

На правах рукописи



Полковникова Юлия Александровна

**Теоретическое и экспериментальное обоснование совершенствования
разработки лекарственных средств ноотропного действия**

3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора фармацевтических наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный консультант:

Доктор фармацевтических наук, профессор

Сливкин Алексей Иванович

Официальные оппоненты:

Алексеев Константин Викторович – доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», лаборатория готовых лекарственных форм, главный научный сотрудник

Джавахань Марина Аркадьевна – доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-образовательный институт фармации, заместитель директора

Флисюк Елена Владимировна – доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра технологии лекарственных форм, заведующий кафедрой

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа

Защита состоится «19» апреля 2023 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.002.02 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета ДСУ 208.002.02

доктор фармацевтических наук, профессор



Демина Наталья Борисовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Разработка новых лекарственных препаратов (ЛП) для удовлетворения потребностей медицины связана со значительными издержками и рисками. Для вывода на рынок лекарственного продукта фармацевтические компании обычно инвестируют в исследования нескольких тысяч соединений на стадии изыскания новых лекарственных средств (ЛС), сотен соединений на стадии доклинических испытаний и ряд неудачных клинических испытаний в течение 9-15 лет. Таким образом, наиболее приемлемым в условиях необходимости расширения ассортимента ЛП является совершенствование существующих, в том числе путем поиска инновационных лекарственных форм (ЛФ) с улучшенными биофармацевтическими характеристиками.

Среди биофармацевтических свойств фармацевтических субстанций (ФС), имеющих значение для разработки эффективных и безопасных ЛП, признанными лидерами по силе влияния на биодоступность являются растворимость и проницаемость, именно они заложены в основу биофармацевтической классификационной системы (БКС). В настоящее время БКС является одним из основных векторов в проведении фармацевтической разработки. Знание принадлежности ФС к тому или иному классу БКС делает эту классификацию важным инструментом в процедуре обоснования состава, дизайна и технологии ЛФ с требуемыми биофармацевтическими характеристиками, к которым в первую очередь относится профиль высвобождения.

Ввиду сложности организации создания инновационных форм на макро-, микро-, нано- и молекулярном уровнях применение методов компьютерного моделирования позволяет эффективно решать ряд научно-исследовательских задач, направленных на разработку новых инновационных ЛП и изучение их свойств. Экспериментальные данные не всегда позволяют однозначно интерпретировать поведение молекул и сделать выводы о выборе оптимальной технологии производства ЛП. Моделирование межмолекулярного взаимодействия в ЛФ позволит с высокой точностью определить направление взаимодействия,

свойства молекулярных систем, экспериментальное определение которых затруднительно и аналогичной точности достигнуть не позволяет.

Одним из актуальных направлений фармацевтической науки является решение проблемы разработки ЛС для лечения заболеваний центральной нервной системы. Нарушения мозгового кровообращения – одна из основных причин развития когнитивных нарушений и деменции, особенно у детей, а также причин инвалидизации в пожилом возрасте. Перспективным является выбор в качестве объектов исследования ФС винпоцетина, циннаризина, аминофенилмасляной кислоты (АФМК). Эти ФС являются удобными моделями для разработки научно-практических методологических схем и будут востребованы современной фармацевтической и медицинской практикой, т.к. особенности их физико-химических и фармакологических свойств создают предпосылки для разработки инновационных ЛП. Совершенствование в направлении разработки эффективных ЛФ на их основе вполне целесообразно.

В связи с вышесказанным актуальным направлением с точки зрения обоснования и совершенствования методологических подходов к созданию ЛП является реализация исследований с целью решения задач по разработке инновационных ЛФ с высоким профилем эффективности и безопасности с использованием методов компьютерного моделирования на примере ЛС ноотропного действия.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на значительное количество проводимых исследований по разработке ЛП, в том числе с модифицированным высвобождением, отсутствуют научно-методические подходы к переходу от компьютерного моделирования к потенциальным путям создания новых или улучшения имеющихся фармацевтических разработок.

Теоретическую основу данной диссертационной работы составляют труды ученых, рассматривающих вопросы использования компьютерного моделирования при разработке ЛП.

Особое место в разработке ЛП уделяется биофармацевтическим характеристикам ЛС как элементу прогнозирования биодоступности ЛП.

В настоящее время важным направлением исследований в мировой науке и практике разработки ЛФ с модифицированным высвобождением является развитие технологий с применением микрокапсул. В то же время исследования свойств наночастиц на основе пористого кремния, разработка их технологии, а также использование подобных структур для биомедицинских применений являются активно развивающимися направлениями изучения наноструктур.

Несмотря на указанные выше работы отсутствуют принципы выбора оптимальной ЛФ с заданными биофармацевтическими характеристиками и высоким профилем эффективности и безопасности ЛП с использованием методов компьютерного моделирования.

Цель исследования

Целью работы является теоретическое обоснование и экспериментальное подтверждение совершенствования методологии фармацевтической разработки ЛС с применением компьютерного моделирования для прогнозирования оптимального способа улучшения биофармацевтических характеристик ЛС ноотропного действия.

Задачи исследования

1. Предложить методологию дизайна фармацевтической разработки и разработки рациональных составов и технологий ЛФ ЛП на основании оценки результатов высвобождения ЛС из ЛФ.
2. На основании сформулированных методологических подходов провести выбор направления разработки ЛФ на основе дифференцировки характера высвобождения ЛС с позиции биофармацевтической оценки и БКС.
3. Предложить методологическую схему проведения компьютерного моделирования при фармацевтической разработке микрокапсул, наночастиц, ТД.
4. Провести компьютерное моделирование процессов высвобождения ЛС из микрокапсул, наночастиц, ТД.

5. Предложить подходы к оценке соответствия результатов компьютерного моделирования и исследований биофармацевтических характеристик ЛС.
6. Провести исследования биофармацевтических характеристик ЛС, направленных на доказательство преимуществ использования предложенных ЛФ, разработать состав и рациональные технологические схемы производства оригинальных ЛП АФМК, винпоцетина, циннаризина.
7. Провести оценку соответствия результатов компьютерного моделирования и исследований биофармацевтических характеристик ЛС.
8. Разработать проекты нормативных документов (НД), лабораторных и опытно-промышленных регламентов (ЛР) и (ОПР) и провести работу по их внедрению.

Научная новизна

Дано системное обоснование и разработаны методологические основы совершенствования разработки новых ЛП с использованием методов компьютерного моделирования на примере ноотропных ЛС. С помощью методов компьютерного дизайна проведен выбор способа повышения биодоступности ЛС, влияния вспомогательных веществ (ВВ) на технологические характеристики промежуточных продуктов и готовых ЛП. Моделирование молекулярной динамики (МД) позволило подобрать для изучаемых ЛФ рациональный состав.

Предложены подходы к определению значений характеристик результатов компьютерного моделирования, позволяющих получать ЛС с заданными биофармацевтическими характеристиками.

С использованием предложенных подходов разработаны оригинальный состав и технология производства ЛФ следующих инновационных ЛФ: винпоцетина липосомального, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 0,005 г.; циннаризина липосомального, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 0,025 г.; циннаризина модифицированного высвобождения, капсулы, 0,025 г.; винпоцетина с модифицированного высвобождения, капсулы, 0,005 г.; аминофенилмасляной кислоты, капсул пролонгированного действия 0,25 г.; винпоцетина, капсул пролонгированного действия 0,01 г. Осуществлены необходимые биофармацевтические исследования, направленные на

доказательство преимуществ использования предложенных ЛФ инновационных ЛП, разработанных с учетом оценки влияния характера высвобождения ЛС на выбор ЛФ и фармацевтическую доступность.

Разработаны эффективные методики производства нанопорошков из пористого кремния, а также гибридных органо-неорганических систем на их основе для применения в фармацевтической практике. Впервые исследованы особенности физической адсорбции винпоцетина, циннаризина.

Научная новизна подтверждена публикациями в рецензируемых отечественных и зарубежных научных журналах, новое технологическое решение подтверждено рядом патентов РФ: «Способ получения частиц микрокапсулированного фенибута в альгинате натрия» (патент РФ № 2662173), «Способ получения альгинат–хитозановых микрокапсул с винпоцетином» (патент РФ № 2716000); «Способ количественного определения фенибута в микрокапсулах методом капиллярного электрофореза» (патент РФ № 2642275), «Способ определения величины адсорбции винпоцетина липосомами» (патент РФ № 2711908), «Способ определения величины адсорбции циннаризина липосомами» (патент РФ № 2750383), «Способ количественного определения фенибута в микрокапсулах методом спектрофотометрии» (патент РФ № 27162947).

Теоретическая и практическая значимость

Существенно расширены теоретические представления о необходимости использования компьютерного моделирования при разработке ЛП ФС, отличающихся принадлежностью к определенному классу по БКС. Предложенная методология проектирования как инструмента фармацевтической разработки с учетом биофармацевтических характеристик ЛС позволяет формировать методический подход при разработке ЛП. Результаты исследования показали универсальность предложенных приемов компьютерного моделирования.

Практическая значимость данного исследования заключается в:

- экспериментальном обосновании создания инновационных ЛФ ноотропных ЛС с разными биофармацевтическими характеристиками;

- проведении стандартизации полученных ЛФ по выбранным показателям качества, разработке ЛР и ОПР (винпоцетина липосомального, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 0,005 г.; циннаризина липосомального, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 0,025 г.; циннаризина модифицированного высвобождения, капсулы 0,025 г.; винпоцетина модифицированного высвобождения, капсулы, 0,005 г.; АФМК, капсул пролонгированного действия 0,25 г.; винпоцетина, капсул пролонгированного действия 0,01 г);

- проведении технологического трансфера лабораторных разработок для этапа масштабирования на опытно-производственный участок Центра коллективного пользования (Научно-образовательного центра) Российского университета дружбы народов, ОАО Научно-производственный концерн «ЭСКОМ», АО «Институт фармацевтических технологий», ООО «БТБ Петрокемикалс».

Методология и методы исследования

Экспериментальные исследования базировались на методологических подходах, изложенных в руководстве ICH Q8 Pharmaceutical Development, и включали все этапы фармацевтической разработки ЛС. Также методологической основой диссертационного исследования послужили научные труды отечественных и зарубежных ученых по проблеме разработки инновационных ЛП.

В качестве объектов исследования в работе использовались ФС синтетического происхождения различных групп согласно БКС.

В исследованиях использовали современные технологические методы получения ЛФ (экструзия, диспергирование метод удаления растворителя, метод совместного плавления, отслаивание и ультразвуковое дробление пористого кремния, метод гидратации/регидратации) современные инструментальные методы анализа (фотолюминисценция, растровая электронная микроскопия, атомно–силовая микроскопия (АСМ), просвечивающая электронная микроскопия, рентгеновская дифракция, дифференциальная сканирующая калориметрия, УФ-спектрофотометрия, ИК-спектроскопия, капиллярный электрофорез (КЭ), методы

молекулярного моделирования (МД, молекулярная механика, квантовая химия), международная и российская нормативная документация на ЛС. Экспериментальные исследования выполнены на сертифицированном оборудовании Центра коллективного пользования Воронежского государственного университета, Центра коллективного пользования «Контроль и управление энергоэффективных проектов» Воронежского государственного университета инженерных технологий.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Методология дизайна фармацевтической разработки и разработки рациональных составов и технологий инновационных ЛФ ЛП выбранных объектов исследования, дифференцированных по БКС по характеру высвобождения на основании оценки результатов высвобождения ЛС из ЛФ.
2. Методологическая схема проведения компьютерного моделирования при фармацевтической разработке липосом, микрокапсул, наночастиц на основе пористого кремния, ТД.
3. Результаты комплексного анализа капсул с микрокапсулами на примере микрокапсул АФМК, винпоцетина.
4. Возможность формирования гибридных органо-неорганических композитов на основе пористого кремния с винпоцетином, циннаризином.
5. Результаты комплексного анализа липосомальных ЛФ на примере липосом винпоцетина, циннаризина.
6. Результаты комплексного анализа капсул с ТД на примере ТД винпоцетина, циннаризина.
7. Методологические подходы к оценке соответствия результатов компьютерного моделирования и биофармацевтических характеристик ЛС.

Степень достоверности и апробации результатов проведенных исследований

Результаты диссертационных исследований, выводы и практические рекомендации и их достоверность основаны на обширном количестве экспериментальных данных, полученных современными технологическими, физико-химическими методами анализа. Для экспериментальных работ

использовано современное сертифицированное оборудование: аппаратно-программный комплекс для производства наночастиц на основе липосом (Япония), электронный тестер контроля растворимости таблеток и капсул «Erweka» DT 626 (Германия), электронный тестер контроля распадаемости таблеток Erweka ZT221 (Германия). Компьютерное моделирование проведено методами молекулярной механики, молекулярной динамики и квантовой химии с использованием программ Gromacs, Биоэврика, HyperChem, Orca с использованием вычислительного кластера на основе вычислительных модулей CUDA.

Разработанные методики валидированы в соответствии с действующим законодательством по всем основным характеристикам. Достоверность полученных результатов подтверждается также публикациями в рецензируемых высокорейтинговых изданиях, патентами на изобретения и внедрением их в производственные процессы.

