту бутирилхолінестерази за змішаним (частковим) типом інгібування. Встановлено, що для лоратадину концентрація, необхідна для досягнення 50 % інгібування бутирилхолінестерази, становить  $IC_{50}=117,78\pm 10,01$  мкМ, а для дезлоратадину –  $131,40 \pm 13,03$  мкМ. Зважаючи на те, що БХЕ сироватки крові людини бере участь у метаболізмі ряду лікарських засобів, зокрема міорелаксантів та місцевих анестетиків ефірного типу, що зумовлює їх швидке інактивування та короткотривалий ефект, виявлена інгібуюча активність лоратадину та дезлоратадину щодо цього ферменту має важливе значення для модифікації фармакокінетичних параметрів зазначених сполук.

Встановлено, що лоратадин та дезлоратадин у хімічній системі автоокиснення адреналіну достовірно виявляють прооксидантні властивості, дозозалежно стимулюючи утворення супероксидних радикалів. Однак, лоратадин має більш виражену прооксидантну активність, ніж дезлоратадин. Зокрема, лоратадин при концентрації 100 мкМ збільшує швидкість автоокиснення адреналіну у 1,71 раза, а дезлоратадин у цій концентрації –

у 1,31 раза. Зважаючи на те, що прооксидантна активність сполук досить часто пов'язана з їхньою протимікробною дією, можна зробити припущення про те, що дані антигістамінні АФІ за рахунок прооксидантних властивостей потенційно можуть виявляти антимікробний ефект.

Встановлено, що антигістамінний АФІ дезлоратадин ефективно інгібує окиснення дофаміну у модельній хімічній системі *in vitro* та демонструє концентраційно залежну антиоксидантну активність. При концентрації 200 мкМ дезлоратадин зменшує швидкість окиснення дофаміну в 1,65 раза ( $K_n^1 = (3,90 \pm 0,05) \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$  і  $K_n^1(200) = (2,36 \pm 0,03) \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$ ). Натомість лоратадин у цій системі виявляє прооксидантну активність та в концентраціях 50 та 100 мкМ у системі підвищує швидкість окиснення дофаміну у 1,36 та 1,86 раза відповідно. Ці результати вказують на те, що дезлоратадин може бути перспективним кандидатом для досліджень нових стратегій лікування захворювань, пов'язаних з процесами окиснення дофаміну внаслідок оксидативного стресу.

Отримані результати експериментальних досліджень свідчать про перспективу розширення фармакологічного профілю лоратадину та дезлоратадину. Встановлені протизапальні, прозапальні, антихолінестеразні, антиоксидантні та прооксидантні властивості цих антигістамінних АФІ можуть бути перспективними для подальшого дослідження їх ефективності в лікуванні інших патологічних станів за межами традиційної антигістамінної фармакотерапії.

Результати досліджень, на які є посилання у даному розділі, наведено в наступних публікаціях: [154, 162, 167-169, 171-173].

## 4 РОЗРОБКА ЛАБОРАТОРНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ АНТИГІСТАМІННОЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ З КОНТРОЛЬОВАНИМ ТА ПРОЛОНГОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ ДЕЗЛОРАТАДИНУ

### 4.1 Вибір розчинників для створення фармацевтичних композицій на основі полілактид-ко-гліколіду

Враховуючи дані маркетингових досліджень фармацевтичного ринку України та результати експериментальних досліджень щодо плейотропних властивостей антигістамінних сполук для формування фармацевтичної композиції із пролонгованою дією було обрано дезлоратадин у якості активного фармацевтичного інгредієнта. Як згадувалося вище, антигістамінні лікарські засоби на основі дезлоратадину здебільшого випускаються у формі таблеток, покритих оболонкою, та призначаються для одноразового щоденного прийому. З огляду на це, подальші дослідження були зосереджені на можливості розробки нової лікарської форми дезлоратадину з метою досягнення тривалої терапевтичної дії та покращення фармакотерапії алергічних захворювань.

Зважаючи на простоту технологічного процесу та потенційні переваги гелевих систем, які після ін'єкційного підшкірного введення формують імпланти *in situ*, фармацевтичну композицію було розроблено у цій формі. У якості полімерного носія для отримання композицій обрали PLGA зі співвідношенням мономерів 50:50, який, згідно із даними наукової літератури, характеризується оптимальним балансом між біодеградацією та фізико-хімічними і механічними властивостями, необхідними для утворення твердого імпланту *in situ* після ін'єкційного введення підшкірно [174, 175].

Відомо, що ефективність формування твердого імплантату *in situ* після ін'єкції гелевої системи підшкірно значною мірою залежить від властивостей початкової композиції. Вихідна композиція на основі PLGA у формі гелю, повинна характеризуватися достатньою ін'єкційною придатністю, тобто низьким гідродинамічним опором при проходженні через голку шприца, а також

забезпечувати швидке утворення напівтвердого або твердого імпланту (депо) в результаті фазового переходу при контакті з буферним середовищем, що моделює фізіологічні умови організму.

У розроблених гелевих системах вибір відсоткового співвідношення компонентів 76:20:4 (розчинник: PLGA: дезлоратадин відповідно) базувався на аналізі науково-літературних джерел [137, 174, 176] і був підібраний таким чином, щоб забезпечити повне розчинення компонентів і належне формування твердого імпланту після ін'єкційного введення, а також для точного та відтворюваного визначення кількісного вмісту дезлоратадину спектрофотометричним методом.

Результати дослідження впливу різних розчинників у складі рецептур на основі PLGA і дезлоратадину на час приготування фармацевтичних композицій у формі гелю та тривалість ін'єкційного введення у буферне середовище pH=7,4 наведено у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 – Результати впливу використовуваного розчинника на час приготування та час ін'єкції композицій дезлоратадину з PLGA у формі гелю

| № | Композиційний склад             | Вміст у композиції, % | Час приготування композицій, год. | Час введення 1,0 г композиції у буферне середовище pH=7,4 через голку 21G, с |
|---|---------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | ДМСО, PLGA, дезлоратадин        | 76:20:4               | 9                                 | 4,7±1,3                                                                      |
| 2 | Етилацетат, PLGA, дезлоратадин  | 76:20:4               | 7                                 | 6,0±0,8                                                                      |
| 3 | 2-піролідон, PLGA, дезлоратадин | 76:20:4               | 12                                | 12,3±1,1                                                                     |



Згідно результатів, наведених у таблиці 4.1, тривалість приготування композицій дезлоратадину на основі PLGA у формі гелю суттєво варіюється залежно від використаного розчинника. Найменший час повного розчинення PLGA зафіксовано для композиції з етилацетатом, тоді як у разі використання 2-піролідону цей процес тривав найдовше – до 12 годин [137]. Така відмінність може бути пов'язана з різною здатністю зазначених розчинників до сольватації полімерних ланцюгів PLGA, що, у свою чергу, залежить від їхньої полярності та хімічної природи. З технологічної точки зору, час приготування є важливим параметром, що впливає як на виробничу ефективність, так і на стабільність системи [137].

Здатність композиції на основі PLGA до легкого ін'єкційного введення через голку шприца залежить від в'язкості вихідних систем, що визначаються також значною мірою як кількістю полімеру у системі, так і властивостями обраного розчинника. Порівняльний аналіз свідчить, що найвищу ін'єкційну здатність демонструє система з ДМСО, тоді як при застосуванні 2-піролідону спостерігається зростання опору при введенні [137]. Ймовірно, це пов'язано з тим, що ДМСО, як апротонний полярний розчинник, сприяє формуванню системи з нижчою в'язкістю та забезпечує легке проходження через голку шприца. В'язкість композиції є ключовим параметром для ін'єкційних систем, оскільки вона безпосередньо впливає на легкість введення та ефективність формування імпланту в тканинах після ін'єкції [137].

Оцінено також вплив розчинника на структуру сформованого імпланту після ін'єкційного введення трьох композицій дезлоратадину на основі PLGA та різних розчинників у буферне середовище  $pH=7,4$ . Результати представлено на рисунку 4.1.

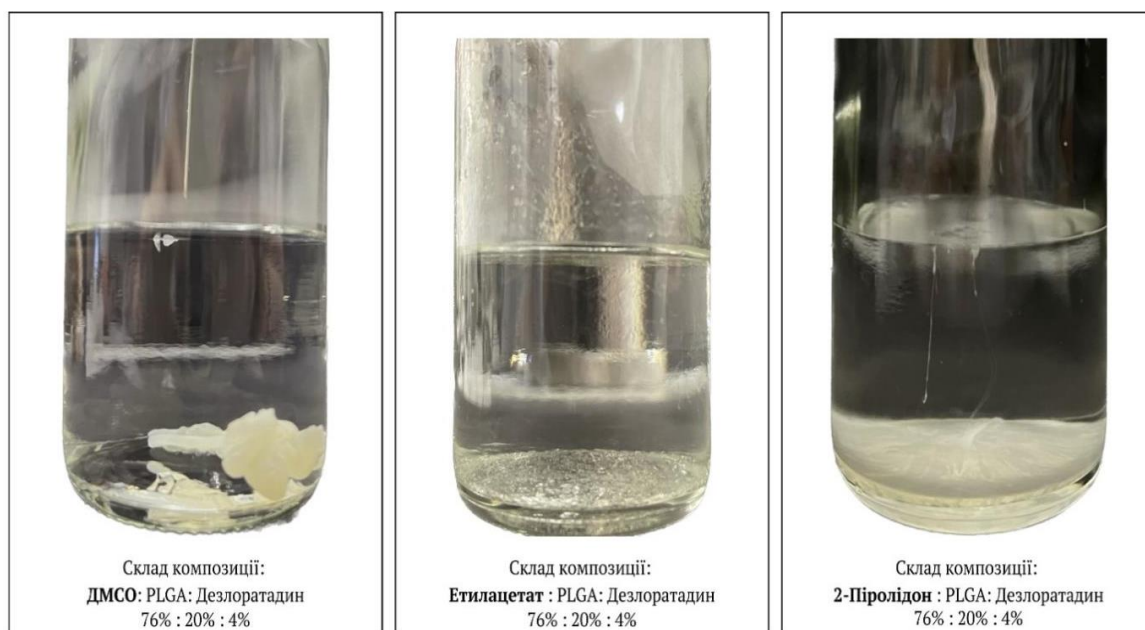


Рисунок 4.1 – Результати дослідження формування імплантів після ін'єкції гелевих композицій на основі дезлоратадину, PLGA та різних розчинників у буферне середовище з  $pH=7,4$

Встановлено відмінності у зовнішньому вигляді утворених структур після ін'єкційного введення в буферне середовище, що залежало від типу обраного розчинника. Використання ДМСО як розчинника, який має хорошу змішуваність із водою, забезпечувало його швидку дифузію з гелевої композиції у водне середовище, що сприяло формуванню щільного, структурованого імплантату з гладкою та м'якою поверхнею вже впродовж кількох секунд після ін'єкції [137].

Етилацетат, як гідрофобний розчинник із низькою спорідненістю до водного середовища, характеризувався повільною фазовою інверсією, що супроводжувалась утворенням осаду у формі крапель з нерівномірною структурою. У свою чергу, використання 2-піролідону як розчинника призводило до формування неструктурованого та розсіяного депо [137]. Тому у якості розчинника для отримання фармацевтичної композицій на основі PLGA у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ* та забезпечує пролонговане вивільнення дезлоратадину, для подальшого дослідження обрано ДМСО [137].

## 4.2 Вплив концентрації полілактид-ко-гліколіду на процес формування фармацевтичних композицій у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ*

Враховуючи, що з використанням ДМСО було досягнуто найкращих результатів у створенні компактного та структурованого депо, подальші дослідження зосереджено на варіюванні відсоткового вмісту PLGA в композиціях дезлоратадину з цим розчинником для оптимізації властивостей гелю, формування імпланту та контрольованого вивільнення АФІ.

Зміна концентрації PLGA впливає на в'язкість гелю, швидкість дифузії розчинника, щільність полімерної матриці та механічну міцність депо. Варіюючи цей параметр, можна оптимізувати композиційний склад для досягнення бажаної фармакокінетики дезлоратадину та забезпечення тривалої терапевтичної дії. Тому основною змінною величиною було співвідношення PLGA, який використовували у складі композиції у 10, 20 та 30%. Результати досліджень наведено у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2 – Вплив відсоткового вмісту полімеру PLGA на час приготування та час ін'єкції композицій дезлоратадину у формі гелю

| № | Композиційний склад              | Відсотковий вміст у композиції, % | Час приготування композицій, год. | Час введення композиції у буферне середовище рН=7,4 через голку 21G, с* |
|---|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 1 | ДМСО, PLGA (50:50), дезлоратадин | 76:20:4                           | 9                                 | 4,7±1,3                                                                 |
| 2 | ДМСО, PLGA (50:50), дезлоратадин | 86:10:4                           | 8                                 | 4,5±0,5                                                                 |
| 3 | ДМСО, PLGA (50:50), дезлоратадин | 66:30:4                           | 11                                | 7,0±0,9                                                                 |

Згідно отриманих даних, встановлено, що час приготування композицій варіювався від 8 до 11 годин, що пов'язано з розчинністю PLGA у ДМСО. Композиція з концентрацією 10% полімеру PLGA у складі рецептури характеризувалася найкоротшим часом приготування – 8 годин. Натомість для композиції із вмістом PLGA 30% у складі композиції час приготування становив 11 годин, що корелює з підвищенням в'язкості розчину за рахунок збільшення концентрації полімеру та відповідно уповільненням процесу його розчинення.

Час введення композицій коливався від 4,5 до 7,0 секунд. Композиція з концентрацією полімеру 10% у складі рецептури мала найменший час введення (4,5 с), що пояснюється її найменшою в'язкістю. Навпаки, зразок із найвищим вмістом PLGA (30%) мав найбільший час введення (7,0 с), що вказує на підвищення опору під час введення через вузький діаметр голки за рахунок збільшення в'язкості композиції. Зовнішній вигляд сформованих імплантів, що містять різну кількість полімеру, теж відрізнялися певною мірою (рисунок 4.2).

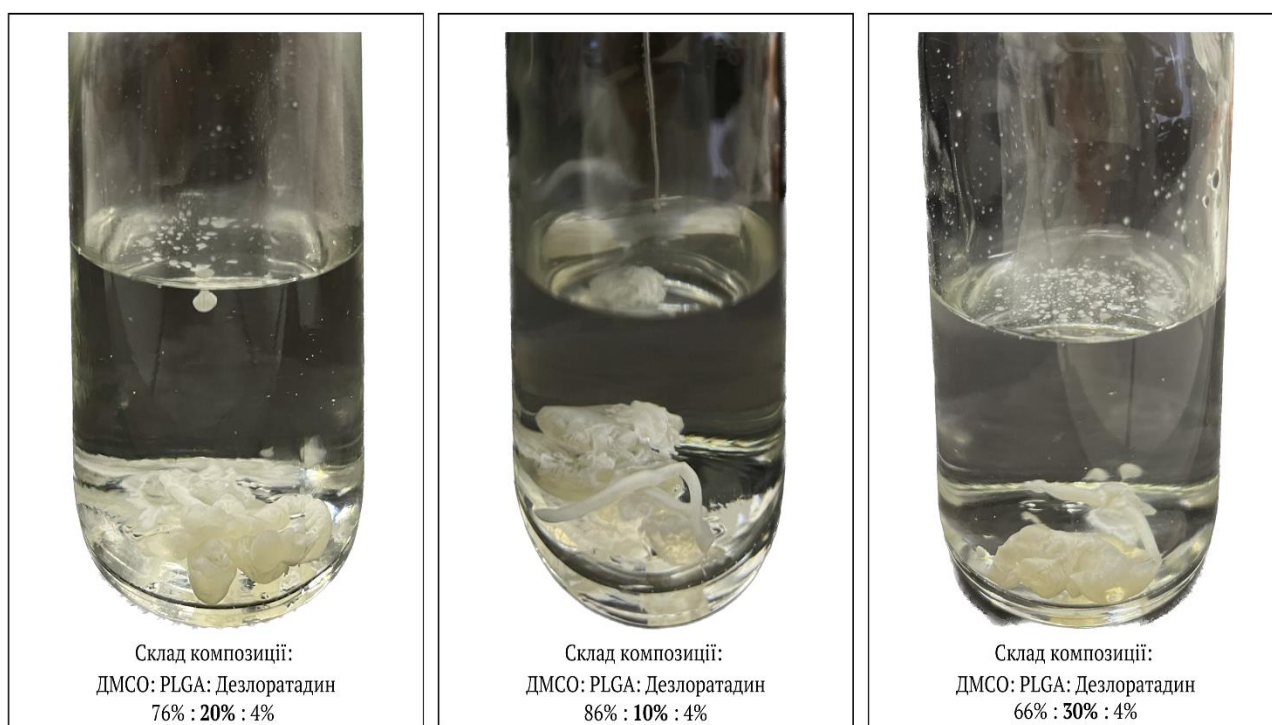


Рисунок 4.2 – Результати дослідження формування імплантів після ін'єкції у буферне середовище з pH=7,4 гелевих композицій на основі дезлоратадину, ДМСО та PLGA у різних відсоткових співвідношеннях

Таким чином, із рисунка 4.2 можна зробити висновок, що у всіх досліджених варіантах співвідношень компонентів у композиціях після введення у буферне середовище були сформовані імпланти.

Встановлено, що при введенні антигістамінної фармацевтичної композиції з концентрацією 10% PLGA у буферне середовище формується імплантат, який має менш щільну структуру з декількома ниткоподібними утвореннями. Загальна структурна цілісність утвореного депо є менш вираженою у порівнянні з іншими композиціями, що може бути наслідком зниження вмісту полімеру PLGA, який відповідає за формування матриксу та механічну стабілізацію імплантату.

Збільшення концентрації PLGA до 20% у складі рецептури сприяє формуванню більш гомогенного та менш агрегованого імпланту. Це вказує на краще контрольований процес фазового розділення та осадження полімеру. Збільшення в'язкості композиції сповільнює дифузію ДМСО, забезпечуючи більш рівномірне формування полімерної матриці. При цій концентрації полімеру формується більш стабільний імплант.

Композиція з найвищою концентрацією PLGA (30%) у складі характеризується формуванням найбільш щільного та структурованого імпланта однорідної білої структури з мінімальною фрагментацією та відсутністю крапле- та ниткоподібних утворень.

Результати дослідження свідчать, що концентрація полімеру PLGA є важливим параметром для формування імплантатів, що утворюються при ін'єкції гелевих композицій. Збільшення концентрації полімеру у складі розроблених гелевих композицій призводить до посилення когезії структури, що, у свою чергу, покращує механічні характеристики сформованого імпланту, проте, при цьому значно зростає в'язкість гелю, що може ускладнити процес його введення через голку. Ці результати підкреслюють необхідність комплексного підходу до розробки складу фармацевтичних композицій у формі гелю на основі PLGA.

### 4.3 Результати дослідження кінетики вивільнення дезлоратадину із фармацевтичних композицій на основі PLGA *in vitro*

Як уже згадувалося вище вивільнення АФІ з імплантів, що формуються *in situ* поділяються на декілька послідовних етапів, зокрема йдеться про фазу початкового вибухового вивільнення АФІ під час затвердіння імпланту, за яким слідує процес дифузії та ерозії. Після того, як система на основі PLGA контактує з водними рідинами організму після ін'єкції, система проходить стадію інверсії фаз і відбувається осадження розчину полімеру в тверде або напівтверде депо-імплант. Етап інверсії фази залежить від швидкості обміну між органічним розчинником, присутнім у композиції, і зовнішніми рідинами організму [177-179].

Для оцінки процесу пролонгованого вивільнення дезлоратадину з композицій на основі PLGA було виконано кінетичне дослідження вивільнення дезлоратадину із утворених імплантів *in vitro* в буферному середовищі при рН=7,4.

Хоча гелеві композиції на основі 2-піролідону та етилацетату не забезпечували формування стабільного структурованого імпланту-депо після ін'єкційного введення, проте проведення досліджень кінетики вивільнення дезлоратадину в фосфатному буферному розчині для цих систем також було доцільним. Результати кінетичного дослідження представлено на рисунку 4.3.

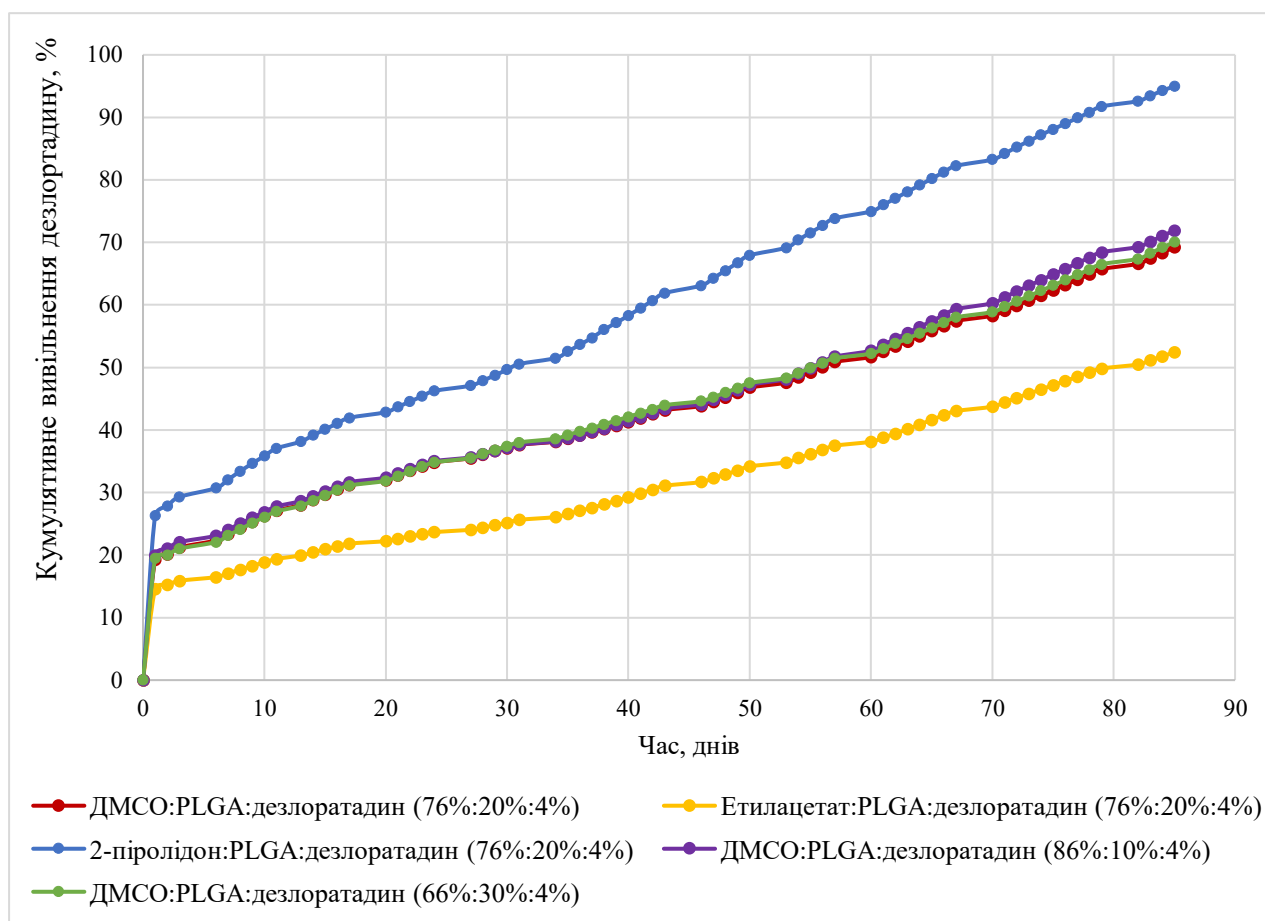


Рисунок 4.3 – Кінетичні профілі кумулятивного вивільнення дезлоратадину у буферному середовищі pH=7,4 із композицій на основі різних органічних розчинників та концентрацій PLGA у формі гелю, які при ін'єкційному введенні формують імплант *in situ*

На підставі представлених графічних даних встановлено, що всі розроблені гелеві композиції на основі PLGA, дезлоратадину та різних розчинників демонструють подібний профіль вивільнення діючої речовини: початкову фазу швидкого вивільнення (так званий *burst release*) протягом перших 1-3 діб, за якою слідує пролонгована фаза вивільнення, що переважно зумовлена дифузією та поступовою деградацією полімеру. Ця друга фаза характеризується відносно рівномірною кінетикою вивільнення упродовж подальшого часу. Швидке вивільнення значної частини дезлоратадину (~20% для систем на основі ДМСО) зумовлене дифузією АФІ з поверхневих шарів імпланту на ранньому етапі після формування.

