






С.Е. Стороженко¹ 
Э.Ф. Степанова² 
Е.М. Лупитько³ 

Инъекционные депо-формы гликлазида: разработка модельных составов и оценка их эффективности

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Партизана Железняка, д. 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

² Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пр-т Калинина, д. 11, г. Пятигорск, 357532, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пр-т Ильича, д. 16, г. Донецк, 283003, Российская Федерация

✉ Стороженко Сергей Евгеньевич; s.e.storozhenko@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Несмотря на обширный арсенал гипогликемических средств, выбор их лекарственных форм, особенно пролонгированного действия, остается ограниченным. В связи с этим необходима разработка инъекционных депо-форм, обеспечивающих длительное и контролируемое высвобождение действующего вещества. Ключевым этапом и одним из определяющих факторов для создания стабильной парентеральной депо-формы является изучение растворимости действующего вещества и подбор растворителя или их смеси, обеспечивающих эффективное высвобождение соединения во внешнюю среду. Гликлазид, один из самых часто назначаемых гипогликемических препаратов, доступен лишь в формах для перорального приема, ввиду чего задача создания его пролонгированной формы для парентерального введения является актуальной, решение этой задачи позволит оптимизировать терапию для широкого круга пациентов.

ЦЕЛЬ. Разработка пролонгированной депо-системы гликлазида для парентерального введения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Определение растворимости гликлазида в биосовместимых растворителях проводили по фармакопейной методике: в стандартных условиях и при нагревании. Биофармацевтические исследования *in vitro* проводили методом диализа через целлофановую мембрану. Количественное определение гликлазида в пробах диализата проводили методом УФ-спектрофотометрии ($\lambda=230$ нм). Антидиабетическую активность исследуемых объектов проводили на модели сахарного диабета, индуцированного аллоксаном, у самцов крыс линии Wistar возрастом 7–8 нед. Уровень глюкозы в крови животных контролировали с помощью глюкометра Accu-Chek® Performa Nano в течение 24 ч после однократного введения исследуемых образцов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Результаты оценки растворимости гликлазида свидетельствуют о лучшей растворимости гликлазида в диметилсульфоксиде и спирте этиловом 95%. Гликлазид практически нерастворим в полиэтиленгликоле-400, пропиленгликоле-1,2, изопропилмиристате, глицерине и мало растворим в спирте этиловом 70%. При повышении температуры растворимость гликлазида в пропиленгликоле-1,2 и полиэтиленгликоле-400 увеличивается до значений

«малорастворим». Высвобождение гликлазида из водной модели суспензии в течение 2 ч составило $15,69 \pm 0,49\%$. Определен сопоставимый антидиабетический эффект для инъекционных моделей депо-форм, приготовленных с использованием бинарных дисперсионных сред: воды для инъекций, пропиленгликоля-1,2 и диметилсульфоксида. Более выраженный гипогликемический эффект наблюдали при использовании в качестве дисперсионной среды смеси воды для инъекций и пропиленгликоля-1,2, а также смеси диметилсульфоксида и пропиленгликоля-1,2.





ВЫВОДЫ. Получены модельные составы инъекционных депо-форм гликлазида пролонгированного действия на основе бинарных систем, проведена их биофармацевтическая оценка. В результате исследования показана необходимость введения в состав суспензии органических растворителей, способных повысить высвобождение гликлазида из водной суспензии.

Ключевые слова: гликлазид; депо-формы; суспензия гликлазида; сахарный диабет, биофармацевтическая оценка; растворимость; аллоксановый диабет

Для цитирования: Стороженко С.Е., Степанова Э.Ф. Лупитко Е.М. Инъекционные депо-формы гликлазида: разработка модельных составов и оценка их эффективности. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2026;16(1):66–75. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-1-66-75>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sergey E. Storozhenko¹  
Eleonora F. Stepanova² 
Elena M. Lupitko³ 

Gliclazide Injectable Depot Forms: Development of Model Compounds and Efficacy Assessment

¹ Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

² Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Branch of the Volgograd State Medical University, 11 Kalinin Ave, Pyatigorsk 357532, Russian Federation

³ M. Gorky Donetsk State Medical University, 16 Illich Ave, Donetsk 283003, Russian Federation

 **Sergey E. Storozhenko;** s.e.storozhenko@yandex.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Despite a broad range of available hypoglycemic agents, the choice of dosage forms, particularly those with prolonged release, remains limited. This necessitates the development of injectable depot formulations for the prolonged and controlled release of an active pharmaceutical ingredient. A key milestone and one of the pivotal factors in developing a stable parenteral depot formulation is testing solubility of the active pharmaceutical ingredient and selecting a solvent / solvent mixture that ensures effective release of the compound. One of the most frequently prescribed hypoglycemic agents is gliclazide, currently only available in oral dosage forms. Therefore, the development of a prolonged-release form for parenteral administration is urgent, since it will optimize therapy for a wide range of patients.

AIM. This study aimed to develop a prolonged-release depot system of gliclazide for parenteral administration.

MATERIALS AND METHODS. Gliclazide solubility in biocompatible solvents was determined according to a pharmacopeial method (under standard conditions and when heated). *In vitro* biopharmaceutical studies were based on dialysis with a cellophane membrane. Gliclazide in dialysate samples was quantified using UV spectrophotometry ($\lambda=230$ nm). Antidiabetic effect of the test samples was determined in male Wistar rats with an alloxan-induced diabetes model. Blood glucose was measured using an Accu-Chek® Performa Nano glucometer for 24 h after a single administration of the test samples.

