

УДК 678.7:661.1
:615.4

БЕССАРАБОВ В.І.¹, ПЛАВАН В.П.¹, КУЗЬМІНА Г.І.¹,
ЛІСОВИЙ В.М.¹, ВАХІТОВА Л.М.²

¹Київський національний університет технології та дизайну

²Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України

ВИКОРИСТАННЯ ПОЛІМЕРНИХ КОМПОЗИЦІЙНИХ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ПІДВИЩЕННЯ БІОДОСТУПНОСТІ ГЕСПЕРИДИНА

Мета. Дослідження впливу складу полімерних солюбілізаторів на фазову солюбілізацію у воді модельного активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) флавоноїдної природи гесперидина (Hes).

Методика. Модельною речовиною характерної хімічної структури обрано гесперидин. Для проведення досліджень використовували фармацевтично прийнятні високомолекулярні полімери на основі полівінілпіролідону (ПВП) з молекулярною масою від 2500 до 58000 D; цетилпіридинію хлорид; β -циклодекстрин. Фазову солюбілізацію Hes досліджували за методом Higuchi and Connors. Концентрацію Hes визначали спектрофотометрично за поглинанням при 284 нм. Діаграму фазової розчинності будували як залежність концентрації Hes в розчині від концентрації полімера. Отримані профілі фазової розчинності Hes порівнювали зі стандартними кривими. Для різних складів при температурі дослідів $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ розраховували константу стійкості та константу дисоціації міжмолекулярних комплексів.

Результати. Досліджено вплив складу полімерних солюбілізаторів на фазову солюбілізацію у воді модельного АФІ флавоноїдної природи Hes. За результатами графічного аналізу отриманих даних зроблено висновок про підвищення розчинності Hes зі збільшенням кількості полімерів з різною молекулярною масою та поверхнево-активних речовин (ПАР). Підвищення розчинності залежить від складу композиції. При додаванні одразу декількох полімерів або комбінації полімера з ПАР розчинність зростає значно більше, ніж при додаванні однієї сполуки. Показано, що максимальне значення підвищення розчинності спостерігається в системі з полімером С та К ПАР – у 42,7 рази. Встановлено, що константи стійкості полімерних композиційних матеріалів Hes з полівінілпіролідонами знаходяться в межах від 161,87 до 219,88 M^{-1} , що свідчить про сприятливі умови утворення комплексів.

Наукова новизна. Встановлено вплив складу полімерних солюбілізаторів на фазову солюбілізацію у воді модельного АФІ флавоноїдної природи Hes.

Практичне значення. Обґрунтовано оптимальний склад полімерного композиційного матеріалу з Hes у вигляді твердої дисперсної системи для максимального підвищення розчинності флавоноїда у воді.

Ключові слова: полімери, композиційні матеріали, тверді дисперсні системи, флавоноїди, біодоступність, розчинність.

Вступ. Біодоступність, – один з головних факторів, що характеризує фармакокінетичні властивості лікарських засобів, розглядається як частка введеної дози АФІ, що досягає системної циркуляції. Вважається, що лікарський засіб, який вводиться через внутрішньовенний шлях, має абсолютну біодоступність $F = 1$, в той час як препарати що вводяться через інші шляхи, як правило, мають біодоступність $F < 1$.

Різні фактори зменшують доступність АФІ ще до вступу в системну циркуляцію, серед яких слід виділити (але не обмежувачись) фізико-хімічні властивості АФІ (гідрофобність, рКа, розчинність) [1].

Для підвищення біодоступності застосовують, перш за все, методи та підходи, що збільшують розчинність та швидкість розчинення АФІ. Для цього використовують різні модифікації АФІ, особливе місце серед яких займають фізичні.

Зменшення розміру частинок (мікронізація, нанонізація) призводить до підвищення розчинності ліків у біологічному середовищі, що покращує біологічну доступність при пероральному введенні. Мікронізацію АФІ здійснюють методами подрібнення з використанням струменевого обладнання, колоїдних млинів тощо. В роботі А. Farinha та співавт. [2] знайдено значне збільшення оральної біодоступності мікронізованих мегестролацетатів при дослідженні *in vivo*. Мікронізація призводить до збільшення площі поверхні АФІ та, відповідно, до збільшення швидкості розчинення, але це не є гарантією підвищення біодоступності. Одночасно в процесі мікронізації відбувається підвищення температури, що може призвести до руйнування термолабільних АФІ. Іншим підходом, що використовується, є нанонізація, яка в цілому призводить до утворення наносуспензії – субмікронної колоїдної дисперсії частинок АФІ, стабілізованих поверхнево-активними речовинами. Це збільшує швидкість розчинення завдяки більшій площі поверхні, що піддається впливу шлунково-кишкової рідини, а також обумовлює відсутність явища дозрівання Оствальда для мікронізованих частинок.

