

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА  
ДИЗАЙНУ

Факультет хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра промислової фармації

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему:

«РОЗРОБЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ АНТИГІСТАМІННОЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ  
КОМПОЗИЦІЇ З ПІДВИЩЕНОЮ БІОДОСТУПНІСТЮ»

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Промислова фармація

Виконала студентка групи МГХФ-23

Лілія ЗІМІНА

Науковий керівник: д.ф. н.,

проф. Владислав СТРАШНИЙ

Рецензент: к. х.н.,

доц. Галина КУЗЬМІНА

Київ 2024

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ

Факультет Хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра Промислової фармації

Рівень вищої освіти другий (магістерський)

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Промислова фармація

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

**т.в.о. зав. кафедри промислової фармації**  
д. техн. н, проф. Володимир БЕССАРАБОВ

“\_\_” листопада 2024 року

**ЗАВДАННЯ**

**НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ СТУДЕНТЦІ**

Зіміній Лілії Юрїївні  
(прізвище, ім'я, по батькові)

**1. Тема кваліфікаційної роботи** «Розроблення технології антигістамінної фармацевтичної композиції з підвищеною біодоступністю»

Науковий керівник роботи Страшний Владислав Володимирович, д. фарм. н., професор затверджені наказом вищого навчального закладу від “03” вересня 2024р. №188-уч

**2. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи:** науково-практичні джерела, каталоги технологічного обладнання; вихідні матеріали: дезлоратадин, різної молекулярної маси полівінілпіролідон, тверда дисперсна система; метод підвищення біодоступності – метод розпилювального сушіння; тест «Розчинення» in vitro для твердих дозованих форм; вітчизняні та міжнародні нормативно-правові акти; стандарти щодо розробки та виробництва лікарських засобів.

**3. Зміст кваліфікаційної роботи** Розділ 1. Методи підвищення розчинності активних фармацевтичних інгедієнтів, Розділ 2. Дослідження розчинності дезлоратадину у складі твердої дисперсної системи, Розділ 3. Ескізний проєкт виробництва модельної фармацевтичної композиції на основі твердої дисперсної системи дезлоратадину, Загальні висновки, Перелік джерел посилання, Додатки

**4. Дата видачі завдання** 16 вересня 2024

## 5.Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, прізвище та посада консультанта	Підпис, дата	
		Завдання видав	Завдання прийняв
Розділ 1	Страшний В.В. д.ф.н, професор		
Розділ 2	Страшний В.В. д.ф.н, професор		
Розділ 3	Страшний В.В. д.ф.н, професор		
Висновок	Страшний В.В. д.ф.н, професор		

## КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№, п/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів	Примітка про виконання
1	Вступ	16.09.2024 – 23.09.2024	
2	Розділ 1. Методи підвищення розчинності активних фармацевтичних інгедієнтів	24.09.2024- 07.10.2024	
3	Розділ 2. Дослідження розчинності дезлоратадину у складі твердої дисперсної системи	08.10.2024 – 15.10.2024	
4	Розділ 3. Ескізний проєкт виробництва модельної фармацевтичної композиції на основі твердої дисперсної системи дезлоратадину	16.10.24- 30.10.24	
5	Висновки	31.10.24- 04.11.2024	
6	Оформлення (чистовий варіант) Подача кваліфікаційної роботи науковому керівнику для відгуку	05.11.2024 – 12.11.2024	
7	Подача кваліфікаційної роботи для рецензування (за 14 днів до захисту)	13.11.24- 20.11.24	
8	Перевірка кваліфікаційної роботи на наявність ознак плагіату та текстових співпадань (за 10 днів до захисту)	20.11.2024 - 22.11.2024	
9	Подання кваліфікаційної роботи на затвердження завідувачу кафедри (за 7 днів до захисту)	22.11.2024 - 27.11.2024	

З завданням ознайоmlена:

Студентка

\_\_\_\_\_Лілія ЗІМІНА

Науковий керівник роботи \_\_\_\_\_ Владислав СТРАШНИЙ

## АНОТАЦІЯ

### **Зіміна Лілія Юріївна. Розроблення технології антигістамінної фармацевтичної композиції з підвищеною біодоступністю– Рукопис**

Кваліфікаційна магістерська робота за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація. – Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, 2024.

Кваліфікаційна магістерська робота присвячена дослідженням технології підвищення ступеня розчинення дезлоратадину з метою розробки антигістамінної фармацевтичної композиції з покращеною біодоступністю.

В роботі проведено дослідження впливу полімеру різної молекулярної маси полівінілпіролідону на включення дезлоратадину методом розпилювального сушіння у тверду дисперсну систему (ТДС). Методом інфрачервоної спектроскопії з Фур'є перетворенням досліджено міжмолекулярні взаємодії дезлоратадину з полімерним носієм в утвореній ТДС. Оцінено ступінь підвищення біодоступності дезлоратадину із ТДС з застосуванням тесту «Розчинення» *in vitro* для твердих дозованих форм.

Розроблено ескізний проєкт виробництва модельної фармацевтичної композиції з покращеною біодоступністю дезлоратадину на основі твердої дисперсної системи, обґрунтовано вибір лікарської форми та оптимальної технології отримання фармацевтичної композиції, визначено критичні параметри процесу, розроблено технологічну схему та обрано технологічне обладнання. Виконано аналіз ризиків для якості при промисловому виробництві твердих желатинових капсул з твердої дисперсної системи дезлоратадину за допомогою причинно-наслідкової діаграми Ішикави.

Робота викладена на 96 сторінках, містить 11 таблиць та 11 рисунків.

Ключові слова: дезлоратадин, полівінілпіролідон, тверда дисперсна система, розчинність, метод розпилювального сушіння.

## **ABSTRACT**

**Zimina Lilia. Development of technology for an antihistamine pharmaceutical composition with increased bioavailability – Manuscript Qualification master's thesis in specialty 226 Pharmacy, industrial pharmacy. – Kyiv National University of Technology and Design, Kyiv, 2024.**

Qualification master's thesis is devoted to the study of the technology for increasing the degree of dissolution of desloratadine in order to develop an antihistamine pharmaceutical composition with improved bioavailability.

The work investigates the effect of a polymer of different molecular weight polyvinylpyrrolidone on the inclusion of desloratadine by spray drying into a solid dispersed system (SDS). The intermolecular interactions of desloratadine with a polymer carrier in the formed SDS were investigated using infrared spectroscopy with Fourier transform. The degree of increase in the bioavailability of desloratadine with SDS was assessed using the in vitro "Dissolution" test for solid dosage forms.

A draft design for the production of a model pharmaceutical composition with improved bioavailability of desloratadine based on a solid dispersion system has been developed, the choice of dosage form and optimal technology for obtaining the pharmaceutical composition has been justified, critical process parameters have been determined, a technological scheme has been developed and technological equipment has been selected. A risk analysis for quality in the industrial production of hard gelatin capsules from a solid dispersion system of desloratadine has been performed using the Ishikawa cause-and-effect diagram.

The work is presented on 96 pages, contains 11 tables and 11 figures.

Keywords: desloratadine, polyvinylpyrrolidone, solid dispersion system, solubility, spray drying method.

## ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

GMP	Належна виробнича практика
АГП	Антигістамінні препарати
АР	Алергічний риніт
АФІ	Активний фармацевтичний інгредієнт
АФК	Активні форми кисню
БСК	Біофармацевтична система класифікації
ГЕБ	Гематоенцефалічний бар'єр
ГПМЦ	Гідроксипропілметилцелюлоза
ГПЦ	Гідроксипропілцелюлоза
ДФУ	Державна фармакопея України
ЛЗ	Лікарський засіб
ЛФ	Лікарська форма
МДА	Малоновий діальдегід
ПАР	Поверхнево-активні речовини
ПВП	Полівінілпіролідон
ПВХ	Полівінілхлорид
СОД	Супероксиддисмутаза
ТЛН	Тверді ліпідні наночастинки
ТДС	Тверді дисперсні системи
ЦД	Циклодекстрини
ЦНС	Центральна нервова система

## ЗМІСТ

ВСТУП .....	9
РОЗДІЛ 1 МЕТОДИ ПІДВИЩЕННЯ РОЗЧИННОСТІ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ .....	12
1.1 Технології твердих дисперсних систем .....	12
1.1.1 Екструзія гарячим розплавом .....	16
1.1.2 Розпилювальне сушіння .....	17
1.1.3 Використання надкритичних рідин.....	18
1.2 Загальна характеристика і класифікація антигістамінних препаратів ...	18
1.3 Аналіз вітчизняного ринку антигістамінних лікарських засобів на основі дезлоратадину.....	23
1.4 Характеристика хімічних властивостей дезлоратадину .....	26
1.4.1 Фармакокінетичні та фармакологічні властивості дезлоратадину .	27
1.4.2 Плейотропні властивості дезлоратадину.....	28
1.5 Технології підвищення розчинності для антигістамінних фармацевтичних інгредієнтів.....	30
1.5.1 Метод випаровування розчинника.....	30
1.5.2 Утворення твердих ліпідних наночастинок на основі мікроемульсії .....	32
1.5.3 Комплексоутворення з циклодекстринами .....	34
1.5.4 Сублімаційне сушіння .....	34
Висновки до розділу 1 .....	37
РОЗДІЛ 2. ДОСЛІДЖЕННЯ РОЗЧИННОСТІ ДЕЗЛОРАТАДИНУ У СКЛАДІ ТВЕРДОЇ ДИСПЕРСНОЇ СИСТЕМИ.....	38
2.1 Матеріали та методи .....	38
2.1.1 Отримання твердих дисперсних систем дезлоратадину методом розпилювального сушіння .....	38
2.1.2 Дослідження впливу молекулярної маси полівінілпіролідону на розчинність дезлоратадину у складі ТДС.....	39
2.1.3 Інфрачервона спектроскопія з Фур'є перетворенням для дослідження міжмолекулярних взаємодій дезлоратадину з полімерним носієм у складі ТДС .....	39

2.1.4 Дослідження in vitro кінетики вивільнення дезлоратадину із ТДС з використанням тесту «Розчинення» .....	40
2.2 Результати і обговорення .....	41
2.2.1 Оцінка впливу молекулярної маси ПВП на розчинення дезлоратадину у складі твердих дисперсних систем.....	41
2.2.2 Дослідження міжмолекулярних взаємодій дезлоратадину з полімером у ТДС методом інфрачервоної спектроскопії з Фур'є перетворенням .....	43
2.2.3 Дослідження in vitro кінетики вивільнення дезлоратадину із ТДС з застосуванням тесту «Розчинення».....	47
Висновки до розділу 2 .....	50
<b>РОЗДІЛ 3. ЕСКІЗНИЙ ПРОЄКТ ВИРОБНИЦТВА МОДЕЛЬНОЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ ТВЕРДОЇ ДИСПЕРСНОЇ СИСТЕМИ ДЕЗЛОРАТАДИНУ .....</b>	<b>51</b>
3.1 Обґрунтування вибору лікарської форми.....	51
3.2 Розробка технологічної схеми виробництва модельної фармацевтичної композиції на основі ТДС дезлоратадину .....	52
3.3 Опис технологічного процесу.....	55
3.4 Вибір технологічного обладнання для виробництва.....	58
3.5 Оцінка та аналіз ризиків для якості фармацевтичної композиції .....	64
Висновки до розділу 3 .....	68
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ .....	69
ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ .....	70

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Алергічні захворювання становлять одну з найактуальніших проблем сучасності, оскільки їхня поширеність постійно зростає. Серед найбільш поширених станів є алергічний риніт, кропив'янка та інші форми алергічних реакцій, які супроводжуються свербіжем, почервонінням та набряками шкірних покривів і іншими неприємними симптомами. Ефективне лікування потребує застосування сучасних антигістамінних препаратів, здатних блокувати гістамінові рецептори та запобігати розвитку алергічних реакцій.

Одним з найбільш ефективних і безпечних лікарських засобів є дезлоратадин, який завдяки високій селективності до периферичних  $H_1$ -рецепторів забезпечує миттєве усунення симптомів алергії без седативного ефекту, що робить його зручним для тривалого застосування.

Дезлоратадин є активним метаболітом лоратадину та антигістамінним препаратом третього покоління, відноситься до II класу біофармацевтичної системи класифікації, має низьку розчинність, що обмежує його біодоступність та ефективність при пероральному прийомі, в той час як застосування антигістамінних препаратів потребує швидкого та ефективного усунення симптомів.

Останніми десятиліттями технологія отримання твердих дисперсних систем розпилювальним сушінням широко використовувалася як ефективний метод поліпшення розчинення та біодоступності важко розчинних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), які відносяться до II і IV класу.

Розпилювальне сушіння відзначається високою продуктивністю, дозволяє мінімізувати ризик деградації термолабільних речовин та забезпечує стабільність кінцевого продукту.

**Мета дослідження:** дослідження та розроблення антигістамінної фармацевтичної композиції на основі твердої дисперсної системи дезлоратадину з підвищеною біодоступністю.

**Завдання дослідження:**

1. Провести аналіз літературних джерел стосовно технологій підвищення біодоступності важкорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів.
2. Підібрати полімерний носій для формування ТДС дезлоратадину та дослідити вплив його молекулярної маси на розчинність дезлоратадину у складі полімерної ТДС.
3. Дослідити міжмолекулярні взаємодії дезлоратадину з полімерним носієм у ТДС методом інфрачервоної спектроскопії з Фур'є перетворенням.
4. Дослідити *in vitro* вивільнення дезлоратадину із ТДС з використанням фармакопейного тесту на розчинність для твердих дозованих форм.
5. Обґрунтувати склад та лікарську форму антигістамінної фармацевтичної композиції на основі ТДС дезлоратадину з підвищеною біодоступністю, розробити технологічну схему, визначити критичні параметри процесу та дослідити ризики для якості при промисловому виробництві розробленої композиції.

**Об'єкт дослідження:** процеси формування властивостей твердої дисперсної системи дезлоратадину.

**Предмет дослідження:** технології використання твердої дисперсної системи у розробленні антигістамінної фармацевтичної композиції дезлоратадину з підвищеною біодоступністю.

**Методи дослідження:** отримання твердих дисперсних систем дезлоратадину на основі фармацевтично прийняттого полімерного носія шляхом розпилювального сушіння. Міжмолекулярні взаємодії між дезлоратидином і полімерним носієм досліджено методом інфрачервоної спектроскопії з Фур'є перетворенням. Спектрофотометричний метод використано для кількісного визначення дезлоратадину. Ступінь підвищення біодоступності дезлоратадину із ТДС досліджено з застосуванням тесту «Розчинення» *in vitro* для твердих дозованих форм.

**Практична значущість роботи:** результати проведених досліджень свідчать про перспективність використання одержаного ТДС дезлоратадину в

якості активного фармацевтичного інгредієнта при розробці інноваційних антигістамінних лікарських засобів.

### **Апробація роботи**

Результати кваліфікаційної роботи апробовано на V Міжнародній науковій конференції «Перспективні полімерні матеріали і технології». (Київ - Львів, 24-28 вересня 2024 р.)

Зіміна Л.Ю., Лісовий В.М., Лижнюк В.В., Кузьміна Г.І., Страшний В.В., Дослідження впливу молекулярної маси полівінілпіролідону на розчинність дезлоратадину у складі ТДС. *Хімічні та біофармацевтичні технології* (подано до публікації).

**Структура та обсяг роботи.** Кваліфікаційна робота складається з вступу, трьох розділів, висновків, списку літератури з 125 найменуваннями, одного додатка. Робота викладена на 96 сторінках друкованого тексту, містить 11 таблиць та 11 рисунків.

## РОЗДІЛ 1 МЕТОДИ ПІДВИЩЕННЯ РОЗЧИННОСТІ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ

### 1.1 Технології твердих дисперсних систем

Пероральний шлях введення є найбільш поширеним і зручним, причому тверді оральні лікарські форми широко використовуються порівняно з іншими формами через їх компактність, хорошу стабільність, однорідність дози і простоту виробництва [1]. Розчинність є одним з важливих параметрів, що впливають на біодоступність лікарської форми [2]. Згідно зі статистичними даними, близько 40% наявних лікарських засобів і 60% сполук, що знаходяться на стадії синтезу, погано розчиняються у воді і зазнають проблем з біодоступністю [3]. Розчинення є однією з основних проблем, з якими найчастіше стикаються сполуки на етапі розробки [4]. Тому основним обмеженням для спеціалістів є пошук ефективного підходу до покращення розчинності АФІ (активного фармацевтичного інгредієнта) для збільшення швидкості розчинення препарату [5; 6].

Біофармацевтична система класифікації (БСК) – це наукова система класифікації, яка поділяє АФІ на чотири класи на основі проникності та розчинності. Через низьку розчинність препарати класів II і IV цієї системи стикаються з розчиненням як етапом, що обмежує швидкість абсорбції ліків.

Згідно з БСК, лікарські речовини можна класифікувати так, як показано в таблиці 1.1.

Таблиця 1.1 – Класифікація лікарських засобів за БСК

Клас	Проникність	Розчинність
I	Висока	Висока
II	Висока	Низька
III	Низька	Висока
IV	Низька	Низька

Загальна характеристика факторів, що можуть впливати на розчинність представлена у таблиці 1.2.

Таблиця 1.2 – Фактори, що впливають на розчинність

Фактор	Загальна характеристика
Розмір частинок	Розмір частинок впливає на розчинність. Відношення площі поверхні до об'єму зростає зі зменшенням розміру частинок. Зі збільшенням площі поверхні взаємодія між частинками та розчинником зростає [7; 8].
Температура	Якщо енергія поглинається під час процесу розчинення, то розчинність буде зростати при нагріванні. Тоді як розчинність зменшуватиметься, якщо енергія виділяється під час процесу розчинення з підвищенням температури [9; 10].
Молекулярний розмір	Розчинність частинок залежить від їхніх молекулярних розмірів. Коли молекулярна маса і розмір молекул речовини збільшуються - вона стає менш розчинною, оскільки молекулам розчинника важче повністю охопити більші молекули [11].
Природа розчиненої речовини та розчинника	Взаємодія розчинених речовин і розчинників між собою визначається залежно від їхньої концентрації та температури, при якій вони змішуються. Наприклад, тільки при кімнатній температурі один грам хлориду свинцю може розчинитися у 100 грамах води, тоді як 200 грамів хлориду цинку - у 100 грамах води при однакових концентраціях води [12].

## Продовження таблиці 1.2

Тиск	Для газоподібних розчинів підвищення тиску збільшує їхню розчинність, а зниження тиску навпаки. Зміна тиску не впливає тільки на розчинність рідких і твердих речовин [13].
Полярність	Молекули полярних розчинів розчиняються в полярних розчинниках, а молекули неполярних розчинів розчиняються в неполярних розчинниках відповідно. [14; 15].
Поліморфізм	Це здатність речовини кристалізуватися в декілька різних форм, які називаються поліморфами. Поліморфи, в свою чергу, можуть мати відмінні один від одного фізико-хімічні властивості. Зокрема, температура плавлення у різних поліморфів може відрізнятися, що впливає на їхню розчинність [16].

Існує широкий спектр методів підвищення розчинності АФІ, а саме: отримання препаратів на основі наночастинок, ліпідів, технологія утворення твердих дисперсних систем (ТДС), зменшення розміру часток, утворення солей або використання проліків [15]. З наявних різноманітних методів, ТДС є одним з найпопулярніших способів підвищення розчинності лікарських засобів [16]. Фізико-хімічні характеристики АФІ та носія ТДС, а також метод приготування мають вирішальну роль у визначенні типу та характеристик утвореної твердої дисперсної системи. Таким чином, вибір відповідного методу для приготування ТДС та оптимізація параметрів процесу є важливими для досягнення бажаних характеристик препарату [17]. Найпоширенішими методами, яким часто надають перевагу при розробці, є наприклад: метод гарячої екструзії, розпилювальне сушіння та надкритичні рідини [18; 19].