Материалы диссертационных исследований были представлены на более, чем 30 международных и всероссийских конференциях и форумах, главными из которых являются: 6-ая, 7-ая, 8-ая Международная научно-методическая конференция «Фармобразование» (Воронеж, 2016, 2018, 2022); 2-ая научно–практическая конференция «Молодые ученые и фармация XXI века» (Москва, 2014); Всероссийская научно–практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы современной фармацевтической технологии» (Пятигорск, 2016); VI Международная научно–практическая конференция телеконференция «Фармацевтический кластер как интеграция науки, образования и производства» (2016, Белгород); 11–ая Международная конференция «Кремний – 2016» (Новосибирск, 2016); V Всероссийская научно–практическая конференция «Беликовские чтения» (Пятигорск, 2017); научно–практическая конференция «Синтез и анализ биологически активных веществ синтетического и природного происхождения», (Пятигорск, 2018); III-ая, IV-ая, V-ая Международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 2019,

2020, 2021 гг); II-ая, III-ая, IV-ая научно–практическая конференция «Абу Али Ибн Сино и инновации в современной фармацевтике» Ташкент, 2019, 2020, 2021) и др.

Апробация диссертационной работы состоялась на совместном заседании кафедр фармацевтической химии и фармацевтической технологии, управления и экономики фармации, фармакологии и клинической фармакологии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», протокол № 1501-13 от 25.05.2022 г.

Внедрение результатов в практику

Проведен трансфер технологии разработанных ЛП на базе ЦКП (НОЦ) РУДН. Акты внедрений от 22.01.2021 по результатам технологического трансфера лабораторных разработок на: винпоцетина липосомального, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 0,005 г.; циннаризина модифицированного высвобождения, капсулы, 0,025 г.; винпоцетина модифицированного высвобождения, капсулы, 0,005 г.; аминофенилмасляной кислоты, капсул пролонгированного действия 0,25 г.; винпоцетина, капсул пролонгированного действия 0,01 г.

Апробированы и утверждены лабораторные регламенты на базе ОАО НПК «ЭСКОМ», г. Ставрополь на производство: винпоцетина липосомального, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 0,005 г, циннаризина модифицированного высвобождения, капсулы, 0,025 г, винпоцетина модифицированного высвобождения, капсулы, 0,005 г, винпоцетина, капсул пролонгированного действия 0,01 г., акты внедрения от 23.06.2021.

Акты внедрений от 21.07.2021 по результатам технологического трансфера лабораторных разработок на базе АО «Институт фармацевтических технологий», г. Москва; от 28.07.2021 на базе ООО «БТБ Петрокемикалс», г. Москва, на: винпоцетина липосомального, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 0,005 г.; циннаризина липосомального, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 0,025 г.; циннаризина модифицированного высвобождения, капсулы, 0,025 г.; винпоцетина модифицированного высвобождения, капсулы,

0,005 г.; наночастиц пористого кремния с винпоцетином; винпоцетина, капсул пролонгированного действия 0,01 г.

Методические рекомендации по проведению компьютерного моделирования при разработке состава ЛП внедрены в лекционный курс и практические занятия со студентами (акт внедрения №01–2021 от 15.06.2021 г). Методические подходы к созданию капсул с ТД, капсул с микрокапсулами, липосомальных ЛП, наночастиц на основе пористого кремния внедрены в лекционный курс и практические занятия со студентами (акт внедрения №03–2021 от 15.06.2021 г). (акт внедрения №04–2021 от 15.06.2021 г) (акты внедрения №05–2021 от 15.06.2021 г, № 10 от 01.06.2021) (акт внедрения №02–2021 от 15.06.2021 г) (акт внедрения №11 от 01.06.2021 г) соответственно. Акты о внедрении экспериментальных данных, опубликованных в монографиях «Нано– и микрочастицы лекарственных веществ нейротропного действия» и «Теоретическое обоснование создания лекарственных препаратов нейротропного действия» (акты внедрения № 8 от 01.06.2021, № 9 от 01.06.2021, и № 02–2021 от 15.06.2021 г). Акты о внедрении материалов диссертационной работы от 25.03.2021 на фармацевтическом факультете Курского государственного медицинского университета; на кафедре фармацевтической технологии института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского Университета) от 27.05.2021; в группе Биомеханики ИПРИМ РАН от 28.07.2021.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в:

изучении данных научной литературы по теме настоящего исследования, патентном поиске; проведении информационного анализа состояния разработок в области создания систем доставки ЛС;

определении цели и задач исследования, выбору направления научного разработки дизайна фармацевтической разработки и разработки рациональных составов и технологий ЛФ ЛП на основании оценки результатов высвобождения ЛС из ЛФ;

разработке методологической схемы проведения компьютерного моделирования при фармацевтической разработке липосом, микрокапсул, наночастиц на основе пористого кремния, ТД;

разработке подхода к разработке состава и технологии создания АФМК, винпоцетина капсул пролонгированного действия; циннаризина модифицированного высвобождения, винпоцетина модифицированного высвобождения, капсулы; винпоцетина липосомального, циннаризина липосомального, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций;

установлении механизм сорбции винпоцетина и циннаризина на поверхность por-Si мезопористого кремния. Полученные системы доставки обладают *in vitro* пролонгированным действием;

разработке методики контроля содержания действующих веществ методом спектрофотометрии в ультрафиолетовом спектре, КЭ. Разработанные методики были валидированы согласно ГФ IV;

участии в обсуждении, статистической обработке, анализе, научном обосновании и обобщении экспериментальных результатов, формулировке выводов исследования и публикации 56 научных работ по теме диссертации.

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе, получены автором самостоятельно и внедрены в практику.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, по областям исследования пунктов 3,4,6.

Связь исследования с проблемным планом фармацевтических наук

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «ВГУ» Минобрнауки России по научной проблеме «Методологические аспекты создания лекарственных форм на основе микрокапсул» (номер государственной регистрации 115042240016). Диссертационные разработки поддержаны Грантом Президента РФ (проект МК-3317.2015.7), дважды поддержаны Стипендиями Президента РФ (проекты СП-

95.2018.4 и СП 22.2021.4), дважды – областными и федеральными конкурсами инноваций: «У.М.Н.И.К.–2019», Областной межвузовский конкурс инновационных проектов «Кубок инноваций 2022».

Публикации по теме диссертации

По результатам диссертации опубликовано 56 печатных работ, в том числе статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России – 10; статей в изданиях, индексируемых в международных базах данных – 28, патентов на изобретения – 6, монографий – 2, 10 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация включает введение, 6 глав, выводы, список литературы и приложения. Общий объем работы с приложениями составляет 367 страниц, она содержит 108 рисунков и 96 таблиц. Текст диссертации изложен на 316 страницах машинописного текста. Список литературы включает 401 источник, из них 186 на иностранных языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объекты и методы исследований

В качестве **объектов исследования** были выбраны ФС: винпоцетин НД 42-9175-03 (АО «Акрихин», Россия), АФМК НД 42-14132-06 (ЗАО «Фармсинтез», Россия) и циннаризин НД 42-11672-06 (ОАО Ирбитский химфармзавод, Россия). ВВ фармакопейного качества и реактивы соответствовали требованиям нормативной документации.

Экспериментальные данные получены с использованием современных технологических, биофармацевтических, физических, физико-химических, химических, фармакологических методов и оборудования, приведенных в Государственной фармакопее. Приборное оснащение и поверенное аналитическое оборудование: электронный тестер контроля растворимости таблеток и капсул «Erweka» DT 626 (Германия) – для изучения растворимости объектов из капсул;

электронный тестер контроля распадаемости Erweka ZT221 (Германия) – для изучения распадаемости капсул; сканирующий электронный микроскоп JSM–6380LV, JEOL (Япония) – для изучения микроархитектуры микрокапсул материалов; сканирующий зондовый микроскоп корпорации NT–MDT модели Solver P47 Pro (Россия) – для изучения шероховатости микрокапсул; просвечивающий электронный микроскоп Libra120 (CarlZeiss, Germany) – для анализа морфологии и микроструктуры образцов кремния; система капиллярного электрофореза (КЭ) Капель 105 (группа компаний Люмэкс, Россия) – для количественного определения АФМК в микрокапсулах; ИК–Фурье–спектрометр VERTEX 70 (Германия)– для снятия ИК-спектров в образцах микрокапсул, ТД, нанопорошках; прибор Zetasizer Nano ZSP (Malvern Instruments, Великобритания) – для измерения ζ (дзета)– потенциала липосомальной дисперсии; автоматический спектрально–люминесцентный комплекс с монохроматором МДР–4 (Россия) – для измерения спектров люминесценции; аппарат ДРОН–4 (Россия) – для проведения анализа методом рентгеновской дифракции образцов ТД; лабораторный спектрометр Raman Microscope RamMics M532 EnSpectr – для измерения Раман спектров; прибор синхронного термического анализа Netzsch STA 449 F3 Jupiter (Германия)– для измерения изменения массы и тепловых эффектов в ТД.

Компьютерное моделирование проведено методами молекулярной механики, молекулярной динамики и квантовой химии с использованием программ Gromacs, Биоэврика, HyperChem, Orca с использованием вычислительного кластера на основе вычислительных модулей CUDA.

Для количественного определения ФС в составе разработанных ЛП использованы методики: винпоцетин и циннаризин – методом УФ-спектрофотометрии; АМФК – методом капиллярного электрофореза (КЭ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научные подходы к совершенствованию методологии разработки ЛС ноотропного действия

Важными факторами, определяющими свойства и характер поведения ЛФ, являются внутримолекулярные и межмолекулярные взаимодействия. Распределение электронной плотности в молекулах, их колебательные режимы, конформационная подвижность определяют растворимость компонентов ЛФ друг в друге, их агрегатные состояния, адсорбционную способность, возможность самоорганизации молекул в сложные надмолекулярные структуры (мицеллы, липосомы). Таким образом, физико-химические свойства отдельных молекул влияют на фазовый состав ЛФ. Однако, учитывая сложный химический и фазовый состав ЛП, экспериментальное изучение связи между физическими процессами, происходящими с участием молекул непосредственно в ЛФ при её взаимодействии с организмом человека, оказывается затруднительным. Экспериментальные данные не всегда позволяют однозначно интерпретировать поведение молекул и сделать выводы, позволяющие выбрать оптимальную технологию производства ЛП. Моделирование межмолекулярного взаимодействия в ЛФ позволит с высокой точностью определить свойства молекулярных систем, экспериментальное определение которых затруднительно и аналогичной точности достигнуть не позволяет. Предлагаемое нами совершенствование методологии фармацевтической разработки ЛП ФС, дифференцированных по БКС: включение в схему разработки ЛП блока, представляющего собой компьютерное моделирование молекулярных систем, что позволит снизить риски на всех стадиях создания ЛФ, показать наиболее вероятные пути продолжения исследований для получения ЛП с учетом целевого профиля качества готового продукта. Основа предлагаемой методологии позволила нам разработать дизайн исследования, представленный на рисунке 1. Исследуемые в работе ФС (АФМК; винпоцетин, циннаризин) относятся к 1 и 4 классу согласно БКС.



Рисунок 1 – Методология дизайна фармацевтической разработки

ФС 1 класса по БКС обладают высокой растворимостью и высокой проницаемостью, быстро высвобождаются из ЛФ и абсорбируются. ЛФ, призванная обеспечивать терапевтическую эффективность и безопасность ЛП, должна демонстрировать сглаженный, пролонгированный профиль высвобождения. В диссертационной работе проведены исследования по разработке микрокапсул АФМК пролонгированного действия с последующим заключением в капсулы. ФС 4 класса по БКС с низкой растворимостью и низкой проницаемостью, с одной стороны, представляют проблемы из-за низкой биодоступности при пероральном пути введения, но с другой – чрезвычайно актуальны для медикаментозной терапии из-за высокой эффективности. Для создания ЛФ указанных субстанций рекомендовано использовать комбинацию подходов, применяемых для класса II и III (рисунок 2).



Рисунок 2 – Методологическая схем компьютерного моделирования как элемента фармацевтической разработки ЛПП на основе БКС

Применение компьютерного моделирования при разработке инновационных ЛПП позволяет предсказать:

1. средство полимерных компонентов оболочки микрокапсул к действующему веществу и степень высвобождения ЛС из нее;
2. параметры адсорбции и десорбции ЛС на поверхности кремния и оксида кремния на основе термодинамических характеристик связывания ЛС с их поверхностью;
3. условия сборки липосомы из фосфолипидов (ФЛ) СЛ в присутствии ЛС методом МД, размер и форму липосом, а также распределение ЛС между внутренней полостью липосомы, фосфолипидной мембраной и дисперсионной средой;
4. распределение ЛС между полостью и мембраной липосомы, плоской клеточной мембраной эндотелиоцита и внутриклеточной средой;

5. оптимальное соотношение ЛС и полимера-носителя в ТД.

На рисунке 3 изображен алгоритм проведения компьютерного моделирования при разработке состава микрокапсул, липосом, наночастиц и твердых дисперсий (ТД) с использованием методов молекулярной динамики, молекулярной механики, квантовой химии. На основании проведенных исследований предложена методологическая схема оценки разработанных алгоритмов совершенствования разработки ЛП для с целью определения значений характеристик результатов компьютерного моделирования, позволяющих получать ЛС с заданными биофармацевтическими характеристиками (рисунок 4).

Реализация методологических подходов к разработке капсулированных ЛП с микрокапсулами

По результатам моделирования МД процесса высвобождения АФМК из микрокапсул установлено, что высвобождение АФМК из альгината натрия наиболее эффективно происходит в воду при рН 2,0 ($13,90 \pm 3,39\%$) (таблица 1).