RESULTS. Gliclazide solubility assessment indicated better solubility in dimethyl sulfoxide and 95% ethyl alcohol. However, gliclazide was practically insoluble in polyethylene glycol-400, propylene glycol-1,2, isopropyl myristate, glycerol, and slightly soluble in 70% ethyl alcohol. When heated, gliclazide solubility in propylene glycol-1,2 and polyethylene glycol-400 increased to slightly soluble. Gliclazide release from an aqueous suspension model over 2 h was $15.69 \pm 0.49\%$. Comparable antidiabetic effect was established for injection depot models using binary dispersion media based on combinations of water for injection, propylene glycol-1,2, and dimethyl sulfoxide. A more pronounced hypoglycemic effect was observed when using water for injection : propylene glycol-1,2 and dimethyl sulfoxide : propylene glycol-1,2 as a dispersion medium.

CONCLUSIONS. Model compounds have been obtained for gliclazide prolonged-release injectable depot forms based on the binary media, with a subsequent biopharmaceutical assessment. The findings necessitate the use of organic solvents in the suspension that would improve gliclazide release from the aqueous suspension.

Keywords: gliclazide; depot forms; gliclazide suspension; diabetes mellitus, biopharmaceutical assessment; solubility; alloxan-induced diabetes

For citation: Storozhenko S.E., Stepanova E.F., Lupitko E.M. Gliclazide injectable depot forms: Development of model compounds and efficacy assessment. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2026;16(1):66–75. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-1-66-75>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – одно из наиболее широко распространенных хронических заболеваний, частота которого с каждым годом неуклонно растет. По данным Международной диабетической федерации, число пациентов в возрасте 20–79 лет с установленным диагнозом СД составляет около 537 млн [1]. По прогнозам, к 2030 г. их количество составит 643 млн, к 2045 – 783 млн. В России за 15 лет количество пациентов с СД увеличилось почти втрое, с 2 до 5,5 млн человек; подавляющее большинство из них – взрослые с СД 2 типа (5,1 млн) [2]. СД представляет собой социально значимое заболевание, сопровождающееся высоким риском смерти от осложнений и ведущее к ранней инвалидизации. Стратегия терапии СД требует комплексного подхода, и в первую очередь – контроля уровня глюкозы в крови [3, 4].

Для коррекции гликемии при СД 2 типа используются препараты, относящиеся к 9 фармакотерапевтическим группам. В группе синтетических гипогликемических препаратов насчитывается 28 международных непатентованных наименований, однако в клинической практике большая часть назначений приходится на глибенкламид, метформин и гликлазид [5, 6].

Гликлазид – противодиабетический препарат сульфонилмочевины второго поколения. Механизм гипогликемического действия гликлазида заключается в увеличении секреции инсулина, опосредованном активацией рецепторов

глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1Р). В рамках длительной монотерапии СД 2 типа гликлазид получают 26–30% пациентов старшей возрастной группы, а также 74% всех пациентов, получающих комбинированную терапию [8].

Несмотря на большое количество гипогликемических препаратов, представленных на фармацевтическом рынке Российской Федерации, разнообразие лекарственных форм (ЛФ) ограничено таблетками и растворами для подкожного введения (агонисты ГПП-1Р). Существование зарегистрированной пероральной пролонгированной формы гликлазида указывает на соответствующие биофармацевтические свойства субстанции, что делает разработку ее инъекционной пролонгированной ЛФ обоснованной и актуальной задачей.

Разработка пролонгированных форм, в том числе инъекционных, является одной из ключевых задач фармацевтической разработки, поскольку такие препараты обеспечивают комплаенс терапии. Имплантируемые инъекционные депосистемы имеют ряд преимуществ: обеспечивают контролируемое и непрерывное высвобождение лекарственных средств в течение длительного периода (от нескольких дней до нескольких недель/месяцев) без необходимости повторного введения [9].

Перечень существующих депо-систем включает такие виды, как: системы на масляной основе

(растворы, суспензии); водные растворы и суспензии; полимерные микросферы; гелевые имплантаты, формирующиеся *in situ*; имплантаты. Тип депо-систем во многом определяется физико-химическими и биофармацевтическими свойствами активной фармацевтической субстанции [10–12].

Цель работы – разработка пролонгированной депо-системы гликлазида для парентерального введения. Задачи состояли в исследовании растворимости гликлазида в различных растворителях и их смесях с водой; биофармацевтической оценке высвобождения гликлазида *in vitro*; оценке гипогликемической активности суспензии гликлазида на модели аллоксан-индуцированного диабета.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы и реактивы

Модели суспензионных систем для инъекционной доставки были получены на основе гликлазида (Ningbo Double Sun Pharmaceutica Co. Ltd., Китай, серия 30222017, срок годности 03.2026).

Растворимость гликлазида оценивалась в следующих органических растворителях: пропиленгликоль-1,2 (ПГ-1,2) (х.ч., ГК «ЭКОС-1»), полиэтиленгликоль-400 (ПЭГ-400) (Acros Organics), диметилсульфоксид (ДМСО) (х.ч., ООО ТД «ХИММЕД»), изопропилмиристан (ИПМ) (96%, Acros Organics), глицерин (Гл) (ч.д.а., ГК «ЭКОС-1»), спирт этиловый 95%¹, а также в воде очищенной² (ВО) и воде для инъекций³ (ВИ).