Хоча механізм процесу утворення ТДС ще недостатньо вивчений, основний принцип полягає в повному усуненні кристалічності лікарського

засобу та молекулярному диспергуванні погано розчинної сполуки в гідрофільному полімерному носії [20]. Коли отримане ТДС потрапляє у водне середовище, носій розчиняється, а лікарський засіб (ЛЗ) вивільняється у вигляді дрібних колоїдних частинок. Це збільшує площу поверхні, на якій відбувається розчинення, а отже, і біодоступність. Потенційна перевага цього методу величезна. Нещодавно для покращення рецептур, як і в багатьох інших випадках, почали додавати поверхнево-активні речовини (ПАР). Однак термодинамічна нестабільність і рекристалізація препарату становлять проблему. Тому ПАР використовують, щоб уникнути рекристалізації та покращити розчинність [21].

Існує чотири покоління твердих дисперсних систем, які класифікують на основі використаного носія.

Перше покоління являє собою кристалічні тверді дисперсні системи. Секігучі та Обі вперше приготували евтектичну суміш сульфатіазолу, використовуючи сечовину як носій. У цій твердій дисперсній системі кристалічний АФІ диспергується в кристалічному носії. Температура плавлення утвореної евтектичної суміші нижча, ніж в носія і діючої речовини разом. Лікарський засіб і носій миттєво кристалізуються в процесі охолодження. А зменшений розмір частинок збільшує питому площу поверхні, таким чином підвищує швидкість розчинення та біодоступність. Недоліком отримання ТДС першого покоління є кристалічна форма носія, яка сповільнює швидкість вивільнення препарату [22; 23].

На відміну від першого покоління, тверді дисперсні системи другого покоління складаються з аморфних носіїв, які є полімерами. Ці полімери можуть бути синтетичними, такими як поліетиленгліколі, полівінілпіролідон (ПВП) і поліметакрилати. Полімерами на природній основі є похідними целюлози, а саме: етилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ) і похідні крохмалю, як-от: циклодекстрини або гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ) [24]. Утворені ТДС мають перевагу перед першим поколінням через їхню більш високу термодинамічну стабільність.

Залежно від фізичного стану лікарського засобу, аморфні тверді дисперсні системи можна класифікувати як аморфні тверді суспензії, «склоподібні розчини» або їх суміш. Аморфні тверді суспензії складаються з двох окремих фаз через обмежену розчинність диспергованого лікарського засобу в обраному носії [25]. У той час як в аморфних твердих розчинах інгредієнти молекулярно дисперговані в одну гомогенну фазу [26]. При зберіганні лікарський засіб може рекристалізуватися, утворюючи менш розчинні кристали. Хоча використання більш в'язких полімерів може уповільнити швидкість розчинення препарату, їх часто використовують для вирішення проблеми рекристалізації, забезпечуючи більш стабільну формулу, придатну для виробництва [27].

У третьому поколінні носій повинен мати поверхневу або емульгуючу активність для боротьби з утворенням агломератів АФІ [28]. Ця властивість запобігає рекристалізації, одночасно підвищуючи швидкість розчинення, фізичну та хімічну стабільність лікарського засобу. Наприклад, такі ПАР як Gelucire 44/14 і Solutol HS 15 використовуються для підвищення швидкості розчинення, а полімери з низькою температурою склоутворення, наприклад, поллоксамер (P188), здатні інгібувати рекристалізацію [29].

Четверте покоління твердих дисперсних систем вводить в матрицю погано розчинні у воді препарати з коротким біологічним періодом напіврозпаду. Покращення розчинності та контрольоване пролонговане вивільнення лікарських засобів є двома цілями твердої дисперсної системи цього покоління. До водорозчинних носіїв, що використовуються в ТДС з контрольованим вивільненням, відносяться етилцелюлоза, евдрагіт, ГПЦ [30].

Коротко розглянемо деякі методи отримання твердих дисперсних систем, зокрема, метод гарячої екструзії, розпилювальне сушіння та використання надкритичних рідин.

### **1.1.1 Екструзія гарячим розплавом**

Метод екструзії гарячим розплавом - це сучасна версія методу плавлення, в якому екструдер стимулює інтенсивне змішування компонентів. Порівняно з традиційним методом, екструзія розплаву пропонує можливість формування

розплавленої лікарсько-полімерної суміші у вигляді імплантатів, пелет або пероральних лікарських форм [31]. Однак цей метод вимагає повної змішуваності АФІ і полімеру в розплавленому стані. Фазові діаграми параметрів розчинності можуть бути використані для прогнозування змішуваності та раціонального вибору сумісного полімеру.

Цей процес має ряд переваг, до яких можна віднести наступні [32]:

1. Менша кількість етапів обробки, оскільки компоненти не піддаються стисненню, а продукт не пересушується, що робить цю процедуру простою, безперервною та ефективною.

2. Повне змішування при високій швидкості зсуву і температурі дезагрегує частинки, що призводить до рівномірного розподілу лікарського засобу в полімерній матриці і диспергування на молекулярному рівні.

3. Крім того, на відміну від класичного методу плавлення, цей метод є придатним для великомасштабного виробництва. ГПЦ, ПВП, вінілацетат і поліетиленоксид є одними з найбільш часто використовуваних полімерних матеріалів в цій методиці [33].

### **1.1.2 Розпилювальне сушіння**

Розпилювальне сушіння є провідним методом для створення твердих дисперсних систем з лікарськими препаратами. Він використовується для перетворення рідини або суспензії в сухий порошок за один етап. Цей метод дозволяє контролювати технологічні фактори, в результаті чого отримувати порошки з необхідним розміром, формою, щільністю, характеристиками сипучості та кристалічною формою [34]. При розпилювальному сушінні розчинник випаровується швидко, що призводить до різкого збільшення в'язкості та уведення молекул лікарських речовин у полімерну матрицю. Ліки з обмеженою розчинністю у воді можуть бути висушені розпиленням до надзвичайно дрібних частинок, якщо вони розчиняються в певних розчинниках для розпилювального сушіння. Однак хімічні властивості ліків впливають на природу твердих частинок, що утворюються, і розпилювальне сушіння може

привести до отримання аморфного матеріалу, кристалічних форм, недосконалих або метастабільних кристалів.

### **1.1.3 Використання надкритичних рідин**

Діоксид вуглецю ( $\text{CO}_2$ ) часто згадується як альтернатива поширеним розчинникам. Вуглекислий газ як надкритична рідина є бажаним, оскільки він поєднує в собі високу дифузійну здатність і низьку в'язкість газу та щільність рідини [35]. Спочатку суміш лікарської речовини-носія розчиняють у надкритичному  $\text{CO}_2$  і розпилюють через форсунку в розширювальну посудину. Розпилені частинки швидко утворюють тверді дисперсні частинки заданого розміру. Коли  $\text{CO}_2$  використовується як антирозчинник, то суміш лікарського засобу-носія вводять в органічний розчинник. Після витіснення суміші в посудину органічний розчинник швидко видаляється надкритичним  $\text{CO}_2$ , утворюючи ТДС [36-38].

Однак обмежена розчинність більшості АФІ у  $\text{CO}_2$  не дозволяє використовувати цей метод на практиці повноцінно.

## **1.2 Загальна характеристика і класифікація антигістамінних препаратів**

Розробка антигістамінних препаратів є прикладом послідовного наукового підходу, заснованому на глибокому вивченні патофізіології алергії. Відправною точкою стало дослідження феномену анафілаксії, що дозволило систематизувати знання про алергію як гостру патологічну реакцію на специфічний подразник (алерген-антиген) [39]. Введення терміну «алергія» дало поштовх до з'ясування механізму її розвитку, який визначив ключову роль гістаміну як біологічно активної речовини [40].

Гістамін, є біогенним аміном, що синтезується з L-гістидиндекарбоксилази. Цей фермент використовує піридоксаль-5'-фосфат як кофактор і експресується в різних клітинах організму, таких як слизова оболонка шлунка, нейрони, парієнтальні клітини, тучні клітини та базофіли. Останні два

здатні виробляти і зберігати гістамін у значній кількості, зв'язуючи його з протеогліканами, такими як гепарин та хондроїтин-4-сульфат [41, 42].

Модуляція дії гістаміну здійснюється через чотири типи гістамінових рецепторів:  $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_3$  та  $H_4$ , які належать до G-білкових сполук. Активація  $H_1$ -рецепторів, наприклад, запускає сигнальні шляхи, що підвищують концентрацію цитоплазматичного кальцію, активують протеїнкіназу C і спричиняють фізіологічні ефекти, характерні для алергічних реакцій: свербіж, біль, підвищення проникності судин, гіпотензію, бронхokonстрикцію, почервоніння шкіри, тахікардію тощо [43-45].

У 1907 році Віндаус і Фогт вперше виділили гістамін з тканин, а у 1920-х роках його роль у запальних і алергічних реакціях була підтверджена експериментально. Ці дослідження стали підґрунтям для пошуку речовин з антигістамінною дією.

У 1940-х роках були створені антигістамінні препарати (АГП) першого покоління, які блокували гістамінові рецептори. До них належать димедрол, хлоропірамін, клемастин. Незважаючи на їхню ефективність, ці препарати проникають через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), викликаючи сонливість, запаморочення, загальмованість та інші побічні реакції [44, 45].

На початку 1960-х років відкриття різних типів гістамінових рецепторів стало проривом, що дозволило створити препарати другого покоління, такі як лоратадин, цетиризин, акривастин, ебастин, терфенадин і астемізол. Вони вибірково блокують  $H_1$ -рецептори, таким чином знижуючи ризик побічних ефектів, проте більшість із них є проліками, які активуються у печінці, через що їхня ефективність може знижуватись при печінкових патологіях [44].

Препарати третього покоління (дезлоратадин, фексофенадин) є активними метаболітами ліків другого покоління, що не потребують метаболічної активації, завдяки чому демонструють високу ефективність і безпеку навіть у пацієнтів із супутніми захворюваннями печінки [46, 47].

Гістамін відіграє важливу роль у розвитку алергічних захворювань, таких як кропив'янка, ангіоневротичний набряк, алергічний риніт, астма. Наприклад,

при алергічному риніті активація  $H_1$ -рецепторів призводить до свербіжу, ринореї та набряку слизової оболонки. Антагоністи  $H_1$ -рецепторів залишаються основою терапії цих станів, демонструючи ефективність у зменшенні симптомів [47-50].

Окрім алергії, гістамін відіграє важливу роль у модуляції імунної відповіді при аутоімунних захворюваннях і навіть у взаємодії пухлинних клітин з імунною системою, що є напрямком сучасних досліджень [51].

Еволюція антигістамінних препаратів демонструє, що глибоке розуміння патогенезу алергії дозволило створити ефективні та безпечні засоби терапії, які посідають важливе місце у лікуванні алергічних захворювань.

Антигістамінні препарати класифікують за різними критеріями, проте жодна із запропонованих систем не є загальноприйнятою. Найбільш поширеною класифікацією є за часом створення і поділяють на препарати першого, другого та третього покоління.

Оптимальний баланс між ефективністю та безпекою АГП визначається їх фармакологічними властивостями та механізмом дії, які, в свою чергу, забезпечують терапевтичні ефекти та дозволяють прогнозувати можливі побічні реакції. Розглянемо коротко механізми дії кожного покоління антигістамінних лікарських засобів.

АГП 1-го покоління блокують гістамінорецептори, які розташовані у гладкій мускулатурі бронхів, артерій, капілярів, серця, нейронів центральної нервової системи (ЦНС) та кишечника, а також  $H_3$ -рецептори, які знаходяться у нейронах ЦНС, верхніх дихальних шляхів, серцево-судинної системи та шлунково-кишкового тракту [52, 53].

Основний терапевтичний ефект пов'язаний із блокадою  $H_1$ -рецепторів, що дозволяє зменшити спазми гладкої мускулатури, знизити проникність капілярів, що додатково зменшує набряки тканин, усунути свербіж і гіперемію.

Однак супутні побічні ефекти виникають за рахунок впливу на  $H_3$ -рецептори і м-холінорецептори, а саме: сухість слизових оболонок через зниження секреції екзокринних залоз, підвищення в'язкості секрету,

короткочасне оніміння слизової оболонки порожнини рота (місцева анестезія), порушення моторики шлунково-кишкового тракту, тахіфілаксія (звикання), зниження тону сечовидільних шляхів, порушення акомодатції та підвищення внутрішньоочного тиску [54].

Через легке проникнення через гематоенцефалічний бар'єр антигістамінні препарати першого покоління блокують  $H_1$ -рецептори ЦНС, що призводить до таких небажаних ефектів, як седатія, сонливість, порушення координації рухів та зниження когнітивних функцій [45].

Таким чином, АГП 1-го покоління є ефективними для швидкого зменшення симптомів алергії, їх використання часто обмежується через значну кількість побічних ефектів, особливо при тривалому застосуванні.

Серед АГП 2-ого покоління більшість є проліками, за винятком цетиризину та акривастину. Основними представниками цієї групи є лоратадин і ебастин. Терфенадин та астемізол були вилучені з фармацевтичного ринку через серйозні кардіотоксичні ефекти, зокрема через такі побічні ефекти як шлуночкові аритмії та тахікардію, що виникали внаслідок блокади калієвих каналів, які регулюють реполяризацію мембрани міокарда [55].

Фармакодинаміка проліків, відрізняється лише початковим етапом активації, оскільки вони перетворюються на активні метаболіти у печінці за участю ізоферменту CYP3A4 цитохромом P450. Утворені активні метаболіти вибірково блокують  $H_1$ -рецептори, не впливаючи на  $H_2$ - і  $H_3$ -рецептори.

Препарати другого покоління мають виражені протисвербіжні та протиексудативні властивості [56]. На ранніх стадіях алергічної реакції вони гальмують її розвиток, а на пізніх зменшують виділення медіаторів запалення, міграцію еозинофілів, нейтрофілів і базофілів. Завдяки високій селективності препарати не пригнічують зворотнє захоплення норадреналіну, не викликають антихолінергічної та антисеротонінергічної дії, не впливають на серцево-судинну систему, майже не мають седативного ефекту через неможливість проникнення через ГЕБ [57], в терапевтичних дозах і не взаємодіють з алкоголем та психотропними препаратами [58].

До переваг АГП 2-го покоління належать швидкий початок дії та тривалий терапевтичний ефект, зумовлений накопиченням препарату та його метаболітів і, відповідно, повільного виведення. Крім того, препарати зберігають антигістамінну активність навіть при тривалому застосуванні.

До суттєвих недоліків відносять можливу взаємодію з іншими лікарськими засобами, які інгібують СYP3A4, що підвищує ризик побічних ефектів, а також спостерігається зниження ефективності у пацієнтів із порушеннями функції печінки через утруднене перетворення ліків у активні метаболіти [59].

АГП 3-го покоління, які є активними метаболітами препаратів другого покоління, діють як селективні антагоністи периферичних  $H_1$ -рецепторів. Їх основною перевагою є відсутність седативного ефекту, що зумовлено слабким проникненням через ГЕБ, а отже, мінімальним впливом на ЦНС [60].

Окрім антиалергічної дії, ці препарати мають виражені протизапальні властивості. Вони знижують активність медіаторів алергічного запалення, таких як хемокіни та прозапальні цитокіни, пригнічують експресію молекул адгезії у клітинах ендотелію та блокують утворення супероксидних радикалів. Завдяки цьому зменшується хемотаксис, обмежується активація еозинофілів і знижується бронхіальна гіперреактивність [61-64].

Препарати 3-го покоління мають найкращий профіль ефективності та безпеки, адже поєднують позитивні властивості своїх попередників і усувають їхні основні недоліки. Вони вирішують проблему зниження терапевтичного ефекту у пацієнтів із печінковими порушеннями, оскільки не потребують метаболічної активації в печінці, і не впливають на інтервал QT, що мінімізує ризик кардіотоксичності [65; 66].

Антагоністи  $H_1$ -рецепторів призначаються для профілактики та полегшення алергічних реакцій. Завдяки особливостям фармакодинаміки та фармакокінетики їхнє використання в клінічній практиці відрізняється залежно від покоління та мети застосування [67].

### 1.3 Аналіз вітчизняного ринку антигістамінних лікарських засобів на основі дезлоратадину

За офіційними даними щотижневика «Аптека», за I півріччя 2024 р. загальні обсяги аптечного продажу антигістамінних препаратів (АТС-група R06A) становлять 1,1 млрд грн, що на 20% більше порівняно з аналогічним періодом 2023 р. У натуральному вираженні обсяги продажу зросли на 6% та становили 9,3 млн упаковок. Загалом, найбільші обсяги продажу антигістамінних засобів фіксують у період з травня до вересня із піком у серпні, у період цвітіння амброзії та полину [68].

У результаті проведеного дослідження, згідно з Державним реєстром лікарських засобів України [69], було з'ясовано що станом на серпень 2024 р. зареєстровано 168 антигістамінних засобів для системного застосування, які у своєму складі містять 19 активних фармацевтичних інгредієнтів. Серед них 38 лікарських засобів на основі дезлоратадину.

Згідно з даними дослідників [70], у лютому 2023 року налічувалось 34 торгові найменування на основі дезлоратадину у різних формах, тоді як станом на серпень 2024 року їхня кількість зросла на 4 позиції, що свідчить про зростаючий попит серед споживачів.

Аналіз розподілу представлених лікарських форм на основі дезлоратадину наведено на рис. 1.1.

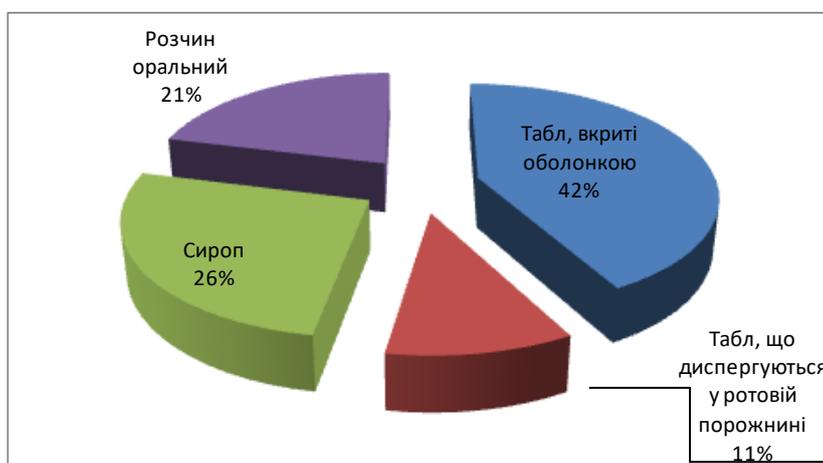


Рисунок 1.1 – Розподіл препаратів на основі дезлоратадину за лікарськими формами

Встановлено, що досліджувана група розподілена у чотирьох формах випуску, переважно випускаються препарати у формі таблеток, вкритих оболонкою – 42%.

Кількісна характеристика зареєстрованих лікарських форм за видами серед країн-заявників представлена на рисунку 1.2. Від вітчизняних виробників переважають таблетки, покриті оболонкою та сиропи, тоді як серед іноземних виробників – таблетки, покриті оболонкою, таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині і оральні розчини.



