

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

КОВАЛЬСКИЙ ИВАН ВАСИЛЬЕВИЧ

**ПОВЫШЕНИЕ БИОДОСТУПНОСТИ РУТИНА ИЗ ТВЕРДЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ МЕТОДОМ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ**

14.04.01 – Технология получения лекарств

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ
доктор фармацевтических наук,
профессор И.И. Краснюк (мл.)

МОСКВА 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
1.ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1.Флаванойды: свойства, идентификация и выделение	11
1.2.Рутин и его фармакологические свойства	16
1.3.Биодоступность и влияющие на нее факторы	23
1.4.Методы увеличения растворимости лекарственных веществ	26
1.5.Лекарственная форма таблетки	40
2.ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
2.1.Физико-химические свойства рутина	46
2.2.Полимеры – носители твердых дисперсий	47
2.3.Вспомогательные вещества, используемые при разработке таблетированных форм рутина	47
2.4.Методы	49
2.4.1.Изготовление твердых дисперсий	49
2.4.2.Изучение растворимости и кинетики растворения рутина	50
2.4.3.Определение концентрации действующего вещества в изучаемых растворах твердых дисперсий	51
2.4.4.Спектрофотометрические исследования растворов в УФ-области	53
2.4.5.Рентгено-фазовый анализ	53
2.4.6.ИК-спектроскопия	54
2.4.7.Микрорентгенографический анализ	54
2.5.Методы определения технологических характеристик порошков и гранулятов	55
2.5.1.Степень сыпучести порошков	55
2.5.2.Определение угла естественного откоса	57
2.5.3.Определение насыпного объема	57
2.5.4.Определение остаточной влажности	58
2.6.Методы оценки технологических показателей таблеток рутина	58
2.6.1.Средняя масса таблеток	58
2.6.2.Истираемость таблеток	59
2.6.3.Распадаемость	59
2.6.4.Прочность таблеток	60
2.6.5.Тест растворение	60
2.7. Метод определения антиоксидантной активности	62
3. ПОЛУЧЕНИЕ И ИЗУЧЕНИЕ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ РУТИНА	66
3.1.Растворение субстанции рутина	66
3.2.Высвобождение рутина из твердых дисперсий на базе ПВП	67

3.3.Высвобождение рутина из твердых дисперсий на базе ПЭГ	77
3.4.Оценка способности полимеров к стабилизации полученных растворов	79
3.5.Высвобождение рутина из физических смесей с полимерами	81
3.6.Результаты рентгено-фазового анализа	82
3.7.Результаты ИК-спектроскопии	83
3.8.Результаты микрокристаллоскопического анализа	83
4.РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ РУТИНА	86
4.1.Получение таблетированных лекарственных форм методом влажной грануляции	87
4.2.Исследование влияния количества разрыхляющего вещества на технологические показатели таблетированных лекарственных форм твердой дисперсии рутина	90
4.3.Получение таблетированных лекарственных форм твердой дисперсии рутина методом прямого прессования	91
4.4.Результаты теста «Растворение»	93
4.6.Технологическая схема производства таблетированной формы рутина методом прямого прессования	95
4.7.Сравнение полученной модельной таблетированной лекарственной формы с заводским аналогом	97
4.8.Исследование стабильности таблетированной лекарственной формы твердой дисперсии рутина в процессе хранения	99
4.9. Изучение антиоксидантной активности твердой дисперсии рутина и таблетированной лекарственной формы, полученной на ее основе	100
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	103
ПРИЛОЖЕНИЯ	122

ВВЕДЕНИЕ.

Актуальность темы.

В условиях современной медицины и фармации большое значение при создании лекарственных препаратов уделяется таким фармакокинетическим параметрам, как биодоступность, проникновение через физиологические барьеры, количество действующего вещества в биологических жидкостях, метаболизм и скорость выведения.

При создании и модернизации технологии лекарственных форм, одним из важнейших этапов является оценка биодоступности. Она же, в свою очередь зависит от физико-химических свойств действующего вещества. Одним из критериев, влияющих на биодоступность, является показатель растворимости. При его изучении можно с большой долей вероятности предположить, какова будет биодоступность и фармакологическая активность изучаемого лекарственного вещества.

На сегодняшний день в мировой практике прослеживается тенденция применения твердых дисперсий в качестве метода увеличения растворимости веществ с низкой растворимостью. Твердые дисперсии являются двух- или многокомпонентными системами, состоящими из лекарственного вещества и полимера-носителя, образованными из высокодиспергированной твердой фазы лекарственного вещества или твердого раствора лекарственного вещества в матрице носителя с частичным образованием комплексов переменного состава с материалом носителя.

Носителем для получения твердых дисперсий служат различные полимеры и их комбинации, также могут использоваться и вещества неполимерной структуры. Примером могут служить следующие соединения: полиэтиленгликоль (ПЭГ), хитозан, полиуретаны, циклодекстрины, поливинилпирролидон (ПВП), твин-80 и др. [4,7].

В отличие от использования тех же самых полимеров в качестве вспомогательных веществ при создании различных лекарственных форм (таблетки, свечи, гели, мази и т.д.), метод получения твердых дисперсий

позволяет получить действующее вещество с модифицированными свойствами, что ведет к расширению технологических приемов и применению полученного лекарственного вещества в большем количестве лекарственных форм [69]. Так как технологию изготовления лекарственной формы во многом определяют физико-химические характеристики лекарственного вещества, используемый метод позволяет использовать полученную твердую дисперсию в качестве эквивалента субстанции с улучшенными биофармацевтическими свойствами, что позволяет улучшать качество присутствующих на рынке лекарственных форм, а также создавать качественно новые лекарственные формы для изучаемого вещества.

В настоящее время на фармацевтическом рынке присутствует широкий ассортимент препаратов как растительного, так и химического происхождения, которые обладают ангиопротекторными свойствами. Основным источником действующих веществ являются растения, имеющие в своем составе химические соединения флаваноидной структуры. Одним из ярких представителей данного класса соединений является рутин, который обладает ангиопротекторным и капилляроукрепляющим действием, а также проявляет антиоксидантные свойства. Данное вещество широко распространено в фармацевтической промышленности и чаще всего используется как компонент поливитаминных препаратов, а также как самостоятельный препарат «Аскорутин» в сочетании с аскорбиновой кислотой.

Рутин является веществом, обладающим низкой растворимостью в воде, и как следствие низкой биодоступностью, что ограничивает применение данного вещества в качестве самостоятельного лекарственного препарата [165].

Таким образом решение проблемы растворимости рутина может привести к увеличению количества отечественных препаратов с ангиопротективными свойствами, а также увеличение его биодоступности даст предпосылку к интенсификации использования данного вещества в лечении и профилактики заболеваний вен и сосудов, а также эффективности препаратов, уже присутствующих на фармацевтическом рынке.

Цель и задачи исследования.