Лабораторные животные

Исследование специфической активности полученных суспензий гликлазида при инъекционном введении проводили на 50 самцах крыс линии Wistar массой 190±10 г, возрастом 7–8 нед. с аллоксановым диабетом [14, 15]. Животные были получены из УНУ «Центр генетических ресурсов лабораторных животных (ЦГР)» ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск.

Эксперимент одобрен биоэтической комиссией по работе с животными при локальном этическом комитете ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, протокол № 4 от 29.11.2024. Содержание животных и уход за ними осуществляли согласно Директиве № 2010/63/ЕС Европейского парламента и Совета Европейского союза «О защите

животных, используемых для научных целей» и ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики».

Методы

Оценка растворимости гликлазида. Для получения ЛФ для парентерального введения в составе комплексных растворителей могут использоваться органические растворители⁴. Оценка растворимости гликлазида проводилась в ПГ-1,2, ПЭГ-400, ДМСО, ИПМ, Гл, спирте этиловом 95%, а также их бинарных смесях с ВО с целью получения модельных суспензионных депо-форм. Определение растворимости в выбранных органических растворителях и бинарных смесях проводили согласно фармакопейной методике⁵ в 6 параллельных испытаниях. Зависимость растворимости гликлазида от температуры в выбранных растворителях и бинарных смесях определяли при нагревании (40–100 °С). Гликлазид считали растворившимся, если в растворе при наблюдении в проходящем свете не обнаруживаются частицы вещества, и частично растворившимся, если смесь содержала растворенный и нерастворенный компоненты.

Биофармацевтические исследования *in vitro*.

Суспензию гликлазида в ВИ и выбранных органических растворителях получали в асептических условиях методом диспергирования при 4000 об./мин в лабораторном гомогенизаторе ULAB US-4025D (ULAB, Китай).

Биофармацевтические исследования *in vitro* проводили методом диализа по Кривчинскому через целлофановую мембрану марки «Купрофан» [13]. Навеску модельной водной суспензии (1,0 г), содержащей 0,06 г гликлазида, помещали на целлофановую мембрану диализатора, погружали на глубину 0,5 мм в диализную среду (250 мл спирта этилового 70%) и выдерживали в термостате при температуре 37±1 °С. Пробы диализатов отбирали по 3 мл через 15, 30, 45, 60, 90, 120 мин и далее (с интервалом 60 мин) до выхода на кинетическое плато. Объем отобранной пробы восполняли равнозначным объемом диализной среды (37 °С). Оптическую плотность отобранных проб определяли на спектрофотометре Helios Omega (Thermo Fisher Scientific, США) в кварцевой кювете толщиной 10 мм при длине волны λ=230 нм.

¹ ФС.2.1.0036 Спирт этиловый 95%, 96%. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

² ФС.2.2.0020 Вода очищенная. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

³ ФС.2.2.0019 Вода для инъекций. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁴ ОФС.1.2.1.0005 Растворимость. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁵ Там же.

Степень высвобождения (%) гликлазида (X) в диализную среду рассчитывали по формуле (1).

$$X = \frac{A_x \times M \times 2}{A_0 \times 0,06}, \quad (1)$$

где A_x – оптическая плотность исследуемого раствора; A_0 – оптическая плотность раствора образца сравнения (ОС) гликлазида; M – масса стандартного образца гликлазида, г; 0,06 – масса гликлазида в модельной суспензии, г.

Для приготовления ОС раствора гликлазида к точной навеске субстанции гликлазида (0,03 г) добавляли 200 мл спирта этилового 70% и растворяли, тщательно перемешивая в течение 20 мин, помещали в мерную колбу вместимостью 250 мл, доводили до метки спиртом этиловым 70% и снова перемешивали. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещали 3 мл полученного раствора, доводили до метки спиртом этиловым 70%, перемешивали. Оптическую плотность полученного ОС измеряли при $\lambda=230$ нм.

Получение модели аллоксан-индуцированного сахарного диабета. СД индуцировали последовательным внутрибрюшинным введением крысам 5% раствора никотинамида в дозе 230 мг/кг и 5% раствора аллоксана⁶ в дозе 150 мг/кг [14, 15], исходная концентрация глюкозы в крови животных составляла $7,2 \pm 0,8$ ммоль/л.

Оценка гипогликемической активности суспензии гликлазида. Для определения антидиабетической активности на модели аллоксанового СД были подготовлены экспериментальные образцы суспензии гликлазида в ВИ, смеси ВИ с ПГ-1,2 (в объемном соотношении 1 к 1), и ДМСО:ПГ-1,2 (1:1). Разовая доза гликлазида выбрана с учетом рекомендованных доз для перорального приема (60 мг) с учетом межвидового коэффициента пересчета (6,5)⁷ и массы животных. В качестве препарата сравнения использовались эквивалентные дозы субстанции гликлазида внутрижелудочно.

Методом парных аналогов⁸ животных с уровнем гликемии более 20 ммоль/л разделили на 3 экспериментальные группы, группу сравнения и контрольную группу (по 7 животных в каждой группе). Дополнительно была сформирована группа из 7 интактных животных для мониторинга физиологического уровня гликемии.

⁶ Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012.

⁷ Там же.

⁸ Там же.

