

ПОЛІМЕРНА СИСТЕМА ДОСТАВКИ АКТИВНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ІНГРЕДІЄНТА ФЛАВОНОЇДНОЇ ПРИРОДИ

Володимир Бессарабов^{1,2}, Галина Кузьміна¹, Любов Вахітова², Ольга Баула¹, Володимир Василенко¹, Вадим Лісовий¹, Олександр Ладан¹

¹ Київський національний університет технологій та дизайну, Україна,
v.bessarabov@kyivpharma.eu

² Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України,
м. Київ lubovvakhitova@gmail.com

Proposed method of increasing the solubility in polar solvents and, accordingly, the bioavailability of the sparingly soluble model flavonoid hesperidin by including in the composition of polymeric solid dispersed systems (SDS) in the form of a highly dispersed solid phase with the formation of intermolecular complexes of variable composition with carrier material. The dependence of flavonoid solubility on the composition of SDS was investigated. Urea, polyethylene glycol of various molecular weight, polyvinyl alcohol, propylene glycol, mannitol were used as carriers for the production of SDS. It is shown that the maximum value of the increase in solubility is observed in the system with urea in 25.1 times.

Вступ

Біологічно активні речовини (БАР) рослинного походження позитивно впливають на фізіологічні процеси людського організму, підвищуючи його резистентність. Одним із представників БАР флавоноїдної природи є гесперидин. Проблемою його застосування в складі лікарських засобів є низька розчинність, що значно впливає на показник біодоступності [1]. Тому актуальним є дослідження, що спрямовані на підвищення розчинності гесперидину у полярних розчинниках.

Матеріали і методи

В якості методу підвищення розчинності гесперидину в цій роботі обрано включення флавоноїду до складу твердої дисперсної системи (ТДС). Метою роботи є дослідження впливу складу ТДС на розчинність гесперидину. Тверді дисперсні системи – це багатоконпонентні системи, що містять ліпофільні речовини та водорозчинні носії, де речовини знаходяться у вигляді високодиспергованої твердої фази з утворенням міжмолекулярних комплексів

перемінного складу з матеріалом носія [2]. Утворення ТДС дозволяє значно збільшити розчинення флавоноїдів і забезпечує рівномірне вивільнення діючої речовини з системи, без зміни хімічної будови молекули активного фармацевтичного інгредієнту [3]. В якості носіїв для виготовлення ТДС використовували сечовину, поліетиленгліколь (PEG) різної молекулярної маси, полівініловий спирт (PVA), пропіленгліколь, манітол.

Результати та їх обговорення

Отримані результати представлено у вигляді діаграми (Рис.).