Використання технологій рідких наносистем, в яких малі розміри наночастинок дозволяють їм залишатися в підвішеному стані в суспензії, дає можливість значно підвищити біодоступність кверцетину при пероральному введенні. Автори [3 – 5] в умовах експерименту *in vitro* показали, що швидкість вивільнення флавоноїдів з рідких систем доставки збільшується в 5 разів. В той же час, ця технологія вимагає особливої уваги до стабільності суспензії у часі.

До фізичної модифікації АФІ відноситься й метод отримання "твердих дисперсій" - речовин, в яких один або більше активних інгредієнтів містяться на інертному носії або в твердій матриці. Такий підхід використовується для подолання низької біодоступності ліпофільних АФІ шляхом формування евтектичних сумішей лікарських засобів з водорозчинними транспортерами [3]. Одним з вдалих прикладів такого напрямку фармацевтичних досліджень є створення твердодисперсної наносистеми з таксіфоліном, бетуліном і рідкої самомікроемульгуючої системи доставки флавоноїдів, в тому числі кверцетину [5]. Ці дослідження дозволили значно збільшити швидкість розчинення флавоноїдів і забезпечити рівномірне вивільнення діючої речовини з системи.

Для збільшення розчинності важкорозчинних АФІ застосовують процес комплексоутворення – асоціації між двома або більше молекулами, щоб одержати комплексну сполуку з чітко визначеною стехіометрією. Такі комплекси характеризуються відносно слабкими силами зв'язування – водневі зв'язки, гідрофобні взаємодії тощо [1]. Комплекси включення формуються шляхом вставки неполярної молекули або неполярної частини молекули (гість) в порожнину іншої молекули або групи молекул (господар).

Циклодекстрини та їх похідні були використані як господар для включення в комплекс для підвищення водорозчинності та швидкості розчинення ліпофільних АФІ для оральної або парентеральної доставки. Циклодекстрини мають гідрофільну зовнішню і гідрофобну внутрішню порожнини. Ці порожнини дозволяють циклодекстринам стати комплексоутворювачем для молекул АФІ та змінювати такі їх властивості, як розчинність, стабільність, біодоступність та токсичність [6]. Однак ефективність циклодекстринів суттєво обмежена просторовими параметрами молекули АФІ при комплексоутворенні.

В дослідженні Chiou W.L. та Riegelman S. [4] продемонстровано підвищення коефіцієнтів розчинення панкреатистатину, гідрокортизону та паклітакселу після формування комплексів з циклодекстрином.

Одним з перспективних напрямків в створенні більш біодоступних лікарських форм флавоноїдів є розробка ліпосом. Крім збільшення біодоступності ліпосомальні препарати мають такі переваги, як пролонговану дію, захист від руйнування, селективність попадання в тканини [5]. Ліпосомальна форма кверцетину – препарат Ліпофлавіон, який представляє собою кверцетин-лецитиновий комплекс. Він був зареєстрований в Україні в 2006 році як кардіологічний та офтальмологічний засіб [7]. Ліпофлавіон застосовували при діабетичній ретинопатії і кератитах як антиоксидант, а також для регенеративної, імуномодулюючої дії та як протизапальний засіб після оперативного втручання при катаракті [8; 9].

Постановка завдання. Дієвим способом підвищення біодоступності флавоноїдів як АФІ є створення водорозчинних форм, що також дозволяє застосовувати ін'єкційні шляхи введення. Однією з перших водорозчинних ін'єкційних форм кверцетину є препарат корвітин, зареєстрований в Україні в 2000 році [10]. Він являє собою кверцетин-субстанцію з полімерним модулятором розчинності. У клінічній практиці препарат застосовується інфузійно в кардіології та неврології для лікування гострого інфаркту міокарда та ішемічного інсульту [11; 12]. Проведені експериментально-клінічні дослідження показали поліфункціональну дію корвітину при первинній глаукомі, виявлено його позитивний вплив на циліарно-хороїдальне кровопостачання, встановлена антиоксидантна, ендотеліопротекторна та ретінопротекторна ефективність [13].

