

ДОСЛІДЖЕННЯ ВИВІЛЬНЕННЯ КВЕРЦЕТИНУ З ТВЕРДИХ ДИСПЕРСІЙ ВИСОКОМОЛЕКУЛЯРНИХ РЕЧОВИН

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Вступ. Кверцетин є ефективним препаратом при лікуванні ускладнень, викликаних різними патологіями. Поряд з цим, препарати кверцетину практично нерозчинні у воді і погано засвоюються організмом. Підвищення розчинності препаратів, у тому числі за рахунок формування твердих дисперсій з гідрофільними полімерами, дозволяє збільшити біодоступність і, як наслідок, ефективність дії препаратів. У статті розглянута актуальність питання збільшення розчинності кверцетину шляхом отримання його твердих дисперсій з різними високомолекулярними допоміжними речовинами, з використанням твердофазної технології.

Об'єктами дослідження були кверцетин, тверді дисперсії кверцетину з полівінілпіролідом, поліетиленоксидом-6000, β -циклодекстрином. Всі зразки були виготовлені твердофазним способом у співвідношенні 1: 1 і 1: 2.

Результати. На підставі проведених досліджень можна зробити висновок, що створення твердих дисперсій кверцетину з використанням твердофазної технології впливає на вивільнення кверцетину. Найбільші показники розчинності спостерігаються в зразках з ПЕО-6000 (в 5 разів). Збільшення вмісту полімеру в 2 рази не призводить до збільшення розчинності.

Ключові слова: кверцетин, високомолекулярні сполуки, технологія.

Вступ. Як правило, між швидкістю розчинення лікарської речовини в біологічних рідинах і її біологічною доступністю є лінійна залежність. Швидкість абсорбції часто визначається швидкістю розчинення активного фармацевтичного інгредієнту. Таким чином, підвищення розчинності і швидкості розчинення активного сприятиме як вивільненню її з лікарської форми, так і проходженню через біологічні мембрани – всмоктуванню [44]. Теоретично швидкість розчинення лікарської речовини може бути підвищена зменшенням розміру її 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 цим збільшуються сили Ван-дер-Ваальса між неполярними молекулами, що сприяє процесам агломерації та агрегації. Висока дисперсність може призвести до зниження фармакологічної активності в результаті сорбції лікарської речовини на стінках подрібнювальної та іншої апаратури (виробничі втрати), адсорбції з повітря на поверхні частинок газів, вологі тощо [46]. Останнім часом особлива увага приділяється отриманню та застосуванню твердих дисперсій. Оскільки властивості лікарських речовин у багатьох випадках визначають технологію лікарської форми, метод твердих дисперсій дозволяє у деяких випадках використовувати їх як еквівалент субстанції лікарської речовини з поліпшеними біофармацевтичними характеристиками. Це відкриває можливість підвищувати якість вже існуючих фармацевтичних форм або створювати якісно нові лікарські форми для даної лікарської речовини.

Кверцетин займає важливе місце серед антиоксидантів, за рахунок наявності властивостей скавенджера вільних радикалів та пригнічення процесів пероксидації, захищає міокард, ліпідний шар клітинних мембран від пошкодження при ішемії. Крім того, захищає від окислення аскорбінову кислоту і адреналін, продукти окислення яких здатні додатково активувати перекисне окислення ліпідів. Також кверцетин активує ферменти антиоксидантного захисту, які нормалізують ліпідний обмін при цукровому діабеті обох видів. За літературними даними біодоступність кверцетину складає $5,0 \pm 1,0$ мкмол/л, що не сприяє прояву фармацевтичної активності кверцетину.

Тому метою нашої роботи стало вивчення вивільнення кверцетину з твердих дисперсій високомолекулярних речовин.

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження були кверцетин, тверді дисперсії кверцетину з полівінілпіролідом (ПВП), поліетиленоксидом-6000 (ПЕО), β -циклодекстрином. Всі зразки були виготовлені твердофазним способом у співвідношенні 1:1 та 1:2, шляхом змішування у вібротліні. Далі для визначення впливу різних високомолекулярних речовин на процес вивільнення кверцетину нами був проведений тест "розчинення", згідно методики ДФУ. Як середовище для розчинення нами було обрано 0,1 М розчин HCl, рН і концентрація якого близькі до рН і концентрації шлункового соку (рН=3). О Концентрацію кверцетину розраховували за формулою:

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

де:

A – оптична густина досліджуваного розчину;

A_{CT} – оптична густина розчину стандарту;

m_{CT} – маса наважки стандартного зразку;

V_{1CT} – об'єм мірної колби для першого розведення СЗ кверцетину;

V_{2CT} – об'єм піпетки;

V_{3CT} – об'єм мірної колби для другого розведення СЗ кверцетину;

m_{KB} – маса кверцетину у досліджуваному експериментальному зразку

лікарської форми

Результати та їх обговорення. Було досліджено 6 зразків що представляли собою суміші кверцетину з різними високомолекулярними сполуками в співвідношенні 1:1 та 1:2, а саме з полівінілпіролідом (ПВП), поліетиленоксидом 6000 (ПЕО 6000) та β -циклодекстрином. Отримані результати, наведені у таблиці.