Модельные суспензии, препарат сравнения и плацебо вводили животным согласно дизайну:

- группа 1 (7 животных с СД) – однократное подкожное введение суспензии гликлазида в ВИ;
- группа 2 (7 животных с СД) – однократное подкожное введение суспензии гликлазида в смеси ВИ с ПГ-1,2;
- группа 3 (7 животных с СД) – однократное подкожное введение суспензии гликлазида в смеси ДМСО:ПГ-1,2;
- группа 4 (7 животных с СД) – группа сравнения; однократное внутрижелудочное введение субстанции гликлазида в ВИ;
- группа 5 (7 животных с СД) – контрольная группа, однократное подкожное введение ВИ;
- группа 6 (7 животных) – интактная группа.

Уровень глюкозы в крови экспериментальных животных измеряли с помощью глюкометра Accu-Chek® Performa Nano (Roche Diagnostics, Швейцария) через 2, 4, 6, 8, 10, 12 и 24 ч после однократного введения исследуемых модельных суспензий.

Статистические методы. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel (2016), методами описательной статистики с использованием *T*-критерия Уилкоксона (с выбранным уровнем значимости (*p*) меньше 0,05) и *T*-критерия Стьюдента ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка растворимости гликлазида в органических растворителях и их смесях с водой

Гликлазид характеризуется плохой растворимостью в воде, но легко проходит через биологические мембраны и относится к соединениям II класса согласно биофармацевтической классификации [16]. Низкая скорость растворения и слабая смачиваемость гликлазида водой приводит к снижению скорости его абсорбции при пероральном приеме и приводит к значительной внутри- и межиндивидуальной вариабельности фармакокинетических параметров [17]. Фармакокинетические параметры являются ключевыми для разработки лекарственной формы и напрямую зависят от растворимости действующего вещества.

Растворимость гликлазида зависит от полярности растворителя и температуры среды, некоторый вклад вносят такие факторы, как вязкость,

стерические эффекты, межмолекулярные взаимодействия и способность растворителя образовывать водородные связи [18, 19]. По данным исследования S. Yu с соавт. [18], растворимость гликлазида в спиртах при нагревании повышается в следующем порядке: метанол > этанол > *n*-пропанол > *n*-бутанол > изобутанол > изо-пропанол. В исследовании Z. Wang и соавт. [19] растворимость гликлазида снижается в ряду: N,N-диметилацетамид > ДМСО > 1,2-дихлорэтан > 1,4-диоксан > 2-бутанон, 2-метоксиэтанол > *n*-пропилацетат > *n*-бутилацетат > пентилацетат > изопропилацетат.

Гликлазид легко растворим в ДМСО и мало растворим в спирте этиловом 95%. В стандартных условиях гликлазид практически нерастворим в ПЭГ-400, ПГ-1,2, ИПМ, Гл (табл. 1). Растворимость гликлазида при повышении температуры улучшается в ПГ-1,2 и ПЭГ-400, что можно объяснить снижением вязкости растворителей при нагревании и интенсификацией диффузии (табл. 1). При этом в растворах, охлажденных до температуры 25 °С (что соответ-

ствует условиям испытания «Растворимость»), выпадение осадка гликлазида не наблюдалось.

Результаты проведенного исследования S. Yu с соавт. [20] показывают положительную корреляцию между повышением растворимости гликлазида в бинарных растворителях с повышением температуры и увеличением мольной доли неполярного растворителя в бинарных смесях. Соотношение растворителей в бинарных смесях (1:1) было выбрано на основании ранее проведенных исследований. Показано, что бинарные смеси в соотношении компонентов 1:1 обладают лучшими фармакокинетическими параметрами при пероральном введении [21].

Среди бинарных растворителей наилучшие результаты получены для ПГ-1,2:ДМСО. В бинарных смесях ПГ-1,2, ПЭГ-400 и ДМСО с ВО растворимость гликлазида повышалась по сравнению с ВО (количество осадка уменьшалось) и оставалась неизменной при 25 °С. В смесях Гл и ВО осадок сохранялся вследствие плохой смачиваемости частиц; в других бинарных растворителях происходило оседание частиц.

Таблица 1. Растворимость гликлазида в различных растворителях и их бинарных смесях (n=6)

Table 1. Results of gliclazide solubility test for various solvents and their binary compounds (n=6)

Растворитель Solvent	Т, °С ± 0,5°С							Степень растворимости Degree of solubility
	40	50	60	70	80	90	100	
Пропиленгликоль-1,2 <i>Propylene glycol-1,2</i>	-	-	-	+	×	×	×	Мало растворим <i>Slightly soluble</i>
Полиэтиленгликоль-400 <i>Polyethylene glycol-400</i>	-	-	+	×	×	×	×	Мало растворим <i>Slightly soluble</i>
Изопропилмиристат <i>Isopropyl myristate</i>	-	-	-	-	-	-	-	Практически нерастворим <i>Practically insoluble</i>
Глицерин <i>Glycerol</i>	-	-	-	-	-	-	-	Практически нерастворим <i>Practically insoluble</i>
Вода очищенная <i>Purified water</i>	-	-	-	-	-	-	-	Практически нерастворим <i>Practically insoluble</i>
Вода очищенная : пропиленгликоль-1,2 (1:1) <i>Purified water : propylene glycol-1,2 (1:1)</i>	-	-	-	±	±	±	±	Практически нерастворим <i>Practically insoluble</i>
Вода очищенная : полиэтиленгликоль-400 (1:1) <i>Purified water : polyethylene glycol-400 (1:1)</i>	-	-	±	±	±	±	±	Практически нерастворим <i>Practically insoluble</i>
Вода очищенная : ДМСО (1:1) <i>Purified water : DMSO (1:1)</i>	±	±	±	±	±	±	±	Практически нерастворим <i>Practically insoluble</i>
Вода очищенная : глицерин (1:1) <i>Purified water : Glycerol (1:1)</i>	-	-	-	-	-	-	-	Практически нерастворим <i>Practically insoluble</i>
Пропиленгликоль-1,2 : ДМСО (1:1) <i>Propylene glycol-1,2 : DMSO (1:1)</i>	-	+	×	×	×	×	×	Умеренно растворим <i>Moderately soluble</i>