На жаль сьогодні практично відсутні дані щодо методів підвищення біодоступності найменш водорозчинних АФІ флавоноїдної природи, таких як діосмін та гесперидин. Ці органічні речовини застосовуються в фармацевтичній практиці, але сфера їх використання, не зважаючи на великий фармакологічний потенціал, дуже обмежена завдяки невисокій розчинності у водному середовищі. Тому метою цієї роботи стало дослідження впливу складу полімерних солюбілізаторів на фазову солюбілізацію у воді модельного АФІ флавоноїдної природи гесперидину (Hes).

Матеріали та методи дослідження. Для проведення досліджень використовували наступні реактиви: Hes у вигляді порошку (Chengdu Okay Pharmaceutical Co., LTD, Китай); фармацевтично прийнятні високомолекулярні полімери на основі ПВП з молекулярною масою від 2500 до 58000; цетилпіридинію хлорид (Sigma-Aldrich, Inc., Німеччина); β -циклодекстрин (Ashland Industries Europe GmbH, Швейцарія).

Для проведення досліджень використовували наступне обладнання та допоміжні матеріали: УФ-спектрофотометр Optizen POP (Mecasys, Південна Корея); ваги аналітичні AccuLab ALC 110.4 (Sartorius, UK); центрифугу лабораторну CM-8 (MICROmed, KHP); центрифугу лабораторну CM-3 (MICROmed, KHP); прилад для проведення тесту «Розчинення» Vankel VK 7000 (Varian, USA); прилад для нагрівання Vankel VK 750D (Varian, USA); шейкер лабораторний Flask shaker SF1 (Stuart Scientific, UK); TS-100C термо-шейкер з охолодженням для пробірок Еппендорф з блоком SC-24C (для 24x2 мл мікропробірок); термостат для кювет DB-10C; лабораторну установку водопідготовки RO-4 (Werner, Німеччина); установку для отримання високочистої води Sartorius Stedim biotech Arium H₂O pro DI-T (Sartorius, UK); кювети кварцові з товщиною оптичного шару 1,0 та 0,5 см; пробірки

типу Eppendorf об'ємом 2 мл; колби скляні, порцелянові чашки, одноканальні автоматичні дозатори 50, 1000 мкл.

На першому етапі досліджень було побудовано градувальний графік залежності оптичної густини від вмісту гесперидина в розчині при довжині хвилі 284 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм використовуючи в якості розчину порівняння воду очищену. За результатами будували градувальний графік залежності оптичної густини від концентрації гесперидину в розчині. Виходячи з даних градувального графіка, лінійна залежність спостерігається в інтервалі концентрацій гесперидина 0,004 – 0,022 мг/мл. Коефіцієнт кореляції (R_{sq}) дорівнює 0,99234, що дозволяє використовувати даний графік для кількісного визначення гесперидину.

В якості солюбілізаторів використовували полімери у складі твердих дисперсних систем (ТДС) (Табл. 1) та цетилпіридинію хлорид (К ПАР). Окремо визначили, що спектри поглинання солюбілізаторів не перекривають спектр поглинання гесперидину, а отже не заважають його виявленню у розчині.

Таблиця 1.

Фізико-хімічні властивості полімерів, які використано у складі полімерного композиційного матеріалу з гесперидином у вигляді твердої дисперсної системи [14]

№	Повна назва полімеру	Шифр полімеру	Скорочена назва полімеру	М.м., D	$T_{\text{плав.}}$, °C
1	полівінілпіролідон К-12	Полімер А	ПВП К-12	~ 2 500	130-170
2	полівінілпіролідон К-17	Полімер В	ПВП К-17	~ 10 000	130-170
3	полівінілпіролідон К-25	Полімер С	ПВП К-25	~ 30 000	130-170
4	полівінілпіролідон К-29/32	Полімер D	ПВП К-29/32	~ 58 000	130-170
5	β -циклодекстрин		β -CD	1135	255 – 265

Фазову солюбілізацію гесперидину досліджували за методом Higuchi and Connors [15]. В воду очищену додавали надлишок гесперидина та розчини з різною концентрацією полімера. Суміш інтенсивно перемішували протягом 30 хвилин при температурі $37 \pm 0,5$ °C з використанням TS-100C Термошейкера з охолодженням для пробірок Еппендорф з блоком SC-24C (для 24x2 мл мікропробірок), фільтрували через нейлоновий шприцевий дисковий фільтр з діаметром пор 0,45 μm . Концентрацію гесперидина у фільтраті визначали спектрофотометрично за поглинанням при 284 нм. Діаграму фазової розчинності будували як залежність концентрації гесперидину в розчині від концентрації полімера. Всі зразки аналізували тричі. Отримані профілі фазової розчинності гесперидина порівнювали зі стандартними кривими.