Рисунок 1.2 – Кількісна характеристика зареєстрованих лікарських форм за видами серед країн-заявників

Серед зареєстрованих антигістамінних препаратів на основі дезлоратадину на ринку України представлені 12 країнами-заявниками, з яких лідируючу позицію займають вітчизняні виробники – 19 (50%) торговельних найменувань. Серед імпортованих препаратів значну частку ринку займають фармацевтичні фірми Польщі та Болгарії (по 3 ЛЗ від кожної країни, 15,79%). Наступну позицію за кількістю зареєстрованих препаратів розділили порівну Туреччина (2 ЛЗ, 10,53%), Мальта (2 ЛЗ, 10,53%), Хорватія (2 ЛЗ, 10,53%) і Швейцарія (2 ЛЗ, 10,53%), Німеччина (1 ЛЗ, 5,26%), Словенія (1 ЛЗ, 5,26%), США (1 ЛЗ, 5,26%), Кіпр (1 ЛЗ, 5,26%), Велика Британія (1 ЛЗ, 5,26%).



Рисунок 1.4 – Розподіл ринку вітчизняних антигістамінних лікарських засобів для системного застосування на основі дезлоратадину

Ринок вітчизняних антигістамінних лікарських засобів для системного застосування на основі дезлоратадину представлений 11 компаніями-виробниками (Рис. 1.4). Найбільшу частину займають – ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (15,78%), другу сходинку розділили АТ "Фармак" (10,53%), ТОВ "КОРПОРАЦІЯ "ЗДОРОВ'Я" (10,53%), Спільне українсько-іспанське підприємство "Сперко Україна" (10,53%), ПрАТ "Технолог" (10,53%), ТОВ "Тева Україна" (10,53%), ПАТ "НВЦ "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод" (10,53%), на третій сходинці ПРАТ "ФІТОФАРМ" (5,26%), ТОВ "АСТРАФАРМ" (5,26%), ТОВ "Тернофарм" (5,26%), ТОВ "УОРЛД МЕДИЦИН" (5,26%).

У результаті проведеного аналізу з'ясовано, що на фармацевтичному ринку України станом на серпень 2024 р. антигістамінні препарати для системного застосування були представлені 168 торговими найменуваннями.

Визначено, що на вітчизняному ринку асортимент антигістамінних лікарських засобів на основі дезлоратадину представлено 4 видами твердих і рідких лікарських форм ЛЗ, а саме: таблетками, покритими оболонкою і таблетками, що диспергуються у ротовій порожнині, оральними розчинами, сиропами. Найбільшу частку склали антигістамінні препарати у формі таблеток загалом – 52%, далі йдуть сиропи (26%), розчини (21%).

Таким чином, встановлено, що асортимент вітчизняних антигістамінних лікарських препаратів системної дії на основі дезлоратадину є обмеженим. Це підтверджує перспективність обраного напрямку досліджень, які присвячені розробці фармацевтичної композиції антигістамінної дії з підвищеною біодоступністю.

#### 1.4 Характеристика хімічних властивостей дезлоратадину

**Дезлоратадин** – білий або майже білий кристалічний порошок з молекулярною масою 310,8 г/моль. Дуже мало розчинний або практично нерозчинний у воді, легко розчинний в органічних розчинниках, таких як етанол (96%) та пропіленгліколь [72], слабо розчинний або дуже слабо розчинний у гептані. Сполука здатна до поліморфізму [71].

Температура плавлення дезлоратадину становить близько 157°C [73], що свідчить про високу термічну стабільність речовини. Ці дані враховуються при дослідженні умов зберігання і вибору лікарської форми.

Дезлоратадин є фотолабільним до ультрафіолетового випромінювання і продукти фотодеградації знижують активність препарату, що впливає на його терапевтичний ефект [74]. Щоб запобігти впливу світла, дезлоратадин випускається в захищеній упаковці, наприклад, в темних флаконах або блістерах, які обмежують доступ ультрафіолету.

Дезлоратадин (рис 1.5) представлений основою, непротонованої форми, яка погано розчинна у воді. Його молекула містить 2 основні центри, піридиновий та піперидиновий атоми нітрогену. Значення  $pK_a$  дезлоратадину складає близько 8,65, що визначає його основні властивості та низьку швидкість розчинення препарату в шлунково-кишковій рідині після перорального введення та, як наслідок, зниження біодоступності [75, 76].

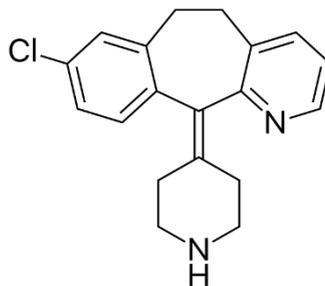


Рисунок 1.5 — Хімічна формула дезлоратадину

Log P становить 3,53 і вказує на ліофільність активного фармацевтичного інгредієнту, завдяки чому він легко проникає через клітинні мембрани, забезпечуючи швидкий антигістамінний ефект [77].

#### 1.4.1 Фармакокінетичні та фармакологічні властивості дезлоратадину

Проникність дезлоратадину визначають як «високу», оскільки поглинена частка пероральної дози становить понад 90 % у лабораторних і клінічних дослідженнях [78].

Дезлоратадин є метаболітом лоратадину і добре метаболізується печінковою системою цитохромом P450. Після подальшого метаболізму, у свою чергу, дає активний метаболіт, який називається декарбоетоксилоратадин. Його утворення відбувається за допомогою CYP3A4 і CYP2D6 [79]. Він піддається меншому метаболізму першого проходження, ніж лоратадин; отже, варіабельність системного впливу дезлоратадину потенційно зменшується. Екскреція відбувається з сечею та калом [80]. На біодоступність дезлоратадину мінімально впливають препарати, що перешкоджають молекулам-транспортерам. Серед антигістамінних препаратів другого покоління дезлоратадин має найбільшу спорідненість зв'язування з H<sub>1</sub>-рецептором [81]. У дослідженні *in vitro* з вивчення зворотного агонізму дезлоратадин виявився більш потужним, ніж фексофенадин і цетиризин, результат пояснюється високою кореляцією між спорідненістю H<sub>1</sub>-рецептора та активністю зворотного агоніста [82].

Пікові концентрації діючої речовини в плазмі крові в рекомендованих дозах для антигістамінної дії в 10 разів нижчі за концентрації, при яких спостерігаються функціональні антимускаринові дії *in vitro*. Дезлоратадин також не викликає жодних клінічно значущих антимускаринових ефектів у терапевтичних дозах. Не повідомлялося про взаємодію дезлоратадину з калієвими каналами серця. Крім того, він не посилює шкідливий вплив алкоголю (етанолу) на психомоторну роботу, при дозі, що перевищує стандартну в 9 разів, седативного ефекту не спостерігалось [83-85]. Під час випробування впливу АГП на когнітивні та психомоторні функції водія оцінювали здатність швидко реагувати на випадкові червоні гальмівні вогні автомобіля, що їде попереду. Реакція на гальмування була значно швидшою після лікування дезлоратадином, ніж дифенгідраміном або плацебо [86]. Дослідження в авіації з використанням заміни цифр/символів у симуляторі польоту показали, що дезлоратадин жодним чином не впливає на когнітивні процеси в терапевтичній дозі [87], а також не впливає на виконання маневрів, важливих для пілотів [88].

Відомих клінічно значущих взаємодій між лікарськими засобами не спостерігалось, і коригування дози необхідне лише при серйозній нирковій недостатності [51]. Початок дії відбувається через 2 години після прийому, а тривалість дії становить понад 27 годин [89, 90].

#### **1.4.2 Плейотропні властивості дезлоратадину**

Алергічний риніт (АР) є найбільш частим проявом алергічних захворювань та здатний погіршувати якість життя. Нещодавні дослідження показали, що дезлоратадин не тільки має антигістамінну, а й виявляє антиоксидантну дію [91; 92].

Окислювальний стрес виникає через дисбаланс між ендогенним утворенням вільних активних форм кисню (АФК) та ефективністю механізмів антиоксидантного захисту організму при багатьох алергічних та імунологічних захворюваннях, включаючи АР [93, 94]. Окислювальний стрес може призвести до перекисного окислення ліпідів, що викликає їхню деградацію. Глутатіон є основним субстратом багатьох ферментів, у тому числі глутатіонпероксидази,

яка спричиняє перекисне окислення. Окислювальний стрес, в свою чергу, може призвести до зниження вмісту глутатіону. Малоновий діальдегід (МДА) є продуктом пероксидази ліпідів, і його рівень підвищується в умовах оксидативного стресу. Крім того, супероксиддисмутаза (СОД) зазвичай присутня в аеробних системах. Це основний захисний агент проти кисневої токсичності [94, 95]. Тому рівні активності МДА, глутатіону та СОД зазвичай використовують для оцінки ефективності окислювальних та антиоксидантних систем [92, 93-95].

Окислювальний стрес відіграє важливу роль при алергічних розладах, а високі рівні оксидантів викликають пошкодження клітин [93-97]. Підвищені значення параметрів окислення, які є ознаками оксидативного стресу, спостерігаються в крові [96, 98], еритроцитах [97], видихуваному повітрі та конденсаті видихуваного повітря [95]. Підвищення оксидативного стресу спричиняє гістопатологічні зміни та знижує швидкість секреції слини, тим самим викликаючи ксеростомію.

У дослідженні педіатричних пацієнтів повідомлялося, що рівень оксидативного стресу був підвищений у пацієнтів з багаторічним АР. Рівень СОД, активність каталази та утворення МДА нормалізувалися після лікування дезлоратадином [99]. Відповідно, негативний вплив потенційно індукованого АФК окисного стресу на слинні залози, пом'якшується антиоксидантною дією дезлоратадину.

В іншому дослідженні інфіковані SARS-CoV-2 клітини Vero, клітини Calu3 та первинні епітеліальні клітини носа людини були використані для дослідження та виявлення протівірусного механізму дії деяких ЛЗ. Серед протестованих препаратів дезлоратадин потужно знижував продукцію РНК SARS-CoV-2 в клітинах VeroE6. Цікаво, що він також виявився ефективним проти HCoV229E та HCoVOC43, що свідчить про його антикоронавірусну активність широкого спектру дії.

Також аналіз отриманих результатів показав, що він спрямований на ранній етап життєвого циклу вірусу і блокує проникнення SARS-CoV-2

ендосомальним шляхою. Нарешті, кінетика противірусної дії дезлоратадину *ex vivo* була оцінена на первинних епітеліальних клітинах носа людини, що показало значну затримку продукції вірусної РНК з максимальним зниженням, досягнутим після 72 годин лікування. Таким чином, це може забезпечити суттєвий внесок у профілактику та системну терапію COVID-19 або інших коронавірусних інфекцій і потребує подальших досліджень [100].

Отже, крім класичної антигістамінної дії, дезлоратадин виявляє плейотропні властивості, зокрема антиоксидантну активність. Він здатний знижувати рівень активних форм кисню та інгібувати оксидативний стрес, що робить його перспективним для лікування запальних станів, які супроводжуються активацією окислювальних процесів. Це дає змогу використовувати дезлоратадин не тільки для симптоматичного лікування алергії, а й для терапії хронічних запальних процесів, де оксидативний стрес відіграє важливу роль.

## **1.5 Технології підвищення розчинності для антигістамінних фармацевтичних інгредієнтів**

У рамках дослідження розглянуто сучасні методи, які використовуються для підвищення розчинності дезлоратадину – важкорозчинного активного фармацевтичного інгредієнта у воді. Особлива увага приділяється їхнім перевагам і недолікам, а також доцільності застосування в контексті фармацевтичної розробки. Аналіз цих методів дозволяє оцінити їх ефективність і визначити найоптимальніший підхід для створення лікарської форми з покращеною біодоступністю.

### **1.5.1 Метод випаровування розчинника**

Вважається, що шляхом навмисної модифікації кристалічної структури АФІ відбудеться модуляція фізико-хімічних властивостей, а її раціоналізацію можна запропонувати шляхом порівняння структурних відмінностей між оригінальною та новою сполуками.

У 2018 році були отримані перші багатокомпонентні кристали дезлоратадину з фармацевтично прийнятним коформером бензойною кислотою. Аналіз монокристалічної структури показав, що цей багатокомпонентний кристал класифікується як сіль через перенесення протону від бензойної кислоти до молекули дезлоратадину [38]. Було продемонстровано, що його здатність до таблетування та пластичність була покращена порівняно з вихідним АФІ. Крім того, у багатокомпонентному кристалі дезлоратадину та бензойної кислоти не спостерігалось розшарування. Існування шарувато подібної структури та площин ковзання запропоновано пов'язати з цим удосконаленням. Дезлоратадин-бензоат показує покращену розчинність у воді та 0,1 N хлористоводневій кислоті. Однак виявилось, що швидкість розчинення в середовищі HCl 0,1 N не суттєво зросла.

Для отримання багатокомпонентних кристалів еквімолярну суміш дезлоратадину і бензойної кислоти розчинили в метанолі при 35 °C до отримання прозорого розчину [38]. Отриманий розчин потім випарювали за температури 50 °C та тиску 20,8 кПа.

Отриманий кристал досліджували під поляризованим мікроскопом. Показано що утворені багатокомпонентні кристали продемонстрували сформовані провідні зв'язки між молекулами дезлоратадину та бензойної кислоти у кристалічній решітці забезпечують термодинамічну стабільність. Тому завдяки формуванню багатокомпонентних кристалів з бензойною кислотою було продемонстроване покращення таблетування.

Порошки дезлоратадину і дезлоратадин-бензойної кислоти подрібнювали для мінімізації впливу розміру та форми частинок на пресування. Порошок згодом просівали і отримували розмір частинок від 100 до 150 мкм.

Важливими властивостями при розробці твердої пероральної лікарської форми є також розчинність і швидкість розчинення АФІ. Останні дві властивості є важливими характеристиками, пов'язаними з біодоступністю.

До переваг відносять те, що утворені коформи мають вищу розчинність за вихідну сполуку, менш схильні до гігроскопічності, що покращує стабільність

препарату та простота масштабування виробництва. Серед недоліків варто враховувати що необхідно ретельно підбирати сполуку, яка буде сумісна з АФІ і не буде змінювати його хімічні властивості.

Дезлоратадин є практично нерозчинним в воді, а утворення такої солі призводить до покращення розчинності [38].

Відповідно до результатів з дослідження розчинності, утворений багатокомпонентний кристал дезлоратадин-бензоату показує покращення розчинності у воді та 0,1N HCl на близько 51 і 3 рази відповідно.

### **1.5.2 Утворення твердих ліпідних наночастинок на основі мікроемульсії**

Тверді ліпідні наночастинки (ТЛН) є перспективною системою доставки лікарських засобів, розробленою як альтернатива ліпосомам, емульсіям і полімерним наночастинкам. Ця технологія була створена для покращення біодоступності важко розчинних активних фармацевтичних компонентів, зокрема таких як дезлоратадин [101]. .

Метод утворення ТЛН базується на використанні термодинамічної системи у вигляді мікроемульсії, яка складається з олії, поверхнево-активних речовин і емульгаторів.

Здебільшого вони складаються з твердого гідрофобного ядра, покритого моношаром фосфоліпідів. Тверде ядро містить лікарську речовину, розчинену або дисперговану в твердій високоплавкій матриці. Наночастинки можуть бути захоплені або на яких адсорбована активна речовина. Система складається зі сферичних твердих ліпідних наночастинок нанометрового діапазону, які дисперговані у воді або водному розчині ПАР [102].

ТЛН – це субмікронні колоїдні носії розміром 50-1000 нм, які дисперговані у воді або у водному розчині поверхнево-активної речовини. Вони дозволяють включати у матриці ліпофільні або гідрофобні АФІ. ТЛН мають унікальні властивості, такі як менший розмір, більша площа поверхні, взаємодії фаз на межі розділу фаз, що дозволяє підвищити розчинність [103].

Принцип цього методу полягає в диспергуванні гарячої мікроемульсії олії у воді у велику кількість холодної води, що призводить до осадження ліпідної фази з утворенням дрібних наночастинок. Ця методика легко виконується в лабораторних умовах, оскільки мікроемульсія, ключовий проміжний продукт ТЛН, утворюється спонтанно.

Мікроемульсія - це оптично прозора, низьков'язка і термостабільна дисперсія олії в воді, стабілізована міжфазною плівкою поверхнево-активної речовини, як правило, в поєднанні з емульгатором. ПАР зменшує міжфазний натяг між олійною та водною фазами з метою зменшення вільної енергії системи, в той час як коповерхнево-активна речовина підвищує гнучкість міжфазної плівки, проникаючи в поверхню розділу фаз. Мікроемульсії утворюються спонтанно, коли відповідні співвідношення всіх компонентів, тобто олії або розплавленого ліпиду, води, поверхнево-активної речовини і емульгатора утворюють гомогенну суспензію. Непотрібно ніякої специфічної техніки або високих енерговитрат. Приготування ТЛН за допомогою мікроемульсійної техніки - це обробка різних ліпідних складів, які слід підбирати для отримання оптимальної формули.

Розглянемо процес створення ТЛН з дезлоратадином. Для отримання мікроемульсії соняшникову олію (ліпідну фазу) за температури 70 °С розплавляють на водяній бані. Поверхнево активну речовину tween-80 і емульгатор пропіленгліколь, АФІ дезлоратадин вводять в розплавлену ліпідну фазу. Одночасно нагрівають водну фазу до такої ж температури і по краплях додають до розплаву ліпиду при легкому перемішуванні. Отриману гарячу мікроемульсію швидко диспергують холодною водою (при 2-3 °С) на магнітній мішалці, що спричиняє осадженню ліпідної фази та утворення ТЛН. Для отримання порошку з рідкої фази використовують розпилювальне сушіння з носієм колоїдним діоксидом кремнію [104].

Отже, утворені тверді ліпідні наночастинки значно підвищують розчинність АФІ. Ліпідна оболонка сприяє тривалому зберіганню та захищає дезлоратадин від деградації під впливом світла, кисню або вологи. Проте

розробка рецептури для масштабування виробництва є складною через необхідність оптимізації різних параметрів, зокрема співвідношення фаз, підбору ліпиду, температури.

### **1.5.3 Комплексоутворення з циклодекстринами**

Цей спосіб він не тільки дозволяє подолати обмеження низької розчинності, а й покращити стабільність та біодоступність діючих речовин.

Циклодекстрини (ЦД) – це циклічні олігомери глюкози зі структурою надмолекулярної решітки з гідрофільними зовнішніми поверхнями та ліпофільною внутрішньою порожниною [105]. Така структура дозволяє ЦД резервувати гостьову молекулу в порожнині, утворюючи таким чином комплекс-включення [106]. Комплексоутворення з ЦД захищає активний фармацевтичний інгредієнт від фізичного, хімічного та ферментативного руйнування, а також підвищує проникність мембрани та біодоступність ліків [107]. Зокрема, гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрин (ГП- $\beta$ -ЦД), який демонструє прийнятну здатність до включення, має високу терапевтичну цінність з точки зору покращення стабільності [108], розчинності [109], максимізації біодоступності, модифікації вивільнення активної речовини та зниження токсичності лікарських засобів [110], серед іншого.

Комплекси дезлоратадин-ГП- $\beta$ -ЦД були отримані такими методами як змішування, сублімаційне та розпилювальне сушіння, проаналізовано ефективність комплексоутворення різними методами.

Для проведення методу розпилювального сушіння дезлоратадин розчиняли окремо в етанолі, а ГП- $\beta$ -ЦД розчиняли в надчистій воді. Після змішування розчинів суміш струшували при 25°C в горизонтальному шейкері протягом 24 годин. Отриманий розчин висушували розпилювальною сушаркою.

### **1.5.4 Сублімаційне сушіння**

Дезлоратадин та ГП- $\beta$ -ЦД так само як і в попередньому досліді розчиняли в етанолі та воді відповідно. Суміш струшували при кімнатній температурі в

горизонтальному шейкері протягом 24 годин. Отриманий розчин заморожували при  $-86^{\circ}\text{C}$  протягом 24 годин, а потім ліофілізували [105-111].