Встановлено, що розроблені на основі PLGA (50:50) антигістамінні фармацевтичні композиції у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ*, забезпечують контрольоване пролонговане вивільнення дезлоратадину протягом 85 днів у буферному середовищі pH=7,4.

Кінетичні профілі вивільнення для трьох композицій на основі ДМСО з різним вмістом PLGA є дуже подібними із кінцевим рівнем кумулятивного вивільнення дезлоратадину на рівні близько 70% після 85 днів. Виявлені відмінності між цими системами є незначними. Водночас композиція зі співвідношенням ДМСО: PLGA: дезлоратадин 86%:10%:4% все ж вирізняється трохи вищою швидкістю вивільнення АФІ протягом перших трьох діб, а також дещо вищим рівнем кумулятивного вивільнення в період з 70-го по 85-й день.

Згідно графічних даних рисунка 4.3 композиція на основі 2-піролідону характеризується найвищою швидкістю вивільнення дезлоратадину (понад 90% кумулятивного вивільнення АФІ за 85 днів), що пов'язано з високою гідрофільністю розчинника та нездатністю системи сформувати щільне депо. Обмежена здатність системи до гелеутворення призвела до формування мінімального дифузійного бар'єра, що спричинило швидке вивільнення АФІ за механізмом, близьким до неконтрольованої дифузії.

Натомість система PLGA з дезлоратадином, приготована на основі етилацетату, характеризувалася найповільнішим та найменшим ступенем вивільнення АФІ – лише 45% кумулятивного вивільнення за весь досліджуваний період. Такий профіль свідчить про повільну дифузію АФІ, що, ймовірно, обумовлено фізико-хімічними властивостями як розчинника, так і сформованої матриці. Враховуючи, що в цій системі не було сформовано суцільного імпланту, а утворився осад у вигляді окремих краплеподібних структур, це, ймовірно, зменшило ефективність контакту з водним середовищем, обмежило проникнення води, знизило ступінь набухання та деградації полімеру, що в сукупності призвело до значного уповільнення дифузії АФІ.

Отже, на основі комплексної оцінки технологічних параметрів отримання лабораторних зразків гелевих композицій на основі PLGA та дезлоратадину, а



також результатів дослідження кінетики вивільнення АФІ із імплантів, що формуються *in situ*, встановлено, що найбільш перспективною для подальших досліджень є система зі складом диметилсульфоксид: PLGA: дезлоратадин у співвідношенні 86%:10%:4% відповідно.

#### 4.4 Результати вивчення фізико-хімічних властивостей розробленої фармацевтичної композиції методом FTIR-спектроскопії

Дослідження фізико-хімічних характеристик розробленої фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням антигістамінного АФІ дезлоратадину виконано з використанням методу інфрачервоної спектроскопії з Фур'є перетворенням. Реєстрували FTIR-спектри дезлоратадину, PLGA (50:50), фізичної суміші АФІ та полімеру та сформованої фармацевтичної композиції у формі імпланту, які представлено на рисунках 4.4-4.7.

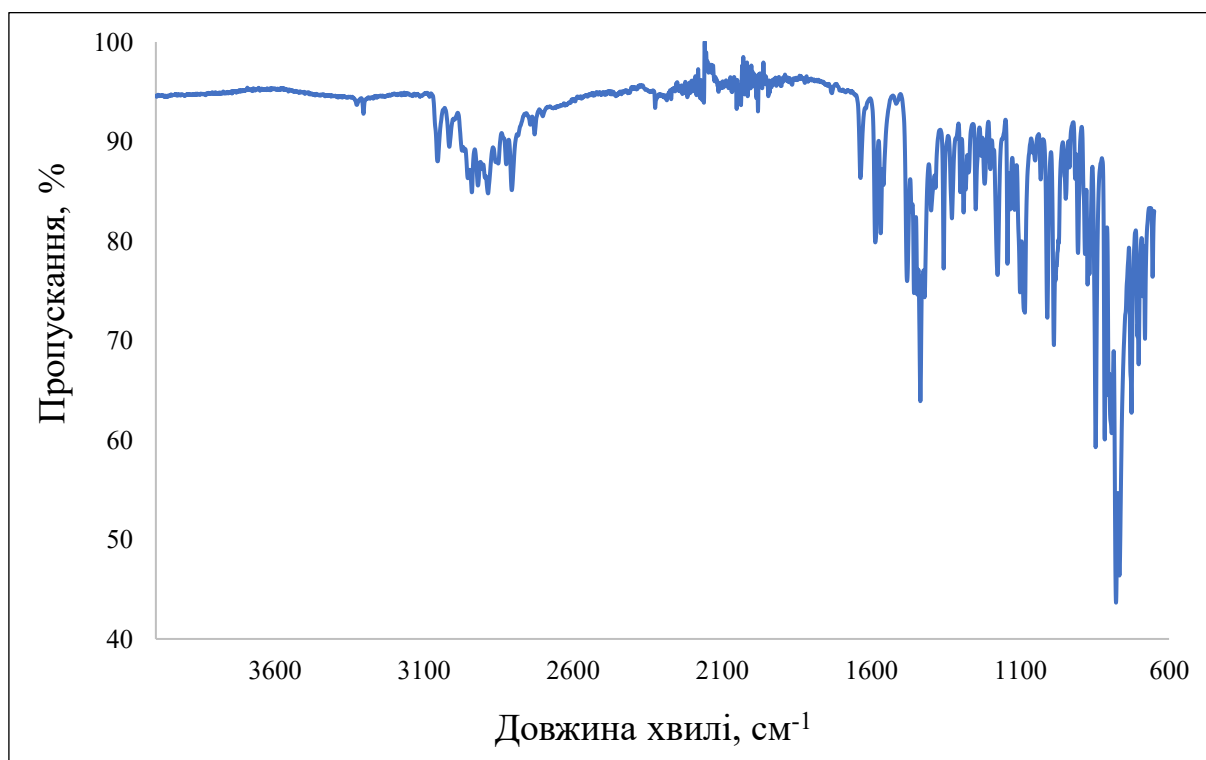


Рисунок 4.4 – FTIR-спектр дезлоратадину

FTIR-спектр дезлоратадину має характерні максимуми поглинання, які відповідають основним функціональним групам молекули. У діапазоні 3500–3100  $\text{cm}^{-1}$  спостерігаються валентні коливання аміногрупи  $-\text{N}-\text{H}$ , ароматичних  $-\text{C}-\text{H}$  при 3058  $\text{cm}^{-1}$ , а також коливання аліфатичних  $-\text{C}-\text{H}$  груп у діапазоні хвильових чисел 2950-2800  $\text{cm}^{-1}$ . На частоті при 1650-1500  $\text{cm}^{-1}$  присутні смуги поглинання, які характерні для вуглецевих подвійних зв'язків  $-\text{C}=\text{C}$  в ароматичному кільці. Крім того, у спектрі присутні максимуми, які пов'язані з ароматичними кільцями та заміщенням хлору ( $-\text{C}-\text{Cl}$ ) в області приблизно 900-779  $\text{cm}^{-1}$ . Отримані спостереження та висновки цілком узгоджуються з результатами отриманими від дослідників раніше [180, 181].

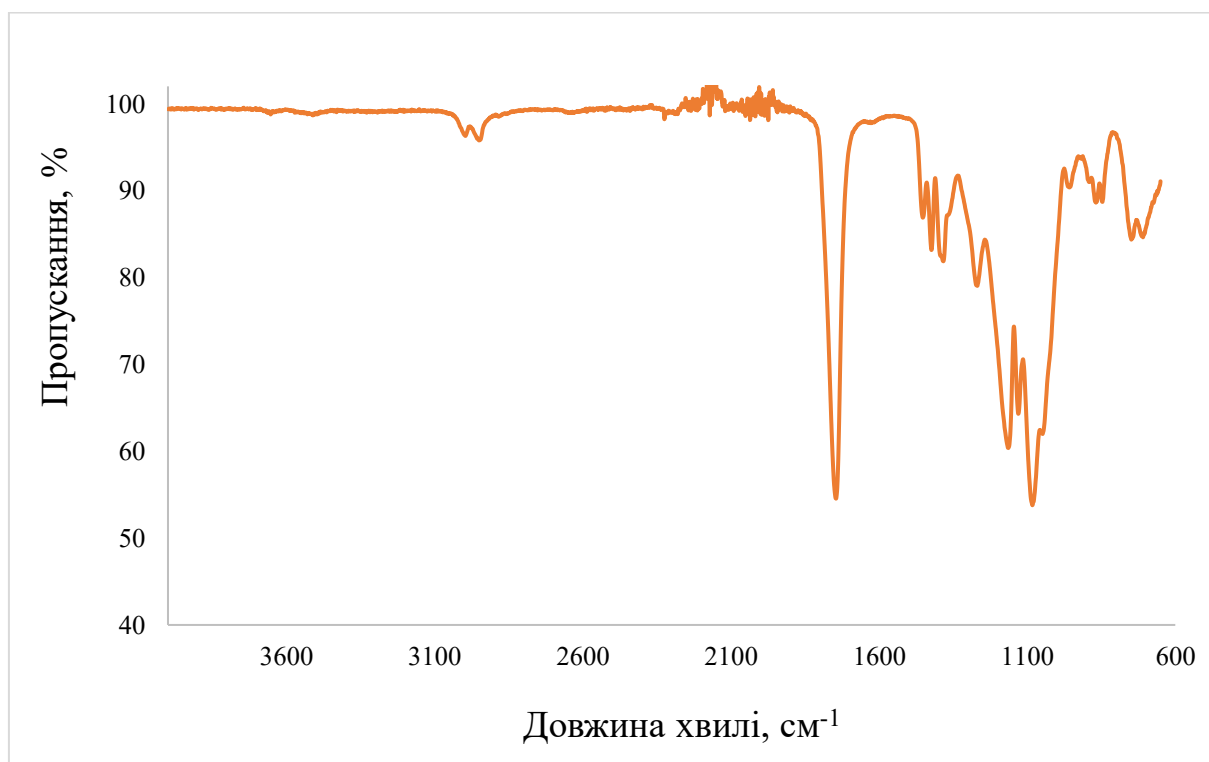


Рисунок 4.5 – FTIR-спектр полімеру PLGA (50:50)

На FTIR-спектрі PLGA наявні характерні максимуми поглинання при 2995  $\text{cm}^{-1}$  і 2947  $\text{cm}^{-1}$ , які відповідають валентним коливанням зв'язків  $-\text{C}-\text{H}$  у групах  $-\text{CH}_2$  та  $-\text{CH}_3$  відповідно. Інтенсивна й вузька смуга при 1747  $\text{cm}^{-1}$  свідчить про наявність карбонільної групи ( $-\text{C}=\text{O}$ ) в складноєфірному фрагменті. Цей максимум є одним із головних для ідентифікації PLGA, оскільки він вказує

на наявність ефірних зв'язків у полімерному ланцюзі. Характерні максимуми поглинання у діапазоні хвильових чисел в межах  $1165\text{--}1087\text{ см}^{-1}$  відображають коливання груп  $\text{--C--O}$ . Ці дані узгоджуються із даними науково-літературних джерел [182, 183].



Рисунок 4.6 – FTIR-спектр фізичної суміші дезлоратадину з PLGA

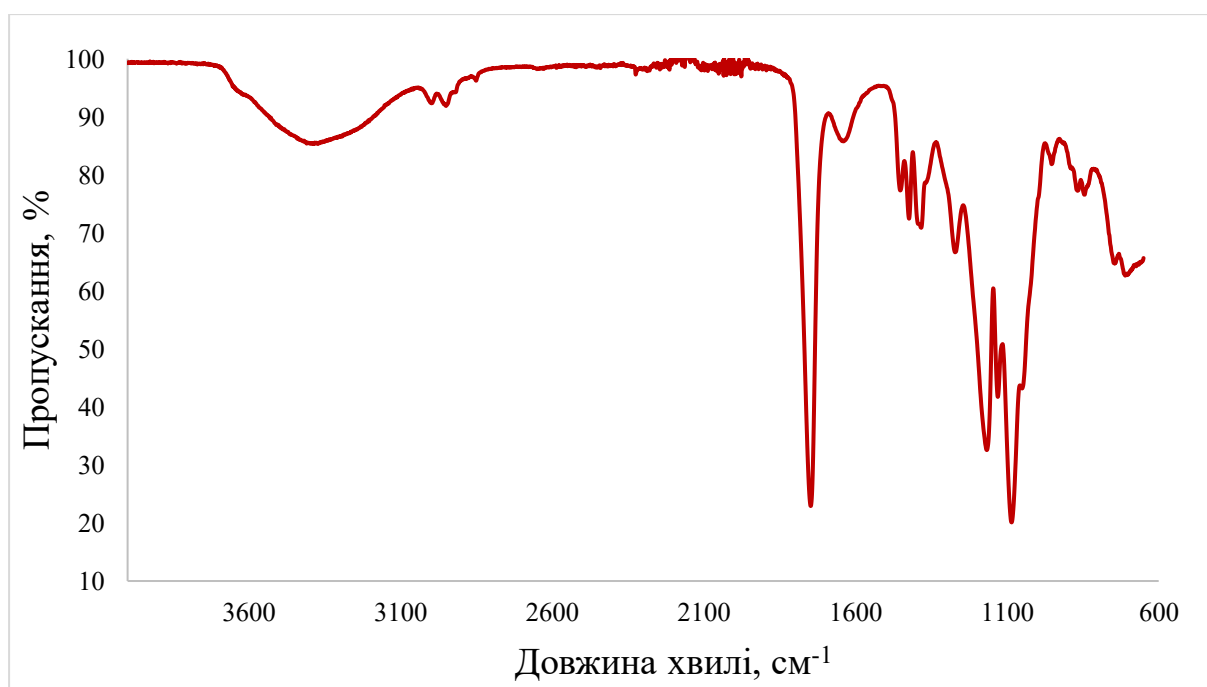


Рисунок 4.7 – FTIR-спектр антигістамінної фармацевтичної композиції із вмістом дезлоратадину на основі PLGA (10%) у формі імпланту

У FTIR-спектрі фізичної суміші дезлоратадину з PLGA чітко відстежуються максимуми поглинання, характерні як для АФІ, так і для дезлоратадину, що вказує на відсутність взаємодії між ними. Натомість у FTIR-спектрі антигістамінної фармацевтичної композиції у формі імпланту спостерігаються певні зсуви та зміни інтенсивності характерних максимумів поглинання, що може свідчити про включення дезлоратадину в полімерну матрицю PLGA під час процесу формування гелю та імпланту.

Ймовірно, що взаємодія між дезлоратадином та PLGA у гелі, що формує імплант *in situ*, відбувається переважно за рахунок водневих зв'язків між аміногрупами дезлоратадину та карбонільними групами естерів PLGA. Це підтверджується розширенням смуги поглинання в області  $3300\text{--}3400\text{ см}^{-1}$  і зсувом піку  $\text{--C=O}$  з  $1747\text{ см}^{-1}$  до дещо нижчих значень. Також, можливо, що широка смуга поглинання в діапазоні хвильових чисел  $3500\text{--}3000\text{ см}^{-1}$  частково пов'язана із незначною залишковою вологою у полімерному депо.

Отримані дані дозволяють зробити висновок про включення дезлоратадину у матрицю полімерного носія PLGA.

#### **4.5 Результати досліджень термічних властивостей розробленої фармацевтичної композиції методом диференціальної скануючої калориметрії**

Метод диференціальної скануючої калориметрії був застосований для вивчення термічної поведінки зразків, зокрема процесів плавлення, кристалізації, фазових перетворень і розкладу, що відбуваються під дією тепла. Таким чином можна відстежити зміни у термічних характеристиках отриманої фармацевтичної композиції порівняно з окремими її складовими компонентами. Результати ДСК-аналізу представлено на рисунку 4.8.

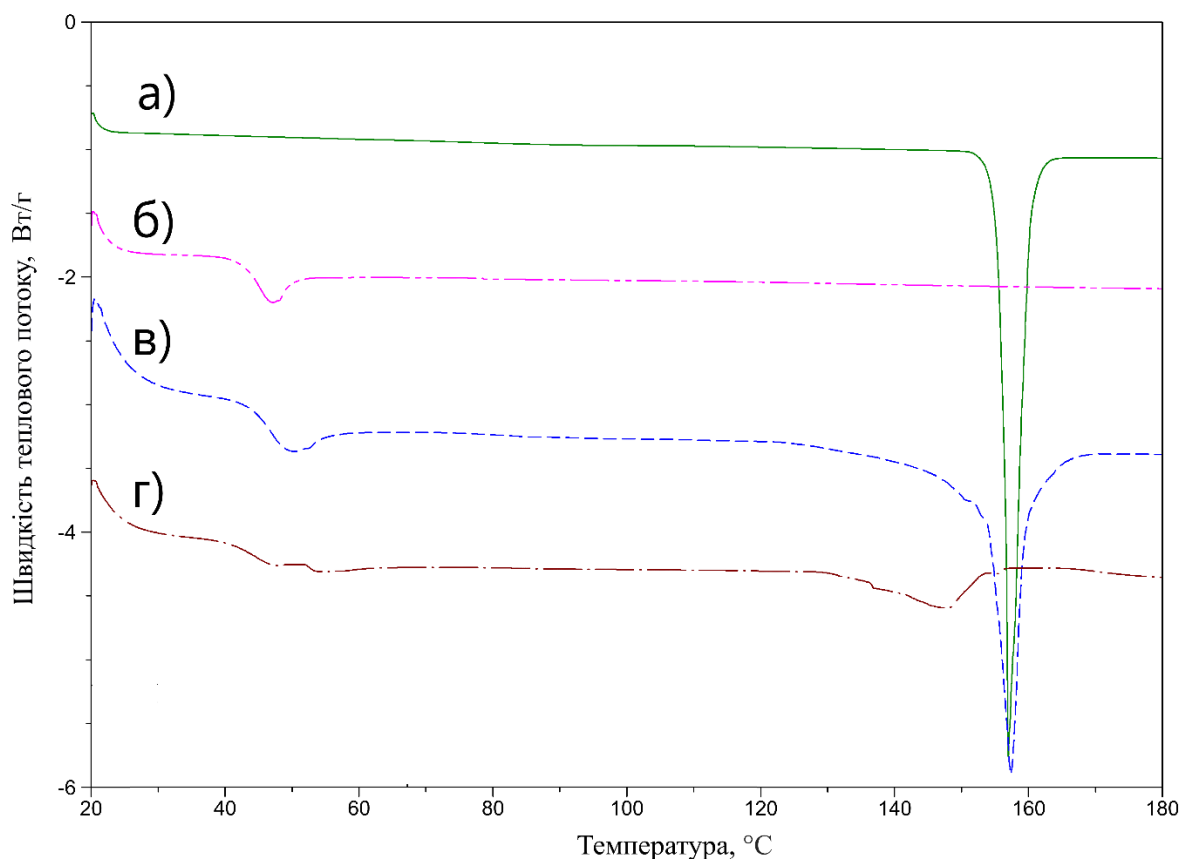


Рисунок 4.8 – ДСК-термограми: а) дезлоратадину; б) полімеру PLGA (50:50); в) фізичної суміші дезлоратадину з PLGA; г) антигістамінної фармацевтичної композиції із вмістом дезлоратадину на основі PLGA (10%) у формі імпланту.

