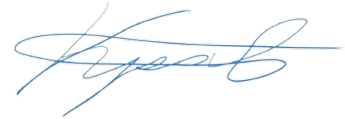


На правах рукописи



Кравченко Алексей Дмитриевич

Разработка состава и технологии получения твердой лекарственной формы на основе производного фенилтетрагидрохинолиндиона из группы селективных блокаторов TRPA1

3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор фармацевтических наук,
профессор, член-корреспондент РАН

Пятигорская Наталья Валерьевна

Официальные оппоненты:

Егорова Светлана Николаевна – доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт фармации, заместитель директора по образовательной деятельности

Абрамович Римма Александровна – доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», факультет фундаментальной медицины, кафедра фармакогнозии и промышленной фармации, профессор кафедры

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита диссертации состоится «25» октября 2023 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, 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

Ученый секретарь
диссертационного совета ДСУ 208.002.02
доктор фармацевтических наук, профессор



Демина Наталья Борисовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Согласно постановлению Правительства РФ от 15 апреля 2014 г. N 305 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» повышение конкурентоспособности и расширение ассортимента российской продукции фармацевтической и медицинской промышленности, и реализация ее экспортного потенциала в настоящее время во многом определяется инновационными и техническими возможностями как производственных предприятий, так и научных организаций. При этом особое внимание уделяется разработкам инновационных препаратов, основанных на прорывных открытиях, к которым относятся, в частности, лекарственные средства с принципиально новыми механизмами действия, таргетно воздействующие на патогенетические звенья развития болезни.

Наиболее распространенным патологическим состоянием, с которым неоднократно сталкивается почти любой человек, является боль. Она снижает качество жизни, может привести к потере трудоспособности, а также оказывает значительную экономическую нагрузку на государство.

Существующие методы фармакотерапии боли ограничены в основном ингибиторами циклооксигеназы и наркотическими анальгетиками, применение которых сопряжено с многочисленными побочными эффектами и частой неэффективностью, в связи с чем остаются актуальными поиск и создание лекарственных препаратов «нового типа» – с иным механизмом действия, заключающимся в непосредственном блокировании рецепторов ноцицептивной системы. К таким рецепторам относятся экспрессируемые сенсорными нейронами и барьерными клетками рецепторы подсемейства TRPA1, которые представляют собой универсальные лабильные сенсоры различных по своей природе раздражителей, ответственные, в частности, за гипералгезию, и следовательно, представляющие собой перспективную мишень для поиска новых анальгетических средств.

В ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» был проведен высокопроизводительный молекулярный скрининг и синтез отобранных соединений из группы производных фенилтетрагидрохинолиндионов (ФТГХД), а также тесты *in vitro*, подтверждающие механизм действия и специфическую активность потенциальных кандидатов в селективные антагонисты ионного канала TRPA1. Из полученных соединений наиболее активным оказалось 7-(2-хлорофенил)-4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-4,6,7,8-тетрагидрохинолин-2,5(1H,3H)-дион, который по данным, полученным *in vivo* по анальгетической активности превосходит препарат Кеторол® и сопоставимым по выраженности противовоспалительного действия с диклофенаком натрия. Таким образом, отобранное

производное ФТГХД может стать первым представителем инновационного класса обезболивающих препаратов с принципиально новым механизмом действия, отличным от такового для НПВС и опиоидных анальгетиков. Для достижения поставленной цели требуются углубленные доклинические и дальнейшие клинические исследования отобранного производного ФТГХД, для чего необходимо разработать лекарственную форму (ЛФ) на его основе.

В процессе исследований производного ФТГХД *in vivo* была установлена его активность и дозировка при пероральном применении, в связи с чем было решено разработать ЛФ производного ФТГХД для приема внутрь. Среди ЛФ для приема внутрь особое место занимают таблетки, диспергируемые в полости рта (ОДТ), поскольку они совмещают в себе преимущества твердых дозированных (высокая стабильность, точность доставляемой дозы, компактность, удобство применения и хранения) и жидких ЛФ (быстрое начало терапевтического действия, отсутствие необходимости в приеме жидкости), а также характерные только для данной формы – отсутствие необходимости в глотании, которые делают их идеальным способом доставки анальгетических и противовоспалительных средств для широкого круга потенциальных потребителей.

В фармацевтической промышленности и регуляторной практике в последнее время большое внимание уделяется возможности модуляции процесса получения лекарственных препаратов без изменения качества конечного продукта, то есть так называемой работе в области проектного поля. Для разработки пространства проектных параметров необходимо глубокое понимание свойств всех материалов и процессов, используемых в процессе получения ЛФ, для чего на стадии фармацевтической разработки может быть релевантным применение концепции дизайна экспериментов. Данный подход сводит к минимуму будущие риски для качества лекарственного препарата на всем протяжении его жизненного цикла, поскольку его качество было заложено на начальных стадиях разработки.

Степень разработанности темы

На данный момент в мире не зарегистрирован ни один селективный блокатор TRPA1 в качестве лекарственного средства. В открытых источниках отсутствуют данные по разработке ЛФ селективных антагонистов TRPA1. На основании изучения баз данных патентов Российской Федерации и зарубежных патентных ведомств, российской и иностранной научной литературы было установлено отсутствие информации о разработке состава и технологии получения ЛФ, содержащей производное ФТГХД с TRPA1-антагонистической активностью – 7-(2-хлорофенил)-4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-4,6,7,8-тетрагидрохинолин-2,5(1H,3H)-дион.

В данной работе представлены результаты разработки первой ЛФ нового блокатора TRPA1 – ОДТ, с потенциальной анальгетической и противовоспалительной активностью,

выполненной в Центре фармацевтических технологий Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Цель и задачи исследования

Целью данного исследования являлась риск-ориентированная разработка твердой ЛФ производного ФТГХД с потенциальной анальгетической и противовоспалительной активностью.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие **задачи**:

1. Проанализировать особенности, методы получения и требования, предъявляемые к разработке и контролю качества таблеток, диспергируемых в полости рта;
2. Изучить биофармацевтические, физико-химические и технологические свойства и оценить стабильность производного ФТГХД;
3. Обосновать целевой профиль качества (ЦПК) проектируемого лекарственного препарата (ЛП), на основе оценки рисков установить критические показатели качества (КПК) проектируемого ЛП, критические показатели материалов (КПМ) и критические показатели процесса (КПП);
4. На основе оценки совместимости и с применением метода круговых диаграмм – SeDeM (Sediment Delivery Model) осуществить качественный выбор вспомогательных веществ;
5. С помощью подхода «дизайн экспериментов» с применением планов Бокса-Бенкена и Бокса-Уилсона на основе метода поверхностного отклика изучить количественное влияние КПМ и КПП на КПК проектируемого ЛП и установить оптимальный состав ЛФ;
6. Разработать проект схемы получения и описания технологического процесса и спецификации нормативного документа по качеству проектируемого ЛП, установить критические стадии процесса получения ОДТ, оценить их стабильность.

Научная новизна

В данной работе представлены результаты фармацевтической разработки первой ЛФ инновационного биологически активного вещества с TRPA1-антагонистическим действием – производного ФТГХД. Впервые изучены биофармацевтические свойства указанного соединения, позволившие классифицировать производное ФТГХД как вещество II класса биофармацевтической классификационной системы (БКС). Изученные физико-химические и технологические свойства производного ФТГХД были использованы в качестве основы риск-ориентированного проектирования лекарственного препарата. На основе имеющихся данных о свойствах изучаемой АФС, ее предполагаемого терапевтического действия и желаемых параметров конечного продукта были научно обоснованы ЛФ и способ ее получения. При проектировании ЛФ был использован метод оценки риска, позволивший выделить КПК будущего ЛП, КПМ и КПП. В основу выбора вспомогательных веществ (ВВ) легла их

совместимость с производным ФТГХД, а также оценка их влияния на КПК ОДТ, проведенная с помощью метода SeDeM.

Впервые представлены результаты углубленного изучения количественного влияния КПМ и КПП на КПК ОДТ. Функциональные зависимости, полученные с помощью регрессионного анализа в соответствии с разработанным дизайном исследования, в основу которого лег метод поверхностного отклика, реализованный в соответствии с планами Бокса-Бенкена и Бокса-Уилсона, были использованы для оптимизации количественного состава и параметров технологического процесса получения ЛФ производного ФТГХД. ОДТ с оптимизированными характеристиками, удовлетворяли всем требованиям проекта нормативного документа по качеству, разработанного в соответствии с Фармакопеей Евразийского экономического союза (ФЕАЭС), Государственной фармакопеей Российской Федерации XIV издания (ГФ РФ), ведущими зарубежными фармакопеями и руководствами по разработке твердых ЛФ. На основе полученных данных по стабильности проектируемого ЛП предполагаемый срок годности был установлен в 2 года при хранении при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (банка в пачке).

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе исследования получены практические данные по биофармацевтическим, физико-химическим и технологическим свойствам производного ФТГХД, оценена его стабильность. Полученные данные могут быть использованы при составлении регистрационного досье на проектируемый ЛП. Предложена рецептура и технология получения ОДТ, удовлетворяющие основным регуляторным требованиям. Результаты представляют собой данные ранней фармацевтической разработки и являются основой для дальнейшего масштабирования, оптимизации и изучения свойств проектируемого ЛП с целью его потенциального вывода на фармацевтический рынок.