В третьому методі комплекси отримували додаванням 3 мл водно-етанольного розчину до суміші дезлоратадинку та ГП- $\beta$ -ЦД в співвідношенні 1:1 та інтенсивним розтиранням пестиком до отримання однорідної пасти. Витримували в сушильній шафі при  $50^{\circ}\text{C}$  протягом 24 годин для видалення слідів розчинника [111, 113].

Досліджено, що комплекс отриманий сублімаційним та розпилювальним сушінням показали високі результати, тоді як змішування демонструє найнижчу взаємодію дезлоратадину і ГП- $\beta$ -ЦД. Для утворення твердих дисперсних систем АФІ з циклодекстринами важливо підібрати метод відповідно до фізико-хімічних властивостей дезлоратадину та доступного обладнання.

Розглянуті методи мають як переваги так і недоліки. Наприклад, ліофільне сушіння дозволяє обробляти термолабільні речовини та не впливає на хімічну структуру АФІ, але суттєвим недоліком є тривалість процесу та висока вартість обладнання і енерговитрат, порівняно з іншими методами. Випаровування розчинника з циклодекстрином, незважаючи на простоту у виконанні, має ризик нерівномірного утворення комплексів, що може впливати на дозування кінцевого продукту через що можуть виникати труднощі при трансфері технологій [113].

Тоді як розпилювальне сушіння має такі переваги:

1. Створювати аморфні системи, які матимуть значно вищу розчинність порівняно з кристалічними формами. Аморфні частинки мають більшу поверхневу активність, що сприяє кращому розчиненню у водних середовищах.

2. Є швидкою та економічною, дозволяє отримувати продукт з високими параметрами якості. Процес не потребує тривалого часу на випаровування розчинників і дозволяє мінімізувати теплові втрати.

3. Підходить для різноманітних формулювань, включаючи тверді дисперсні системи, мікрокапсули та наночастинки. Це дозволяє точно підбирати умови для оптимізації розчинності конкретного лікарського засобу.

4. Можливо об'єднати процес сушіння і грануляції в одному етапі, що значно спрощує виробництво таблеток та знижує собівартість готової продукції.

5. Дозволяє отримати порошки з контрольованими розмірами частинок, рівномірною структурою та високою питомою поверхнею, що сприяє покращенню швидкості розчинення та біодоступності АФІ.

6. Цей метод легко масштабується для промислового виробництва, забезпечуючи високу відтворюваність результатів.

Зважаючи на всі перелічені переваги, розпилювальне сушіння є оптимальним методом для підвищення розчинності дезлоратадину, оскільки дозволяє зберегти стабільність препарату, покращити його фізико-хімічні характеристики і підвищити терапевтичну ефективність. Таким чином, у процесі розробки нової лікарської форми дезлоратадину, цей метод був обраний як основний для покращення його розчинності та біодоступності.

## Висновки до розділу 1

Аналіз фармацевтичного ринку України дозволив виявити, що дезлоратадин має найбільшу кількість зареєстрованих торгових найменувань серед антигістамінних засобів для системного застосування, що вказує на його високий попит і значну конкуренцію на фармацевтичному ринку.

Дезлоратадин не тільки є потужним антигістамінним препаратом, але також має плейотропні властивості, зокрема антиоксидантну активність. Цей засіб здатний знижувати оксидативний стрес та допомагає знизити запалення і пошкодження клітин, особливо у пацієнтів з хронічними захворюваннями та алергічними станами.

Дезлоратадин є активним метаболітом лоратадину та антигістамінним засобом третього покоління, відноситься до II класу БСК, має низьку розчинність, що обмежує його біодоступність та ефективність при пероральному прийомі.

Проведено порівняльний аналіз технологій отримання ТДС з активними фармацевтичними інгредієнтами. Було розглянуто різні підходи: екструзії гарячим розплавом, утворення мікроемульсій, використання надкритичних рідин, сублімаційне та розпилювальне сушіння. Серед цих методів слід виділити розпилювальне сушіння як один із найперспективніших і найефективніших способів покращення розчинності погано розчинних активних фармацевтичних інгредієнтів, включаючи дезлоратадин.

## РОЗДІЛ 2. ДОСЛІДЖЕННЯ РОЗЧИННОСТІ ДЕЗЛОРАТАДИНУ У СКЛАДІ ТВЕРДОЇ ДИСПЕРСНОЇ СИСТЕМИ

### 2.1 Матеріали та методи

У межах експерименту використовували такі матеріали: дезлоратадин (фірма ZydusLifeSciences, Індія); полівінілпіролідон К-12 і К-25 (JRS PharmaGmbh& Co.KG, Німеччина); капсули #0.

Наступне обладнання та допоміжні матеріали використовували для реалізації експериментальної частини: УФ-спектрофотометр OptizenPOP (Mecasys, Південна Корея); ваги аналітичні AccuLabALC 110.4 (Sartorius, Велика Британія); розпилювальна сушарка Mini Spray Dryer B-290, (Büchi Labortechnik AG, Швейцарія); Nicolet IS50 з алмазним кристалом ATR (Thermo Fisher Scientific, США); центрифуга лабораторна CM-8 (MICROmed, КНР); прилад для проведення тесту «Розчинення» Vankel VK 7000 (Varian, США); прилад для нагрівання VankelVK 750D (Varian, США); шейкер лабораторний Flask shaker SF1 (Stuart Scientific, Велика Британія); лабораторна установка водопідготовки RO-4 (Werner, Німеччина); кювети кварцові з товщиною оптичного шару 1,0 та 0,5 см; мікропробірки типу Eppendorf об'ємом 2 мл; колби скляні об'ємом 200 мл, одноканальні автоматичні дозатори 50, 1000 мкл.

#### 2.1.1 Отримання твердих дисперсних систем дезлоратадину методом розпилювального сушіння

Попередньо було приготовано дві полімерні композиції з дезлоратадином у пропорції 5:95, які забезпечують оптимальну концентрацію АФІ для проведення досліджень.

На аналітичних вагах відважували 0,5 г дезлоратадину і 9,5 г полівінілпіролідону двох різних молекулярних мас. Їх послідовно поміщали в колбу і додавали 200,0 мл води очищеної. Процес гомогенізації компонентів суміші проводили при інтенсивному перемішуванні на ультразвуковій бані протягом 60 хв. Отриману суспензію подавали на розпилювальну сушарку Mini

Spray Dryer B-290. Для процесу сушіння встановили наступні параметри: температура повітря на вході 150°C та виході – 82°C, зі швидкістю подачі розчину з насоса 18%, потужність потоку повітря складала на аспіраторі 90%. Отримані порошкоподібні тверді дисперсні системи дезлоратадину білого кольору зберігали у ексікаторі.

### 2.1.2 Дослідження впливу молекулярної маси полівінілпіролідону на розчинність дезлоратадину у складі ТДС

Кожен отриманий композиційний матеріал з дезлоратадином відважували по 0,1 г у чотири мікропробірки типу Eppendorf та додавали 1 мл води очищеної і ставили на термошейкер протягом  $30 \pm 0,5$  хв при температурі  $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ , частота перемішування 1000 об/хв. Далі пробірки центрифугували протягом 30 хв. зі швидкістю 1000 об/хв.

Кількісне визначення дезлоратадину у складі сформованих ТДС здійснювали за допомогою УФ-спектрофотометра Optizen POP (Mecasys, Південна Корея) при  $\lambda=246$  нм за попередньо побудованим калібрувальним графіком ( $R^2=0,995$ ), в якості розчину порівняння використовували розчинений у воді очищеній АФІ.

### 2.1.3 Інфрачервона спектроскопія з Фур'є перетворенням для дослідження міжмолекулярних взаємодій дезлоратадину з полімерним носієм у складі ТДС

Реєстрацію інфрачервоних спектрів з Фур'є перетворенням (FTIR) здійснювали за допомогою FTIR-спектрометра Nicolet IS50 з алмазним кристалом ATR (Thermo Fisher Scientific, США). Інфрачервоні спектри реєстрували в інтервалі частот 4000 – 500  $\text{cm}^{-1}$  при 32 скануваннях з роздільною здатністю 2  $\text{cm}^{-1}$ .

Спектри трьох повторів було автоматично усереднено для кожного зразка, щоб поліпшити точність аналізу та мінімізувати вплив випадкових помилок.

#### 2.1.4 Дослідження *in vitro* кінетики вивільнення дезлоратадину із ТДС з використанням тесту «Розчинення»

Для оцінки профілю вивільнення двох полімерних композицій ТДС дезлоратадину з твердих желатинових капсул, отриманих методом розпилювального сушіння було проведено тест «Розчинення» *in vitro*. А також для порівняння результатів було проведено цей тест для АФІ.

Попередньо були знайдені та вивчені дані про оптимальне середовище розчинення для дезлоратадину, які представлені у наукових дослідженнях інших авторів [111; 112]. Хлористоводнева кислота (HCl) і буферний розчин рН 6,8 є загальноприйнятими середовищами для моделювання фізіологічних умов шлунково-кишкового тракту і дозволяють оцінити розчинність АФІ у порівняльних дослідженнях. Тест був виконаний таким чином, щоб забезпечити репрезентативність результатів.

Його проводили у відповідності до вимог ДФУ за наступними умовами:

- Середовище розчинення – фосфатний буферний розчин рН 6,8;
- об'єм середовища розчинення – 900 мл;
- температура розчинення –  $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ ;
- тип приладу – прилад з кошиком;
- швидкість обертання кошиків – 50 об/хв;
- об'єм відібраних проб – 5 мл.

Фармако-технологічне випробування проводили відповідно до зазначеної методики для твердих дозованих форм із традиційним вивільненням у Державній фармакопеї України [114]. 900 мл середовища розчинення  $\pm 1\%$  поміщають у посудину зазначеного приладу. Збирають прилад, середовище розчинення витримують до встановлення температури ( $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ ) і видаляють термометр.

Тверду желатинову капсулу з вмістом 100 мг ТДС дезлоратадину поміщали в кошик для уникнення спливання на поверхню, таким чином діюча речовина рівномірно вивільнялась в об'єм посудини. Починали обертання перемішуючого елемента із зазначеною швидкістю. Відбір проб проводили через 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 та 90 хв, з області посередині між поверхнею середовища

розчинення і верхньою частиною кошика, що обертається, на відстані не ближче 1 см від стінки посудини. Аліквоту відбирали по 5 мл розчину з центру посуду та одразу вносили компенсаційний розчин фосфатного буферу 6,8 підігрітого до температури 37 °С в еквівалентному об'ємі відібраної проби. У ході випробування посудину закривають і контролюють температуру середовища розчинення через відповідні проміжки часу. Аналіз проби проводять, використовуючи відповідний метод кількісного визначення. Повторюють випробування із додатковими дозованими одиницями [114].

Вміст дезлоратадину визначали спектрофотометрично, відповідно до ДФУ. 2.2.25, при довжині хвилі 246 нм, у кюветі з товщиною шару 10 мм.

Кожен експеримент проводили тричі, а результати випробувань усереднювали. Розраховували у відсотках кількість дезлоратадину, що вивільнився у фосфатний буферний розчин рН 6,8.

Розчинення характеризували величиною Q (ступінь розчинення), яка є кількістю діючої речовини, розчиненої за зазначений час, у відсотках від номінального вмісту, та розраховується за формулою 2.1.

$$Q(\%) = \frac{\text{Концентрація дезлоратадину в зазначений час, } \frac{\Gamma}{\Delta}}{\text{Номінальний вміст дезлоратадину, } \frac{\Gamma}{\Delta}} * 100\% \quad (2.1)$$

## 2.2 Результати і обговорення

2.2.1 Оцінка впливу молекулярної маси ПВП на розчинення дезлоратадину у складі твердих дисперсних систем

Результати дослідження розчинності полімерних композицій з дезлоратадином у співвідношенні 5%:95% були проаналізовані та отримані наступні дані, які представлено у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1– Розчинення твердих дисперсних систем з дезлоратадином

Склад	Кількість, %	Розчинення, г/л				Середнє значення
Дезлоратадин	100	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Дезлоратадин:ПВПК -12	5:95	0,029	0,024	0,031	0,029	0,028
Дезлоратадин:ПВПК -25	5:95	0,054	0,058	0,057	0,054	0,055

Графічний аналіз отриманих даних про підвищення розчинності дезлоратадину зображений на рисунку 2.1.

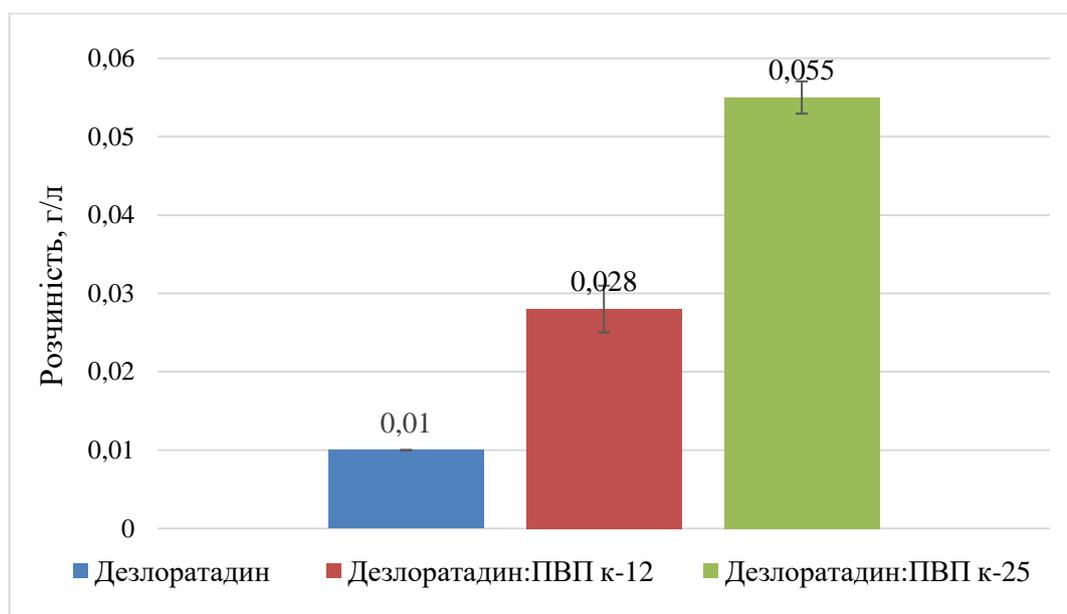


Рисунок 2.1 – Графік розчинності чистого АФІ та зразків ТДС

Встановлено, що тверда дисперсна система на основі дезлоратадину та ПВП К-25 у відсотковому співвідношенні 5:95 підвищує розчинність антигістамінного АФІ у 5,57 раза, у той час як така ж система із вмістом ПВП К-12 – лише у 2,70 раза.

Отримані результати вказують, що ПВП К-25, маючи більшу молекулярну масу ніж ПВП К-12, сприяє рівномірному вивільненню і кращій розчинності дезлоратадину більшою мірою. Однак на вихід ТДС дезлоратадину молекулярна

маса ПВП не має значного впливу, адже обидві системи характеризуються приблизно однаковим виходом у 75-80%.

Отже, молекулярна маса ПВП має вплив на ступінь підвищення розчинності дезлоратадину у складі твердих дисперсних систем, отриманих методом розпилювального сушіння. Доведено, що полімерний носій ПВП К-25 з більшою молекулярною масою порівняно з ПВП К-12 сприяє значном покращенню розчинності дезлоратадину у складі твердих дисперсних систем, отриманих розпилювальним сушінням.

2.2.2 Дослідження міжмолекулярних взаємодій дезлоратадину з полімером у ТДС методом інфрачервоної спектроскопії з Фур'є перетворенням

Перед проведенням випробувань отриманих ТДС були зняті FTIR-спектри дезлоратадину та полімеру різних молекулярних мас. Це дозволяє ідентифікувати характеристичні смуги поглинання для кожної використаної речовини. Отримані спектри аналізували, звертаючи увагу на характерні смуги поглинання, зокрема їх частоти, формі та інтенсивність, і зіставляли ці дані з відповідними структурними елементами досліджуваних речовин.

FTIR-спектри дезлоратадину, полівінілпіролідону К-12 і К-25, які мають різні молекулярні маси, представлено на рисунках 2.2-2.6.

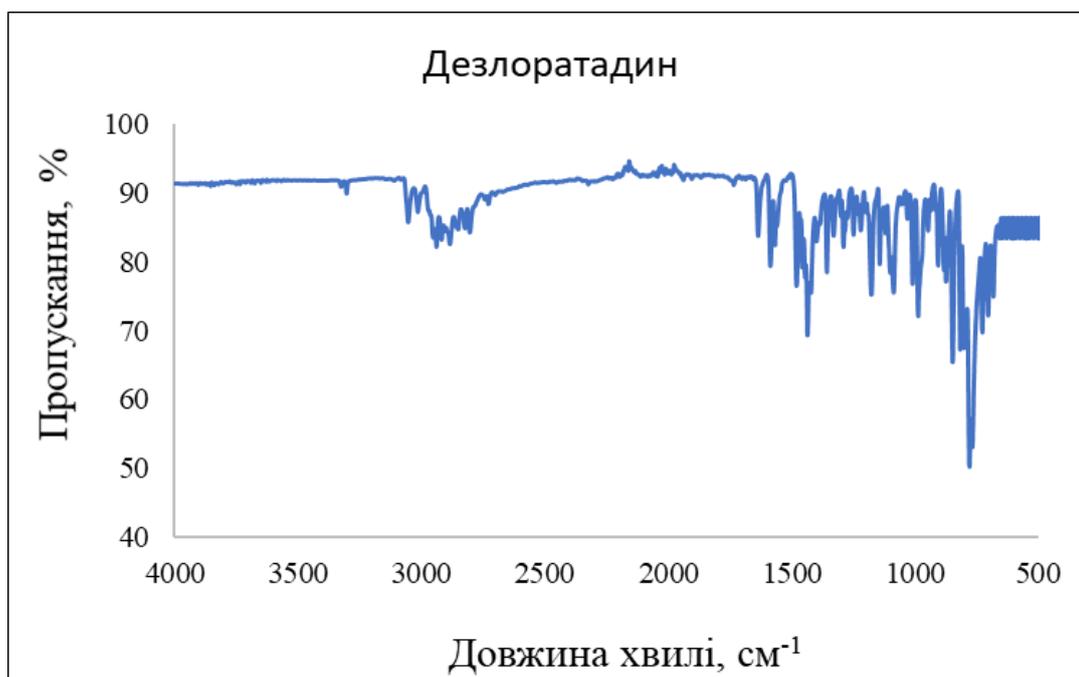


Рисунок 2.2 – FTIR-спектр дезлоратадину

*Опис FTIR-спектра дезлоратадину.* ІЧ-спектр дезлоратадину показує характерні для даного АФІ максимуми поглинання, які відповідають різним функціональним групам молекули. Перші характерні піки поглинання знаходяться у діапазоні  $3500\text{-}3000\text{ см}^{-1}$ , які відповідають валентним коливанням аміногрупи N-H і, ймовірно, ароматичним зв'язанням. На частоті при  $1600\text{-}1500\text{ см}^{-1}$  присутні смуги поглинання, які характерні для вуглецевих подвійних зв'язків C=C в ароматичному кільці. Смуги поглинання в інтервалі  $1500\text{-}1300\text{ см}^{-1}$  вказують на наявність зв'язків групи C-N. Отримані спостереження та висновки цілком узгоджуються з результатами отриманими від дослідників раніше [118].

*Опис FTIR-спектрів полівінілпіролідону.* Для обох типів ПВП при максимумі поглинання  $3500\text{ см}^{-1}$  наявний широкий пік груп -OH через високу гігроскопічність ПВП [119]. У діапазоні  $3500\text{-}2800\text{ см}^{-1}$  присутні смуги поглинання аліфатичних груп -C-H, які є типовими для вуглецевих ланцюгів у ПВП. Інтенсивний пік у діапазоні  $1650\text{-}1670\text{ см}^{-1}$  відповідає валентним коливанням карбонільних груп C=O.