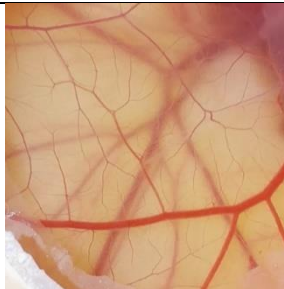
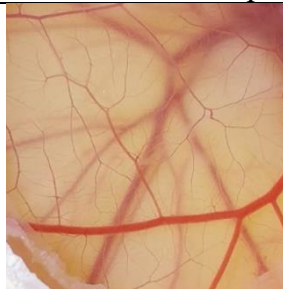
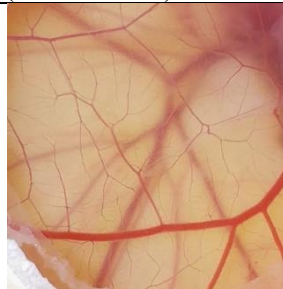
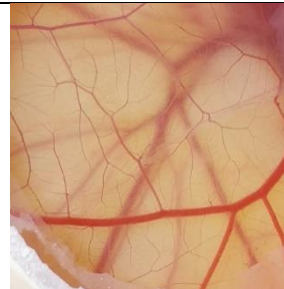
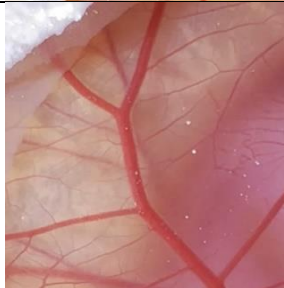
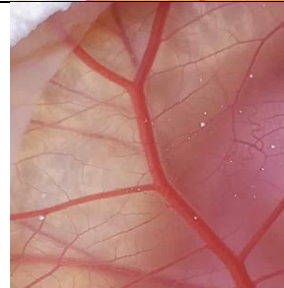
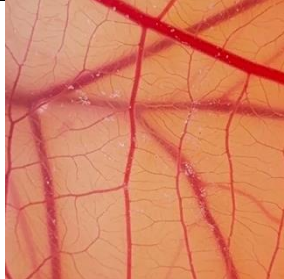
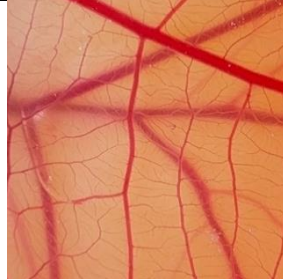
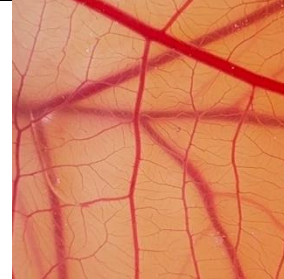
На ДСК-термограмі дезлоратадину спостерігається гострий ендотермічний пік при 147 °C, що відповідає температурі плавлення сполуки в кристалічному стані [184, 185]. На ДСК-термограма PLGA наявний ендотермічний пік при 47 °C, що відображає температуру його склування. Ці дані корелюють із результатами, отриманими іншими дослідницькими групами [186, 187]. На термограмі фізичної суміші АФІ та полімерного носія наявні два ендотермічні піки, які характерні для кожного із компонентів. Натомість на ДСК-термограмі фармацевтичної композиції у формі імпланту ці піки мають меншу інтенсивність та незначною мірою зміщені у бік нижчих

температур. Це може свідчити про утворення однієї гомогенної фази, що підтверджує інкапсуляцію АФІ в полімерний носій PLGA.

#### 4.6 Результати оцінки подразнювальної дії фармацевтичних композицій із використанням HET-CAM тесту

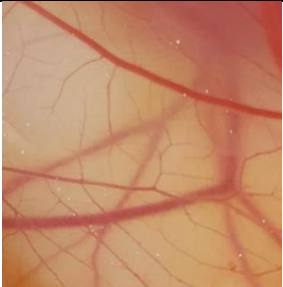
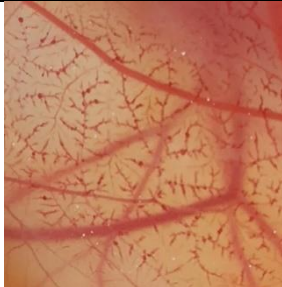
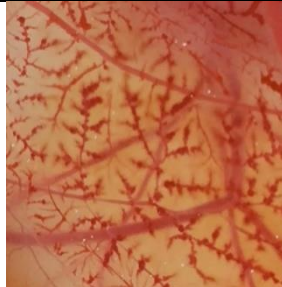
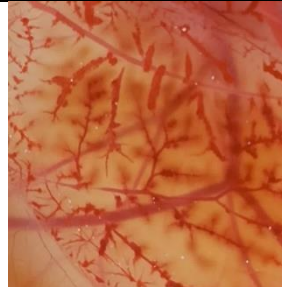
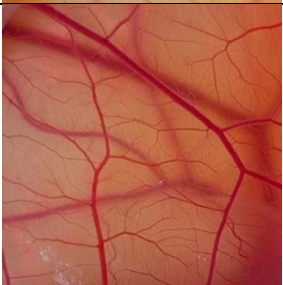
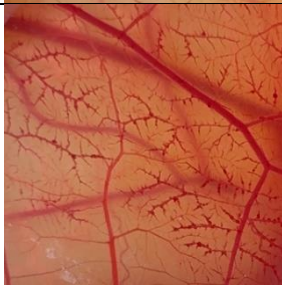
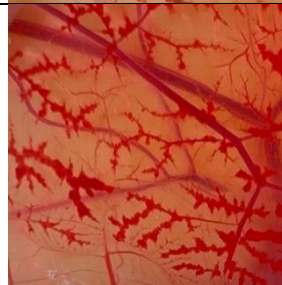
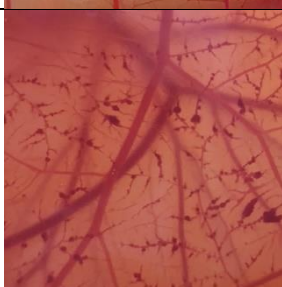
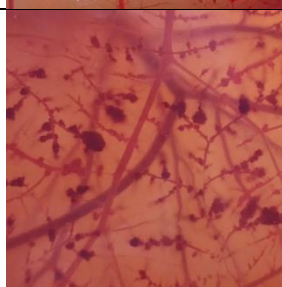
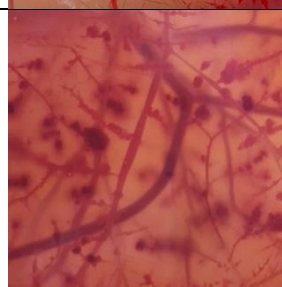
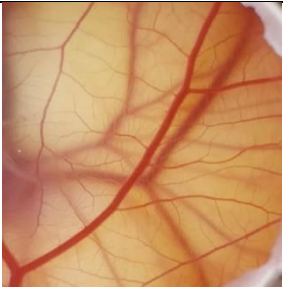
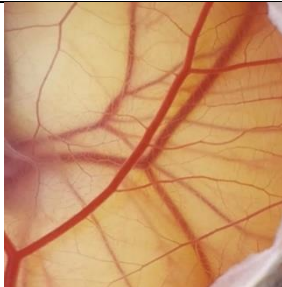
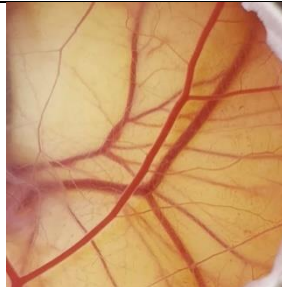
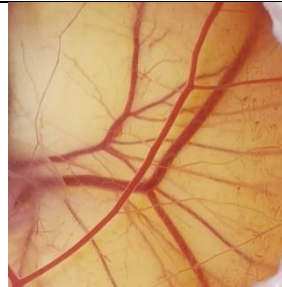
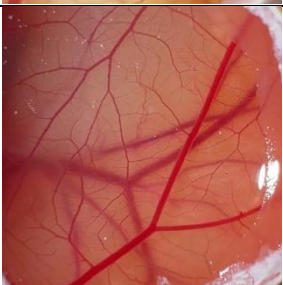
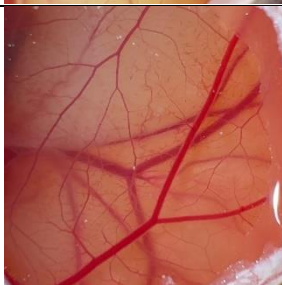
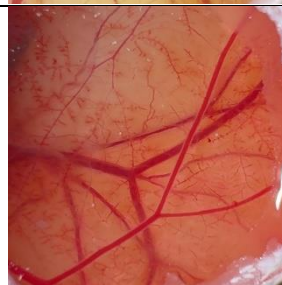
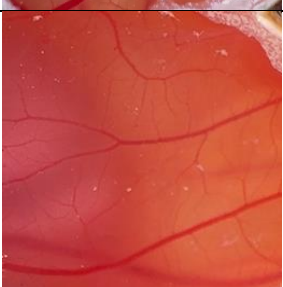
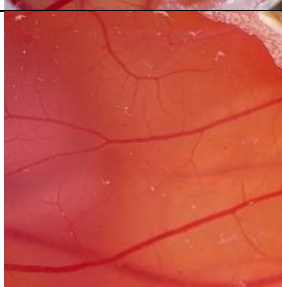
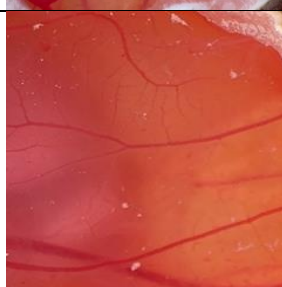
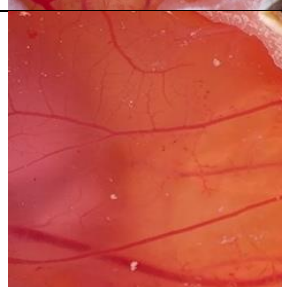
У ході дослідження із використанням методу HET-CAM було оцінено потенційну подразнювальну дію приготованого гелю на основі ДМСО, PLGA та дезлоратадину у співвідношенні 86%:10%:4%, який формує імплант *in situ*, на хоріоалантоїсній мембрані курячого ембріона. Фотофіксацію змін на хоріоалантоїсній мембрані курячого ембріону після додавання зразка гелю, а також зразків позитивного і негативного контролю наведено у таблиці 4.3.

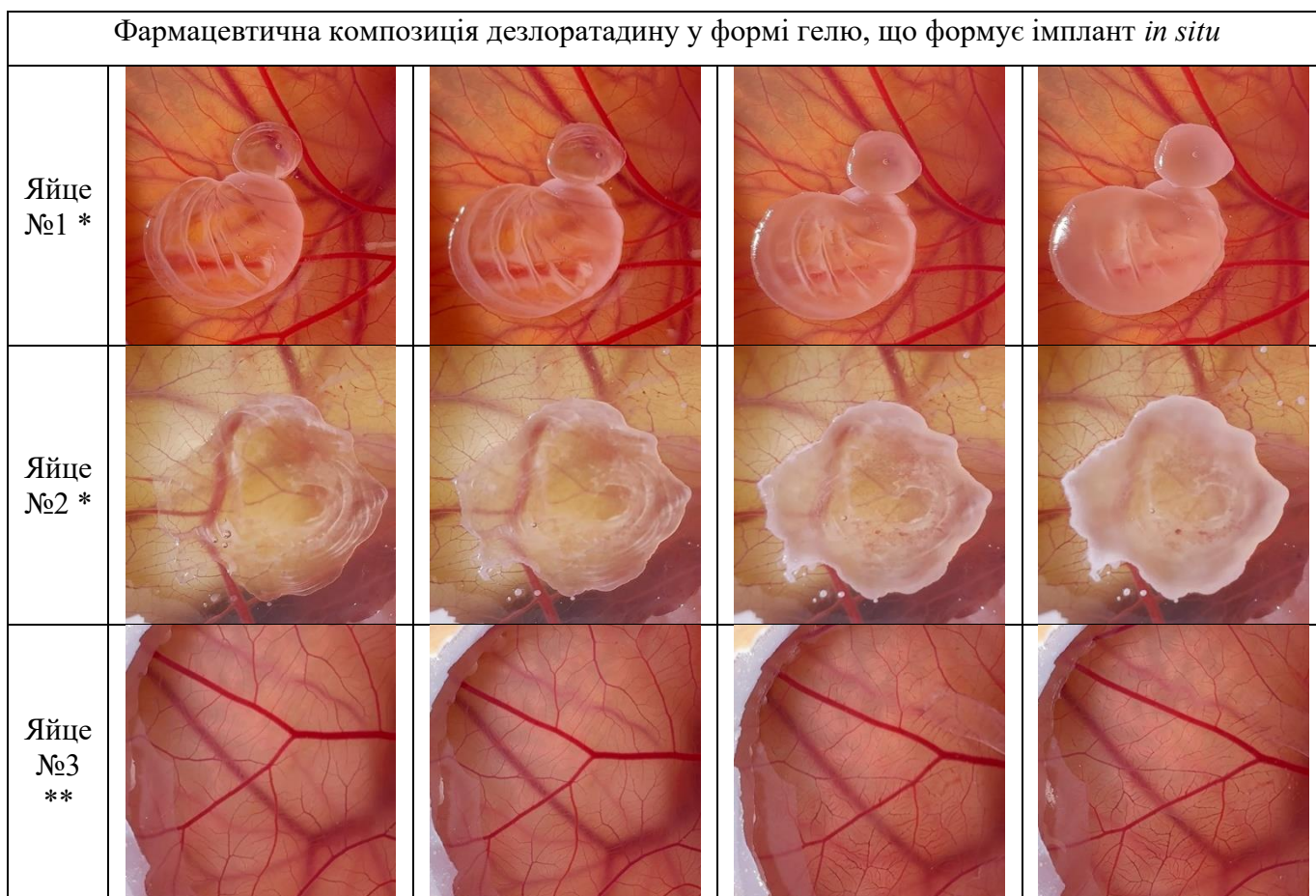
Таблиця 4.3 – Фотофіксація змін на хоріоалантоїсній мембрані курячого ембріону

| Зразок                           | До експозиції                                                                       | Експозиція                                                                          |                                                                                      |                                                                                       |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|                                  |                                                                                     | 30 с                                                                                | 120 с                                                                                | 300 с                                                                                 |
| Негативний контроль (0,9 % NaCl) |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |                                                                                       |
| Яйце №1                          |  |  |  |  |
| Яйце №2                          |  |  |  |  |
| Яйце №3                          |  |  |  |  |



Продовження таблиці 4.3

| Позитивний контроль (0,1М NaOH)               |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |                                                                                       |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Яйце №1                                       |    |    |    |    |
| Яйце №2                                       |    |    |    |    |
| Яйце №3                                       |   |   |   |   |
| Позитивний контроль (1% лаурилсульфат натрію) |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |                                                                                       |
| Яйце №1                                       |  |  |  |  |
| Яйце №2                                       |  |  |  |  |
| Яйце №3                                       |  |  |  |  |



\* З сформованим імплантом у місці введення

\*\* З видаленим імплантом після формування через певні проміжки часу

Після введення гелю на основі PLGA із вмістом дезлоратадину та ДМСО на поверхню хоріоалантоїсної мембрани яєць №1 та №2, спостерігалось утворення структурованого імпланту у місці нанесення, що відбулося за рахунок дифузії розчинника. Можна відзначити незначну реакцію тканин у перший проміжок часу, однак загалом відсутні ознаки подразнення: не зафіксовано кровотечі, лізису чи коагуляції судин у перший проміжок часу. У яйці №3 після видалення імпланту через зазначенні проміжки часу (виконано для детальнішої оцінки залишкової подразнювальної дії після видалення імпланту) мембрана виглядає візуально інтактною, без видимих пошкоджень або залишкових слідів подразнення. У яйцях №2 і №3 через 120 секунд та яйці №1 через 300 секунд спостерігали геморагію, що може свідчити про відстрочену незначну подразнювальну реакцію при більш тривалому контакті з мембраною. Ознаки подразнювальної дії для досліджуваного зразка та контрольних зразків у балах



наведено у таблиці 4.4, а визначені категорії ризику за подразнювальним потенціалом – у таблиці 4.5.

Таблиця 4.4 – Ознаки подразнюючої дії (бали)

| Яйце/Ефект                                                                            | Лізис |       |       | Геморагія |       |       | Коагуляція |       |       | Загальний бал |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-----------|-------|-------|------------|-------|-------|---------------|
|                                                                                       | 30 с  | 120 с | 300 с | 30 с      | 120 с | 300 с | 30 с       | 120 с | 300 с |               |
| Негативний контроль (0,9 % NaCl)                                                      |       |       |       |           |       |       |            |       |       |               |
| Яйце №1                                                                               | -     | -     | -     | -         | -     | -     | -          | -     | -     | 0             |
| Яйце №2                                                                               | -     | -     | -     | -         | -     | -     | -          | -     | -     | 0             |
| Яйце №3                                                                               | -     | -     | -     | -         | -     | -     | -          | -     | -     | 0             |
| Позитивний контроль (0,1М NaOH)                                                       |       |       |       |           |       |       |            |       |       |               |
| Яйце №1                                                                               | -     | 3     | -     | 7         | -     | -     | -          | -     | 5     | 15            |
| Яйце №2                                                                               | 5     | -     | -     | 7         | -     | -     | -          | -     | 5     | 17            |
| Яйце №3                                                                               | -     | 3     | -     | 7         | -     | -     | -          | -     | -     | 10            |
| Позитивний контроль (1% Лаурилсульфат натрію)                                         |       |       |       |           |       |       |            |       |       |               |
| Яйце №1                                                                               | -     | 3     | -     | 7         | -     | -     | -          | -     | 5     | 15            |
| Яйце №2                                                                               | 5     | -     | -     | 7         | -     | -     | -          | -     | -     | 12            |
| Яйце №3                                                                               | 5     | -     | -     | -         | 5     | -     | -          | -     | -     | 10            |
| Фармацевтична композиція дезлоратадину у формі гелю, що формує імплант <i>in situ</i> |       |       |       |           |       |       |            |       |       |               |
| Яйце №1                                                                               | -     | -     | -     | -         | -     | 3     | -          | -     | -     | 3             |
| Яйце №2                                                                               | -     | -     | -     | -         | 5     | -     | -          | -     | -     | 5             |
| Яйце №3                                                                               | -     | -     | 1     | -         | 5     | -     | -          | -     | -     | 6             |

Таблиця 4.5 – Категорії ризику за подразнювальним потенціалом

| Зразки                                                                                | Середній бал | Категорія ризику подразнювальної дії |
|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------|
| Негативний контроль (0,9 % NaCl)                                                      | 0            | Відсутня подразнювальна дія          |
| Позитивний контроль (0,1M NaOH)                                                       | 14,0         | Сильна подразнювальна дія            |
| Позитивний контроль (1% лаурилсульфат натрію)                                         | 12,3         | Сильна подразнювальна дія            |
| Фармацевтична композиція дезлоратадину у формі гелю, що формує імплант <i>in situ</i> | 4,7          | Слабка подразнювальна дія            |

Таким чином, фармацевтична композиція дезлоратадину на основі PLGA у формі гелю, що формує імплант *in situ*, виявляє слабку подразнювальну дію, що класифікується як безпечна відповідно до критеріїв HET-CAM тесту. Отримані результати підтверджують біосумісність та вказують доцільність використання розробленої композиції для застосування без ризику сильного подразнення тканин після ін'єкційного введення.

#### 4.7 Результати досліджень стабільності розробленої антигістамінної фармацевтичної композиції на основі PLGA у формі гелю

Розроблену фармацевтичну композицію у формі гелю зі складом диметилсульфоксид: PLGA: дезлоратадин у співвідношенні 86%:10%:4% досліджували в умовах зберігання за трьох температурних режимів ( $4,0 \pm 0,5$  °C,  $25,0 \pm 0,5$  °C та  $40,0 \pm 0,5$  °C) протягом 3 місяців. Оцінювали зміни зовнішнього вигляду, наявність ознак фазового розшарування або осадження, а також кількісний вміст активного фармацевтичного інгредієнта. Згідно отриманих результатів дослідження, наведених у таблиці 4.6, встановлено, що вміст дезлоратадину залишався сталим протягом усього періоду зберігання, адже виявлені відхилення не були статистично значущими.

Таблиця 4.6 – Результати дослідження стабільності фармацевтичної композиції у формі гелю на основі дезлоратадину, PLGA та ДМСО (86%:10%:4%) впродовж зберігання протягом 3 місяців за різних температур

| Час       | Вміст АФІ, %      |                   |                  | Зміна кольору | Здатність до формування імпланту <i>in situ</i> |
|-----------|-------------------|-------------------|------------------|---------------|-------------------------------------------------|
|           | $40,0 \pm 0,5$ °C | $25,0 \pm 0,5$ °C | $4,0 \pm 0,5$ °C |               |                                                 |
| 0 місяців | $98,23 \pm 1,45$  | $98,56 \pm 1,13$  | $98,76 \pm 1,12$ | —             | +                                               |
| 1 місяць  | $97,40 \pm 1,75$  | $97,89 \pm 1,48$  | $98,04 \pm 1,27$ | —             | +                                               |
| 3 місяці  | $96,75 \pm 1,24$  | $97,62 \pm 1,08$  | $97,77 \pm 1,30$ | —             | +                                               |

У процесі візуального моніторингу змін зовнішнього вигляду протягом зберігання не виявлено зміни кольору композиції. Ознаки осадження або фазового розшарування також не спостерігалися. Отримані результати підтверджують фізико-хімічну стабільність досліджуваної композиції, що є важливою передумовою для її подальшого фармацевтичного застосування як лікарської форми з пролонгованим вивільненням активного фармацевтичного інгредієнта.

#### **4.8 Розробка лабораторної технології отримання фармацевтичної композиції дезлоратадину на основі PLGA у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ* та забезпечує пролонговане вивільнення антигістамінного АФІ**

Розроблено лабораторно-технологічний процес виготовлення фармацевтичної композиції пролонгованої дії на основі дезлоратадину, ДМСО та полімерного носія PLGA (50:50) у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ*.

Для візуалізації технологічного процесу розроблена технологічна схема, яка наведена на рисунку 4.9.

