



УДК615.012:615.322

ПІДВИЩЕННЯ РОЗЧИННОСТІ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ, ЯКІ ВІДНОСЯТЬСЯ ДО КЛАСУ ФЛАВОНОЇДІВ

Студ. А.С.Дендебера, І.О.Повшедна, гр. БХФ-2-15
Наукові керівники: доц. Г.І.Кузьміна та доц. В.І Бессарабов
Київський національний університет технологій та дизайну

Мета і завдання. Метою роботи є дослідження сучасних підходів до підвищення розчинності важкорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), які відносяться до класу флавоноїдів. Завдання роботи: визначити перспективні методи підвищення розчинності флавоноїдів.

Об'єкт та предмет дослідження. Об'єктом дослідження є АФІ, що відносяться до класу флавоноїдів. Предметом дослідження є методи підвищення розчинення флавоноїдів.

Методи та заходи дослідження. Аналіз літературних джерел та систематизація результатів пошуку, інтерпретація та узагальнення наукової інформації.

Наукова новизна та/або практичне значення отриманих результатів. Флавоноїди - найбільш численний клас природних фенольних сполук, для яких характерні антиоксидантні, ангіопротекторні, гепатопротекторні, жовчогінні, нейротропні властивості і мала токсичність. Проте, низька розчинність флавоноїдів у водних середовищах і біологічних рідинах обмежує їх використання у фармації. Підвищення розчинності відомих АФІ-флавоноїдів є актуальним і має практичне значення для розробки нових препаратів на їх основі для лікування нейродегенеративних захворювань, вірусних та бактеріальних інфекцій тощо.

Результати дослідження. Встановлено, що для підвищення розчинності та відповідно біодоступності погано розчинних АФІ існує велика кількість методів, а саме: зменшення розміру частинок (мікронізація, розпилювальна сушка), додавання до фармацевтичних композицій солюбілізаторів, отримання комплексів включення та ліпосомальних форм, зміна кристалічного стану, приготування твердих дисперсних систем [1]. Багатьма дослідженнями на цей час доведено підвищення розчинності флавоноїдів завдяки утворенню комплексів з циклодекстрином (ЦД) та його похідними [2, 3]. Циклодекстрини (циклічні олігосахариди) за рахунок внутрішньої порожнини мають здатність утворювати численні комплекси включення з різноманітними гідрофобними лікарськими речовинами, що призводить до зміни фізико-хімічних властивостей молекули-«гостя» - підвищенню розчинності, швидкості розчинення біодоступності. Утворення комплексів включення відбувається за рахунок особливостей будови молекул ЦД, форма якої в грубому наближенні являє собою порожнистий усічений конус. Дана форма стабілізована водневими зв'язками між ОН-групами, а також α -D-1,4-глікозидними зв'язками. Всі ОН-групи знаходяться на зовнішній поверхні молекули. Тому внутрішня порожнина ЦД є гідрофобною і здатна утворювати у водних розчинах комплекси включення з іншими молекулами органічної і неорганічної природи. В роботі [3] використовувався β -циклодекстрин (β -ЦД) для поліпшення розчинності та біодоступності флавоноїдів гесперитина і нарінгеніна. Солюбілізуючий ефект β -ЦД автори пов'язують як з його власною розчинністю у воді, так і з його здатністю утворювати комплекси включення. Профілі розчинення показали, що на розчинність обох флавоноїдів впливає зміна рН середовища. В лужному середовищі гесперитин і нарінгенін знаходяться в дисоціативній формі і є більш розчинними. Збільшення розчинності флавоноїдів може відбуватися також за рахунок утворення супрамолекулярних комплексів. Відомо, що поверхнево-активні речовини при їх концентрації в розчинах вище критичної концентрації міцелоутворення утворюють міцели – супрамолекулярні ансамблі, які можуть бути заповнені іншими молекулами без порушення термодинамічної стійкості системи. Тому важливою властивістю міцелярних розчинів колоїдних ПАВ у воді є їхня здатність до солюбілізації (колоїдного розчинення) практично нерозчинних у воді речовин з утворенням термодинамічно стійких рівноважних ізотропних розчинів. Солюбілізація полярних гідрофобних органічних речовин відбувається шляхом введення їх молекул у поверхневий шар міцел, де полярні групи орієнтуються у водну фазу [4]. Авторами показано, що супрамолекулярні