Теоретическая значимость работы заключается в разработке и реализации подхода по проектированию стабильной твердой дозированной ЛФ на основе комбинированного метода фармацевтической разработки, включающего в себя риск-ориентированное проектирование ЛФ, оценку совместимости, скрининговые и таргетные исследования АФС и модельных смесей, и применение принципа «дизайна эксперимента», реализованного в соответствии с планами Бокса-Бенкена и/или Бокса-Уилсона.

Методология и методы исследования

В основе исследования лежат принципы и рекомендации, изложенные в руководстве ICH Q8 «Фармацевтическая разработка». В процессе исследования руководствовались требованиями ФЕАЭС, ГФ РФ, ведущих зарубежных фармакопей, нормативно-правовыми актами ЕАЭС, РФ, а также руководствами ICH и Управления по санитарному надзору за качеством пищевых

продуктов и медикаментов (FDA). В исследовании был применен комплексный подход для экспериментальной оценки пригодности АФС к формулированию и разработке твердой ЛФ на ее основе. В процессе разработки были использованы следующие методы: литературный и патентный поиск, расчетно-прогностические *in silico*-методы, биологические, физико-химические, инструментальные методы, фармацевтико-технологические и математико-статистические: метод круговых диаграмм, метод поверхностного отклика, регрессионный анализ, функция желательности и др.

Положения, выносимые на защиту

1. Результаты изучения биофармацевтических, физико-химических, технологических свойств АФС, результаты оценки стабильности производного ФТГХД.
2. Результаты риск-ориентированного проектирования ЛФ производного ФТГХД.
3. Результаты выбора ВВ на основе совместимости и метода SeDeM.
4. Результаты изучения влияния КПМ и КПП на КПК проектируемого ЛП и результаты оптимизации состава и параметров получения ОДТ.
5. Результаты оценки качества и стабильности спроектированного ЛП.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов, полученных в ходе диссертационного исследования, обоснована достаточным объемом выполненных экспериментов с использованием чувствительных методик, современного сертифицированного оборудования и программного обеспечения, а также общепринятых критериев статистической обработки данных и теоретическим обоснованием полученных экспериментальных данных.

Апробация результатов

Основные положения и результаты диссертационного исследования были представлены на международной научно-практической конференции «Корреляционное взаимодействие науки и практики в новом мире» (25, 26 декабря 2020 г., Санкт-Петербург), XI всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (15 марта – 23 апреля 2021 г., Санкт-Петербург), всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фармацевтическое образование СамГМУ. История, современность, перспективы» (26, 27 декабря 2021 г., Самара), всероссийской научно-практической конференции «Инновационные исследования: теоретические основы и практическое применение» (06 декабря 2021 г., Уфа), международной научно-практической конференции «Концепции и модели устойчивого инновационного развития общества» (5 мая 2022 г., Волгоград).

Апробация результатов диссертации состоялась на межкафедральной конференции кафедры промышленной фармации и кафедры фармацевтической технологии и фармакологии

Института профессионального образования, кафедры фармацевтической технологии Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), кафедры фармакологии и клинической фармакологии Белгородского государственного национального исследовательского университета, протокол № 4 от 06.04.2023 г.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в разработке дизайна исследования, в постановке задач и их реализации в экспериментальной части. Автором лично проведены исследования биофармацевтических, физико-химических и технологических характеристик инновационной АФС производного ФТГХД, проведена разработка состава и технологии получения инновационного ЛС с потенциальными анальгетическими и противовоспалительными эффектами методом математического планирования. Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе, получены автором самостоятельно и внедрены в практику.

Внедрение результатов исследования

Научно-практические результаты исследования – лабораторный регламент (ЛР № 13353384-2023) получения ОДТ производного ФТГХД (Акт внедрения № б/н от 28.02.2023 г.) и проект нормативного документа по качеству «Таблетки, диспергируемые в полости рта, производного ФТГХД с TRPA1-антагонистической активностью» (Акт внедрения № б/н от 28.02.2023 г.) внедрены в работу АО «МираксБиоФарма», Россия; результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре промышленной фармации Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Акт внедрения № 211 от 14.03.2023 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, а именно пунктам 2, 3, 4.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтической науки

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и является фрагментом исследования по теме «Развитие научных и научно-методических основ, базовых и инновационных подходов при разработке, внедрении и применении лекарственных средств» (номер государственной регистрации 01.2.012.61653).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 12 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы

основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 4 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer; 5 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 208 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, экспериментальной части, общих выводов, списка литературы, включающего 131 источник, в том числе 115 зарубежных, и приложений. Работа проиллюстрирована 45 рисунками, 56 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В ходе обзора литературных данных и анализа патентных баз данных была показана роль каналов TRPA1 в качестве универсальных и лабильных сенсоров боли и воспаления. Выявлен потенциал блокаторов анкириновых TRP каналов, которые могут стать перспективными лекарственными средствами для лечения ряда нозологий, сопровождающихся воспалительными процессами и болью. Обсуждены особенности ОДТ, совмещающих в себе преимущества твердых и жидких ЛФ, делающих их идеальной формой для доставки анальгетических и противовоспалительных средств. Описаны особенности и требования, предъявляемые к АФС и разработке ОДТ, а также основные методы их получения.

Материалы и методы исследования

Объектом диссертационного исследования является АФС производного ФТГХД. В процессе разработки ЛФ использовали ВВ надлежащего качества. В качестве наполнителей были оценены такие широко используемые разбавители, как маннитол Parteck M 200 (Ph. Eur., Merck KGaA, Германия), сорбитол Parteck SI 200 (Ph. Eur., Merck KGaA, Германия), МКЦ 102 VIVAPUR® 102 (Ph. Eur., JRS PHARMA GmbH & Co. KG, Германия), лактозы моногидрат SuperTab 14SD (Ph. Eur., DMV-Fonterra Excipients GmbH & CO. KG, Германия). Среди дезинтегрантов были оценены: кросповидон Polyplasdone XL-10 (Ph. Eur., Ashland Global Holdings, США), кроскармеллоза Primellose (Ph. Eur., DMV-Fonterra Excipients GmbH & CO. KG, Германия), натрия крахмала гликолят Primojel® (Ph. Eur., DMV-Fonterra Excipients GmbH & CO. KG, Германия). Антифрикционные агенты: магния стеарат (USP-NF, Calmags GmbH, Германия), натрия стеарилфумарат PRUV® (Ph. Eur., JRS PHARMA GmbH & Co. KG, Германия), тальк (ГФ РФ, Thermo Fisher Scientific, США). Корригенты: аспартам (USP-NF, Changzhou Guanghui Food Ingredients Co., Ltd., Китай), ароматизатор лимонный (НД производителя, ABELEI INC, США). Реактивы и растворители использовавшиеся в процессе исследования были квалификации Sigma-Aldrich, США или аналогичного качества.

Изучение кишечной проницаемости было проведено на культуре клеток Caco-2 (American Type Culture Collection, США) по направлению из апикальной в базолатеральную область и в обратном направлении с помощью планшетов с двухкомпонентными ячейками Millicell-96 (Millipore, США). Количество ФТГХД, прошедшего сквозь изучаемую мембрану, определяли методом УЭЖХ-МС/МС на хроматографе Agilent 1290 Infinity UPLC (Agilent, США) с масс-спектрометром QTRAP 5500 (Sciex, США). *Биофармацевтическую растворимость* устанавливали с помощью тестера растворения DT 626/1000 NH (Erweka, Германия), аппарат II при 200 об/мин. Количество перешедшего в раствор вещества определяли на УФ-спектрофотометре Agilent 8453 (Agilent Technologies, США). *Рентгенодифракционное исследование* интактного порошкообразного образца АФС было выполнено на дифрактометре Bruker D8 Discover (Bruker Corporation, США). Полиморфный скрининг был выполнен путем кристаллизации изучаемой АФС из различных растворителей и их смесей. *Рентгеноструктурный анализ* был выполнен на монокристалльном рентгеновском дифрактометре Xcalibur-3 (Agilent Technologies, США). Изучение стабильности АФС и оценку ее совместимости со ВВ проводили методом ВЭЖХ на хроматографе Agilent 1260 infinity II. *Определение формы и характера поверхности частиц* АФС проводили в соответствии с ГФ РФ, ОФС «Оптическая микроскопия» с помощью инвертированного микроскопа Eclipse TS100 (Nikon Corporation, Япония), оснащенного камерой Tourcam. *Распределение частиц по размерам* определяли гравиметрически в соответствии с ГФ РФ, ОФС «Ситовый анализ» и с помощью лазерного дифракционного анализатора размеров частиц Mastersizer 3000 (Malvern Panalytical, Великобритания). *Растворимость, температуру плавления, определение потери массы при высушивании и содержание воды* определяли согласно соответствующим ОФС ГФ РФ. *Гигроскопичность* определяли в соответствии с Европейской фармакопеей. *Насыпную плотность до и после уплотнения* определяли с помощью тестера насыпной плотности ETD-1020 (Electrolab, Индия). Рассчитывали соответствующие показатели прессуемости и сыпучести. *Сыпучесть и угол естественного откоса* устанавливали в соответствии с ГФ РФ, ОФС «Степень сыпучести порошков» с помощью тестера сыпучести Erweka GTL (Erweka, Германия). *Прессуемость (прочность на раздавливание)* определяли путем прессования образцов на эксцентриковом таблетпрессе Fast tab 3000 (Farmalabor Tech, Италия) и установления прочности на раздавливание полученных таблеток с помощью тестера Tbh 125 td (Erweka, Германия). *Время смачивания и степень водопоглощения* определяли путем помещения предварительно взвешенных таблеток на круглую фильтровальную бумагу диаметром 6 мм, смоченную водой очищенной в количестве 6 мл и расположенную в чашке Петри равного ей диаметра. *Среднюю массу и однородность массы и истираемость таблеток* определяли согласно соответствующим ОФС ГФ РФ.

