

Тимергалиева Венера Расимовна

**Создание поликомплексных матричных систем с использованием
карбополов и противоположно заряженных полиэлектролитов и
изучение их фармакологических свойств как носителей лекарственных
веществ**

14.04.01 – технология получения лекарств

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Москва - 2018

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

кандидат фармацевтических наук, доцент

Мустафин Руслан Ибрагимович

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Семина Ирина Ивановна

Официальные оппоненты:

Алексеев Константин Викторович - доктор фармацевтических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», заместитель директора по инновационной деятельности, главный научный сотрудник лаборатории готовых лекарственных форм

Абрамович Римма Александровна - доктор фармацевтических наук, доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, Центр коллективного пользования (научно-образовательный центр), директор; заведующий кафедрой технологии получения лекарств и организации фармацевтического дела факультета повышения квалификации медицинских работников

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России), г. Самара

Защита диссертации состоится « » _____ 2018 г. в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.09 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119019, г. Москва, Никитский бульвар, д. 13.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бул., д. 37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета Д 208.040.09

доктор фармацевтических наук, профессор

Демина Наталья Борисовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ На сегодняшний день является актуальным повышение терапевтической эффективности лекарственных препаратов (ЛП), что, может быть достигнуто применением лекарственных форм (ЛФ) с модифицированным высвобождением. Использование ЛФ пролонгированного действия, как известно, позволяет не только снизить частоту приема ЛФ, но и нивелировать колебания концентрации лекарственного вещества (ЛВ) в крови, а также уменьшить частоту проявления побочных эффектов и нагрузку на организм пациента.

Одним из способов модифицирования высвобождения ЛВ является использование при получении ЛФ вспомогательных веществ полимерной структуры. В фармацевтической промышленности на сегодняшний день используется большое количество полимерных вспомогательных веществ синтетического и природного происхождения. Как правило, при создании пероральной ЛФ с модифицированным высвобождением требуется сочетание большого количества вспомогательных веществ (от 8 до 10 и более) в их составе, что является небезопасным для организма человека, затратным для производителей ЛП и далеко не всегда может обеспечивать необходимые параметры высвобождения ЛВ. Для оптимизации состава ЛФ и обеспечения более высокой биодоступности лекарств, перспективным является создание новых носителей, полученных с использованием всего двух противоположно заряженных сополимеров фармацевтического назначения – интерполиэлектrolитных комплексов (ИПЭК), которые способны привести к замещению множества компонентов, традиционно используемых в составе ЛФ с модифицированным высвобождением. Подобная комбинация, приводящая к получению поликомплексной системы доставки ЛВ, позволяет кардинально изменить свойства индивидуальных полимерных вспомогательных веществ в требуемом направлении. В итоге становится возможным конструирование различного рода систем – как замедляющих высвобождение ЛВ на всем протяжении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (пролонгированный эффект), так и обеспечивающих доставку ЛВ в зону его оптимального всасывания в ЖКТ (направленная доставка), либо, способствующих его ускоренному выходу (немедленное высвобождение) из быстрорастворимых ЛФ.

СТЕПЕНЬ РАЗРАБОТАННОСТИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Получение полимер-полимерных комплексов на основе широко используемых на протяжении десятилетий в фармации сополимеров, позволяет создавать системы доставки без риска увеличения токсичности. Одним из ярких представителей, используемых сополимеров являются (мет)акриловые сополимеры, выпускаемые немецким концерном

«Evonik Rohm GmbH», используемые в технологии таблеток, гранул, микро- и нано-размерных частиц для покрытия оболочками (Мустафин, Р.И., 2011). В последнее время особый интерес представляют ИПЭК, образующиеся в результате электростатического взаимодействия противоположно заряженных сополимеров, в том числе и с участием сшитых полимеров (Boddohi, S., 2009).

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ Целью исследования является разработка и создание поликомплексных матричных носителей на основе редкосшитых полимеров фармацевтического назначения марок Carbopol® как систем доставки лекарств, исследование их фармацевтических и фармакологических свойств.

Для достижения данной цели были решены следующие **задачи**:

1. Получить и исследовать технологические свойства оптимальных образцов поликомплексных носителей с использованием сополимеров Carbopol®(71g, 2020 NF, 10 Ultrez), Noveon® AA-1, Eudragit® EPO, хитозан для пероральной доставки лекарств.
2. Исследовать диффузионно-транспортные свойства, полученных поликомплексных носителей (Carbopol®2020/Eudragit® EPO, Carbopol®71g/Eudragit® EPO, Carbopol®10/Eudragit® EPO, Carbopol®71g/хитозан, Noveon® AA-1/Eudragit® EPO) и оценить высвобождение из них ЛВ в имитирующих ЖКТ средах с математическим моделированием профилей высвобождения;
3. Разработать технологию получения матричных таблеток поликомплексных носителей с диклофенаком натрия (ДН) для модифицированного высвобождения в толстом отделе кишечника;
4. Оценить токсичность применения синтезированных поликомплексных носителей на лабораторных животных (мыши, крысы);
5. Изучить фармакокинетические параметры разработанных матричных таблеток на основе поликомплексных носителей с ДН при пероральном введении кроликам;
6. Исследовать мукоадгезивные свойства поликомплексных носителей Carbopol®2020/Eudragit® EPO, Carbopol®71g/Eudragit® EPO, Carbopol®10/Eudragit® EPO, Noveon® AA-1/Eudragit® EPO, Carbopol®71g/хитозан.
7. Разработать технологию получения быстродиспергируемых ЛФ с трансмукозальной доставкой на основе синтезированных поликомплексных носителей.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА Разработаны новые системы доставки ЛВ с использованием двух полиэлектролитов - сополимеров фармацевтического назначения, один из которых является полианионом (Carbopol®, Noveon®), а другие поликатионами (Eudragit® EPO, хитозан). Изучены физико-химические, технологические характеристики

синтезированных образцов ИПЭК и диффузионно-транспортные свойства поликомплексных матриц, полученных на их основе. Доказано, что разработанные технологии получения матричных систем доставки ЛВ с использованием ИПЭК на основе используемых полимеров, позволяют сократить число вспомогательных веществ в таблетированной ЛФ, обеспечив при этом направленную доставку в заданные отделы ЖКТ, что позволяет существенно повысить биодоступность включенного ЛВ и, в конечном итоге, способствовать эффективности фармакотерапии. На основании проведенных исследований разработана технологическая схема по получению ЛФ с ДН для направленной доставки в область толстого отдела кишечника. Показана безвредность применения полученных систем экспериментальным лабораторным животным (мыши, крысы). Изучены механизмы высвобождения и всасывания ЛВ из поликомплексной матричной системы (ПМС) в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, соответственно. Разработана технология и получены быстрорастворимые таблетки на основе поликомплексного матричного носителя (ПМН), исследованы их физико-химические, технологические и мукоадгезивные свойства.

Получен патент РФ на изобретение № 2445118 «Способ получения носителя биологически активных соединений на основе интерполиэлектролитного комплекса» (зарегистрирован в реестре изобретений РФ от 20 марта 2012 г., приоритет изобретения от 22 декабря 2009 г.).

Получен патент РФ на изобретение № 2467766 «Пероральная система доставки лекарственных веществ в область толстого кишечника» (зарегистрирован 27 ноября 2012 г., приоритет от 10 мая 2011 г.).

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработан ПМН на основе двух полиэлектролитов – сополимеров фармацевтического назначения - Eudragit® ЕРО и Carbopol®. На основе синтезированных ПМН разработаны технологии получения матричных таблеток с ДН для доставки в область толстого кишечника, а также предложена технологическая схема получения быстродиспергируемых таблеток в полости рта.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

Результаты исследования внедрены на АО "Татхимфармпрепараты" (наработана экспериментальная партия «Поликомплексного матричного носителя» для доклинического изучения (акт внедрения №10, от 20.09.2016), наработана экспериментальная партия «Таблеток диклофенака натрия с поликомплексным матричным носителем» для доклинического изучения (акт внедрения №11, от 20.09.2016).