Відносна кількість кверцетину у розчині

| № зразку | Склад | Кількість кверцетину, який розчинився, % | % збільшення розчинності |
|----------|--------------------------------|------------------------------------------|--------------------------|
| 1 | кверцетин | 0,17±0,005 | 0 |
| 2 | кверцетин +β-циклодекстрин 1:1 | 0,60±0,018 | 252,94 |
| 3 | кверцетин +ПВП 1:1 | 0,67±0,020 | 311,76 |
| 4 | кверцетин + ПЕО 1:1 | 0,84±0,020 | 394,12 |
| 5 | кверцетин +ПЕО 1:2 | 0,76±0,017 | 347,06 |
| 6 | кверцетин +ПВП 1:2 | 0,59±0,012 | 247,06 |

Аналіз отриманих даних свідчить, що найменша кількість діючої речовини що перейшла у розчин спостерігається у твердодисперсії кверцетину з β-циклодекстрином 1:1 та ПВП 1:2. Вона становить 0,60%, що у 3,5 рази більше за вивільнення чистого кверцетину. Середня розчинність спостерігається у твердодисперсії кверцетину з ПВП 1:1 та з ПЕО 6000 у співвідношенні 1:2. Вона має значення 0,67%, що у 4 рази більше за вивільнення чистого кверцетину. Та найбільша розчинність спостерігається у твердодисперсії кверцетину з ПЕО 6000. Вона становить 0,84%, що у 5 разів більше за вивільнення чистого кверцетину. Та найменше значення має тверда дисперсія кверцетину з β-циклодекстрином у співвідношенні 1:2.

Висновок. Таким чином, на підставі проведених досліджень можна зробити висновок, що введення допоміжних високомолекулярних речовин у тверду дисперсію кверцетину приготовану твердофазним методом впливає на вивільнення кверцетину. Найбільший відсоток вивільнення спостерігається при додаванні ПЕО-6000 (у 5 раз). Збільшення полімеру у 2 рази не призводить до збільшення розчинності. Таке підвищення розчинності обумовлюється утворення клатратних комплексів з високомолекулярними речовинами. Отримані різні значення розчинності дозволяють стверджувати про утворення водорозчинних міжмолекулярних комплексів кверцетину за рахунок інтеркаляції його молекул в структуру носіїв. Механізм утворення клатратів відбувається за рахунок пластичної деформації твердого тіла, яка, зазвичай призводить не тільки до зміни форми твердого тіла, а й до накопичення в ньому дефектів, що змінюють фізико-хімічні властивості, в тому числі реакційну здатність. Накопичення дефектів може бути використано для зниження температури процесів та розчинності у твердій фазі.

Література

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.

2. Душкин А.В. Механохимическая технология для повышения растворимости лекарственных веществ / А.В. Душкин, Л.П. Сунцова, С.С. Халиков // *Фундаментальные исследования*. – 2013. - №1. – с. 448-457.

3. Современные технологии применения специальных вспомогательных веществ для твердых лекарственных форм. Фармацевтическая отрасль». – 2012. – №3 (32). – с. 22 – 23.

4. Теслев А.А. К вопросу применения твердых дисперсных систем для улучшения биофармацевтических характеристик лекарственных средств/ А.А. Теслев // *Фармацевтические технологии и упаковка*. – 2014. – №2. – с.18 - 21.

5. Huang Y. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs/ Y. Huang, Wei-Guo Daib// *Acta Pharmaceutica Sinica B*. – 2013. – Vol. 4, Issue 1. – с. 18–25.

И.В. Ковалевская, Е.А. Рубан, В.А. Грудько

Исследование высвобождения кверцетина с твердых дисперсий с высокомолекулярными веществами

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Вступление. Кверцетин является эффективным препаратом при лечении осложнений, вызванных различными патологиями. Однако препараты кверцетина практически нерастворимы в воде и плохо усваиваются организмом. Повышение растворимости препаратов, в том числе за счет формирования твердых дисперсий с гидрофильными полимерами, позволяет увеличить биодоступность и, как следствие, эффективность действия препаратов. В статье рассмотрена актуальность вопроса увеличения растворимости кверцетина путем получения их твердых дисперсий с различными высокомолекулярными вспомогательными веществами, полученных путем твердофазной технологии.