При планировании исследования использовали методы оценки рисков в соответствии с руководством ICH Q9 «Управление рисками для качества», для оценки пригодности АФС и модельных смесей к прямому прессованию использовали метод SeDeM, для детального изучения влияния КПМ и КПП на КПК проектируемого ЛП применяли метод поверхностного отклика в соответствии с планами Бокса-Бенкена и Бокса-Уилсона. Статистический анализ результатов был проведен с помощью пакета программ Minitab (Minitab Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу диссертационной работы был заложен международный подход к разработке лекарственных форм, описанный в руководстве ICH Q8 «Фармацевтическая разработка». В рамках данного исследования представлены данные ранней разработки твердой ЛФ, включающей в себя 6 основных этапов, на первом из которых была накоплена база данных о свойствах изучаемой АФС. Во исполнение основного принципа «качество, запланированное при разработке» (QbD) второй этап исследования представлял собой риск-ориентированное проспективное проектирование разрабатываемой ЛФ, включая выбор и обоснование пути введения, дозировки, вида ЛФ и требований к ее качеству, то есть КПК ЛП. С учетом установленных КПК проектируемого ЛП на третьем этапе было проведено таргетное изучение свойств АФС, то есть тех характеристик, которые являются релевантными для выбранного пути введения, ЛФ и т.д. На данном этапе на основе данных о совместимости АФС с основными ВВ, используемыми в технологии разрабатываемой ЛФ, а также метода SeDeM был обоснован качественный состав ЛФ. С помощью подхода «дизайн экспериментов» (DoE) на основе метода поверхностного отклика на 4 и 5 этапах исследования было изучено влияние установленных на втором этапе КПМ и КПП на КПК проектируемого ЛП с целью оптимизации его состава и технологии получения. На шестом этапе исследования была оптимизирована продолжительность смешения основных компонентов и дисперсность АФС, установлены критические стадии процесса производства, разработан проект технологической схемы получения проектируемой ЛФ, проект спецификации и получены предварительные данные по стабильности ОДТ.

Предварительные исследования свойств АФС. На основании данных об ADMET характеристиках, свойствах изучаемого соединения, полученных *in silico*, был сделан вывод о пригодности ФТГХД в качестве лекарственного вещества для разработки ЛП для перорального приема. Однако расхождения, выявленные при анализе данных о сродстве ФТГХД к Р-гликопротеиновому переносчику (P-gp), потребовали экспериментального уточнения.

Для подтверждения возможности и оценки степени гастроинтестинальной абсорбции, а также установления аффинности к Р-gp были проведены исследования кишечной проницаемости изучаемого вещества *in vitro* на модели клеток Caco-2. Полученные результаты кишечной

абсорбции соответствовали выводам, сделанным с помощью программ *in silico*: ФТГХД обладает высокой кишечной абсорбцией ($\bar{P}_{app} = 38,9 \times 10^{-6}$ см/с), превышающей таковую у стандарта с известной высокой биодоступностью – пропранолола ($\bar{P}_{app} = 23,3 \times 10^{-6}$ см/с). Полученные средние значения коэффициентов кажущейся проницаемости ФТГХД и контрольных веществ были сопоставлены с соответствующими рассчитанными величинами коэффициентов распределения октанол/вода (LogP). Результаты сравнения LogP ФТГХД и стандартных веществ соответствовали полученными *in vitro* данным, при этом наилучшая корреляция наблюдалась для ресурсов admetSAR, SwissADME и Molinspiration. Высокая проницаемость для ФТГХД наблюдалась как в прямом, так и в обратном направлении, что является индикатором пассивной диффузии вещества сквозь клеточные мембраны. Рассчитанный коэффициент эффлюкса ФТГХД составлял менее 2, что говорит об отсутствии средства изучаемого вещества к Р-гр. Зависимости коэффициентов кажущейся проницаемости от концентрации ФТГХД также не выявлено. Таким образом, ФТГХД обладает высокой кишечной проницаемостью, а также всеми признаками, характерными для веществ, способных посредством пассивной диффузии проникать через клеточные мембраны.

Изучение биофармацевтической растворимости показало выраженную рН-зависимость, обусловленную амфотерными свойствами ФТГХД, в структуре которого присутствует основной центр – атом азота пиридинового типа в тиазольном кольце и NH-кислотный центр лактамной группы, за счет чего изучаемое соединение, образуя соли, лучше растворялось в хлористоводородной кислоте и в более щелочном буферном растворе с рН 6,8. Минимальная растворимость ФТГХД наблюдалась при рН 4,5, что по-видимому, обусловлено приближением данного значения кислотности среды к изоэлектрической точке изучаемого вещества. Рассчитанные значения отношения дозы к растворимости во всех изученных средах составили более 250 мг, что соответствует низкой растворимости, и с учетом высокой кишечной проницаемости в соответствии с биофармацевтической классификационной системой (БКС), ФТГХД был отнесен ко II классу веществ.

С учетом установленного класса БКС, эффективность и безопасность ЛП на основе ФТГХД будет зависеть от ряда факторов, лимитирующих его растворимость, в число которых входит полиморфная модификация изучаемого вещества. Полученная дифрактограмма нативного образца АФС не позволила индентифицировать конкретные полиморфы, в связи с чем был проведен полиморфный скрининг. При проведении монокристалльного рентгеноструктурного анализа, было установлено, что при кристаллизации ФТГХД из различных растворителей, удастся выделить ромбическую модификацию – форма I и триклинную модификацию – форма II (рисунок 1).

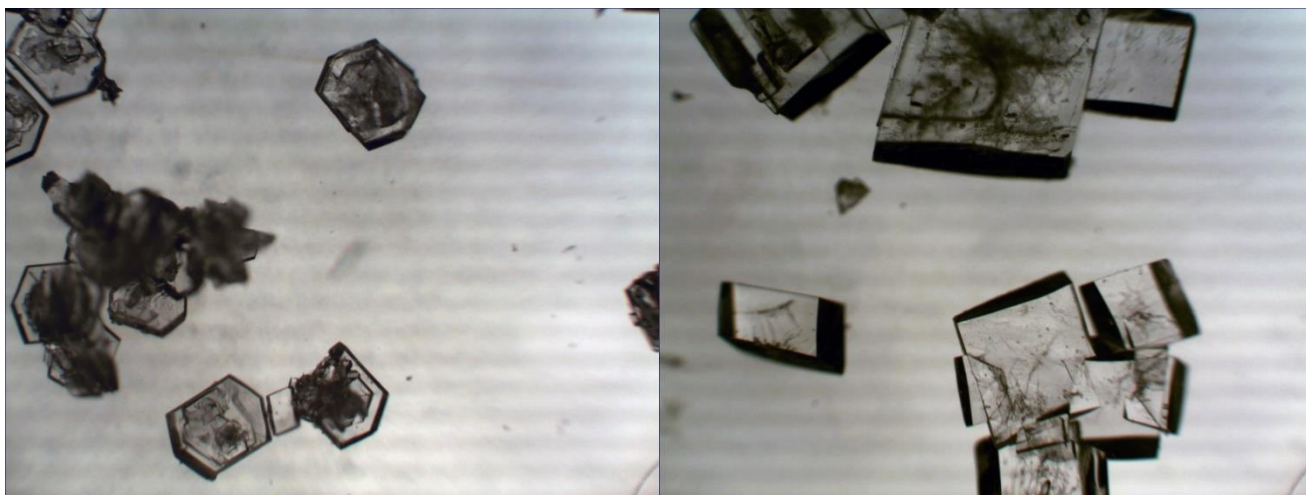


Рисунок 1 – Кристаллы ромбической модификации – форма I (слева), кристаллы триклинной модификации – форма II (справа)

Полученные образцы полиморфных модификаций I и II были измельчены и просеяны сквозь сита 100 и 50 мкм с получением четырех фракций: частицы полиморфа I с размером от 100 до 50 мкм и размером менее 50 мкм, и частицы полиморфа II с размером от 100 до 50 мкм, и размером менее 50 мкм, и подверглись испытанию на растворение в среде с pH 1,2. На основе рассчитанных факторов был сделан вывод, что профили растворения разных полиморфов схожи ($f_1 \leq 15$, $f_2 \geq 50$). Было установлено превосходство растворимости полиморфа II над полиморфом I для обеих фракций частиц, однако оно пренебрежимо мало, поэтому для дальнейших исследований было решено использовать нативную АФС без дополнительной перекристаллизации. Согласно полученным профилям растворения размер частиц АФС оказывал существенное влияние на скорость растворения в течение первых 30 минут: для более мелкой фракции за 15 минут высвобождалось в среднем в 1,47 раз больше действующего вещества, в связи с чем для дальнейших исследований было решено использовать АФС, просеянную сквозь сито 50 мкм.

