

2013. – № 1. – [Електронний ресурс] – Режим доступу : <http://www.es.rae.ru/noocivil/228-1124>.

3. Старостін В. «Прекарізація»: ліквідація трудових прав працівників. – [Електронний ресурс] – Режим доступу : <http://www.ikd.ru/node/124>.

4. Толочко В. М. Проблемні аспекти соціального захисту спеціалістів фармації у сучасних умовах / В. М. Толочко, М. В. Зарічкова // Вісник фармації. – 2012. – № 2(70)2012. – С. 37 – 39.

5. Herrmann P. Precarity – More than a Challenge of Social Security Or: Cynicism of EU's Concept of Economic Freedom / P. Herrmann. – Bremen, 2011. – 204 p.

6. Rolf-Dieter Hepp. Prekarisierung und Flexibilisierung (Precarity and Flexibilisation) / Hepp Rolf-Dieter. – Westfälisches Dampfboot, 2012. – 386 p.

Надійшла до редакції 12.11.2014 р.

**ТОЛОЧКО Валентин Михайлович**, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри управління та економіки фармації Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, м. Харків, e-mail: uef-ipksf@mail.ru.

**ЗАРІЧКОВА Марія Володимирівна**, кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри управління та

економіки фармації Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, м. Харків, e-mail: uef-ipksf@mail.ru

**АРТЮХ Тетяна Олександрівна**, кандидат фармацевтичних наук, асистент кафедри управління та економіки фармації Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, м. Харків, e-mail: uef-ipksf@mail.ru.

**TOLOCHKO Valentin Mikhailovich**, Doctor of Pharmacy, Professor, head Department of Management and Economics of Pharmacy of the Institute of pharmacy specialists training of National university of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine, e-mail: uef-ipksf@mail.ru.

**ZARICHKOVA Marija Volodymyrivna**, Ph.D. in Pharmacy, associate professor Department of Management and Economics of Pharmacy of the Institute of pharmacy specialists training of National university of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine, e-mail: uef-ipksf@mail.ru.

**ARTYUKH Tetyana Oleksandrivna**, Ph.D. in Pharmacy, senior Lecturer of Department of Management and Economics of Pharmacy of the Institute of pharmacy specialists training of National university of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine, e-mail: uef-ipksf@mail.ru

UDC 615.011:547.272.35

*I.V. Ковалевська, В.О. Грудько*  
ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ТИСКУ НА РОЗЧИННІСТЬ КВЕРЦЕТИНУ

*I.V. Ковалевская, В.А. Грудько*  
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ДАВЛЕНИЯ НА РАСТВОРИМОСТЬ КВЕРЦЕТИНА

*I.V. Kovalevskaya, V.A. Grudko*  
STUDY THE EFFECT OF PRESSURE ON SOLUBILITY QUERCETIN

Розробка лікарських препаратів на основі природних біофлавоноїдів, зокрема кверцетину, є перспективним напрямом розширення лікарського арсеналу засобів політропної дії. Спосіб отримання лікарської форми визначає фізико-хімічні властивості активної фармацевтичного інгредієнту. За результатами досліджень було встановлено, що кверцетин відноситься до IV класу речовин за біофармацевтичною класифікацією. Розчинність активних фармацевтичних інгредієнтів є одною з самих проблематичних аспектів при розробці складу і технології лікарських засобів. Для підвищення розчинності активних фармацевтичних інгредієнтів отримують тверді дисперсії. Тому метою роботи стало вивчення фізико-хімічних та біофармацевтичних властивостей кверцетину та твердих дисперсій на його основі. Отримані експериментальні дані дозволяють зробити висновок про доцільність проведення досліджень з встановлення фізико-