На даній схемі відображено:

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

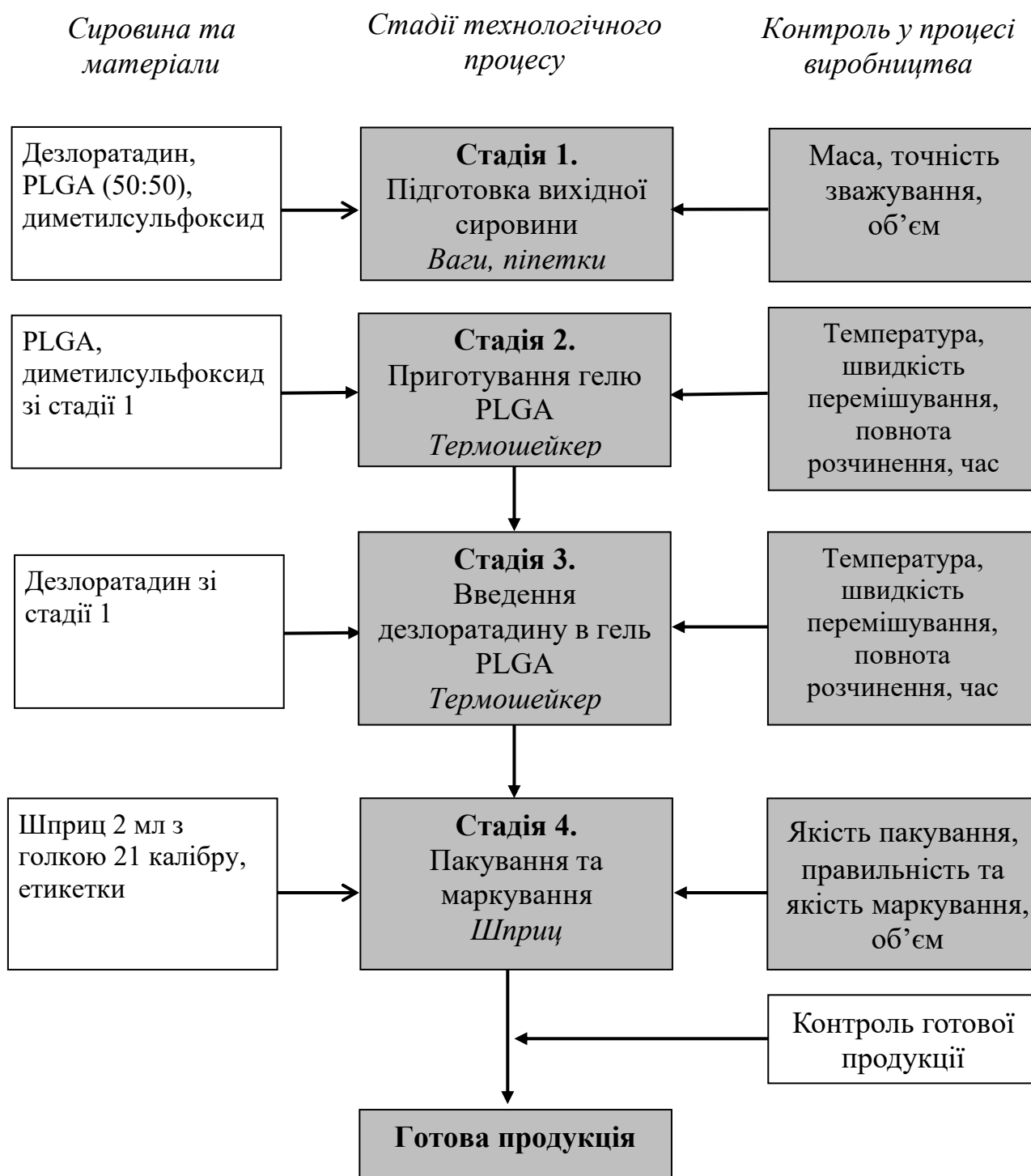


Рисунок 4.9 – Технологічна схема лабораторного процесу виготовлення фармацевтичної композиції дезлоратадину на основі PLGA у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ*

Згідно з розробленою технологічною схемою запропонований лабораторний технологічний процес складається із чотирьох стадій, кожна із яких описана нижче.

*Стадія 1. Підготовка вихідної сировини.* Проводиться зважування компонентів відповідно до кількості, визначеної за рецептурою. Після кожного зважування сировини здійснюється очищення аналітичних ваг. Відміряється відповідний об'єм розчинника диметилсульфоксиду за допомогою піпеток [137].

*Стадія 2. Приготування гелю PLGA.* На даній стадії лабораторного технологічного процесу полімерний носій PLGA розчиняють у диметилсульфоксиді, використовуючи термошейкер для постійного перемішування та підтримки температури 50 °С. Суміш перемішується до повного розчинення полімеру у розчиннику. Контролюються такі показники, як температура, швидкість перемішування, повнота розчинення та час [137].

*Стадія 3. Введення дезлоратадину в гель PLGA.* В отриманий розчин PLGA поступово вводять необхідну кількість дезлоратадину при постійному перемішуванні та підтримці температури 50°C на термошейкері. Перемішування відбувається до отримання однорідного в'язкого гелю. При цьому контролюють температуру процесу, швидкість перемішування, час та повноту розчинення дезлоратадину [137].

*Стадія 4. Пакування та маркування.* Шприци по 2 мл з голкою 21 калібру наповнюють отриманою гелеподібною фармацевтичною композицією дезлоратадину на основі PLGA. Кожний шприц маркується етикетками, на яких вказані назва, концентрація АФІ та полімеру, розчинник і дата виготовлення. Критичними параметрами, що контролюються, є якість пакування та правильність маркування [137].

*Контроль готової продукції.* На завершальному етапі в лабораторних умовах обов'язково проводиться візуальний контроль готової продукції з метою виявлення можливих механічних включень, оцінки однорідності гелевої

системи, а також для підтвердження відсутності ознак фазового розшарування чи помутніння [137].

Розроблена фармацевтична композиція є перспективною для використання з метою розширення технологічної бази створення нових лікарських форм дезлоратадину пролонгованої дії, які забезпечать ефективну тривалу фармакотерапію сезонних і хронічних алергічних захворювань та сприятимуть покращенню комплаєнсу пацієнтів [137].

#### **Висновки до розділу 4**

Розроблено лабораторні зразки фармацевтичних композицій у формі гелю на основі PLGA (50:50), дезлоратадину і різними розчинниками та встановлено, що використання диметилсульфоксиду у складі фармацевтичних композицій забезпечує формування структурованих імплантів після ін'єкційного введення у буферне середовище з  $\text{pH}=7,4$ . Натомість застосування етилацетату та 2-піролідону як розчинників не призводить до належного формування імплантів.

Встановлено, що збільшення концентрації полімеру у складі розроблених гелевих композицій призводить до формування більш компактної однорідної структури депо, що забезпечує покращення механічних властивостей сформованого імпланту. Однак, при цьому спостерігається підвищення в'язкості розробленого гелю, що може негативно вплинути на легкість його введення через голку шприці.

Встановлено, що розроблені на основі PLGA (50:50) та ДМСО антигістамінні фармацевтичні композиції у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ*, забезпечують контрольоване пролонговане вивільнення дезлоратадину протягом 85 днів у буферному середовищі  $\text{pH}=7,4$ .

Підтверджено успішне включення дезлоратадину у полімерну матрицю PLGA (50:50) у складі сформованої фармацевтичної композиції у формі імпланту за допомогою методу інфрачервоної спектроскопії з Фур'є перетворенням та диференціальної скануючої калориметрії.

Встановлено, що розроблена антигістамінна фармацевтична композиція у формі гелю на основі ДМСО:PLGA:дезлоратадину (86%:10%:4%), яка здатна формувати *in situ* імплант при ін'єкційному введенні, має слабку подразнювальну дію за рахунок вмісту органічного розчинника, що підтверджено результатами отриманими з використанням HET-CAM тесту.

Доведено, що розроблена фармацевтична композиція у формі гелю зі складом ДМСО: PLGA: дезлоратадин (86%:10%:4%) характеризується фізико-хімічною стабільністю при зберіганні за трьох температурних умов ( $4,0 \pm 0,5$  °C,  $25,0 \pm 0,5$  °C,  $40,0 \pm 0,5$  °C) протягом 3 місяців.

Розроблено лабораторну технологічну схему та описано процес виготовлення фармацевтичної композиції на основі дезлоратадину та полімерного носія PLGA (50:50) у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ* та забезпечує пролонговане вивільнення антигістамінного АФІ.

Результати досліджень, на які є посилання у даному розділі, наведено в таких публікаціях: [137].

## 5 ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВИГОТОВЛЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ З КОНТРОЛЬОВАНИМ ТА ПРОЛОНГОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ ДЕЗЛОРАТАДИНУ НА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВАХ

### 5.1 Опис та розробка фармацевтичної композиції дезлоратадину пролонгованої дії

Розробка фармацевтичної композиції дезлоратадину у формі гелю на основі PLGA, що формує при ін'єкційному введенні імплант *in situ*, є перспективним напрямом для створення антигістамінних лікарських засобів із пролонгованою дією. Вибір гелевої форми забезпечує зручність введення, контрольоване вивільнення АФІ та значне зменшення частоти дозувань, що покращує терапевтичний результат та якість життя пацієнтів.

Оскільки запропонована фармацевтична композиція є гелевою формою, яка вводиться ін'єкційно підшкірно, то технологічний процес її отримання повинен бути ретельно розроблений та контрольований з урахуванням вимог до якості, стабільності та терапевтичної ефективності готового лікарського засобу. Особливості призначення гелю для ін'єкційного підшкірного введення зумовлюють необхідність забезпечення мікробіологічної чистоти та стерильності продукту.

Враховуючи відсутність можливості термічної стерилізації вже сформованого гелю без ризику порушення його фізико-хімічних властивостей, технологія повинна передбачати виготовлення гелю в умовах асептичного виробництва відповідно у класі чистоти А згідно з вимогами Good Manufacturing Practice (GMP).

Таким чином, забезпечення належного мікробіологічного контролю, стабільності структури гелю та збереження його функціональних властивостей потребує застосування високотехнологічного обладнання на всіх етапах розробки та виробництва лікарської форми.



Для наочного подання ключових аспектів фармацевтичної композиції дезлоратадину пролонгованої дії, можна представити основні її характеристики у вигляді таблиці (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Характеристика фармацевтичної композиції дезлоратадину на основі PLGA з пролонгованою дією

| Характеристика                     | Опис                                                                                                                                       |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Назва                              | Дезолонг, гель для ін'єкційного підшкірного введення 40 мг №1                                                                              |
| Код АТС                            | R06AX27                                                                                                                                    |
| Форма випуску                      | Гель для ін'єкційного введення, який формує імплант <i>in situ</i> . Гель міститься у шприц-аплікаторі об'ємом 1 мл із захисним механізмом |
| Діюча речовина                     | Дезлоратадин 40 мг                                                                                                                         |
| Допоміжні речовини                 | Полілактид-ко-гліколід у співвідношенні мономерів 50:50, диметилсульфоксид.                                                                |
| Фармакотерапевтична група          | Антигістамінні засоби для системного застосування                                                                                          |
| Основні фізико-хімічні властивості | Прозорий або злегка жовтуватий гель; після ін'єкції формує твердий або напівтвердий імплант у місці введення                               |
| Шлях введення                      | Ін'єкційний (підшкірно)                                                                                                                    |

Для розробленого лікарського засобу у формі гелю на основі PLGA, що формує при ін'єкційному введенні імплант *in situ*, у якості оптимального первинного пакування запропоновано шприци, що відразу наповнені гелем. Відразу наповнені шприци забезпечують точне дозування, знижують ризик інфекцій, економлять час медперсоналу, спрощують логістику та зменшують втрати препарату, вони зручні у використанні та гарантують стерильність. В

останні роки збільшується тенденція використання безпечних шприців – медичних шприців, які мають спеціальні механізми або конструкцію, що знижують ризик випадкового уколу голкою після використання та запобігають повторному використанню, зменшуючи ймовірність передачі інфекційних захворювань (таких як ВІЛ, гепатити В і С).

Захисний шприц Gx InnoSafe® від Gerresheimer – це одноразовий шприц із вбудованим пасивним механізмом безпеки, який автоматично блокує голку після використання без додаткових дій користувача. Виготовлений з прозорого скла Gx RTF® з інтегрованою гнучкою захисною оболонкою голки. Після використання голка надійно захищена та відсутня можливість повторної ін'єкції. Об'єм шприца становить 1 мл. Це сучасне рішення, яке підвищує безпеку та ефективність медичної допомоги [188].

Шприци Gx InnoSafe® постачаються у контейнерах-лотках на 100 шт., які герметично запаковані та стерилізовані газоподібним етиленоксидом (EtO). Шприци з інтегрованою системою безпеки можна заповнювати на існуючих лініях розливу без додаткових етапів підготовки та складання. Конструкція захисного механізму запобігає випадковому активуванню запобіжного шприца під час наповнення, пакування та транспортування. Гнучкий кожух голки системи безпеки доступний з усіх звичайних еластомерів, що використовуються у фармацевтичній практиці [188].

Корпус шприца повністю прозорий, що дозволяє оптимально бачити та перевіряти об'єм введеного лікарського засобу. Під час видалення безпечного шприца з місця ін'єкції система автоматично забезпечує постійне блокування безпечного механізму. Таким чином, голка безпечного шприца надійно закрита, і повторне використання шприца виключається [188].

Після надання основних характеристик фармацевтичної композиції дезлоратадину пролонгованої дії, важливим наступним етапом є розробка технологічної схеми виробництва цього лікарського засобу.

## **5.2 Розробка технологічної схеми виготовлення фармацевтичної композиції дезлоратадину на основі PLGA у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ***

З метою раціоналізації виробничого процесу та створення оптимальних режимів роботи на фармацевтичному підприємстві складається технологічна схема, яка дозволяє наочно представити постадійне виробництво лікарського засобу [189]. Тому для візуалізації технологічного процесу в промислових умовах розроблена технологічна схема виробництва фармацевтичної композиції дезлоратадину на основі PLGA у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ* (Рис. 5.1).

На даній схемі відображено:

- послідовність стадій процесу із позначенням тих, які є критичними;
- вихідна сировина, проміжні продукти та матеріали;
- параметри, які контролюються на кожній із стадій.

Згідно розробленої технологічної схеми запропонований технологічний процес складається з семи стадій:

1. Підготовка вихідної сировини;
2. Приготування гелю PLGA;
3. Введення дезлоратадину в гель PLGA;
4. Стерилізаційна фільтрація гелю;
5. Фасування та маркування;
6. Пакування та маркування;
7. Групове пакування.

Критичними для процесу є стадії підготовка вихідної сировини, приготування гелю PLGA, введення дезлоратадину в гель PLGA, та фасування у первинну упаковку. Щоб забезпечити випуск якісної продукції важливим аспектом є контроль якості проміжної та готової продукції.

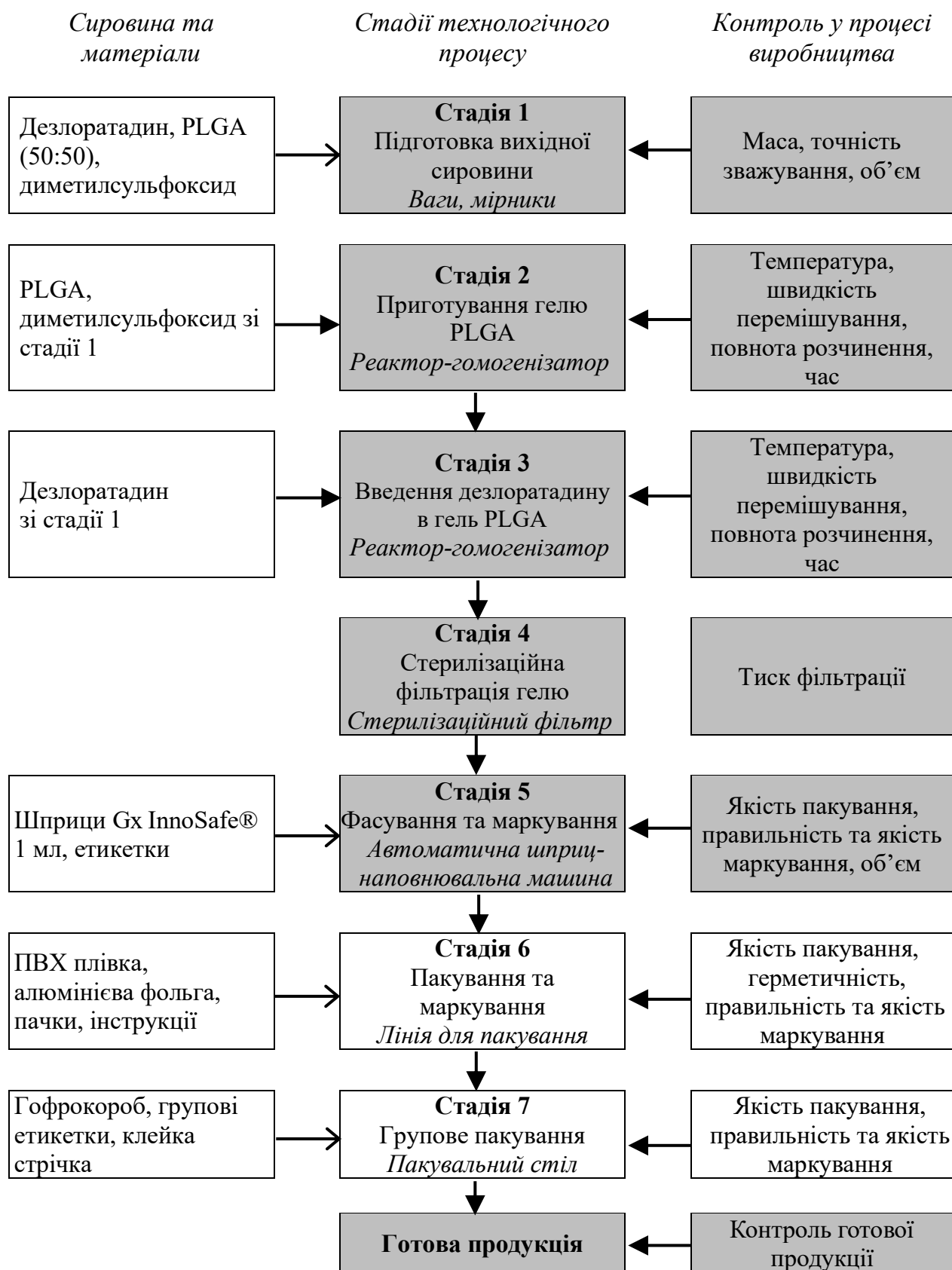


Рисунок 5.1 – Технологічна схема виготовлення фармацевтичної композиції дезлоратадину на основі PLGA у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ*

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

### **Стадія 1. Підготовка вихідної сировини**

Отриману сировину із карантинної зони зважують на вагах та помішають у спеціальні збірники. На збірники обов'язково наносять спеціальне маркування для ідентифікації продукції. Далі сформовані компоненти розміщують на візках і відправляють на наступну стадію.

### **Стадія 2. Приготування гелю PLGA**

В підготовлений реактор з паровою рубашкою завантажують PLGA та диметилсульфоксид зі стадії 1. Розчинення PLGA проводять при заданому режимі роботи мішалки з підігрівом для отримання однорідної маси (контроль візуальний).

### **Стадія 3. Введення дезлоратадину в гель PLGA**

Дезлоратадин зі стадії 1 поміщають у реактор з гелем PLGA. В реакторі здійснюється постійне перемішування фармацевтичної композиції та підтримується температури до повного розчинення АФІ та отримання однорідної маси у формі гелю.

### **Стадія 4. Стерилізаційна фільтрація гелю**

Отриманий гель проходить через стерилізаційний фільтр з мембранными картриджами з розміром пор 0,2 мкм для досягнення стерильності гелю. Після фільтрації та проведення контролю напівпродукту гель надходить на стадію фасування.

### **Стадія 5. Фасування та маркування.**

Фасування фармацевтичної композиції дезлоратадину на основі PLGA у формі гелю здійснюється за допомогою автоматичної шприц-наповнювальної машини. Фармацевтична композиція у формі гелю фасується у одноразові шприци Gx InnoSafe® із вбудованим пасивним механізмом безпеки. Після заповнення та плунжерування шприців вони дістаються з контейнера-лотка та наноситься маркування.

### **Стадія 6. Пакування та маркування.**

Шприци подаються на блістерно-картонажну лінію де відбувається спочатку пакування шприца у блістерну упаковку по 1 шприцу. Також в машину для пакування в пачки готують картонні пачки та інструкції-вкладиші. Пакування відбувається автоматично. Блістер з шприцом разом з інструкцією упаковують в пачку, після чого наносять на неї серійний номер та дату придатності.

### **Стадія 7. Групове пакування.**

Пачки зі стадії 5 автоматично подаються по лінії на пакувальний стіл, де пачки вручну пакують в групову коробку. Обов'язково проводять маркування груповою етикеткою і обклеювання пакувальною стрічкою.

По закінченню пакування продукцію відбирають для відділу контролю якості на аналіз готової продукції та відправляють продукцію у карантинну зону. Після отримання позитивного результату аналізу готову продукцію транспортують на склад.

## **5.3 Підбір основного обладнання технологічного процесу виготовлення гелю дезлоратадину для ін'єкційного введення.**

Під час виробництва гелю дезлоратадину, окрім основного запропонованого обладнання, використовується наступне, допоміжне: ваги електронні, збірники, мірники, пакувальний стіл.

Нижче наводиться опис та специфікація основного виробничого обладнання:

*Вакуумний реактор-змішувач з підйомною колоною UNIMIX SRC 1000 (EKATO, Німеччина)*

Вакуумний змішувач UNIMIX SRC часто використовується в косметичній та фармацевтичній промисловості для виробництва великого асортименту

продукції, від емульсій до гелів, забезпечуючи при цьому високий рівень якості та відповідає вимогам GMP [190].

UNIMIX SRC 1000 включає, серед іншого, такі компоненти:

*Мішалка EKATO PARAVISC* призначена для змішування речовин середньої і високої в'язкості. Забезпечує аксіально-радіальне перемішування з рівномірною циркуляцією по всьому об'єму. Ідеально підходить для виробництва гомогенних кремів, гелів, емульсій. Може працювати з гігієнічними ущільненнями та системою очищення на місці.

*Гомогенізатор EKATO S-JET* створює вакуумну зону зсуву, де диспергуються та емульгуються частинки. Високопродуктивний рециркуляційний гомогенізатор призначений для внутрішньої гомогенізації в резервуарі, а також для зовнішньої гомогенізації через лінію рециркуляції. Присутня додаткова функція – подача миючого розчину для системи очищення на місці.

*Вакуумна/напірна ємність* може витримувати надлишковий тиск до 2.5–3 бар і вакуум до -1 бар. Виготовлена з нержавіючої сталі AISI 316L з полірованими поверхнями (до  $Ra < 0.4$  мкм), яка придатна для виготовлення ін'єкційних гелів. Оснащена ревізійним люком, оглядовим склом, підйомною колонною для обслуговування.

*Система обігріву та охолодження* складається з подвійної сорочки. В якості теплоносія може використовуватись пар, гаряча вода, термопровідні олії. Програмований контроль температури в зоні перемішування  $\pm 0.5$  °C.

*Система очищення на місці* складається з статичних та обертових мийних головок. Промивка здійснюється з використанням мийних розчинів, води, пари. Повністю автоматизована [190].