Целью исследования являлось создание таблетированной лекарственной формы рутина с улучшенными биофармацевтическими характеристиками.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Провести скрининг ассортимента лекарственных форм рутина.
2. Провести скрининг полимеров для изготовления твердой дисперсии.
3. Научно обосновать и экспериментально разработать метод получения твердой дисперсии рутина.
4. Изучить полученные твердые дисперсии комплексом физико-химических методов анализа.
5. Разработать состав и технологию получения твердой лекарственной формы (таблетки) с использованием твердой дисперсии рутина в качестве действующего вещества с улучшенными биофармацевтическими характеристиками.
6. Изучить технологические показатели качества полученной твердой лекарственной формы.
7. Сравнить полученную лекарственную форму с лекарственной формой, присутствующей на фармацевтическом рынке.

Научная новизна.

1. Впервые были получены и изучены твердые дисперсии рутина с ПВП-10000 и ПЭГ-1500 методами совместного растворения компонентов твердой дисперсии в растворителе с последующим его удалением, а также совместного измельчения лекарственного вещества и полимера;
2. Была доказана ведущая роль применения метода получения твердых дисперсий в увеличении скорости растворения и растворимости изучаемого лекарственного вещества, по сравнению с ролью получения физической смеси рутин с полимерами.
3. На основании экспериментальных данных в ходе проведения комплекса физико-химических исследований были выявлены причины улучшения

растворимости лекарственного вещества из твердых дисперсий, такие как: аморфизация лекарственного вещества в матрице полимера.

4. Впервые разработана и теоретически обоснована технология получения твердой лекарственной формы рутина с применением твердой дисперсии с ПВП в качестве аналога субстанции с улучшенными биофармацевтическими характеристиками.

Научная новизна полученных результатов подтверждена патентом Российской Федерации на изобретение «Способ получения таблеток рутин» № 2523562 С1.

Практическая значимость.

1. На основе проведенных исследований разработаны условия получения твердых дисперсий изучаемого лекарственного вещества с ПЭГ-1500 и ПВП-10000.

2. Доказана возможность прогнозирования повышения растворимости и скорости растворения лекарственного вещества из твердых дисперсий в зависимости степени взаимодействия лекарственное вещество – полимер.

3. Теоретически доказана и экспериментально обоснована возможность применения твердых дисперсий в технологии твердых лекарственных форм для получения лекарственного препарата с повышенной биодоступностью.

4. По результатам комплексных лабораторных исследований разработана оптимальная технологическая схема получения и твердых лекарственных форм с применением твердых дисперсий, малорастворимых в воде лекарственных средств.

5. Показана производственная значимость, возможность внедрения и масштабирования предложенных технологий для получения лекарственных препаратов с улучшенными биофармацевтическими характеристиками.

Практическая значимость подтверждена актом внедрения научных достижений в учебный процесс № 05/14 от 27.11.2014г.

Апробация работы.

Основные положения диссертационной работы доложены на V Международной Научно-практической Конференции молодых ученых "Science4health 2013", (Москва, 2013); I международной научно-практической конференции «Современная медицина: время перемен», (Казань, 2013); XX Российском национальном Конгрессе «Человек и Лекарство», (Москва, 2013); III Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», (Санкт-Петербург, 2013); 5th International Scientific Conference Science and Society (London, 2013); 73 Всеукраинской научно-практической конференции молодых ученых, (Киев, 2013)

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с комплексной научной темой «Разработка современных технологий подготовки специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием на основе достижений медико-биологических исследований», (№ гос. регистрации 01220606352)

Положения, выдвигаемые на защиту.

1. Результаты изучения характера высвобождения и растворимости малорастворимого в воде вещества рутина из твердых дисперсий с ПЭГ и ПВП.
2. Результаты изучения возможных механизмов изменения растворимости и скорости растворения лекарственного вещества из твердой дисперсии.
3. Результаты сравнительного анализа получения физических смесей и твердых дисперсий с полимерами на высвобождение и растворимость малорастворимого в воде лекарственного вещества.
4. Результаты исследования высвобождения лекарственного вещества из модельной лекарственной формы и экспериментальное обоснование технологии изготовления твердых лекарственных форм с применением твердых дисперсий.

Объем и структура диссертации.

Диссертационная работа изложена на 134 страницах машинописного текста. Состоит из оглавления, введения, обзора литературы (1 глава), экспериментальной части, включающей главы 2, 3, 4, общих выводов,

библиографии, и приложений. В работе 20 рисунков, 2 калибровочных графика, 5 дифрактограмм, 11 таблиц, 5 фотографий. Список цитируемой литературы включает в себя 184 источника, из них 107 на иностранном языке.

Во введении отражена актуальность темы, обозначены цель и задачи исследования, определена практическая значимость и научная новизна работы.

Первая глава посвящена биофармации как о теоретической основе технологии лекарственных форм. Описываются факторы, влияющие на биодоступность лекарственных веществ из лекарственных форм. Рассматривается влияние дисперсности на растворимость лекарственных веществ. Рассказывается о методах увеличения растворимости и скорости растворения лекарственных веществ. Обсуждается возможность использования полимеров для увеличения биодоступности лекарственных веществ. Дано определение «твердые дисперсии». Описываются способы приготовления твердых дисперсных систем (лекарственное вещество:носитель). Приводится обзор применения твердых дисперсий в фармацевтической технологии как одного из способов улучшения биофармацевтических характеристик лекарственных веществ в настоящее время. Описываются методы исследования твердых дисперсий. Дана подробная характеристика изучаемого вещества, представлена информация о его фармакологических свойствах.

Во второй главе перечислены используемые материалы и описаны методы проведенных исследований.

В третьей главе описано изучение влияния твердых дисперсий с ПЭГ и ПВП на растворимость и скорость растворения изучаемого лекарственного вещества. Продемонстрированы изменения показателей растворимости и скорости растворения рутина в зависимости от количества используемого полимера. Описывается способность ПВП к стабилизации растворов рутина, полученных при растворении твердых дисперсий. Приводится сравнительный анализ влияния получения физических смесей полимеров и лекарственного вещества с полученными твердыми дисперсиями на характер высвобождения и растворимость изучаемого лекарственного вещества. Отражены возможные

причины и механизмы изменения растворимости и скорости растворения изучаемого лекарственного вещества из твердых дисперсий. Приводятся сравнительные результаты ИК-спектроскопии, рентгено-структурного и микрокристаллоскопического анализов.

Четвертая глава посвящена оценке возможности применения полученной твердой дисперсии в технологии лекарственных форм. Разрабатывается технология изготовления лекарственных форм с применением твердых дисперсий. Описывается получение гранулятов и порошков для изготовления модельных таблеток методами влажной грануляции и прямого прессования. Оценивается качество разработанных составов гранул. Приводятся результаты исследования влияния количества разрыхляющих веществ на технологические показатели твердых лекарственных форм. Оценивается степень высвобождения лекарственного вещества из полученных модельных лекарственных форм в сравнении с заводскими лекарственными формами, представленными на Российском фармацевтическом рынке.

В Приложениях вынесены результаты рентгенофазового анализа, ИК-спектрометрии, калибровочный график рутина, калибровочный график изучения антиоксидантной активности рутина (по галловой кислоте), патент Российской Федерации на изобретение «Способ получения таблеток рутина».

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Флаваноиды: свойства, идентификация и выделение

Рутин является представителем группы веществ растительного происхождения – флаваноидов (lat. Flavus – желтый), т.к. первые полученные из растений флавоноиды обладали желтой окраской.