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ:

- Результаты физико-химических методов исследования впервые полученных образцов ИПЭК: Carbopol® 71g/Eudragit® EPO, Carbopol® 2020 NF/Eudragit® EPO, Carbopol® 10 Ultrez/Eudragit® EPO, Noveon® AA-1/Eudragit® EPO, Carbopol® 71g/хитозан как индивидуальных соединений;
- Технологическая схема получения ПМН на основе сополимеров Carbopol® для пероральной направленной доставки ДН в область толстого кишечника;
- Результаты оценки технологических характеристик (сыпучесть, угол естественного откоса, насыпная плотность, ситовой анализ) пероральных ПМН;
- Результаты исследования токсичности образцов ПМН на основе Eudragit® EPO и Carbopol® как вспомогательных веществ для разработки пероральных ЛФ;
- Технологическая схема получения быстродиспергируемых таблеток на основе ПМН.
- Результаты исследования мукоадгезивных свойств ПМН на основе Eudragit® EPO и Carbopol®.

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ Методология исследования заключалась в использовании комплексного многоэтапного физико-химического, биофармацевтического и фармакологического подходов при разработке и создании ПМН. С целью определения оптимального соотношения реагирующих сополимеров проведена гравиметрия – измерение массы образцов поликомплексов после удаления надосадочной жидкости и сушки. Для доказательства образования ПМН как нового индивидуального химического соединения и мониторинга внутриматричных изменений при исследовании диффузионно-транспортных характеристик использована ИК-спектроскопия, а также дифференциальная сканирующая калориметрия с модулируемой температурой (ДСК-МТ). С целью выявления характеристического состава (по молям) образцов ИПЭК проведен элементный органический анализ по определению содержания С, N, O и H. Анализ диффузионно-транспортных свойств, полученных поликомплексных систем, проводили по изучению кинетики набухания образцов матриц ПМН (по измерению прироста в массе). Высвобождение ЛВ из ПМС проводилось на тестере по изучению растворения ЛВ из пероральных ЛФ (методами 1 или 2) по Фармакопеи РФ XIII издания. Количественное определение ЛВ в экспериментах по высвобождению проводили методом УФ/Вид-спектрофотометрии. Основные технологические характеристики порошков ПМН в сравнении с индивидуальными сополимерами (Eudragit® EPO, Carbopol®) оценивали по показателям насыпной плотности, сыпучести, угла естественного откоса и ситового

анализа по общепринятым методикам Фармакопеи РФ XIII издания. Исследование кинетики высвобождения ДН в экспериментах *in vivo* и его количественного определения в плазме крови кроликов проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ - детектированием (ВЭЖХ). Оценку биоадгезивных свойств образцов ПМН проводили методом анализа текстуры.

ДОСТОВЕРНОСТЬ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ И ВЫВОДОВ

Достоверность полученных результатов определяется комплексностью выполненных исследований, тщательностью проведенного эксперимента. Все полученные результаты статистически обработаны, использована компьютерная программа Excel.

Научные положения, выводы, сформулированные в диссертации, являются обоснованными, достоверными и логически вытекают из результатов эксперимента. Обоснованность и достоверность научных положений и выводов базируется на большом литературном и фактическом материале, полученным с использованием современных методов исследования.

АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ Основные результаты работы доложены на 16-ой и 17-ой Всероссийских научно-практических конференциях молодых ученых в медицине (Казань, 2011, 2012), на 87-ой Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых (Казань, 2013), на Всероссийских научно-практических конференциях «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, 2011, 2012, 2013, 2014), на международных конференциях: 10-ом Симпозиуме по фармацевтическим наукам (10th Int.Sym. On Pharm. Sci., Ankara, Turkey, 26-29 June, 2012); 9-ой Всемирной конференции по фармации, биофармации и фармацевтической технологии (9th World Meeting (APV/APGI) on Pharm. Biopharm. & Pharm. Technol. Lisbon, 2014); на 3-ей конференции и школе-семинаре по тесту Растворения (3rd Galenus Workshop: Predictive Dissolution Testing – News and Views, Greifswald, Germany, 02-04 July, 2014); на ежегодных симпозиумах Американской Ассоциации ученых в области фармации (AAPS Annual Meeting, San Diego, U.S.A., 02-06, November, 2014, AAPS Annual Meeting, October 25 – 29, 2015, Orlando, Fla. U.S.A., AAPS Annual Meeting, Denver, U.S.A., 13-17, November, 2016), на 9-ой ежегодной конференции итальянского отделения Американской Ассоциации ученых в области фармации (9th A.It.U.N. Annual Meeting, From food to pharma: the polyhedral nature of polymers, Milan, May 25-27, 2015).

Апробация диссертации состоялась 15 ноября 2016 г. на заседании научной проблемной комиссии по химико-фармацевтическим наукам ФГБОУ ВО «Казанский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА Личное участие соискателя ученой степени заключается в выборе темы и разработке методологии исследования, планировании и проведении экспериментов, обсуждении результатов, оформлении публикаций, внедрении результатов исследования в фармацевтическую практику, написании диссертации и автореферата.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ Результаты исследования внедрены на АО "Татхимфармпрепараты" (наработана экспериментальная партия «Поликомплексного матричного носителя» для доклинического изучения (акт внедрения №10, от 20.09.2016), наработана экспериментальная партия «Таблеток диклофенака натрия с поликомплексным матричным носителем» для доклинического изучения (акт внедрения №11, от 20.09.2016)).

СООТВЕТСТВИЕ ДИССЕРТАЦИИ ПАСПОРТУ НАУЧНОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ Диссертационная работа соответствует пункту 6 «Исследование биофармацевтических аспектов в технологии получения лекарственных средств их дизайн и изучение факторов, влияющих на биодоступность» паспорта специальности 14.04.01 - технология получения лекарств.

СВЯЗЬ ИССЛЕДОВАНИЯ С ПЛАНАМИ НАУЧНЫХ РАБОТ

Диссертационная работа выполнена в рамках комплексной темы кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ «Методологические подходы к получению, исследованию и применению интерполимерных комплексов в качестве носителей лекарственных средств» (№ гос. регистрации 0120.0 805878). Работа выполнена при финансовой поддержке Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (по программе У.М.Н.И.К.) (2012-2013 гг.), а также Российского научного фонда (грант РНФ 14-15-01059 на 2014-2016 гг. (руководитель - доц. Р.И. Мустафин)).

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ Диссертационная работа изложена на 210 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы (глава 1), главы 2, посвященной объектам и методам исследования, главы 3 – собственных исследований, заключения, списка литературы, приложений. Библиографический указатель включает в себя 142 источника (из них отечественных – 55, иностранных – 87). Приведено 26 таблиц, 102 рисунка.

ПУБЛИКАЦИИ Основное содержание, результаты исследования и выводы отражены в 32 работах, из них 7 - в изданиях Перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (рекомендованных ВАК), 6 - в зарубежных журналах, в 2 патентах РФ на изобретения, 1 главе в монографии (в соавторстве).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования В качестве материалов использовались сополимеры марок Carbopol[®]: 71g NF, 2020 NF, 10 Ultrez, Noveon[®] AA-1, представляющих собой полианионы, а вторым Eudragit[®] EPO (ЕРО) и хитозан (ХТЗ), относящихся к поликатионным полиэлектролитам (ПЭ). Модельными ЛВ были выбраны теофиллин (ТФ) и диклофенак натрия (ДН). В качестве методов исследования был проведен комплекс физико-химических (гравиметрия, ИК-спектроскопия, дифференциальная сканирующая калориметрия, элементный анализ, определение размера и поверхностного заряда частиц), технологических (ситовой анализ, определение угла естественного откоса, насыпной плотности), диффузионно-транспортных (кинетика набухания и высвобождение ЛВ) и биофармацевтических (исследования мукоадгезивной способности, фармакокинетические, оценка токсичности) исследований.

Результаты исследования

На первом этапе было проведено получение образцов ИПЭК на основе двух противоположно-заряженных ПЭ. Образование ИПЭК как новых химически индивидуальных соединений доказано методами ИК-спектроскопии по наличию новой отсутствовавшей ранее у индивидуальных полимеров полосы поглощения при 1560 см^{-1} , ДСК-МТ по наличию единственной характеристической температуры стеклования, что говорит об отсутствии включений доменов индивидуальных сополимеров.