Технічні характеристики реактора-змішувача UNIMIX SRC 1000 наведено в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2 – Технічні характеристики реактора-змішувача UNIMIX SRC 1000 [190]

|                                |                |
|--------------------------------|----------------|
| Об'єм заповнення, л            | 120-1000       |
| Вакуум, бар                    | -1             |
| Надлишковий тиск, бар          | До +3          |
| Температура, °C                | До +133        |
| Швидкість перемішування, об/хв | 5–50           |
| Габаритні розміри В×Ш×Д, мм    | 5200×2700×1340 |
| Вага, кг                       | 7800           |

*Стерилізаційний фільтр з картриджами Sartopore® 2 (Sartorius, Німеччина)*

Стерилізаційний фільтр складається з багатомісного корпусу картриджів для фільтрації рідких середовищ та стерилізуючих картриджем Sartopore® що застосовуються для стерилізації високов'язких середовищ.

Фільтротримач виготовлений з нержавіючої сталі AISI 316L, що забезпечує максимальну сумісність і стійкість до корозії. Повністю відповідає вимогам GMP. Поверхні, що контактують з продуктами електрополіровані до  $R_a < 0,5$  мкм. Матеріали прокладок відповідають класу VI вимог FDA і Фармакопеї США. Низькі втрати тиску завдяки конструкції з оптимізованою траєкторією потоку. Оптимальна конструкція фільтротримачів забезпечує можливість швидкого і якісного очищення, а також швидкого автоклавування і стерилізації цілком, включаючи прокладки. Максимальний робочий тиск 10 бар. Кількість картриджей становить 5 шт [191].

Стерилізуючі картриджі Sartopore® 2 призначені для фільтрації широкого спектра фармацевтичних і біотехнологічних розчинів. Мають унікальну гідрофільну гетерогенну подвійну мембрану з поліефірсульфону. Картриджі випускаються попередньо простерилізовані в автоклаві або  $\gamma$ -випромінюванням. Серед переваг можна відмітити: широкий діапазон хімічної сумісності, висока термостійкість, висока пропускна здатність, висока швидкість потоку.



Піддаються регенерації миттям гарячою водою і хімічними засобами в прямотоці. Стерилізація здійснюється в автоклаві для картриджей або текучою парою в лінії для картриджів. Картриджі розміром MaxiCaps 30" з площею фільтрації – 1,8 м<sup>2</sup> [191].

*Машина для заповнення шприців STERIFILL RS P2 з машиною для видалення шприців з лотків для подачі на лінію маркування D-NEST (IMA, Італія).*

Серія STERIFILL RS була спеціально розроблена для наповнення та закупорювання вкладених попередньо наповнених шприців. Різноманітні аспекти виробництва стерильних лікарських засобів, такі як забезпечення стерильності обладнання та захист контейнера й самого препарату від забруднення – роблять особливо важливим впровадження належного технологічного рішення. Серія STERIFILL RS була спеціально розроблена відповідно до вимог GMP та FDA для роботи в умовах ізоляційної технології або системи обмеженого доступу, а також у звичайних приміщеннях з ламінарною витяжною шафою [192].

У випадку з наповненням в'язких продуктів або при наявності бульбашок повітря під час дозування через особливості продукту, можна інтегрувати спеціальну вакуумну систему наповнення. Перед наповненням повітря відсмоктується, щоб продукт досяг дна контейнера, уникаючи утворення бульбашок повітря. Всі деталі, що контактують з продуктом, виготовлені з нержавіючої сталі марки SAE 316L. Використовуються перистальтичні або волюметричні насоси для точного дозування. Основні характеристики обладнання наведено в таблиці 5.3.

Таблиця 5.3 – Технічні характеристики машини для заповнення шприців STERIFILL RS P2 [192]

|                                |                          |
|--------------------------------|--------------------------|
| Продуктивність шприців, шт/год | До 4400                  |
| Розміри шприців, мл            | 0,5-20                   |
| Автоматизація                  | Повністю автоматизований |
| Вакуумну систему наповненн     | Так                      |
| Габаритні розміри В×Ш×Д, мм    | 2080×2560×1540           |

D-NEST – це компактна автоматична машина для видалення заповнених та плунжерованих готових до використання шприців з гнізд лотка для їх одностороннього переміщення до наступного обладнання, такого як машини для маркування [192]. На рисунку 5.2 представлено зовнішній вигляд обладнання STERIFILL RS P2 та D-NEST.



Рисунок 5.2 – Зовнішній вигляд обладнання STERIFILL RS P2 та D-NEST [192]

*Машина для маркування шприців MODULA 300 (ІМА, Італія).*

Станція маркування наносить самоклеючі етикетки плоскої конфігурації на шприци, які обертаються навколо своєї осі. Безщітковий двигун з енкодером синхронізує блок намотування етикеток і центральне карусель. На машині встановлено два датчики для перевірки нанесення етикетки. Для зчитування і перевірки даних можна легко встановити багато типів пристроїв для перевірки якості друку та систем камерного зору. Для прозорих етикеток також доступний ультразвуковий датчик [192].

Після завершення всіх операцій і перевірки всіх шприців за допомогою датчиків, машина направляє їх до станції вивантаження/відхилення. Хороші продукти виходять по одному конвеєру, готові до забирання подальшим обладнанням, а невідповідні шприци збираються в контейнер для відхилення. Відбракування відбувається у разі відсутності штока поршня або його неправильного положення, відсутності етикетки або неправильного друку [192]. Технічні характеристики машини для маркування шприців MODULA 300 наведено в таблиці 5.4.

Таблиця 5.4 – Технічні характеристики машини для маркування шприців MODULA 300 [192]

|                                |        |
|--------------------------------|--------|
| Продуктивність шприців, шт/год | До 300 |
| Розміри шприців, мл            | 0,5-20 |
| Встановлена потужність, кВт    | 6      |
| Стандартна напруга В/Гц        | 400/50 |
| Вага, кг                       | 1800   |

*Машина термоформування блістерів C260 з картонажною машиною DYNAMICA (ІМА, Італія).*

Компактна машини для глибокого термоформування здатна обробляти будь-які види продукції та лотків, що мають різні форми та розміри. Зв'язок між блістерною машиною та картонажним автоматом відіграє ключову роль у

забезпеченні ефективності виробництва, тому C260 може бути повністю інтегрована з картонажним автоматом DYNAMICA, що забезпечує широкий діапазон швидкості випуску, зберігаючи при цьому компактний та елегантний дизайн [192].

Поєднання системи попереднього нагрівання з процесом формування забезпечує рівномірну товщину плівки. Зона попереднього нагрівання та формування повністю доступна для технічного обслуговування, а всі кабелі та трубки приховані. Зона подачі спроектована для легкого очищення та огляду.

Завдяки використанню робототехнічних систем, застосованих у зоні подачі та формування, можна пакувати широкий асортимент продукції, в тому числі і шприци [192].

Технічні характеристики блістерно-картонажної лінії наведено в таблиці 5.5, зовнішній вигляд на рисунку 5.3.

Таблиця 5.5 – Технічні характеристики блістерно-картонажної лінії [192]

|                                                                    |            |
|--------------------------------------------------------------------|------------|
| Продуктивність блістерної машини,<br>шт шприців об'ємом 1 мл / год | до 400     |
| Глибина формування блістерів, мм                                   | 3-40       |
| Продуктивність картонажної машини, шт/хв                           | до 250     |
| Габаритні розміри В×Ш, мм                                          | 1670×10570 |

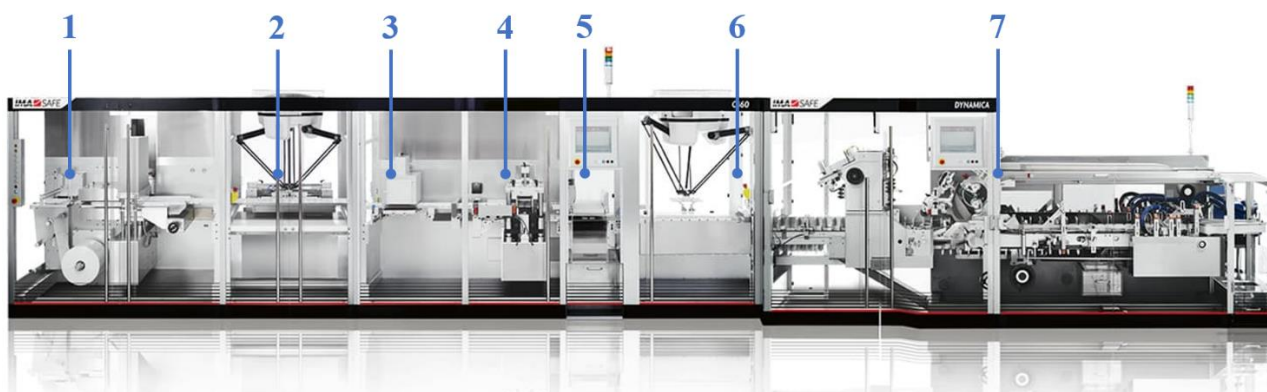


Рисунок 5.3 – Зовнішній вигляд блістерно-картонажної лінії: 1 Зона попереднього нагрівання та формування; 2 Зона подачі; 3 Контроль камерою наявності продукту; 4 Зона запаювання; 5 Зона різання; 6 Підключення до картонажної машини; 7 Картонажна машина DYNAMICA [192]

Усе вище описане обладнання підібрано згідно вимог належної виробничої практики і у промислових умовах потрібно розмістити його, обслуговувати та експлуатувати таким чином, щоб воно відповідало своєму призначенню.

#### **5.4 Аналіз ризиків для якості фармацевтичної композиції дезлоратадину на основі PLGA у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ*, при виробництві на фармацевтичних підприємствах**

На фармацевтичному підприємстві у процесі виробництва лікарських засобів можуть виникати ризики для якості, пов'язані з продуктом або процесом, котрі загрожують якості цільового продукту і, як наслідок, становити загрозу здоров'ю пацієнта. Захист пацієнта шляхом впровадження ефективної системи управління ризиками у системі якості та виробничому процесі має першочергове значення для фармацевтичній промисловості. Необхідно, щоб якість продукту підтримувалась протягом усього життєвого циклу продукту. Впровадження даної системи управління доповнює вимоги GMP та дозволяє досягти основних цілей:

- забезпечення якості продукції, що задовольнить потреби пацієнтів, фахівців у сфері охорони здоров'я та регуляторних органів;
- встановлення та підтримання контрольованого стану шляхом розробки та використання ефективної системи моніторингу та контролю функціональних характеристик процесів та якості продукції;
- постійне поліпшення якості продукції оптимізація процесів, зменшення варіабельності, впровадження нововведень і підвищення ефективності фармацевтичної системи якості.

Управління ризиками якості є систематичним процесом та включає в себе загальну оцінку, контроль, інформування та перегляд ризиків для якості лікарського засобу протягом всього його життєвого циклу. Оцінка ризиків полягає у ідентифікації небезпеки та аналізуванні й оцінці ризиків, що пов'язані із цією небезпекою.

Ідентифікація ризику – це систематичний процес використання інформації для встановлення можливих небезпек або описування проблеми в контексті ризиків. Це допомагає встановити, які ризики та небезпеки можуть виникнути та розуміти наслідки, що можуть виникнути в результаті цих ризиків. Цей процес створює основу для подальших етапів управління ризиками в галузі якості.

Аналіз ризику – це процес оцінки ризику, який починається з ідентифікації небезпеки. Під час цього процесу проводиться дослідження, спрямоване на встановлення якісних та кількісних зв'язків між ймовірністю випадку та тяжкістю шкоди.

Оцінка ризику – це процес порівняння ризику, який було встановлено та проаналізовано, з заданими критеріями ризику [95].

У галузі широко використовуються два підходи до управління ризиками:

1. Упереджувальний – це підхід, що визначає області схильні до загроз, що може знизити ймовірні втрати, перш ніж вони відбудуться.
2. Реактивний – це підхід, що досліджує області впливу загроз, щоб визначити основну причину втрат і її контроль після того, як вона відбулась.

Одним із основних методів структурування системи управління ризиками є упорядкування даних у форматі діаграми Ішикави або діаграми «риб'ячої кістки». Її також називають діаграмою причин і наслідків, так як в ній представлені причинно-наслідкові фактори проблеми і їх кінцеві наслідки.

Розроблено причинно-наслідкову діаграму Ішикави оцінки ризиків для якості фармацевтичної композиції дезлоратадину на основі PLGA (50:50) у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ* (рис. 5.4) відповідно до наступних чинних Настанов МОЗ України про лікарські засоби:

- Належна виробнича практика (GMP) [193],
- Фармацевтична розробка (ICH Q8) [194],
- Управління ризиками для якості (ICH Q9) [195]
- Фармацевтична система якості (ICH Q10) [196].

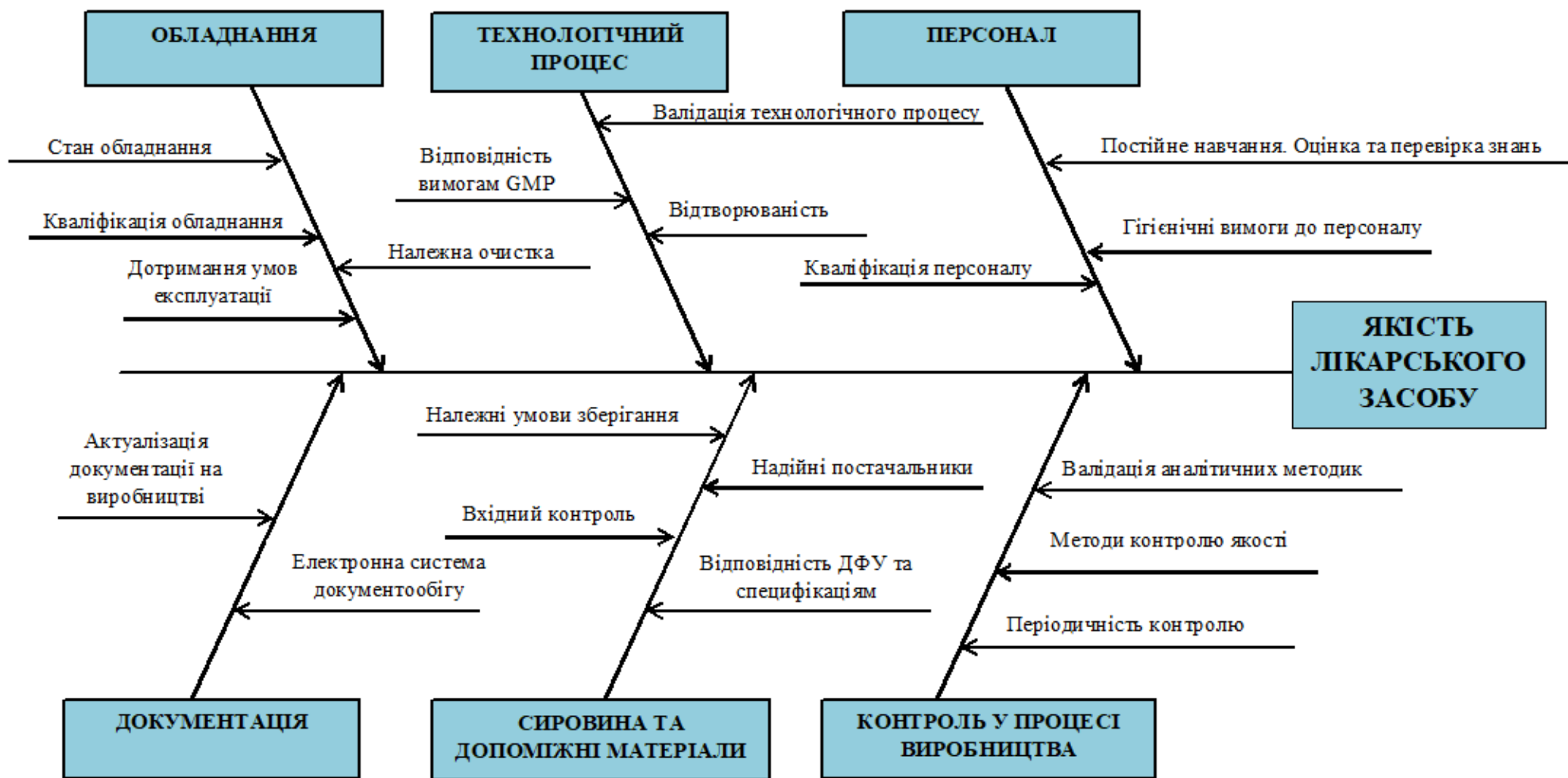


Рисунок 5.4 – Причинно-наслідкова діаграма Ішикави оцінки ризиків для якості фармацевтичної композиції дезлоратадину на основі PLGA (50:50) у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ*



Для мінімізації негативного впливу на якість продукції необхідно забезпечити відповідні умови:

1. Щодо сировини та матеріалів:

- обов'язково проводити належний вхідний контроль всієї сировини та матеріалів;
- обов'язково проводити візуальний контроль сировини та матеріалів на ділянці перед початком технологічної стадії;
- використання сировини має регламентуватися протоколами виробництва серій та стандартними операційними процедурами;
- для запобігання переплутуванню сировини та матеріалів необхідно використовувати кольорові ідентифікаційні етикетки;
- зберігання сировини та матеріалів повинно відбуватися лише за відповідних умов у спеціально відведених приміщеннях.

2. Щодо персоналу:

- необхідну кількість персоналу для повноцінної та ефективної роботи підприємства;
- весь персонал повинен володіти відповідною кваліфікацією та мати практичні навички роботи;
- посадові обов'язки будь-якого співробітника не повинні становити навіть мінімальний ризик для якості.

3. Щодо приміщень:

- зведення до мінімуму ризику контамінації продукту від навколишнього середовища;
- забезпечення лише відповідної, професійної експлуатації та обслуговування приміщень;
- гарантування відповідного проектування, оснащення, устаткування та забезпечення санітарно-гігієнічних норм.

#### 4. Щодо обладнання:

- проектування, локалізація та обслуговування будь-якого обладнання має бути таким, щоб забезпечити відповідність його призначенню, а також мінімізувати ризик допущення помилки та виникнення контамінації.
- матеріали, з яких виготовлені частини обладнання, які безпосередньо контактують з продуктом мають бути інертними по відношенню до лікарських та допоміжних речовин, проміжної продукції, дезінфікуючих та миючих розчинів;
- несправне, зламане обладнання має підлягати своєчасному вилученню з ділянки;
- для забезпечення належної очистки обладнання, бажаним є наявність вбудованих систем очистки та стерилізації (CIP/SIP).

#### 5. Щодо технологічного процесу:

- будь-які дії та втручання мають здійснюватися у відповідності до стандартних операційних процедур або інструкцій;
- обов'язково необхідно протоколювати всі дії та втручання.

#### 6. Щодо документування:

- має бути розроблена розроблена система управління якістю, яка постійно вдосконалюється для адекватного та правдивого висвітлення інформації, а також, для гарантування цілісності даних;
- всі дії, які можуть будь-яким чином вплинути на якість продукції, мають бути зареєстровані;
- документи в межах системи управління якістю повинні підлягати регулярному перегляду та актуалізації.

## Висновки до розділу 5

Розроблено промислово-дослідну технологічну схему отримання фармацевтичної композиції на основі дезлоратадину та полімерного носія PLGA (50:50) у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ* та забезпечує пролонговане вивільнення антигістамінного АФІ.

Розроблено технологічний процес отримання фармацевтичної композиції на основі дезлоратадину та полімерного носія PLGA (50:50) у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ* і підібрано основне технологічне обладнання відповідно до вимог GMP.

Проведено аналіз ризиків для якості лікарського засобу при виробництві на сучасних фармацевтичних підприємствах і розроблено причинно-наслідкову діаграму Ішикави для визначення критичних точок процесу виробництва готової продукції.

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі вирішено важливу науково-технічну задачу розробки фармацевтичної композиції на основі біодеградуючого полімерного носія PLGA (50:50) з контрольованим та пролонгованим вивільненням антигістамінного активного фармацевтичного інгредієнта дезлоратадину, що сприятиме тривалій дії та покращенню фармакотерапії алергічних захворювань.

1. Проведено аналіз фармацевтичного ринку України та встановлено, що група антигістамінних засобів нараховує 196 торгівельних найменувань лікарських препаратів, серед яких лідерство належить препаратам на основі активного фармацевтичного інгредієнта дезлоратадину (23,5% від загальної кількості наявних на ринку антигістамінних препаратів). У результаті аналізу асортименту за лікарськими формами встановлено, що частка антигістамінних засобів у твердих лікарських формах становить 66,8 % від загальної кількості найменувань і найбільш поширеною є форма таблеток, вкритих оболонкою.

2. Вперше розроблено лабораторну технологію фармацевтичної композиції на основі дезлоратадину та полімерного носія PLGA (50:50) у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ* та забезпечує контрольоване і пролонговане вивільнення антигістамінного АФІ.

3. Вперше встановлено, що розроблені на основі PLGA (50:50) та диметилсульфоксиду антигістамінні фармацевтичні композиції у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ*, забезпечують контрольоване і пролонговане вивільнення дезлоратадину протягом 85 днів у буферному середовищі  $pH=7,4$ .

4. Встановлено, що використання диметилсульфоксиду як розчинника у фармацевтичних композиціях у формі гелю на основі PLGA (50:50) та дезлоратадину забезпечує формування структурованих імплантів після ін'єкційного введення у буферне середовище  $pH=7,4$ , у той час як застосування у складі етилацетату та 2-піролідону не призводить до належного формування імплантів.

5. Доведено успішне включення дезлоратадину до полімерної матриці PLGA (50:50) у складі *in situ* імплантів, а також наявність міжмолекулярної взаємодії за рахунок утворення водневих зв'язків між АФІ та полімером, що підтверджено із використанням методів інфрачервоної спектроскопії з Фур'є-перетворенням та диференціальної скануючої калориметрії.

6. Вперше доведено, що антигістамінна фармацевтична композиція у формі гелю на основі ДМСО: PLGA: дезлоратадину у відсотковому співвідношенні 86:10:4 відповідно, яка при підшкірному ін'єкційному введенні формує імплант *in situ*, має слабку подразнювальну дію, що підтверджено результатами, отриманими із використанням HET-CAM тесту.

7. Доведено, що розроблена фармацевтична композиція у формі гелю зі складом ДМСО:PLGA:дезлоратадин (86%:10%:4%) характеризується фізико-хімічною стабільністю при зберіганні за трьох температурних режимів ( $4\pm0,5$  °C,  $25,0\pm0,5$  °C,  $40,0\pm0,5$  °C) протягом 3 місяців.