Данная группа является одной из наиболее многочисленных природных фенольных соединений. Флаваноиды – гетероциклические кислородсодержащие соединения преимущественно желтого, оранжевого и красного цвета и принадлежат к соединениям $C_6-C_3-C_6$ ряда; структурно их молекулы представляют собой два бензольных кольца, соединенных между собой трехуглеродным фрагментом [115,153].

На сегодняшний день известно более 10000 различных соединений флаваноидной структуры. Флавоноиды по своей химической структуре делятся на 10 основных классов, исходя из степени окисленности трехуглеродного фрагмента: катехины, лейкоантоцианидины, флаваноны, дигидрохалконы, халконы, антоцианидины и антоцианы и т.д. [178].

В растениях флаваноиды присутствуют в виде соединений с сахарами – гликозидов. Сахарные остатки представлены различными моносахаридами – глюкозой, галактозой, ксилозой и др., а также различными ди-, три- и тетрасахаридами [82].

Биологическая роль флавоноидов заключается в участии проведения окислительно-восстановительных процессов, происходящих в растениях. Многие флавоноиды являются пигментами, придающие разнообразную окраску растительным тканям. Они защищают растения от повреждающего действия лучей ультрафиолетового (330-350 нм) и видимого спектра (520-560 нм), благодаря способности поглощать излучение в этих диапазонах [77,155].

В табл. 1 указаны характерные химические реакции, которые используются для обнаружения флавоноидов в лекарственном растительном сырье.

Химические реакции обнаружения флаваноидов в лекарственном растительном сырье

№	Реактив	Основные группы БАВ
1	Цианидиновая проба (проба Шинода)	Общая реакция на флавоноидные соединения
2	Борно-лимонная реакция (реакция Вильсона-Таубека)	5-оксифлавоны и 5-оксифлавонолы
3	КОН	Антрацены, халконы, ауруны
4	NH_3 (в парах или растворе)	С=О содержащие соединения (флавоноиды, пигменты, антоцианы, антрахиноны, халконы, ауруны, ксантоны и др.)
5	FeCl_3	Триоксипроизводные флавоноидов
6	Ванилин в концентрированной серной кислоте	Катехины, конденсированные дубильные вещества, антоцианы

Одним из методов количественного определения флаваноидов является спектрофотометрия. Например, суммарное содержание флаваноидов в пересчете на рутин может осуществляться следующим образом: аналитическую пробу сырья измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 1 мм [28].

Около 1 г (точная навеска) измельченного сырья переносят в колбу со шлифом вместимостью 250 мл, приливают 100 мл 70% спирта этилового, присоединяют обратный холодильник и нагревают на кипящей водяной бане в течение 60 мин. После охлаждения извлечение фильтруют в мерную колбу

вместимостью 200 мл. Экстракцию повторяют дважды в тех же условиях с 50 мл 70% спирта этилового в течение 60 мин при втором контакте фаз и 30 мин при третьем.

Объем объединенного извлечения доводят 70% спиртом этиловым до метки (раствор А). 2 мл раствора А переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, приливают 2 мл 2% раствора алюминия хлористого в 95% спирте этиловом, 1 каплю 5% кислоты уксусной и доводят объем раствора 95% спиртом этиловым до метки (раствор Б).

Определяют оптическую плотность раствора Б через 40 мин на спектрофотометре при длине волны 414 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Для приготовления раствора сравнения 2 мл раствора А переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, приливают 1 каплю 5% кислоты уксусной и доводят объем раствора 95% спиртом этиловым до метки. Параллельно определяют оптическую плотность раствора ГСО рутин.

Суммарное содержание флавоноидов в пересчете на рутин и абсолютно сухое сырье в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D \times K^V}{m} \times \frac{m_s}{D_s \times K_s^V} \times \frac{100}{100 - W} \times 100$$

где D – оптическая плотность исследуемого раствора; D_s – оптическая плотность раствора ГСО рутин; m – масса сырья, г; m_s – масса ГСО рутин, г; K^V – коэффициент разбавления исследуемого раствора (1250);

K^V_s – коэффициент разбавления раствора ГСО рутин (2500); W – потеря в массе при высушивании сырья, %. [37].

Открытие и дальнейшее изучение флаваноидов произошло в начале XIX века. В 1814 году М.Э. Шевроле выделил из коры дуба кристаллическое вещество, которое он назвал кверцетин. В 1844г. К. Вайс открыл рутин, выделив его из руты душистой. Позже, в 1903г. Н.А. Валяшко определил химическое строение рутин. В 1864г. был получен флаваноид хризин, строение которого было подтверждено в 1898г. В начале 20 века венгерский ученый А. Сент-Джорджи выделил из кожуры лимона вещество, которое обладало капилляр-

укрепляющим действием, уменьшая ломкость и проницаемость стенок сосудов. За это свойство вещество было названо витамином Р (от англ. permeability – проницаемость) [74].

Рутин [рутозид, кверцетин-3-О-рутинозид], (2-(3,4-дигидроксифинил)-5,7-дигидрокси-3-[α -L-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 6)- β -D-глюкопиранозилокси]-4Н-хромен-4-он) представляет собой желто-зеленый порошок без вкуса и запаха, практически нерастворимый в воде, малорастворимый в этаноле. Под влиянием света легко окисляется и изомеризуется. При нагревании до 200⁰С возгоняется, при дальнейшем нагреве разрушается. Структурно он представляет собой рамноглюкозид кверцетина [102] (рис. 1).