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Примечание. «+» – образец растворился; «-» – образец не растворился; «±» – частичное растворение образца; «×» – испытание не проводили. ДМСО – диметилсульфоксид. n – число параллельных проб.

Note. +, sample dissolved; -, sample not dissolved; ±, sample partially dissolved; ×, no further testing performed; DMSO, dimethyl sulfoxide; n, number of replicates.

Полученные результаты растворимости гликлазида как в моно-, так и в бинарных растворителях соответствуют широкому диапазону объемных единиц растворителя (1:100; 1:1000). Такие показатели растворимости не позволяют получить гомогенную жидкую дисперсную форму для парентерального введения, учитывая стандартный объем подкожной инъекции (1–5 мл)⁹ и терапевтическую дозу препарата (30–120 мг)¹⁰, на основании чего для проведения дальнейшего исследования была выбрана лекарственная форма «суспензия».

Высвобождение гликлазида из модельных депо-форм *in vitro*

Для оценки эффективности высвобождения гликлазида из выбранной ЛФ были проведены биофармацевтические исследования *in vitro* кинетики диффузного высвобождения гликлазида из суспензии через полупроницаемую мембрану. Результаты представлены в таблице 2.

Максимальное значение высвобождения гликлазида из водной суспензии установлено через 2 ч от начала эксперимента – 15,69±0,49%. Спустя 3 ч статистически значимое изменение концентрации гликлазида в диализной среде не наблюдалось ($p>0,05$). При проведении диализа наблюдалось всплытие частиц гликлазида и, как следствие, низкий контакт с поверхностью диализной мембраны.

Таким образом, прототипом для разработки инъекционной депо-формы гликлазида может являться суспензия на основе смесей органических растворителей (в качестве соразривителей и сурфактантов) и ВИ.

Исследование антидиабетической активности *in vivo*

Зависимость антидиабетической активности модельных суспензий гликлазида от дисперсионной среды представлена на рисунке 1.

Средние значения уровня гликемии у животных с аллоксановым СД варьировались в диапазоне 21,4–22,5 ммоль/л; концентрация глюкозы в крови интактных животных составляла 7,2±0,7 ммоль/л. Уровень гликемии в контрольной группе животных был более 20 ммоль/л на протяжении всего эксперимента. Снижение концентрации глюкозы в крови наблюдалось через 2 ч после введения исследуемых суспензий ($p<0,05$).

Максимальное уменьшение концентрации глюкозы в крови животных в группе 1 (ВИ) составило 11,1±0,6 ммоль/л, что на 48,6% меньше, чем у животных контрольной группы ($p<0,05$). При этом снижение концентрации глюкозы в крови животных группы 1 до уровня гликемии интактных животных не отмечено.

Более выраженное снижение концентрации глюкозы наблюдали в крови животных группы 2 (ВИ:ПГ-1,2) и группы 3 (ДМСО:ПГ-1,2), получавших образцы суспензионной формы гликлазида на основе бинарных дисперсных сред; значимое снижение концентрации глюкозы отмечали в течение первых 12 ч ($p<0,05$). Через 8 ч после введения модельной суспензии гликлазида на основе ВИ:ПГ-1,2 уровень гликемии составлял 7,9±0,6 ммоль/л, что сопоставимо с физиологическим уровнем гликемии интактных животных (7,3±0,8 ммоль/л). Эффект сохранялся в течение следующих 4 ч. Максимальный гипогликемический эффект у животных группы 2 наблюдался через 10 ч (6,7±0,7 ммоль/л) от начала эксперимента, что на 69% меньше, чем у животных контрольной группы ($p<0,05$).

Введение суспензии гликлазида на основе ДМСО:ПГ-1,2 приводило к снижению концентрации глюкозы в крови в течение первых 8 ч ($p<0,05$), значения гликемии, сопоставимые

Таблица 2. Результаты биофармацевтического исследования высвобождения модели водной суспензии гликлазида (n=6)

Table 2. Biopharmaceutical release test from the model aqueous suspension of gliclazide (n=6)

Время, мин Time, min	Степень высвобождения, % (M±SD) Degree of release, % (M±SD)
15	8,82±0,21
30	9,6±0,44
45	12,39±0,22
60	12,82±0,33
90	13,77±0,28
120	15,69±0,49
180	15,41±0,56*

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Примечание. n – число параллельных проб. * значения, не имеющие статистической значимости на основании внутригруппового анализа ($p>0,05$)

Note. n, number of replicates. * values that are not statistically significant based on intragroup analysis ($p>0.05$)

⁹ ГОСТ Р 52623.4–2015. Технологии выполнения простых медицинских услуг инвазивных вмешательств.