Для різних складів, при температурі дослідів $37 \pm 0,5$ °C, розраховували константу стійкості міжмолекулярних комплексів з використанням рівняння 1:

$$K_s = \frac{\text{slope}}{S (1 - \text{slope})} \quad (1)$$

де *slope* – кутовий коефіцієнт нахилу, який чисельно дорівнює тангенсу кута між додатнім напрямом осі абсцис та лінією тренду;

S – концентрація N_{es} при максимальній концентрації полімеру, M.

Константа дисоціації зворотно пропорційна константі утворення комплексу, та може бути обчислена за рівнянням 2:

$$K_D = \frac{1}{K_S} \quad (2)$$

Результати дослідження. В результаті дослідження фазової розчинності було отримано дані щодо підвищення розчинності Нес залежно від складу композиції. Отримані профілі фазової розчинності Нес порівнювали зі стандартними кривими. Отримано наступні значення тангенсу кута між додатнім напрямом осі абсцис та лінією тренду, константи стійкості (утворення) комплексу та константи дисоціації комплексу, які представлено у таблиці 2.

Таблиця 2.

Кутовий коефіцієнт нахилу, константи стійкості та дисоціації комплексів Нес з фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами у воді при температурі проведення досліді 37,0±0,5 °С

Компоненти комплексів	Slope	K_S, M^{-1}	K_D, M
β-циклодекстрин (Склад №1)	-0,0015	-20,76	-0,0481
Полімер С (Склад №2)	0,0527	219,88	0,0045
Полімер В (Склад №3)	0,0297	188,95	0,0053
Полімер D (Склад №4)	0,0381	207,38	0,0048
Полімер А+К ПАР (0,5%) (Склад №5)	0,0531	161,87	0,0062
Полімер С+Полімер D (Склад №6)	0,0516	211,46	0,0047
Полімер С+К ПАР (0,5%) (Склад №7)	0,0544	164,55	0,0061

Отримані константи стійкості полімерних композиційних матеріалів гесперидина на основі полівінілпіролідонів знаходяться в межах від 161,87 до 219,88 M^{-1} , що свідчить про сприятливі умови утворення комплексів. Відомо, що оптимальні значення константи стійкості знаходяться в межах від 100 до 1000 M^{-1} [16].

Графічний аналіз отриманих даних свідчить про підвищення розчинності Нес зі збільшенням кількості ВМР з різною молекулярною масою та ПАР (рис.). Підвищення розчинності залежить від складу композиції. При додаванні одразу декількох ВМР або комбінації ВМР з ПАР розчинність зростає значно більше, ніж при додаванні однієї сполуки. Максимальне значення підвищення розчинності спостерігається в системі з полімером С та К ПАР – у 42,7 рази.

При порівнянні отриманих профілів фазової розчинності зі стандартними зроблено висновок, що до типу A_p відносяться профілі з полімером С, полімером В, полімером D, та полімером С+ полімер D. Утворюються комплекси з різною стехіометрією (спочатку 1:1, потім 1:2 або інший тип взаємодії). До типу A_L можна віднести профілі фазової розчинності з полімером А+К ПАР та полімером С+К ПАР. Утворюються комплекси зі стехіометрією 1:1, розчинність підвищується в лінійній залежності. З β-циклодекстрином утворюється комплекс, який є малорозчинним у полярних розчинниках. Профіль фазової розчинності відноситься до

типу В. Зі збільшенням концентрації циклодекстрину не спостерігається збільшення розчинності Hes.