Полученные результаты оценки стабильности АФС свидетельствовали о росте содержания примесей при увеличении температуры и влажности среды, особенно при сочетании данных условий. Был сделан вывод о необходимости избегать воздействия комбинации указанных факторов на ФТГХД в процессе его обработки и применения по возможности более щадящих методов получения ЛФ. Также была установлена фотолабильность изучаемого вещества.

При изучении микроскопии АФС было установлено, что частицы нативной АФС имеют сферическую форму, образуют агрегаты, поверхность которых шероховатая, изрытая, что обуславливает высокую площадь поверхности и электризуемость порошка. Результаты изучения распределения частиц по размерам представлены на рисунке 2.

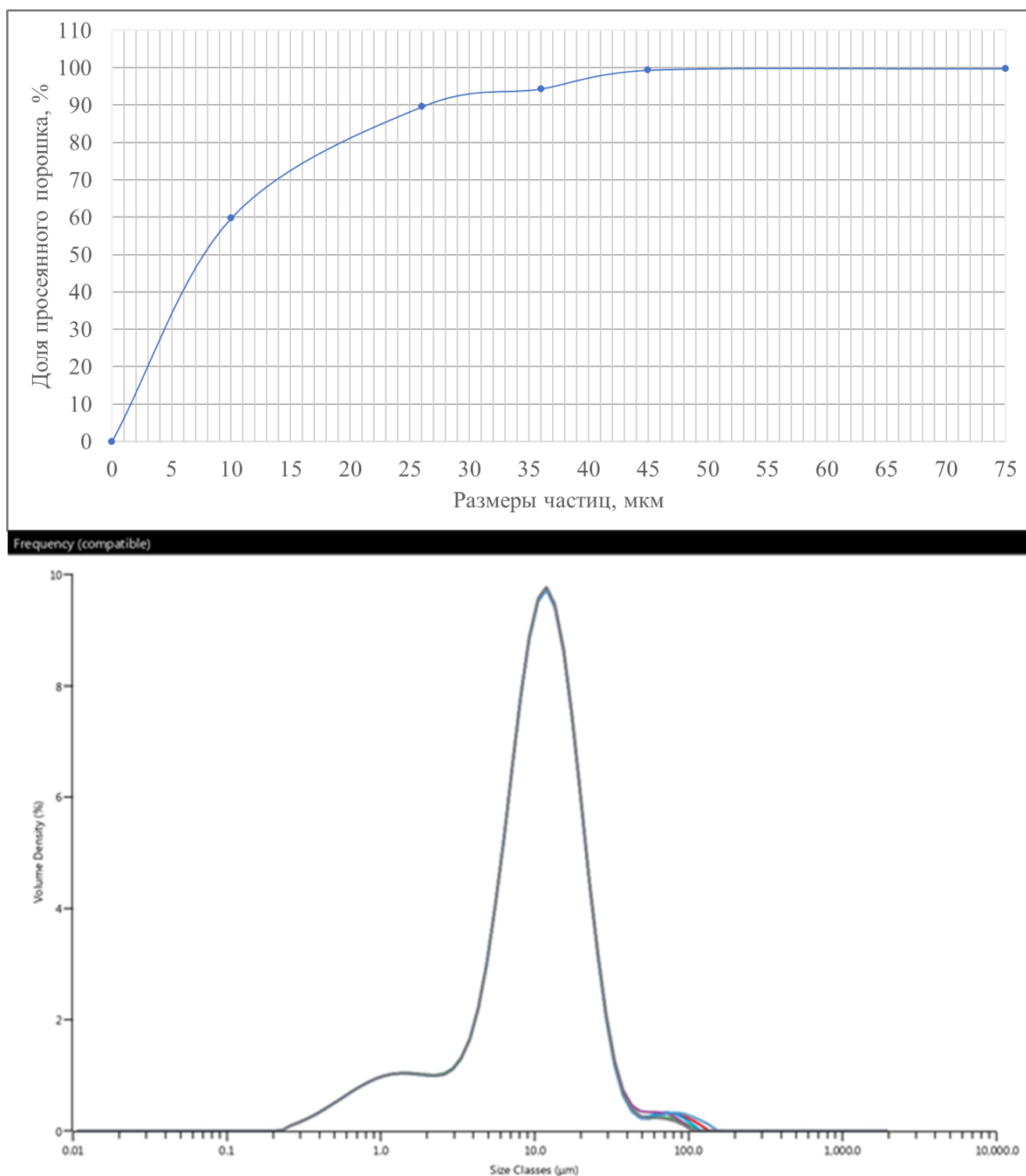


Рисунок 2 – Интегральная кривая распределения частиц по размерам, полученная методом ситового анализа (сверху) и дифференциальная кривая распределения частиц по размерам, полученная методом лазерной дифракции (снизу)

Согласно полученным результатам, порошок имеет полидисперсное строение, состоит из частиц размером от 0,35 мкм до 183 мкм (Span составил 3,1 в ситовом анализе и 1,9 при анализе методом лазерной дифракции), при этом распределение стремится к нормальному с небольшим плечом в мелкодисперсной области. Полученные микроскопические данные и кривые

распределения частиц по размерам говорят о риске неоднородности проектируемой ЛФ и плохой сыпучести порошка, что было подтверждено при изучении технологических свойств АФС.

Проектирование ЛФ и предварительные исследования. В соответствии с принципом QbD с учетом ранее установленных свойств АФС, предполагаемого терапевтического применения, регуляторных требований к качеству ЛП, а также рекомендаций FDA был определен ЦПК, включающий вид ЛФ – ОДТ, их физические характеристики и показатели качества. К характеристикам, входящим в ЦПК, была применена оценка рисков с целью вычленения КПК, в состав которых вошли: масса и размер таблетки, время смачивания и дезинтеграции, степень водопоглощения и высвобождения, однородность единиц дозирования, количественное определение, истираемость и прочность таблеток на раздавливание. Для установления КПМ и КПП была построена диаграмма Ишикавы, представленная на рисунке 3.

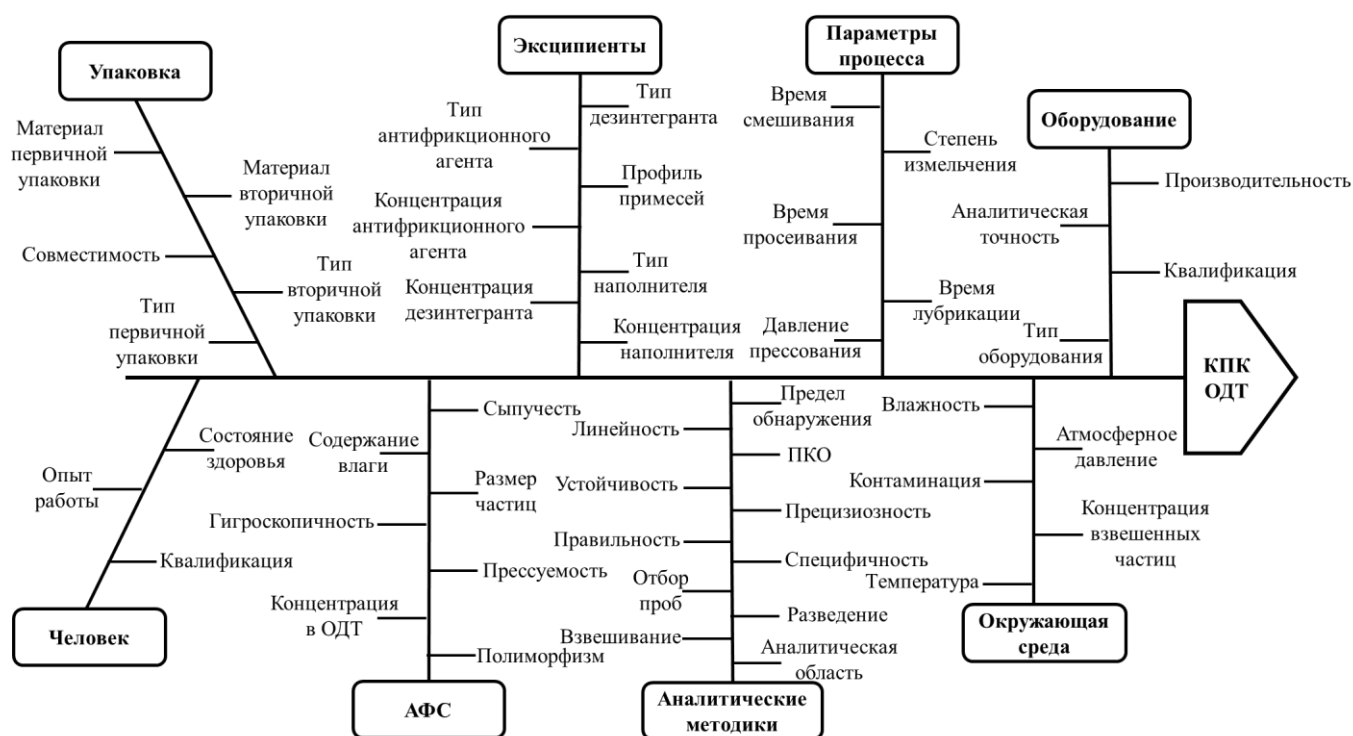


Рисунок 3 – Диаграмма Ишикавы, отображающая влияние потенциальных КПМ и КПП на КПК

Для вычленения из множества потенциальных факторов КПМ и КПП была использована матрица оценки риска на основе инструмента предварительного анализа опасностей (РНА). Для углубленного изучения были отобраны факторы, обусловленные свойствами АФС, ВВ и параметрами технологического процесса. С учетом оценки рисков, ассоциированных с АФС, в качестве КПМ установлены: концентрация вещества в ОДТ, размер частиц, сыпучесть и прессуемость, для ВВ в качестве КПМ установлены: тип и количество наполнителя, дезинтегранта и антифрикционного агента в ЛФ, для параметров технологического процесса, в качестве КПП установлены: продолжительность смешения основных компонентов,

продолжительность лубрикации и давление прессования. На основе данных о совместимости АФС с основными ВВ, используемыми в технологии ОДТ, в качестве наполнителей были выбраны: маннитол и сорбитол, в качестве дезинтегрантов: кросповидон и кроскармеллоза, в качестве антифрикционных агентов: магния стеарат и натрия стеарилфумарат. Качественный выбор ВВ был основан на анализе 8 составов по предкомпрессионным характеристикам и КПК и анализе полученных результатов методом SeDeM. Круговые диаграммы предкомпрессионных исследований для АФС и составов представлены на рисунке 4.