В соответствии с данными литературы (Зезин А.Б., 1975) линейный ПЭ способен проникнуть вглубь микрогелей сшитого полимера согласно концепции «эстафетного механизма». ЕРО как линейный ПЭ имеет небольшую молекулярную массу, что позволяет проникнуть его макромолекулам между узлами сетки некоторых из изучаемых марок Carbopol[®]. С целью изменения свойств ИПЭК, а именно увеличения содержания поликатиона ЕРО, получены образцы при разном времени проведения интерполиэлектролитной реакции (ИПЭР), исследованы методами ИК-спектроскопии, ДСК-МТ, элементного органического анализа. По результатам ДСК-МТ индивидуальные сополимеры: ЕРО имеет температуру стеклования (T_g) = $54,8^\circ\text{C}$, а Carbopol[®] T_g = $125-$

132°C; Тс ИПЭК находятся в пределах между Тс индивидуальных сополимеров. Следует отметить, что по мере увеличения времени ИПЭР образцы ИПЭК С2020/ЕРО и С71g/ЕРО характеризуются тенденцией к снижению Тс (рисунок 1), доказывающую увеличение доли термопластичного ЕРО в составе образцов, т.к. его Тс значительно ниже, чем у Carbopol®. Однако, эти изменения в значениях Тс достаточно невелики, что согласовывается с результатами элементного органического анализа (по содержанию азота), находящегося в составе ЕРО, и еще раз говорит о незначительных различиях в составе между полученными образцами. То есть, увеличение времени ИПЭР не приводит к значительному возрастанию доли поликатиона в составе ИПЭК.

Для оценки возможности применения ИПЭК в качестве носителей ЛВ, было проведено исследование основных технологических характеристик образцов (таблица 1). Согласно проведенному ситовому анализу порошки ИПЭК по классификации измельченности порошков можно отнести к среднемелким, так как наибольшая доля (25,8%) составила фракция 180 мкм, в то время, как порошки индивидуальных полимеров Carbopol® можно отнести к крупному порошку, так как основную часть порошков составили фракции 355, 500 мкм (44,1%; 44,9%).

Таблица 1

Результаты исследования сыпучести, угла естественного откоса, коэффициента прессуемости и показателя Хауснера образцов

Технологическое свойство	ИПЭК (С2020/ЕРО, С71g/ЕРО, С10/ЕРО, NAA-1/ЕРО)	Carbopol® 2020, Carbopol® 10 Ultrez, Noveon® AA-1	Eudragit® ЕРО
Сыпучесть	324,9±0,7секунд/ 100г	не определена	не определена
Угол естественного откоса	45,0±0,3°	не определен	не определен
Коэффициент прессуемости	25,00	39,04	65,04
Показатель Хауснера	1,34	1,64	2,86
Степень сыпучести	удовлетворительная	очень плохая	очень плохая

Диффузионно-транспортные свойства носителей являются одними из определяющих факторов при высвобождении и доставке ЛВ в различные отделы ЖКТ (Мустафин Р.И., 2010), в связи с этим была проведена оценка набухающей способности образцов. Оценка набухаемости образцов матриц на основе ИПЭК проводилась в условиях, имитирующих среды ЖКТ (0,1 М раствор хлористоводородной кислоты с pH 1,2 – в качестве среды симулирующей желудочный сок, фосфатные буферные растворы со значениями pH=5,8; 6,8; 7,4, имитирующие различные отделы кишечника). Согласно проведенным испытаниям образцы ИПЭК на основе C2020/EPO, C71g/EPO, C10/EPO обладают схожими профилями набухания. Для образца NAA-1/EPO характерно возрастание степени набухаемости при переносе в среду со значением pH близким к нейтральному (pH = 6,8), что связано с большей набухающей способностью полианионной составляющей ИПЭК – NAA-1.

Для более детального изучения процессов, происходящих в матрице ИПЭК по мере пребывания и продвижения по средам, имитирующим ЖКТ, был проведен мониторинг структурных изменений методом ИК-спектроскопии образцов матрицы (рисунок 2). При пребывании образцов ИПЭК в кислой среде, таблетки состоят из наружного слоя геля и внутренней плотной сухой матрицы. Согласно ИК-спектроскопии отсутствие полосы поглощения в наружном гелевом слое при 1560 см^{-1} подтверждает отсутствие межмакромолекулярных связей, а внутренний слой матрицы в форме таблетки имеет характерную для всех комплексов полосу поглощения при 1560 см^{-1} , обусловленную образованием ионных связей между карбоксилатными группами Carborol[®] и протонированными диметиламино группами EPO, либо аминогруппами ХТЗ в ИПЭК. ИК-спектры внутренних слоев "ядра" матриц демонстрируют сохранение межмакромолекулярных

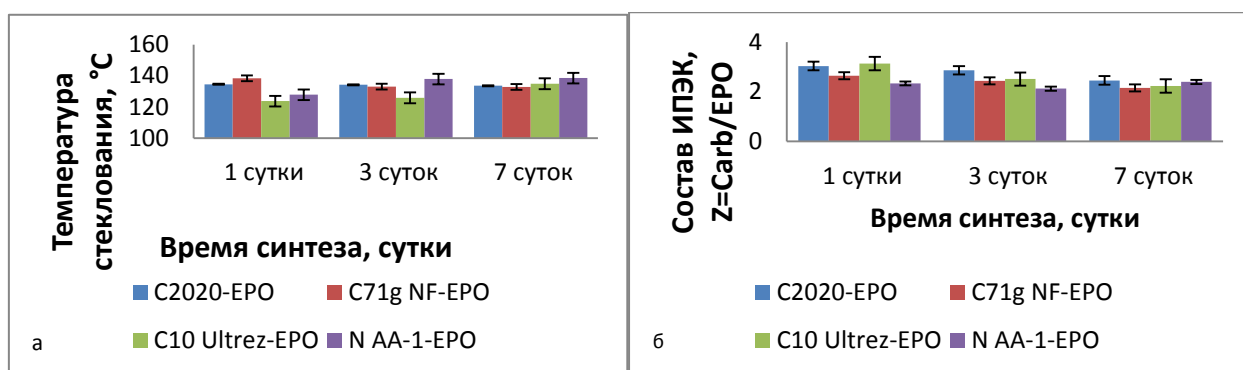


Рисунок 1 – а) Изменение температуры стеклования, б) изменение состава ИПЭК по мере увеличения времени синтеза от 1 до 7 суток.

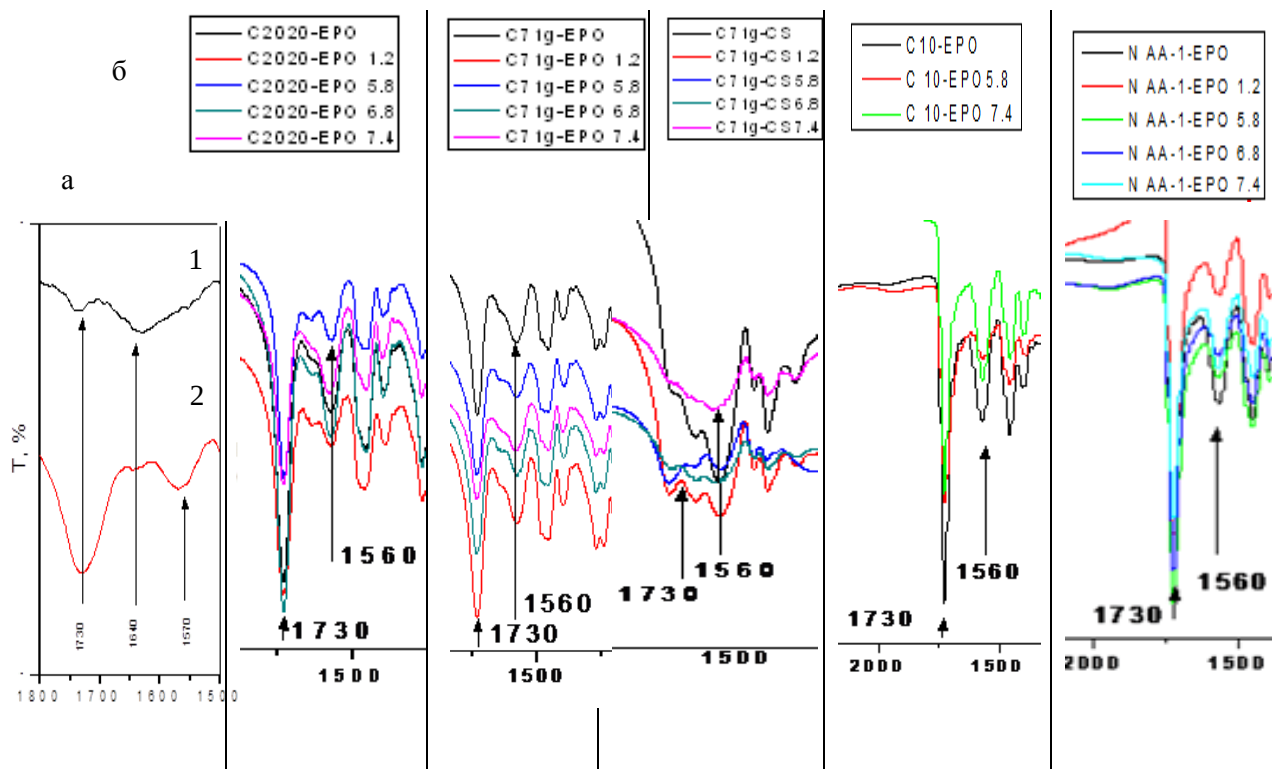


Рисунок 2 – а) ИК-спектры наружного гелевого слоя (1) и внутренней матрицы (2) ИПЭК в процессе эксперимента набухаемости при $\text{pH}=1.2$; б) ИК-спектры внутренних слоев матриц ИПЭК: C2020/EPO, C71g/EPO, C71g/XT3, C10/EPO, NAA-1/EPO в процессе эксперимента набухаемости при пребывании в средах с различным значением $\text{pH}=1.2$; 5.8; 6.8; 7.4.