Таблица 1 – Средние значения параметров высвобождения АФМК из исследуемых комплексов с полимерами

Система	Средняя ЭВДВВ АФМК с полимером, кДж/моль	Средняя ЭВДВВ АФМК с растворителем, кДж/моль	Средняя доля молекул АФМК, не связанных с полимером, %
Коллаген –АФМК–вода (рН 6,8)	$-39,83 \pm 2,55$	$7,77 \pm 3,71$	$18,57 \pm 5,08$
Коллаген – АФМК –катион – вода (рН 2,0)	$-36,48 \pm 3,52$	$-9,88 \pm 3,74$	$29,85 \pm 6,36$
Альгинат натрия – АФМК – вода (рН 6,8)	$-49,12 \pm 5,24$	$-5,52 \pm 3,84$	$1,97 \pm 2,52$
Альгиновая кислота – АФМК – катион – – вода (рН 2,0)	$-53,22 \pm 4,23$	$-4,70 \pm 3,25$	$13,90 \pm 3,39$
Альгинат натрия – хитозан – АФМК – вода (рН 6,8)	$-31,90 \pm 3,04$	$-18,40 \pm 2,19$	$4,45 \pm 3,81$
Альгиновая кислота– хитозан– катион–АФМК –катион– вода (рН 2,0)	$-39,80 \pm 3,34$	$-4,96 \pm 1,10$	$6,53 \pm 4,57$

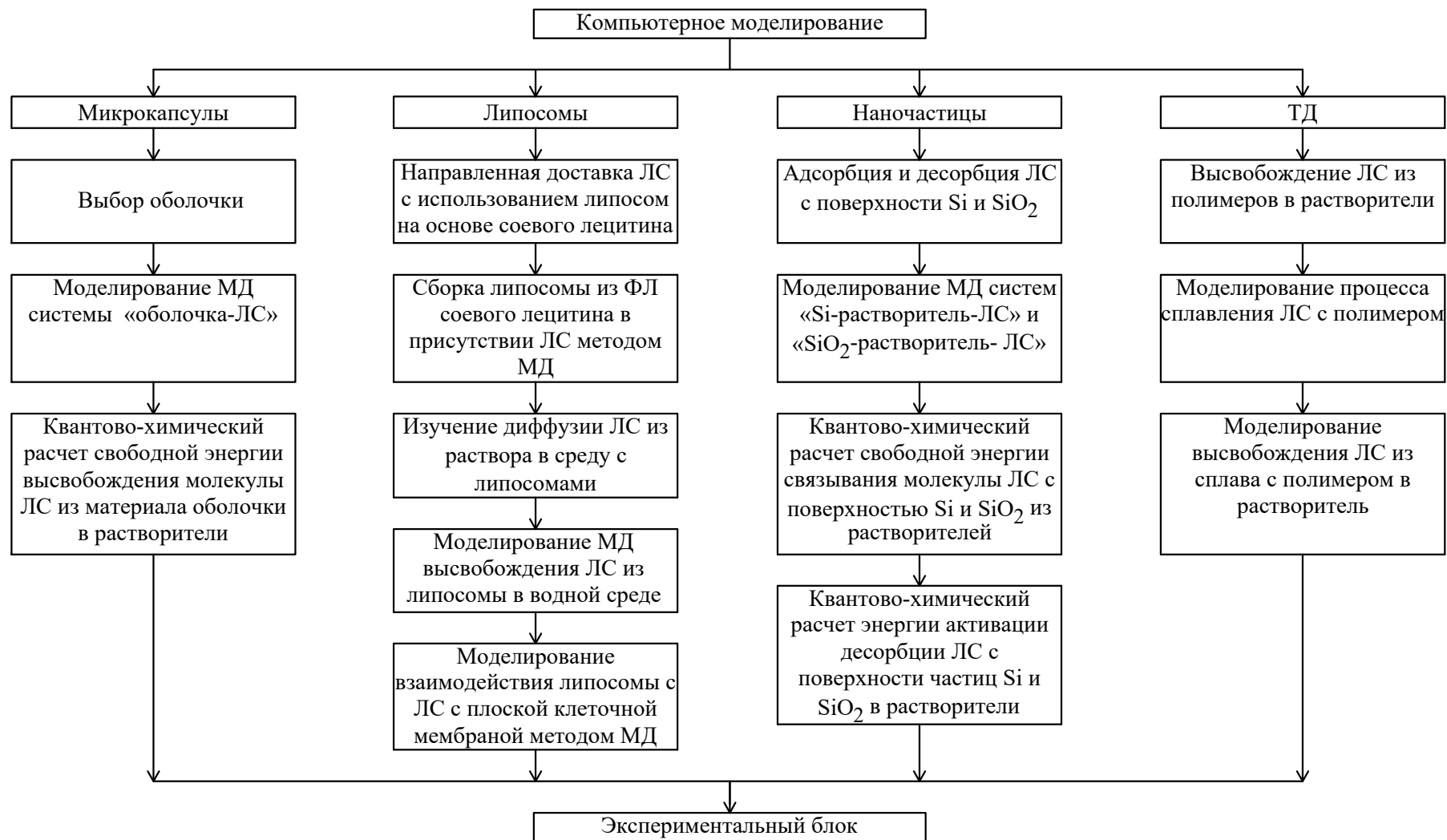


Рисунок 3 – Алгоритм проведения компьютерного моделирования при разработке состава микрокапсул, липосом, наночастиц на основе пористого кремния, ТД

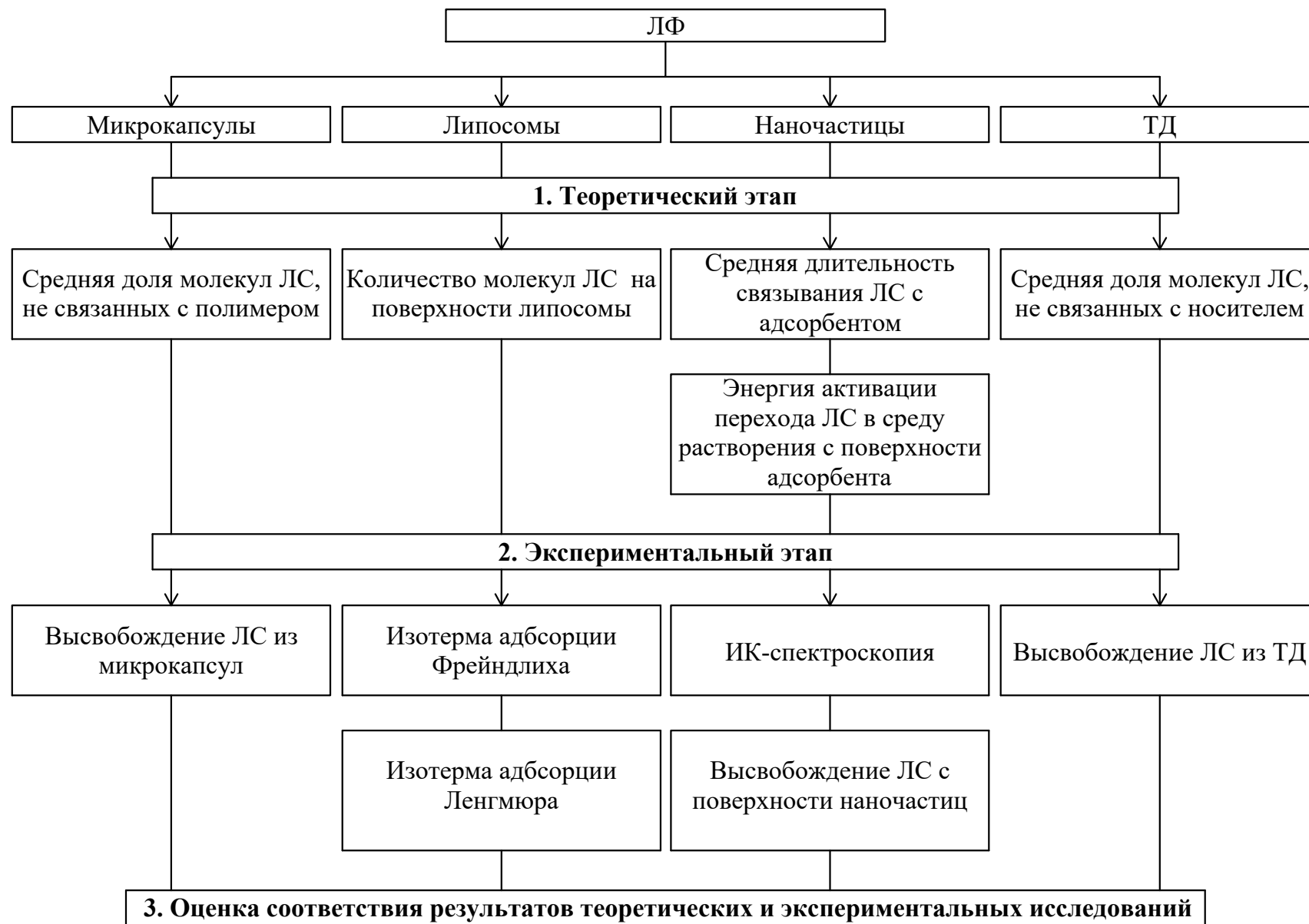


Рисунок 4 – Методологическая схема оценки разработанных алгоритмов совершенствования разработки ЛПП

Из коллагена в водной среде при рН 2,0 высвобождение АФМК составляет $29,85 \pm 6,36\%$. АФМК в достаточно большом количестве высвобождается в воду и при рН 6,8 ($18,57 \pm 5,08\%$). Высвобождение АФМК из смеси альгината натрия с хитозаном в меньшей степени происходит в воду при рН 2,0 ($12,67 \pm 8,05\%$), а при рН 6,8 происходит в незначительной степени.

При моделировании МД процесса высвобождения винпоцетина из микрокапсул и квантово-химическом расчете свободной энергии высвобождения молекулы винпоцетина из оболочек различной природы в растворители установлено, что энергетически выгодным процессом является высвобождение винпоцетина из желатина в воду с рН 2,0. При этом сопровождается увеличением энтропии, что свидетельствует о более высокой термодинамической вероятности конечного состояния (винпоцетин в растворе). Равновесие при высвобождении в воду с рН 2,0 из желатина сильнее смещено в сторону воды по сравнению с процессом высвобождения из альгината натрия (таблицы 2-4).

Таблица 2 – Результаты квантово-химического расчета энтальпии высвобождения винпоцетина из материала оболочек в растворитель

Система	Энтальпия системы, кДж/моль				Энтальпия высвобождения, кДж/моль
	Винпоцетин в полимере	Растворитель	Полимер без винпоцетина	Винпоцетин в растворителе	
Желатин					
рН 2,0	-10604545	-9450228	-7733273	-12322871	-1370
рН 7,0	-13321305	-4725065	-10450648	-7595963	-241
Сплав масло какао: воск					
рН 2,0	-10658071	-9450228	-7786164	-12322871	-735
рН 7,0	-9847693	-7284608	-6976933	-10155553	-185
Альгинат натрия					
рН 2,0	-12916834	-7284492	-10044950	-10156853	-477
рН 7,0	-17333888	-7284608	-14463147	-10155553	-205

Таблица 3 – Результаты квантово–химического расчета энтропии высвобождения винпоцетина из материала оболочек в растворитель

Система	Энтропия системы, кДж/моль				Энтропия высвобождения, кДж/моль
	Винпоцетин в полимере	Растворитель	Полимер без винпоцетина	Винпоцетин в растворителе	
Желатин					
pH 2,0	1,50	1,94	1,43	1,50	0,09
pH 7,0	1,81	0,91	1,67	1,81	-0,02
Сплав масло какао: воск					
pH 2,0	2,30	1,94	1,97	2,30	-0,24
pH 7,0	2,20	1,48	1,85	2,20	0,09
Альгинат натрия					
pH 2,0	1,74	1,44	1,62	1,74	0,04
pH 7,0	2,00	1,47	1,94	1,64	0,09

Высвобождение винпоцетина из желатина в воду с pH 7,0 энергетически менее выгодно по сравнению с высвобождением в воду с pH 2,0.

Разработана технология производства микрокапсул АФМК с оболочкой натрия альгинат, а также микрокапсул с оболочкой натрия альгинат, обработанных раствором хитозана.

Таблица 4 – Результаты квантово–химического расчета энергии Гиббса высвобождения винпоцетина из материала оболочек в растворитель

Система	Энергия Гиббса системы, кДж/моль				Энергия Гиббса высвобождения, кДж/моль
	Винпоцетин в полимере	Растворитель	Полимер без винпоцетина	Винпоцетин в растворителе	
Желатин					
pH 2,0	-10604999	-9450830	-7733716	-12323513	-1400
pH 7,0	-13321859	-4725347	-10451165	-7596277	-235
Сплав масло какао: воск					
pH 2,0	-10658796	-9450830	-7786775	-12323513	-662
pH 7,0	-9848384	-7285065	-6977508	-10156062	-121
Альгинат натрия					
pH 2,0	-12917372	-7284939	-10045453	-10157351	-492
pH 7,0	-17334510	-7285065	-14463748	-10156062	-235

Из микрокапсул с соотношением вещество/полимер 1:1 (концентрация раствора альгината натрия 2%) количество высвободившегося ЛС к 180 мин составляет 79,2% (рисунок 5).