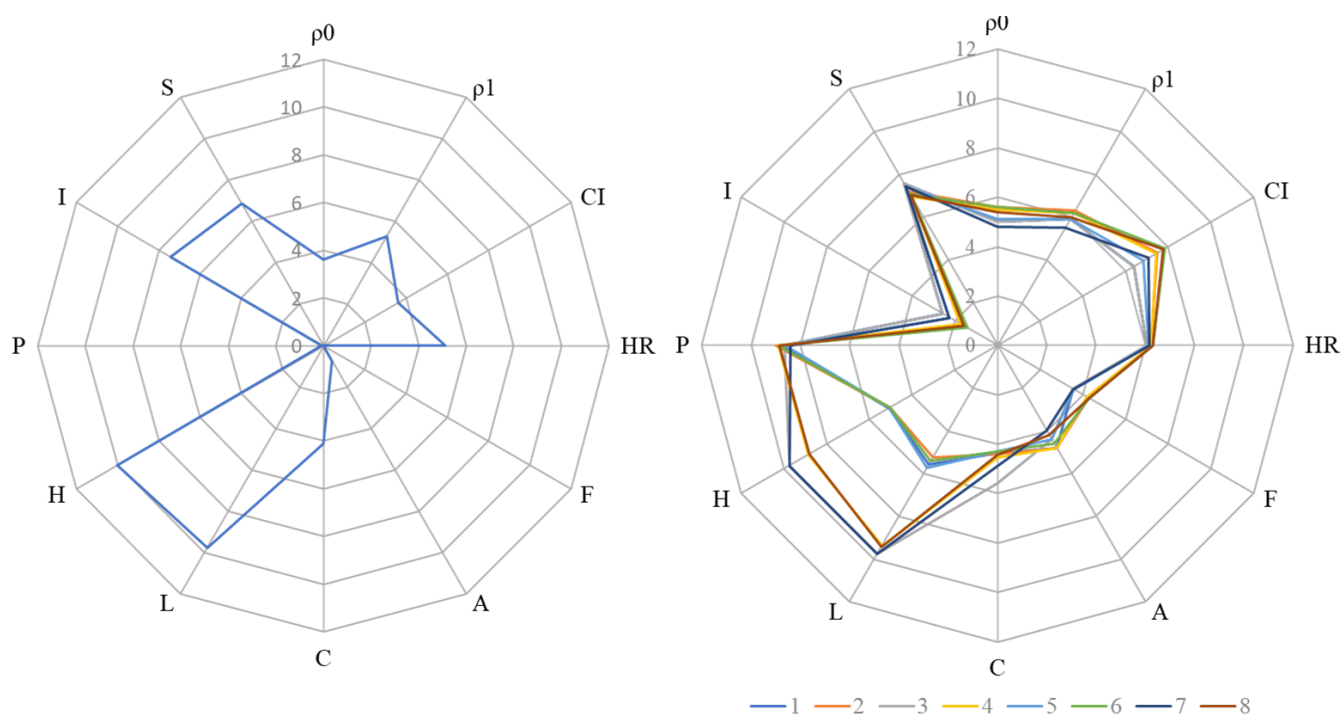


Рисунок 4 – Круговые диаграммы для предкомпрессионных характеристик АФС (слева) и составов (справа)

На основе рассчитанных индексов с учетом 18 характеристик наивысшими значениями характеризовался состав, содержащий маннитол, кросповидон и магния стеарат, который был выбран для дальнейшего изучения и оптимизации.

Оптимизация состава и технологии получения ЛФ с применением дизайна Бокса-Бенкена и метода поверхностного отклика. В соответствии с проведенной оценкой рисков в качестве независимых переменных были выбраны: КПКМ – концентрация АФС в ОДТ и связанные с ней масса и размер таблетки (фактор А, значения уровней: 5,0; 7,5 и 10 %); КПКМ – концентрация кросповидона в ОДТ (фактор В, значения уровней: 5, 10 и 15 %) и КПП – давление прессования (фактор С, значения уровней: 2, 4 и 6 кН). В соответствии с планами Бокса-Бенкена для трех факторов было поставлено 15 экспериментов. В качестве зависимых переменных (откликов) рассматривались КПК ЛП.

При испытании полученных ОДТ по показателям «Распадаемость» и «Время смачивания» было установлено, что на время дезинтеграции и смачивания статистически значимое влияние оказывают все три предиктора: с ростом давления прессования увеличивается продолжительность смачивания и распада ОДТ, противоположным эффектом обладает процентное содержание дезинтегранта, а влияние концентрации АФС и связанной с ней массы таблетки имеет параболический вид с минимальным временем смачивания и дезинтеграции при содержании ФТГХД около 7,5 % в смеси, или что соответствует массе таблетки около 133,3 мг (рисунок 5). Также в процессе анализа была подтверждена линейная зависимость распадаемости от времени смачивания ОДТ.

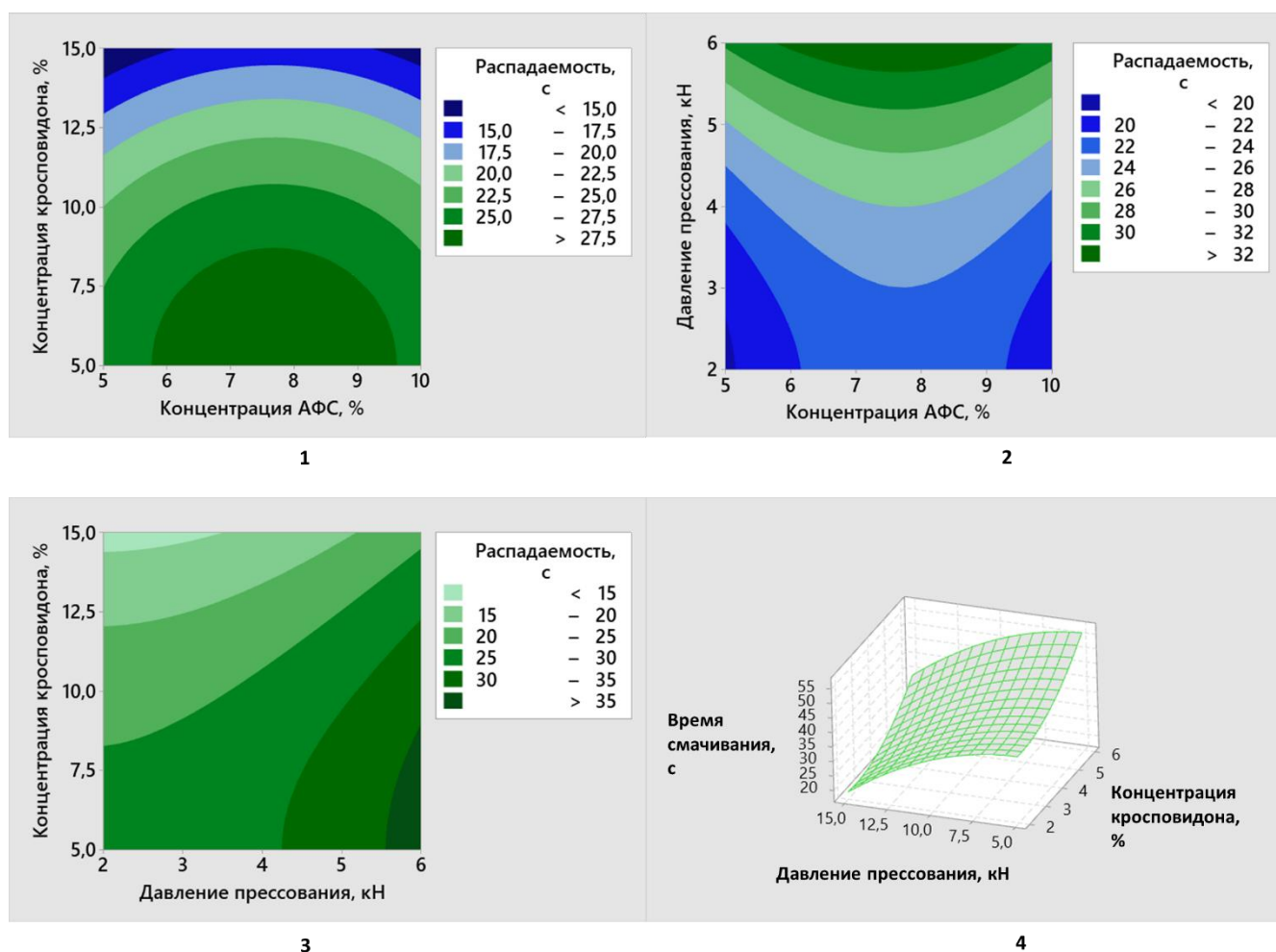


Рисунок 5 – Контурные графики для распадаемости (1 – 3), график поверхностного отклика для времени смачивания (4)

