

**Перехідна НДР, що виконується на базі НФаУ за кошти Державного бюджету України**

**Тема :** «Розробка комплексного препарату для лікування цукрового діабету II типу»

**Керівник роботи:** Рубан Олена Анатоліївна, головний науковий співробітник, доктор фармацевтичних наук, професор

**Номер державної реєстрації:** 0120U102462

**Назва пріоритетного тематичного напрямку організації-виконавця:** «Цільові прикладні дослідження з питань гармонізації системи «людина – світ» та створення новітніх технологій покращення якості життя», «Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань» (Закон України «Про пріоритетні напрямки розвитку науки і техніки», ст.3, п.5);

«Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики», «Розроблення нових методів діагностики, лікування та профілактики найбільш поширених захворювань людини» (Постанова Кабінету міністрів України від 28.12.2016 р. № 1056 «Деякі питання визначення середньострокових пріоритетних напрямів інноваційної діяльності загальнодержавного рівня на 2017-2021 роки»);

«Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань», «Цільові дослідження з питань гармонізації системи «людина–світ» та створення новітніх технологій покращення якості життя» (Постанова Кабінету Міністрів України від 07.09.2011 р. № 942 «Про затвердження переліку пріоритетних тематичних напрямів наукових досліджень і науково-технічних розробок на період до 2020 року»).

**Строк виконання:** початок 2020 р., закінчення 2022 р.

**Анотація.** Традиційні пероральні цукрознижувальні препарати націлені на корекцію основних дефектів, що лежать в основі розвитку ЦД II типу ( ЦД II). Однак вони не забезпечують тривалий контроль глікемії навіть при комбінованому застосуванні, крім того, їх тривале застосування може призводити до розвитку гіпоглікемії зі збільшенням маси тіла, негативного впливу на серце, нирки, печінку, зниження секреторної функції бета-клітин. З пошуком оптимальних засобів контролю ЦД II типу пов'язана активна розробка нових напрямків терапії захворювання. Дослідження особливостей механізму дії цукрознижувальних препаратів призвели до створення групи препаратів – інгібіторів  $\alpha$ -глюкозидази, які є лікарськими речовинами, які зворотно зв'язують  $\alpha$ -глюкозидазні ферменти у просвіті

тонкого кишечника. У результаті блокується розщеплення дисахаридів і олігосахаридів до глюкози і фруктози. Конкурентне та оборотне зв'язування альфа-глюкозидаз повністю пригнічує всмоктування вуглеводів у проксимальному відділі кишечника, що призводить до зниження піку постпрандіальної глікемії після прийому їжі.

Відомо, що провідну роль у патогенезі цукрового діабету мають вільні радикали, які викликають окисний стрес рецепторів, що активуються проліфераторами пероксисом ( $\alpha$ ,  $\gamma$ , та  $\delta$ ), які регулюють ліпідний метаболізм, глюкозний та енергетичний гомеостаз. Тому перспективним напрямком у підтриманні глікемічного контролю та попередженні розвитку діабетичних ускладнень є включення до схем лікування антиоксидантів, які представлені, головним чином, вітамінами та кофакторами ферментів. За даними літератури вартий уваги кверцетин, який є безпечний, покращує стан антиоксидантного захисту, нормалізує рівень глюкози та ліпідів у крові, сприяє покращенню функції  $\beta$ -клітин підшлункової залози.

Головним недоліком кверцетину є нерозчинність у воді та біологічних рідинах, що суттєво знижує його біодоступність і перспективи застосування у клініці цукрового діабету. Для вирішення цієї проблеми існують різні методи підвищення розчинності. На сьогодні отримання твердих дисперсій розглядається як найбільш ефективний спосіб підвищення біодоступності при пероральному прийомі.

Таким чином, розробка нових ефективних препаратів з підвищеною біодоступністю на основі твердих дисперсій для лікування цукрового діабету, здатних одночасно впливати на різні ланки патогенезу зазначеної патології, чинити полівалентну фармакологічну дію на організм, є актуальною.

### **Мета, основні завдання та їх актуальність.**

*Наукова гіпотеза.* Отримання твердих дисперсій (ТД) розглядається як найбільш ефективний спосіб підвищення біодоступності при пероральному прийомі.