8. Розроблено технологічні аспекти виготовлення фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням дезлоратадину на фармацевтичних підприємствах, підібрано основне технологічне обладнання, виконано аналіз ризиків для якості на основі запропонованої діаграми Ішикави.

9. Вперше встановлено, що антигістамінний АФІ дезлоратадин, на відміну від лоратадину, є дозозалежним інгібітором 15-ліпоксигенази ( $IC_{50}=287,91\pm29,02$  мкМ), що підтверджує його протизапальні властивості. Цей результат відкриває можливості для перегляду підходів до фармакотерапії у пацієнтів літнього та старечого віку, які страждають на алергічні та хронічні запальні захворювання.

10. Доведено, що як лоратадин, так і дезлоратадин є дозозалежними інгібіторами ферменту бутирилхолінестерази. Обидва антигістамінних АФІ інгібують бутирилхолінестеразу за змішаним типом. Встановлено, що для лоратадину  $IC_{50}$  становить  $117,78\pm10,01$  мкМ, а для дезлоратадину –  $131,40\pm13,03$  мкМ. Даний ефект відкриває нові перспективи для клінічних досліджень щодо можливих механізмів пролонгації ефекту міорелаксантів і

місцевоанестезуючих засобів при їх використанні в комбінації з антигістамінними сполуками.

11. Вперше встановлено, що лоратадин та дезлоратадин у хімічній системі автоокиснення адреналіну достовірно виявляють прооксидантні властивості, стимулюючи утворення супероксидних радикалів залежно від їхньої концентрації у системі. Однак, лоратадин має більш виражену прооксидантну активність, ніж дезлоратадин. Зокрема, при концентрації 100 мкМ лоратадин збільшує швидкість автоокиснення адреналіну у 1,71 раза, а дезлоратадин у цій концентрації – у 1,31 раза.

12. Вперше доведено, що антигістамінний АФІ дезлоратадин ефективно інгібує окиснення дофаміну у модельній хімічній системі *in vitro* та демонструє концентраційно залежну антиоксидантну активність. При концентрації 200 мкМ дезлоратадин зменшує швидкість окиснення дофаміну в 1,65 раза. Натомість лоратадин у цій системі виявляє прооксидантну активність – в концентрації 100 мкМ у системі він підвищує швидкість окиснення дофаміну у 1,86 раза.

13. Результати досліджень плеiotропних властивостей антигістамінних АФІ лоратадину та дезлоратадину свідчать про можливість розширення їхнього фармакологічного профілю та забезпечують наукову основу для подальших розвідок щодо використання у комбінованих схемах лікування різних захворювань.

## ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ

1. Gutowska-Ślesik, J., Samoliński, B., & Krzych-Falta, E. (2023). The increase in allergic conditions based on a review of literature. *Postepy dermatologii i alergologii*, 40(1), 1–7. <https://doi.org/10.5114/ada.2022.119009>
2. Edwards-Salmon, S. E., Padmanabhan, S. L., Kuruvilla, M., & Levy, J. M. (2022). Increasing prevalence of allergic disease and its impact on current practice. *Current Otorhinolaryngology Reports*, 10(3), 278–284. <https://doi.org/10.1007/s40136-022-00406-5>
3. Aldakheel F. M. (2021). Allergic Diseases: A Comprehensive Review on Risk Factors, Immunological Mechanisms, Link with COVID-19, Potential Treatments, and Role of Allergen Bioinformatics. *International journal of environmental research and public health*, 18(22), 12105. <https://doi.org/10.3390/ijerph182212105>
4. Knyziak-Mędrzycka, I., Majsiak, E., & Cukrowska, B. (2023). Allergic March in Children: The Significance of Precision Allergy Molecular Diagnosis (PAMD@) in Predicting Atopy Development and Planning Allergen-Specific Immunotherapy. *Nutrients*, 15(4), 978. <https://doi.org/10.3390/nu15040978>
5. Mrkić Kobal, I., Plavec, D., Vlašić Lončarić, Ž., Jerković, I., & Turkalj, M. (2023). Atopic March or Atopic Multimorbidity-Overview of Current Research. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 60(1), 21. <https://doi.org/10.3390/medicina60010021>
6. Wheatley, L. M., & Togias, A. (2015). Clinical practice. Allergic rhinitis. *The New England journal of medicine*, 372(5), 456–463. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1412282>
7. Hamid, Q., & Tulic, M. (2009). Immunobiology of asthma. *Annual review of physiology*, 71, 489–507. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.010908.163200>
8. Sicherer, S. H., & Sampson, H. A. (2010). Food allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 125(2 Suppl 2), S116–S125. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.08.028>
9. Incorvaia, C., Frati, F., Verna, N., D'Alò, S., Motolese, A., & Pucci, S. (2008). Allergy and the skin. *Clinical and experimental immunology*, 153 Suppl 1(Suppl 1), 27–29. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2008.03718.x>

10. Khan, D. A., & Solensky, R. (2010). Drug allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 125 (2 Suppl 2), S126–S137. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.028>
11. Lee, H., Halverson, S., & Mackey, R. (2016). Insect Allergy. *Primary care*, 43(3), 417–431. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2016.04.010>
12. Wang, J., Zhou, Y., Zhang, H., Hu, L., Liu, J., Wang, L., Wang, T., Zhang, H., Cong, L., & Wang, Q. (2023). Pathogenesis of allergic diseases and implications for therapeutic interventions. *Signal transduction and targeted therapy*, 8(1), 138. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01344-4>
13. Holgate, S. T., & Polosa, R. (2008). Treatment strategies for allergy and asthma. *Nature reviews. Immunology*, 8(3), 218–230. <https://doi.org/10.1038/nri2262>
14. Galli, S. J., Tsai, M., & Piliponsky, A. M. (2008). The development of allergic inflammation. *Nature*, 454(7203), 445–454. <https://doi.org/10.1038/nature07204>
15. Broide D. H. (2001). Molecular and cellular mechanisms of allergic disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 108(2 Suppl), S65–S71. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.116436>
16. Ezechukwu, H. C., Adegboye, O. A., Okunowo, W. O., & Emeto, T. I. (2023). Targeting IgE and Th2-Cytokines in Allergy: Brief Updates on Monoclonal Antibodies and Antibody Gene Therapy. *Allergies*, 3(2), 90-104. <https://doi.org/10.3390/allergies3020007>
17. Lieberman P. (2011). The basics of histamine biology. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 106(2 Suppl), S2–S5. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2010.08.005>
18. Thangam, E. B., Jemima, E. A., Singh, H., Baig, M. S., Khan, M., Mathias, C. B., Church, M. K., & Saluja, R. (2018). The Role of Histamine and Histamine Receptors in Mast Cell-Mediated Allergy and Inflammation: The Hunt for New Therapeutic Targets. *Frontiers in immunology*, 9, 1873. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01873>



19. Bakker, R. A., Schoonus, S. B., Smit, M. J., Timmerman, H., & Leurs, R. (2001). Histamine H(1)-receptor activation of nuclear factor-kappa B: roles for G beta gamma- and G alpha(q/11)-subunits in constitutive and agonist-mediated signaling. *Molecular pharmacology*, 60(5), 1133–1142. <https://doi.org/10.1124/mol.60.5.1133>
20. Buckland, K. F., Williams, T. J., & Conroy, D. M. (2003). Histamine induces cytoskeletal changes in human eosinophils via the H(4) receptor. *British journal of pharmacology*, 140(6), 1117–1127. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705530>
21. Albrecht, M., & Dittrich, A. M. (2015). Expression and function of histamine and its receptors in atopic dermatitis. *Molecular and cellular pediatrics*, 2(1), 16. <https://doi.org/10.1186/s40348-015-0027-1>
22. Panula P. (2021). Histamine receptors, agonists, and antagonists in health and disease. *Handbook of clinical neurology*, 180, 377–387. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820107-7.00023-9>
23. Huang, J. F., & Thurmond, R. L. (2008). The new biology of histamine receptors. *Current allergy and asthma reports*, 8(1), 21–27. <https://doi.org/10.1007/s11882-008-0005-y>
24. White M. V. (1990). The role of histamine in allergic diseases. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 86(4 Pt 2), 599–605. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(05\)80223-4](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(05)80223-4)
25. Parsons, M. E., & Ganellin, C. R. (2006). Histamine and its receptors. *British journal of pharmacology*, 147 (Suppl 1), 127–S135. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706440>
26. Xiang, Y. K., Fok, J. S., Podder, I., Yücel, M. B., Özkoca, D., Thomsen, S. F., & Kocatürk, E. (2024). An update on the use of antihistamines in managing chronic urticaria. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 25(5), 551–569. <https://doi.org/10.1080/14656566.2024.2345731>
27. Simons F. E. (2004). Advances in H1-antihistamines. *The New England journal of medicine*, 351(21), 2203–2217. <https://doi.org/10.1056/NEJMra033121>

28. Rutkowski, K., Li, P. H., & Wagner, A. (2018). The Paradox of Antihistamine Hypersensitivity. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 6(1), 258–259. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.10.035>
29. Olasińska-Wiśniewska, A., Olasiński, J., & Grajek, S. (2014). Cardiovascular safety of antihistamines. *Postepy dermatologii i alergologii*, 31(3), 182–186. <https://doi.org/10.5114/pdia.2014.43191>
30. Wolfson, A. R., Wong, D., Abrams, E. M., Wasserman, S., & Sussman, G. L. (2022). Diphenhydramine: Time to Move on?. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 10(12), 3124–3130. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.07.018>
31. Simons, F. E., & Simons, K. J. (2011). Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 128(6), 1139–1150.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.09.005>
32. Philpot E. E. (2000). Safety of second generation antihistamines. *Allergy and asthma proceedings*, 21(1), 15–20. <https://doi.org/10.2500/108854100778249033>
33. Handley, D. A., Magnetti, A., & Higgins, A. J. (1998). Therapeutic advantages of third generation antihistamines. *Expert opinion on investigational drugs*, 7(7), 1045–1054. <https://doi.org/10.1517/13543784.7.7.1045>
34. Gillard, M., Benedetti, M. S., Chatelain, P., & Baltes, E. (2005). Histamine H1 receptor occupancy and pharmacodynamics of second generation H1-antihistamines. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society ... [et al.]*, 54(9), 367–369. <https://doi.org/10.1007/s00011-005-1368-3>
35. Church, D. S., & Church, M. K. (2011). Pharmacology of antihistamines. *The World Allergy Organization journal*, 4(3 Suppl), S22–S27. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3181f385d9>
36. Gillard, M., & Chatelain, P. (2006). Changes in pH differently affect the binding properties of histamine H1 receptor antagonists. *European journal of pharmacology*, 530(3), 205–214. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.11.051>

37. Hunt, J. F., Fang, K., Malik, R., Snyder, A., Malhotra, N., Platts-Mills, T. A., & Gaston, B. (2000). Endogenous airway acidification. Implications for asthma pathophysiology. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 161(3 Pt 1), 694–699. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.3.9911005>

37. Russell, T., Stoltz, M., & Weir, S. (1998). Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerance of single- and multiple-dose fexofenadine hydrochloride in healthy male volunteers. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 64(6), 612–621. [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(98\)90052-2](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(98)90052-2)

38. Molimard, M., Diquet, B., & Benedetti, M. S. (2004). Comparison of pharmacokinetics and metabolism of desloratadine, fexofenadine, levocetirizine and mizolastine in humans. *Fundamental & clinical pharmacology*, 18(4), 399–411. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2004.00254.x>

39. Van Cauwenberge, P., & Juniper, E. F. (2000). Comparison of the efficacy, safety and quality of life provided by fexofenadine hydrochloride 120 mg, loratadine 10 mg and placebo administered once daily for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 30(6), 891–899. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2000.00914.x>

40. Simons F. E. (2004). Advances in H1-antihistamines. *The New England journal of medicine*, 351(21), 2203–2217. <https://doi.org/10.1056/NEJMra033121>

41. Nicolas J. M. (2000). The metabolic profile of second-generation antihistamines. *Allergy*, 55 Suppl 60, 46–52. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00008.x>

42. Державний реєстр лікарських засобів. URL: <http://www.drlez.com.ua> (Дата звернення: 05.07.2024 р.)

43. Спеціалізоване медичне інтернет-видання для лікарів, провізорів, фармацевтів, студентів медичних і фармацевтичних вузів «Компендіум». URL: <https://compendium.com.ua> (Дата звернення: 02.07.2024 р.)

44. Смішко, Р. О., & Лижнюк, В. В. (2024). Дослідження асортименту антигістамінних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України. *Health & Education*, (3), 129-137. <https://doi.org/10.32782/health-2024.3.15>
45. Iakovlieva, L. V., Berdnik, O. G., & Gurtyakova, A. A. (2018). Analysis of assortment and volumes of consumption of antihistamin preparations in Ukraine. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, (1-2), 12-21. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1-2.18.02>
46. Balitska, O. P., Zlahoda, V. S., Haiday, O. D., Blahun, O. D., & Artemchuk, M. A. (2023). The analysis of the range of antihistamines at the pharmaceutical market of Ukraine. *Social Pharmacy in Health Care*, 9(2), 74-79. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.23.293>
47. Lyzhniuk, V. V., Pashchenko, I. O., Strashnyi, V. V., Bessarabov, V. I., Goy, A. M., Kuzmina, G. I., ... Matvieieva, N. A. (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>
48. Checa, J., & Aran, J. M. (2020). Reactive Oxygen Species: Drivers of Physiological and Pathological Processes. *Journal of inflammation research*, 13, 1057–1073. <https://doi.org/10.2147/JIR.S275595>
49. Vaishampayan, A., & Grohmann, E. (2021). Antimicrobials Functioning through ROS-Mediated Mechanisms: Current Insights. *Microorganisms*, 10(1), 61. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10010061>
50. Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D., & Bitto, A. (2017). Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017, 8416763. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>
51. Bowler, R. P., & Crapo, J. D. (2002). Oxidative stress in allergic respiratory diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 110(3), 349-356., <https://doi.org/10.1067/mai.2002.126780>
52. Moon, H., Sim, C., Lee, J., Oh, I., An, T., & Lee, J. (2021). A Prospective Study on the Association between Oxidative Stress and Duration of Symptoms in

Allergic Rhinitis. *Journal of personalized medicine*, 11(12), 1290.  
<https://doi.org/10.3390/jpm11121290>

53. Hosoki, K., Gandhe, R., Boldogh, I., Sur, S. (2014). Reactive Oxygen Species (ROS) and Allergic Responses. In: Laher, I. (eds) *Systems Biology of Free Radicals and Antioxidants*. Springer, Berlin, Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-30018-9\\_145](https://doi.org/10.1007/978-3-642-30018-9_145)

54. Sergeev, P. V., & Chukaev, S. A. (1996). The antioxidant properties of histamine receptor blockers: a comparative study in a model system. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 122, 1202-1204.  
<https://doi.org/10.1007/BF02445193>

55. Sadowska-Woda, I., Sychta, B., Rachel, M., & Bieszczad-Bedrejcuk, E. (2010). Protective effect of desloratadine against oxidative stress in human erythrocytes in vitro. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 30(2), 141-146.  
<https://doi.org/10.1016/j.etap.2010.05.001>

56. Gao, F., & Zhang, S. (2020). Loratadine Alleviates Advanced Glycation End Product-Induced Activation of NLRP3 Inflammasome in Human Chondrocytes. *Drug design, development and therapy*, 14, 2899–2908.  
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S243512>

57. Ayaz, M., Anwar, F., Saleem, U., Shahzadi, I., Ahmad, B., Mir, A., & Ismail, T. (2022). Parkinsonism Attenuation by Antihistamines via Downregulating the Oxidative Stress, Histamine, and Inflammation. *ACS omega*, 7(17), 14772–14783.  
<https://doi.org/10.1021/acsomega.2c00145>

58. Fahmi, A. N. A., Shehatou, G. S. G., & Salem, H. A. (2018). Levocetirizine Pretreatment Mitigates Lipopolysaccharide-Induced Lung Inflammation in Rats. *BioMed research international*, 2018, 7019759. <https://doi.org/10.1155/2018/7019759>

59. Assanasen, P., & Naclerio, R. M. (2002). Antiallergic anti-inflammatory effects of H1-antihistamines in humans. *Clinical allergy and immunology*, 17, 101–139

60. Traidl-Hoffmann, C., Münster, I., Ring, J., & Behrendt, H. (2006). Impact of desloratadine and loratadine on the crosstalk between human keratinocytes and

leukocytes: Implications for anti-inflammatory activity of antihistamines. *International archives of allergy and immunology*, 140(4), 315–320. <https://doi.org/10.1159/000093709>

61. Agrawal D. K. (2004). Anti-inflammatory properties of desloratadine. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 34(9), 1342–1348. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.02026.x>

62. Hunto, S. T., Kim, H. G., Baek, K. S., Jeong, D., Kim, E., Kim, J. H., & Cho, J. Y. (2020). Loratadine, an antihistamine drug, exhibits anti-inflammatory activity through suppression of the NF-kB pathway. *Biochemical Pharmacology*, 177, 113949. <https://doi.org/10.1159/000093709>

63. Jang, J., Hunto, S. T., Kim, J. W., Lee, H. P., Kim, H. G., & Cho, J. Y. (2022). Anti-Inflammatory Activities of an Anti-Histamine Drug, Loratadine, by Suppressing TAK1 in AP-1 Pathway. *International journal of molecular sciences*, 23(7), 3986. <https://doi.org/10.3390/ijms23073986>

64. Roumestan, C., Henriquet, C., Gougat, C., Michel, A., Bichon, F., Portet, K., Jaffuel, D. and Mathieu, M. (2008), Histamine H1-receptor antagonists inhibit nuclear factor-kappaB and activator protein-1 activities via H1-receptor-dependent and -independent mechanisms. *Clinical & Experimental Allergy*, 38: 947-956. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.02990.x>

65. Juergens, U. R., Gillissen, A., Uen, S., Racké, K., Stöber, M., Darlath, W., & Vetter, H. (2006). New evidence of H1-receptor independent COX-2 inhibition by fexofenadine HCl in vitro. *Pharmacology*, 78(3), 129-135. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.025>

66. Rocha, S. M., Pires, J., Esteves, M., Graça, B., & Bernardino, L. (2014). Histamine: a new immunomodulatory player in the neuron-glia crosstalk. *Frontiers in cellular neuroscience*, 8, 120. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00120>,

67. Shan, L., Swaab, D. F., & Bao, A. M. (2013). Neuronal histaminergic system in aging and age-related neurodegenerative disorders. *Experimental gerontology*, 48(7), 603–607. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2012.08.002>



68. Nuutinen, S., & Panula, P. (2010). Histamine in neurotransmission and brain diseases. *Advances in experimental medicine and biology*, 709, 95–107. [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-8056-4\\_10](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-8056-4_10)
69. Brioni, J. D., Esbenshade, T. A., Garrison, T. R., Bitner, S. R., & Cowart, M. D. (2011). Discovery of histamine H<sub>3</sub> antagonists for the treatment of cognitive disorders and Alzheimer's disease. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 336(1), 38–46. <https://doi.org/10.1124/jpet.110.166876>
70. Fernández-Novoa, L., & Cacabelos, R. (2001). Histamine function in brain disorders. *Behavioural brain research*, 124(2), 213–233. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(01\)00215-7](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(01)00215-7)
71. Anichtchik, O. V., Rinne, J. O., Kalimo, H., & Panula, P. (2000). An altered histaminergic innervation of the substantia nigra in Parkinson's disease. *Experimental neurology*, 163(1), 20–30. <https://doi.org/10.1006/exnr.2000.7362>
72. Liu, C. Q., Chen, Z., Liu, F. X., Hu, D. N., & Luo, J. H. (2007). Involvement of brain endogenous histamine in the degeneration of dopaminergic neurons in 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *Neuropharmacology*, 53(7), 832–841. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.08.014>
73. Vizuite, M. L., Merino, M., Venero, J. L., Santiago, M., Cano, J., & Machado, A. (2000). Histamine infusion induces a selective dopaminergic neuronal death along with an inflammatory reaction in rat substantia nigra. *Journal of neurochemistry*, 75(2), 540–552. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.0750540.x>
74. Tandra, G., Yoone, A., Mathew, R., Wang, M., Hales, C. M., & Mitchell, C. S. (2023). Literature-Based Discovery Predicts Antihistamines Are a Promising Repurposed Adjuvant Therapy for Parkinson's Disease. *International journal of molecular sciences*, 24(15), 12339. <https://doi.org/10.3390/ijms241512339>
75. Maji, H. S., Maji, S., & Bhattacharya, M. (2017). An Exploratory Study on the Antimicrobial Activity of Cetirizine Dihydrochloride. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 79(5). <https://doi.org/10.4172/pharmaceutical-sciences.1000288>

76. El-Naggar, M. M., El-Nabarawi, M. A., Teaima, M. H., Hassan, M., Hamed, M. I., Elrashedy, A. A., & Albash, R. (2023). Integration of terpesomes loaded Levocetirizine dihydrochloride gel as a repurposed cure for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)-Induced skin infection; D-optimal optimization, ex-vivo, in-silico, and in-vivo studies. *International Journal of Pharmaceutics*, 633, 122621. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.122621>
77. Eduvirgem, J., Rossato, L., Melo, A. L., Valiente, A. C., Praça, L. F., Wender, H., Vaz, M. S., Ribeiro, S. M., & Simionatto, S. (2023). Antimicrobial and antibiofilm activities of desloratadine against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Future microbiology*, 18, 15–25. <https://doi.org/10.2217/fmb-2022-0085>
78. Zheng, J., Shang, Y., Wu, Y., Zhao, Y., Chen, Z., Lin, Z., Li, P., Sun, X., Xu, G., Wen, Z., Chen, J., Wang, Y., Wang, Z., Xiong, Y., Deng, Q., Qu, D., & Yu, Z. (2022). Loratadine inhibits *Staphylococcus aureus* virulence and biofilm formation. *iScience*, 25(2), 103731. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.103731>
79. Odhar, H. A., Ahjel, S. W., Albeer, A. A. M. A., Hashim, A. F., Rayshan, A. M., & Humadi, S. S. (2020). Molecular docking and dynamics simulation of FDA approved drugs with the main protease from 2019 novel coronavirus. *Bioinformation*, 16(3), 236–244. <https://doi.org/10.6026/97320630016236>
80. Xu, C., Ke, Z., Liu, C., Wang, Z., Liu, D., Zhang, L., Wang, J., He, W., Xu, Z., Li, Y., Yang, Y., Huang, Z., Lv, P., Wang, X., Han, D., Li, Y., Qiao, N., & Liu, B. (2020). Systemic *In Silico* Screening in Drug Discovery for Coronavirus Disease (COVID-19) with an Online Interactive Web Server. *Journal of chemical information and modeling*, 60(12), 5735–5745. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c00821>
81. Hou, Y., Ge, S., Li, X., Wang, C., He, H., & He, L. (2021). Testing of the inhibitory effects of loratadine and desloratadine on SARS-CoV-2 spike pseudotyped virus viropexis. *Chemico-biological interactions*, 338, 109420. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109420>
82. Morán Blanco, J. I., Alvarenga Bonilla, J. A., Fremont-Smith, P., & Villar Gómez de Las Heras, K. (2023). Antihistamines as an early treatment for Covid-19. *Heliyon*, 9(5), e15772. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15772>