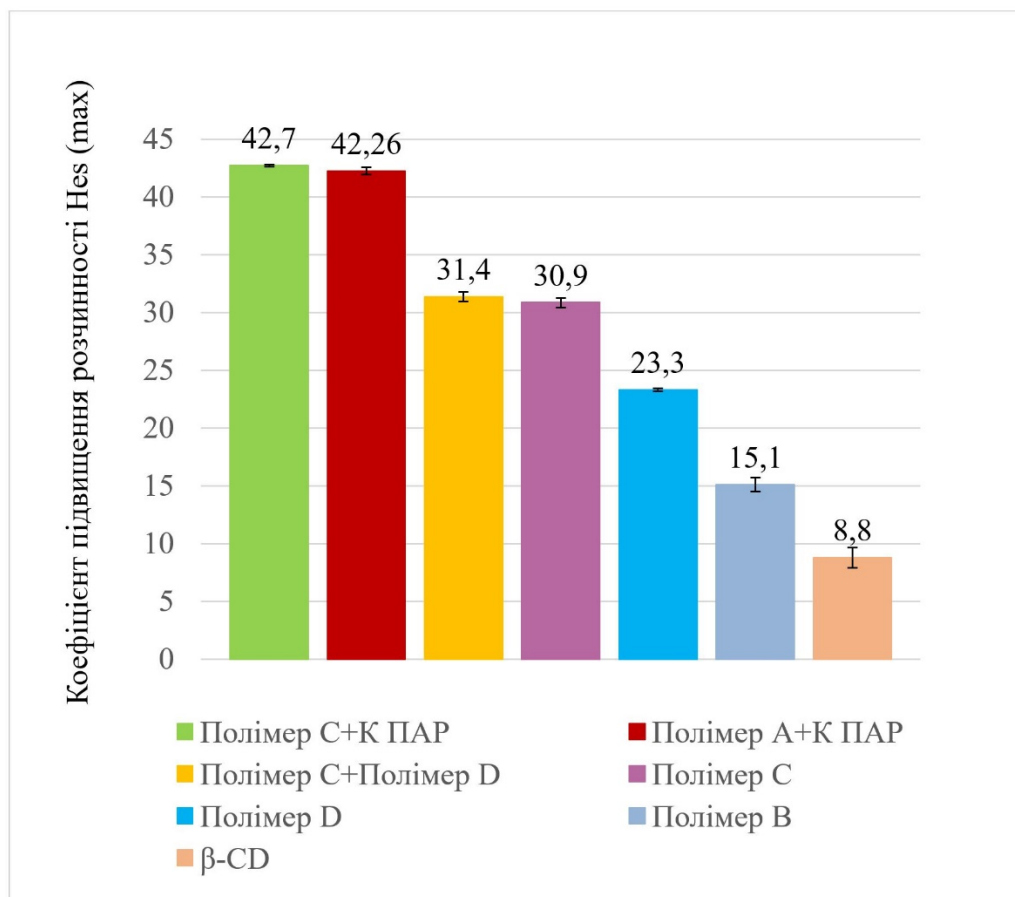


Рис. Залежність підвищення розчинності Hes від складу полімерної системи

Висновки. Досліджено вплив складу полімерних солюбілізаторів на фазову солюбілізацію у воді модельного АФІ флавоноїдної природи гесперидину. Показано, що максимальне значення підвищення розчинності спостерігається в системі з полімером С та К ПАР – у 42,7 рази. Встановлено, що константи стійкості полімерних композиційних систем гесперидину на основі полівінілпіролідонів знаходяться в межах від 161,87 до 219,88 M^{-1} , що свідчить про сприятливі умови утворення комплексів. Подальші розвідки у напрямку випробування полімерних композиційних систем гесперидину з полівінілпіролідонами будуть спрямовані на дослідження залежностей розчинення модельного флавоноїда від температури та визначення термодинамічних параметрів утворення комплексів включення.

Література

1. Thakkar H., Patel B., Thakkar S. A review on techniques for oral bioavailability enhancement of drugs. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2010. Vol. 4 (3). P. 203–223.
2. Farinha A., Bica A., Tavares P. Improved bioavailability of a micronized megestrol acetate tablet formulation in humans. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2000. Vol. 26 (5). P. 567–570.

References

1. Thakkar, H., Patel, B., Thakkar, S. (2010). A review on techniques for oral bioavailability enhancement of drugs. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, Vol. 4 (3), 203–223.
2. Farinha, A., Bica, A., Tavares, P. (2000). Improved bioavailability of a micronized megestrol acetate tablet formulation in humans. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, Vol. 26 (5), 567–570.
3. Shah, J. C., Chen, J. R., Chow, D. (1999). Metastable