*Мета і завдання.* Метою роботи є теоретичне та експериментальне обґрунтування створення твердих дисперсій при розробці комплексних препаратів для лікування цукрового діабету II типу.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання: проаналізувати дані літератури щодо етіології та патогенетичних ланок розвитку цукрового діабету II типу; узагальнити дані літератури щодо сучасних технологічних напрямків з підвищення біодоступності активних фармацевтичних інгредієнтів; розробити методологічний підхід до створення препаратів на основі твердих дисперсій; дослідити фізико-хімічні,

фармакотехнологічні та біофармацевтичні властивості кверцетину, тіоктової кислоти, воглібозу, допоміжних речовин, зразків твердих дисперсій та мас для таблетування; застосовувати комп'ютерне моделювання *in silico* та математичне планування експерименту при визначенні біофармацевтичних показників кверцетину, тіоктової кислоти, зразків твердих дисперсій та при розробці оптимального складу лікарських засобів; теоретично та експериментально обґрунтувати якісний і кількісний склад твердих дисперсій кверцетину та тіоктової кислоти та таблеток на їх основі, визначити спосіб їх одержання, розробити раціональну технологію; визначити основні показники якості та дослідити стабільність твердих дисперсій та препаратів на їх основі, встановити термін придатності; розробити проекти методик контролю якості (МКЯ) і технологічні регламенти (ТР) на таблетки під умовною назвою «Глікверин» та «Тіокверин», апробувати їх у промислових умовах; провести оцінку фармакологічної активності розроблених лікарських засобів.

*Дизайн дослідження.*

I блок	Маркетингові дослідження
--------	--------------------------

Мета: виявити пріоритети в асортименті лікарських препаратів; сформулювати і дослідити товарний ряд препаратів-аналогів за дією

1.1	Вивчення сучасних пріоритетних підходів до лікування цукрового діабету II типу (за даними літератури)
1.2	Вивчення динаміки продажів товарних рядів препаратів, що плануються до дослідження.

Рішення про розробку; вибір об'єкта дослідження; стратегії його розробки; формування характеристик препарату, що планується до розробки.

II блок	Розробка і дослідження лікарського засобу
---------	---

Мета: розробка лікарських препаратів з урахуванням заданих товарних характеристик

2.1	Дослідження з вибору складу і технології препаратів, що розробляються, оцінка їх технологічності
2.2	Біофармацевтичні дослідження
2.3	Оцінка стабільності і стандартизація розроблених препаратів. Розробка НД

Створення лікарської форми, що відповідає загальним вимогам НД і поліпшеною з аналогами по біологічній доступності

Подання НД на затвердження

III блок	Прогноз конкурентоспроможності розробленого препарату
----------	---

Мета: комплексна оцінка якості розроблених лікарських препаратів, прогноз конкурентоспроможності.

3.1	Оцінка біофармацевтичних та фармакологічних властивостей розробленого препарату	Розроблений лікарський препарат, який відповідає вимогам практичної медицини, можливостям виробництва, економічно доступний покупцеві за ціною.
3.2	Економічна оцінка розробленого препарату	

*Об'єкт дослідження:* воглібоз, кверцетин, ексципієнти, зразки твердих дисперсій, мас для таблетування та готові таблетки.

*Методи дослідження:* органолептичні (зовнішній вигляд), фізико-хімічні (кристалографічні властивості порошків, розчинність, термогравіметричний аналіз, рН, рентгенофазний аналіз, ІЧ-спектроскопія), фармакотехнологічні (стиранність та стійкість таблеток до роздавлювання, середня маса та однорідність маси таблеток, розпадання, однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу, однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу), структурно-механічні (реологічні), біофармацевтичні (визначення різних видів розчинення, дослідження вивільнення в умовах *in vitro*), мікробіологічні (мікробіологічна чистота), кількісний і якісний аналіз АФІ (високоєфективна рідинна хроматографія, спектрофотометрія у видимій ділянці методом стандарту), фармакологічні (вивчення гострої токсичності та специфічної дії препарату у порівнянні з АФІ та референтним препаратом гіпоглікемічної дії), математичні (математичне планування експерименту та дисперсійний аналіз з метою оптимізації якісного та кількісного складу твердих дисперсій та таблеток на їх основі, статична обробка експериментальних даних).

*Кінцеві точки дослідження (індикатори ефективності).* Кінцеві точки дослідження (індикатори ефективності): розробка технології комплексного препарату, нормативно-технічної документації, апробація технології у виробничих умовах.