83. Rittmeyer, D., & Lorentz, A. (2012). Relationship between allergy and cancer: an overview. *International archives of allergy and immunology*, 159(3), 216–225. <https://doi.org/10.1159/000338994>

84. Nguyen, P. L., & Cho, J. (2021). Pathophysiological Roles of Histamine Receptors in Cancer Progression: Implications and Perspectives as Potential Molecular Targets. *Biomolecules*, 11(8), 1232. <https://doi.org/10.3390/biom11081232>

85. Li, H., Xiao, Y., Li, Q., Yao, J., Yuan, X., Zhang, Y., Yin, X., Saito, Y., Fan, H., Li, P., Kuo, W. L., Halpin, A., Gibbons, D. L., Yagita, H., Zhao, Z., Pang, D., Ren, G., Yee, C., Lee, J. J., & Yu, D. (2022). The allergy mediator histamine confers resistance to immunotherapy in cancer patients via activation of the macrophage histamine receptor H1. *Cancer cell*, 40(1), 36–52.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.11.002>

86. An, L., Li, D. D., Chu, H. X., Zhang, Q., Wang, C. L., Fan, Y. H., Song, Q., Ma, H. D., Feng, F., & Zhao, Q. C. (2017). Terfenadine combined with epirubicin impedes the chemo-resistant human non-small cell lung cancer both in vitro and in vivo through EMT and Notch reversal. *Pharmacological research*, 124, 105–115. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.07.021>

87. Romeo, C., Li, Q., & Copeland, L. (2015). Severe pegfilgrastim-induced bone pain completely alleviated with loratadine: A case report. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*, 21(4), 301–304. <https://doi.org/10.1177/1078155214527858>

88. Kirshner, J. J., McDonald, M. C., 3rd, Kruter, F., Guinigundo, A. S., Vanni, L., Maxwell, C. L., Reiner, M., Upchurch, T. E., Garcia, J., & Morrow, P. K. (2018). NOLAN: a randomized, phase 2 study to estimate the effect of prophylactic naproxen or loratadine vs no prophylactic treatment on bone pain in patients with early-stage breast cancer receiving chemotherapy and pegfilgrastim. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 26(4), 1323–1334. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3959-2>

89. Fritz, I., Wagner, P., Broberg, P., Einefors, R., & Olsson, H. (2020). Desloratadine and loratadine stand out among common H<sub>1</sub>-antihistamines for

association with improved breast cancer survival. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*, 59(9), 1103–1109. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2020.1769185>

90. 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>

91. 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 Dispersion Systems of Hesperidin Obtained by the Method of Centrifugal Fibre Formation. *Heliyon*, e42702. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e42702>

92. 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>

93. Suknuntha, K., Khumpirapang, N., Tantishaiyakul, V., & Okonogi, S. (2023). Solubility and Physical Stability Enhancement of Loratadine by Preparation of Co-Amorphous Solid Dispersion with Chlorpheniramine and Polyvinylpyrrolidone. *Pharmaceutics*, 15(11), 2558. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15112558>

94. Minhaz, M. A., & Chowdhury, M. R. (2022). Impact of different excipients on dissolution improvement of loratadine by solid dispersion. *Int. J. Pharm. Life Sci*, 3, 1-13. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.19305092>

95. Islam, N., Khan, N. U., Razzaq, A., Menaa, F., Khan, Z. U., Hussain, A., Rehman, S. U., Iqbal, H., & Ni, J. (2023). Loratadine oral bioavailability enhancement via solid dispersion loaded oro-dispersible films: Formulation, characterization and pharmacokinetics. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*, 230, 113526. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2023.113526>

96. Singh, R. M., Kumar, A., & Pathak, K. (2013). Thermally triggered mucoadhesive in situ gel of loratadine:  $\beta$ -cyclodextrin complex for nasal delivery. *AAPS PharmSciTech*, 14(1), 412–424. <https://doi.org/10.1208/s12249-013-9921-9>
97. Hussein, L. S., & Al-Khedairy, E. B. (2021). Solubility and dissolution enhancement of ebastine by surface solid dispersion technique. *Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences*, 30(1), 122-132. <https://doi.org/10.31351/vol30iss1pp122-132>
98. Смішко Р., Зіміна Л., Каленський Б., Лісовий В., Страшний В., Кузьміна Г., Бессарабов В. (2024). Вплив молекулярної маси полівінілпіролідону на розчинність дезлоратадину у складі твердих дисперсних систем. Перспективні полімерні матеріали та технології: збірник тез доповідей Міжнародної науково-технічної конференції (24–26 вересня 2024 р., м. Львів). Видавництво Львівської політехніки, 2024. – 191 с.
99. Yurtdaş-Kırımlıoğlu, G. A promising approach to design thermosensitive in situ gel based on solid dispersions of desloratadine with Kolliphor® 188 and Pluronic® F127. *J Therm Anal Calorim* (2021). <https://doi.org/10.1007/s10973-020-10460-0>
100. Kolašinac, N., Kachrimanis, K., Homšek, I., Grujić, B., Đurić, Z., & Ibrić, S. (2012). Solubility enhancement of desloratadine by solid dispersion in poloxamers. *International journal of pharmaceutics*, 436(1-2), 161-170 <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.06.060>
101. Çakmakyapan, Ö., Tuğcu Demiröz, F. N., & Teksin, Z. Ş. (2025). Preliminary Study on the Development of Orodispersible Film Containing Desloratadine. *Turkish journal of pharmaceutical sciences*, 22(1), 55–63. <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2024.46116>
102. Al-Oran, A. Y. F., & Yenilmez, E. (2023). Hydroxypropyl Methylcellulose Orodispersible Film Containing Desloratadine for Geriatric Use: Formulation and Evaluation. *Anti-inflammatory & anti-allergy agents in medicinal chemistry*, 22(2), 79–91. <https://doi.org/10.2174/1871523022666230816090942>

103. Franco, P., & De Marco, I. (2021). Controlled-release antihistamines using supercritical antisolvent process. *The Journal of Supercritical Fluids*, 171, 105201. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2021.105201>
104. Dully, M., Ceresnakova, M., Murray, D., Soulimane, T., & Hudson, S. P. (2021). Lipid Cubic Systems for Sustained and Controlled Delivery of Antihistamine Drugs. *Molecular pharmaceutics*, 18(10), 3777–3794. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.1c00279>
105. Davoodi, P., Lee, L. Y., Xu, Q., Sunil, V., Sun, Y., Soh, S., & Wang, C. H. (2018). Drug delivery systems for programmed and on-demand release. *Advanced drug delivery reviews*, 132, 104–138. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.07.002>
106. Collins, R., Paul, Z., Reynolds, D. B., Short, R. F., & Wasuwanich, S. (1997). Controlled diffusional release of dispersed solute drugs from biodegradable implants of various geometries. *Biomedical sciences instrumentation*, 33, 137–142.
107. Arora, P. K., Tripathi, S., Omar, R. A., Chauhan, P., Sinhal, V. K., Singh, A., Srivastava, A., Garg, S. K., & Singh, V. P. (2024). Next-generation fertilizers: the impact of bionanofertilizers on sustainable agriculture. *Microbial cell factories*, 23(1), 254. <https://doi.org/10.1186/s12934-024-02528-5>
108. Sabbagh, F., & Kim, B. S. (2022). Recent advances in polymeric transdermal drug delivery systems. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, 341, 132–146. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.11.025>
109. Freiberg, S., & Zhu, X. X. (2004). Polymer microspheres for controlled drug release. *International journal of pharmaceutics*, 282(1-2), 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.04.013>
110. Lee, D. W., Hwang, S. J., Park, J. B., & Park, H. J. (2003). Preparation and release characteristics of polymer-coated and blended alginate microspheres. *Journal of microencapsulation*, 20(2), 179–192.
111. Dhamecha, D., Le, D., Movsas, R., Gonsalves, A., & Menon, J. U. (2020). Porous Polymeric Microspheres With Controllable Pore Diameters for Tissue

Engineered Lung Tumor Model Development. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 8, 799. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00799>

112. Poudel, I., Annaji, M., Zhang, C., Panizzi, P. R., Arnold, R. D., Kaddoumi, A., Amin, R. H., Lee, S., Shamsaei, N., & Babu, R. J. (2023). Gentamicin Eluting 3D-Printed Implants for Preventing Post-Surgical Infections in Bone Fractures. *Molecular pharmaceutics*, 20(8), 4236–4255. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.3c00373>

113. Champion, J. A., Katare, Y. K., & Mitragotri, S. (2007). Particle shape: a new design parameter for micro- and nanoscale drug delivery carriers. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, 121(1-2), 3–9. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2007.03.022>

114. Deng, S., Chen, A., Chen, W., Lai, J., Pei, Y., Wen, J., Yang, C., Luo, J., Zhang, J., Lei, C., Varma, S. N., & Liu, C. (2022). Fabrication of Biodegradable and Biocompatible Functional Polymers for Anti-Infection and Augmenting Wound Repair. *Polymers*, 15(1), 120. <https://doi.org/10.3390/polym15010120>

115. Jeong, B., Bae, Y. H., Lee, D. S., & Kim, S. W. (1997). Biodegradable block copolymers as injectable drug-delivery systems. *Nature*, 388(6645), 860–862. <https://doi.org/10.1038/42218>

116. Athanasiou, K. A., Agrawal, C. M., Barber, F. A., & Burkhart, S. S. (1998). Orthopaedic applications for PLA-PGA biodegradable polymers. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*, 14(7), 726–737. [https://doi.org/10.1016/s0749-8063\(98\)70099-4](https://doi.org/10.1016/s0749-8063(98)70099-4)

117. Toosi, S., Naderi-Meshkin, H., Kalalinia, F., Peivandi, M. T., Hosseinkhani, H., Bahrami, A. R., Heirani-Tabasi, A., Mirahmadi, M., & Behravan, J. (2016). PGA-incorporated collagen: Toward a biodegradable composite scaffold for bone-tissue engineering. *Journal of biomedical materials research. Part A*, 104(8), 2020–2028. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35736>

118. Yang, F., Zhang, C., Ma, Z., & Weng, Y. (2022). In Situ Formation of Microfibrillar PBAT in PGA Films: An Effective Way to Robust Barrier and

Mechanical Properties for Fully Biodegradable Packaging Films. *ACS omega*, 7(24), 21280–21290. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c02484>

119. Asti, A., & Gioglio, L. (2014). Natural and synthetic biodegradable polymers: different scaffolds for cell expansion and tissue formation. *The International journal of artificial organs*, 37(3), 187–205. <https://doi.org/10.530/ijao.5000307>

120. Mäkelä, E. A., Böstman, O., Kekomäki, M., Södergård, J., Vainio, J., Törmälä, P., & Rokkanen, P. (1992). Biodegradable fixation of distal humeral physeal fractures. *Clinical orthopaedics and related research*, (283), 237–243.

121. Yang, Z., Yin, G., Sun, S., & Xu, P. (2024). Medical applications and prospects of polylactic acid materials. *Iscience*, 27(12). <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.111512>

122. Blasi, P. (2019). Poly (lactic acid)/poly (lactic-co-glycolic acid)-based microparticles: An overview. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 49, 337-346. <https://doi.org/10.1007/s40005-019-00453-z>

123. Reszko, A. E., Sadick, N. S., Magro, C. M., & Farber, J. (2009). Late-onset subcutaneous nodules after poly-L-lactic acid injection. *Dermatologic surgery*, 35, 380-384. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2008.01042.x>

124. Lam, S. M., Azizzadeh, B., & Graivier, M. (2006). Injectable poly-L-lactic acid (Sculptra): technical considerations in soft-tissue contouring. *Plastic and reconstructive surgery*, 118(3S), 55-63. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000234612.20611.5a>

125. Roberge, C., Cros, J. M., Serindoux, J., Cagnon, M. E., Samuel, R., Vrlinic, T., ... & Lopez-Noriega, A. (2020). BEPO®: bioresorbable diblock mPEG-PDLLA and triblock PDLLA-PEG-PDLLA based in situ forming depots with flexible drug delivery kinetics modulation. *Journal of Controlled Release*, 319, 416-427. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.01.022>

126. Operti, M. C., Bernhardt, A., Grimm, S., Engel, A., Figdor, C. G., Tagit, O. (2021). PLGA-based nanomedicines manufacturing: Technologies overview and challenges in industrial scale-up. *International journal of pharmaceutics*, 605, 120807. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120807>



127. Little, A., Wemyss, A. M., Haddleton, D. M., Tan, B., Sun, Z., Ji, Y., & Wan, C. (2021). Synthesis of poly (Lactic acid-co-glycolic acid) copolymers with high glycolide ratio by ring-opening polymerisation. *Polymers*, 13(15), 2458. <https://doi.org/10.3390/polym13152458>
128. Makadia, H. K., & Siegel, S. J. (2011). Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier. *Polymers*, 3(3), 1377–1397. <https://doi.org/10.3390/polym3031377>
129. Yang, J., Zeng, H., Luo, Y., Chen, Y., Wang, M., Wu, C., & Hu, P. (2024). Recent Applications of PLGA in Drug Delivery Systems. *Polymers*, 16(18), 2606. <https://doi.org/10.3390/polym16182606>
130. Su, Y., Zhang, B., Sun, R., Liu, W., Zhu, Q., Zhang, X., Wang, R., & Chen, C. (2021). PLGA-based biodegradable microspheres in drug delivery: recent advances in research and application. *Drug delivery*, 28(1), 1397–1418. <https://doi.org/10.1080/10717544.2021.1938756>.
131. Alsaab, H. O., Alharbi, F. D., Alhibs, A. S., Alanazi, N. B., Alshehri, B. Y., Saleh, M. A., Alshehri, F. S., Algarni, M. A., Almugaiteeb, T., Uddin, M. N., & Alzhrani, R. M. (2022). PLGA-Based Nanomedicine: History of Advancement and Development in Clinical Applications of Multiple Diseases. *Pharmaceutics*, 14(12), 2728. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14122728>
132. Wang, Y., Qin, B., Xia, G., & Choi, S. H. (2021). FDA's Poly (Lactic-Co-Glycolic Acid) Research Program and Regulatory Outcomes. *The AAPS journal*, 23(4), 92. <https://doi.org/10.1208/s12248-021-00611-y>
133. Little, A., Wemyss, A. M., Haddleton, D. M., Tan, B., Sun, Z., Ji, Y., & Wan, C. (2021). Synthesis of poly (Lactic acid-co-glycolic acid) copolymers with high glycolide ratio by ring-opening polymerisation. *Polymers*, 13(15), 2458. <https://doi.org/10.3390/polym13152458>
134. Muddineti, O. S., & Omri, A. (2022). Current trends in PLGA based long-acting injectable products: The industry perspective. *Expert opinion on drug delivery*, 19(5), 559–576. <https://doi.org/10.1080/17425247.2022.2075845>

135. Hua, Y., Su, Y., Zhang, H., Liu, N., Wang, Z., Gao, X., Gao, J., & Zheng, A. (2021). Poly(lactic-co-glycolic acid) microsphere production based on quality by design: a review. *Drug delivery*, 28(1), 1342–1355. <https://doi.org/10.1080/10717544.2021.1943056>
136. Wan, B., Bao, Q., & Burgess, D. (2023). Long-acting PLGA microspheres: Advances in excipient and product analysis toward improved product understanding. *Advanced drug delivery reviews*, 198, 114857. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.114857>
137. Смішко Р.О., Лижнюк В.В. (2025). Розроблення технології фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням антигістамінного активного фармацевтичного інгредієнта дезлоратадину. *Фармацевтичний журнал*, (2), 54-77. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.25.06>
138. Operti, M. C., Bernhardt, A., Sincari, V., Jager, E., Grimm, S., Engel, A., Hruby, M., Figdor, C. G., & Tagit, O. (2022). Industrial Scale Manufacturing and Downstream Processing of PLGA-Based Nanomedicines Suitable for Fully Continuous Operation. *Pharmaceutics*, 14(2), 276. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020276>
139. Brzeziński, M., Socka, M., Kost, B. (2019). Microfluidics for producing polylactide nanoparticles and microparticles and their drug delivery application. *Polymer International*, 68(6), 997-1014
140. Astete, C., Sabliov, C. (2006). Synthesis and characterization of PLGA nanoparticles. *Journal Of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 17(3), 247-289. <https://doi.org/10.1163/156856206775997322>
141. Han, F. Y., Thurecht, K. J., Whittaker, A. K., & Smith, M. T. (2016). Bioerodable PLGA-Based Microparticles for Producing Sustained-Release Drug Formulations and Strategies for Improving Drug Loading. *Frontiers in pharmacology*, 7, 185. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00185>
142. Kanwar, N., Sinha, V. R. (2019). In Situ Forming Depot as Sustained-Release Drug Delivery Systems. *Critical reviews in therapeutic drug carrier systems*, 36(2), 93–136. <https://doi.org/10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2018025013>



143. Li, Z., Mu, H., Weng Larsen, S., Jensen, H., & Østergaard, J. (2021). An in vitro gel-based system for characterizing and predicting the long-term performance of PLGA in situ forming implants. *International journal of pharmaceutics*, 609, 121183. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121183>

144. Kranz, H., & Bodmeier, R. (2008). Structure formation and characterization of injectable drug loaded biodegradable devices: in situ implants versus in situ microparticles. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 34(2-3), 164–172. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2008.03.004>

145. Parent, M., Nouvel, C., Koerber, M., Sapin, A., Maincent, P., & Boudier, A. (2013). PLGA in situ implants formed by phase inversion: critical physicochemical parameters to modulate drug release. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, 172(1), 292–304. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.08.024>

146. Смішко, Р. О., Страшний, В. В., Лісовий, В. М., Лижнюк, В. В., Гой, А. М., Савченко, К. І., Вахітова, Л. М., Бессарабов, В. І. (2023). Дослідження впливу лоратадину та дезлоратадину на активність 15-ліпоксигенази. *Технології та інжиніринг*, 4(15), 96–103. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2023.4.9>

147. Dawson, J. (2021). Experimental Enzyme Kinetics; Linear Plots and Enzyme Inhibition. BIOC\* 2580: *Introduction to Biochemistry*.

148. Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres, V., Jr, & Feather-Stone, R. M. (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical pharmacology*, 7, 88–95. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(61\)90145-9](https://doi.org/10.1016/0006-2952(61)90145-9)

149. Савченко К.І., Бессарабов В.І., Кузьміна Г.І., Лісовий В.М., Олійник Д.О., Смішко Р.О. Дослідження компонентів знеболюючого лікарського засобу пролонгованої дії на основі новокаїну. *Сучасні аспекти створення лікарських засобів : матеріали II Міжнародної науково-практичної дистанційної конференції (1 лютого 2022 р., м. Харків)*. Харків : НФаУ, 2022. С. 192.

150. Lyzhniuk V., Lisovyi V., Smishko R., Bessarabov V., Kuzmina G. Prospective methods of preventing poisoning by phosphororganic compounds using compounds of natural origin. *Open Readings 2022* : 65th international conference for students of Physics and Natural sciences. Vilnius : Vilnius University, 2022. P. 301.

151. Розумненко М. В., Бегдай А. О., Смішко Р. О., Корнага О. Я., Грищенко О. В., Лісовий В. М., Бессарабов В. І. (2024). Вплив музичних акустичних хвиль на активність бутирилхолінестерази сироватки крові людини. «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» : Матеріали XI Міжнародної науково-практичної конференції (27 листопада 2024 р., м. Харків). – Х.: Вид-во НФаУ, 127.

152. Бегдай А.О., Смішко Р.О., Костюк В.Г., Лижнюк В.В., Гой А.М., Лісовий В.М., Бессарабов В.І. Інгібуючі властивості левоцетиризину по відношенню до гідролізу новокаїну бутирилхолінестеразою сироватки крові людини. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології*: матеріали IV міжнародної наук.-практ. інтернет-конф. (22 березня 2024 р., м. Харків). Х. : НФаУ, 2024. С. 154-155. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26316>

153. Hu, L., Gao, N., Shan, J., Wang, X., Wang, H., Yang, X., Ma, H., & Wei, Q. (2020). Spectroscopic Investigation and Nanoscale Characterization of Epinephrine Autooxidation under Alkaline Conditions. *Langmuir : the ACS journal of surfaces and colloids*, 36(18), 5040–5047. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.0c00731>

154. Taran D., Bessarabov V., Smishko R., Lisovyi V., Kuzmina G., Strashnyi V. Prooxidant properties of loratadine and desloratadine in the chemical system of auto-oxidation of adrenaline. *Open Readings 2023* : 66th international conference for students of Physics and Natural sciences. Vilnius : Vilnius University, 2023. P. 399. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23607>

155. Удовицький, В. В., & Бессарабов, В. І. (2024). Розроблення та валідація спектрофотометричної методики визначення швидкості окиснення дофаміну в модельній хімічній системі. *Health & Education*, (3), 138-146. <https://doi.org/10.32782/health-2024.3.16>

156. Удовицький В.В., Смішко Р.О., Лижнюк В.В., Гой А.М., Бессарабов В.І. (2024). Вивчення впливу антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів на швидкість окиснення дофаміну *in vitro*. *Фармацевтичний журнал*, (5), 86-96. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.24.07>
157. Amini-Fazl, M. S. (2022). Biodegradation study of PLGA as an injectable in situ depot-forming implant for controlled release of paclitaxel. *Polymer Bulletin*, 79, 2763–2776. <https://doi.org/10.1007/s00289-020-03347-5>
158. Ahmed, T. A., Ibrahim, H. M., Samy, A. M., Kaseem, A., Nutan, M. T., & Hussain, M. D. (2014). Biodegradable injectable in situ implants and microparticles for sustained release of montelukast: in vitro release, pharmacokinetics, and stability. *AAPS PharmSciTech*, 15(3), 772–780. <https://doi.org/10.1208/s12249-014-0101-3>
159. Leontiev, D., Petrus, V., Volovyk, N., & Gryzodub, O. (2020). Validation of the Spectrophotometric Procedure For Desloratadine Assay in Tablets Applying The Uncertainty Concept of the State Pharmacopoeia of Ukraine. *EUREKA: Health Sciences*, (6), 74-87. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2020.001527>
160. ICCVAM-Recommended Test Method Protocol: Hen's Egg Test – Chorioallantoic Membrane (HET-CAM) Test Method Originally published as Appendix B3 of "ICCVAM Test Method Evaluation Report: Current Validation Status of In Vitro Test Methods Proposed for Identifying Eye Injury Hazard Potential of Chemicals and Products" NIH Publication No. 10-7553 – Published 2010. <http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/ocutox/MildMod-TMER.htm>
161. Lototska-Dudyk, U. B., Kuzminov, B. P., Chemodurova, N. Y., & Turkina, V. A. (2023). HET-CAM test in evaluation of irritating action of adhesives used in shoe making industry. *Medicni perspektivi (Medical perspectives)*, (4), 189-199. <https://journals.uran.ua/index.php/2307-0404/article/view/294232>
162. Савченко К., Бессарабов В., Кузьміна Г., Олійник Д., Лісовий В., Харитоненко Г., Смішко Р. Дослідження впливу дезлоратадину на активність 15-ліпоксигенази. *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. 157-158.