Деформаційні коливання зв'язків C – H спостерігаються на частоті  $1500\text{-}1340\text{ см}^{-1}$ . Максимум коливання зв'язків C – N на  $1290\text{ см}^{-1}$  відображені смугою середньої інтенсивності у піролідіновому кільці [120].

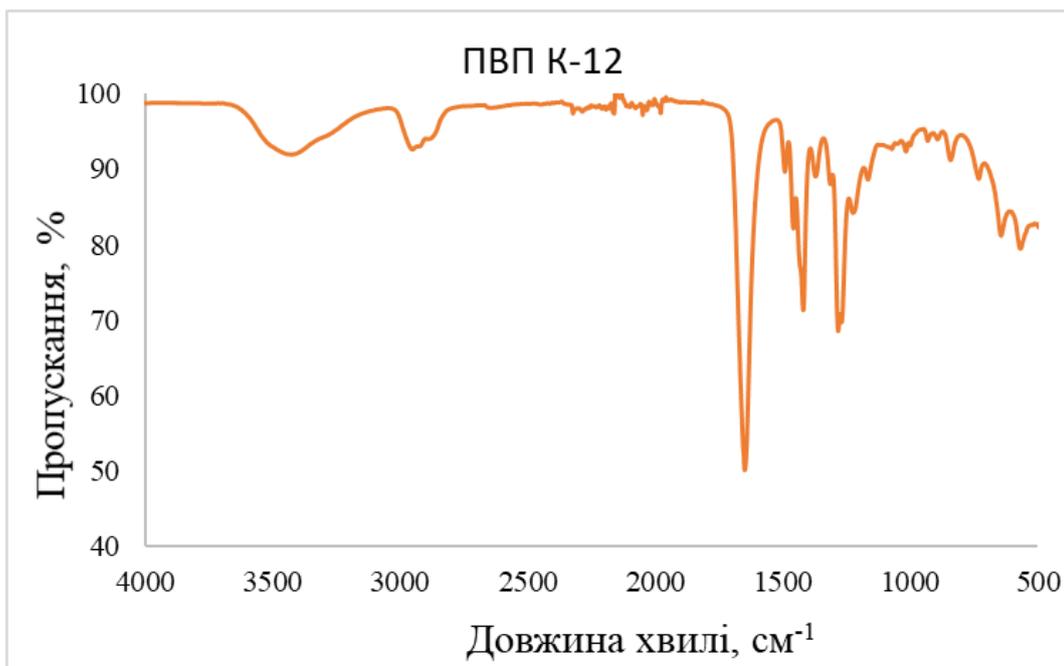


Рисунок 2.3 – FTIR-спектр ПВП К-12

На FTIR-спектрі ПВП К-25 спостерігаються інтенсивніші та ширші смуги поглинання через довші полімерні ланцюги та більшу молекулярну масу, що забезпечує сильнішу взаємодію між молекулами, ніж у ПВП К-12.

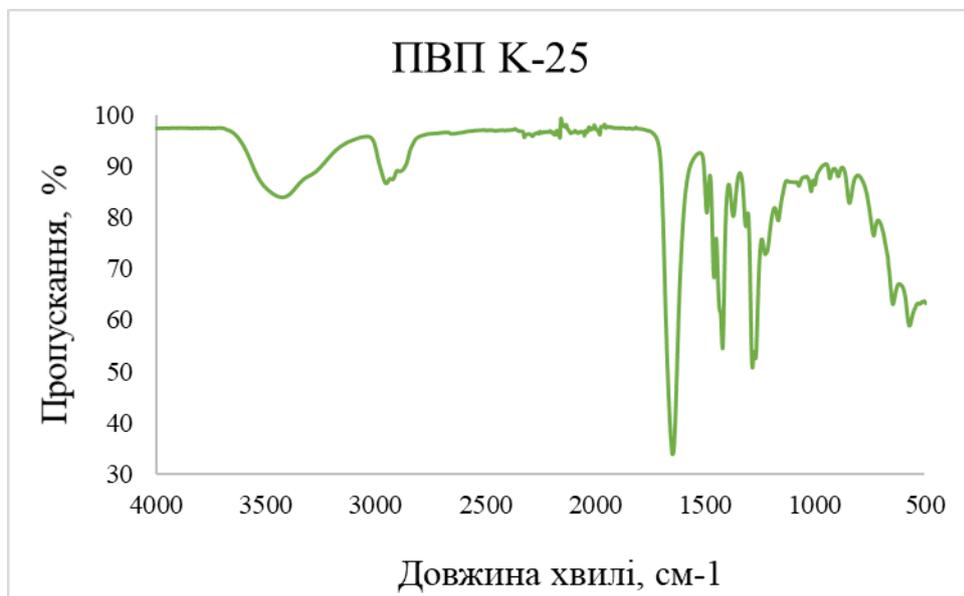


Рисунок 2.4 – FTIR-спектр ПВП К-25

*Опис FTIR-спектру ТДС (дезлоратадин : ПВП К-12).* При максимумі поглинання  $1650\text{-}1640\text{ см}^{-1}$  помітні коливання карбонільної групи, а при  $1290\text{ см}^{-1}$  коливання смуги C-N зв'язків у піроліденовому кільці.

Помітне зниження інтенсивності смуг поглинання для ароматичних C=C зв'язків на частоті 1600-1500  $\text{см}^{-1}$  і групи C-N при 1200-1300  $\text{см}^{-1}$ , які характерні для дезлоратадину. В діапазоні 3500-3200  $\text{см}^{-1}$  валентні коливання аміногрупи N-N майже не спостерігаються. Натомість виникла широка смуга поглинання на частоті 3600-3000  $\text{см}^{-1}$ , що вказує на утворення міжмолекулярних зв'язків.

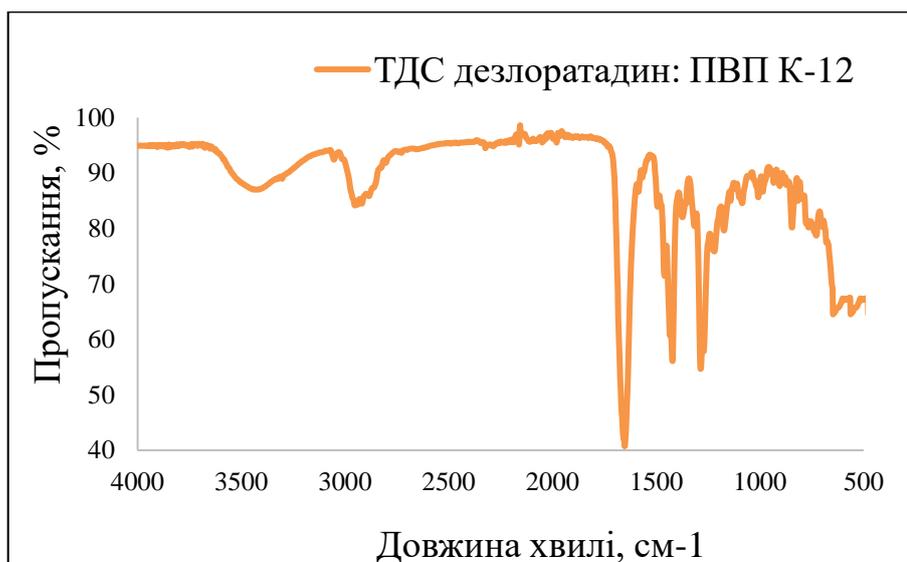


Рисунок 2.5 – FTIR-спектр отриманої ТДС (дезлоратадин:ПВП К-12)

*Опис FTIR-спектру ТДС (дезлоратадин : ПВП К-25).* При 1650  $\text{см}^{-1}$  зберігаються смуги коливання зв'язків C=O полімеру, однак їх інтенсивність більша, ніж у ТДС із ПВП К-12, що пов'язано з довшими полімерними ланцюгами ПВП К-25. На частоті 3500-3200  $\text{см}^{-1}$  смуги, характерні для аміногруп N-N кристалічного дезлоратадину практично зникають, що свідчить про можливий перехід в аморфний стан.

Як і з ПВП К-12, у спектрі спостерігається широка смуга поглинання між 3600-3000  $\text{см}^{-1}$ , що вказує на можливі взаємодії аміногруп N-N дезлоратадину з карбонільними групами C=O піролідонного кільця полімеру.

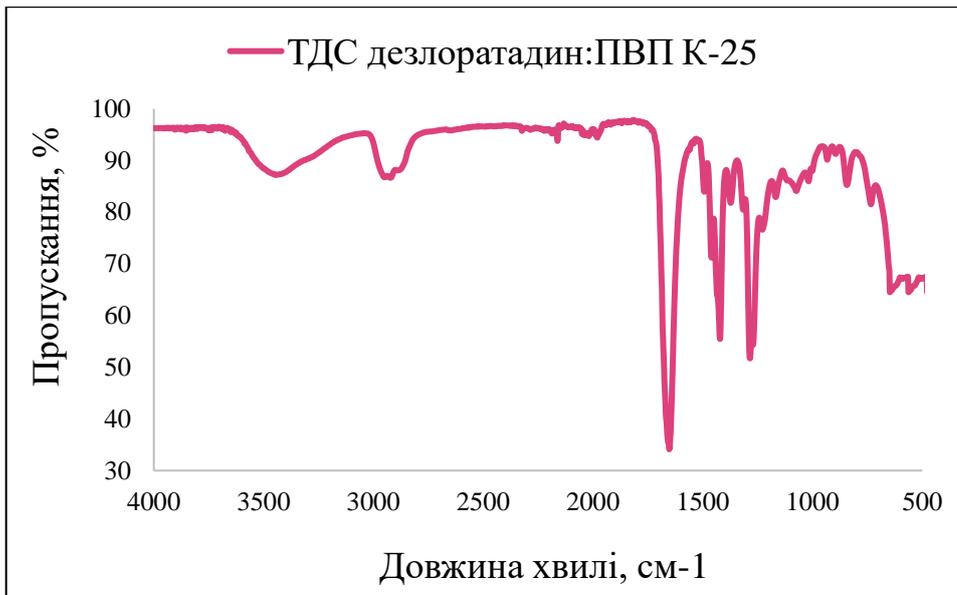


Рисунок 2.6 – FTIR-спектр отриманої ТДС (дезлоратадин:ПВП К-25)

Можливий механізм утворення водневих зв'язків спостерігається за рахунок взаємодії карбонільної групи полівінілпіролідону з гетероциклічним атомом азоту дезлоратадину. Карбонільний кисень ПВП виступає як акцептор протона, тоді як атом азоту дезлоратадину – донором. Утворені сильні водневі зв'язки здатні позитивно впливати на розчинність утвореної ТДС в різних розчинниках та запобігати утворенню кристалізації дезлоратадину.

### 2.2.3 Дослідження *in vitro* кінетики вивільнення дезлоратадину із ТДС з застосуванням тесту «Розчинення»

Результати тесту «Розчинення» двох полімерних композицій ТДС дезлоратадину у твердих желатинових капсул, отриманих методом розпилювального сушіння, порівняли з профілем вивільнення АФІ дезлоратадину в такій самій формі.

Відповідно до специфікації тесту «Розчинення» для оральних дозованих форм і за умови що випробування проводиться у належних умовах, не менше 80% діючої речовини розчиняється протягом 45 хвилин.

Результати представлені у таблиці 2.2, а значення ступеня розчинення на рисунку 2.7).

Таблиця 2.2 – Результати тесту «Розчинення» in vitro ТДС дезлоратадину двох композицій і АФІ у твердих желатинових капсулах у %

№ проби	Час відбору, хв	АФІ, %	ТДС (Дез: ПВП К-25), %	ТДС (Дезл: ПВП К-12), %
0	0	0	0	0
1	5	18	18	18
2	10	36	69	36
3	15	54	75	54
4	20	54	80	65
5	30	54	85	72
6	45	72	90	83
7	60	81	90	87
8	90	87	94	90

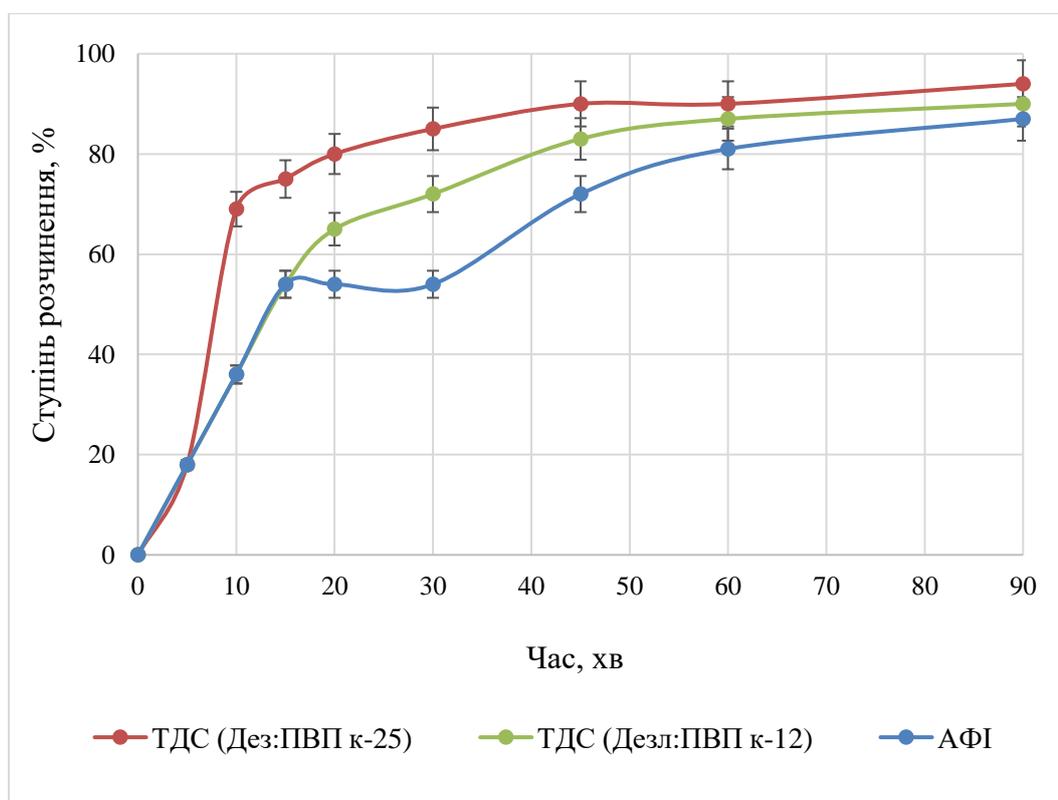


Рисунок 2.7 – Ступінь розчинення дезлоратадину, %

Результати експерименту свідчать, що тверда дисперсна система, отримана шляхом розпилювального сушіння, має більшу швидкість розчинення ніж АФІ дезлоратадину. Встановлено, максимальне значення ступеня розчинення дезлоратадину спостерігається в системі з ПВП К-25 – у 94%, а з ПВП К-12 у 90%. Тоді як чистий дезлоратадин продемонстрував ступінь розчинення не вище 87% через високу ліофільність та низьку розчинність.

ПВП К-25 та ПВП К-12 є ефективними гідрофільними носіями, які сприяють формуванню аморфної дисперсії АФІ, що значно покращує швидкість і підвищує профіль вивільнення діючої речовини. Завдяки вищій молекулярній масі ПВП К-25 покращує змочуваність частинок та ефективнішу стабілізацію аморфного стану композиції, порівняно з ПВП К-12.

## Висновки до розділу 2

Отримані результати експерименту свідчать, що ТДС з ПВП К-25 і ПВП К-12, отримані методом розпилювального сушіння, мають найвищий ступінь розчинення ніж АФІ, тому впровадження даного методу для виробництва лікарських засобів для перорального застосування у твердих дозованих формах є доцільним.

FTIR-спектроскопія, як потужний інструментальний метод аналізу хімічного складу речовин, підтвердила утворення водневих зв'язків, які позитивно вплинули на розчинність утвореної ТДС в різних розчинниках.

Композиції, що містять полівінілпіролідон різної довжини полімерного ланцюга, демонструють дуже високу швидкість розчинення препарату, порівняно з активним фармацевтичним інгредієнтом. Через 25 хвилин вся кількість дезлоратадину була розчинена. Підвищення швидкості розчинення лікарського засобу зумовлено можливим включенням кристалічного АФІ в аморфну матрицю при утворенні ТДС. Це забезпечується завдяки поверхневій адсорбції полівінілпіролідону.

## **РОЗДІЛ 3. ЕСКІЗНИЙ ПРОЄКТ ВИРОБНИЦТВА МОДЕЛЬНОЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ ТВЕРДОЇ ДИСПЕРСНОЇ СИСТЕМИ ДЕЗЛОРАТАДИНУ**

### **3.1 Обґрунтування вибору лікарської форми**

Найбільш поширеним і зручним способом доставки лікарських засобів є пероральний прийом, що сприяє розвитку різноманітних лікарських форм для цього шляху введення. Таблетки та капсули відносяться до твердих форм та широко використовуються в наш час. Серед них виділяють таблетки зі звичайним і контрольованим вивільненням, а також тверді і м'які желатинові капсули. На відміну від них, рідкі лікарські форми, такі як сиропи, суспензії та розчини зазвичай призначені для зберігання однієї дози ліків в об'ємі від 5 до 30 мл. Формулювання та дизайн таблеток або капсул розглядається як процес, завдяки якому виробник гарантує, що зазначена кількість активного фармацевтичного інгредієнту буде доставлена вчасно, з правильною швидкістю і в потрібне місце, захищаючи при цьому його хімічну цілісність. Тоді як при вживанні рідких лікарських форм пацієнт сам несе відповідальність за дозування, неточність якого може становити від 20 до 50 % [121].

За результатами проведених досліджень встановлено, що композиція твердої дисперсної системи на основі полівінілпіролідону та дезлоратадину у відсотковому співвідношенні 95:5 має високий профіль вивільнення. Пропонується виробництво пероральної лікарської форми у вигляді твердих желатинових капсул.

Капсули володіють низкою переваг. По-перше, вони ефективно маскують неприємний смак і запах діючої речовини. По-друге, порівняно з таблетками, вони потребують менше допоміжних речовин, що спрощує їх виробництво. Завдяки можливості закупівлі капсульних оболонок партіями, їх виготовлення є економічно вигідним. Їхня герметичність надійно захищає вміст від проникнення атмосферного кисню, що зберігає стабільність препарату [122]. Оболонки капсул можуть бути непрозорими (з діоксидом титану) або

кольоровими для захисту від світла. Крім того, вони є фізіологічно інертними та швидко набухають у шлунково-кишковому тракті, забезпечуючи вивільнення активної речовини.

Однак існують певні обмеження, зокрема, відомо що гігроскопічні препарати поглинають воду з оболонки капсули, що спричиняє її крихкість та робить непридатною для використання. Концентровані розчини, які потребують попереднього розведення, не підходять для капсул, оскільки у концентрованому вигляді вони можуть спричинити подразнення шлунку. Попри це, капсули залишаються ефективною формою доставки лікарських засобів, що підтверджує зручність, економічність та високий терапевтичний потенціал [123].

Розробка твердих желатинових капсул на основі дезлоратадину може стати кроком до розширення асортименту АГП в Україні. Вони поєднують такі переваги як: швидкий початок дії, точність дозування, висока сприятливість до лікування, що робить їх перспективною формою для впровадження.

### **3.2 Розробка технологічної схеми виробництва модельної фармацевтичної композиції на основі ТДС дезлоратадину**

Створення технологічної схеми надає можливість чітко продемонструвати постадійне виробництво лікарського засобу з метою упорядкування виробничого процесу на фармацевтичному підприємстві. Тому технологічна схема виробництва модельного ЛЗ у формі капсул на основі ТДС дезлоратадину представлена на рисунку 3.1.