При анализе полученных ОДТ по степени водопоглощения было установлено, что на указанный КПК существенное влияние оказывает концентрация кросповидона, с увеличением которой растет количество абсорбируемой влаги. Концентрация АФС в ОДТ оказывает меньшее, но обратное по эффекту влияние на степень водопоглощения, обусловленное обратно пропорциональной связью содержания ФТГХД в таблетке с массой наполнителя, который также

способен абсорбировать воду. Степень высвобождения ФТГХД пропорциональна содержанию дезинтегранта в ОДТ, при этом увеличение концентрации АФС в смеси приводит к снижению результатов оценки теста «Растворение», что было объяснено зависимостью данного показателя от отношения количества дезинтегранта к количеству действующего вещества в ОДТ, рост которого приводит к увеличению высвобождения ФТГХД, по-видимому, благодаря солюбилизирующему действию кросповидона (рисунок 6).

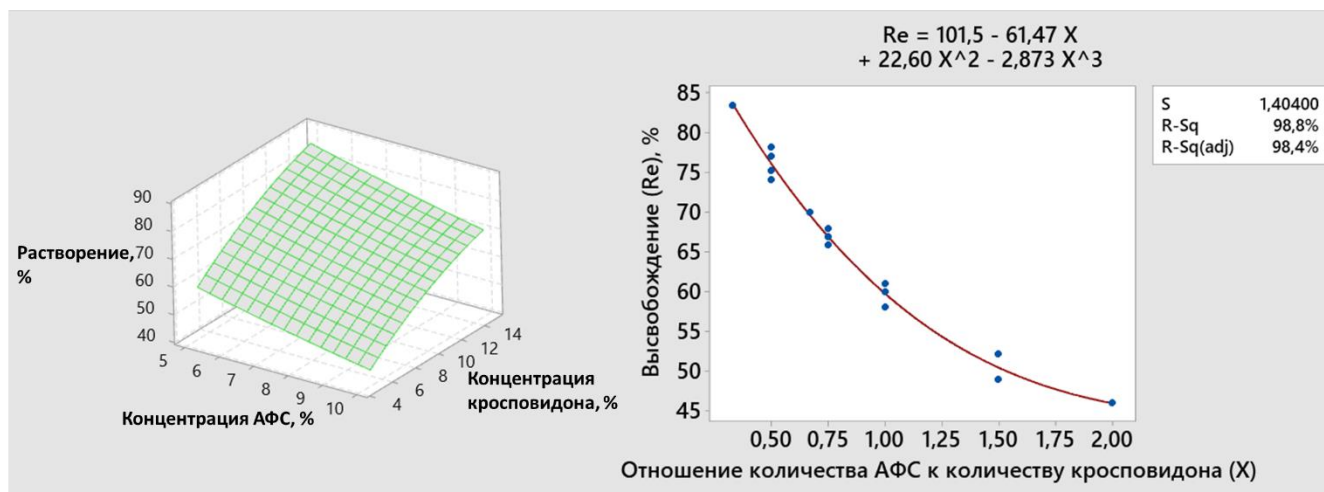


Рисунок 6 – График поверхностного отклика для высвобождения ФТГХД (слева), корреляция между отношением количества АФС к количеству кросповидона в ОДТ (X) и высвобождением ФТГХД (справа)

Ввиду физико-химических и технологических характеристик АФС и ВВ, *однородность единиц дозирования*, оцененная по первому показателю приемлемости, оказалась в параболической зависимости от концентрации АФС, при которой AV минимально при содержании ФТГХД около 6,7 %, а также в обратной зависимости от концентрации кросповидона в смеси (рисунок 7).

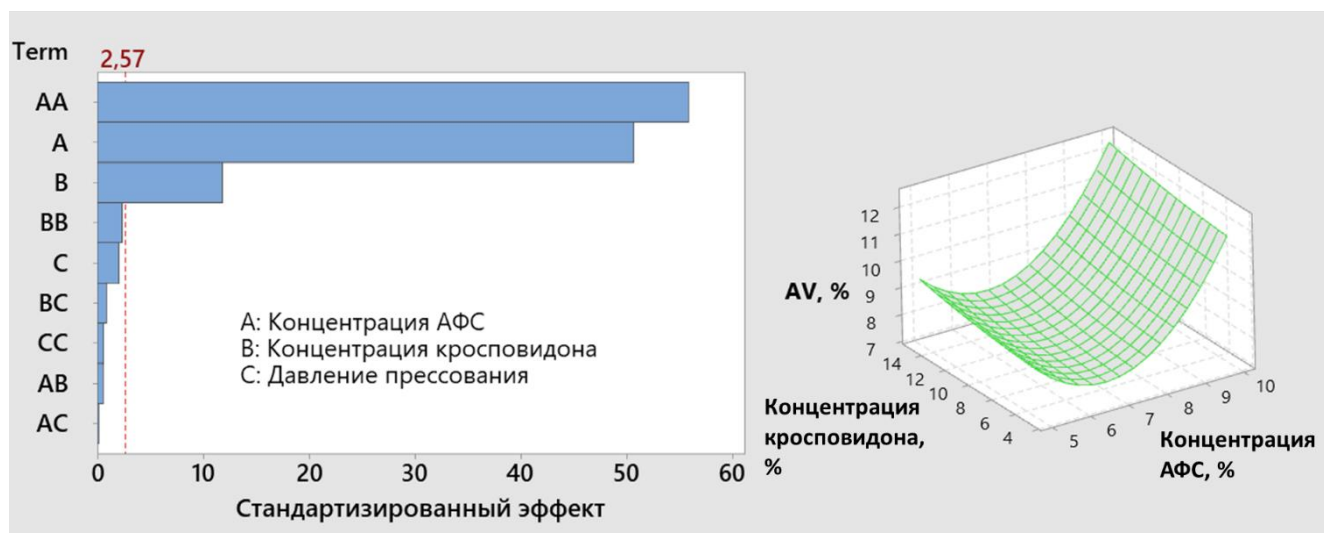


Рисунок 7 – Диаграмма Парето стандартизированных эффектов для однородности дозирования (слева), график поверхностного отклика для первого критерия приемлемости AV (справа)

Изменение *прочности на раздавливание* и связанной с ней *истираемости* были в большей степени обусловлены вариацией давления прессования и концентрацией кросповидона в смеси, увеличение значения которых приводило к уменьшению хрупкости и истираемости ОДТ. Для описания корреляции между истираемостью и прочностью на раздавливание была предложена кубическая функция (рисунок 8).

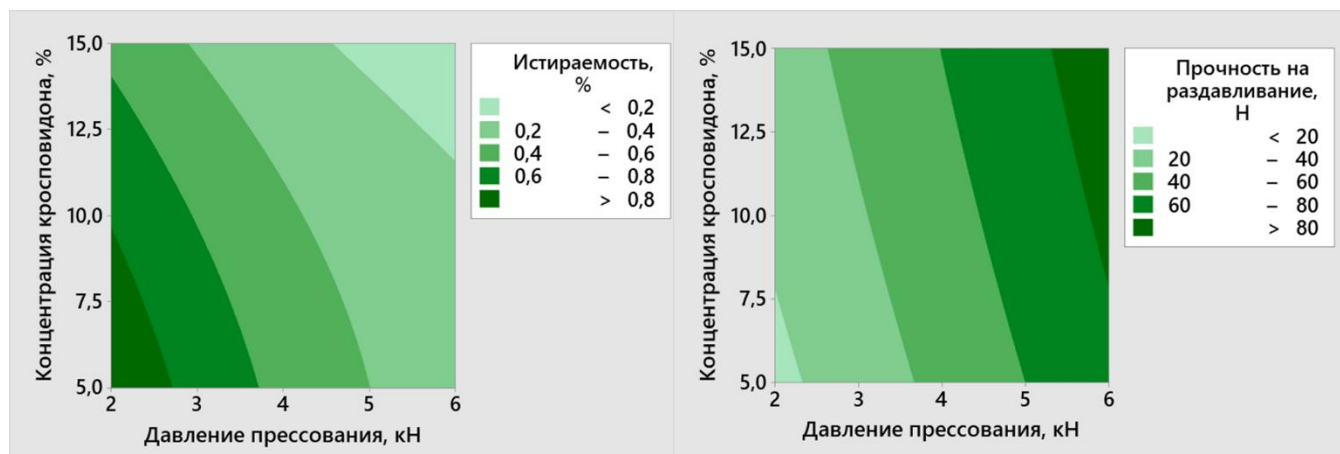


Рисунок 8 – Контурный график для истираемости ОДТ (слева), контурный график для прочности ОДТ на раздавливание

На основе функции желательности были определены оптимальные значения концентрации АФС, и следовательно массы таблетки, концентрации кросповидона и давления прессования, которые составили 6,31 % (масса ОДТ – 158,40 мг), 15,00 % и 4,47 кН соответственно.

