

ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ДІЄТИЧНИХ ДОБАВОК АНТИОКСИДАНТНОЇ І КАПІЛЯРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ НА ОСНОВІ ВИСОКОЧИСТОГО БІОФЛАВОНІДА ДИГІДРОКВЕРЦЕТИНА

Бобокало С.В., Алмакаєва Л.Г.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. В патогенезі багатьох захворювань важливу роль відіграють зміни мікроциркуляції крові. Особливо це стосується кардіологічних і неврологічних захворювань, які на сьогоднішній день займають перше місце по причинам смертності в світі і, особливо, в Україні. Тому вкрай актуальним є пошук нових лікувально-профілактичних засобів, які сприяють покращенню мікроциркуляції та захищають судини і капіляри від пошкоджень. До числа таких засобів відносяться біофлавоноїди, а особливо –дигідрокверцетин (ДГК).

Це обумовлено, перш за все, їх широким спектром фармакологічних властивостей і, як правило, нешкідливістю для організму. Так, показано, що біофлавоноїди мають антиоксидантні, капіляропротекторні, гепатозахисні, протизапальні, антимікробні та інші види фармакологічних властивостей [1,2]. Будучи малотоксичними сполуками, біофлавоноїди і препарати на їх основі проявляють високу ефективність в профілактиці та лікуванні досить важких захворювань. Широта і вираженість фармакологічних властивостей біофлавоноїдів обумовлені, перш за все, їх блокуючим впливом на ключові ланки розвитку різних патологічних процесів, в тому числі на прискорення вільно-радикального окислення ліпідів мембран і порушення цілісності стінки капілярів [3]. Оскільки за своєю природою біофлавоноїди є природними антиокислювачами, представляється доцільним пошук і розробка нових антиоксидантних і капіляропротекторних засобів на їх основі.

Мета досліджень. Мета досліджень – це розробка складу та технології дієтичних добавок на основі високочистого біофлавоноїда ДГК в формі крапель для сублінгвального прийому антиоксидантної, капіляро- і кардіопротекторної дії для профілактики і застосування в комплексному лікуванні захворювань серцево-судинної і нервової систем.

Методи дослідження. Для досягнення поставленої мети був проведений теоретично-експериментальний пошук розчинників для одержання крапель для сублінгвального прийому на основі біофлавоноїду ДГК. Для контролю показників якості вихідної субстанції, розчинників, а також крапель для сублінгвального прийому, використовувалися фармакопейні методи: фізичні та фізико-хімічні (спектрофотометричні, ТШХ, ВЕРХ, потенціометричний, визначення прозорості та кольоровості та ін.) [4].

В ході науково-дослідної роботи проведено оцінку органолептичних характеристик отриманих крапель для сублінгвального прийому.

Основні результати. Дигідрокверцетин (ДГК) (таксіфолін, 3,5,7,3¹,4¹-пента-гідроксифлаванон) відноситься до групи флаванонів класу флавоноїдних сполук та є одним із найбільш ефективних природних антиоксидантів. За молекулярною будовою і функціями близький до рутину і

кверцетину.

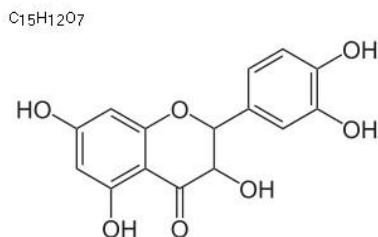


Рис. 1. Структурна формула ДГК.

Відносно дешевою сировиною для промислового отримання ДГК є коренева частина деревини модрина сибірської (*Larix sibirica* L.) і даурської (*Larix dahurica* T.). Світу вже давно відомі дієтичні добавки та лікарські засоби, в склад яких входить біофлавоноїд ДГК. Це здебільшого таблетовані та капсульовані форми. Сублінгвальна форма прийому ДГК є ефективним методом доставки діючої речовини в кров, що дозволяє підвищити біологічну доступність, значно підвищити відсоток засвоєння діючої речовини та досягти контрольованого дозування для профілактичних і лікувальних цілей.

Нами були вивчені фізико-хімічні властивості субстанції ДГК, а також розраховані оптимальні дози застосування. В ході вивчення літературних джерел та експериментальних досліджень було встановлено, що ступінь очистки субстанції ДГК має дуже важливу роль в його застосуванні. Чистота ДГК впливає на антиоксидантну активність, а також на вміст сторонніх домішок. Діючою речовиною була субстанція ДГК фірми «Таксіфолія», вміст основної речовини 98,3%, волога не більш 10 %.

Створення рідких форм ДГК є складним процесом у зв'язку з його низькою розчинністю та нестабільністю в водних розчинах. В ході НДР нами досліджувалась розчинність субстанції ДГК із застосуванням неводних розчинників, таких як: гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленоксиди (ПЕГ-300 та ПЕГ-400), твіни та їх суміші. В ході досліджень було встановлено, що розчини ДГК в суміші вказаних розчинників при тривалих термінах зберігання не відповідають вимогам нормативної документації за показником «Кількісний вміст», «Прозорість», «Кольоровість».

При вивченні стабільності 10-30 % розчинів ДГК позитивні результати отримані при використанні в якості розчинників пропіленгліколю та гліцерину фармакопейної якості. Тому для подальших досліджень було обрано 20 %-ний розчин ДГК в пропіленгліколі, та 10 %-ний розчин ДГК в гліцерині.