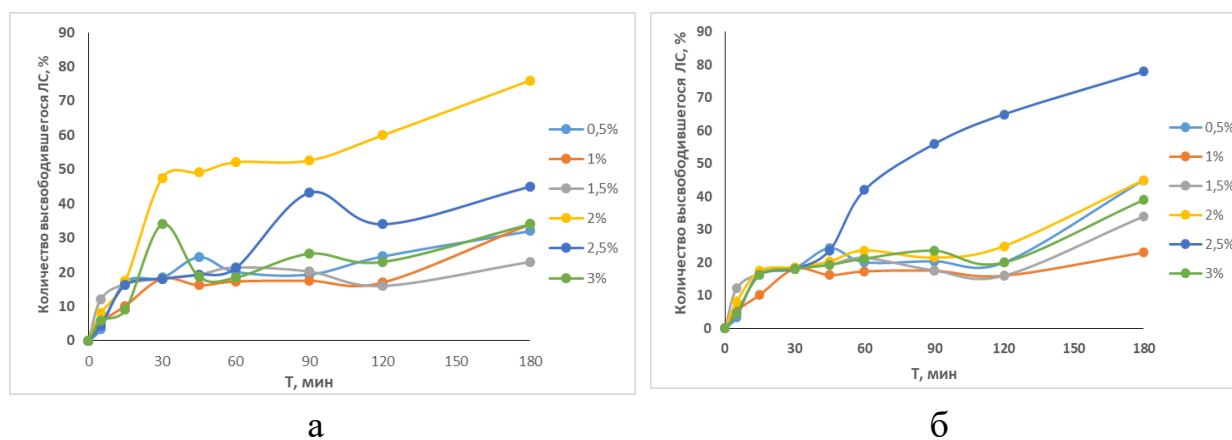


Рисунок 5 – Профиль высвобождения АФМК из микрокапсул с соотношением ЛС/полимер а) 0,5:1; б) 1:1

Из микрокапсул с соотношением вещество/полимер 0,5:1 (концентрация раствора альгината натрия 2,5%) количество высвободившегося ЛС к 180 мин составляет 78,1%.

Таким образом, установлены значения характеристик результатов компьютерного моделирования, позволяющие получать ЛС с заданными биофармацевтическими характеристиками: средняя доля молекул ЛС, не связанных с полимером, % [1,5-14]: за 3 ч количество высвободившегося ЛС более 75% (I класс БКС).

Отмечено, что с увеличением концентрации раствора АН увеличивается эффективность микрокапсулирования и составляет 58,8% при концентрации раствора АН 2,5% и соотношении вещество/полимер 1:1, а обработка микрокапсул раствором хитозана приводит к снижению эффективности микрокапсулирования при всех значениях концентрации раствора АН (таблица 5).

С использованием КЭ разработана экспрессная методика количественного определения АФМК в микрокапсулах. Анализ проводился в системе КЭ в кварцевом капилляре эффективной длиной 0,5 м, внутренним

диаметром 75 мкм, под действием электрического поля с использованием раствора ведущего электролита, с последующим спектрофотометрическим определением продуктов реакции.

Таблица 5 – Эффективность микрокапсулирования АФМК

Концентрация раствора натрия альгината, %	Эффективность микрокапсулирования, %			
	Микрокапсулы без хитозана		Микрокапсулы с хитозаном	
	0,5:1	1:1	0,5:1	1:1
0,5	27,8	23,7	17,5	12,0
1,0	38,7	49,7	23,1	12,5
1,5	43,5	36,6	26,9	25,2
2,0	37,8	45,8	18,8	28,1
2,5	56,7	58,8	22,5	15,6
3,0	50,8	51,2	23,8	25,8

Методика количественного определения АФМК в микрокапсулах валидирована по показателям: специфичность, аналитическая область, линейность, правильность и прецизионность.

Разработан оптимальный состав, технологическая схема производства капсул пролонгированного действия, содержащих микрокапсулы АФМК (рисунок 6).

Разработана технология производства микрокапсул винпоцетина методом диспергирования в системе жидкость-жидкость на основе желатина, дисперсионной средой служило либо масло вазелиновое (состав 1), либо масло персиковое (состав 2); а также микрокапсулы на основе сплава воска пчелиного и масла какао (3:2), в качестве дисперсионной среды использовали или воду очищенную (состав 3); или раствор натрия карбоксиметилцеллюлозы 2% (Na-КМЦ) (состав 4). Более полное высвобождение ФС происходит из микрокапсул, имеющих гидрофобную оболочку и размер 0,5–1,0 мм (рисунок 26). Так, к 180 мин количество высвободившегося винпоцетина в среду растворения из микрокапсул состава 4 составляет 79% (рисунок 8).



Рисунок 6 – Технологическая схема производства микрокапсул АФМК

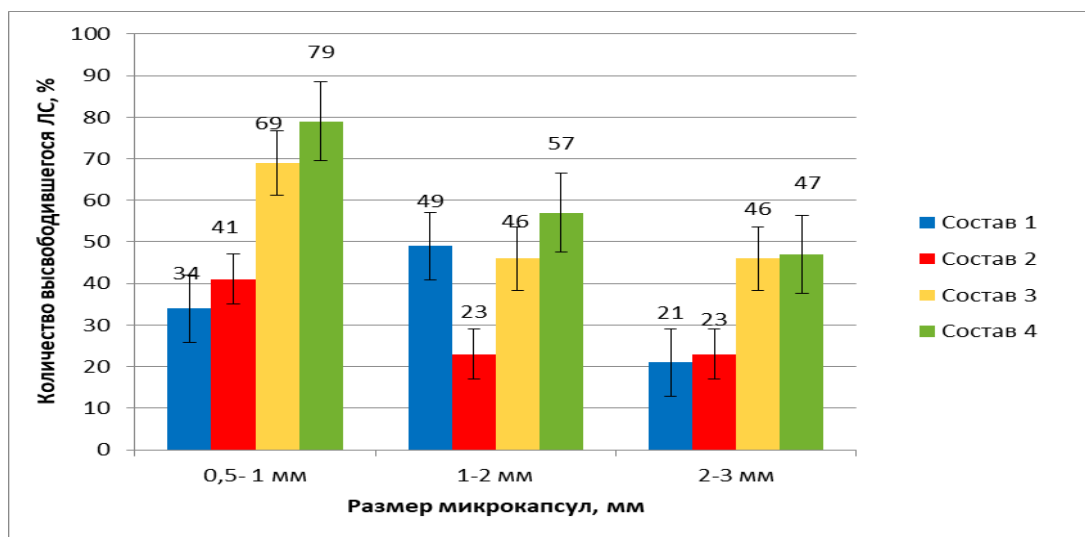


Рисунок 7 – Результаты высвобождения винпоцетина из экспериментальных составов в зависимости от размера микрокапсул

Экструзией получены образцы микрокапсул винпоцетина с оболочкой натрия альгинат, а также образцы микрокапсул с оболочкой натрия альгинат, обработанные раствором хитозана. (рисунок 8) установлено, что оптимальной концентрацией альгината натрия для оболочки является концентрация 2,5%, так при концентрации 2,5%: 75,4 % за 120 минут эксперимента. При концентрации альгината натрия 2,5% эффективность микрокапсулирования винпоцетина максимальна (86,8%).

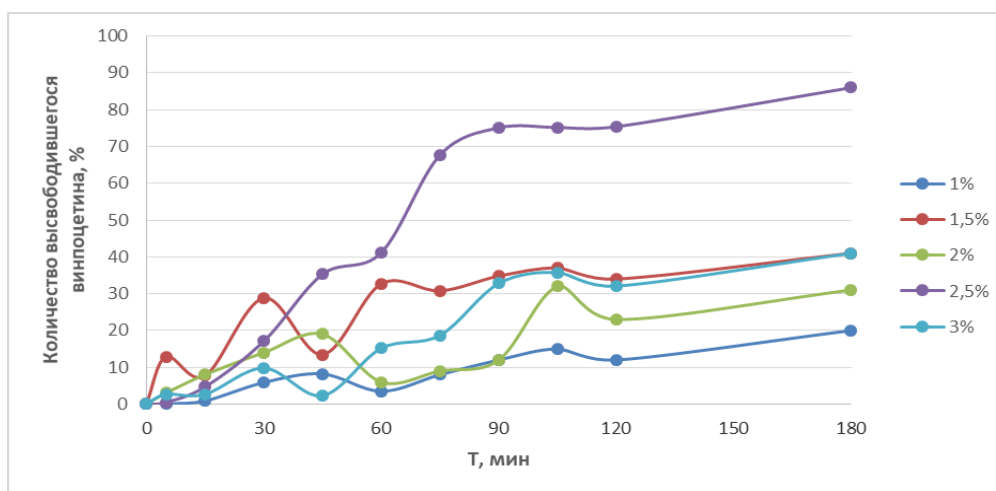


Рисунок 8 – Профиль высвобождения винпоцетина из микрокапсул

Таким образом, установлены значения характеристик результатов компьютерного моделирования, позволяющие получать ЛС с заданными биофармацевтическими характеристиками: энергия Гиббса высвобождения, кДж/моль [-650: -450]: за 3 ч количество высвободившегося ЛС более 75% (IV класс БКС).

Показана стабильность капсул винпоцетина при хранении в банках пластиковых с навинчивающимися крышками при температуре 25 ± 2 °С и относительной влажности $60 \pm 5\%$ в течение 24 месяцев.

Реализация методологических подходов к разработке систем доставки ЛС на основе наночастиц

Сравнение энергий Гиббса десорбции винпоцетина с поверхности незамещенного кремния (с-Si) и кремния с группами –Н и –ОН на поверхности

показало более прочное связывание винпоцетина при наличии гидроксильных групп на поверхности адсорбента (таблица 6).

Таблица 6 – Термодинамические характеристики десорбции винпоцетина с поверхности кремния и оксида кремния для различных значений pH

Адсорбент	pH	Доля основания	Доля катиона	ΔH , кДж/моль	ΔS , кДж/(моль*К)	ΔG , кДж/моль
Si	2,0	0,00	1,00	74,28	0,004103	73,01
Si	6,8	0,33	0,67	226,13	0,003341	225,09
Si	7,0	0,44	0,56	275,63	0,003091	274,67
Si с радикалами –Н и –ОН	2,0	0,00	1,00	259,87	0,003739	258,71
Si с радикалами –Н и –ОН	6,8	0,33	0,67	316,42	0,003606	315,30
Si с радикалами –Н и –ОН	7,0	0,44	0,56	334,86	0,003563	333,75
SiO ₂	2,0	0,00	1,00	330,05	0,003404	328,00
SiO ₂	6,8	0,33	0,67	349,10	0,003334	348,07
SiO ₂	7,0	0,44	0,56	364,28	0,003265	363,27

Расчеты термодинамических характеристик десорбции винпоцетина с поверхности кремния и оксида кремния с учетом зависимости ионизации винпоцетина при различных значениях водородного показателя позволили сделать вывод о более высокой прочности связывания винпоцетина с адсорбентами при значениях pH 6,8 и 7,0 по сравнению с pH 2,0.

По результатам оценки критерия Стьюдента сделан вывод о том, что рассчитанная энергия активации десорбции винпоцетина с поверхности кремния с поверхностью SiH и SiOH в зависимости от pH статистически значимо не отличается. Энергия активации с поверхности кремния без заместителей с высокой достоверностью меньше при pH 2 по сравнению с pH 6,8 и 7,0 ($p < 0,01$).

Методом крупнозернистой МД в силовом поле Martini 2.2 с использованием программы Gromacs 2016.4. изучен процесс образования

липосом винпоцетина, циннаризина. Моделирование процесса сборки липосомы из ФЛ СЛ показало, что образование липосом винпоцетина сферической формы из СЛ в водной среде происходит самопроизвольно при концентрации лецитина 5% по массе при температуре 298 К в течение 3 микросекунд. Молекулы циннаризина располагаются как на внутренней, так и на внешней поверхностях липосомы группами по 5-18 (таблица 7).

Таблица 7 – Результаты расчета физико–химических параметров адсорбции винпоцетина на поверхности липосомы

Параметр	Диаметр липосомы, нм	Площадь внешней поверхности липосомы, м ²	Число молекул винпоцетина на поверхности липосомы	Количество винпоцетина на поверхности липосомы, моль	Поверхностный избыток винпоцетина, моль/м ²
Значение	15,273	$7,3282 \cdot 10^{-16}$	52	$8,6348 \cdot 10^{-23}$	$1,178 \cdot 10^{-7}$

По результатам моделирования крупнозернистой МД молекулы циннаризина в процессе взаимодействия липосомы с клеточной мембраной находящиеся на внешней поверхности липосомы располагаются на внешней поверхности цитоплазматической мембраны эндотелиоцита. Липосома из очищенного СЛ с циннаризином, адсорбированным на ее внутренней и внешней поверхности, способна сохранять целостность, находясь между мембранами эндотелиоцитов при расстоянии между мембранами более 8 нм. При расстоянии между мембранами эндотелиоцитов менее 8 нм липосома с циннаризином, находящаяся между эндотелиоцитами, может терять структурную целостность за счёт слияния с мембраной эндотелиоцита.

Серию нанопорошков кремния Si/SiO₂ с различной удельной поверхностью получали отслаиванием и ультразвуковым дроблением пористого кремния на подложках с различным удельным сопротивлением и типом легирования. В соответствии с размерами пор полученных структур выделяют нанопористый кремний с диаметрами пор $d \leq 5$ нм, мезопористый

кремний с диаметрами пор $d \leq 100$ нм и макропористый кремний с диаметрами пор в интервале 100-250 нм. На рисунке 9 представлены РЭМ–изображения сколов полученных образцов мезопористого и макропористого кремния.