Оптимизация состава и технологии получения ЛФ с применением дизайна Бокса-Уилсона и метода поверхностного отклика. Для детального изучения влияния КПП – концентрации магния стеарата и продолжительности его смешения с остальными компонентами ОДТ (КПП) на КПК проектируемого ЛП, а также для оптимизации указанных параметров методом поверхностного отклика был применен план Бокса-Уилсона, в соответствии с которым для двух факторов (фактор А – концентрация магния стеарата со значением уровней от 0,29 до 1,70 % и фактор В – продолжительность лубрикации со значением уровней от 2,93 минут до 17,07 минут) было получено 13 серий ОДТ и проведена их оценка по КПК. При анализе данных была установлена линейная регрессия между *временем смачивания* и *скоростью дезинтеграции*, при этом с ростом содержания в ОДТ гидрофобного антифрикционного агента наблюдалось увеличение значений обеих зависимых переменных (рисунок 9).

Установленная низкая вариабельность полученных данных по *степени водопоглощения*, *высвобождения* и *однородности единиц дозирования* ОДТ в первых 4 экспериментах, укладывавшаяся в ранее рассчитанные интервалы, а также отсутствие или незначительное

взаимодействие двух параметров лубрикации, позволяют не учитывать влияние изучаемых предикторов на соответствующие отклики.

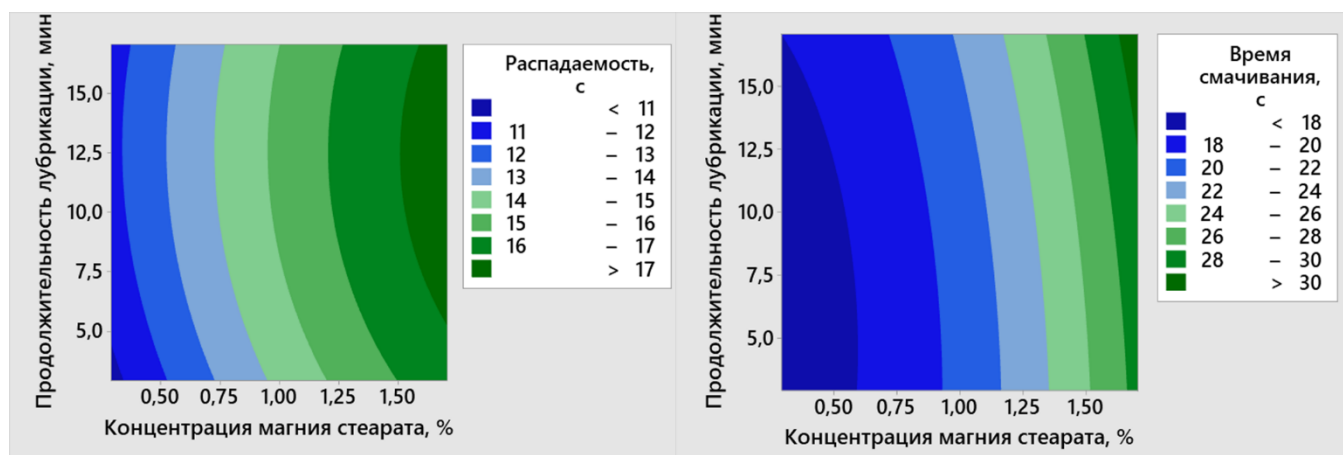


Рисунок 9 – Контурный график, отображающий зависимость времени дезинтеграции от концентрации магния стеарата (слева), контурный график, отображающий зависимость времени смачивания от концентрации магния стеарата

Для описания корреляции между прочностью ОДТ на раздавливание и истираемостью предложен полином третьего порядка. Регрессионный анализ показал статистическую значимость влияния обоих параметров лубрикации, увеличение значений которых приводят к уменьшению прочности и увеличению истираемости ОДТ, при этом влияние изменения концентрации магния стеарата более существенно (рисунок 10).

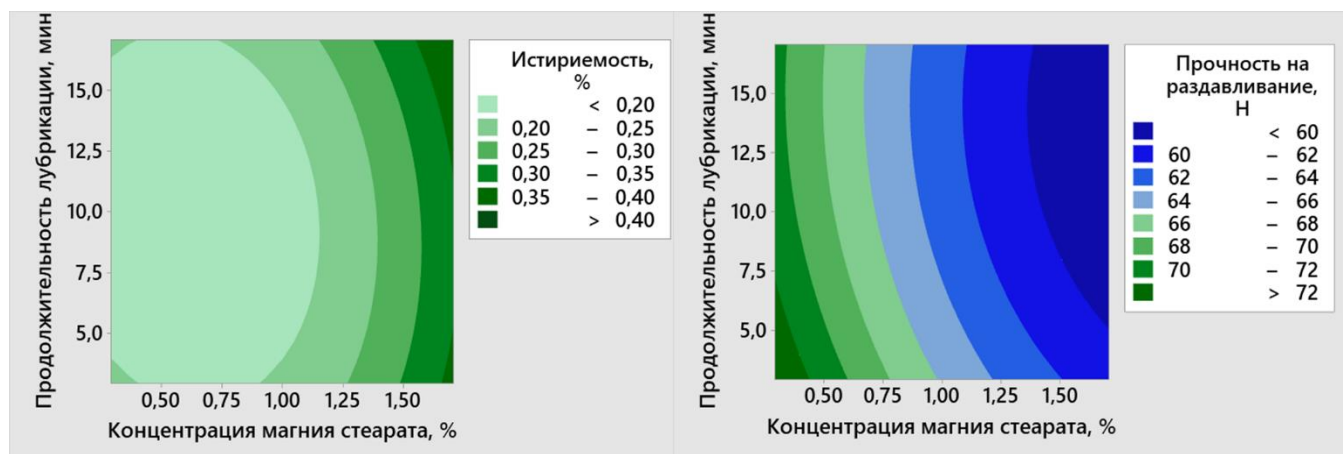


Рисунок 10 – Контурный график, отображающий зависимость истираемости от концентрации магния стеарата и продолжительности лубрикации (слева), контурный график, отображающий зависимость прочности таблеток на раздавливание от концентрации магния стеарата и продолжительности лубрикации

Анализ зафиксированных значений силы выталкивания позволил выявить статистически значимое влияние концентрации магния стеарат на данный параметр и с учетом его риска влияния на внешний вид, прочность и однородность ОДТ, данная характеристика была включена в показатели оптимизации (рисунок 11).

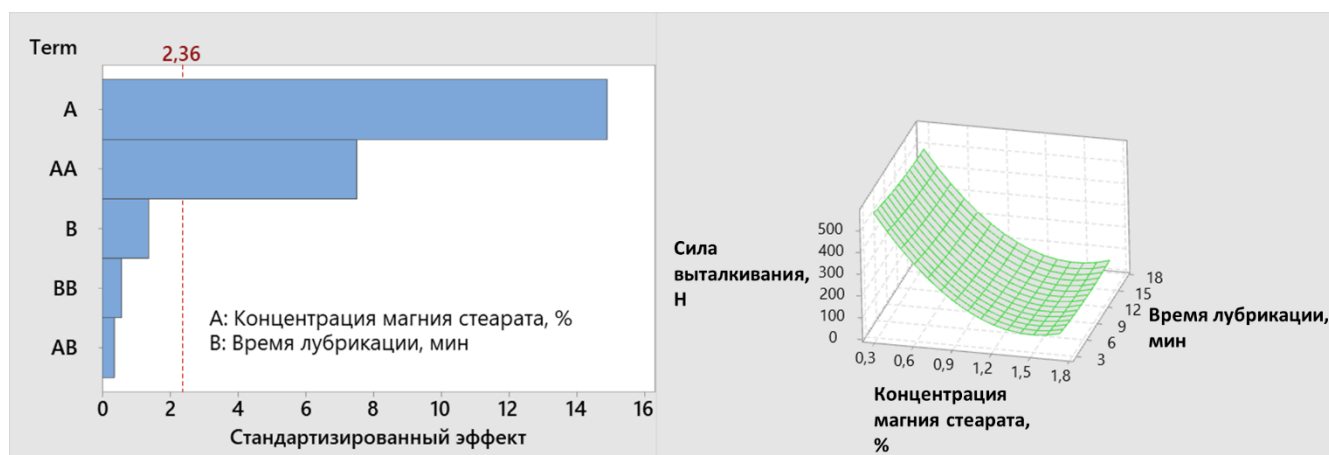


Рисунок 11 – Диаграмма Парето стандартизированных эффектов для силы выталкивания (слева), график поверхностного отклика для силы выталкивания (справа)

На основе функции желательности были определены оптимальные значения концентрации магния стеарата и продолжительности лубрикации, которые составили 1,16 % и 6,07 минут соответственно.

Установление продолжительности смешивания основных компонентов, разработка проекта технологической схемы получения ЛП и спецификации на него, данные по стабильности проектируемого ЛП. С учетом ранее проведенной оценки рисков критической стадией процесса производства проектируемых ОДТ, получаемых методом прямого прессования, является смешение основных компонентов таблеток, которое должно обеспечить однородность таблетуемых смесей. При анализе влияния продолжительности смешения основных компонентов ОДТ и размера частиц АФС на однородность содержания действующего вещества в проектируемом ЛП было установлено оптимальное значение времени основного смешения и рекомендуемый диапазон размера частиц ФТГХД, которые составили 20 минут и менее 50 мкм соответственно.