Разработка лекарственных препаратов на основе природных биофлавоноидов, в частности кверцетина, является перспективным направлением расширения лекарственного арсенала средств политропного действия. Способ получения лекарственной формы определяют физико-химические свойства активного фармацевтического ингредиента. По результатам исследований было установлено, что кверцетин относится к IV классу веществ согласно биофармацевтической классификации. Растворимость активных фармацевтических ингредиентов является одним из самых проблематичных аспектов при разработке состава и технологии лекарственных средств. Для повышения растворимости активных фармацевтических ингредиентов получают твердые дисперсии. Целью работы стало изучение физико-химических и биофармацевтических свойств кверцетина та твердых дисперсий на его основе. Полученные экспериментальные данные позволяют сделать вывод о целесообразности проведения исследований по установке физико-химических свойств суб-

The development of drugs based on natural bioflavonoids, especially quercetin, is a promising direction of expansion of the drug arsenal of polytropic action. A method for producing a dosage form determined by the physicochemical properties of the active pharmaceutical ingredient. According to studies, it was found that quercetin is a class IV according to the biopharmaceutical classification substances. The solubility of active pharmaceutical ingredients is one of the most problematic aspects of the development of technology and pharmaceuticals. To improve the solubility of the active pharmaceutical ingredient is obtained solid dispersion. The aim of the work was to study the physicochemical and biopharmaceutical properties kvertsetinu.ta solid

© Ковалевська І.В., Грудько В.О., 2014

хімічних властивостей субстанції кверцетину. Досліджено фізико-хімічні і технологічні властивості кверцетину та твердих дисперсій на його основі МКЦ. Встановлено, що від ступеня тиску спостерігається прямо пропорційна залежність кількості вивільнення кверцетину із зразків, які досліджувалися.

**Ключові слова:** кверцетин, фізико-хімічні характеристики, біофармацевтичні властивості

станции кверцетина Исследованы физико-химические и технологические свойства кверцетина и твердых дисперсий на его основе МКЦ. Установлено, что от степени давления наблюдается прямо пропорциональная зависимость количества, высвобожденного кверцетина из исследуемых образцов.

**Ключевые слова:** кверцетин, физико-химические характеристики, биофармацевтических свойства

dispersions based on it. The experimental data suggest the feasibility studies for the establishment of physico-chemical properties of the substance quercetin to improve the biopharmaceutical performance.

**Key words:** quercetin, physicochemical characteristics, biopharmaceutical properties

Розробка складу і технології препарату залежить напряму від визначення фізико-хімічних характеристик речовин, які входять до складу препарату. Саме вони визначають від лікарських форми, допоміжні речовини, спосіб отримання.

В даний час FDA прийнята система біофармацевтичної класифікації ліків для прогнозування біодоступності при пероральному прийомі. Ця система заснована на використанні співвідношень параметрів розчинності і проникності стінок шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

Розчинність класифікована на підставі стандартів Фармакопеї США (USP) [1]. Так, лікарська речовина вважається добре розчинною, коли максимальна дозволена його доза розчиняється в < 250 мл води в діапазоні рН від 1,0 до 7,5. Класифікація біодоступності з ШКТ заснована на порівнянні з внутрішньовенною ін'єкцією. Вважається, що лікарська речовина має високу біодоступність, якщо ~> 90 відсотків його дози проникає в кровоток при пероральному введенні.

Розчинність активних фармацевтичних інгредієнтів є одною з самих проблематичних аспектів при розробці складу і технології лікарських засобів. Для підвищення розчинності активних фармацевтичних інгредієнтів використовують різні фізико-хімічні методи: зменшення форми частинок, модифікування кристалічної структури, отримання твердих дисперсій з АФІ та ін. Одним із шляхів значного підвищення розчинності є включення молекул АФІ в супрамолекулярні водорозчинні сполуки (міжмолекулярні комплекси, міцели) під тиском. Даний спосіб має на увазі отримання твердих дисперсій пресуванням лікарсь-

кої речовини та носія і часто використовується при створенні пероральних лікарських форм з контрольованим вивільненням [3].

Таким чином, метою роботи стало вивчення впливу тиску пресування на розчинність лікарської субстанції.