3. Shah J. C., Chen J. R., Chow D. Metastable Polymorph of Etoposide with Higher Dissolution Rate. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1999. Vol. 25 (1). P. 63–67.
4. Chiou W.L., Riegelman S. Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. *J. Pharm. Sci.* 1971. Vol. 60. P. 1281–1302.
5. Наносистеми як спосіб улучшення биодоступности природных соединений / А. Шиков, О. Пожарницкая, И. Мирошник и др. *Фармація*. 2008. № 7. С. 53–57.
6. The type of sugar moiety is a major determinant of the small intestinal uptake subsequent biliary excretion of dietary quercetin glycosides / I. C. Arts, A. L. Sesink, M. Faassen-Peters, P. C. Hollman. *Br J Nutr.* 2004. Vol. 91. P. 841–847.
7. Спосіб отримання ліпосомального засобу, що містить кверцетин: пат. 76393 Україна: МПК А61Р 31/00, А61Р 39/06, А61К 31/353, А61К 47/44, А61Р 35/00, А61К 9/127. № а200604675; заявл. 27.04.2006; опубл. 17.07.2006, Бюл. № 7.
8. Петруня А. М., Спектор А. В. Использование комбинации глазных капель и внутривенных инъекций препарата “Липофлавон” у больных неproлиферативной диабетической ретинопатией и его влияние на показатели системного иммунитета. *Офтальмол. журн.* 2007. № 4. С. 13–16.
9. Петруня А. М., Спектор А. В., Степаненко Г. В. Эффективность иммунокоррекции в комплексном лечении больных начальной неproлиферативной диабетической ретинопатией. *Архив офтальмол. України*. 2014. № 2. С. 66–72.
10. Спосіб получения корвитина: пат. UA 23996 Україна: МПК І01О 8.006 Ф61Л 35.686 Ф61Л 9.146 С08А 271.00. № 97030962; заяв. 04.03.1997; опубл. 15.12.2000, Бюл. № 7.
11. Виничук С. М., Прокопів М. М., Черенко Т. М. Поиск новых подходов к лечению острого ишемического инсульта. *Укр. неврол. журн.* 2010. № 1. С. 8–19.
12. Використання нових лікарських форм кверцетину при ішемічних та радіаційних ушкодженнях / Н. П. Максютіна, О. О. Мойбенко, О. М. Пархоменко та ін. :метод. рекомендації. К. : ВІPh, 2000. 13 с.
13. Combined effects of curcumin and vitamin C to protect endothelial dysfunction in the iris tissue of STZ-induced diabetic rats / S.Patumraj, N. Wongeakin, P. Sridulyakul et al. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2006. Vol. 35. P. 481–489.
14. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Sixth Edition / Edited by Raymond C Rowe, Paul J Sheskey, Marian E Quinn. London : Pharmaceutical Polymorph of Etoposide with Higher Dissolution Rate. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, Vol. 25 (1), 63–67.
4. Chiou, W.L., Riegelman, S. (1971). Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. *J. Pharm. Sci.*, Vol. 60, 1281–1302.
5. Shykov, A., Pozharnytskaia, O., Myroshnyk, Y. et al. (2008). Nanosystemi kak sposob uluchsheniya byodostupnosti pryrodnikh soedyneniya [Nanosystems as a way to improve the bioavailability of natural compounds]. *Farmatsyia*, no. 7, 53–57, [in Russian].
6. Arts, I. C., Sesink, A. L., Faassen-Peters, M., Hollman, P. C. (2004). The type of sugar moiety is a major determinant of the small intestinal uptake subsequent biliary excretion of dietary quercetin glycosides. *Br J Nutr.*, Vol. 91, 841–847.
7. Sposib otrymannia liposomalnoho zasobu, shcho mistyt kvvertsetyn [The method of obtaining a liposomal agent containing quercetin]: pat. UA76393 Ukraine. (2006). [in Ukraine].
8. Petrunya, A. M., Spektor, A. V. (2007). Ispolzovanie kombinatsii glaznyih kapel i vnutrivennyih inektsiy preparata “Lipoflavon” u bolnyih neproliferativnoy diabeticheskoy retinopatyei i ego vliyanie na pokazateli sistemnogo immuniteta [The use of a combination of eye drops and intravenous injections of the drug "Lipoflavone" in patients with non-proliferative diabetic retinopathy and its effect on the parameters of systemic immunity]. *Ophthalmol. zhurn.*, no. 4, 13–16, [in Russian].
9. Petrunya, A. M., Spektor, A. V., Stepanenko, G. V. (2014). Effektivnost immunokorreksii v kompleksnom lechenii bolnyih nachalnoy neproliferativnoy diabeticheskoy retinopatyei [The effectiveness of immunocorrection in the complex treatment of patients with initial nonproliferative diabetic retinopathy]. *Arhiv oftalmol. Ukrayini*, no. 2, 66–72, [in Russian].
10. Sposob polucheniya korvitina [Method of obtaining corvitin]: pat. UA 23996 Ukraine. (2000). [in Russian].
11. Vinichuk, S. M., Prokopiv, M. M., Cherenko, T. M. (2010). Poisk novyih podhodov k lecheniyu ostrogo ishemicheskogo insulta [Search for new approaches to the treatment of acute ischemic stroke]. *Ukr. неврол. zhurn.*, no. 1, 8–19, [in Russian].
12. Maksyutina, N. P., Moybenko, O. O., Parhomenko, O. M. et al. Vikoristannya novih likarskih form kvvertsetinu pri ishemichnih ta radiatsiynih ushkozhdzhennyah [The use of new dosage forms of quercetin for ischemic and radiation injuries] : metod. rekomendatsiyi. K. : BIPh, 2000. 13 p., [in Ukraine].
13. Patumraj, S., Wongeakin, N., Sridulyakul, P. et al. (2006). Combined effects of curcumin and vitamin C to protect endothelial dysfunction in the iris tissue of STZ-induced diabetic rats. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, Vol. 35, 481–489.
14. Rowe, R. C., Sheskey, P. J., Quinn, M. E. (Eds.).