¹⁰ <https://grls.minzdrav.gov.ru/GRLS.aspx?isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&Mnn-R=%d0%93%d0%bb%d0%b8%d0%ba%d0%bb%d0%b0%d0%b7%d0%b8%d0%b4&pageNum=1&token=76950146-79ff-45b7-b604-f0a15ff56d8f>

Инъекционные депо-формы гликлазида: разработка модельных составов и оценка их эффективности

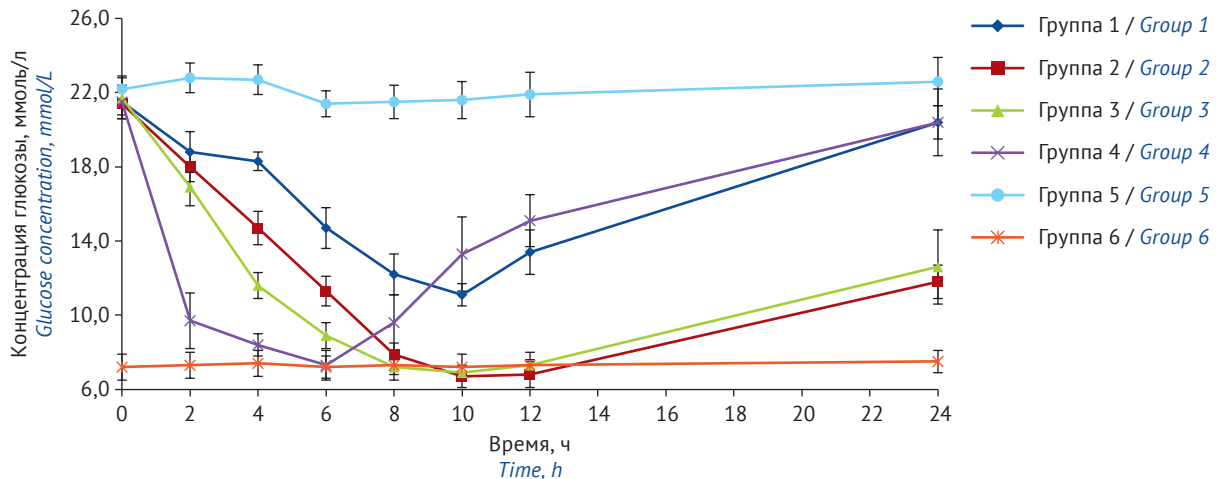


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Гликемический профиль самцов крыс на фоне однократного введения модельных суспензий гликлазида в дозировке 60 мг/кг (результаты представлены как среднее значение ± стандартное отклонение)

Fig. 1. Glycemic profile of male rats after a single administration of model gliclazide suspensions at a dosage of 60 mg/kg (results are presented as mean ± standard deviation)

Примечание. группа 1 – суспензия гликлазида в воде для инъекций; группа 2 – суспензия гликлазида в смеси «вода для инъекций : пропиленгликоль-1,2»; группа 3 – суспензия гликлазида в смеси «диметилсульфоксид : пропиленгликоль-1,2»; группа 4 – группа сравнения; группа 5 – контрольная группа; группа 6 – интактная группа.

Note. Group 1, gliclazide suspended in water for injections (VI); Group 2, gliclazide suspended in water for injections : propylene glycol-1,2 compound (VI:Pg); Group 3, gliclazide suspended in dimethyl sulphoxide : propylene glycol-1,2 compound (DMSO:Pg); Group 4, comparator group (GI); Group 5, control group (KGr); Group 6, intact group (IGr).

с физиологическими, отмечали через 8 ч ($7,2 \pm 0,4$ ммоль/л) после введения препарата; физиологическая концентрация сохранялась в течение следующих 4 ч. Максимальное снижение уровня глюкозы регистрировалось спустя 10 ч от начала эксперимента и составляло $6,9 \pm 0,3$ ммоль/л, что на 68% меньше таковой у животных контрольной группы 5 ($p < 0,05$).

Концентрация глюкозы через 24 ч в группах 2 и 3 была ниже на 47,8 и 44,2% ($11,8 \pm 0,9$ и $12,6 \pm 2,0$ ммоль/л соответственно) относительно контрольной ($22,6 \pm 1,3$ ммоль/л); результаты были статистически значимыми ($p < 0,05$). У животных группы 1 через 24 ч после начала эксперимента наблюдали уровень гликемии, сопоставимый с таковым для контрольной группы.

У животных группы сравнения, получавших препарат внутривенно, через 6 ч от начала эксперимента регистрировали пиковый уровень снижения концентрации глюкозы ($7,3 \pm 0,8$ ммоль/л), что сопоставимо с физиологическими значениями у интактных животных; значения гликемии были на 65,9% ниже, чем у животных контрольной группы ($p < 0,05$). Этот гипогликемический эффект наблюдался непродолжительно; через 8 ч от начала эксперимента было выявлено значимое повышение

концентрации глюкозы в крови животных на 24% ($p < 0,05$). Спустя 24 ч тенденция сохранялась; концентрация глюкозы была сопоставима с таковой у животных контрольной группы. Межгрупповой сравнительный анализ данных антидиабетической активности суспензионных депо-моделей гликлазида с учетом дисперсионных сред представлен в таблице 3.