ионных связей в процессе пребывания в средах, симулирующих среды ЖКТ, а также восстановление тех, что разрушаются в наружном слое после пребывания в кислой среде, которая сохраняется на протяжении всего времени эксперимента, что говорит об устойчивости поликомплексов и перспективности дальнейших исследований.

Следующим этапом оценки диффузионно-транспортных свойств оказалось исследование кинетики высвобождения ЛВ. С точки зрения биофармацевтической классификационной системы (БКС) ЛВ подразделяются на 4 класса. Интересным было исследование ЛВ, входящих в разные классы. Одним из ЛВ был выбран ТФ ($\text{pK}_a = 11,40$), относящийся к I классу БКС, обладающий высокой проницаемостью, высокой растворимостью и интенсивным метаболизмом. Показатели высвобождения к концу эксперимента составляют от 45 до 70% (рисунок 3). Профили высвобождения из трех матриц схожи и практически повторяют друг друга, все три исследуемых поликомплекса согласно классификации, имеют профиль высвобождения согласно «уравнения первого порядка» (www.colorcon.com).

В качестве представителя II класса БКС был выбран ДН, который в отличие от ТФ обладает низкой растворимостью, высокой проницаемостью. Согласно проведенным испытаниям профили высвобождения ДН (рисунок 4) из всех образцов ИПЭК можно разделить на 2 группы: обеспечивающих постепенный и, практически, идентичный характер высвобождения ДН, начиная с первой среды, имитирующей начальные отделы кишечника (C2020/EPO, C71g/EPO) (англ. «delayed»), и, систем, демонстрирующих отсроченное высвобождение (англ. «intestinal») с выраженной лаг-фазой ($t_{lag} \approx 3$ ч; C71g/XT3, NAA-1/EPO, C10/EPO и «Вольтарен[®] ретард» (BP)), что характерно для систем с направленной доставкой в толстый отдел кишечника.

Таким образом, интересным было дальнейшее исследование ПМН с ДН в условиях *in vivo* (рисунок 5). Исследование проводилось на кроликах-самцах породы Шиншилла со средним весом 3,70 кг, которым после ночного 12-часового голодания было перорально введено по 1 таблетке (массой 150 мг, состава: ДН 100 мг; ИПЭК 50 мг), через определенные интервалы времени проведен отбор проб крови из ушной вены и проведено определение концентрации ДН в плазме крови. Для более подробного исследования высвобождения в условиях *in vivo* был проведен анализ фармакокинетических параметров образцов в сравнении с референтным лекарственным препаратом «Вольтарен[®] ретард», согласно которым C71g/EPO обеспечивает пролонгированное высвобождение ЛВ в течение 8 часов преимущественно в верхних – проксимальных отделах ЖКТ; а C2020/EPO

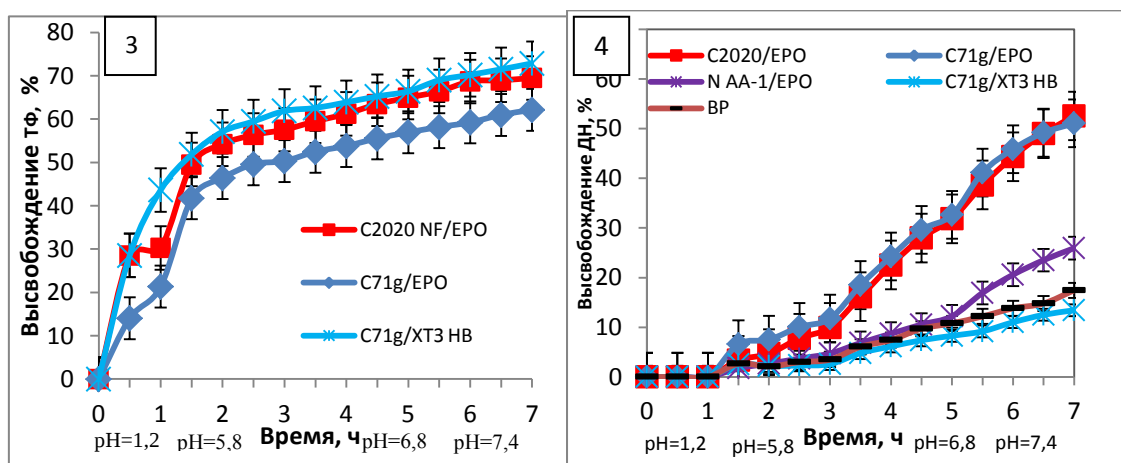


Рисунок 3 – Высвобождение ТФ (100 мг ЛВ) из матриц на основе ИПЭК (50 мг) C2020/EPO, C71g/EPO, C 71g/XT3, в средах, имитирующих ЖКТ.

Рисунок 4 – Высвобождение ДН (100 мг ЛВ) из матриц ИПЭК (50 мг) в сравнении с таблетками «Вольтарен[®] ретард» 100 мг (BP), в средах, имитирующих ЖКТ.

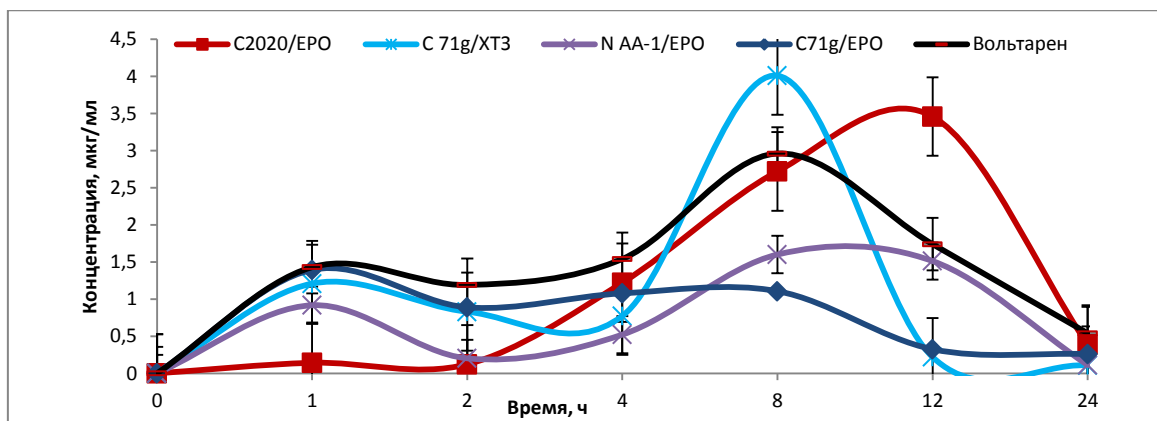


Рисунок 5 – Фармакокинетические профили высвобождения ДН из матриц ИПЭК.

больше подходит для систем доставки ЛВ в дальние – дистальные отделы ЖКТ, так как $t_{\max}=12$, кроме того наблюдается большие значения $C_{\max}$ (максимального уровня концентрации ЛВ в плазме крови) и $AUC_{0-\tau}$ (площади под кривыми зависимости «концентрация ЛВ – время»). Для сравнения исследуемых систем была рассчитана относительная биодоступность. Наибольшей биодоступностью обладают комплексы: C2020/EPO (96,23%), C71g/XT3 (95,23%), NAA-1/EPO (101,63%).