Press and American Pharmacists Association, 2009. 888 p.
15. Higuchi, T., Connors, K.A. Phase-solubility techniques. *Adv. Anal. Chem. Instrum.* 1965. № 4. P. 117–122.
16. Connors K. Thermodynamics of Pharmaceutical Systems: An Introduction for Students of Pharmacy. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons Inc, 2002. 360 p.

(2009). Handbook of Pharmaceutical Excipients. Sixth Edition. London : Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 888 p.
15. Higuchi, T., Connors, K.A. (1965). Phase-solubility techniques. *Adv. Anal. Chem. Instrum.*, no. 4, 117–122.
16. Connors, K. (2002). Thermodynamics of Pharmaceutical Systems: An Introduction for Students of Pharmacy. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons Inc. 360 p.

BESSARABOV VOLODYMYR

Scopus Author ID: 36917184700
orcid.org/0000-0003-0637-1729
Researcher ID: D-3425-2017;
v.bessarabov@kyivpharma.eu
Department of Industrial Pharmacy
Kyiv National University of Technologies and Design

PLAVAN VIKTORIIA

Scopus Author ID: 6603130130
orcid.org/0000-0001-9559-8962;
plavan.vp@knuutd.edu.ua
Department of Applied Ecology, Technology of
Polymers and Chemical Fibers
Kyiv National University of Technologies and Design

LISOVYI VADYM

orcid.org/0000-0002-8038-0650
Researcher ID: A-7184-2019;
v.lisovyi@kyivpharma.eu
Department of Industrial Pharmacy
Kyiv National University of Technologies and Design

VAKHITOVA LIUBOV

Scopus Author ID: 8443383300
orcid.org/0000-0003-1923-7895
Researcher ID: J-9402-2016;
L.M.Vakhitova@nas.gov.ua
Department of nucleophilic reactions research
2L. M. Litvinenko Institute of Physical-Organic and Coal
Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine

KUZMINA GALINA

Scopus Author ID: 57193353594
orcid.org/0000-0002-0691-8563;
g.kuzmina@kyivpharma.eu
Department of Industrial Pharmacy
Kyiv National University of Technologies and Design

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛИМЕРНЫХ КОМПОЗИЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ
ПОВЫШЕНИЯ БИОДОСТУПНОСТИ ГЕСПЕРИДИНА
БЕССАРАБОВ В.И.¹, ПЛАВАН В.П.¹, КУЗЬМИНА Г.И.¹, ЛISOVЫЙ В.Н.¹,
ВАХИТОВА Л.Н.²**

¹Київський національний університет технологій і дизайну

²Институт физико-органической химии и углехимии им. Л. М. Литвиненко НАН Украины

Цель. Исследование влияния состава полимерных солюбилизаторов на фазовую солюбилизацию в воде модельного активного фармацевтического ингредиента флавоноидной природы гесперидина.