На даній схемі відображено:

- Порядок стадій процесу із позначенням тих, які є критичними;
- вихідна сировина, проміжні продукти та матеріали;
- параметри, що контролюються в процесі виробництва.

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

1. Підготовка сировини.
2. Інкапсулювання.

3. Фасування капсул у блістери.

4. Пакування та маркування.

Критичними для процесу є стадії підготовки сировини, інкапсулювання та фасування у блістери (первинну упаковку). Важливим компонентом є ретельний контроль якості проміжної та готової продукції, що є необхідним для забезпечення випуску високоякісного препарату.

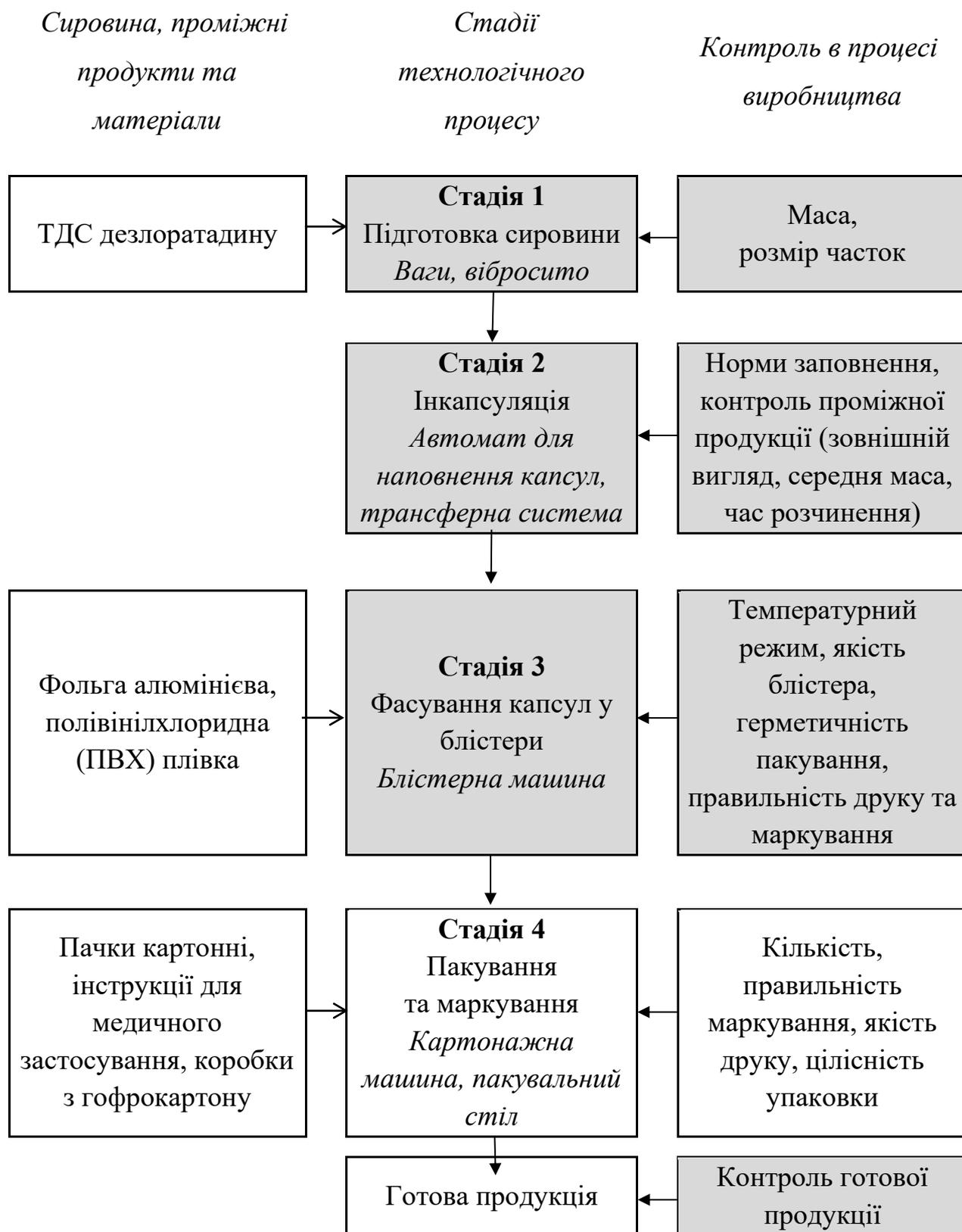


Рисунок 3.1 – Технологічна схема виробництва модельної фармацевтичної композиції засобу на основі ТДС дезлоратадину

### 3.3 Опис технологічного процесу

Перед початком виробництва розроблюваного лікарського засобу проводиться попередня підготовка приміщень, повітря, обладнання та персоналу.

Виробництво капсул проводитиметься у приміщеннях для нестерильних лікарських форм класів чистоти С та D. Дозволена кількість частинок в повітрі в оснащеному та експлуатованому стані має відповідати стандартам ISO 7 та ISO 8 залежно від класу. Для гарантування якості та безпеки модельної фармацевтичної композиції виробничий процес виробництва буде організовано відповідно до вимог належної виробничої практики (GMP) [119, 120].

Партії кожної одиниці основної та допоміжної сировини, пакувальних матеріалів зберігаються на складі та надходять у виробництво лише після проходження вхідного контролю, який здійснює відділ контролю якості на відповідність цілісності упаковки та маркування, зовнішнього вигляду, вмісту можливих домішок та вологи. Дозвіл на використання сировини і матеріалів у технологічному процесі отримують у вигляді аналітичного листу від відділу контролю якості.

Перед початком роботи, відповідно до технологічних інструкцій та правил техніки безпеки, персонал одягає індивідуальний захисний одяг.

#### Стадія 1. Підготовка сировини.

Сировина транспортується в закритих ємностях у приміщення для зважування, яке відноситься до класу чистоти D, через матеріальний шлюз. Відповідно до виробничої рецептури та попередньо складеного матеріального балансу на вагах відмірюється необхідна кількість твердої дисперсної системи дезлоратадину.

Після завершення операції аналітичні ваги ретельно очищуються для попередження можливої контамінації наступних продуктів.

Перед просіюванням сформованих наважок здійснюють підготовку вібросита VibrowestMR48 і налаштовують прилад за технологічним

регламентом. Для забезпечення ефективного розділення сировини на необхідні фракції особливу увагу приділяють правильності встановлених параметрів.

Перед початком роботи для гарантування відповідності вібросита вимогам якості і підтвердження його готовності до експлуатації у протокол серії вклеюють етикетку встановленого зразка. За допомогою пневматичної транспортної установки вивантажують просіяні порошки у ємності, щоб уникнути пилоутворення в робочій зоні.

Після завершення просіювання сировину повторно зважують для контролю фактичної маси. Ємності з відваженою та просіяною сировиною щільно закривають, наклеюють етикетку і передають на стадію інкапсуляції.

## Стадія 2. Інкапсуляція.

Процес здійснюється в приміщенні класу чистоти С на автоматі для наповнення капсул ADAPTA<sup>no</sup>-fillbypass 100.

Перед початком роботи калібрують обладнання, встановлюють на ньому необхідні параметри для контролю продукції у процесі. В бункер пристрою подачі і дозування вручну завантажують наважку ТДС дезлоратадину зі стадії 1. Тоді як у приймальний бункер завантажують вручну пусті капсули.

Сировина подається з в обертовий резервуар, після чого дозатори занурюються у нього і завдяки вакуумній системі заповнюються та утримують зазначену масу. В той же час закрита капсула розміщується і вставляється в обойми, де кришечка акуратно знімається з корпусу за допомогою вакууму і вирівнюється з нею, після чого здійснюється наповнення капсул ТДС дезлоратадину згідно з встановленими технологічними параметрами. Потім завдяки автоматизованому відбраковуванню здійснюється сортування незаповнених, недозаповнених або незакритих капсул. Якщо капсула не відповідає встановленій середній масі, то її «здуває» потік стисненого повітря у бункер для дефектних капсул.

Після цього із прийомної ємності відбираються проби для проведення тестів на зовнішній вигляд, розчинення і розпадання капсул. За умови

відповідності встановленим стандартам якості ємність з наповненими капсулами передається на наступну стадію технологічного процесу через трансферну систему TWISTER.

### Стадія 3. Фасування капсул у блістери

Фасування капсул у блістери проходить у класі чистоти С на машині. Основними матеріалами для формування блістера є плівка ПВХ та алюмінієва фольга, які проходять наступні етапи обробки. Плівка подається на нагрівальну станцію, де вона нагрівається до заздалегідь встановленої температури. За допомогою стисненого повітря формуються осередки для капсул, потім плівка охолоджується. Для точного розташування у відповідні комірки плівки капсули подаються через вібраційний жолоб і сортувальний диск.

Після заповнення плівки капсулами на барабані термозварювання за допомогою обігрівальних патронів здійснюється герметичне зварювання плівки та фольги. Такий метод гарантує надійний захист капсул від різноманітних зовнішніх факторів. Зварене полотно надходить до блоку вирубки, де з нього формуються блістери вмістом 10 капсул. Готові блістери через синхронізуючий конвеєр переміщуються на наступну стадію у картонажну машину.

### Стадія 4. Пакування та маркування

Процес пакування в картонні коробки проходить у класі чистоти D з використанням картонажної машини AC200. Машина використовує триголовий ротаційний транспортер з функцією попереднього розправлення клапанів для підготовки пачок до завантаження. Продукція, що складається з 2-х блістерів і однієї інструкції для медичного застосування, транспортується на конвеєр. У зоні вкладання продукту в пачки автоматизовано запаковуються. На закритих клапанах наносять лазером номер серії та термін придатності.

Закриті пачки транспортуються на вихідний конвеєр, який направляє їх до зони укладання на пакувальний стіл. Готова продукція вручну укладається в коробки з гофрованого картону, та після чого транспортуються у карантинну зону.

У приміщенні зберігання готової продукції співробітники відділу контролю якості проводять відбір середніх проб, які перевіряються відповідно до специфікацій і нормативів, таких як зовнішній вигляд, маркування та герметичність упаковки. Після отримання сертифікату якості модельний лікарський засіб направляється на склад готової продукції.

### **3.4 Вибір технологічного обладнання для виробництва**

Відповідно до вимог GMP було підібрано технологічне обладнання для втілення технологічного процесу модельної фармацевтичної композиції на основі твердої дисперсної системи дезлоратадину. Обране обладнання відповідає експлуатаційним і конструктивним вимогам, а також нормам техніки безпеки та промислової санітарії. Нижче подано опис та технічні характеристики ключового технологічного обладнання, залученого у процес виробництва капсул.

#### **1. Ваги PowerDeck™PFD774 (MettlerToledo,Швейцарія).**

Опис. Ваги використовують технологію POWERCELL® що дозволяє забезпечити високу точність та надійність зважування. Тензодатчики передають сигнали вагів на термінал без використання з'єднувальної коробки. Модель PFD774 виготовлена з вуглецевої сталі з фарбованим покриттям, що забезпечує стійкість від корозії та механічних пошкоджень. Міцний корпус тензодатчика оснащений вбудованим захистом від перевантаження, що гарантує стабільність показників ваги. Технічні характеристики ваг PowerDeck™ PFD774 приведені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Технічні характеристики вагів PowerDeck™ PFD774

Тип вагів	На платформі
Індикатор	Вбудований
Матеріал корпусу	вуглецева сталь синього кольору
Габарити, мм	800×78×800
Маса техніки, кг	15
Клас захисту	IP68/ IP69k
Максимальна межа зважування, кг	600
Мінімальна межа зважування, кг	0,01
Напруга живлення від мережі, В	220

## 2. Вібраційне сито VibrowestMR48 (Vibrowest Italiana, Італія)

Опис. Швидкість і характер руху матеріалу по ситовому полотну встановлюються оператором для забезпечення максимальної ефективності просіювання будь-якого продукту, що піддається просіюванню. Типовий матеріал швидко проходить через сито під час руху до периферії. Негабаритний продукт безперервно виводиться через тангенціальний вихідний отвір. У таблиці 3.2 наведені основні технічні характеристики вібраційного сита Vibrowest MR48.

Таблиця 3.2 – Технічні характеристики вібросита VibrowestMR48

Матеріал конструкції	Вуглецева сталь AISI 304
Матеріал сит	Нержавіюча сталь AISI 316
Габаритні розміри, мм	1200×204×127
Маса, кг	150
Кількість фракцій розділення	До 5
Продуктивність, кг/год	100-900
Ступінь захисту електродвигуна	IP68/ IP69k
Напруга живлення мережі, В	380

### 3. Автомат для наповнення капсул ADAPTA no-fill by pass 100 (ІМА, Італія)

Опис. Автомат для наповнення дозволяє забезпечити високу точність дозування всіх капсул на кожному етапі завдяки встановленим ваговим блокам на вході і виході. Система статистичного контролю нетто або брутто порівнює масу капсул з даними вказаними в параметрах роботи обладнання, а інтегрована система візуального контролю автоматично відбраковує неповні або пусті капсули в окремий бункер. У таблиці 3.3. наведені основні технічні характеристики автомата для наповнення капсул ADAPTA no-fill by pass 100.

Таблиця 3.3 – Технічні характеристики автомата для наповнення капсул ADAPTA no-fill by pass 100

Матеріал конструкції	Нержавіюча сталь AISI 316
Кількість капсул за годину	100 000
Кількість капсул за цикл	12
Максимальна потужність, кВт	17
Розмір капсул	5-00, D8, DB.A
Маса, кг	2 150
Аспірація	9 500 л/хв. – 3 200 мм Н <sub>2</sub> О
Витрати стислого повітря, л на хвилину	115
Вакуум, м <sup>3</sup> /год	100
Тиск вакууму, бар	6
Напруга живлення мережі, В - Гц	400 - 50

### 4. Трансферна система TWISTER (ІМА, Італія)

Опис. TWISTER - це система гравітаційного транспортування, призначена для переміщення порошків, гранул, таблеток і капсул з бункерної док-станції до переробної або пакувальної машини в пилонепроникних умовах. Трансферна система забезпечує повільне спускання продукту, мінімізуючи перемішування

порошку/гранул або пошкодження таблеток/капсул, наскільки це можливо. У таблиці 3.4 наведені основні технічні характеристики трансферної системи TWISTER.

Таблиця 3.4 – Технічні характеристики автомата трансферної системи TWISTER

Мінімальна та максимальна відстань між верхнім з'єднанням лайнера та нижнім фланцем групи розширення, мм	1 500 ÷ 3 000
Максимальна щільність продукту, кг/дм <sup>3</sup>	1
Розмір поліетиленової підводки	DN 150
Жорстка зовнішня труба	DN 200
Напруга живлення мережі	400 В - 50 Гц- 3-фазний змінний струм ( $\pm 10\%$ )
Встановлена потужність, кВт	1,0

#### 5. Блістерна машина TR200 (ІМА, Італія)

Опис. TR200 є ідеальною блістерною машиною, яка поєднує високу швидкість, надзвичайно компактну конструкцію, простоту у використанні та низькі витрати на обслуговування. Завдяки обмеженій кількості деталей і зручним операціям переналаштування на інший розмір відбувається дуже швидко. Нагрівальна станція дозволяє обробляти всі типи матеріалів від термічного до холодного формування. Формувальний блок працює на високій швидкості, щоб в оптимальних умовах сформувати попередньо нагрітий матеріал. Блоки сконструйовані з урахуванням повної доступності, що дозволяє легко та ефективно проводити технічне обслуговування. В інтерфейс інтегрована інноваційна камера технічного зору, яка виконує такі призначення як перевірка наявності продукту, контроль форми, кольору та цілісності. В цій системі легко налаштувати потрібні показники та зберегти їх для наступних партій. Всі

картонажні машини легко підключаються. У таблиці 3.5 наведені основні технічні характеристики блістерної машини TR200.

Таблиця 3.5 – Технічні характеристики блістерної машини TR200

Довжина установки, мм	4500×1200×2100
Маса, кг	2200
Максимальна площа формування, мм	265×160
Максимальна глибина формування, мм	17
Максимальна ширина плівки, мм	275
Максимальна продуктивність, блістерів/хв	350
Потужність, кВт	13,6
Напруга живлення мережі	220 Вт – 60 Гц

### 3. Картонажна машина АС200(ІМА, Італія)

Картонажна машина безперервної дії, призначена для роботи з широким спектром форматів картону, що забезпечує дбайливе завантаження продукції на високих швидкостях. Вона використовує 3-головий ротаційний транспортер з попереднім розправленням картонної коробки для максимальної швидкості та ефективності, а також клейове (або заправне) закриття клапана. Сенсорний екран забезпечує простоту використання і покрокове перемикання для легкої відтворюваності операцій. За необхідності машина може бути оснащена різними системами подачі та автоматичним завантажувачем картону (дельта-роботом або пастками) для акуратного розміщення продукту на транспортувальному конвеєрі, автоматичною зміною розміру та динамічним пересувальним пристроєм для запобігання застряганню в зоні введення продукту. У таблиці 3.6 наведені основні технічні характеристики картонної машини АС200.

Таблиця 3.6 – Технічні характеристики картонажної машини АС200

Вага, кг	1700
Габарити, мм	4000×1500×1780
Потужність, кВт	21
Робочий тиск стисненого повітря, бар	6
Діапазони розмірів коробки, мм	Максимальний: 40×120×15 Мінімальний: 300×320×85
Максимальна продуктивність, картонних упаковок/хв	200

#### 4. Пакувальний стіл (Pharmprom, Україна)

Пакувальний фармацевтичний стіл використовується у виробничих приміщеннях різного класу чистоти та призначення. Виготовлений із високоякісної нержавіючої сталі, що відповідає вимогам GMP та має ідеально гладку поверхню, що полегшує його дезінфекцію. Стіл має ергономічний дизайн за рахунок оптимальної висоти та має антиковзкі опори для зручності роботи оператора протягом тривалого часу. У таблиці 3.7 наведені основні технічні характеристики пакувального столу.

Таблиця 3.6 – Технічні характеристики пакувального столу

Матеріал	Нержавіюча сталь AISI 316/304/201/430
Габарити, мм	1900×400×900
Вага, кг	20

### 3.5 Оцінка та аналіз ризиків для якості фармацевтичної композиції

Управління ризиками для якості фармацевтичної антигістамінної композиції протягом його життєвого циклу передбачає систематичний підхід до оцінювання, контролю, інформування та регулярного перегляду потенційних ризиків, щоб забезпечити стабільність та безпечність препарату.

На кожній стадії технологічного процесу можуть виникати ризики для якості продукції. Вони дозволяють визначати небажані ситуації, прогнозувати ступінь їхньої важкості та, відповідно, обґрунтовувати підходи до управління ними.

На рисунку 3.2 представлена діаграма Ішикави, яка показує причинно-наслідковий зв'язок можливих ризиків під час процесу виробництва модельного лікарського засобу. Під час аналізу ризиків для якості та розробки технології модельної фармацевтичної композиції було враховано актуальні вимоги і рекомендації офіційних настанов МОЗ України про лікарські засоби, які спрямовані на забезпечення стабільної якості, безпеки та ефективності продукції. Зокрема, проведено ретельний аналіз нормативних документів.

Настанова з належної виробничої практики (GMP) [122] встановлює вимоги до організації виробничих процесів, контролю якості, зберігання та дистрибуції лікарських засобів. Особливий акцент зроблено на мінімізації ризиків, які можуть впливати на якість продукції, шляхом впровадження вимог GMP на кожній стадії технологічного процесу.