Таблица 2

Основные фармакокинетические параметры поликомплексных систем в сравнении с Вольтареном[®] ретард

Тип системы		Фармакокинетические параметры				
Полианион	Поликатион	$T_{\max}$ (ч)	$C_{\max}$ (мкг /мл)	$AUC_{0-\tau}$ (мкг*ч/мл)	MRT (ч)	F_{rel}
N AA-1	ЕРО	8	1,6±0,07	21,92±0,34	10,61± 0,54	101,63%
C2020		12	3,46± 0,06	44,88±0,74	25,06± 0,89	96,23%
C71g		1	1,39± 0,18	14,52±1,89	13,56± 0,50	77,52%
C71g	XT3	8	4,00± 0,14	36,09±2,07	13,19± 1,04	95,23%
«Вольтарен [®] ретард»		8	2,96± 0,98	39,9±1,99	13,6± 0,68	

Безопасность полимерных носителей является одним из важнейших требований, предъявляемых к вспомогательным веществам (Алеева Г.Н., 2009). С этой целью была исследована токсичность индивидуальных полимеров и образцов полученных ИПЭК.

Согласно проведенным исследованиям введение всех исследуемых доз образцов ИПЭК и индивидуальных полимеров не приводило к гибели животных, у мышей и у крыс не было отмечено признаков интоксикации, и их поведение не отличалось от такового у мышей контрольной группы. 3000 мг/кг – максимальная доза, которую возможно было ввести экспериментальным животным, не вызвала их гибели, поэтому ЛД-50 (основной показатель, характеризующий «острую» токсичность), определить не удалось. Таким образом, проведенные исследования доказывают безопасность ИПЭК и возможности их дальнейшего исследования в качестве носителей при создании систем для пероральной доставки ЛВ. Основные показатели качества ПМН для модифицированного высвобождения ДН в толстом отделе кишечника представлены в таблице 3. Согласно проведенным испытаниям исследуемые образцы ИПЭК показали себя как перспективные носители для доставки ЛВ в толстый отдел кишечника. В связи с этим разработана технологическая схема (рисунок 6) по получению поликомплексных матричных таблеток.

Полимеры с высокой молекулярной массой и большим содержанием полярных групп (таких как –COOH и –OH) могут обладать большой мукоадгезией с минимумом токсических эффектов (Харенко Е.А., 2009), в связи с этим интересным было исследование мукоадгезивных свойств ИПЭК, полученных на основе изучаемых полимеров. Согласно полученным результатам по мукоадгезивной способности исследуемые образцы распределились следующим образом: C2020/ЕРО>C71g/ЕРО>C10/ЕРО>NAA-1/ЕРО>C71g/ХТЗ. Кроме того, исследование образцов с разным временем синтеза (ИПЭР) показало, что его увеличение до 7 суток приводит к получению комплексов с наиболее выраженными мукоадгезивными свойствами.

Интересным было исследование поверхностного заряда и размера частиц, которое показало, что размер частиц некоторых из полученных образцов ИПЭК входят в наноразмерный диапазон; заряд частиц зависит от присутствия свободных ионизированных карбоксильных групп Carborol[®] (Noveon[®]), либо положительно-заряженных диметиламиногрупп ЕРО на поверхности.

Одним из направлений использования синтезированных ИПЭК явилось и получение быстродиспергируемых таблеток, а также исследование их свойств. Согласно результатам, образцы на основе ИПЭК NAA-1-ЕРО в мольном соотношении 1:2 показали

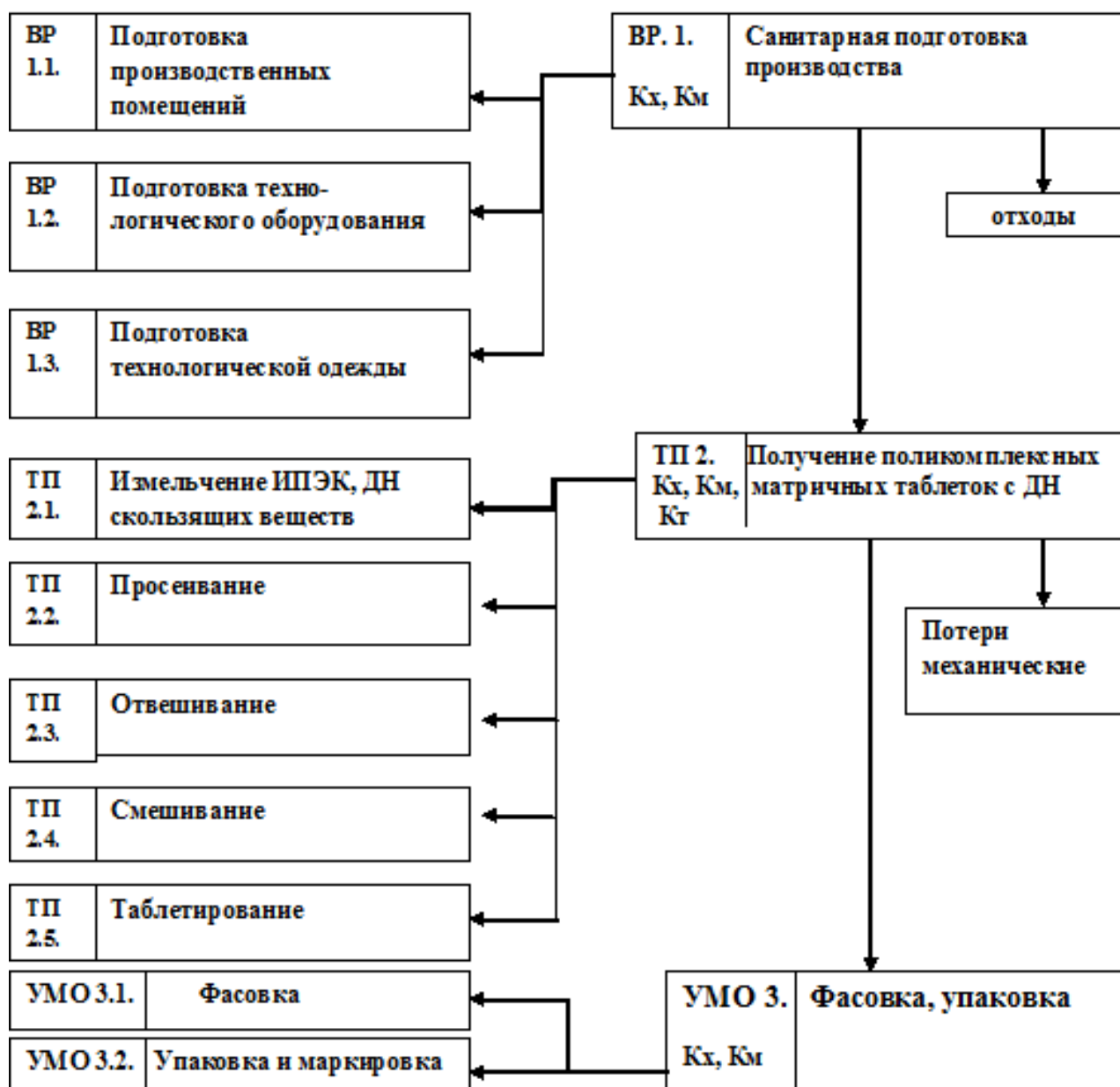


Рисунок 6 – Технологическая схема получения поликомплексных матричных таблеток ДН пролонгированного действия с доставкой в толстый отдел кишечника. самую низкую способность к агрегации. Этот образец может быть использован для дальнейшего получения быстродиспергируемых таблеток с использованием активного фармацевтического ингредиента (АФИ). Таким образом, доказана перспективность использования образцов ИПЭК в качестве носителей для, доставки ЛВ в ЛФ немедленного высвобождения. Разработана технологическая схема по получению быстродиспергируемых таблеток (рисунок 7) с использованием ИПЭК. Основные показатели качества ПМН для получения быстродиспергируемых таблеток представлены в таблице 4.