163. Terali, K., Dalmizrak, O., Uzairu, S. M., & Ozer, N. (2019). New insights into the interaction between mammalian butyrylcholinesterase and amitriptyline: a combined experimental and computational approach. *Turkish Journal of Biochemistry*, 44(1), 55-61. <https://doi.org/10.1515/tjb-2018-0063>

164. Lockridge O. (2015). Review of human butyrylcholinesterase structure, function, genetic variants, history of use in the clinic, and potential therapeutic uses. *Pharmacology & therapeutics*, 148, 34–46. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.11.011>

165. Li, S., Li, A. J., Travers, J., Xu, T., Sakamuru, S., Klumpp-Thomas, C., Huang, R., & Xia, M. (2021). *Identification of Compounds for Butyrylcholinesterase Inhibition. SLAS discovery : advancing life sciences R & D*, 26(10), 1355–1364. <https://doi.org/10.1177/24725552211030897>

166. Jońca, J., Żuk, M., Wasąg, B., Janaszak-Jasiecka, A., Lewandowski, K., Wielgomas, B., Waleron, K., & Jasiecki, J. (2015). New Insights into Butyrylcholinesterase Activity Assay: Serum Dilution Factor as a Crucial Parameter. *PloS one*, 10(10), e0139480. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139480>

167. Smishko, R., Lyzhniuk, V., Lisovyi, V., Kharytonenko, H., Bessarabov, V. (2025). Study of anticholinesterase properties of loratadine and desloratadine. *Annals of Mechnikov's Institute*, (2), 24–30. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15662592>

168. Олійник Д.О., Смішко Р.О., Бессарабов В.І., Лісовий В.М., Кузьміна Г.І., Бегдай А.О., Рубчак І.О. Пролонгування дії новокаїну за допомогою пригнічення бутирилхолінестерази лоратадином. *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. 186.* <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23689>

169. Смішко, Р., Бегдай, А., Сив'юк, О., Лісовий, В., Кузьміна Г., Бессарабов, В. (2024). Визначення механізму інгібування бутирилхолінестерази дезлоратадином. *Modern chemistry of medicines: матеріали Міжнародної Internet-конференції (25 вересня 2024 р., м. Харків). Харків: НФаУ, 122.*

170. Wolff, S. C., Brubaker, K. N. J., Navratil, T., Fulcher, E. H., Lankford, J. R., & Boyer, J. L. (2007). Anticholinergic effects of antihistamine drugs used in the clinic. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 119(1), S153.

171. Смішко Р.О., Удовицький В.В., Лісовий В.М., Лижнюк В.В., Бегдай А.О., Бессарабов В.І., Гой А.М. (2023). Дослідження інгібуючих властивостей дезлоратадину при гідролізі новокаїну бутирилхолінестеразою. *Chemical and Biopharmaceutical Technologies: collection of scientific papers / by general ed. V. Bessarabov, V. Lubenets. Tallinn: Nordic Sci Publisher, 175.*  
<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/27519>

172. Бегдай А. О., Смішко Р. О., Удовицький В. В., Лижнюк В. В., Лісовий В. М., Сив'юк О. О., Бессарабов В. І. (2024). Інгібування левоцетиризином процесу окиснення дофаміну. *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. 29.*  
<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26203>

173. Behdai A., Smishko R., Lisovyi V., Bessarabov V., Kuzmina G., Syviuk O. Comparative studies of the effect of loratadine and desloratadine on novocaine hydrolysis. *Open Readings 2024 : 67th international conference for students of Physics and Natural sciences. Vilnius : Vilnius University, 2024. P. 356.*  
<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26886>

174. Ahmed, T. A., Ibrahim, H. M., Samy, A. M., Kaseem, A., Nutan, M. T., & Hussain, M. D. (2014). Biodegradable injectable *in situ* implants and microparticles for sustained release of montelukast: in vitro release, pharmacokinetics, and stability. *AAPS PharmSciTech*, 15(3), 772–780. <https://doi.org/10.1208/s12249-014-0101-3>

175. Kranz, H., & Bodmeier, R. (2007). A novel in situ forming drug delivery system for controlled parenteral drug delivery. *International journal of pharmaceutics*, 332(1-2), 107–114. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.09.033>

176. Gomaa, E., Eissa, N. G., Ibrahim, T. M., El-Bassossy, H. M., El-Nahas, H. M., & Ayoub, M. M. (2023). Development of depot PLGA-based in-situ implant of Linagliptin: Sustained release and glycemic control. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 31(4), 499–509. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.02.002>

177. Wang, X., Wang, R., Roy, M., Kwok, O., & Burgess, D. J. (2025). Long-acting injectable in situ forming implants: Impact of polymer attributes and API. *International journal of pharmaceutics*, 670, 125080. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.125080>

178. Wang, X., Bao, Q., Wang, R., Kwok, O., Maurus, K., Wang, Y., Qin, B., & Burgess, D. J. (2023). In situ forming risperidone implants: Effect of PLGA attributes on product performance. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, 361, 777–791. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.08.029>

179. Bakhrushina, E. O., Sakharova, P. S., Konogorova, P. D., Pyzhov, V. S., Kosenkova, S. I., Bardakov, A. I., Zubareva, I. M., Krasnyuk, I. I., & Krasnyuk, I. I., Jr (2024). Burst Release from In Situ Forming PLGA-Based Implants: 12 Effectors and Ways of Correction. *Pharmaceutics*, 16(1), 115. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16010115>

180. Hibaezzathamed, K. B. (2014). Preparation and in vitro evaluation of desloratadine floating tablets. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(9), 154-159.

181. Ainurofiq, A., Mauludin, R., Mudhakhir, D., & Soewandhi, S. N. (2018). A Novel Desloratadine-Benzoic Acid Co-Amorphous Solid: Preparation, Characterization, and Stability Evaluation. *Pharmaceutics*, 10(3), 85. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030085>

182. D'Avila Carvalho Erbeta, C. , José Alves, R. , Magalhães Resende, J. , Fernando de Souza Freitas, R. and Geraldo de Sousa, R. (2012) Synthesis and Characterization of Poly(D,L-Lactide-co-Glycolide) Copolymer. *Journal of*



<https://doi.org/10.4236/jbnt.2012.32027>

183. Malekhosseini, S., Rezaie, A., Khaledian, S., Abdoli, M., Zangeneh, M. M., Hosseini, A., & Behbood, L. (2020). Fabrication and characterization of hydrocortisone loaded Dextran-Poly Lactic-co-Glycolic acid micelle. *Heliyon*, 6(5), e03975. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03975>

184. Ainurofiq, A., Mauludin, R., Mudhakir, D., & Soewandhi, S. N. (2018). Synthesis, characterization, and stability study of desloratadine multicomponent crystal formation. *Research in pharmaceutical sciences*, 13(2), 93–102. <https://doi.org/10.4103/1735-5362.223775>

185. Srirambhatla, V. K., Guo, R., Dawson, D. M., Price, S. L., & Florence, A. J. (2020). Reversible, two-step single-crystal to single-crystal phase transitions between desloratadine forms I, II, and III. *Crystal Growth & Design*, 20(3), 1800-1810. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.9b01522>

186. Abdel-Haq, M., Alyan, R., Abd-Rbo, K., Kasem, H., & Abu Ammar, A. (2021). Biomimetic clotrimazole-loaded PLGA films with enhanced adhesiveness for controlled drug release. *International journal of pharmaceutics*, 601, 120578. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120578>

187. Dawud, H., & Abu Ammar, A. (2023). Rapidly Dissolving Microneedles for the Delivery of Steroid-Loaded Nanoparticles Intended for the Treatment of Inflammatory Skin Diseases. *Pharmaceutics*, 15(2), 526. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020526>

188. Safety systems for needle syringes. GERRESHEIMER. URL: <https://www.gerresheimer.com/en/primary-packaging/prefillable-syringes/glass-syringes/safety-syringes>

189. Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів». (2003). *Лікарські засоби. Технологічний процес*. Документація (СТ-Н МОЗУ 42-01-2003). Міністерство охорони здоров'я України.

190. UNIMIX Vacuum Processing System. EKATO GROUP. URL: <https://ekato.com/products/process-plants-and-units/vacuum-processing-unit-unimix/>

191. Sartorius. URL: <https://sartorius.com.ua/>
192. IMA GROUP Pharma. URL: <https://ima.it/pharma>
193. Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів». (2012). *Настанова Належна виробнича практика (СТ-Н МОЗУ 42-04:2020)*. Міністерство охорони здоров'я України.
194. Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів». (2011). *Настанова Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) (СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011)*. Міністерство охорони здоров'я України.
195. 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.
196. Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції». (2012). *Настанова Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10) (СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011)*. Міністерство охорони здоров'я України.



## ДОДАТОК А

### СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. **Смішко Р.О.,** Лижнюк В.В. (2025). Розроблення технології фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням антигістамінного активного фармацевтичного інгредієнта дезлоратадину. *Фармацевтичний журнал*, (2), 54-77. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.25.06> (Фахове видання категорії Б).
2. **Smishko, R.,** Lyzhniuk, V., Lisovyi, V., Kharytonenko, H., Bessarabov, V. (2025). Study of anticholinesterase properties of loratadine and desloratadine. *Annals of Mechnikov's Institute*, (2), 24–30. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15662592> (Фахове видання категорії Б).
3. **Смішко, Р. О.,** Лижнюк, В. В. (2024). Дослідження асортименту антигістамінних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України. *Health & Education*, (3), 129-137. <https://doi.org/10.32782/health-2024.3.15> (Фахове видання категорії Б)
4. Удовицький В.В., **Смішко Р.О.,** Лижнюк В.В., Гой А.М., Бессарабов В.І. (2024). Вивчення впливу антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів на швидкість окиснення дофаміну *in vitro*. *Фармацевтичний журнал*, (5), 86-96. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.24.07> (Фахове видання категорії Б)
5. **Смішко, Р. О.,** Страшний, В. В., Лісовий, В. М., Лижнюк, В. В., Гой, А. М., Савченко, К. І., Вахітова, Л. М., Бессарабов, В. І. (2023). Дослідження впливу лоратадину та дезлоратадину на активність 15-ліпоксигенази. *Технології та інжиніринг*, 4(15), 96–103. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2023.4.9> (Фахове видання категорії Б)
6. 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).

7. 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 Dispersion Systems of Hesperidin Obtained by the Method of Centrifugal Fibre Formation. *Heliyon*, e42702. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e42702>. (наукометрична база даних Scopus).

8. 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)

9. Савченко К.І., Бессарабов В.І., Кузьміна Г.І., Лісовий В.М., Олійник Д.О., **Смішко Р.О.** Дослідження компонентів знеболюючого лікарського засобу пролонгованої дії на основі новокаїну. *Сучасні аспекти створення лікарських засобів: матеріали II Міжнародної науково-практичної дистанційної конференції* (1 лютого 2022 р., м. Харків). Харків : НФаУ, 2022. С. 192.

10. Lyzhniuk V., Lisovyi V., **Smishko R.**, Bessarabov V., Kuzmina G. Prospective methods of preventing poisoning by phosphororganic compounds using compounds of natural origin. *Open Readings 2022 : 65th international conference for students of Physics and Natural sciences*. Vilnius : Vilnius University, 2022. P. 301.

11. Савченко К., Бессарабов В., Кузьміна Г., Олійник Д., Лісовий В., Харитоненко Г., **Смішко Р.** Дослідження впливу дезлоратадину на активність 15-ліпоксигенази. *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. 157-158.

12. Taran D., Bessarabov V., **Smishko R.**, Lisovyi V., Kuzmina G., Strashnyi V. Prooxidant properties of loratadine and desloratadine in the chemical system of auto-oxidation of adrenaline. *Open Readings 2023 : 66th international conference for*

students of Physics and Natural sciences. Vilnius : Vilnius University, 2023. P. 399.

<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23607>

13. Олійник Д.О., **Смішко Р.О.**, Бессарабов В.І., Лісовий В.М., Кузьміна Г.І., Бегдай А.О., Рубчак І.О. Пролонгування дії новокаїну за допомогою пригнічення бутирилхолінестерази лоратадином. *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. 186.

<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23689>

14. **Смішко Р.О.**, Удовицький В.В., Лісовий В.М., Лижнюк В.В., Бегдай А.О., Бессарабов В.І., Гой А.М. (2023). Дослідження інгібуючих властивостей дезлоратадину при гідролізі новокаїну бутирилхолінестеразою. *Chemical and Biopharmaceutical Technologies: collection of scientific papers / by general ed. V. Bessarabov, V. Lubenets. Tallinn: Nordic Sci Publisher, 175.*

<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/27519>

15. Бегдай А. О., **Смішко Р. О.**, Удовицький В. В., Лижнюк В. В., Лісовий В. М., Сив'юк О. О., Бессарабов В. І. (2024). Інгібування левоцетиризином процесу окиснення дофаміну. *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. 29.*

<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26203>

16. Behdai A., **Smishko R.**, Lisovyi V., Bessarabov V., Kuzmina G., Syviuk O. Comparative studies of the effect of loratadine and desloratadine on novocaine hydrolysis. *Open Readings 2024 : 67th international conference for students of Physics and Natural sciences. Vilnius : Vilnius University, 2024. P. 356.*

<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26886>

17. Бегдай А.О., **Смішко Р.О.**, Костюк В.Г., Лижнюк В.В., Гой А.М., Лісовий В.М., Бессарабов В.І. Інгібуючі властивості левоцетиризину по

відношенню до гідролізу новокаїну бутирилхолінестеразою сироватки крові людини. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології*: матеріали IV міжнародної наук.-практ. інтернет-конф. (22 березня 2024 р., м. Харків). Х. : НФаУ, 2024. С. 154-155. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26316>

18. **Смішко, Р.**, Бегдай, А., Сив'юк, О., Лісовий, В., Кузьміна Г., Бессарабов, В. (2024). Визначення механізму інгібування бутирилхолінестерази дезлоратадином. *Modern chemistry of medicines*: матеріали Міжнародної Internet-конференції (25 вересня 2024 р., м. Харків). Харків: НФаУ, 122.

19. Розумненко М. В., Бегдай А. О., **Смішко Р. О.**, Корнага О. Я., Грищенко О. В., Лісовий В. М., Бессарабов В. І. (2024). Вплив музичних акустичних хвиль на активність бутирилхолінестерази сироватки крові людини. *«Сучасні досягнення фармацевтичної технології»* : Матеріали XI Міжнародної науково-практичної конференції (27 листопада 2024 р., м. Харків). – Х.: Вид-во НФаУ, 127.

20. **Смішко Р.**, Зіміна Л., Каленський Б., Лісовий В., Страшний В., Кузьміна Г., Бессарабов В. (2024). Вплив молекулярної маси полівінілпіролідону на розчинність дезлоратадину у складі твердих дисперсних систем. *Перспективні полімерні матеріали та технології*: збірник тез доповідей Міжнародної науково-технічної конференції (24–26 вересня 2024 р., м. Львів). Видавництво Львівської політехніки, 2024. – 191 с.

**ДОДАТОК Б****Висновок комісії з питань етики та біоетики наукових досліджень**

Міністерство освіти і науки України  
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ  
**КОМІСІЯ З ПИТАНЬ ЕТИКИ ТА БІОЕТИКИ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ**  
м. Київ, вул. Мала Шияновська, 2, 01011  
e-mail: voloshina.im@kmutd.edu.ua

**ВИТЯГ****з протоколу № 4****засідання комісії з питань етики та біоетики наукових досліджень****від «26» квітня 2025 року**

**ПРИСУТНІ:** доц. Волошина І.М., проф. Галавська Л.Є., доц. Кислова О.В.,  
доц. Харитоненко Г.І.

**СЛУХАЛИ:** Волошину І. М. про надання висновку щодо дисертаційної роботи аспіранта четвертого року навчання кафедри промислової фармації КНУТД Смішка Романа Олександровича на тему «Розроблення фармацевтичної композиції з контрольованим вивільненням антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів».

**УХВАЛИЛИ:** Комісія зазначила відсутність зауважень до виконаної дисертаційної роботи згідно міжнародного та національного законодавства з біоетики, оскільки усі процедури, пов'язані з біологічними об'єктами у науковій роботі Смішка Романа Олександровича на тему «Розроблення фармацевтичної композиції з контрольованим вивільненням антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів» проведені з дотриманням стандартів академічної доброчесності, задокументовані та описані у звітних матеріалах досліджень. Етичних порушень або фактів недоброчесного поведіння з біологічним матеріалом не виявлено. Відсутні будь-які випробування та дослідження на тваринах, органах людини, а також з залученням пацієнтів та здорових добровольців. Рішення прийнято одноголосно.

Голова комісії з питань етики  
та біоетики наукових досліджень,  
канд. техн. наук, доцент



Ірина ВОЛОШИНА

Секретар комісії з питань етики  
та біоетики наукових досліджень,  
канд. біолог. наук, доцент



Ганна ХАРИТОНЕНКО



# ДОДАТОК В

## 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  
Смішка Романа Олександровича  
в діяльність АТ «Фармак»

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Дослідження впливу антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів лоратадину та дезлоратадину на активність 15-ліпоксигенази.
2. **Установа, автор:** Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, 01011 Київ, вул. Мала Шияновська, 2; аспірант Смішко Р.О.
3. **Джерело інформації:** Смішко, Р. О., Страшний, В. В., Лісовий, В. М., Лижнюк, В. В., Гой, А. М., Савченко, К. І., Вахітова, Л. М., & Бессарабов, В. І. (2023). Дослідження впливу лоратадину та дезлоратадину на активність 15-ліпоксигенази. *Technologies and Engineering*, (4), 96–103. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2023.4.9>
4. **Впроваджено:** в лабораторії відділу технологічної розробки АТ «Фармак». В умовах технологічної лабораторії впроваджено методику дослідження впливу антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів на активність 15-ліпоксигенази в реакції ферментативного окиснення лінолевої кислоти як субстрату.
5. **Термін впровадження:** І квартал 2025 року.
6. **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 Г

**Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження в діяльність  
Інституту фізико-органічної хімії та вуглехімії  
ім. Л.М. Литвиненка НАН України**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

*Засм.* Директор Інституту фізико-органічної  
хімії та вуглехімії ім Л.М. Литвиненка  
НАН України, академік *Г. Раскин*  
Попов А.Ф.  
« 26 » грудня 2024 р.



## АКТ

про впровадження результатів дисертаційного дослідження  
на здобуття наукового ступеня доктора філософії  
Смішка Романа Олександровича  
в діяльність Інституту фізико-органічної хімії та  
вуглехімії ім Л.М. Литвиненка НАН України

1. **Назва пропозиції для впровадження:** результати аналізу асортименту антигістамінних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України.
2. **Установа, автор:** Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра хімічних технологій та ресурсозбереження, 01011 Київ, вул. Мала Шияновська, 2; аспірант Смішко Р.О.
3. **Джерело інформації:** Smishko Roman, Lyzhniuk Viktoriia (2024). Study of the range of antihistamines in the pharmaceutical market. Health & Education, (3), 129-137 DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.3.15>
4. **Впроваджено:** в умовах лабораторії впроваджено результати аналізу асортименту антигістамінних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України з метою науково обґрунтованого планування пошукових науково-дослідних робіт в інтересах фармацевтичної промисловості України.
5. **Термін впровадження:** IV квартал 2024 року.
6. **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.

## 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

2024 р.

АКТ

впровадження результатів дисертаційного дослідження  
на здобуття наукового ступеня доктора філософії  
Смішка Романа Олександровича  
в освітньо-науковому процесі кафедри промислової фармації  
Київського національного університету технологій та дизайну

1. **Назва пропозиції для впровадження:** плейотропні властивості антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів.
2. **Установа, автор:** Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, 01011 Київ, вул. Мала Шияновська, 2; аспірант Смішко Р. О.
3. **Джерело інформації:**
  1. Смішко, Р. О., Страшний, В. В., Лісовий, В. М., Лижнюк, В. В., Гой, А. М., Савченко, К. І., Вахітова, Л. М., Бессарабов, В. І. (2023). Дослідження впливу лоратадину та дезлоратадину на активність 15-ліпоксигенази. *Технології та інжиніринг*, 4(15), 96–103. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2023.4.9>
  2. Удовиський В.В., Смішко Р.О., Лижнюк В.В., Гой А.М., Бессарабов В.І. (2024). Вивчення впливу антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів на швидкість окиснення дофаміну in vitro. *Фармацевтичний журнал*, (5), 86-96. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.24.07>
4. **Впроваджено:** у курси лекцій, матеріалів практичних та лабораторних занять за дисциплінами «Технології активних фармацевтичних інгредієнтів», «Фармацевтична хімія» для здобувачів вищої освіти спеціальності 226 Фармація, промислова фармація.
5. **Термін впровадження:** IV квартал 2024 року.
6. **Зауваження і пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри промислової фармації  
д-р фарм. наук, професор

Владислав СТРАШНИЙ