Настанова з управління ризиками для якості (ICHQ9) [123] пропонує систематичний підхід до виявлення, оцінювання та управління ризиками для якості лікарських засобів. Підхід дозволяє інтегрувати аналіз ризиків на кожному етапі життєвого циклу препарату з метою забезпечення стабільності згідно з високими стандартами якості.

Настанова з фармацевтичної системи якості (ICHQ10) [124] сприяє інтеграції управління якістю в усі аспекти від розробки до виробництва лікарських засобів. Особливу увагу приділяють моніторингу критичних

параметрів виробничих процесів, постійному вдосконаленню та впровадженню коригувальних дій для усунення потенційних ризиків.

Настанова з фармацевтичної розробки (ICHQ8) [125] використовує науково обґрунтовані підходи до розробки лікарських засобів, що дозволяє визначити критичні параметри процесу та створити ефективну технологічну схему.

Застосування положень зазначених вище настанов забезпечує всебічне врахування можливих ризиків для якості на всіх етапах розробки модельної фармацевтичної композиції. Проведення аналізу ризиків дозволяє виявити та мінімізувати потенційні ризики критичних точок у технологічному процесі, забезпечуючи відповідність



Рисунок 3.2 – Діаграма Ішкаріа для визначення критичних точок процесу виробництва модельного лікарського засобу

У процесі виробництва капсул з ТДС дезлоратадину існують численні фактори, які можуть впливати на якість продукції. Врахування цих факторів і їх мінімізація є критичними для забезпечення відповідності капсул встановленим вимогам.

На стадії підготовки сировини у процесі відважування важливим фактором є точність вимірювального обладнання, зокрема аналітичних ваг. Некоректна калібровка або несправність ваг може призвести до неточного дозування ТДС, що спричиняє порушення однорідності вмісту капсул і впливає на біодоступність фармацевтичної композиції. Для запобігання цього необхідно регулярно калібрувати ваги та проводити внутрішні аудити обладнання. У процесі просіювання сировини важливо враховувати технічний стан вібраційного сита. Зношені сита чи неправильно налаштована амплітуда вібрації можуть спричинити неповне просіювання або потрапляння крупних часток у готовий продукт. Це негативно може вплинути на повноту наповнення капсул. Регулярне обслуговування обладнання, візуальний контроль його стану перед початком роботи та дотримання технологічного регламенту зменшують ці ризики.

На стадії інкапсуляції неправильне налаштування капсульної машини може призвести до незаповненості капсул, порушень їхньої герметичності або невідповідності маси. Некваліфікований персонал при недотриманні технологічних регламентів, тим самим спричиняючи високий ризик контамінації, може допускатися помилок в роботі. Для запобігання цієї проблеми необхідно постійно проводити навчання персоналу відповідно до вимог GMP, а також попередньо проводити випуск пробних партій перед масштабуванням виробництва.

Стадія фасування у блістери також має свої специфічні ризики. Наприклад, несправність термозварювального барабана може спричинити порушення герметичності ПВХ-плівки та фольги, що негативно вплине на капсули. Потрапляння дрібних частинок може призвести до забруднення продукції. Регулярний технічний огляд обладнання, контроль чистоти робочої зони дозволяють уникнути ці ризики.

Некоректна робота картонажної машини на стадії пакування може спричинити такі ризики як: пошкодження пачок, некоректне вкладення інструкції, неправильне маркування або відсутність серійного номеру. Для

запобігання цим ризикам необхідно перевіряти налаштування машини та якість пакувального матеріалу.

Загальні ризики, які стосуються всього виробничого процесу, включають неправильне планування виробництва, що може призвести до перехресної контамінації потоків сировини та готової продукції. Також високим ризиком для якості може бути порушення чистоти у виробничих приміщеннях, що може створювати умови для потрапляння сторонніх часток або мікроорганізмів в фармацевтичну композицію. Для недопущення цього ризику необхідно забезпечити регулярний моніторинг чистоти приміщень, перевірку стану повітряних фільтрів та суворе дотримання персоналом гігієнічних норм.

Обладнання відіграє важливу роль у виробництві, оскільки знаходиться в безпосередньому контакті з сировиною або матеріалами, проміжною продукцією. Тому при проектуванні та експлуатації матеріал поверхонь обладнання повинен бути інертним і забезпечувати легке та ефективне прибирання для уникнення можливої контамінації продукту. Обладнання повинно регулярно перевірятись на справність та правильність результатів.

Достатня кількість кваліфікованих спеціалістів повинна бути залучена для отримання якісного лікарського засобу. Неприпустимо допускати до виконання задач недосвідчених фахівців. Персонал зобов'язаний виконувати роботу відповідно до чітко визначених обов'язків і знати принципи належної виробничої практики, щоб мінімізувати ризики для якості. Не допускається до роботи операторів, які хворіють, оскільки є високий ризик допущення помилок при виконанні задач.

Для контролю ризиків в процесі виробництва всі дії повинні бути чітко задокументовані. Вся документація регулярно переглядається для актуалізації даних, зберігається в електронному і паперовому вигляді. Це дозволяє в разі виникнення ризику реактивно відреагувати та миттєво знайти причину помилки.

### **Висновки до розділу 3**

Розроблено проєкт виробництва антигістамінної фармацевтичної композиції з підвищеною біодоступністю дезлоратадину на основі ТДС.

Обґрунтовано вибір лікарської форми, запропоновано технологічну схему виробництва з постадійним описом виробничого процесу, визначено критичні точки для якості кожної стадії. Також підібрано обладнання відповідно до вимог належної виробничої практики.

Застосована причинно-наслідкова діаграма Ішикави для аналізу та оцінки ризиків для якості виробництва розробленої фармацевтичної композиції на основі ТДС дезлоратадину.

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

Лікарські засоби на основі дезлоратадину займають важливе місце серед антигістамінних препаратів завдяки високій ефективності та мінімальним побічним ефектам при лікуванні алергічного риніту. Проте через низьку розчинність його терапевтичний потенціал є обмеженим, що робить актуальним пошук нових технологій для поліпшення біодоступності.

Аналіз наукової літератури показав, що створення твердих дисперсних систем є одним з найпродуктивніших способів для підвищення розчинності АФІ. Було розглянуто популярні підходи і визначено що найбільш придатним в лабораторних умовах та перспективних масштабування є метод розпилювального сушіння, який забезпечує простоту виконання та високу ефективність.

Доведено, що включення АФІ в полімерну матрицю відбувається за рахунок утворених водневих зв'язків методом ІЧ-спектроскопії з перетворенням Фур'є.

Досліджено вплив різної молекулярної маси полімерів на ступінь розчинення дезлоратадину з використанням тесту «Розчинення» *in vitro* та встановлено, що метод розпилювального сушіння дозволяє суттєво покращити біодоступність активного фармацевтичного інгредієнта.

Розроблено технологічну схему та описано процес виробництва лікарського засобу на основі твердої дисперсної системи дезлоратадину, для кожної стадії було підібране відповідне обладнання, яке відповідає вимогам належної виробничої практики. Проведено аналіз можливих ризиків для якості для модельного антигістамінного лікарського засобу на основі ТДС дезлоратадину.

## ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ

1. Ke, P., Hasegawa, S., Al-Obaidi, H., & Buckton, G. (2012). Investigation of preparation methods on surface/bulk structural relaxation and glass fragility of amorphous solid dispersions. *International journal of pharmaceutics*, 422(1-2), 170–178. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.10.047>
2. Cid, A. G., Simonazzi, A., Palma, S. D., & Bermúdez, J. M. (2019). Solid dispersion technology as a strategy to improve the bioavailability of poorly soluble drugs. *Therapeutic delivery*, 10(6), 363–382. <https://doi.org/10.4155/tde-2019-0007>
3. De Mohac, L. M., Raimi-Abraham, B., Caruana, R., Gaetano, G., & Licciardi, M. (2020). Multicomponent solid dispersion a new generation of solid dispersion produced by spray-drying. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 57, 101750.
4. Huang, Y., & Dai, W. G. (2014). Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. *Acta pharmaceutica Sinica. B*, 4(1), 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2013.11.001>
5. Banerjee, A., Verma, P. R., & Gore, S. (2015). Controlled porosity solubility modulated osmotic pump tablets of gliclazide. *AAPS PharmSciTech*, 16(3), 554–568. <https://doi.org/10.1208/s12249-014-0246-0>
6. Alam, M. A., Ali, R., Al-Jenoobi, F. I., & Al-Mohizea, A. M. (2012). Solid dispersions: a strategy for poorly aqueous soluble drugs and technology updates. *Expert opinion on drug delivery*, 9(11), 1419–1440. <https://doi.org/10.1517/17425247.2012.732064>
7. Bhairav, B. A., Bachhav, J. K., & Saudagar, R. B. (2016). Review on solubility enhancement techniques. *Asian Journal of Pharmaceutical Research*, 6(3), 175-180.
8. Attia, M. S., Hasan, A. A., Ghazy, F. E. S., Gomaa, E., & Attia, M. (2021). Solid dispersion as a technical solution to boost the dissolution rate and bioavailability of poorly water-soluble drugs. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 55(13), 103.

9. Bhalani, D. V., Nutan, B., Kumar, A., & Singh Chandel, A. K. (2022). Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics. *Biomedicines*, *10*(9), 2055. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092055>
10. Williams, H. D., Trevaskis, N. L., Charman, S. A., Shanker, R. M., Charman, W. N., Pouton, C. W., & Porter, C. J. (2013). Strategies to address low drug solubility in discovery and development. *Pharmacological reviews*, *65*(1), 315–499. <https://doi.org/10.1124/pr.112.005660>
11. Jain, P., Goel, A., Sharma, S., & Parmar, M. (2010). Solubility enhancement techniques with special emphasis on hydrotrophy. *International Journal of Pharma Professional's Research (IJPPR)*, *1*(1), 34-45.
12. Sareen, S., Mathew, G., & Joseph, L. (2012). Improvement in solubility of poor water-soluble drugs by solid dispersion. *International journal of pharmaceutical investigation*, *2*(1), 12–17. <https://doi.org/10.4103/2230-973X.96921>
13. Williams, H. D., Trevaskis, N. L., Charman, S. A., Shanker, R. M., Charman, W. N., Pouton, C. W., & Porter, C. J. (2013). Strategies to address low drug solubility in discovery and development. *Pharmacological reviews*, *65*(1), 315–499. <https://doi.org/10.1124/pr.112.005660>
14. Zhang, X., Xing, H., Zhao, Y., & Ma, Z. (2018). Pharmaceutical Dispersion Techniques for Dissolution and Bioavailability Enhancement of Poorly Water-Soluble Drugs. *Pharmaceutics*, *10*(3), 74. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030074>
15. Mahmood, T., Sarfraz, R. M., Ismail, A., Ali, M., & Khan, A. R. (2023). Pharmaceutical Methods for Enhancing the Dissolution of Poorly Water-Soluble Drugs. *Assay and drug development technologies*, *21*(2), 65–79. <https://doi.org/10.1089/adt.2022.119>
16. Kale, A. R., Kakade, S., & Bhosale, A. (2020). A Review on: Solubility Enhancement Techniques. *Journal of Current Pharma Research*, *10*(2), 3630-3647.
17. Leuner, C., & Dressman, J. (2000). Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *European journal of pharmaceutics and*

*biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V*, 50(1), 47–60. [https://doi.org/10.1016/s0939-6411\(00\)00076-x](https://doi.org/10.1016/s0939-6411(00)00076-x)

18. Mahmah, O., Tabbakh, R., Kelly, A., & Paradkar, A. (2014). A comparative study of the effect of spray drying and hot-melt extrusion on the properties of amorphous solid dispersions containing felodipine. *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 66(2), 275–284. <https://doi.org/10.1111/jphp.12099>

19. Bhujbal, S. V., Mitra, B., Jain, U., Gong, Y., Agrawal, A., Karki, S., Taylor, L. S., Kumar, S., & Tony Zhou, Q. (2021). Pharmaceutical amorphous solid dispersion: A review of manufacturing strategies. *Acta pharmaceutica Sinica. B*, 11(8), 2505–2536. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.05.014>

20. Tran, P., Pyo, Y. C., Kim, D. H., Lee, S. E., Kim, J. K., & Park, J. S. (2019). Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs. *Pharmaceutics*, 11(3), 132. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11030132>

21. Sareen, S., Mathew, G., & Joseph, L. (2012). Improvement in solubility of poor water-soluble drugs by solid dispersion. *International journal of pharmaceutical investigation*, 2(1), 12–17. <https://doi.org/10.4103/2230-973X.96921>

22. Patro, N. M., Sultana, A., Terao, K., Nakata, D., Jo, A., Urano, A., ... & Suresh, S. (2014). Comparison and correlation of in vitro, in vivo and in silico evaluations of alpha, beta and gamma cyclodextrin complexes of curcumin. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 78, 471-483.

23. Craig D. Q. (2002). The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers. *International journal of pharmaceutics*, 231(2), 131–144. [https://doi.org/10.1016/s0378-5173\(01\)00891-2](https://doi.org/10.1016/s0378-5173(01)00891-2)

24. Leuner, C., & Dressman, J. (2000). Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V*, 50(1), 47–60. [https://doi.org/10.1016/s0939-6411\(00\)00076-x](https://doi.org/10.1016/s0939-6411(00)00076-x)

25. Ganesan, P., Soundararajan, R., Shanmugam, U., & Ramu, V. (2015). Development, characterization and solubility enhancement of comparative dissolution

study of second generation of solid dispersions and microspheres for poorly water soluble drug. *Asian journal of pharmaceutical sciences*, 10(5), 433-441.

26. Martínez, L. M., Videa, M., López Silva, T., Castro, S., Caballero, A., Lara-Díaz, V. J., & Castorena-Torres, F. (2017). Two-phase amorphous-amorphous solid drug dispersion with enhanced stability, solubility and bioavailability resulting from ultrasonic dispersion of an immiscible system. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics: official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V*, 119, 243–252.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.06.021>

27. Sheng, G. U. O., & Liu, C. T. (2011). Phase stability in high entropy alloys: Formation of solid-solution phase or amorphous phase. *Progress in Natural Science: Materials International*, 21(6), 433-446.

28. Tekade, A. R., & Yadav, J. N. (2020). A Review on Solid Dispersion and Carriers Used Therein for Solubility Enhancement of Poorly Water Soluble Drugs. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 10(3), 359–369.  
<https://doi.org/10.34172/apb.2020.044>

29. Hallouard, F., Mehenni, L., Lahiani-Skiba, M., Anouar, Y., & Skiba, M. (2016). Solid Dispersions for Oral Administration: An Overview of the Methods for their Preparation. *Current pharmaceutical design*, 22(32), 4942–4958.  
<https://doi.org/10.2174/1381612822666160726095916>

30. Swain, R. P., Subudhi, B. B., & Ramesh, P. (2019). Effect of Solutol HS 15 in Solid Dispersions of Pioglitazone Hydrochloride: in vitro and in vivo Evaluation. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 81(2).

31. Nair, A. R., Lakshman, Y. D., Anand, V. S. K., Sree, K. S. N., Bhat, K., & Dengale, S. J. (2020). Overview of Extensively Employed Polymeric Carriers in Solid Dispersion Technology. *AAPS PharmSciTech*, 21(8), 309.  
<https://doi.org/10.1208/s12249-020-01849-z>

32. Vasoya, J. M., Desai, H. H., Gumaste, S. G., Tillotson, J., Kelemen, D., Dalrymple, D. M., & Serajuddin, A. T. M. (2019). Development of Solid Dispersion by Hot Melt Extrusion Using Mixtures of Polyoxylglycerides With Polymers as

Carriers for Increasing Dissolution Rate of a Poorly Soluble Drug Model. *Journal of pharmaceutical sciences*, 108(2), 888–896.

<https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.09.019>

33. Baghel, S., Cathcart, H., & O'Reilly, N. J. (2016). Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs. *Journal of pharmaceutical sciences*, 105(9), 2527–2544. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2015.10.008>

34. Patel, B. B., Patel, J. K., Chakraborty, S., & Shukla, D. (2015). Revealing facts behind spray dried solid dispersion technology used for solubility enhancement. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 23(4), 352–365.

<https://doi.org/10.1016/j.jsps.2013.12.013>

35. Kohli, R. (2019). Applications of supercritical carbon dioxide for removal of surface contaminants. In *Developments in surface contamination and cleaning: Applications of cleaning techniques* (pp. 209-249). Elsevier.

36. Alshehri, S., Imam, S. S., Hussain, A., Altamimi, M. A., Alruwaili, N. K., Alotaibi, F., Alanazi, A., & Shakeel, F. (2020). Potential of solid dispersions to enhance solubility, bioavailability, and therapeutic efficacy of poorly water-soluble drugs: newer formulation techniques, current marketed scenario and patents. *Drug delivery*, 27(1), 1625–1643. <https://doi.org/10.1080/10717544.2020.1846638> (Retraction published *Drug Deliv.* 2024 Dec;31(1):1. doi: 10.1080/10717544.2022.2157154)

37. Singh, H., Kaur, M., & Verma, H. (2013). Optimization and evaluation of desloratadine oral strip: an innovation in paediatric medication. *TheScientificWorldJournal*, 2013, 395681.

<https://doi.org/10.1155/2013/395681>

38. Ainurofiq, A., Mauludin, R., Mudhakhir, D., Umeda, D., Soewandhi, S. N., Putra, O. D., & Yonemochi, E. (2018). Improving mechanical properties of desloratadine via multicomponent crystal formation. *European journal of*

*pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 111, 65–72. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.09.035>

39. Richet G. (2003). La découverte de l'anaphylaxie, brève mais triomphale rencontre de deux physiologistes (1) (1902) [The discovery of anaphylaxis, a brief but triumphant encounter of two physiologists (1902)]. *Histoire des sciences médicales*, 37(4), 463–469.

40. Bergmann, K. C., & Ring, J. (Eds.). (2014). *History of allergy*. Karger Medical and Scientific Publishers.

41. Parsons, M. E., & Ganellin, C. R. (2006). Histamine and its receptors. *British journal of pharmacology*, 147 Suppl 1 (Suppl 1), S127–S135. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706440>

42. Dy, M., & Schneider, E. (2004). Histamine-cytokine connection in immunity and hematopoiesis. *Cytokine & growth factor reviews*, 15(5), 393–410. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2004.06.003>

43. Smit, M. J., Hoffmann, M., Timmerman, H., & Leurs, R. (1999). Molecular properties and signalling pathways of the histamine H1 receptor. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 29 Suppl 3, 19–28.