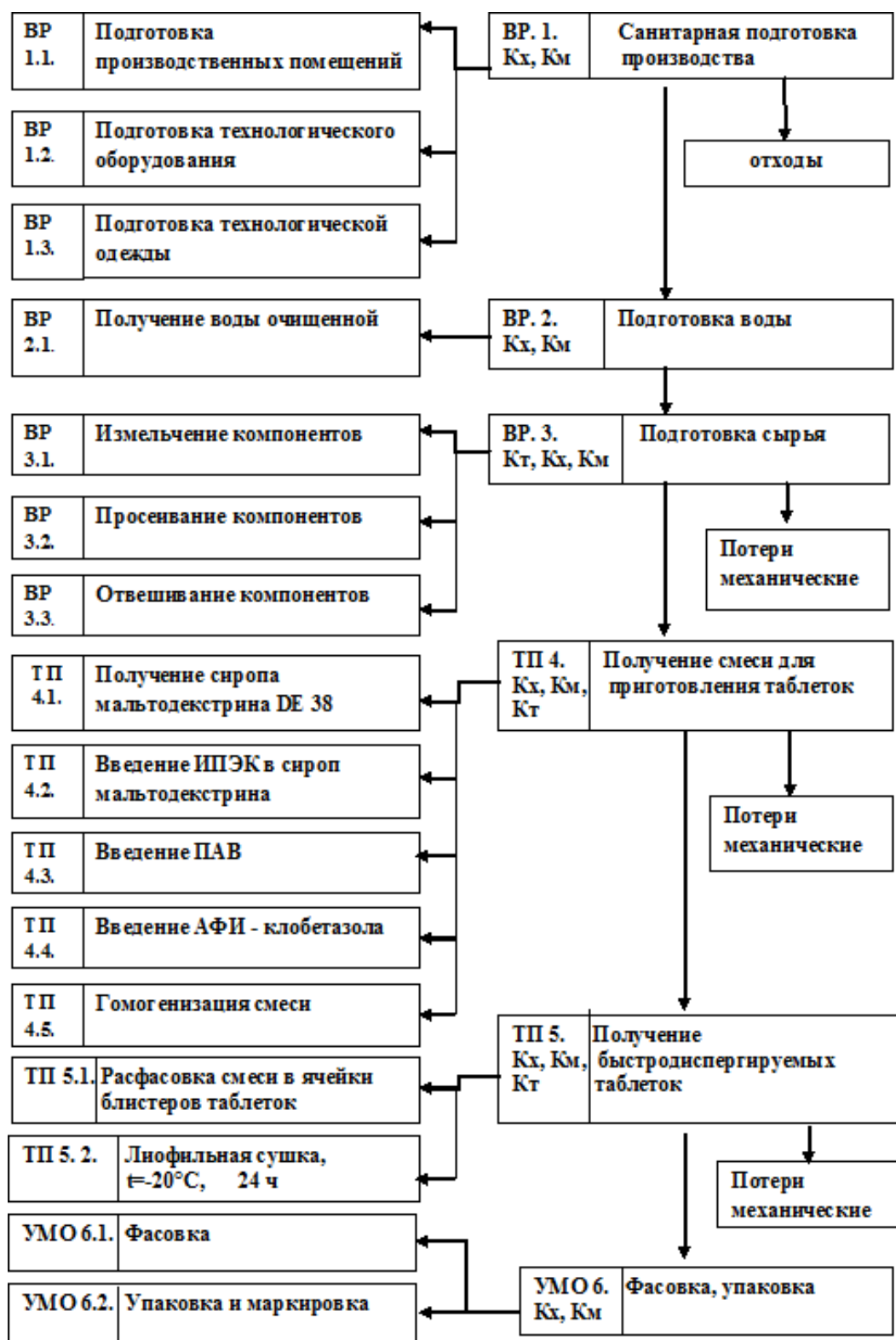


Рисунок 7 – Технологическая схема по получению быстродиспергируемых таблеток.

Основные показатели качества ПМН для модифицированного высвобождения ДН в толстом отделе кишечника на основе С2020/ЕРО (1:1) при времени синтеза 7 суток

Показатель	Метод определения	Результат
Описание	визуально	Мелкодисперсный белый аморфный порошок без запаха
Растворимость	ГФ XIII, ОФС.1.2.1.0005.15	Препарат практически нерастворим в воде, ограниченно набухает в воде и других полярных растворителях, спирте и др.
Подлинность	Инфракрасный спектр препарата, снятый в таблетке с калия бромидом	На ИК-спектре различают характерные полосы межмолекулярных солевых связей (при 1560см^{-1}), полосу при 1730 см^{-1} , соответствующую валентным колебаниям карбоксильных групп и полосы при 2770 и 2820 см^{-1} , связанные с наличием диметиламино групп.
Определение свободного сополимера катионного характера на основе диметиламино-этилметакрилата и нейтральных эфиров метакриловой кислоты (Eudragit® EPO)	Определение проводится методом ИК-спектроскопии в сочетании с методом ДСК-МТ	При наличии на спектре полос поглощения при 2770 и 2820 см^{-1} , а также полосы при 1640 см^{-1} , соответствующей валентным колебаниям карбонильных групп мономерных звеньев, обусловленных влиянием ионизированных диметиламино групп сополимера ЕРО, на ДСК-термограмме не должно наблюдаться стеклования свободного ЕРО в интервале температур от 40 до 60°C .
Сульфатная зола и тяжелые металлы.	ГФ XIII, ОФС.1.2.2.2.0014.15 ГФ XIII, ОФС.1.2.2.2.0012.15	Сульфатная зола из 1 г препарата (точная навеска) не должна превышать $0,2\%$ и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более $0,001\%$ в препарате;
Срок годности	В сухом, защищенном от света месте.	5 лет
Упаковка, маркировка		По 5 кг в мешки бумажные по ГОСТ 2226-2013, транспортная тара в соответствии с ОСТ 64-034-87, на этикетке указывают завод-изготовитель, его товарный знак, название препарата, количество, условия хранения.

Таблица 4

Основные показатели качества ПМН для получения быстродиспергируемых таблеток на основе NAA-1/ЕРО (1:2) при времени синтеза 7 суток

Показатель	Метод определения	Результат
Описание	визуально	Мелкодисперсный белый аморфный порошок без запаха
Растворимость	ГФ XIII, ОФС.1.2.1.0005.15	Препарат практически нерастворим в воде, в др. растворителях
Подлинность	Инфракрасный спектр препарата, снятый в таблетке с калия бромидом	На ИК-спектре различают характерные полосы межмолекулярных солевых связей (при 1560 см^{-1}), полосу при 1730 см^{-1} , соответствующую валентным колебаниям карбоксильных групп и полосы при 2770 и 2820 см^{-1} , связанные с наличием диметиламино групп.
Определение свободного сополимера катионного характера на основе диметиламиноэтилметакрилата и нейтральных эфиров метакриловой кислоты (Eudragit® ЕРО)	Определение проводится методом ИК-спектроскопии в сочетании с методом ДСК-МТ	При наличии на спектре полос поглощения при 2770 и 2820 см^{-1} , а также полосы при 1640 см^{-1} , соответствующей валентным колебаниям карбонильных групп мономерных звеньев, обусловленных влиянием ионизированных диметиламино групп сополимера ЕРО, на ДСК-термограмме не должно наблюдаться стеклования свободного ЕРО в интервале температур от 40 до 60°C .
Размер частиц и поверхностный заряд частиц	Методом динамического светорассеяния диспергированной 0,01% суспензии ПМН	Размер частиц имеет мономодальное распределение, средний размер 114 нм, поверхностный заряд частиц -15,7
Мукоадгезивная способность	Методом текстурного анализа с использованием силовой ячейки на 50 Н и муцина в качестве адгезивного субстрата	Напряжение отрыва σ (кПа)= 111.000 ± 9.539 ; работа мукоадгезии W (мДж)= 2611 ± 413
Срок годности	В сухом, защищенном от света месте.	5 лет
Упаковка, маркировка		По 5 кг в мешки бумажные по ГОСТ 2226-2013, транспортная тара в соответствии с ОСТ 64-034-87, на этикетке изготовитель, товарный знак, название, количество, условия хранения.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

Основные итоги выполнения диссертационного исследования сводятся к следующим положениям:

1. Получены образцы ИПЭК Carbopol® 71g/Eudragit® EPO, Carbopol® 2020 NF/Eudragit® EPO, Carbopol® 10 Ultrez/Eudragit® EPO, Noveon® AA-1/Eudragit® EPO, Carbopol® 71g/хитозан и установлено, что они обладают лучшей сыпучестью согласно изученным технологическим характеристикам (угол естественного откоса 45,0°), насыпной плотностью (показатель Хауснера = 1,34), фракционным составом по сравнению с исходными сополимерами.

2. Показано, что диффузионно-транспортные свойства пероральных образцов ИПЭК в средах, имитирующих pH ЖКТ, обеспечивают направленную доставку ДН в область толстого кишечника: с постепенным характером высвобождения (англ. «delayed») - на основе Carbopol® 2020/Eudragit® EPO, Carbopol® 71g/Eudragit® EPO; с отсроченным типом высвобождения (англ. «intestinal») - на основе Carbopol® 71g/хитозана, Noveon® NAA-1/Eudragit® EPO.