Таким образом, суспензии гликлазида в бинарных растворителях проявляют большую антидиабетическую активность по сравнению с водной суспензией, что подтверждается статистически значимыми различиями через 2 и 4 ч от начала эксперимента в соответствующих группах животных; такая лекарственная форма способствует более длительному поддержанию физиологического уровня гликемии. Среди бинарных растворителей комбинация ПГ-1,2 и ДМСО вызывают наиболее выраженное снижение концентрации уровня глюкозы в крови, а наименьшая гипогликемическая активность гликлазида была показана в группе 1. Физиологический уровень гликемии в группах 2 и 3 был выявлен спустя 8 ч после начала эксперимента.

Через 24 ч после введения исследуемых суспензий концентрация глюкозы у животных групп 2 и 3 не имела статистически значимых различий ($p > 0,05$), но при этом была значимо ниже

Таблица 3. Сравнительная оценка средних значений концентрации глюкозы в крови самцов крыс после однократного подкожного и перорального введения модельных суспензий гликлазида

Table 3. Comparative assessment of the mean blood glucose concentrations in rats after a single subcutaneous and oral administration of gliclazide model suspensions

Время, ч Time, h	Разница средних значений концентрации глюкозы в крови исследуемых групп при парном сравнении, % Difference in mean blood glucose concentration between the study groups in a paired comparison					
	Δ группа 1 – группа 2 Δ group 1 – group 2	Δ группа 1 – группа 3 Δ group 1 – group 3	Δ группа 2 – группа 3 Δ group 2 – group 3	Δ группа 1 – группа 4 Δ group 1 – group 4	Δ группа 2 – группа 4 Δ group 2 – group 4	Δ группа 3 – группа 4 Δ group 3 – group 4
0	0,5	0,9	-1,4	0,0	-0,5	0,9
2	4,3	10,1*	6,1*	48,4*	46,1*	42,6*
4	19,7*	36,6*	21,1*	54,1*	42,8*	27,6*
6	23,1*	39,5*	21,2*	50,3*	35,4*	18,0*
8	35,2*	41,0*	8,9*	21,3*	-17,7*	-25,0*
10	39,6*	37,8*	-2,9	-16,5*	-49,6*	-48,1*
12	49,3*	45,5*	-6,8	-11,3*	-54,9*	-51,7*
24	42,2*	38,2*	-0,6	0	-42,2*	-38,2*

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Примечание. * значения, имеющие статистическую значимость на основании внутригруппового анализа ($p < 0,05$).

Note. * statistically significant values based on intragroup analysis ($p < 0.05$).

по сравнению с концентрацией глюкозы животных группы 1.

Таким образом, подкожное введение модельных депо-систем на основе бинарных смесей обеспечивает более равномерное и длительное снижение глюкозы в крови лабораторных животных и пролонгацию действия гликлазида по сравнению с внутривенным введением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведено исследование растворимости гликлазида в безопасных и наиболее часто используемых при производстве препаратов органических растворителях, а также их бинарных смесях. В качестве дисперсных сред для получения суспензий выбраны вода, пропиленгликоль-1,2, полиэтиленгликоль-400 и диметилсульфоксид.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК и др. Эпидемиология и ключевые клинико-терапевтические показатели сахарного диабета в Российской Федерации в разрезе стратегических целей Всемирной организации здравоохранения. *Сахарный диабет*. 2025;28(1):4–17. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiology and key clinical and therapeutic indicators of diabetes mellitus in Russian Federation according to the World Health Organization's strategy goals. *Diabetes mellitus*. 2025;28(1):4–17 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM13292>
2. Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ и др. Сахарный диабет у лиц пожилого возраста: клинико-эпидемиологические характеристики всеобщей когорты пациентов старше 65 лет. *Сахарный диабет*. 2024;27(6):504–19. Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Diabetes mellitus in the elderly: clinical and epidemiological characteristics of the all-Russian cohort of diabetic patients over 65 years. *Diabetes mellitus*. 2024;27(6):504–19 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM13261>
3. Yazbeck AS, Nguyen SN, Escobar ML. How health systems world-wide fail type 2 diabetics. *Health Syst Reform*. 2025;11(1):2437898. <https://doi.org/10.1080/23288604.2024.2437898>
4. Asaad GF, Doghish AS, Rashad AA, El-Dakrouy WA. Exploring cutting-edge approaches in diabetes care: from nanotechnology to personalized therapeutics. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2025;398(3):2443–58. <https://doi.org/10.1007/s00210-024-03532-7>
5. Петунина НА, Мартиросян НС, Гончарова ЕВ и др. Место гликлазида МВ в современных стратегиях лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2024;27(4):368–75. Petunina NA, Martirosian NS, Goncharova EV, et al. The place of gliclazide MB in modern treatment strategies for patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2024;27(4):368–75 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM13184>