**Одержані наукові та науково-прикладні результати.** Науково обґрунтовано та експериментально опрацьовувано методологію створення нових лікарських засобів на основі твердих дисперсій, розроблення складу твердих дисперсій. Вивчено властивості твердих дисперсій кверцетину з поліетиленоксидом -6000.

**Новизна отриманих результатів роботи.** Розробка експериментально-практичної бази для створення лікарських препаратів гіпоглікемічної дії на основі твердих дисперсій, розробка способу отримання твердих дисперсій, створення методології отримання ТД, отримання патентів, авторських свідоцтв.

**Перелік публікацій за тематикою завершеної науково-дослідної роботи у виданнях що індексуються у Scopus або Web of Science відповідно до SCImago Journal and Country Rank або Journal Citation Reports\*:**

Kononenko N.M., Ruban O.A., Chikitkina V.V., Kovalevska I.V. The influence of antidiabetic combined medicinal product Glikverin based on Voglibose and Quercetin on lipid exchange indices under conditions of experimental metabolic syndrome. *Problems of endocrine pathology*. 2020. Vol. 4 (74). P. 124-130. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2020.4.16>

<https://jpep.endocrinology.org.ua/uploads/pdf/20/12/11/b08c7fb3.pdf> (*Scopus, Q4*).

Kovalevska I. V., Ruban O.A., Kutova O.V., Levachkova Y.V. Optimization of the composition of solid dispersion of quercetin. *Current Issues in Pharmacy and Medicine Science* 2020. – прийнято до друку у Vol. 33 (4). (*Scopus, Q4*)

**Перелік основних доповідей на з'їздах, конгресах, симпозіумах та науково-практичних конференціях**

- 1) Kovalevska I., Ruban O. Optimization of the composition of solid dispersion of quercetin. *Contemporary Pharmacy: Issues, Challenges and Expectation. 2020 Autumn* : Abstract book of the International distance conference, 23 October, 2020, Kaunas, Lithuania. Kaunas, 2020. P. 79.
- 2) Kovalevska I., Ruban O. In silico prediction of physical, chemical and biopharmaceutical properties of Thiocetic acid. *Modern Pharmacy – Science and Practice* : abstracts of the II International scientific-practical Internet-conference, December 01-21, 2020, Kutaisi, Georgia Akaki. Kutaisi : Tsereteli State University, 2020. P. 51-53.
- 3) Ковалевська І. В. Застосування ІЧ-спектроскопії у дослідженні твердої дисперсії кислоти тіоктової / І. В. Ковалевська, О. А. Рубан // Eurasian scientific congress : Abstracts of V International Scientific and Practical Conference, 17-19 May 2020, Barcelona, Spain. – Spain, 2020. – P. 202-206.
- 4) Ковалевська І. В. Визначення фармакотехнологічних показників маси для таблетування на основі твердих дисперсій / І. В. Ковалевська, О. А. Рубан // Сучасні досягнення та перспективи розвитку апітерапії в Україні : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (25 січня 2020 р., м. Харків). / за редакцією академіка УАН О. С. Шпичака. – Х. : Вид-во «Оригінал», 2020. – С. 81 – 83.
- 5) Ковалевська І. В. Тверді дисперсії як перспективний напрямок підвищення біодоступності АФІ / І. В. Ковалевська, О. А. Рубан // Нанотехнології і наноматеріали у фармації та медицині : матеріали IV Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю (17 квітня 2020 р., м. Харків). – Харків : НФаУ, 2020. – С. 30.
- 6) Ковалевська І. В. Використання допоміжних речовин у технології твердих дисперсій та методи їх дослідження / І. В. Ковалевська, О. А. Рубан, О. В. Кутова // Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю,

присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19-20 вересня 2019 р. : у 2 т. / редкол. : А. А. Котвіцька та ін. – Харків : НФаУ, 2019. – Т. 1. – С. 154 – 155.

**Практична цінність для економіки та суспільства.** На підставі комплексу досліджень теоретично обґрунтовано та експериментально буде розроблено склад і технологію препарату під умовною назвою «Глікверин» з комбінацією воглібоза та твердої дисперсії кверцетину у вигляді таблеток. При застосуванні розроблених технологій планується підвищення біодоступності кверцетину. На підставі фізико-хімічних, фармакотехнологічних, структурно-механічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень теоретично і експериментально планується розробка доступного способу отримання твердих дисперсій нерозчинних у водному середовищі речовин без застосування додаткового специфічного складного устаткування, який можна використовувати на фармацевтичних підприємствах України, що випускають тверді лікарські форми.