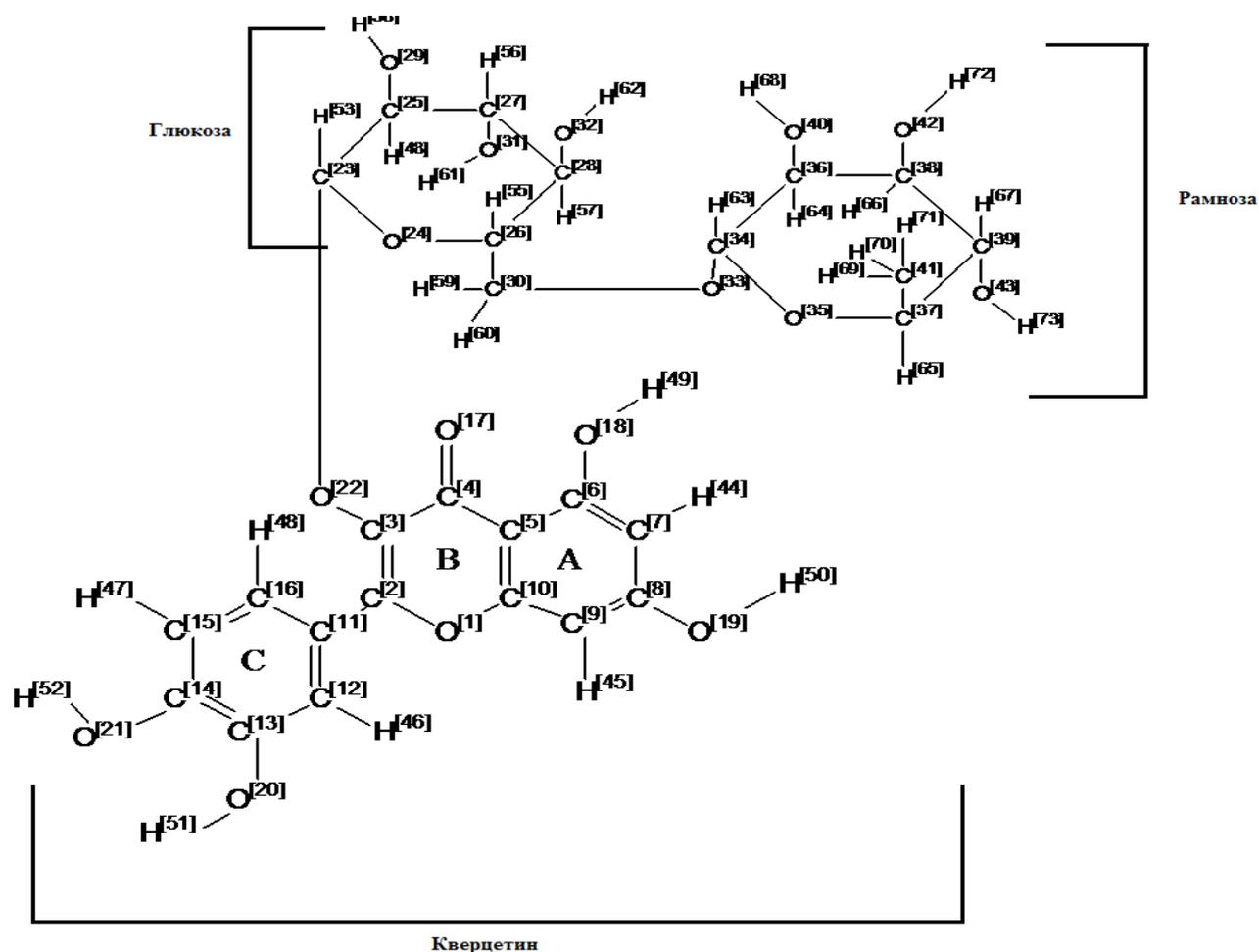


Рисунок 1. Строение рутина.

Данное вещество обнаружено в таких растениях, как софора японская, Гречиха посевная, а также в цитрусовых растениях, эвкалипте и др.

Источниками промышленного получения рутина являются Софора японская и Гречиха посевная. Софора обладает наивысшим содержанием действующего вещества, у Гречихи – большая сырьевая база [159].

Софора японская (*Sophora japonica* L.) – листопадное дерево семейства бобовые (Fabaceae), обладающая темно-серой потрескавшейся корой. Листья перистые, длиной 11-25 см. Цветки мотыльковые, желтовато-белые, ароматные, собраны в крупные рыхлые метельчатые соцветия. Плод – мясистый, голый боб длиной до 10 см. Родина растения – Китай [29].

Широко культивируется в Корее, Японии, Вьетнаме и других странах Азии, а также в Европе и Северной Америке. Часто культивируется в Крымской и Одесской областях, а также в Таджикистане, Дагестане, Армении и Грузии.

По своему химическому составу основным биологически активным веществом является рутин. Максимальное содержание действующего вещества наблюдается в органах растений, подвергающихся быстрому развитию. Основным сырьем для заготовки служат цветочные бутоны. Количество рутина, которое может содержать лекарственное растительное сырьё может достигать до 30%. Их заготавливают в конце фазы бутонизации в сухую погоду и сушат на чердаках или в сушилках, периодически перемешивая, при температуре 40-45°C [28].

Высушенное сырьё очищают от веточек соцветий и посторонних примесей. Хранят на стеллажах в сухом помещении. Качество бутонов регламентируют ВФС 42-341-74. Согласно данной фармакопейной статье, сырьё должно состоять из продолговато-яйцевидных бутонов длиной 3-7мм и шириной 1,5-3мм. Влажность не более 12%, золы общей не более 8%, органической примеси – не более 3,5%, минеральной – не более 1%, рутин (в пересчете на абсолютно сухое сырьё) – не менее 16% [9,29].

Гречиха посевная (*Fagopyrum sagittatum* Gilib.) представляет собой однолетнее растение из семейства гречишных (Polygonaceae) с прямым, ветвистым, красновато-зеленым стеблем. Листья очередные сердцевидно-треугольные или стреловидные, длиной 2-5 см, с раструбами, нижние с длинными

черешками, верхние почти сидячие. Цветки на длинных пазушных цветоножках, щитковидно собраны на верхушках побегов, имеют сильный медовый запах. В цветущих побегах гречихи содержится 1,9-2,5% рутина.

Основной методикой получения рутина из растительного сырья является экстракция. Например, действующее вещество из бутонов софоры японской предлагают экстрагировать следующим образом: к 10 г измельченного сырья добавляют 100 мл метанола и экстрагируют 1 час под воздействием ультразвука с частотой 20 кГц при 23⁰С. Далее полученную смесь фильтруют, и удаляют метанол с помощью роторного испарителя. Остаток, представляющий собой алкогольят рутина, растворяют в воде для перевода его в гидратированную форму с последующим осаждением из раствора. Полученную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром для удаления хлорофилла, а осадок, образовавшийся в воде отфильтровывался и сушился при 70⁰С [54].

1.2. Рутин и его фармакологические свойства

Рутин как лекарственное вещество обладает обширным спектром действий. Благодаря своей способности связывать свободные радикалы и ионы металлов, рутин считается мощным антиоксидантом [47,74,138]. Рутин способен хелатировать ионы железа (валентность II и III), которые могут инициировать образование свободных радикалов кислорода [104]. Путем связывания свободных радикалов, агликон рутина оказывает защитное действие при реперфузионном повреждении ишемизированных тканей [114,115]. Также рутин может использоваться в качестве противовоспалительного средства, связывая свободные радикалы, предотвращая инициирование факторов транскрипции цитокинов воспаления [128,173]. Таким образом рутин может быть эффективен при лечении хронических воспалительных заболеваний [112,139].

Свойство рутина связывать свободные радикалы играет важную роль в защите ДНК от различных оксидативных повреждений [160]. С каждым годом обнаруживается все больше доказательств того, что активные формы кислорода (радикалы кислорода, супероксидный анион йоны, гидроксиды, пероксиды,

алкоксилы и др.) и азота являются основными факторами развития опухолевых заболеваний [79].

Рутин обладает ингибирующим действием на реакцию перекисного окисления липидов, которая является одним из движущих факторов развития различных кардиоваскулярных и нейродегенеративных заболеваний [13,47,114]. Благодаря данной функции, рутин может быть эффективен при лечении атеросклероза [14,120,126]. Агликон рутина способен снижать активность индуцируемой NO синтазы (иNOс), тем самым снижая риск возникновения и развития ишемических и реперфузионных повреждений [81,118,147]. Под воздействием иNOс в макрофагах происходит активное образование оксида азота и супероксидных анионов. Взаимодействуя со свободными радикалами, оксид азота образует пероксинитриты, обладающие высоким поражающим потенциалом. Они способны направленно окислять липотеины низкой плотности, приводя к необратимому повреждению мембран клеток. Связывая NO, агликон рутина способен разрывать данную цепочку реакций, уменьшая риск повреждения липидной мембраны [124,145]. Также рутин ингибирует ксантиноксигиназу, которая участвует в реакциях, ведущих к оксидативным повреждениям (синдром ишемии-перфузии) [75,121,168]. Было доказано, что агликон рутина способен ингибировать агрегацию тромбоцитов, тем самым снижая риск образования тромбов. Рутин может быть эффективным средством для снижения артериального давления, а также влиять на количество холестерина в кровяном русле [106,107].