3. Разработана технология получения матричных таблеток поликомплексных носителей с ДН для модифицированного высвобождения в толстом отделе кишечника

4. Доказано, что образцы являются практически нетоксичными (ЛД-50 не определяется при введении в желудок в максимальной дозе 3000 мг/кг) и при 14 дневном введении не оказывают влияния на центральную нервную систему при исследовании острой токсичности.

5. Согласно биофармацевтической оценке в экспериментах *in vivo* с модельным веществом ДН показано, что исследуемые образцы делятся на 2 группы: 1- обеспечивающие пролонгированное высвобождение в проксимальных отделах ЖКТ, $t_{\max} \leq 8$ (Carbopol® 71g/Eudragit® EPO); 2 - обеспечивающие направленное высвобождение в дистальных отделах ЖКТ, $t_{\max} = 12$ (Carbopol® 2020/Eudragit® EPO).

6. Установлено, что при сравнительном исследовании мукоадгезивных свойств образцов убывает в последовательности: Carbopol® 2020/Eudragit® EPO > Carbopol® 71g/Eudragit® EPO > Carbopol® 10/Eudragit® EPO > Noveon® NAA-1/Eudragit® EPO > Carbopol® 71g/хитозан.

7. Разработана технология получения быстродиспергируемых лекарственных форм с трансмукозальной доставкой на основе синтезированных поликомплексных

носителей, оптимальным составом обладает композиция состава: NAA-1-ЕРО в мольном соотношении 1:2 –20%, сиропа мальтодекстрина– 40,9%, спана-80 – 0,5%, имеющая среднее время распадаемости 26,3 секунды, средний размер частиц 114,0 нм, поверхностный заряд -15,7.

Практические рекомендации

«Поликомплексный матричный носитель» может производиться на химических и химико-фармацевтических заводах и фабриках с целью дальнейшего его применения в производстве ЛФ – таблеток ДН с модифицированным высвобождением.

Перспективы дальнейшей разработки темы

«Поликомплексный матричный носитель» является перспективным не только для производства пероральных ЛФ с модифицированным высвобождением, но и для разработки новой ЛФ – быстродиспергируемых таблеток с АФИ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Тимергалиева (Гарипова), В.Р.** Сравнительная кинетика высвобождения модельного лекарственного вещества диклофенака натрия из матриц, содержащих интерполиэлектролитные комплексы на основе Eudragit® ЕРО и различных марок Carborol/**В.Р. Тимергалиева (Гарипова), Т.В. Кабанова, Р.И. Мустафин, А.В. Буховец, Ш.Ф. Насибуллин**//Актуальные вопросы повышения качества последипломной подготовки фармацевтических кадров: Материалы Респ. научн.-практ. конф. – Казань, 2009. – Вып. 1., С.41–44.
2. **Тимергалиева (Гарипова), В.Р.** Диффузионно-транспортные свойства поликомплексных матричных систем, образованных Eudragit® ЕРО и Carbomer 940/**В.Р. Тимергалиева (Гарипова), Т.В. Кабанова, Е.Р. Жданова, Р.И. Мустафин, А.В. Буховец, [и др.]**//Химико-фармацевтический журнал. – 2010. – Т. 44, №3. – С.38–42.
3. **Тимергалиева (Гарипова), В.Р.** Получение и физико-химическая оценка нового носителя на основе интерполиэлектролитного комплекса, образованного Eudragit® ЕРО и Carbomer® 940/**В.Р. Тимергалиева (Гарипова), Т.В. Кабанова, Е.Р. Жданова, Р.И. Мустафин, А.В. Буховец [и др.]**//Химико-фармацевтический журнал. – 2010. – Т. 44, №5. – С.39–41.
4. **Тимергалиева (Гарипова), В.Р.** Новые системы контролируемой доставки диклофенака натрия в область толстого кишечника на основе поликомплексных матричных систем с использованием Carborol® и Eudragit® ЕРО/**В.Р. Тимергалиева (Гарипова), Р.И. Мустафин, Т.В. Кабанова, И.И. Семина, А.В. Буховец [и др.]**//Клиническая фармакология и терапия. – 2010. – Т. 19, №6. – С.261–262.
5. **Тимергалиева (Гарипова), В.Р.** Уникальные системы контролируемой доставки лекарственной субстанции на основе интерполимерных комплексов ЕРО/**В.Р. Тимергалиева (Гарипова), Р.И. Мустафин, Т.В. Кабанова, И.И. Семина, А.В. Буховец [и др.]**//Клиническая фармакология и терапия. – 2010. – Т. 19, №6. – С.263–264.
6. **Тимергалиева (Гарипова), В.Р.** Биофармацевтическая оценка поликомплексной матричной системы доставки в толстый отдел кишечника на основе Carbomer940/Eudragit® ЕРО/**В.Р. Тимергалиева (Гарипова), Р.И. Мустафин, Т.В. Кабанова, И.И. Семина, А.В. Буховец, [и др.]**//Химико-фармацевтический журнал. – 2011. – Т. 45, №8. – С.41–44.

7. **Тимергалиева (Гарипова), В.Р.** Сравнительное исследование интерполиэлектrolитных комплексов на основе различных марок Carbopol® (971P, 71g, 2020NF, 10NF)/**В.Р. Тимергалиева (Гарипова), А.В. Буховец, Р.И. Мустафин**//Здоровье человека в XXI веке, Сборник научных статей IV Всероссийской научно-практической конференции. – Казань, 2011. – С. 257-258.

8. **Патент РФ №2445118** Способ получения носителя биологически активных соединений на основе интерполиэлектrolитного комплекса/ Мустафин Р.И., Кабанова Т.В., Буховец А.В., **Тимергалиева (Гарипова) В.Р.**, Насибуллин Ш.Ф.// Заяв. 2009147869// Оpubл. 20.03.2012, Бюллетень № 8 – с.12.

9. **Патент РФ №2467766** Пероральная система доставки лекарственных веществ в область кишечника/ Мустафин Р.И., Семина И.И., Буховец А.В., **Тимергалиева (Гарипова) В.Р.**, Ситенков А.Ю., Кабанова Т.В.// Заяв.2011118851// **Оpubл.27.11.2012**, Бюллетень №33– с.12.

10. **Timergalieva (Garipova), V.R.** New carriers on the base of Carbopol®/Eudragit® EPO interpolyelectrolyte complexes for colon-specific delivery/**V. Timergalieva (Garipova), R. Moustafine, T. Kabanova, A. Bukhovets, , Sh. Nasibullin, E. Schilovskaya, I. Semina**//*Transact. 38th Annual Meeting & Exposition of the CRS, Maryland, U.S.A.* – 2011. – Abstr.729.

11. **Timergalieva (Garipova), V.R.** Eudragit® EPO/S100 interpolyelectrolyte complex as a matrix carrier for colon-specific delivery/**V. Timergalieva (Garipova), R. Moustafine, A. Bukhovets, A. Sitenkov**//*Transact. 38th Annual Meeting & Exposition of the CRS, Maryland, U.S.A.* – 2011. – Abstr. 690.

12. **Timergalieva (Garipova), V.R.** Comparative physicochemical characterization of (meth)acrylate copolymer interpolyelectrolyte complexes/**V. Timergalieva (Garipova), R. Moustafine, A. Sitenkov, A. Bukhovets, , P. Rombaut, G. Van den Mooter**//*AAPS Annual Meeting, Washington DC, U.S.A.* – **AAPS Journal.**– 2011. –13(S2). – Abstr. W5053.

13. **Timergalieva (Garipova), V.R.** Comparative *in vitro* - *in vivo* evaluation of (meth)acrylate copolymer interpolyelectrolyte complexes as matrix carriers for Diclofenac Sodium oral controlled delivery/**V. Timergalieva (Garipova), R. Moustafine, A. Bukhovets, A. Sitenkov, A. Salachova, I. Semina**//*AAPS Annual Meeting, Washington DC, U.S.A.* –**AAPS Journal.** – 2011. –13(S2). – Abstr. R6152.

14. **Тимергалиева (Гарипова), В.Р.** Сравнительная характеристика диффузионно-транспортных свойств интерполиэлектrolитных комплексов на основе различных марок Carbopol®/**В.Р. Тимергалиева (Гарипова), Р.И. Мустафин, И.И. Семина**//Здоровье человека в XXI веке, Сборник научных статей V Российской научно-практической конференции. – Казань, 2012. – С. 447-452.