Об'єкти та методи дослідження. Як об'єкт дослідження нами був обраний кверцетин, який має різні побічні фармакологічні аспекти: чинить протизапальну, антиоксидантну, радіопротекторну дію та виявляє елементи кардіо-, нефро-, гастро- та хондропротекції. За попередніми дослідженнями було встановлено, що кверцетин практично не розчинний у гідрофільних розчинниках в нейтральному середовищі. При зміні рН розчинність порошку не значно покращується і відноситься до IV класу за біодоступністю. Якістю носія була обрана мікрокристалічна целюлоза (МКЦ) у співвідношенні 1:1. Розчинність, дисперсність, вологість визначали за методиками Державної фармакопеї України [2].

Результати та їх обговорення. В виробництві і при розробці твердих лікарських форм двома найбільш критичними параметрами частинок є розмір, форма, мікроструктура поверхні, механічні властивості та заряд. За результатами мікроскопічного аналізу встановлено, що порошок має полідисперсний склад. Частинки мають кристалічну структуру з великою питомою поверхнею. Основна фракція субстанції складає 100 мкм. Для проведення дослідження були виготовлені зразки сумішей, фармако-технологічні показники яких наведені у таблиці 1. Зразки №№2 – 4 піддавалися тиску пресування 60Н, 120Н, 180 Н відповідно.

Таблиця 1

Технологічні характеристики дослідних зразків

№	Назва	Насипний об'єм	Індекс Карра	Плинність, г/мл	Вологість, %	$K_{rel}$
1	кверцетин	1,423±0,003	29,72±0,13	5,09±0,07	0,95±0,01	0,735±0,001
2	кверцетин +МКЦ 60Н	1,201±0,002	16,66±0,11	0,08±0,001	3,92±0,03	1,442±0,001
3	кверцетин +МКЦ 120Н	1,272±0,002	21,42±0,14	0,39±0,001	2,27±0,01	0,846±0,001
4	кверцетин +МКЦ 180Н	1,803±0,001	44,44±0,19	0,48±0,001	1,81±0,01	1,14±0,001

Як видно з даних, наведених у таблиці 1, позбавляє суміші плинності, яка знижується більше ніж у 5 разів. При дії тиску від 60 – 120 Н збільшується вологість, що може пояснити аморфним станом суміші, що утворилася. При збільшенні тиску відстань між частинками зменшується, внаслідок чого адсорбція

вологи теж. Здатність до ущільненості оптимально зразку №2, що може свідчити про досягнення оптимального розміру частинок для пресування та однорідності маси.

Теоретично швидкість розчинення лікарської речовини може бути підвищена зменшенням розміру

частинок. Однак мікронізація не завжди веде до збільшення швидкості розчинення та абсорбції лікарської речовини. При мікронізації відбувається різке збільшення питомої поверхні частинок і разом з тим посилюється тяжіння - Ван-дер-Ваальса між неполярними молекулами, що сприяє процесам агрегації та агрегації. Висока дисперсність може привести до зниження фармакологічної активності. Тому наступним етапом дослідження було вивчення розчинності отриманих зразків. Результати наведені на рисунку 1. Для визначення впливу тиску на процес вивільнення кверцетину із суміші з високомолекулярною сполукою був проведений тест "розчинення", за методикоюДФУ. Даний тест використовується для визначення ступеня розчинення діючих речовин твердих дозованих форм. Для проведення тесту використовували прилад з кошиком.

Концентрацію розраховували за формулою:

$$C, \% = \frac{A * 250 * m_{CT} * V_{2CT} * 100}{A_{CT} * I * V_{1CT} * V_{3CT} * m_{KB}}, \text{ де:}$$

- A – оптична густина досліджуваного розчину;
- A<sub>CT</sub> – оптична густина розчину стандарту;
- m<sub>CT</sub> – маса наважки стандартного зразку;
- V<sub>1CT</sub> – об'єм мірної колби для першого розведення СЗ кверцетину;
- V<sub>2CT</sub> – об'єм піпетки;
- V<sub>3CT</sub> – об'єм мірної колби для другого розведення СЗ кверцетину;
- m<sub>KB</sub> – маса кверцетину у досліджуваному експериментальному зразку лікарської форми