Объектами исследования были кверцетин, твердые дисперсии кверцетина с поливинилпирролидоном, полиэтиленоксидом-6000, β-циклодекстрином. Все образцы были изготовлены твердофазным способом в соотношении 1:1 и 1:2.

Результаты. На основании проведенных исследований можно сделать вывод, что введение вспомогательных высокомолекулярных веществ в твердую дисперсию кверцетина приготовленную твердофазным методом незначительно влияет на высвобождение кверцетина. Наибольший процент высвобождения наблюдается при добавлении ПЭО-6000 (в 5 раз). Увеличение полимера в 2 раза не приводит к увеличению растворимости.

Ключевые слова: кверцетин, высокомолекулярные вещества, технология

I. Kovalevska, O. Ruban, V. Hrudko

Study of quercetin release of solid dispersions with macromolecular substances

National of University Pharmacy, Kharkiv

Introduction. Quercetin is an effective drug in the treatment of complications resulting from various pathologies. However, quercetin preparations are practically insoluble in water and poorly assimilated by the body. Solubilization of the drugs, including formation of solid dispersions with hydrophilic polymers can increase the bioavailability and, consequently, the effectiveness of the drugs. The article deals with the issue of increasing quercetin solubility by obtaining the solid dispersions with various macromolecular auxiliary substances obtained by solid-phase technology.

Objects of the study included quercetin, quercetin solid dispersion with

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКІВ ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ФАРМСПРАВИ

polyvinylpyrrolidone, polyethylene-6000, β -cyclodextrin. All samples were prepared by solid-phase method in the ratio of 1: 1 and 1: 2.

Results. Based on these studies we can conclude that the introduction of macromolecular auxiliary substances into the solid dispersion of quercetin prepared by solid phase method significantly affects the release of quercetin. The highest percentage of release was observed upon addition of PEO-6000. 2 fold-increased polymer does not increase the solubility.

Key words: quercetin, substances of high molecular weight, technology.

Відомості про авторів:

Ковалевська Інна В'ячеславівна – к. фарм. н., доцент кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету. Адреса: Харків, вул. Блюхера, 4, тел.: (0572) 67 88 52.

Рубан Олена Анатоліївна – д. фарм. н., професор, завідувач кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету. Адреса: Харків, вул. Блюхера, 4, тел.: (0572) 67 88 52.

Грудько Володимир Олексійович – к. фарм. н., доцент кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету. Адреса: Харків, вул. Блюхера, 4, тел.: (0572) 67-91-97.

УДК 615.1:378:947.06

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2015

*Р.С. Коритнюк, Л.Л. Давтян, В.В. Шматенко,
З. В. Малецька*

ВІДРОДЖЕННЯ ПРАКТИКИ ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УМОВАХ АПТЕКИ

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика,

Українська військово-медична академія

Вступ. Однією з основних вимог належної аптечної практики є надання якісної персональної фармацевтичної допомоги пацієнту.

Мета. Розвиток концепції персональних лікарських засобів (ЛЗ) вкрай важлива для підвищення якості надання пацієнтам фармацевтичних послуг.

Результати. Лікарські засоби, виготовлені в умовах аптеки, більше забезпечують індивідуальний підхід до проведення раціональної фармакотерапії кожного пацієнта. Існуючий асортимент ЛЗ промислового виготовлення не може заповнити весь необхідний спектр. Деякі ліки не випускаються промисловістю. Наприклад, розчини для внутрішнього вживання новонародженими, розчини окислювачів, лікарські форми колоїдних препаратів срібла, розчини для електрофорезу, стерильні розчини для зовнішнього застосування та інші. Виготовлення екстемпоральних ліків в польових аптеках є важливим додатком при надзвичайних ситуаціях і військових діях. Перевагою ліків аптечного виготовлення перед ліками промислового виробництва є відсутність синтетичних допоміжних речовин: консервантів, барвників, наповнювачів, стабілізаторів. Екстемпоральні ліки не викликають звикання, зменшують імовірність виникнення алергічних реакцій, 100% відсутній ризик фальсифікації, індивідуальний склад і дозування та ін.

Ключові слова: відродження практики, виготовлення, лікарські засоби, умови аптек.