Рутин также обладает регенеративными и гепатопротекторными свойствами (исследования на модельном циррозе печени) [70,123].

Во время приема рутина у больных с сахарным диабетом наблюдалось снижение уровня глюкозы и гликированного гемоглобина в крови [109]. Несмотря на пониженную абсорбцию глюкозы из ЖКТ и сниженную функцию продукции глюкозы в печени, рутин значительно повышал высвобождение инсулина из изолированных островков Лангергасса у животных [167]. Рутин влияет и на

иммунную систему организма, повышая усвояемость и стабильность витамина С, тем самым увеличивая его терапевтический потенциал [13].

Рутин является антагонистом кальмодулина, который участвует в процессе переноса ионов кальция через клеточные мембраны и инициирует внутриклеточные процессы. Он способен ингибировать кальмодулин-зависимые клеточные ферменты (АТФазы и фосфолипазы), тем самым влияя на проницаемость мембраны клетки [151].

Рутин способен ингибировать фосфолипазу, которая катализирует превращение арахидоновой кислоты из фосфолипидов клеточной мембраны. Арахидоновая кислота служит основным субстратом для получения таких субстанций, как тромбоксан и медиаторы воспаления (простагландины, лейкотриены) [127,130]. Также агликон рутина ингибирует циклооксигиназу и липооксигиназу, участвующие в превращении арахидоновой кислоты [124].

Агликон рутина обладает ингибирующим действием на тирозин-киназу, которая относится к группе внутри- или околочелюстных клеточных белков, участвующих в передаче сигналов фактора роста в клеточное ядро [172]. Данное свойство было подтверждено в экспериментах *in vitro* на зло- и доброкачественных опухолевых клетках молочной железы у крыс. У пациентов с развившимися опухолями, внутривенное введение агликона рутина в количестве 600-1700 мг/кг приводило к ингибированию лимфоцитарной тирозин-киназы на 1 час в 9 из 11 случаев [172].

Исследования *in vitro* показали способность рутина ингибировать высвобождение гистамина из базофилов и тучных клеток, оказывая противоаллергическое действие. Данное свойство проявляется как при оральном, так и ингаляционном методах введения (тест на свиньях). В тестах *in vivo* на мышах, агликон рутина проявлял также противовоспалительный эффект, снижая количество эозинофилов и нейтрофилов в легочном экссудате, что приводило к ингибированию симптомов астмы [158].

Фактор некроза опухолей альфа (TNF- α) является одним из главных провоспалительных цитокинов, участвующих в патогенезе хронических

воспалительных заболеваний. Агликон рутина в значительной степени ингибирует образование TNF- α и, соответственно экспрессию генов [137]. Снижение TNF- α в присутствии рутина демонстрирует влияние флаваноида на способность регулировать иммунный ответ.

Мутации в гене P53 (ген, регулирующий клеточный цикл) встречаются в 50% раковых опухолей [176]. Рутин в дозировке 248-мкмикроМ (указанная дозировка в микроМ более предпочтительна, так как данный эксперимент проводился на клеточных культурах) обладает способностью снижать регуляторную экспрессию гена P53 до минимальных значений [176]. Благодаря этому происходит затормаживание деления клеток в фазе G2.

Фаза G1, подконтрольная гену P53, является основной в процессе клеточной пролиферации. Агликон рутина способен задерживать развитие человеческих Т-лимфоцитов в поздней G1 фазе клеточного цикла. В дозировке 70 мкмикроМ, при сравнении с контрольной группой, 64% исследуемых клеток находилось в фазах G0-G1. Остановка пролиферации в фазе G1 под воздействием рутина была продемонстрирована на раковых клетках кишечника [176]. Было доказано, что при концентрации 70 микроМ происходит снижение функции репликации ДНК до 14%, что ведет к снижению активности клеточного деления [166].

Агликон рутина способен ингибировать продукцию белков теплового шока в нескольких злокачественных клеточных линиях, включая рак легких, рак простаты и рак толстой кишки [78].

В связи со способностью рутина *in vivo* ингибировать активность ферментов цитохрома P450 CYP3A4 и CYP1A2, Р-гликопротеина, а также повышать активность фермента цитохрома P450 CYP2A6, N-ацетилтрансферазы и ксантинооксидазы, он может опосредованно влиять на концентрации лекарственных веществ, метаболизируемых выше перечисленными ферментами [94].

По результатам исследований было обнаружено, что, из-за влияния рутина на CYP3A4 и Р-гликопротеин, происходит потенциальное снижение биодоступности таких препаратов, как циклоспорин и симвастатин [117].

Наоборот, увеличение биодоступности наблюдалось у доксорубицина, дигоксина, паклитаксела, тамоксифена и верапамила [86,96].

Также была обнаружена закономерность между временем и частотой приема рутина и лекарственного препарата. Например, одновременное назначение агликона рутина и симвастатина практически не влияло на концентрацию последнего в плазме крови. Тем не менее, ежедневный прием агликона рутина в течение недели до приема первой дозы симвастатина привел к значительному снижению концентрации последнего [91]. Прием рутина за 30 минут до назначения верапамила существенно увеличивал его биодоступность [97].

Дозировка агликона рутина влияет на усвоение различных лекарственных препаратов. Например, при одновременном назначении рутина в дозировке 50 мг/кг и дигоксина (0,02 мг/кг) произошла смерть подопытных животных. При уменьшении дозировки рутина до 40мг/кг произошло увеличение концентрации дигоксина на 413% (по сравнению с контрольной группой, которой назначался только дигоксин в дозировке 0,02 мг/кг) без летального исхода животных [143].

Рутин также обладает противогрибковым эффектом. Он тормозит рост микобактерий *S. Gattii* в опытах *in vitro* [87]. Рутозид проявляет активность против вируса герпеса, полиовируса и вируса Синдбис [178]. Возможный механизм действия связан с ингибированием вирусной полимеразы и способностью связывать вирусные РНК или белковую оболочку вириона.

Также рутин проявляет противобактериальное свойство в отношении *E.Coli*. Данное ЛВ селективно ингибирует топоизомеразу, тем самым замедляя рост бактерий. Также имеются данные об активности рутина против *Bacillus cereus* and *Salmonella enteritidis* [100].

Метаболизм флаваноидов в организме происходит следующим образом: гидролиз гликозидных форм происходит в тонком кишечнике под воздействием гликозидазных ферментов [35,89,159]. Наибольшая часть подвергается изменениям в тощей кишке. В следствии того, что гликозидные формы флаваноидов по своей структуре являются гидрофобными молекулами, они

имеют возможности всасываться в тонком кишечнике путем пассивного транспорта [35]. Благодаря высокой энзиматической активности тонкого кишечника происходит процесс частичного глюкуронирования поступивших флаваноидов. Все абсорбировавшиеся флаваноиды попадают в печень, где образуются более полярные конъюгаты – сульфаты, глюкурониды, или подвергаются реакции О-метилирования [43,85,93].