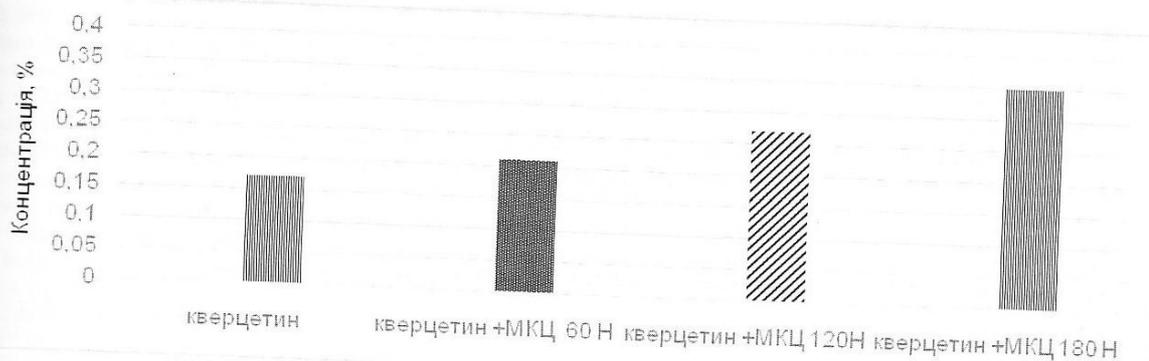


Рис.1. Відносна кількість кверцетину, вивільнена зі зразків 1, 2, 3, 4

Аналіз отриманих даних свідчить що тиск незначно впливає на вивільнення кверцетину: самий менший відсоток вивільнення у чистого кверцетину (0,17%), а зі збільшенням тиску відсоток вивільнення АФІ суміші з МКЦ поступово зростає. Так при малому тиску відсоток вивільнення становить 0,21 %, що у 1,2 рази більше за вивільнення чистого кверцетину, при середньому 0,27 %, що у 1,6 разів більше вивільнення чистого кверцетину, а при великому тиску 0,35%, що у 2 рази більше за вивільнення чистого кверцетину.

За результатами проведених досліджень можна зробити висновок, збільшення тиску пресування впливає фізико-хімічні властивості кверцетину в суміші з кверцетином 1:1.

Досліджено фізико-хімічні і технологічні властивості кверцетину та твердих дисперсій на його основі з МКЦ. Встановлено, що від ступеня тиску спостерігається пряма пропорційна залежність кількості вивільнення кверцетину із зразків, які досліджувалися. Для встановлення механізму процесу доцільно проведення рентгеноструктурних досліджень отриманих зразків.

#### Список літератури

1. Алексеев К.В. Технологические аспекты производства твердых лекарственных форм // Медицинский бизнес, специальный выпуск «Лекарства по ВМР». - 2006. - С. 23-29.

2. Державна фармакопея України / Державне п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., 2 допов. – Х.: ПІРЕГ, 2008. – 620 с.

3. Patel, R. P. Solid-state characterization and dissolution properties of lovastatin hydroxypropyl β-cyclodextrin inclusion complex. / Patel, R. P.; Patel, M. M. // Pharm. Technol. 2007, 2, 72–82.

Надійшла до редакції 03.11.2014 р.

**КОВАЛЕВСЬКА Інна В'ячеславівна**, кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету, м. Харків, e-mail inga.kovalevskaya@gmail.com.

**ГРУДЬКО Володимир Олексійович**, кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету, м. Харків, e-mail inga.kovalevskaya@gmail.com.

**KOVALEVSKA Inna**, PhD, Associate Professor of Industrial Technology of Drugs National University of Pharmacy, Kharkiv, e-mail inga.kovalevskaya@gmail.com.

**GRUDKO Volodymyr**, PhD, Associate Professor of Department of Pharmaceutical Chemistry National University of Pharmacy, Kharkiv, e-mail inga.kovalevskaya@gmail.com.