Наступні дослідження були направлені на розробку та стандартизацію технології отримання обраних неводних розчинів ДГК.

З огляду на властивості ДГК, нами вивчалися кілька температурних режимів розчинення з підбором тривалості й швидкості перемішування, а також послідовність введення субстанції.

У результаті проведених науково-дослідних робіт встановлений строго регламентований температурний і часовий режими розчинення ДГК, а також порядок введення його у розчин.

Температура розчинення ДГК в пропіленгліколі та гліцерині становить

35-40 °С, при максимальних обертах мішалки від 150 до 200 хв⁻¹. Загальний час приготування 20 % розчину ДГК в пропіленгліколі та 10 % розчину ДГК в гліцерині становив 60-80 хв. В'язкість отриманого 20 % розчину ДГК в пропіленгліколі при температурі 20 °С – 45,66 сантипуаз, 10 % розчину ДГК в гліцерині – 65,2 сантипуаз. Розчини представляють собою в'язку рідину жовтого кольору.

Важливим моментом у технології приготування сублінгвальних розчинів є фільтрація розчину, за допомогою якої досягається максимальне видалення механічних часток з розчину. Приймаючи до уваги, що розчини ДГК були в'язкими, нами була вивчена можливість використання різних типів фільтруючого матеріалу з розміром пор 5 мкм та їхній вплив на якість розчинів. На підставі отриманих результатів, представлених у таблиці 1, був зроблений вибір оптимального режиму фільтрації й придатних до використання фільтруючих матеріалів.

Таблиця 1

Вплив фільтруючих матеріалів на показники якості розчинів ДГК

Показники	Фільтруючий матеріал			
Тривалість спостереження, доба	Контрольний розчин	Капрон	Нейлон 66	Полієфір-сульфон
20 % розчин ДГК в пропіленгліколі				
<i>Прозорість (ДФУ, 2.2.1)</i>				
1,2,3	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий
<i>Грубі механічні частки, в т.ч. частки фільтру, що відшарувалися</i>				
1,2,3	відсутність	відсутність	відсутність	відсутність
<i>Кількісний вміст ДГК (180-220 мг/мл)</i>				
1	205,26	205,20	205,23	205,23
2	205,27	205,26	205,27	205,26
3	205,72	205,71	205,70	205,70
10 % розчин ДГК в гліцерині				
<i>Прозорість (ДФУ, 2.2.1)</i>				
1,2,3	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий
<i>Грубі механічні частки, в т.ч. частки фільтру, що відшарувалися</i>				
1,2,3	відсутність	відсутність	відсутність	відсутність
<i>Кількісний вміст ДГК (90-110 мг/мл)</i>				
1	99,54	99,50	99,51	99,53
2	100,27	100,26	100,27	100,26
3	100,52	100,51	100,50	100,50

Таким чином, відповідно до проведених досліджень, змін показників якості в розчинах ДГК не відбувалося. Отримані дані дозволили зробити висновок про сумісність 20 % розчину ДГК в пропіленгліколі та 10 % розчину в гліцерині з фільтруючими матеріалами, які застосовують фармацевтичні фірми України.

Однією з необхідних умов створення сублінгвальних розчинів є вивчення

впливу фізико-хімічних властивостей первинного пакування на показники якості розчинів ДГК. Нами були проведені дослідження стабільності розчинів, поміщених у відповідне первинне пакування, що використовується фармацевтичними фірмами України. Первинним пакуванням для розчинів у вигляді крапель є флакони зі скла медичного марки УСП-1 з кришками-крапельницями та пластмасові збірні контейнери місткістю 10 та 15 мл з поліетилену марки LDPE Purell 3020D виробництва ТОВ Фарммаш, Україна. При вивченні стабільності розчинів ДГК було зроблено висновок, що розчини залишались стабільними в обох видах первинного пакування на протязі 24 місяців спостереження. Оскільки розчини є в'язкими, то для більш зручного дозування при прийомі розчинів перевагу було віддано полімерному пакуванню, більш зручному для споживача. Рекомендований термін придатності розчинів – 24 місяці в темному місці.

Висновки. На підставі вивчення фізико-хімічних і технологічних властивостей ДГК був розроблений склад та технології отримання дієтичних добавок на основі високочистого біофлавоноїда дигідрокверцетина в формі крапель для сублінгвального прийому, які зареєстровані в Україні як дієтичні добавки і випускаються під торговими марками ДГК «Р» і ДГК «G».

Список літератури

1. Тюкавкина Р.А., Руленко И.А., Колесник Ю.А. Природные флавоноиды как пищевые антиоксиданты и биологически активные добавки // Вопросы питания, 1996. – № 2. – С. 33-38.
2. Кубатиев А.А., Ядигарова З.Т., Тюкавкина Н.А., Быков Н.А., Рудько И.А. Диквертин – эффективный ингибитор агрегации тромбоцитов флавоноидной природы // Вопросы биол., мед. и фарм. химии, 1999. – № 3. – С. 47-50.
3. Жамбалова Б.А. Антиоксидантные свойства дигидрокверцетина и липоксина. – Дисс.канд.биол.наук, М., 1997.
4. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.