44. Lieberman P. (2011). The basics of histamine biology. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 106(2 Suppl), S2–S5. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2010.08.005>

45. Xie, H., & He, S. H. (2005). Roles of histamine and its receptors in allergic and inflammatory bowel diseases. *World journal of gastroenterology*, 11(19), 2851–2857. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i19.2851>

46. Zhang, P., Wan, Y., Li, H., & Lin, X. (2024). Relationship between perioperative anaphylaxis and history of allergies or allergic diseases: A systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Journal of clinical anesthesia*, 94, 111408. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2024.111408>

47. Klimek, L., Mullol, J., Ellis, A. K., Izquierdo-Domínguez, A., Hagemann, J., Casper, I., Davis, A., & Becker, S. (2024). Current Management of Allergic Rhinitis. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 12(6), 1399–1412. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.03.023>
48. Duman, N., Duman, R., & Vurmaz, A. (2023). Effects of second-generation H1-antihistamine drugs on angiogenesis in *in vivo* chick chorioallantoic membrane model. *Cutaneous and ocular toxicology*, 42(1), 8–11. <https://doi.org/10.1080/15569527.2022.2152040>
49. Chaudhari, R., Gosavi, S., Bornare, P., Sonawane, S., & Ahire, T. (2023). An Overview of Antihistamines and their Properties used for Treatment of Different Diseases. *Anti-inflammatory & anti-allergy agents in medicinal chemistry*, 22(4), 220–229. <https://doi.org/10.2174/0118715230259623231111165759>
50. Kim, J. H., Cha, H. R., Ha, E. K., Kwak, J. H., Kim, H., Shin, J., Jee, H. M., & Han, M. Y. (2023). Association between First-Generation Antihistamine Use in Children and Cardiac Arrhythmia and Ischemic Heart Disease: A Case-Crossover Study. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 16(8), 1073. <https://doi.org/10.3390/ph16081073>
51. Solomon, A., Pe'er, J., & Levi-Schaffer, F. (2001). Advances in ocular allergy: basic mechanisms, clinical patterns and new therapies. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 1(5), 477–482. <https://doi.org/10.1097/01.all.0000011063.28808.cc>
52. Hide, M., Francis, D. M., Grattan, C. E., Hakimi, J., Kochan, J. P., & Greaves, M. W. (1993). Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *The New England journal of medicine*, 328(22), 1599–1604. <https://doi.org/10.1056/NEJM199306033282204>
53. George, M., Balachandran, C., & Prabhu, S. (2008). Chronic idiopathic urticaria: comparison of clinical features with positive autologous serum skin test. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*, 74(2), 105–108. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.39690>

54. White M. V. (1990). The role of histamine in allergic diseases. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 86(4 Pt 2), 599–605. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(05\)80223-4](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(05)80223-4)
55. Falus, A., Hegyesi, H., Lázár-Molnár, E., Pócs, Z., László, V., & Darvas, Z. (2001). Paracrine and autocrine interactions in melanoma: histamine is a relevant player in local regulation. *Trends in immunology*, 22(12), 648–652. [https://doi.org/10.1016/s1471-4906\(01\)02050-6](https://doi.org/10.1016/s1471-4906(01)02050-6)
56. Jacob, E., Uthra, K. T., Gupta, S., Chitra, V., Damodharan, N., & Pazhani, G. P. (2024). An emerging antihistamine drug with multiple therapeutic benefits: Bilastine. *Pharmaceutical Sciences Asia*, 51(1).
57. Bernstein, J. A., Bernstein, J. S., Makol, R., & Ward, S. (2024). Allergic Rhinitis: A Review. *JAMA*, 331(10), 866–877. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.0530>
58. Hall-Landers, R. J., Morton-Jones, M. E., Plexico, L. W., Spray, G. J., & Sandage, M. J. (2024). First-Generation OTC Antihistamine Use and Voice Function in Individuals with Allergic Rhinitis: A Preliminary Report of Clinically Impactful Findings. *Journal of voice : official journal of the Voice Foundation*, S0892-1997(24)00184-X. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2024.06.013>
59. Kim, M. J., Kulkarni, V., Goode, M. A., & Sivesind, T. E. (2023). Exploring the interactions of antihistamine with retinoic acid receptor beta (RARβ) by molecular dynamics simulations and genome-wide meta-analysis. *Journal of molecular graphics & modelling*, 124, 108539. <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2023.108539>
60. Akimoto, H., Uesawa, Y., & Hishinuma, S. (2021). Molecular Determinants of the Kinetic Binding Properties of Antihistamines at the Histamine H<sub>1</sub> Receptors. *International journal of molecular sciences*, 22(5), 2400. <https://doi.org/10.3390/ijms22052400>
61. Bachert, C., & Maspero, J. (2011). Efficacy of second-generation antihistamines in patients with allergic rhinitis and comorbid asthma. *The Journal of*

*asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*, 48(9), 965–973.

<https://doi.org/10.3109/02770903.2011.616616>

62. Nieto, A., Nieto, M., & Mazón, Á. (2021). The clinical evidence of second-generation H1-antihistamines in the treatment of allergic rhinitis and urticaria in children over 2 years with a special focus on rupatadine. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 22(4), 511–519. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1830970>

63. Miller, D. W., Line, S., Safa, N. A., & Zhang, Y. (2021). Blood–Brain Barrier Transporters and Central Nervous System Drug Response and Toxicity. *Transporters and Drug-Metabolizing Enzymes in Drug Toxicity*, 377-412.

64. Pham, L., Baiocchi, L., Kennedy, L., Sato, K., Meadows, V., Meng, F., Huang, C. K., Kundu, D., Zhou, T., Chen, L., Alpini, G., & Francis, H. (2021). The interplay between mast cells, pineal gland, and circadian rhythm: Links between histamine, melatonin, and inflammatory mediators. *Journal of pineal research*, 70(2), e12699. <https://doi.org/10.1111/jpi.12699>

65. Kordulewska, N. K., Topa, J., Rozmus, D., & Jarmołowska, B. (2021). Effects of Osthole on Inflammatory Gene Expression and Cytokine Secretion in Histamine-Induced Inflammation in the Caco-2 Cell Line. *International journal of molecular sciences*, 22(24), 13634. <https://doi.org/10.3390/ijms222413634>

66. Giallongo, A., Parisi, G. F., Licari, A., Pulvirenti, G., Cuppari, C., Salpietro, C., Marseglia, G. L., & Leonardi, S. (2019). Novel therapeutic targets for allergic airway disease in children. *Drugs in context*, 8, 212590. <https://doi.org/10.7573/dic.212590>

67. 1. Фармакологія. Підручник для студентів медичних факультетів / І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, Л.І. Казак, І.Ф. Бєленічев, В.М. Бобирьов, І.Ю. Висоцький [та ін.]; за ред. І.С. Чекмана. – Видання 2-ге - Вінниця: Нова Книга, 2020. – 784 с.

68. Кірсанов Д. Огляд сегмента антигістамінних препаратів у I півріччі 2024 р. Щотижневик «Аптека», випуск №34 (1455) від 2 вересня 2024 року. URL: <https://www.apteka.ua/article/700717>

69. Державний реєстр лікарських засобів. –[Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/>
70. Довідник лікарських засобів Компендіум (2024). – Режим доступу: <https://compendium.com.ua/atc/>
71. Nakamura, T., Hiraoka, K., Harada, R., Matsuzawa, T., Ishikawa, Y., Funaki, Y., Yoshikawa, T., Tashiro, M., Yanai, K., & Okamura, N. (2019). Brain histamine H<sub>1</sub> receptor occupancy after oral administration of desloratadine and loratadine. *Pharmacology research & perspectives*, 7(4), e00499. <https://doi.org/10.1002/prp2.499>
72. Council of Europe: Desloratadine. In European pharmacopoeia, 10th Ed.; Deutscher Apotheker Verlag: Strasbourg, 2019, pp 2360-2361
73. Загальна інформація про дезлоратадин [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.110575.html>
74. Iesce, M. R., Lavorgna, M., Russo, C., Piscitelli, C., Passananti, M., Temussi, F., DellaGreca, M., Cermola, F., & Isidori, M. (2019). Ecotoxic effects of loratadine and its metabolic and light-induced derivatives. *Ecotoxicology and environmental safety*, 170, 664–672. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.11.116>
75. Popović, G., Čakar, M., & Agbaba, D. (2009). Acid–base equilibria and solubility of loratadine and desloratadine in water and micellar media. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 49(1), 42-47.
76. Yurtdaş-Kırımlıoğlu, G. (2022). A promising approach to design thermosensitive in situ gel based on solid dispersions of desloratadine with Kolliphor® 188 and Pluronic® F127. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 147(2), 1307-1327.
77. Bartzatt, R. (2017). Comparative analysis of antihistamines and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): properties, structure and prediction of new potential drugs. *Journal of Advances in Medical and Pharmaceutical Sciences (ISSN: 2394-1111)*, 12(3), 1.
78. Berginc, K., Sibinovska, N., Žakelj, S., Trontelj, J., & Legen, I. (2020). Biopharmaceutical classification of desloratadine - not all drugs are classified the easy

way. *Acta pharmaceutica (Zagreb, Croatia)*, 70(2), 131–144.  
<https://doi.org/10.2478/acph-2020-0006>

79. Yumibe, N., Huie, K., Chen, K. J., Snow, M., Clement, R. P., & Cayen, M. N. (1996). Identification of human liver cytochrome P450 enzymes that metabolize the nonsedating antihistamine loratadine. Formation of descarboethoxyloratadine by CYP3A4 and CYP2D6. *Biochemical pharmacology*, 51(2), 165–172.  
[https://doi.org/10.1016/0006-2952\(95\)02169-8](https://doi.org/10.1016/0006-2952(95)02169-8)

80. Affrime, M., Gupta, S., Banfield, C., & Cohen, A. (2002). A pharmacokinetic profile of desloratadine in healthy adults, including elderly. *Clinical pharmacokinetics*, 41 Suppl 1, 13–19. <https://doi.org/10.2165/00003088-200241001-00003>

81. Anthes, J. C., Gilchrest, H., Richard, C., Eckel, S., Hesk, D., West, R. E., Jr, Williams, S. M., Greenfeder, S., Billah, M., Kreutner, W., & Egan, R. E. (2002). Biochemical characterization of desloratadine, a potent antagonist of the human histamine H(1) receptor. *European journal of pharmacology*, 449(3), 229–237.  
[https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(02\)02049-6](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(02)02049-6)

82. Bakker, R. A., Wieland, K., Timmerman, H., & Leurs, R. (2000). Constitutive activity of the histamine H(1) receptor reveals inverse agonism of histamine H(1) receptor antagonists. *European journal of pharmacology*, 387(1), R5–R7. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(99\)00803-1](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(99)00803-1)

83. Simons F. E. (1999). Prospective, long-term safety evaluation of the H1-receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis. ETAC Study Group. Early Treatment of the Atopic Child. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 104(2 Pt 1), 433–440. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(99\)70389-1](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(99)70389-1)

84. Kay, G. G., & Quig, M. E. (2001). Impact of sedating antihistamines on safety and productivity. *Allergy and asthma proceedings*, 22(5), 281–283.

85. Scharf, M., & Berkowitz, D. (2007). Effects of desloratadine and alcohol coadministration on psychomotor performance. *Current medical research and opinion*, 23(2), 313–321. <https://doi.org/10.1185/030079906X167363>

86. Vuurman, E. F., Rikken, G. H., Muntjewerff, N. D., de Halleux, F., & Ramaekers, J. G. (2004). Effects of desloratadine, diphenhydramine, and placebo on driving performance and psychomotor performance measurements. *European journal of clinical pharmacology*, *60*(5), 307–313. <https://doi.org/10.1007/s00228-004-0757-9>
87. Scharf, M. B., Kay, G., Rikken, G., Danzig, M., & Staudinger, H. (2000). Desloratadine has no effect on wakefulness or psychomotor performance. *Allergy*, *55*(Suppl 63), 280.
88. Nicholson, A. N., Handford, A. D., Turner, C., & Stone, B. M. (2003). Studies on performance and sleepiness with the H1-antihistamine, desloratadine. *Aviation, space, and environmental medicine*, *74*(8), 809-815.
89. Dávila, I., del Cuvillo, A., Mullol, J., Jáuregui, I., Bartra, J., Ferrer, M., Montoro, J., Sastre, J., & Valero, A. (2013). Use of second generation H1 antihistamines in special situations. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, *23 Suppl 1*, 1–16.
90. Antonijoan, R., Coimbra, J., García-Gea, C., Puentes, M., Gich, I., Campo, C., Valiente, R., & Labeaga, L. (2017). Comparative efficacy of bilastine, desloratadine and rupatadine in the suppression of wheal and flare response induced by intradermal histamine in healthy volunteers. *Current medical research and opinion*, *33*(1), 129–136. <https://doi.org/10.1080/03007995.2016.1240665>
91. Sadowska-Woda, I., Sychta, B., Rachel, M., & Bieszczad-Bedrejcuk, E. (2010). Protective effect of desloratadine against oxidative stress in human erythrocytes in vitro. *Environmental toxicology and pharmacology*, *30*(2), 141–146. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2010.05.001>
92. Cassano, N., Raho, G., Filieri, M., D'Argento, V., Amoroso, A., Filotico, R., & Vena, G. A. (2006). Influence of desloratadine on oxidative stress markers in patients with chronic idiopathic urticaria. *International journal of dermatology*, *45*(4), 394–396. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2006.02467.x>
93. Sagdic, A., Sener, O., Bulucu, F., Karadurmus, N., Özel, H. E., Yamanel, L., Tasci, C., Naharci, I., Ocal, R., & Aydin, A. (2011). Oxidative stress status and

plasma trace elements in patients with asthma or allergic rhinitis. *Allergologia et immunopathologia*, 39(4), 200–205. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2010.07.006>

94. Li, X. L., Zhou, A. G., Zhang, L., & Chen, W. J. (2011). Antioxidant status and immune activity of glycyrrhizin in allergic rhinitis mice. *International journal of molecular sciences*, 12(2), 905–916. <https://doi.org/10.3390/ijms12020905>

95. Celik, M., Tuncer, A., Soyer, O. U., Saçkesen, C., Tanju Besler, H., & Kalayci, O. (2012). Oxidative stress in the airways of children with asthma and allergic rhinitis. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 23(6), 556–561. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2012.01294.x>

96. Akbay, E., Arbağ, H., Uyar, Y., & Oztürk, K. (2007). Alerjik rinit patofizyolojisinde oksidatif stres ve antioksidan faktörler [Oxidative stress and antioxidant factors in pathophysiology of allergic rhinitis]. *Kulak burun bogaz ihtisas dergisi : KBB = Journal of ear, nose, and throat*, 17(4), 189–196.

97. de la Cal, C., Lomniczi, A., Mohn, C. E., De Laurentiis, A., Casal, M., Chiarenza, A., Paz, D., McCann, S. M., Rettori, V., & Elverdín, J. C. (2006). Decrease in salivary secretion by radiation mediated by nitric oxide and prostaglandins. *Neuroimmunomodulation*, 13(1), 19–27. <https://doi.org/10.1159/000093194>

98. Emin, O., Hasan, A., Aysegul, D., & Rusen, D. (2012). Total antioxidant status and oxidative stress and their relationship to total IgE levels and eosinophil counts in children with allergic rhinitis. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 22(3), 188–192.

99. Sadowska-Woda, I., Bieszczad-Bedrejcuk, E., & Rachel, M. (2010). Influence of desloratadine on selected oxidative stress markers in patients between 3 and 10 years of age with allergic perennial rhinitis. *European journal of pharmacology*, 640(1-3), 197–201. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.04.060>

100. Morin-Dewaele, M., Bartier, S., Berry, F., Brillet, R., López-Molina, D. S., Nguyễn, C. T., Maille, P., Sereno, K., Nevers, Q., Softic, L., Vaugeois, J. M., Louis, B., Bequignon, E., Bruscella, P., Coste, A., Pawlotsky, J. M., Jamain, S., & Ahmed-

Belkacem, A. (2022). Desloratadine, an FDA-approved cationic amphiphilic drug, inhibits SARS-CoV-2 infection in cell culture and primary human nasal epithelial cells by blocking viral entry. *Scientific reports*, 12(1), 21053. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25399-5>

101. Lawrence, M. J., & Rees, G. D. (2000). Microemulsion-based media as novel drug delivery systems. *Advanced drug delivery reviews*, 45(1), 89-121.

102. Krause, H. J., Schwarz, A., & Rohdewald, P. (1986). Interfacial polymerization, a useful method for the preparation of polymethylcyanoacrylate nanoparticles. *Drug development and industrial pharmacy*, 12(4), 527-552.

103. Nikam, S., Chavan, M., & Sharma, P. H. (2014). Solid lipid nanoparticles: A lipid based drug delivery. *Nanotechnology*, 1(3), 5.

104. Dute, V., Mahajan, V., & Deshmukh, A. Desloratadine Microemulsion Based Solid Lipid Nanoparticles.

105. Güleç, K., & Demirel, M. (2016). Characterization and Antioxidant Activity of Quercetin/Methyl- $\beta$ -Cyclodextrin Complexes. *Current drug delivery*, 13(3), 444–451. <https://doi.org/10.2174/1567201813666151207112514>

106. Yurtdaş, G., Demirel, M., & Genç, L. (2011). Inclusion complexes of fluconazole with  $\beta$ -cyclodextrin: physicochemical characterization and in vitro evaluation of its formulation. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 70, 429-435.

107. Demirel, M., Yurtdaş, G., & Genç, L. (2011). Inclusion complexes of ketoconazole with beta-cyclodextrin: physicochemical characterization and in vitro dissolution behaviour of its vaginal suppositories. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 70, 437-445.

108. Loftsson, T., & Brewster, M. E. (1996). Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 1. Drug solubilization and stabilization. *Journal of pharmaceutical sciences*, 85(10), 1017-1025.

109. Ol'khovich, M. V., Sharapova, A. V., Perlovich, G. L., Skachilova, S. Y., & Zheltukhin, N. K. (2017). Inclusion complex of antiasthmatic compound with 2-

hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin: preparation and physicochemical properties. *Journal of Molecular Liquids*, 237, 185-192.

110. Tang, P., Ma, X., Wu, D., Li, S., Xu, K., Tang, B., & Li, H. (2016). Posaconazole/hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin host-guest system: Improving dissolution while maintaining antifungal activity. *Carbohydrate polymers*, 142, 16-23.

111. Doile, M. M., Fortunato, K. A., Schmücker, I. C., Schucko, S. K., Silva, M. A., & Rodrigues, P. O. (2008). Physicochemical properties and dissolution studies of dexamethasone acetate- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complexes produced by different methods. *AAPS PharmSciTech*, 9, 314-321.

112. Patel, H. M., Suhagia, B. N., Shah, S. A., Rathod, I. S., & Parmar, V. K. (2007). Preparation and characterization of etoricoxib-beta-cyclodextrin complexes prepared by the kneading method. *Acta pharmaceutica (Zagreb, Croatia)*, 57(3), 351–359. <https://doi.org/10.2478/v10007-007-0028-2>

113. Yurtdas Kirimlioglu, G. (2020). Host-guest inclusion complex of desloratadine with 2-(hydroxy) propyl-beta-cyclodextrin (HP-beta-CD): Preparation, binding behaviors and dissolution properties. *Journal of Research in Pharmacy*, 24(5).

114. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 2. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. — 336 с.

115. Etman, M. A., Gamal, M., Nada, A. H., & Shams-Eldeen, M. A. (2014). Formulation of desloratadine oral disintegrating tablets. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 4(11), 054-061.

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

117. Kolašinac, N., Kachrimanis, K., Djuriš, J., Homšek, I., Grujić, B., & Ibrić, S. (2013). Spray coating as a powerful technique in preparation of solid dispersions

with enhanced desloratadine dissolution rate. *Drug development and industrial pharmacy*, 39(7), 1020–1027. <https://doi.org/10.3109/03639045.2012.694890>

118. Tomar, A., Sharma, K., Chauhan, N. S., Mittal, A., & Bajaj, U. (2012). Formulation and evaluation of fast dissolving oral film of dicyclomine as potential route of buccal delivery. *International Journal of Drug Development & Research*, 4(2), 408-417.

119. Augsburger, L. L. (1990). Hard and soft gelatin capsules. *Drugs and the pharmaceutical sciences*, 40, 441-490.

120. Srividya, B., & Reddy, C. S. (2014). Capsules and it's technology: An Overview. *International Journal of Pharmaceutical Drug Analysis*, 2(9), 727-33.

121. Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів». (2012). Настанова Лікарські засоби. Технологічний процес Документація (СТ-Н МОЗУ 42-01-2003). Міністерство охорони здоров'я України.

122. Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів». (2012). Настанова Належна виробнича практика (СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020). Міністерство охорони здоров'я України.

123. Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції». (2012). Настанова Лікарські засоби Управління ризиками для якості (ICH Q9) (СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011). Міністерство охорони здоров'я України.

124. Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції». (2012). Настанова Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICHQ10) (СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011). Міністерство охорони здоров'я України.

125. Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів». (2011). Настанова Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICHQ8) (СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011). Міністерство охорони здоров'я України.