6. Savedoff W, Yazbeck AS, Peters DH, Nguyen SN. Development assistance for health and the challenge of NCDs through the lens of type 2 diabetes. *Health Syst Reform.* 2025;11(1):2531693. <https://doi.org/10.1080/23288604.2025.2531693>
7. Sahin I, Bakiner O, Demir T, et al. Current position of gli-clazide and sulfonyleureas in the contemporary treatment paradigm for type 2 diabetes: a scoping review. *Diabetes Ther.* 2024;15(8):1687–716. <https://doi.org/10.1007/s13300-024-01612-8>
8. Мисникова ИВ, Ковалева ЮА, Губкина ВА, Древалъ АВ. Место гликлазида МВ в структуре сахароснижающей терапии на примере регистра сахарного диабета Московской области. *Сахарный диабет.* 2022;25(2):166–73. Misnikova IV, Kovaleva YuA, Gubkina VA, Dreval AV. Gli-clazide MR in the structure of antihyperglycemic therapy according to the data of Moscow region diabetes register. *Diabetes mellitus.* 2022;25(2):166–73 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM12799>
9. Alidori S, Subramanian R, Holm R. Patient-centric long-acting injectable and implantable platforms – an industrial perspective. *Mol Pharm.* 2024;21(9):4238–58. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.4c00665>
10. Panchal K, Katke S, Dash SK, et al. An expanding horizon of complex injectable products: development and regulatory considerations. *Drug Deliv Transl Res.* 2023;13(2):433–72. <https://doi.org/10.1007/s13346-022-01223-5>
11. Wilkinson J, Ajulo D, Tamburrini V, et al. Lipid based intramuscular long-acting injectables: Current state of the art. *Eur J Pharm Sci.* 2022;178:106253. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2022.106253>
12. Zhang K, Xue K, Loh XJ. Thermo-responsive hydrogels: from recent progress to biomedical applications. *Gels.* 2021;7(3):77. <https://doi.org/10.3390/gels7030077>
13. Сушинская ОА, Голяк НС, Царенков ВМ. Методы исследования высвобождения лекарственных веществ из наружных лекарственных форм. *Вестник фармации.* 2019;4(86):86–96. Sushinskaya OA, Golyak NS, Tsarenkov VM. Methods for studying the release of active substances from external drug forms. *Vestnik Farmatsii.* 2019;4(86):86–96 (In Russ.). EDN: XHGKGO
14. Kottaisamy CPD, Raj DS, Prasanth Kumar V, Sankaran U. Experimental animal models for diabetes and its related complications-a review. *Lab Anim Res.* 2021;37(1):23–37. <https://doi.org/10.1186/s42826-021-00101-4>
15. Kim JM. Induction of diabetes mellitus using alloxan in sprague dawley rats. *Cureus.* 2024;16(6):e63359. <https://doi.org/10.7759/cureus.63359>
16. Демина НБ. Биофармацевтическая классификационная система как инструмент разработки дизайна и технологии лекарственной формы. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2017;(2):56–60. Demina NB. Biopharmaceutical classification system as a tool for the development of drug formulations and their designs. *Drug Development & Registration.* 2017;(2):56–60 (In Russ.).
17. Ibrahim BA, Hussein NR, Omer HK, et al. Enhancing gli-clazide solubility using solid dispersions with carboxymethyl chitosan and polyvinylpyrrolidone K30 as polymeric carriers. *Drug Dev Ind Pharm.* 2025;51(7):735–46. <https://doi.org/10.1080/03639045.2025.2506651>
18. Yu S, Xu X, Xing W, et al. Solubility, thermodynamic parameters, and dissolution properties of gli-clazide in seventeen pure solvents at temperatures from 278.15 to 318.15 K. *J Mol Liq.* 2020; 312:e113425. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.113425>
19. Wang Z, Yu S, Li H, et al. Solid-liquid equilibrium behavior and solvent effect of gli-clazide in mono- and binary solvents. *ACS Omega.* 2022;7(42):37663–73. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c04540>
20. Yu S, Cheng Y, Xing W, Xue F. Solubility determination and thermodynamic modelling of gli-clazide in five binary solvent mixtures. *J Mol Liq.* 2020;311:113258. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.113258>
21. Стороженко СЕ, Кутяков ВА, Степанова ЭФ, Веселова ОФ. Разработка и фармакокинетическое исследование оригинальной лекарственной формы – суспензии гли-клазида. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2020;23(12):31–35. Storozhenko SE, Kutyaikov VA, Stepanova EF, Veselova OF. Development and pharmacokinetic study of the original dosage form – gli-clazide suspension. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry.* 2020;23(12):31–35 (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877313-2020-12-05>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: С.Е. Стороженко – выполнение эксперимента, проведение статистической обработки и оформление результатов, написание текста рукописи, формулирование выводов; Э.Ф. Степанова – идея публикации, написание текста рукописи, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; Е.М. Лупитько – написание текста рукописи.

Соответствие принципам этики. Исследование было одобрено на заседании биоэтической комиссии по работе с животными при локальном этическом комитете ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, протокол № 4 от 29.11.2024.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Sergey E. Storozhenko* conducted the experiment, participated in drafting the manuscript and formulating conclusions. *Eleonora F. Stepanova* conceptualized the study, drafted the manuscript, formulated conclusions, and approved the final version of the manuscript for publication. *Elena M. Lupitko* participated in drafting the manuscript.

Ethics approval. The study was approved at a meeting of a bioethics commission for animal use at the local Ethics committee of Prof. V.F. Voyno-Yasenytsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Meeting Minutes No. 4 dated November 29, 2024).

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Стороженко Сергей Евгеньевич, канд. фарм. наук / **Sergey E. Storozhenko**, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8058-9147>

Степанова Элеонора Федоровна, д-р фарм. наук, профессор / **Eleonora F. Stepanova**, Dr. Sci. (Pharm.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4082-3330>

Лупитько Елена Михайловна / **Elena M. Lupitko**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2569-294X>

Поступила 23.09.2025

После доработки 10.12.2025

Принята к публикации 10.12.2025

Received September 23, 2025

Revised December 10, 2025

Accepted December 10, 2025