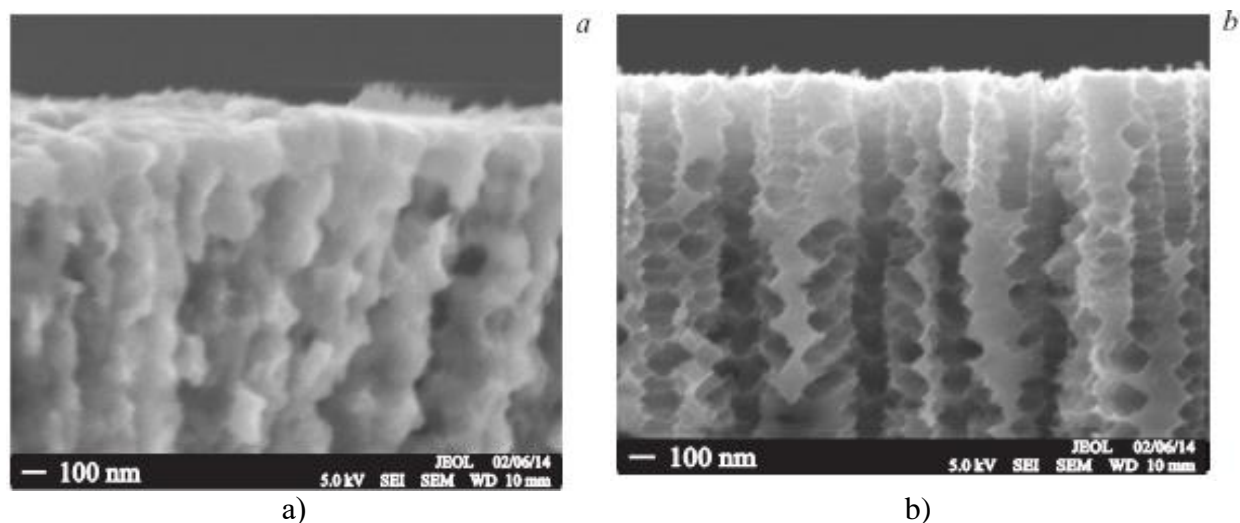


Рисунок 9 – РЭМ–изображения скола образцов мезо– (а) и макропористого кремния (b)

Показано, что нанопорошок из пористого кремния с самой большой удельной площадью поверхности, обладающей значительным количеством связей кремний – водород, является наиболее химически активным. Образцы сравнения – порошок с-Si с частицами микронных размеров и наночастицы SiO₂.

Экспериментально показана возможность сорбции на мезопористый кремний винпоцетина, циннаризина с использованием простых и недорогих технологических подходов. Установлено, что механизм сорбции ЛС на поверхность por-Si имеет преимущественно физический характер. Пик полос люминесценции как самого пористого кремния, так и пористого кремния с осажденным винпоцетином находится в одной и той же области (600–700 нм) (рисунок 10). Таким образом, осаждение ЛС не снижает интенсивность и не меняет форму полосы фотолюминесценции пористого кремния, что подтверждает отсутствие значительного химического взаимодействия между ЛС и пористым кремнием. Установлено, что полученные системы доставки обладают *in vitro* пролонгированным действием, сравнимым со степенью

высвобождения ЛС из микрокапсулированных форм (рисунок 11). Количество высвободившегося винпоцетина 82 % за 8 ч.

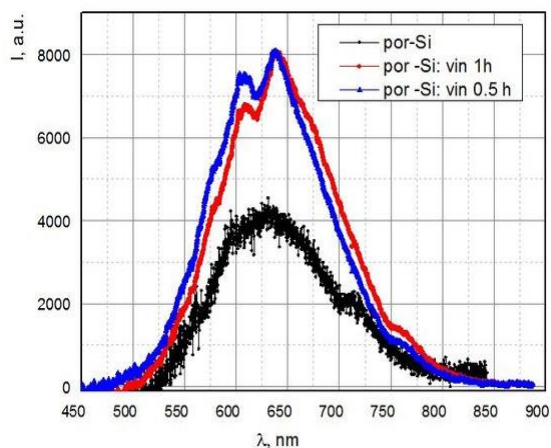


Рисунок 10– Спектр люминесценции пористого кремния и пористого кремния с осажденным винпоцетином

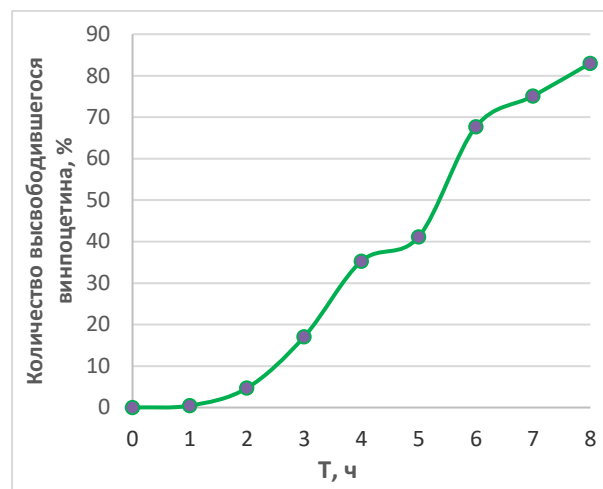


Рисунок 11 – Степень высвобождения винпоцетина из наночастиц кремния в среду растворения

Установлены значения характеристик результатов компьютерного моделирования, позволяющие получать ЛС с заданными биофармацевтическими характеристиками: энергия Гиббса десорбции, кДж/моль [73 - 275]: количество высвободившегося ЛС более 80% за 8 ч.

Методом гидратации/регидратации из СЛ были получены липосомы винпоцетина и циннаризина. Экспериментально изучено связывание винпоцетина с липосомами из СЛ. При повышении концентрации винпоцетина величина адсорбции возрастает и достигает максимума в районе 0,030–0,035 моль/кг. При изучении характеристик адсорбции винпоцетина на адсорбенте сравнения (золь гидроксида железа (III)) установлено, что предельная адсорбция винпоцетина на липосомах значительно ниже таковой для адсорбции винпоцетина на коллоидных частицах золя гидроксида железа (III) (таблица 8).

Таблица 8 – Результаты определения характеристик адсорбции винпоцетина на липосомах

Уравнение	Константа	Адсорбент сравнения	Липосомы
Уравнение Фрейндлиха	1/n	0,611 ± 0,21	0,51 ± 0,11
	k, моль/кг	49,25 ± 22,191	3,62 ± 1,16
Уравнение Ленгмюра	A _∞ , моль/кг	0,27 ± 0,13	0,01 ± 0,005485
	b, моль/л	6,21*10 ⁻⁵ ± 12,56 *10 ⁻⁵	4,08*10 ⁻⁶ ± 6,74*10 ⁻⁶

Проведенное экспериментальное изучение характеристик адсорбции винпоцетина на поверхности липосом показало строго линейную зависимость, что подтверждает характер адсорбции ЛС, близкий к мономолекулярной.

При изучении связывания циннаризина с липосомами из СЛ установлено, что циннаризин эффективно связывается с липосомами из СЛ в кислой среде (степень связывания более 60 %) (рисунок 12, таблица 9). Связывание циннаризина с липосомами СЛ в кислой среде происходит более эффективно при добавлении раствора лецитина к сухой липидной плёнке (62,58 ± 2,38 %) по сравнению с добавлением раствора лецитина к коллоидному раствору липосом-плацебо (24,83±1,15%).

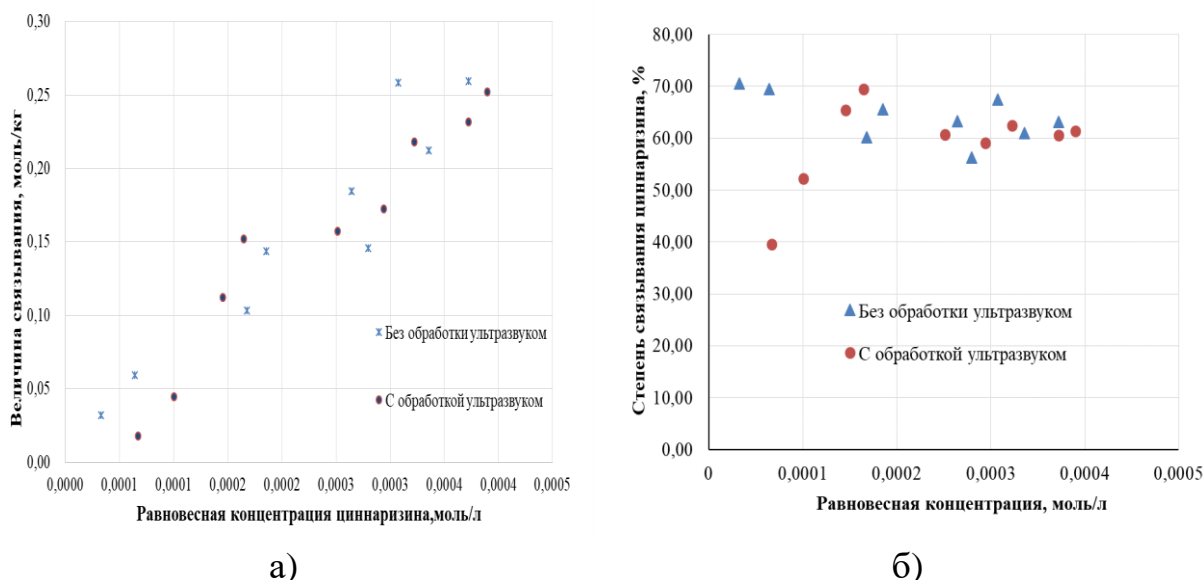


Рисунок 12 – Зависимость а) величины связывания циннаризина липосомами от равновесной концентрации циннаризина б) степени связывания циннаризина липосомами от равновесной концентрации циннаризина в эксперименте с включением циннаризина в липосомы

Таблица 9 – Результаты определения характеристик связывания циннаризина с липосомами

Уравнение	Константа	Без обработки ультразвуком	С обработкой ультразвуком
Уравнение Фрейндлиха	1/n	0,831 ±0,0665075	0,689 ±0,115303
	k, моль/кг	170,118 ±34,161653	52,519 ±11,782186
Уравнение Ленгмюра	A _∞ , моль/кг	0,485 ±0,115128	0,508 ±0,193988
	b, моль/л	0,001 ±0,000356871	0,001 ±0,001

Обработка липосом ультразвуком приводит к уменьшению степени связывания циннаризина при добавлении раствора циннаризина к липосомам, полученным без обработки ультразвуком (24,83±1,15%), с обработкой ультразвуком (18,4±1,20%). При добавлении раствора циннаризина к сухой липидной плёнке степень связывания ЛС уменьшается при обработке ультразвуком незначительно (без обработки ультразвуком 62,58±2,38 %, с обработкой ультразвуком 58,47±1,40%).

Разработана технологическая схема производства липосомальных препаратов винпоцетина и циннаризина. При выборе технологии производства липосом установлено, что оптимальное время сушки липидной пленки для удаления остаточного растворителя составляет не менее 45 мин, а условия ее гидратации – при температуре не выше 30 °С и атмосферном давлении.

Реализация методологических подходов к разработке капсулированных ЛП с ТД

Проведено моделирование МД процесса высвобождения винпоцетина из носителей в среду растворения (таблица 10).

Осуществлен скрининг ТД винпоцетина и циннаризина с различными носителями: полиэтиленгликолями (ПЭГ) различной молекулярной массы, поливинилпирроллидоном (ПВП), β-циклодекстрином. При рН 6,8 ПЭГ–1500 способствует солюбилизации винпоцетина и существенно повышает его растворимость в воде.

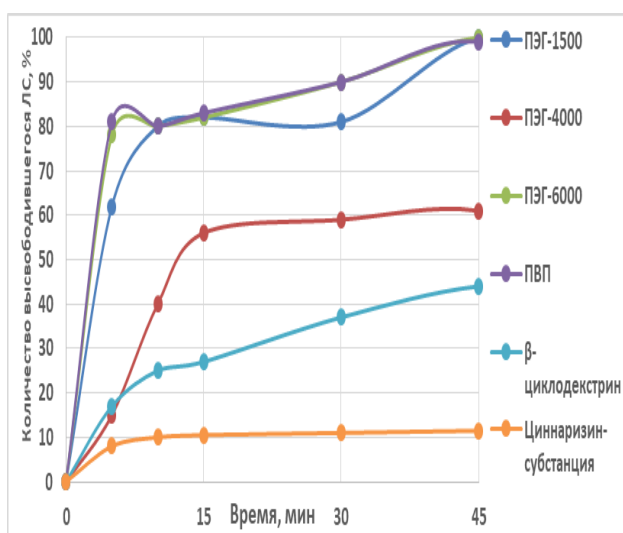
Таблица 10 – Средние значения параметров высвобождения винпоцетина из исследуемых комплексов с полимерами

