

УДК 615.456.1

## ОСОБЛИВОСТІ РОЗРОБКИ СКЛАДУ ІН'ЄКЦІЙНОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ ДИГІДРОКВЕРЦЕТИНУ

Бобокало С.В., Алмакаєва Л.Г.

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна*

За останні роки спостерігається тенденція активного застосування комплексних дієтичних добавок, що містять біофлавоноїди. Антиоксидантна активність флавоноїдів природного походження обумовлена їх здатністю нейтралізувати радикали  $\text{OH}$  та  $\text{O}_2$ . Одними із найбільш відомих флавоноїдів, що застосовуються на фармацевтичному ринку України, є рутин, кверцетин і дигідрокверцетин (ДГК) [1]. Слід зазначити особливу актуальність напрямку створення нових ефективних лікарських препаратів на основі ДГК у вигляді розчинів, у тому числі парентеральних, що дозволить підвищити рівень біодоступності даної унікальної лікарської речовини і реалізувати її виражений біологічний потенціал.

Тому метою дослідження було проведення науково-дослідної роботи з підвищення розчинності ДГК за рахунок спрямованої модифікації структури базової сполуки, а також підбору системи модифікаторів розчинності для створення оригінального ін'єкційного препарату.

При розробці складу ін'єкційної лікарської форми у якості матеріалів використані наступні вихідні субстанції діючих речовин для отримання розчинного комплексу субстанції: ДГК високоочищеної фірми «Таксіфолія» (INN Taxifolin) і L-аргінін виробництва фірми «SHANTOU JIANE BIOLOGIC TECHNOLOGY CO., LTD», Китай.); трометамол (с. S6261016, виробництва фірми «Merck», Німеччина), меглумін (с. TD12003043, виробництва фірми «Merck», Німеччина). Усі вихідні компоненти відповідали вимогам Державної Фармакопеї України (ДФУ) [2] і / або Європейської Фармакопеї (ЄФ) [3]. У якості допоміжних речовин були використані загальноприйняті у технології приготування парентеральних розчинів антиоксиданти, співрозчинники та розчинник – вода для ін'єкцій, якість яких також відповідали вимогам ДФУ та / або ЄФ [2, 3].

У процесі дослідження використані фізико-хімічні, фармако-технологічні методи аналізу відповідно до вимог ДФУ [2] і ЄФ [3]. Потенціометричним методом вимірювали рН середовища розчину. Кількісне визначення ДГК проводили методом ВЕРХ [3]. У дослідженнях використовували лабораторне та аналітичне обладнання, яке пройшло метрологічну атестацію.

Для отримання розчинного похідного ДГК були розглянуті органічні основи ряду трометамол, меглумін, амінокислота лужної природи (L-аргінін). Вибір обумовлений фізико-хімічними та фармакологічними властивостями цих речовин [4]. Відзначено, що у разі використання L-аргініну процес проходив більш інтенсивно, при мольному співвідношенні 1:2 розчин був отриманий навіть при температурі не вище 60 °C. Вибір був зупинений на L-аргінін, оскільки, антирадикальні властивості роблять більш ефективним його антигіпоксичну дію, засновану на захисті мембран клітин організму від вільних радикалів. Завдяки цим властивостям можливе посилення фармакологічного ефекту ДГК.

За наступними дослідженнями стало відомо, що кількість аргініну, відповідна мольному співвідношенню ДГК до аргініну 1:(1,6) дозволяє отримати прозорі розчини жовтого кольору, які не змінювали своїх фізико-хімічних властивостей. Рекомендовано у якості допоміжної речовини використовувати полівінілпірролідон (ПВП), який стабілізує іонний асоціат за рахунок гідрофільно-гідрофобної взаємодії та без якого не можливо отримати стабільний розчинний комплекс ДГК з аргініном. Для спостереження за стабільністю були напрацьовані зразки розчинів сполуки ДГК з аргініном у мольному співвідношенні 1:1,6 і ПВП (К-17) у концентрації 5% в ампулах по 5 мл. Зразки контролювали згідно з розробленою специфікацією для проекту методів контролю якості за показниками «Прозорість», «рН», «Механічні включення у розчині» протягом 1,5 року. За цей період погіршення якості розчину було відзначено. Ампули також контролювали за показником «Кількісне вміст діючої речовини» методом ВЕРХ (ДФУ / ЄФ 2.2.29). За результатами аналізу вміст ДГК у розчині знаходився у регламентованих межах.

Таким чином, на основі аналізу літературних даних і проведених досліджень, розроблено спосіб отримання розчинної сполуки ДГК з органічними речовинами основного характеру безпосередньо у розчині. Обрано L-аргінін з ряду органічних речовин лужної природи, визначено оптимальні молярні співвідношення вихідних реагентів, проаналізовано режими проведення реакції і механізми поведінки отриманих сполук у водних розчинах у залежності від температури і рН середовища. У якості допоміжної речовини для отримання стабільного розчину ДГК і L-аргініну обрано ПВП (К-17). Уперше отримано оригінальний ін'єкційний 1% розчин важкорозчинного у воді біофлавоноїду ДГК.

#### Список літератури

1. Журнал «Современная фармация». Актуальність профілактики серцево-судинних захворювань від 02.10.2019 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.modernpharmacy.com.ua>.
2. 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», 2014-2015.
3. European Pharmacopoeia. 9th Edition. – European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2016. – 4016 p.
4. Бобокало, С. В. Дигідрокерцетин для парентерального застосування / С. В. Бобокало, Л. Г. Алмакаєва // Управління якістю фармації : матеріали XI наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 19 трав. 2017 р. - Х., 2017. - С. 29.