Указанные данные, а также результаты, полученные при детальном изучении влияния КПМ и КПП на КПК ЛП были использованы при разработке проекта технологической схемы получения ОДТ, содержащих ФТГХД, и установлены основные критические стадии проектируемого производства, методы их контроля и нормативные значения. На первой стадии предлагаемой технологии получения ОДТ отвечают в соответствии с рецептурой на серию (таблица 1) необходимое количество АФС, предварительно просеянной через сито размером 50 мкм, маннитола, кросповидона и магния стеарата, предварительно просеянных через сито 355 мкм.

Компоненты перемешивают в течение 20 минут при 15 об/мин, добавляют необходимое количество магния стеарата и продолжают смешение при той же скорости в течение 6 минут.

Полученную смесь таблетуют при давлении прессования 4,47 кН. ОДТ фасуют в банки из полиэтилена низкой плотности, упаковывают в пачки картонные.

Таблица 1 – Состав на серию

Компонент	Процентное содержание	Количество на 1000 таблеток, г
ФТГХД	6,3131	10,0000
Маннитол	77,5226	122,7959
Кросповидон	15,0000	23,7600
Магния стеарат	1,1643	1,8443

В соответствии с регуляторными требованиями, предъявляемыми к проектируемой ЛФ, был разработан и обоснован проект спецификации на ОДТ, содержащие ФТГХД.

Полученные согласно предложенной технологии серии ЛП были подвергнуты долгосрочным и ускоренным испытаниям стабильности по изученным КПК, результаты которых позволяют предложить срок хранения проектируемого ЛП в течение 2 лет при хранении при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (банка в пачке).

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Анализ основных методов получения таблеток, диспергируемых в полости рта, показал, что наиболее востребованными остаются классические методы получения таблеток, такие как влажная грануляция и прямое прессование. Приведены основные требования, предъявляемые к разработке и контролю качества таблеток, диспергируемых в полости рта.

2. Данные, полученные при изучении биофармацевтической растворимости и кишечной проницаемости, позволили отнести производное ФТГХД к II классу БКС. Было установлено отсутствие влияния полиморфизма на растворение АФС. Чувствительность к повышенной влажности и температуре предопределили метод формулирования АФС – прямое прессование.

3. В соответствии с принципом QbD на основе регуляторных требований и рекомендаций, а также изученных свойств АФС был научно обоснован целевой профиль качества проектируемого ЛП, включая ЛФ. Применение оценки рисков к характеристикам, входящим в целевой профиль качества, позволило вычлнить критические показатели качества проектируемого ЛП. Из первоначального перечня потенциальных критических факторов с применением матрицы оценки риска на основе инструмента предварительного анализа опасностей были установлены критические показатели материалов и процесса.

4. Изучение совместимости АФС с основными эксципиентами, используемыми в технологии прямого прессования таблеток, диспергируемых в полости рта, позволило отобрать потенциальные вспомогательные вещества для дальнейшего формулирования. Оценка с применением метода SeDeM модельных составов, содержащих отобранные вспомогательные вещества, по совокупности предкомпрессионных характеристик и критических показателей

качества показала превалирование показателей состава, содержащего маннитол, кросповидон и магния стеарат, который был отобран для углубленного изучения и оптимизации.

5. С помощью подхода «дизайн экспериментов» в соответствии с планами Бокса-Бенкена и Бокса-Уилсона с применением метода поверхностного отклика были установлены функциональные зависимости между критическими показателями материалов – концентрацией АФС, кросповидона и магния стеарата, критическими показателями процесса – давлением прессования, продолжительностью лубрикации и критическими показателями качества проектируемого ЛП. На основе полученных данных с помощью функции желательности был предложен оптимальный состав ЛФ, содержащий 6,31 % АФС (масса ОДТ – 158,40 мг) 15,00 % кросповидона и 1,16 % магния стеарата. Оптимальные значения давления прессования и продолжительности лубрикации составили 4,47 кН и 6,07 минут соответственно.

6. По результатам углубленного изучения влияния критических показателей материалов и процесса на критические показатели качества проектируемого ЛП предложен проект технологической схемы получения таблеток, диспергируемых в полости рта, и описания критических стадий процесса их получения, разработан и обоснован проект спецификации на таблетки, содержащие ФТГХД. На основе полученных данных по стабильности проектируемого ЛП предложен предварительный срок годности (2 года) при хранении при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (банка в пачке).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты, представленные в данной работе, представляют собой данные ранней фармацевтической разработки и являются основой для дальнейшего масштабирования, оптимизации и изучения свойств проектируемого ЛП с целью его потенциального вывода на фармацевтический рынок. Данные, полученные в ходе диссертационного исследования, могут быть использованы при составлении регистрационного досье на проектируемый ЛП.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Комбинированный подход к фармацевтической разработке, описанный в данной работе, может быть применен при разработке твердых ЛФ иных биологически активных веществ. Перспективой дальнейшей разработки темы является проведение углубленных доклинических и клинических исследований проектируемого ЛП, при необходимости его дальнейшая оптимизация, масштабирование производства и государственная регистрация на территории ЕАЭС.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Кравченко А.Д.**, Пятигорская Н.В., Бркич Г.Э. / Терапевтические возможности антагонистов TRPA1 // Корреляционное взаимодействие науки и практики в новом мире: Сборник научных статей по итогам международной научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 2020. – С. 188-190.
2. **Кравченко А.Д.**, Пятигорская Н.В. / Обоснование показателей качества фармацевтической субстанции из группы производных фенилтетрагидрохинолиндиона // Молодая фармация – потенциал будущего: Сборник материалов XI всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург, 2021. – С. 164.
3. **Кравченко А.Д.**, Пятигорская Н.В., Филиппова О.В. / Каналы временного рецепторного потенциала: классификация, строение и функции // Фармацевтическое образование СамГМУ. История, современность, перспективы: Сборник трудов конференции, Самара, 2021. – С. 328-335.
4. **Kravchenko A.D.** Transient receptor potential Ankyrin 1: structure, function and ligands / **A.D. Kravchenko**, N.V. Pyatigorskaya, O.V. Filippova, N.S. Nikolenko // **Research Results in Pharmacology**. – 2022. – Vol. 8. – N 3. – P. 19-29. [**Scopus**].
5. **Кравченко А.Д.** Изучение кишечной проницаемости на модели Сасо-2 производного фенилтетрагидрохинолиндиона с TRPA1-антагонистической активностью / **А.Д. Кравченко**, Н.В. Пятигорская // **Разработка и регистрация лекарственных средств**. – 2022. – Т. 11. – № 3. – С. 195-201. [**Scopus**].
6. **Кравченко А.Д.**, Пятигорская Н.В. / Обоснование начальной дозы нового антагониста TRPA1 – производного фенилтетрагидрохинолиндиона для клинических исследований // Инновационные исследования: теоретические основы и практическое применение: Сборник статей по итогам Всероссийской научно-практической конференции, Уфа, 2021. – С. 62-65.
7. **Кравченко А.Д.** Полиморфный скрининг и изучение строения кристаллических форм производного фенилтетрагидрохинолиндиона с TRPA1-антагонистической активностью / **А.Д. Кравченко**, Н.В. Пятигорская, Н.С. Николенко, Е.И. Нестеркина // **Фармация**. – 2022. – Т. 71. – № 6. – С. 27-33.
8. **Kravchenko A.D.** Synthesis, molecular docking, ADMET study and in vitro pharmacological research of 7-(2-chlorophenyl)-4-(4-methylthiazol-5-yl)-4,6,7,8-tetrahydroquinoline-2,5(1H,3H)-dione as a promising non-opioid analgesic drug / **A.D. Kravchenko**, N.V. Pyatigorskaya, G.E. Brkich, L.V. Yevsieieva, A.V. Kyrychenko, S.M. Kovalenko // **Research Results in Pharmacology**. – 2022. – Vol. 8. – N 1. – P. 1-11. [**Scopus**].
9. **Кравченко А.Д.** Подтверждение структуры и энантиомерный состав производного фенилтетрагидрохинолиндиона с TRPA1-антагонистической активностью / **А.Д. Кравченко**, Н.В. Пятигорская, Г.Э. Бркич, С.Н. Коваленко // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии**. – 2022. – Т. 25. – № 7. – С. 31-38.
10. **Kravchenko A.D.** Physicochemical Properties of a Phenyltetrahydroquinolinedione Derivative with TRPA1 Antagonist Activity / **A.D. Kravchenko**, N.V. Pyatigorskaya, N.S. Nikolenko // **Pharmaceutical Chemistry Journal**. – 2022. – Vol. 56. – N 4. – P. 522-526. [**Scopus, Springer**].
11. **Кравченко А.Д.** Изучение технологических свойств и биофармацевтической растворимости производного фенилтетрагидрохинолиндиона с TRPA1-антагонистической активностью / **А.Д. Кравченко**, Н.В. Пятигорская, Н.С. Николенко // **Фармация**. – 2022. – Т. 71. – № 3. – С. 42-47.
12. **Кравченко А.Д.** / Ородиспергируемые и орорастворимые лекарственные формы в РФ // Концепции и модели устойчивого инновационного развития общества: Сборник статей Международной научно-практической конференции, Волгоград, 2022. – С. 118-120.