Система	Средняя ЭВДВВ винпоцетина с полимером, кДж/моль	Средняя ЭВДВВ винпоцетина с растворителем, кДж/моль	Средняя доля молекул винпоцетина, не связанных с носителем, %
Винпоцетин–ПЭГ–1500 1:2 рН 6,8	-23,5±5,6	-80,1 ± 3,6	12,8±5,6
Винпоцетин–ПЭГ–1500 1:5 рН 6,8	-22,5±8,9	-95,9 ± 6,5	5,6±4,5
Винпоцетин–ПЭГ–1500 1:2 рН 2,0	-44,4±5,6	-151,8 ± 2,5	8,6±2,1
Винпоцетин–ПЭГ–1500 1:5 рН 2,0	-88,6±3,7	-149,1 ± 5,9	10,5±2,1
Винпоцетин–ПЭГ–4000 1:2 рН 6,8	-57,8±3,8	-106,2±4,7	15,2±3,4
Винпоцетин–ПЭГ–4000 1:5 рН 6,8	-97,7±6,9	-116,2±7,6	2,0±2,2
Винпоцетин–ПЭГ–4000 1:2 рН 2,0	-88,5±4,1	-173,9±5,6	5,8±1,0
Винпоцетин–ПЭГ–4000 1:5 рН 2,0	-120,5±8,4	-165,3±6,1	1,8±2,0
Винпоцетин–ПЭГ–6000 1:2 рН 6,8	-69,2±4,5	-108,1±5,2	8,8±3,0
Винпоцетин–ПЭГ–6000 1:5 рН 6,8	-98,5±6,4	-113,0±5,8	2,6±2,6
Винпоцетин–ПЭГ–6000 1:2 рН 2,0	-90,9±4,1	-172,0±4,7	5,9±2,1
Винпоцетин–ПЭГ–6000 1:5 рН 2,0	-117,8±5,8	-166,5±5,1	1,9±2,0
Винпоцетин–β–циклодекстрин 1:2 рН 6,8	-183,9±1,8	-85,6±2,1	0,5±0,7
Винпоцетин–β–циклодекстрин 1:5 рН 6,8	-206,5±3,1	-87,2±2,2	0,1±0,4
Винпоцетин–β–циклодекстрин 1:2 рН 2,0	-158,6±1,8	-130,7±2,7	2,5±1,2
Винпоцетин–β–циклодекстрин 1:5 рН 2,0	-192,2±2,6	-127,0±2,4	0,2±0,8
Винпоцетин–ПВП 1:2 рН 6,8	-115,8±2,6	-29,8±1,2	0,2±0,5
Винпоцетин–ПВП 1:5 рН 6,8	-160,1±2,8	-25,4±2,2	0,0±0,0
Винпоцетин–ПВП 1:2 рН 2,0	-82,7±2,5	-62,0±2,0	11,3±1,0
Винпоцетин–ПВП 1:5 рН 2,0	-105,5±5,1	-59,4±2,7	0,1±0,4

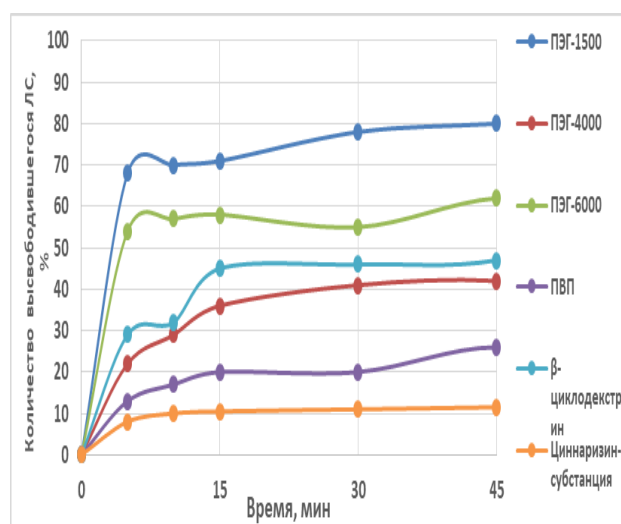
Высвобождение винпоцетина в воду происходит в более полной мере при использовании соотношения винпоцетина с ПЭГ–1500 1:5 по сравнению с соотношением 1:2. Основное отличие в характере высвобождения винпоцетина из ПЭГ–4000 и ПЭГ–6000 заключается в том, что в нейтральной среде при высвобождении из ПЭГ–4000 образуются кластеры молекул винпоцетина, в то время как при высвобождении из ПЭГ–6000 в нейтральной среде образования кластеров не наблюдается. Наиболее прочное связывание

винпоцетина наблюдается для β -циклодекстрина, а доля молекул, высвободившихся из данного носителя, минимальна. Высвобождение винпоцетина из ПВП в существенном количестве происходит только в кислой среде и при соотношении винпоцетина с полимером 1:2 по массе.

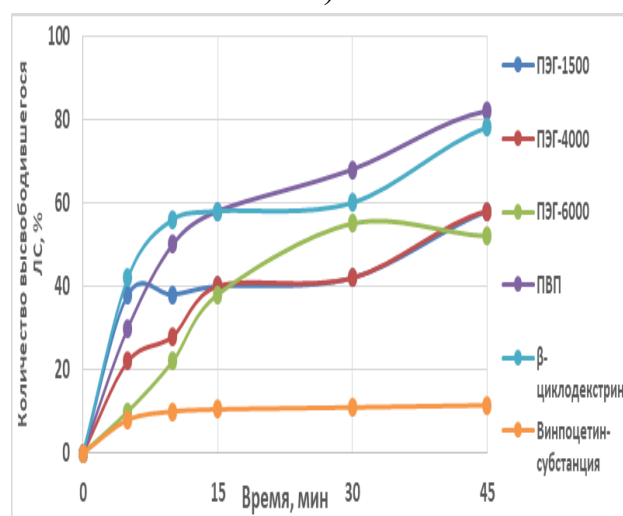
По результатам изучения растворимости ЛС из ТД (рисунки 13, 14) установлено оптимальное соотношение компонентов ТД для повышения растворимости и скорости растворения: винпоцетина (ЛС: ПЭГ-1500) – 1:1, циннаризина соотношение компонентов ТД (ЛС: ПЭГ-1500; ЛС: ПЭГ-6000) – 1:1.



а)

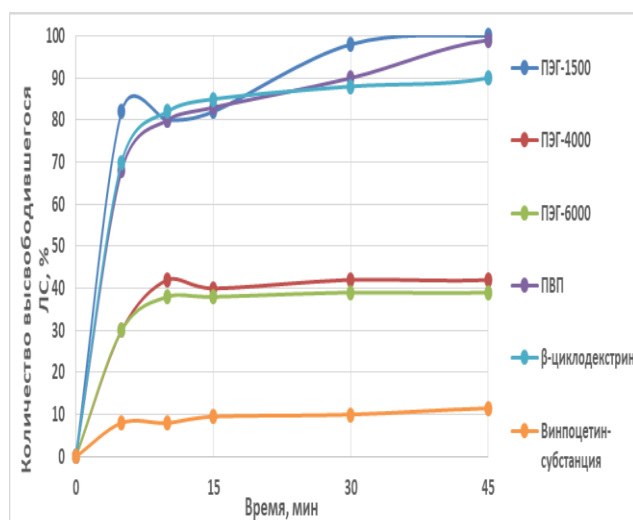


б)

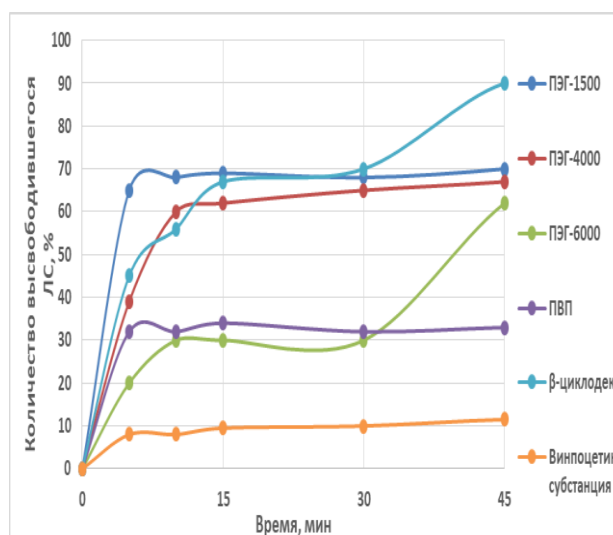


в)

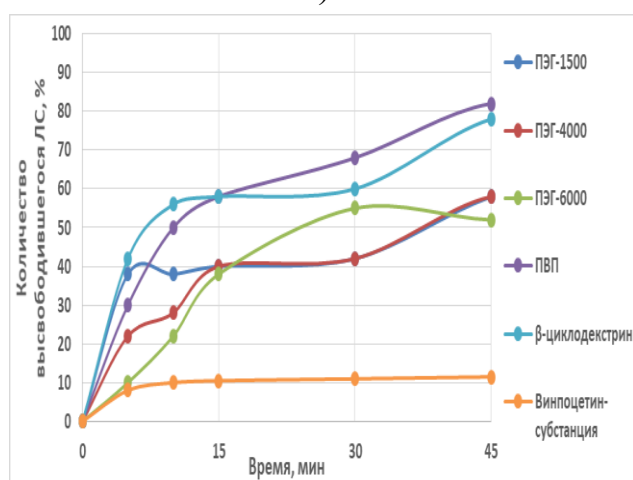
Рисунок 13 – Высвобождение циннаризина из ТД с полимерами в соотношении по массе а) 1:1; б) 1:2; в) 1:5 в 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной



а)



б)



в)

Рисунок 14 – Высвобождение винпоцетина из ТД с полимерами в соотношении по массе а) 1:1; б) 1:2; в) 1:5 в 0,01 М раствор кислоты хлористоводородной

Таким образом, установлены значения характеристик результатов компьютерного моделирования, позволяющие получать ТД с заданными биофармацевтическими характеристиками: средняя доля молекул ЛС, не связанных с носителем, % [5-16]: за 45 мин количество высвободившегося ЛС не менее 75 %.

Перспективным является получение ТД циннаризина, винпоцетина методом «совместного плавления». Выявлены возможные механизмы изменения растворимости и скорости растворения циннаризина, винпоцетина из ТД. Комплексом физико-химических методов анализа (растровой электронной микроскопии, анализа методом рентгеновской дифракции, ИК-спектроскопии, дифференциальной сканирующей калориметрии) доказаны:

потеря кристаллической структуры ЛС в ТД, взаимодействие с полимером по типу водородной связи.

Рентгенограммы фиксируют последовательность пиков дифракции рентгеновских лучей на кристаллической структуре ЛС (рисунок 15).

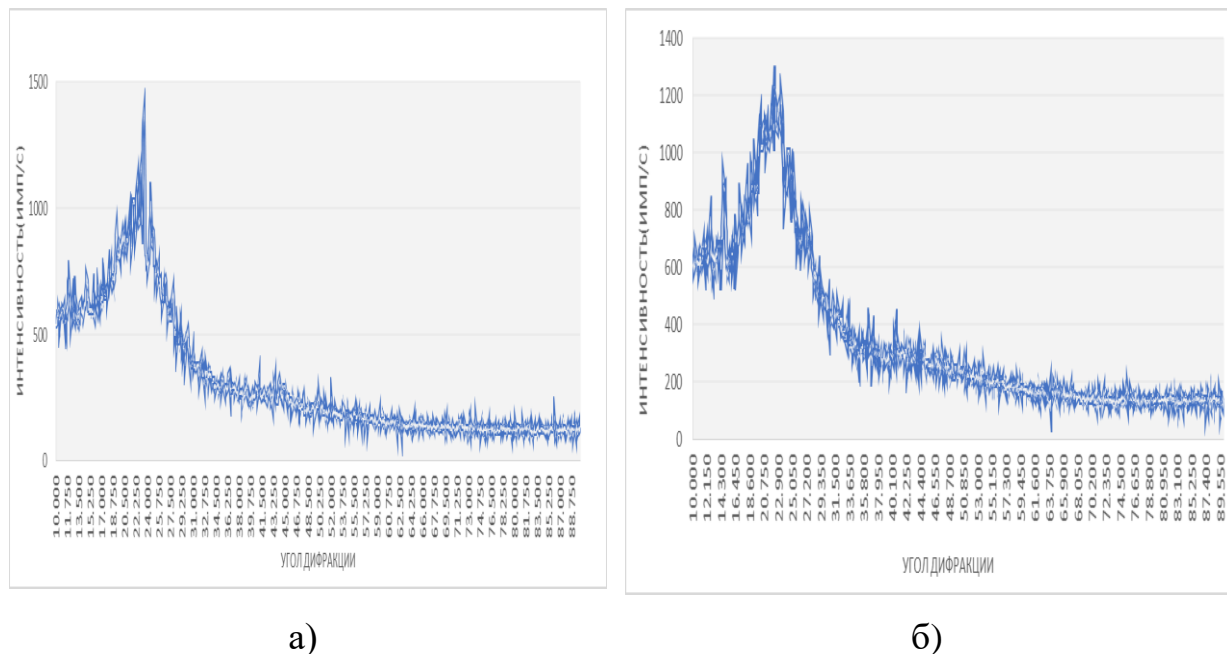


Рисунок 15 – Рентгенограмма а) циннаризина; б) ТД с циннаризином

Рентгенограммы всех ТД с полимерами идентичны и для них характерны отличия в характере и интенсивности пиков максимумов адсорбции по сравнению с субстанцией ЛС. Выраженные пики, свидетельствующие о кристаллической структуре ЛС, отсутствуют. Это может свидетельствовать о потере кристаллической структуры ЛС при их включении в состав ТД с полимерами–носителями, что может быть использовано для повышения растворимости и биодоступности малорастворимого ЛС.

Разработан состав и технология получения капсул винпоцетина, циннаризина с применением ТД в качестве эквивалента субстанций с улучшенными биофармацевтическими характеристиками (рисунок 16).