После этого конъюгированные формы попадают в системный кровоток, откуда они могут частично возвратиться через желчный пузырь в 12-типерстную кишку или экскретироваться с мочой (0,1-3,6% от общего числа всосавшихся флаваноидов). Невсосавшаяся часть поступивших в ЖКТ флаваноидов, а также та часть, которая экскретировалась в желчь, подвергается воздействию со стороны кишечной микрофлоры. Под действием бактериальных ферментов происходит расщепление гетероциклического кольца с образованием феноловых кислот, которые свободно всасываются через слизистую стенку кишечника [38,90,99,141].

На сегодняшний день на Российском фармацевтическом рынке представлены препараты рутина и его производных, относящиеся к следующим фармакологическим группам: витамины и витаминоподобные средства, ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции, желудочно-кишечные средства в комбинациях, противовирусные (за исключением ВИЧ) средства в комбинациях и др. [20].

Группу препаратов, содержащей в своем составе рутин, представляют витаминные препараты и биологически активные добавки (БАДы). Рутин содержится в следующих витаминных препаратах: Витрум, Допельгерц, Сельмевит, Биомакс и др. В данном случае рутин, находящийся в составе, выполняет роль восполнения витамина Р в организме человека. Все препараты данной группы принимаются по 1 таблетке в день и не имеют практически никаких противопоказаний и побочных действий [36].

Ангиопротекторы – группа препаратов, используемая для профилактики, симптоматического и комплексного лечения хронической венозной недостаточности [36].

Данное заболевание имеет широкое распространение. В зрелом возрасте оно наблюдается у каждого третьего человека, у лиц пожилого возраста – в 80-90% случаев. Чаще всего встречающимися симптомами заболевания являются чувство тяжести и боли в ногах, жжение, зуд. С течением времени хроническая венозная недостаточность может дать осложнение в виде образования длительно не заживающих трофических язв. Также существует риск тромбоза глубоких вен.

Препараты «Аскорутин», «Троксерутин», «Троксевазин» и т.п. относятся к данной фармакологической группе. Аскорутин – лекарственный препарат, содержащий в своем составе рутин и витамин С. Применяется в качестве вспомогательного препарата в комплексной терапии различных сосудистых заболеваний. Также как и витаминные препараты, он не имеет побочных действий и противопоказаний (кроме аллергических реакций и индивидуальной непереносимости) [41,42].

Препараты «Троксерутин», «Троксевазин» и т.д. содержат в своем составе полусинтетическое производное рутина – Троксерутин.

Данные препараты имеют широкий список применения: хроническая венозная недостаточность с такими проявлениями, как статическая тяжесть в ногах, язвы голени, трофические поражения кожи; варикозное расширение вен, поверхностный тромбофлебит, перифлебит, флеботромбоз, варикозный дерматит, посттромботический синдром, геморроидальные узлы, посттравматический отек и гематомы, геморрагический диатез с повышенной проницаемостью капилляров, капилляротоксикоз (в т.ч. при кори, скарлатине, гриппе), диабетическая микроангиопатия, ретинопатия, побочные сосудистые эффекты лучевой терапии; в качестве профилактического средства после операций на венах.

К противопоказаниям данных лекарственных препаратов относятся гиперчувствительность, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит (в фазе обострения), а также выраженные нарушения функции почек.

Побочные действия лекарственных препаратов: Аллергические реакции (кожная сыпь), эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, головная боль.

В связи с тем, что данные препараты представлены на рынке в 2 типах лекарственных форм (для наружного применения – гель 2% и таблетки по 0,3 г), способы применения у этих лекарственных форм различны. Для местного применения используется 2% гель, который наносят равномерно тонким слоем утром и вечером на пораженный участок от дистальной к проксимальной части, осторожно втирая до полного впитывания в кожу. Гель также можно наносить и под окклюзионную повязку. Таблетки принимают внутрь по 0,3-0,9 г в течение 2-4 недель во время еды [41].

Рутин также входит в состав таких препаратов, как Вобэнзим, Антигриппин Анви, Инфлюнет и др., где выполняет роль антиоксиданта. Данные препараты относятся к разным фармакологическим группам, и роль рутина в них носит второстепенный характер [42].

1.3. Биодоступность и влияющие на нее факторы

Для достижения наилучшего терапевтического эффекта при использовании твердых лекарственных форм необходимо учитывать фармакокинетические параметры действующего вещества, а именно движение и изменение его структуры в организме: процессы всасывания, распределения, метаболизма и экскреции, которые в свою очередь зависят от физико-химических свойств ЛВ [11,65].

Особое значение для препаратов перорального приема играет биодоступность. Под этим термином понимают уровень, при котором лекарственное вещество и/или его метаболиты достигают системного кровотока. Биодоступность характеризуется такими показателями, как доля всосавшегося в кровь лекарственного вещества от его общего содержания в лекарственной форме, скорость попадания в кровяное русло, время поддержания постоянной концентрации в организме [27,39].

Различают два вида биодоступности: абсолютную и относительную [103]. Примером абсолютной биодоступности служит внутривенная инъекция, при котором доля введенного препарата равняется 100%. Относительная биодоступность определяет степень всасывания лекарственного вещества из

испытуемого препарата и относительно препаратов сравнения. Оценка данного показателя очень важна при создании или модернизации технологии твердых лекарственных форм.

При пероральном введении лекарственных препаратов биодоступность практически никогда не достигает максимума, так как на нее влияют большое количество биологических и фармацевтических факторов, а также и физико-химические свойства лекарственного вещества [21,35].

К биологическим факторам относят функциональное состояние желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – рН, интенсивность моторики; наличие пресистемного метаболизма, масса тела, пол, возраст, характер пищи, физическая активность, беременность, биологические ритмы), наличие патологических состояний желудочно-кишечного тракта, печени, почек, сердечно-сосудистой системы, уровень транспортных белков в крови, генетически обусловленная разница в биотрансформации лекарственных веществ с пресистемным метаболизмом), а также выбор схемы дозирования при одновременном назначении нескольких лекарственных препаратов [46,83,116].

К фармацевтическим факторам относятся: скорость распадаемости твердых лекарственных форм, методика изготовления и вид лекарственных форм (таблетки, капсулы, порошки, суспензии, эмульсии и т.д.), устойчивость к факторам внешней среды (свет, температура, влажность), тип и количество вспомогательных веществ [15,23,72].

Данные факторы могут как ограничить, так и ускорять растворимость, а, следовательно, и биодоступность лекарственных веществ из твердой лекарственной формы, так как от состава и количества вспомогательных веществ и метода изготовления зависят такие кинетические факторы, как смачиваемость лекарственной формы, распадаемость и растворение лекарственной формы, процесс набухания и т.д. Изменение количества лекарственного вещества в лекарственной форме также может влиять на ее биодоступность [17,45,77,116].

К физико-химическими факторам, которые могут влиять на биодоступность лекарственного вещества являются размер частиц и их растворимость, а также полиморфизм, ионизация, способность образовывать сольваты/гидраты и т.д. [73].

По показателю растворимости лекарственные вещества делятся на 4 класса, которые соотносятся по критериям «проницаемость стенок ЖКТ – растворимость» [142].