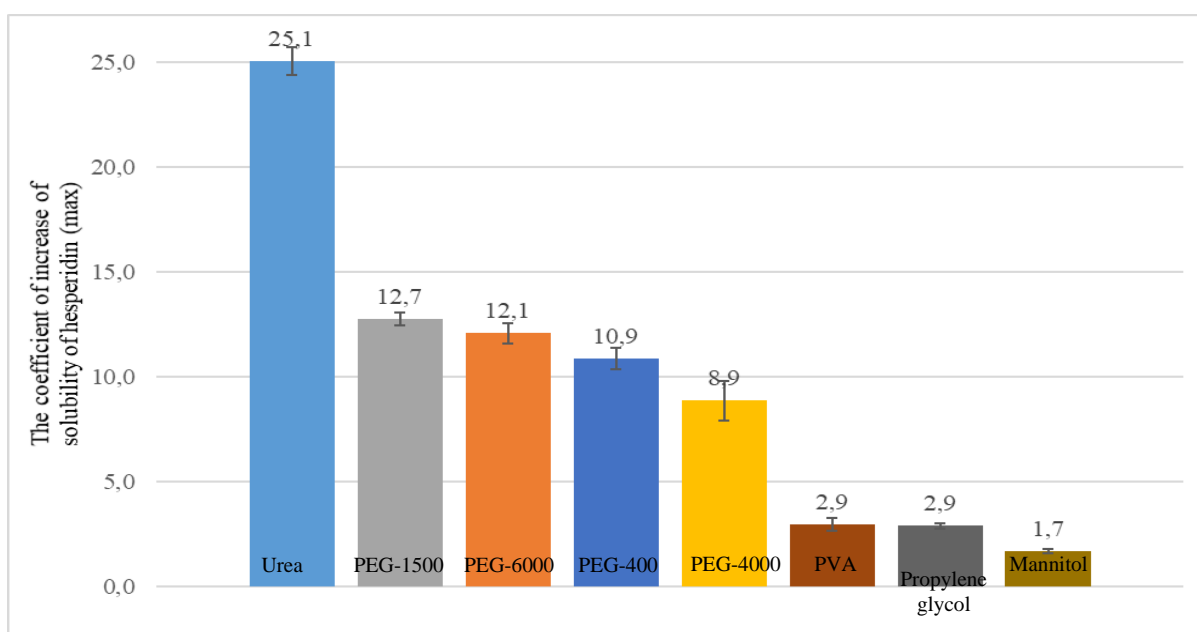


Рисунок - Залежність підвищення розчинності гесперидину від складу твердої дисперсної системи.

Як видно з рисунку, введення гесперидину у склад ТДС на основі пропіленгліколю та полівінілового спирту дозволяє підвищити його розчинність не більше, ніж у 2,9 рази. Застосування в якості полімерної основи ТДС поліетиленгліколю різної молекулярної маси забезпечує збільшення розчинності гесперидину з коефіцієнтом від 8,9 до 12,7 раз. При цьому в експерименті не виявляється прямої залежності між молекулярною масою полімеру та ступенем збільшення розчинності флавоноїду. Можна вважати, що ця закономірність безпосередньо пов'язана з характером міжмолекулярних взаємодій молекули гесперидину та полімеру на рівні 3D структури утвореної твердої дисперсної системи. Фактично хімічна структура мономерної ланки поліетиленгліколю

позитивно впливає на коефіцієнт підвищення розчинності гесперидину, але не є визначальною. Максимальне значення підвищення розчинності спостерігається в системі з сечовиною – у 25,1 раза. Відомо використання водних розчинів сечовини у високих концентраціях для гарантованого руйнування водневих зв'язків в міжмолекулярних комплексах біологічної природи. Однак значне підвищення розчинності гесперидину у складі твердої дисперсної системи з сечовиною може свідчити про утворення нових надмолекулярних структур по типу таких, які самозбираються з молекул полівінілового спирту в насиченому розчині сечовини [4]. Виявлений ефект становить значний інтерес з точки зору вивчення механізму надмолекулярної організації полімерів в розчинах в присутності сечовини та впливу цих структур на підвищення розчинності флавоноїдів. Фактично, цей напрямок досліджень має добрі перспективи у майбутніх наукових розвідках і розробках полімерних систем доставки та солюбілізації біологічно активних речовин природного походження.

Висновки Експериментально встановлено залежність підвищення розчинності гесперидину від складу полімерної твердої дисперсної системи. Максимальне значення підвищення розчинності спостерігається в системі з сечовиною – у 25,1 раза.

Література

1. Majumdar, S.; Srirangam R. Solubility, Stability, Physicochemical Characteristics and In Vitro Ocular Tissue Permeability of Hesperidin: a Natural Bioflavonoid. *Pharmaceutical Research*. **2010**, 26, 1217–1225.
2. Higuchi T.; Connors K. Phase-solubility techniques. *Adv. Anal. Chem. Instrum.* **1965**, 4, 117–122
3. Connors K. *Thermodynamics of Pharmaceutical Systems: An Introduction for Students of Pharmacy*; John Wiley & Sons Inc: Hoboken, New Jersey, 2002.
4. Просанов И.Ю.; Матвиенко А.А.; Бохонов Б.Б. Влияние мочевины на формирование надмолекулярной структуры поливинилового спирта. *Физика твердого тела*. **2011**, 53 (6), 1234–1238.