взаємодії кверцетину та рутину з катіонною димерною поверхнево-активною речовиною етонієм приводять до зміни їх фізико-хімічних властивостей – батохромного зсувуелектронних спектрів поглинання, зменшенню величин констант дисоціації, суттєвому збільшенню розчинності. В роботі [5] досліджено властивості твердих дисперсій флавоноїдів і допоміжних речовин, які сприяють підвищенню водорозчинності флавоноїдів. Для отримання фармацевтичних твердих дисперсій на основі геністеїну, дигідрокверцетину та рутину авторами було застосовано механохімічний метод. В якості допоміжних речовин в дисперсіях були використані субстанції основного карбонату магнію, осадженого карбонату кальцію та полісахарид арабіногалактан (Фібролар С). Тверді дисперсії флавоноїдів одержували шляхом механічної обробки сумішей порошків на ротаційному кульовому млині. Проведені дослідження зразків продемонстрували значне (до ~ 10-100 разів) збільшення розчинності флавоноїдів в механохімічно отриманих зразках порівняно з розчинністю вихідних субстанцій флавоноїдів. Вивчення твердих дисперсій флавоноїдів з карбонатами магнію та кальцію методами рентгенофазового та термічного аналізу показало, що внаслідок механічної обробки відбувається часткова втрата кристалічності флавоноїдів, що сприяє прискоренню переходу флавоноїдів в розчинений стан. При розчиненні в воді цих твердих дисперсій спостерігалось значне підвищення розчинності флавоноїдів в порівнянні з насиченими розчинами субстанцій. На думку авторів це пов'язано з тим, що досліджувані флавоноїди є поліфенольними сполуками, що володіють кислотними властивостями і в лужному середовищі здатні до іонізації. В результаті механічної обробки флавоноїдів з арабіногалактаном, поряд з порушенням кристалічної структури флавоноїдів, ймовірно, відбувалося розпорошення їх молекул в матриці водорозчинного полісахариду, що також сприяло їх прискореному вивільненню в розчин з утворенням міжмолекулярних комплексів при гідратації.

Висновки. Розглянуті у роботі методи підвищення розчинності важкорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів є перспективними і можуть бути застосовані дослідниками для розробки нових фармацевтичних композицій на основі флавоноїдів з покращеними біофармацевтичними характеристиками.

Ключові слова: флавоноїди, розчинення, комплекси включення, супрамолекулярний комплекс, циклодекстрини, тверді дисперсії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Технология повышения биологической и фармацевтической доступности лекарственных веществ /К.В. Алексеев, Н.В. Тихонова, Е.В. Блынская та ін.. *Вестник новых медицинских технологий*. 2012. Т. XIX, № 4. С. 43–47.
2. Основные методы повышения растворимости гидрофобных и труднорастворимых веществ /И.Д. Гулякин, Л.Л. Николаева, Н.А. Оборотова и др. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016. №2 (15). С. 52-59.
3. Improvement insolubility and dissolution rate of flavonoids by complexation with beta-cyclodextrin. /S.Tommasini, D.Raneri, P.Ficarraet al. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2004. No. 35(2). С. 379–387.
4. Ліпковська Н.О., Барвінченко В.М. Супрамолекулярні взаємодії природних флавоноїдів з катіонною ПАР етонієм в розчинах і на поверхні нанокремнезему. *Хімія, фізика та технологія поверхні*. 2018. №2018. С. 92–103.
5. Л.П. Сунцова, Е.С. Метелева, А.В. Душкин. Механохимическоеполучение и исследование водорастворимых композиций на основе флавоноидов – генистеина, дигидрокверцетина, рутина. *Фундаментальные исследования*. 2014. № 11, часть 10. С. 2174-2179