Класс I – высокая проницаемость, высокая растворимость. Эти соединения хорошо всасываются и скорость абсорбции, как правило, выше, чем выведение.

Класс II – высокая проницаемость, низкая растворимость (большинство нестероидных противовоспалительных средств). Биодоступность таких продуктов ограничена скоростью их растворения (кинетический барьер) и растворимостью (термодинамический барьер). К этому классу относится ~ 30 % выпускающихся и разрабатываемых лекарств.

Класс III – низкая проницаемость, высокая растворимость (большинство антибиотиков бета-лактаманного типа). Низкая скорость абсорбции ограничивает проникновение в кровоток, но препараты растворяются очень быстро.

Класс IV – низкая проницаемость, низкая растворимость (антигельминтики – альбендазол, карбендацим, фенбендазол; растительные флавоноиды – рутин, кверцетин, дигидрокверцетин). Соединения данного класса имеют низкую биодоступность и плохо поглощаются слизистой оболочкой кишечника. К этому классу относится ~ 10 % выпускающихся и разрабатываемых лекарств.

У веществ класса 2 и 4 биодоступность приравнивают к скорости растворения. Также у веществ с малой растворимостью очень сильно влияет фактор времени, так как нахождение ЛВ в ЖКТ ограничено в связи с физиологией процесса переваривания пищи. Прежде чем лекарственное вещество попадает в кровь, оно должно подвергнуться диссоциации и растворению в биологических жидкостях организма, т.к. прохождение через мембраны возможно только в молекулярном виде [10,12,163].

1.4. Методы увеличения растворимости лекарственных веществ

На сегодняшний день известно несколько методик улучшения растворимости лекарственных веществ:

МИКРОНИЗАЦИЯ.

Данный метод представляет собой способ улучшения растворимости с помощью уменьшения размера частиц лекарственного вещества. При измельчении частиц происходит увеличение рабочей поверхности соприкосновения с водой, благодаря чему достигается ускорение процесса растворения. Эта методика реализуется с помощью сублимационной сушки, распылительной сушки, лиофильной сушки и др. [92].

Недостаток данной методики состоит в том, что в качестве конечного продукта образуются частицы различного размера, из-за чего нельзя достичь равномерного увеличения растворения. Также может происходить разрушение лекарственного вещества из-за механического или термического воздействий.

На сегодняшний день, по сравнению с другими методами микронизации, метод сверхкритических (СК) флюидов является наиболее эффективным [105,129]. Водный или органический раствор исследуемого вещества впрыскивается в камеру высокого давления, заполненную СК CO₂. Растворимые в СК CO₂ вещества удаляются вместе с ним, нерастворенные остаются на дне сосуда. Таким образом были получены субстанции нифидипина, аторвастатина и мелоксикама, обладающие улучшенной растворимостью [95,131,169].

НАНОИЗМЕЛЬЧЕНИЕ.

Данная методика связана с уменьшением размера частиц до субмикронного уровня. С ее помощью возможно получать частицы лекарственного вещества размером 100-200нм. Одним из способов получения частиц такого размера является метод влажного истирания. Для сохранения природы и свойств лекарственного вещества в качестве стабилизатора в систему вводятся поверхностно-активные вещества или полимеры в виде наносуспензий [171].

Также, для достижения необходимого размера частиц используется метод гомогенизации высокого давления, при котором измельченный продукт

рассеивают в виде водного раствора ПАВ через распылитель, находящийся в гомогенизаторе в давлении 1500 бар. При этом происходит испарение воды, которая разрывает частицы вещества на более мелкие. Цикл повторяется до достижения необходимого размера. Данный метод использовался в создании таких лекарственных веществ как фенофибрат, сиролimus и мегистрол [140,171].

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ИНЖЕНЕРИЯ.

Метод разработан для контролируемой кристаллизации лекарственных веществ с четко контролируемым размером и структурой. Изменяя условия кристаллизации с помощью различных растворителей или добавления других компонентов к раствору кристаллизованного вещества, можно получить кристаллы с различной кристаллической структурой (полиморфизм) [88]. В результате, полиморфы исходного лекарственного вещества могут отличаться по таким физико-химическим свойствам, как растворимость, скорость растворения, температура плавления и стабильность. Большинство веществ обладают структурным полиморфизмом и данный метод является предпочтительным для разработки наиболее термостабильной полиморфной структуры лекарственного вещества для обеспечения максимальной биодоступности продукта в течение срока годности при стандартных условиях хранения.

Пример эффективности влияния полиморфизма на биодоступность лекарственного вещества является суспензия хлорамфеникола пальмитата [135]. Было доказано, что при введении одинаковой дозировки стабильные α -полиморфы обнаруживаются в сыворотке крови в гораздо меньших количествах, чем метастабильный β -полиморф.

Также данный метод включает в себя образование сольватов и гидратов. Во время кристаллизации возможно включение молекул растворителя в кристаллическую решетку лекарственного вещества, тем самым снижая или увеличивая растворимость модифицированного лекарственного вещества.

Так, безводный теофиллин растворяется быстрее и полнее, чем его гидратированная форма, а дигидрат эритромицина растворяется лучше, чем

безводный или моногидрат [162]. Таким образом влияние гидратирования зависит от физико-химических свойств изучаемого лекарственного вещества.

ЦИКЛОДЕКСТРИНЫ.

Использование циклодекстринов для повышения растворимости и скорости растворения является еще одним методом, распространенным в фармацевтической промышленности. Циклодекстрины представляют собой замкнутые кольца с внутренними полостями различных размеров. Полость образована атомами водорода, углерода и простыми эфирными связями [132]. Образование соединений-включений происходит при попадании неполярных молекул лекарственного вещества или их гидрофобных радикалов (ароматических колец, трифторметильных групп и др.) в полярную полость β -циклодекстрина, что приводит к улучшению стабильности лекарственных веществ, повышению растворимости в воде, увеличению биодоступности или уменьшению выраженности побочных эффектов [30]. Механизм увеличения растворения возможен благодаря способности циклодекстринов образовывать нековалентные комплексы включения в растворе.

Данная особенность характеризуется двумя факторами: стерическим (относительный размер циклодекстрина соответствует размеру встраиваемой молекулы или некоторых ключевых функциональных групп в составе ее составе), а также термодинамическими взаимодействиями между компонентами системы (циклодекстрин – растворитель - лекарственное вещество) [30, 128]. Успешность применения циклодекстринов в качестве субстанции для повышения скорости растворения плохо растворимых препаратов свидетельствует присутствием на рынке более 35 лекарственных препаратов, в составе которых в качестве наполнителя используется данное вещество. Соединения с β -циклодекстрином могут быть изготовлены следующими методами: получением физической смеси, с помощью лиофильной сушки, высаживания и при использовании высоких давлений. В данных методах могут использоваться один или несколько органических растворителей и, таким образом, конечный продукт может содержать их остатки [101,136].

ТВЕРДЫЕ ЛИПИДНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ.

Использование твердых липидных наночастиц (ТЛН) для повышения биодоступности плохо растворимых лекарственных веществ представляют собой частицы твердых липидов, используемые в качестве матрицы, обладающей высокими адгезивными свойствами. Благодаря этому, ТЛН способны буквально прикрепляться к слизистой оболочке кишечника и высвобождать лекарство непосредственно в том месте, где происходит процесс абсорбции, таким образом повышая биодоступность [148].