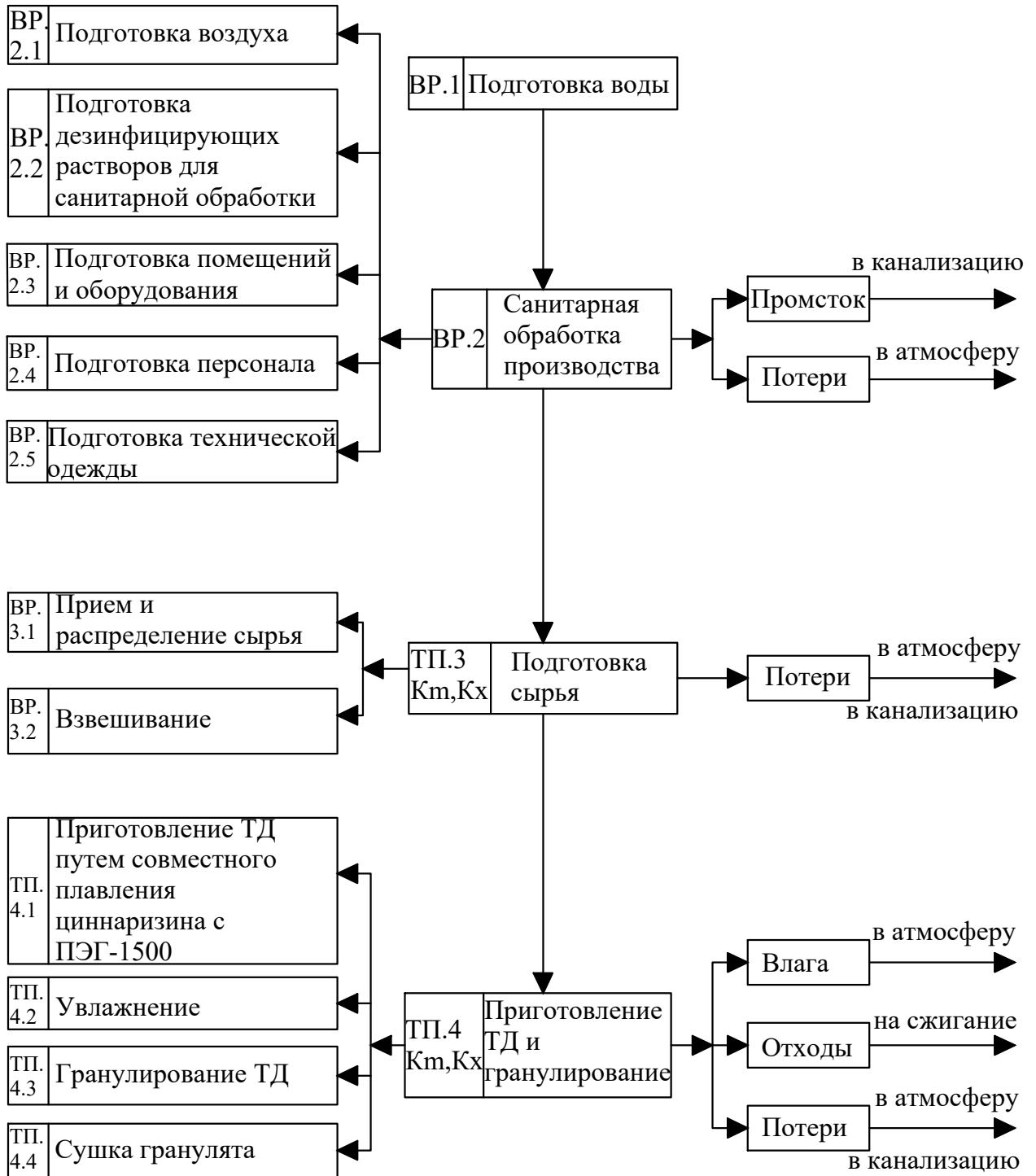


Рисунок 16 – Технологическая схема производства ГД циннаризина

Показана стабильность капсул винпоцетина, циннаризина при хранении в банках пластиковых с навинчивающимися крышками при температуре 25 ± 2 °С и относительной влажности $60 \pm 5\%$ в течение 24 месяцев.

Утверждены акты технологической апробации, проекты ЛР и ОПР на производство капсул винпоцетина, циннаризина на базе ОАО НПК «ЭСКОМ», ЦКН (НОЦ) РУДН.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. На основании сформулированных методологических подходов проведен выбор направления разработки инновационных ЛФ с учетом биофармацевтических характеристик ЛС. Обоснована номенклатура объектов исследования по принадлежности к БКС (АФМК, винпоцетин, циннаризин).

2. Предложена методологическая схема проведения компьютерного моделирования при фармацевтической разработке липосом, микрокапсул, наночастиц на основе пористого кремния, ТД. Предложенная методология изучения микрокапсул, наночастиц, ТД при учете взаимного влияния уровней детализации позволяет проводить прогнозирование результатов исследований в целом и фрагментарно, что обусловлено и подтверждено структурой самой модели.

3. Проведено компьютерное моделирование процессов высвобождения ЛС из микрокапсул, наночастиц, ТД. Установлены значения основных параметров для получения систем с заданными биофармацевтическими характеристиками ЛС.

4. Предложен подход к разработке состава и технологии создания АФМК, капсул пролонгированного действия; винпоцетина, капсул пролонгированного действия; циннаризина модифицированного высвобождения, капсулы; винпоцетина модифицированного высвобождения, капсулы; винпоцетина липосомального, циннаризина липосомального, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций.

5. Показана возможность и установлен механизм сорбции винпоцетина и циннаризина на поверхность por-Si мезопористого кремния. Полученные системы доставки обладают *in vitro* пролонгированным действием.

6. Разработаны подходы к оценке соответствия результатов компьютерного моделирования и исследования биофармацевтических характеристик ЛС. Предлагаемый алгоритм совершенствования разработки ЛП и предлагаемые нами новые подходы в разработке ЛП могут быть

применены или взяты за основу в разработке ЛП различного фармакологического действия.

7. Проведена оценка соответствия результатов компьютерного моделирования и биофармацевтических характеристик при фармацевтической разработке ЛС объектов исследования, дифференцированных по БКС. Установлены значения характеристик результатов компьютерного моделирования, позволяющие получать ЛС с заданными биофармацевтическими характеристиками: микрокапсулы: средняя доля молекул ЛС, не связанных с полимером, % [1,5-14]: за 3 ч количество высвободившегося ЛС более 75% (I класс БКС); микрокапсулы: энергия Гиббса высвобождения, кДж/моль [-650:-450]: за 3 ч количество высвободившегося ЛС более 75%; наночастицы: энергия Гиббса десорбции, кДж/моль [73 - 275]: количество высвободившегося ЛС более 80% за 8 ч; ТД: средняя доля молекул ЛС, не связанных с носителем, % [5-16]: количество высвободившегося ЛС не менее 75 % 45 мин (IV класс БКС).

8. По результатам комплексных фармако-технологических исследований разработаны проекты НД. Утверждены акты технологической апробации, ЛР и ОПР на производство на базе ОАО НПК «ЭСКОМ», ЦКН (НОЦ) РУДН, ООО БТБ "Петрокемикалс", АО «Институт фармацевтических технологий»: винпоцетина липосомального, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 0,005 г, циннаризина модифицированного высвобождения, капсулы, 0,025 г, винпоцетина модифицированного высвобождения, капсулы, 0,005 г, аминафенилмасляной кислоты, капсул пролонгированного действия 0,25 г, винпоцетина, капсул пролонгированного действия 0,01 г.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Предложенная методология дизайна фармацевтической разработки может быть использована при разработке составов и технологий ЛФ инновационных ЛПФС, дифференцированных по БКС по характеру высвобождения. Результаты фармацевтической разработки микрокапсул винпоцетина, АФМК, ТД циннаризина, винпоцетина станут основой для изучения таблеток и других ЛФ (липосомальных дисперсий, микросфер и других).

Предложенная методологическая схема проведения компьютерного моделирования при фармацевтической разработке липосом, микрокапсул, наночастиц на основе пористого кремния, ТД позволит проводить прогнозирование результатов исследований в целом и фрагментарно, что обусловлено и подтверждено структурой самой модели.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Разработанные на основании проведенных теоретических и экспериментальных исследований методологические подходы к совершенствованию разработки ЛП могут быть применены или взяты за основу в разработке ЛП различного фармакологического действия.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Полковникова Ю.А. Разработка методов исследования винпоцетина в микрокапсулах / Ю.А. Полковникова // *Успехи современного естествознания*. – 2014. – №4. – С. 75-78.
2. Полковникова Ю.А. Изучение стабильности капсул с винпоцетином / Ю.А. Полковникова, В.Ф. Дзюба, У.А. Тульская // *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*. – 2015. – № 3. – С. 123-126.
3. Полковникова Ю.А. Валидация спектрофотометрической методики количественного определения винпоцетина в микрокапсулах / Ю.А. Полковникова, В.Ф. Дзюба, Н.П. Селина // *Фармация*. – 2015. – № 5. – С. 8-11. [Chemical Abstracts]

4. **Полковникова Ю.А.** Исследование по разработке капсулированной лекарственной формы винпоцетина / **Ю.А. Полковникова** // **Биофармацевтический журнал.** – 2015. – Т. 7. – № 4. – С. 10-15. [Scopus]
5. **Полковникова Ю.А.** Изучение процесса осаждения и высвобождения винпоцетина из системы адресной доставки лекарственного вещества на основе наночастиц пористого кремния / **Ю.А. Полковникова, А.С. Леншин, П.В. Середин, Д.А. Минаков, Е.В. Третьякова** // **Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация.** – 2016. – № 3. – С. 120–123.
6. Lenshin A.S. Study of the deposition process of vinpocetine on the surface of porous silicon / A.S. Lenshin, **Y.A. Polkovnikova, P.V. Seredin** // **Results in Physics.** – 2016. – Vol. 6. – P. 337-338. [Web of Science, Scopus] DOI:10.1016/j.rinp.2016.06.008
7. **Полковникова Ю.А.** Высвобождение винпоцетина из микрокапсулированной формы / **Ю.А. Полковникова, А.И. Сливкин** // **Химико-фармацевтический журнал.** – 2016. – Т.50. – № 8. – С. 56– 58. [Web of Science, Scopus, Chemical Abstracts, Springer] DOI: 10.30906/0023-1134-2016-50-8-56-58
8. **Polkovnikova Yu.A.** Biopharmaceutical Investigations of Microcapsulated Drug Formulation of Vinpocetine / **Yu.A. Polkovnikova, A.I. Slivkin** // **Indian Journal of Science and Technology.** – 2016. – Vol. 9. – No.29. – P. 89113. [Web of Science] DOI: 10.17485/ijst/2016/v9i29/89113
9. **Полковникова Ю.А.** Биофармацевтические характеристики некоторых лекарственных микрокапсулированных форм / **Ю.А. Полковникова, Э.Ф. Степанова, А.В. Майорова, К.Н. Корянова** // **Актуальные вопросы современной фармацевтической технологии: Сб. ст. по итогам всероссийской научно-практической конф. с международным участием, г. Пятигорск, 2016.** – С. 119–124.
10. **Полковникова Ю.А.** Изучение возможности использования натрия альгината в микрокапсулировании винпоцетина / **Ю.А. Полковникова, А.А. Глушко** // **Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация.** – 2017. – Т.40. – № 26. – С. 176–184.
11. **Полковникова, Ю.А.** Использование пористого кремния в качестве перспективного носителя лекарственных веществ / **Ю.А. Полковникова** // **Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация.** – 2017. – № 4. – С. 124–129.
12. **Полковникова Ю.А.** Морфологические и технологические особенности микрокапсулированных форм фенибута / **Ю.А. Полковникова, У.А. Тульская, Е.Е. Чупандина** // **Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация.** – 2017. – № 3. – С. 110–113.

13. **Полковникова Ю.А.** Моделирование и анализ молекулярной динамики систем «кремний–растворитель–винпоцетин» и «диоксид кремния–растворитель–винпоцетин» / **Ю.А. Полковникова**, А.С. Леньшин, А.А. Глушко, О.М. Хишова // **Разработка и регистрация лекарственных средств.** –2017. – Т.21. – № 4. – С. 32–37.
14. **Полковникова Ю.А.** Использование капиллярного электрофореза для количественного определения фенибута в микрокапсулах / **Ю.А. Полковникова** // **Биофармацевтический журнал.** – 2017. – Т. 9. – № 4. – С. 28 – 33. [**Scopus**]
15. **Полковникова Ю.А.** Моделирование процесса высвобождения винпоцетина из микрокапсул с гидрофобной оболочкой/ **Ю.А. Полковникова**, А.А. Глушко, И.Ю. Михайловская, Ё.С. Кариева // **Фармация и фармакология.** – 2017. – Т 5. – № 4. – С. 344–367. [**Web of Science**] DOI: 10.19163/2307-9266-2017-5-4-344-367
16. **Polkovnikova Y.** Influence of Microencapsulation Technology on The Morphological and Biopharmaceutical Characteristics of Phenibut Microcapsules / **Y. Polkovnikova**, A. Slivkin, K. Koryanova, E. Tretyakova // **Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.** – 2017. – Vol.8. – No. 1. – P. 1605–1613. [**Web of Science**]
17. **Полковникова Ю.А.** Наночастицы с нейротропными лекарственными средствами на основе пористого кремния / **Ю.А. Полковникова**, А.С. Леньшин, П.В. Середин, Д.А. Минаков // **Неорганические материалы.** – 2017. – Т 53. – № 5. – С. 479–485. [**Web of Science, Scopus**] DOI: 10.7868/S0002337X17050153
18. **Полковникова Ю.А.** Моделирование процесса высвобождения винпоцетина из микрокапсул с оболочкой натрия альгинат/ **Ю.А. Полковникова**, В.М. Беликова, В.Ю. Мещерякова // **Фармация: наука, образование, инновации и производство: Сб. тр. республиканской научн.–практич. конф. с междунар. участием, г. Ташкент, 2017.** – С. 96–97.
19. **Полковникова, Ю.А.** Гидрофильная оболочка в технологии микрокапсулирования винпоцетина / **Ю.А. Полковникова**, К.Н. Корянова, А.А. Глушко // **Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. г. Пятигорск, 2018.** – Вып. 73. – С. 39-42.
20. **Полковникова Ю.А.** Разработка и валидация методики количественного определения фенибута в микрокапсулах / **Ю.А. Полковникова**, К.Н. Корянова, А.И. Сливкин, У.А. Тульская, С.П. Сенченко // **Химико–фармацевтический журнал.** – 2018. – Т.52. – № 9. – С.56–60. [**Web of Science, Scopus, Chemical Abstracts, Springer**] DOI: 10.30906/0023-1134-2018-52-9-56-60
21. **Polkovnikova Y.** Quantum–chemical free energy calculation of vinpocetine molecule release from sodium alginate / **Y. Polkovnikova**, K. Koryanova, H.A. Jeewantha