15. **Тимергалиева (Гарипова), В.Р.** Физико-химическая и фармацевтическая оценка интерполиэлектrolитных комплексов, образованных различными марками Carbopol® и Eudragit® EPO/**В.Р. Тимергалиева (Гарипова), А.В. Буховец, Р.И. Мустафин**//Материалы VI Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых-медиков, организованных Воронежским, Курским, Казанскими медицинскими ВУЗами. – Казань, 2012. – С. 183-184.

16. **Тимергалиева (Гарипова), В.Р.** Сравнительная оценка диффузионно-транспортных свойств интерполиэлектrolитных комплексов, образованных различными марками Carbopol® (71g, 2020NF, 10NF), Noveon® (AA-1)/**В.Р. Тимергалиева (Гарипова), А.В. Буховец, Р.И. Мустафин**//Материалы V международной научно-практической конференции. – Екатеринбург, 2012. – С. 121 – 123.

17. **Тимергалиева (Гарипова), В.Р.** Исследование интерполиэлектrolитных комплексов на основе различных марок Carbopol®, в качестве биоадгезивных систем для защечной (транsbuccальной) доставки/**В.Р. Тимергалиева (Гарипова), Р.И. Мустафин**//

Актуальные вопросы повышения качества последипломной подготовки фармацевтических кадров: Материалы Росс. научн-практ. конф. – Казань, 2012. – С.31–34.

18. **Timergalieva (Garipova), V.R.** Investigation of interpolyelectrolyte complexes, based on different grades of Carbopol® as new carriers for control drug delivery/**V.R. Timergalieva (Garipova), A.V. Bukhovets, R.I. Moustafine**//10th International Symposium on Pharmaceutical Sciences. – Ankara, 2012. – P. 339.

19. **Тимергалиева (Гарипова), В.Р.** Сравнительное биофармацевтическое исследование высвобождения диклофенака натрия из поликомплексных матричных систем на основе различных типов Carbopol®/**В.Р. Тимергалиева (Гарипова), Р.И. Мустафин, И.И. Семина**//Здоровье человека в XXI веке, Сборник научных статей V Российской научно-практической конференции. – Казань, 2013. – С. 330–334.

20. **Тимергалиева (Гарипова), В.Р.** Исследование носителей на основе различных типов Carbopol®/**В.Р. Тимергалиева (Гарипова), А.В. Буховец**//87-ая Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых, посвященная 155-летию со дня рождения Л.О. Даркшевича. – Казань, 2013. – С. 343.

21. **Тимергалиева (Гарипова), В.Р.** Исследование интерполиэлектrolитных комплексов на основе Carbopol® в качестве систем доставки диклофенака натрия/**В.Р. Тимергалиева (Гарипова), Р.И. Мустафин, И.И. Семина**//Здоровье человека в XXI веке, Сборник научных статей VI Российской научно-практической конференции. – Казань, 2014. – С. 243–248.

22. **Timergalieva (Garipova), V.** Evaluation of interpolyelectrolyte complexes based on different grades of Carbopol® as matrix carriers for Diclofenac Sodium oral controlled delivery/**V. Timergalieva (Garipova), A. Bukhovets, A. Sitenkov, A. Salachova, I. Semina, R. Moustafine**//*Proc. 9th World Meeting (APV/APGI) on Pharm. Biopharm. & Pharm. Technol.*, Lisbon. – 2014. – Abstr. 79.

23. **Timergalieva (Garipova), V.R.** Interpolyelectrolyte complexes based on different grades of Carbopol® as matrix carriers for designing oral drug delivery systems/**V.R. Garipova, A.V. Bukhovets, R.I. Moustafine**//3rd Galenus Workshop «Predictive Dissolution Testing – News and Views», Greifswald. – 2014. – P. 13.

24. **Тимергалиева (Гарипова), В.Р.** Изучение безвредности применения инновационных пероральных систем доставки лекарственных веществ на основе интерполиэлектrolитных комплексов с использованием полимеров фармацевтического назначения Carbopol® и Eudragit®/**В.Р. Тимергалиева (Гарипова), И.И. Семина, А.В. Буховец, А.А. Протасова, А.Ю. Ситенков, Е.А. Макарова, Р.И. Мустафин**//**Фундаментальные исследования.** – 2014. – № 12-5. – С.982–986.

25. **Timergalieva (Garipova), V.R.** Investigation of interpolyelectrolyte complexes as new carriers for mucoadhesive drug delivery/**V.R. Timergalieva (Garipova), C.G.M. Gennari, F. Cilurzo, R.I. Moustafine**//*AAPS Annual Meeting, San Diego, U.S.A. – AAPS Journal.* – 2014. – 16(S2). - Abstr. W5151.

26. **Тимергалиева (Гарипова), В.Р.** Сравнительное исследование поликомплексов на основе Carbopol® и противоположно-заряженных полиэлектролитов как новых систем пероральной доставки/**В.Р. Тимергалиева (Гарипова), Р.И. Мустафин, И.И. Семина** [и др.]//**Химико-фармацевтический журнал.** – 2015. – Т. 49, №1. – С.3–8.

27. **Тимергалиева (Гарипова), В.Р.** Диспергируемые в ротовой полости лекарственные формы (статья обзорная)/**В.Р. Тимергалиева (Гарипова), Р.И. Мустафин, Ф. Селмин, Ф. Цилурзо**//Разработка и регистрация лекарственных средств. –2015. – № 4 (13). – С.12–16.

28. **Тимергалиева (Гарипова), В.Р.** Тест «Растворение» в разработке и регистрации лекарственных средств. Глава 13. Тест «Растворение» для особых

лекарственных форм/**В.Р. Тимергалиева**, Р.И. Мустафин, А.В. Буховец, А.Ю. Ситенков, (**Гарипова**) – С.169-184//Тест «Растворение» в разработке и регистрации лекарственных средств. Научн.-практ. руководство для фарм. отрасли./Под ред. Шохина И.Е. – М. Изд-во Перо, 2015. – 320 с. Глава в монографии

29. **Timergalieva (Garipova), V.R.** Investigation of mucoadhesive properties of interpolyelectrolyte complexes based on different grades of Carbopol[®]/**V.R. Timergalieva (Garipova)**, C.G.M. Gennari, F. Selmin, F. Cilurzo, R.I. Moustafine//*Book of abstracts of 9th A.It.U.N. Annual Meeting, «From food to pharma: the polyhedral nature of polymers»*, AAPS Italian University Network Student Chapter, Milan, Italy. – 2015. – P.54.

30. **Timergalieva (Garipova), V.R.** Orodispersible tablets made of maltodextrins as a dosage form to deliver mucoadhesive interpolyelectrolyte complexes/**V.R. Timergalieva (Garipova)**, C.G.M. Gennari, F. Selmin, F. Cilurzo, R.I. Moustafine//*AAPS Annual Meeting*, Orlando, U.S.A. **AAPS Journal**. – 2015. – 17(S2). – Abstr. W4148.

31. **Timergalieva (Garipova), V.R.** Orodispersible tablets of clobetasol based on interpolyelectrolyte complexes/**V.R. Timergalieva (Garipova)**, F. Cilurzo, F. Selmin, C.G.M. Gennari, R.I. Moustafine//*AAPS Annual Meeting*, Denver, U.S.A. **AAPS Journal**. – 2016. – 18(S2). – Abstr. 25W1000.

32. **Timergalieva (Garipova), V.R.** Mucoadhesive Interpolyelectrolyte Complexes for the Buccal Delivery of Clobetasol/**V.R. Timergalieva (Garipova)**, C.G.M. Gennari, F. Selmin, F. Cilurzo, R.I. Moustafine//**Polymers**.– 2018. – 10, 85. –doi:10.3390/polym10010085. P.1-14.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

Carbopol[®] 71GNF, 2020 NF, 10 Ultrez – C71G, C2020, C10

C_{max} – максимальный уровень концентрации ЛВ в плазме крови

Eudragit[®] EPO–EPO

Noveon[®] AA-1–NAA-1

AUC_{0-τ}– площадь под фармакокинетической кривой

АФИ – активный фармацевтический ингредиент

БКС – биофармацевтическая классификационная система

ВР – Вольтарен[®] ретард

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ДН – диклофенак натрия

ДСК-МТ–дифференциальная сканирующая калориметрия с модулируемой температурой

ЖКТ –желудочно-кишечный тракт

ИПЭК – интерполиэлектrolитный комплекс

ИПЭР – интерполиэлектrolитная реакция

ЛВ – лекарственное вещество

ЛП – лекарственный препарат

ЛФ – лекарственная форма

ПМН – поликомплексный матричный носитель

ПМС – поликомплексная матричная система

ПЭ – полиэлектролиты

ХТЗ – хитозан