Методика. Модельным веществом характерной химической структуры выбран гесперидин. Для проведения исследований использовали фармацевтически приемлемые высокомолекулярные полимеры на основе поливинилпирролидона (ПВП) с молекулярной массой от 2500 до 58000 D; цетилпиридиния хлорид, β-циклодекстрин. Фазовую солюбилизацию гесперидина исследовали методом Higuchi and Connors. Концентрацию гесперидина определяли спектрофотометрически по поглощению при 284 нм. Диаграмму фазовой растворимости строили как зависимость концентрации гесперидина в растворе от концентрации полимера. Полученные профили фазовой растворимости гесперидина сравнивали со стандартными кривыми. Для разных составов при температуре 37±0,5 °C рассчитывали константу устойчивости и константу диссоциации межмолекулярных комплексов.

Результаты. Исследовано влияние состава полимерных солюбилизаторов на фазовую солюбилизацию в воде модельного АФИ флавоноидной природы гесперидина. По результатам графического анализа полученных данных сделан вывод о повышении растворимости гесперидина с увеличением количества полимеров с различной молекулярной массой и поверхностно-активных веществ (ПАВ). Повышение растворимости зависит от состава композиции. При добавлении сразу

нескольких полимеров или комбинации полимера и ПАВ растворимость возрастает значительно больше, чем при добавлении одного соединения. Показано, что максимальное значение для повышения растворимости наблюдается в системе с полимером С и К ПАВ – в 42,7 раза. Установлено, что константы устойчивости полимерных композиционных материалов гесперидина на базе поливинилпирролидона находятся в пределах от 161,87 до 219,88 M^{-1} , что свидетельствует о благоприятных условиях образования комплексов.

Научная новизна. Установлено влияние состава полимерных солюбилизаторов на фазовую солюбилизацию в воде модельного АФИ флавоноидной природы гесперидина.

Практическое значение. Обоснован оптимальный состав полимерного композиционного материала с гесперидином в виде твердой дисперсной системы для максимального повышения растворимости флавоноида в воде.

Ключевые слова: полимеры, композиционные материалы, твердые дисперсные системы, флавоноиды, биодоступность, растворимость

USE OF POLYMER COMPOSITIONAL MATERIALS TO INCREASE THE BIOAVAILABILITY OF HESPERIDINE

BESSARABOV V.I.¹, PLAVAN V.P.¹, KUZMINA G.I.¹, LISOVYI V.M.¹,
VAKHITOVA L.M.²

¹Kyiv National University of Technologies and Design

²L. M. Litvinenko Institute of Physical-Organic and Coal Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine

Purpose. Investigation of the influence of the composition of polymeric solubilizers on the phase solubilization in water of the model active pharmaceutical ingredient of flavonoid nature hesperidin.

Methods. Hesperidin was chosen as a model substance of characteristic chemical structure. Pharmaceutically acceptable high molecular weight polymers based on polyvinylpyrrolidone (PVP) with a molecular weight of from 2500 to 58000 D were used for research; cetylpyridinium chloride; β -cyclodextrin. Phase solubilization of hesperidin was investigated by the method of Higuchi and Connors. The concentration of hesperidin was determined spectrophotometrically by absorption at 284 nm. The phase solubility diagram was constructed as the dependence of the concentration of hesperidin in solution on the concentration of the polymer. The obtained phase solubility profiles of hesperidin were compared with standard curves. For different compositions at the experiment temperature of 37 ± 0.5 °C, the stability constant and the dissociation constant of intermolecular complexes were calculated.

Scientific novelty. The influence of the composition of polymer solubilizers on the phase solubilization in water of the model API of flavonoid nature of hesperidin was established.

Practical significance. The optimal composition of the polymer composite material with hesperidin in the form of a solid dispersed system to maximize the solubility of flavonoids in water is substantiated.

Results. The influence of the composition of polymer solubilizers on the phase solubilization in water of the model API of flavonoid nature of hesperidin was investigated. Based on the results of graphical analysis of the obtained data, it was concluded that the solubility of hesperidin increases with increasing number of polymers with different molecular weights and surfactants. The increase in solubility depends on the composition. When adding several polymers or a combination of a polymer with a surfactant, the solubility increases significantly more than when adding one compound. It is shown that the maximum value of solubility increase is observed in the system with polymer C and K surfactant - 42.7 times. It was found that the stability constants of polymeric composite materials of hesperidin based on polyvinylpyrrolidones are in the range from 161.87 to 219.88 M^{-1} , which indicates favorable conditions for the formation of complexes.

Key words: polymers, composite materials, solid dispersed systems, flavonoids, bioavailability, solubility