- // **Marmara Pharm J.** – 2018. – Vol. 22. – № 3. – P. 443–449. [Web of Science, Scopus, Chemical Abstracts] DOI: 10.12991/jrp.2018.85
22. **Polkovnikova Y.** Quantum–chemical calculation of the free energy of binding of vinpocetine molecules with surface of silicon and silicon dioxide / **Y. Polkovnikova, A. Lenshin, P. Seredin, K. Koryanova** // **Marmara Pharm J.** – 2018. – Vol. 22. – № 4. – P. 474–483. [Web of Science, Scopus, Chemical Abstracts] DOI: 10.12991/jrp.2018.86
23. **Полковникова Ю.А.** Моделирование молекулярной динамики системы «желатин–винпоцетин» / **Ю.А. Полковникова, А.И. Сливкин, К.Н. Корянова, Е.С. Василевская** // **Биофармацевтический журнал.** – 2018. – Т.10. – № 5. – С. 40–45. [Scopus]
24. **Полковникова Ю.А.** Математическое моделирование процесса высвобождения винпоцетина из микрокапсул методом молекулярной динамики / **Ю.А. Полковникова, К.Н. Корянова, Е.С. Василевская** // **Биофармацевтический журнал.** – 2018. – Т.10. – №3. – С. 34 – 40. [Scopus]
25. **Полковникова Ю.А.** Выбор пленкообразователей при микрокапсулировании винпоцетина / **Ю.А. Полковникова, А.А. Глушко** // **Фармация и фармакология.** – 2018. – Т 6. – № 2. – С. 197–210. [Web of Science] DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-2-197-210
26. **Полковникова Ю.А.** Исследование ноотропной и анксиолитической активности микрокапсулированной формы фенибута / **Ю.А. Полковникова, Е.Н. Музалевская, В.А. Николаевский, А.И. Сливкин, Е.С. Василевская** // **Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация.** – 2018. – №2. – С. 298 – 305.
27. **Леньшин А.С.** Десорбция винпоцетина с поверхности частиц кремния и диоксида кремния / **А.С. Леньшин, Ю.А. Полковникова, П.В. Середин** // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Поиск новых физиологически активных веществ: Сб. ст. по итогам 7-й междунар. науч.-метод. конф. «Фармообразование 2018». – Воронеж, 2018. – С. 493–496.
28. **Полковникова Ю.А.** Определение эффективности микрокапсулирования фенибута / **Ю.А. Полковникова, К.Н. Корянова, У.А. Тульская** // Фармацевтический кластер как интеграция науки, образования и производства: Сб. тр. по итогам 7-ой Междунар. науч.–практич. конф., г. Белгород, 2018. –С. 66–68.
29. **Полковникова Ю.А.** Квантово–химическое моделирование десорбции винпоцетина с поверхности частиц кремния и диоксида кремния / **Ю.А. Полковникова, А.С. Леньшин, А.И. Сливкин** // **Химико–фармацевтический журнал.** – 2019. – Т.53. – № 2. – С.57–61. [Web of Science, Scopus, Chemical Abstracts, Springer] DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-2-57-61

30. **Polkovnikova Y.** Microcapsules made of sodium alginate for the prolonged release of phenibut / **Y. Polkovnikova, K. Koryanova** // **Journal of Research in Pharmacy.** – 2019. – Vol. 23. – № 6. – P. 1040-1047. [Web of Science, Scopus, Chemical Abstracts] DOI: 10.35333/jrp.2019.68
31. **Полковникова Ю.А.** Морфологические, технологические и биофармацевтические исследования альгинат–хитозановых микрокапсул с винпоцетином/ **Ю.А. Полковникова, Н.А. Северинова, К.Н. Корянова, У.А. Тульская, М.В. Гречкина** // **Фармация и фармакология.** – 2019. – Т. 7. – № 5. – С. 279–290. [Web of Science, Scopus, Chemical Abstracts] DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-5-279-290
32. **Полковникова Ю.А.** Взаимодействие липосом с винпоцетином с плоской клеточной мембраной / **Ю.А. Полковникова, К.Н. Корянова, А.И. Сливкин** // **Биофармацевтический журнал.** – 2019. – Т.11. – № 4. – С. 47–53. [Scopus]
33. **Полковникова Ю.А.** Влияние твердых дисперсий с ПЭГ–1500 на характер высвобождения винпоцетина / **Ю.А. Полковникова, К.Н. Корянова, Е.С. Василевская** // **Биофармацевтический журнал.** – 2019. – Т.11. – № 5. – С. 62–69. [Scopus]
34. **Полковникова Ю.А.** Дифференциальная сканирующая калориметрия в исследовании твердых дисперсий винпоцетина / **Ю.А. Полковникова, В.Ю. Мещерякова, В.М. Беликова, К.Н. Корянова** // В сборнике: Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Сборник научных трудов. г. Пятигорск, 2019. – С. 210-215.
35. **Polkovnikova Yu. A.** The study of directed vinpocetine delivery with the use of liposomes on the basis of soya lecithin / **Yu.A. Polkovnikova, K.N. Koryanova, E.S. Vasilevskaya** // **AIP Conference Proceedings.** – 2020. – Vol. 2280. – P. 050045. [Web of Science, Scopus] DOI: 10.1063/5.0018133
36. **Polkovnikova Yu.A.** Release of vinpocetine from solid dispersions with polyvinylpyrrolidone / **Yu.A. Polkovnikova, K.N. Koryanova** // **AIP Conference Proceeding.** – 2020. – Vol. 2280. – P. 050046. [Web of Science, Scopus] DOI: 10.1063/5.0018134
37. **Polkovnikova Yu.A.** Simulation of the process of vinpocetine release from its alloy with β -cyclodextrin / **Yu.A. Polkovnikova, K.N. Koryanova, E.S. Vasilevskaya** // **AIP Conference Proceedings.** – 2020. – Vol. 2280. – P.050044. [Web of Science, Scopus] DOI: 10.1063/5.0018126
38. **Полковникова Ю.А.** Изучение высвобождение фенибута из микрокапсул / **Ю.А. Полковникова**// Материалы III-научно-практической конференции «Абу Али Ибн Сино и инновации в современной фармацевтике». г. Ташкент, 2020. – С.55-57.

39. **Полковникова Ю.А.** Современные исследования в области микрокапсулирования (обзор)/ **Ю.А. Полковникова, Н.А. Ковалева // Разработка и регистрация лекарственных средств.** – 2021. – Т.10. – № 2. – С. 31-42. [Scopus] DOI:10.33380/2305-2066-2021-10-2-50-61
40. **Полковникова Ю.А.** Моделирование образования липосом с винпоцетином из фосфолипидов соевого лецитина методом молекулярной динамики/ **Ю.А. Полковникова // Разработка и регистрация лекарственных средств.** – 2021. – Т.13. – № 3. – С. 42-46. [Scopus] DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-3-83-87.
41. **Полковникова, Ю.А.** Адсорбция винпоцетина на поверхности липосом, полученных из соевого лецитина/ **Ю.А. Полковникова // Химико-фармацевтический журнал.** – 2021. – Т.55. – № 7. – С.39-42. [Web of Science, Scopus, Chemical Abstracts, Springer] DOI: 10.30906/0023-1134-2021-55-7-43-46
42. **Polkovnikova Yu.A.** Degree of cinnarizine involvement into liposomes of soya-bean lecithin / **Yu.A. Polkovnikova // AIP Conference Proceeding.** —2021. – Vol. 2388. – P. 030035. [Web of Science, Scopus] DOI: 10.1063/5.0068477
43. **Polkovnikova Yu.A.** Modeling the release of vinpocetine from sodium alginate with a chitosan shell into solvents / **Yu.A. Polkovnikova // AIP Conference Proceeding.** – 2021. – Vol. 2388. – P. 030036. [Web of Science, Scopus] DOI: 10.1063/5.0068479.
44. **Полковникова Ю.А.** Высвобождение фенибута из альгинат-хитозановых микрокапсул / **Ю.А. Полковникова, А.И. Сливкин // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация.** – 2021. – № 4. – С. 126-131.
45. **Полковникова Ю.А.** Физико-химические и биофармацевтические исследования твердых дисперсий винпоцетина / **Ю.А. Полковникова, В.Ю. Мещерякова, В.М. Беликова, К.Н. Корянова, Е.С. Василевская // Биофармацевтический журнал.** – 2021. – Т.13. – № 2. – С. 21-28. DOI: 10.30906/2073-8099-2021-13-2-21-28
46. **Полковникова Ю.А.** Высвобождение винпоцетина из твердых дисперсий с поливинилпирролидоном / **Ю.А. Полковникова // Биофармацевтический журнал.** – 2021. – Т.13. – № 4. – С. 29-32. DOI: 10.30906/2073-8099-2021-13-4-3-6
47. **Полковникова Ю.А.** Разработка методики равновесного диализа для изучения процесса адсорбции винпоцетина на липосомах / **Ю.А. Полковникова // «Молодые ученые – медицине»: Материалы XX научной конференции молодых ученых и специалистов с международным участием. г. Владикавказ, 2021.** – С. 243-246.
48. **Полковникова Ю.А.** Биофармацевтические исследования твердых дисперсий винпоцетина с различными полимерами–носителями / **Ю.А. Полковникова, В.М. Чистякова // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования.**

Поиск новых физиологически активных веществ: материалы 8 Всерос. с междунар. участием науч. – метод. конф. «Фармообразование–2022». г. Воронеж, 2022. – С. 418–422.

49. Полковникова Ю.А. Нано– и микрочастицы лекарственных веществ нейротропного действия: монография / Ю.А. Полковникова; Воронежский государственный университет. – Воронеж: Издательский дом ВГУ, 2018. – 256 с. ISBN 978-5-9273-2576-4.

50. Полковникова Ю.А. Теоретическое обоснование создания лекарственных препаратов нейротропного действия: монография / Ю.А. Полковникова; Издательство «Лань». Санкт-Петербург. – 2021. – 212 с. ISBN 978-5-8114-7424-0.

51. Способ количественного определения фенибута в микрокапсулах методом капиллярного электрофореза: пат. 2642275 РФ МПК G01J 3/00 **Ю.А. Полковникова**, А.И. Сливкин; заявитель и патентообладатель: ФГБОУ ВПО «ВГУ» – № 2016136544 ; заявл. 12.09.2016 ; опубл. 24.01.2018. Бюл. № 3. – 6 с.

52. Способ получения частиц микрокапсулированного фенибута в альгинате натрия: пат. 2662173 РФ, МПК 51 А61К 9/00 **Ю.А. Полковникова** ; заявитель и патентообладатель: ФГБОУ ВО «ВГУ» – № 2017106438 ; заявл. 27.02. 2017 ; опубл. 24.07.2018. Бюл. № 21. – 5 с.

53. Способ определения величины адсорбции винпоцетина липосомами: пат. 2711908 РФ МПК 51 G01N 33/15 **Ю.А. Полковникова**, А.И. Сливкин, Е.Е. Чупандина ; заявитель и патентообладатель: ФГБОУ ВО «ВГУ» – № 2019115732; заявл. 22.05. 2019 ; опубл. 24.01.2020. Бюл. № 3. – 5 с.

54. Способ получения альгинат–хитозановых микрокапсул с винпоцетином: пат. 2716000 РФ МПК 51 А61К 9/50 **Ю.А. Полковникова**; заявитель и патентообладатель: ФГБОУ ВО «ВГУ» – № 2019135778 ; заявл. 06.11. 2019 ; опубл. 05.03.2020. Бюл. № 7. – 5 с.

55. Способ определения величины адсорбции циннаризина липосомами: пат. 2750383 РФ МПК 51 G01N 33/15 **Ю.А. Полковникова**; заявитель и патентообладатель: ФГБОУ ВО «ВГУ» – № 2020129737 ; заявл. 08.09. 2020 ; опубл. 28.06.2021. Бюл. № 19. – 6 с.

56. Способ количественного определения фенибута в микрокапсулах методом спектрофотометрии: пат. 2762947 РФ МПК 51 G01N 21/33 **Ю.А. Полковникова**, В.М. Чистякова, А.И. Сливкин ; заявитель и патентообладатель: ФГБОУ ВО «ВГУ» – № 2021105340 ; заявл. 01.03.2021 ; опубл. 24.12.2021. Бюл. № 36. – 6 с.

Список сокращений и условных обозначений

- Na–КМЦ – натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы
АФМК – аминифенилмасляная кислота
БКС – биофармацевтическая классификационная система
ВВ – вспомогательные вещества
КЭ – капиллярный электрофорез
ЛС – лекарственное средство
ЛП – лекарственный препарат
ЛФ – лекарственная форма
МД – молекулярная динамика
ПВП – поливинилпирролидон
ПЭГ – полиэтиленгликоль
СЛ – соевый лецитин
СО – стандартный образец
ТД – твердые дисперсии
ФЛ – фосфолипиды
ФС – фармацевтическая субстанция
Фс – фемтосекунды
ЭВДВВ – энергия ван-дер-ваальсова взаимодействия