Использование физиологически подходящих липидов для создания ТЛН значительно снижают частоту и силу проявления нежелательных побочных эффектов на вспомогательные вещества. Также данная композиция обладает хорошей (до 3 лет) стабильностью, что имеет высокое значение для коллоидных носителей лекарственных веществ.

В подтверждение эффективности данного метода был проведен ряд исследований, которые показали увеличение показателей биодоступности у таких лекарственных веществ, как празиквантел, ловастатин, нитрендипин, винпоцетин и циклоспорин [143,154,157].

ТВЕРДЫЕ ДИСПЕРСИИ.

Впервые данный метод повышения биодоступности лекарственных веществ с низкой растворимостью в воде путем его введения в твердые дисперсные системы предложили японские ученые Секигучи и Оби в 1961 году.

Твердые дисперсии являются двух- или многокомпонентными системами, имеющие в своем составе лекарственное вещество и носитель, состоящие из высокодиспергированной твердой фазы лекарственного вещества или твердого раствора лекарственного вещества в матрице носителя с частичным образованием комплексов переменного состава с материалом носителя [34].

Одним из главных свойств носителя в твердых дисперсиях является способность изменять биофармацевтические и физико-химические свойства лекарственного вещества с сохранением его специфической активности. В качестве носителя при создании твердых дисперсий могут использоваться

различные полимеры и их комбинации (ПВП, ПЭГ), полимеры акриловых и метакриловых кислот, твин-80, крахмал, целлюлоза и т.д.), а также вещества неполимерной структуры (лактоза, хитозан, фруктоза и др.) [12,49]. Все вышеперечисленные вещества широко используются в фармацевтической промышленности в качестве вспомогательных веществ, но при таком использовании не достигается взаимодействие с лекарственным веществом и изменение их физико-химических свойств [66].

Использование их в качестве составляющего твердой дисперсии позволяет модифицировать биофармацевтические свойства лекарственных веществ, что дает возможность не только расширить область применения данного лекарственного вещества, но и увеличить количество лекарственных форм, в которых может быть применена данная технология [3,4,27].

Сохранение активности дает возможность использовать твердые дисперсии как субстанцию с улучшенными физико-химическими характеристиками, что позволяет модифицировать технологию производства уже существующих лекарственных форм, или разрабатывать абсолютно новые лекарственные формы с применением твердых дисперсий [71].

Благодаря использованию метода твердых дисперсий можно влиять на такие свойства лекарственных веществ, как:

1. Модификация высвобождения лекарственного вещества из лекарственных форм: за счет увеличения скорости высвобождения и повышения растворимости, создание лекарственных форм, обладающих усиленной фармакологической активностью; создание лекарственных форм энтерального, парентерального и трансдермального применения пролонгированного действия, благодаря замедлению скорости высвобождения лекарственного вещества из лекарственных форм; создание лекарственных форм с направленным транспортом лекарственных веществ в орган-мишень; создание лекарственных форм, обладающих предсказуемым (контролируемым) высвобождением.

2. Возможность устранения свойств лекарственных веществ, имеющих нежелательные проявления во время приема: раздражительное действие на

слизистые оболочки ЖКТ, уменьшение токсичности, благодаря возможности снижения дозировки лекарственных веществ в лекарственных формах, устранение неприятного запаха, вкуса и т.д.

3. Оптимизация технологий производства лекарственных форм: возможность модернизации процессов изготовления лекарственных форм, создание новых лекарственных форм, защитная функция: путем включения одного из компонентов лекарственной формы в виде твердой дисперсии возможность введения химически несовместимым веществ [66].

Существует несколько подходов к получению систем лекарственное вещество – носитель. Одним из распространенных способов получения таких систем является совместное диспергирование (микронизация) лекарственного вещества с веществом носителем [6,60]. Диспергирование производят в мельницах различного типа. Нередко, измельчение проводят в среде жидкого азота, так как только в таких условиях вспомогательные вещества (чаще всего – полимеры) приобретают хрупкость и способность к истиранию.

Другой способ получения систем лекарственное вещество – носитель – смешивание лекарственного вещества с носителем в среде растворителя с последующим ее удалением (метод выпаривания растворителя). Растворителями могут служить: этиловый спирт, метиловый спирт, хлороформ [95, 105].

Метод совместного плавления лекарственного вещества со вспомогательным (преимущественно, полимерами), основное требование для которого - температура сплавления не должна вызывать их деструкцию. В промышленности этот метод реализуется в процессе экструзии [60]. Термин «экструзия» означает продавливание. В фармацевтической технологии экструзия проводится в экструдерах различного типа.

Выбор полимеров для экструзии расплавов зависит от смешиваемости лекарственного вещества и полимера, стабильности полимера и фармакологической активности лекарственного вещества [4]. Для экструзии используются различные носители, такие как: поливинилпирролидон или его сополимеры – поливинилпирролидона винилацетат, поли(этилен – со –

винилацетат), различные марки полиэтиленгликоля, эфиры целлюлозы, полиэтилоксиды с различными молекулярными массами, производные полиметакрилата и полксамеров (188 и 407) [16,24]. Среди биodeградируемых полимеров, пригодных для этого метода получения твердых дисперсий, выделяют – термопластические алифатические полиэфиры, такие как полилактид (PLA), полигликолид (PGA) и их сополимер – полилактидгликолид (PLGA). Крахмалы и производные крахмала использовались совместно со вспомогательными веществами с низкой молекулярной массой, такими как сахара, углеводы со спиртовыми гидроксильными группами и воски [61].

Характер взаимодействия лекарственного вещества и носителя в твердых дисперсиях, полученных методом совместного плавления, можно разделить на три типа: системы с высокодисперсной кристаллической фазой лекарственного вещества в матрице носителя; твердые растворы; системы, в которых в результате взаимодействия систем лекарственное вещество – носитель образуются химические связи, межмолекулярные комплексы переменного состава, соединения – включения и др. [17].

Взаимодействие лекарственного вещества и носителя носит различный характер, их результатом является образование эвтектических смесей, твердых растворов, межмолекулярных комплексов. При образовании таких систем происходит микронизация лекарственного вещества, в ряде случаев лекарственное вещество переходит в более высокоэнергетическое аморфное состояние, свой вклад и улучшение растворимости лекарственного вещества вносит солюбилизирующее влияние носителя [75].

Например, получение твердая дисперсия ибупрофена с крахмалом путем совместного растирания повышает растворимость лекарственного вещества в 1,4 раза. Увеличение растворения ибупрофена связано с образованием «связи» между лекарственным веществом и полимером, где последний выступает в роли носителя, облегчающего растворение ибупрофена. Скорость растворения таблетки благодаря данной модификации увеличилась в 3,69 раза, по сравнению с таблетками, содержащими свободный ибупрофен. Скорость растворения твердой

дисперсии ибупрофена из таблеток также была очень высокой – 85% лекарственного вещества растворилось в первые 10 минут после начала теста «Растворение». Это показывает, что процесс таблетирования существенно не влияет на комплекс «ибупрофен-крахмал». Аналогичные данные получены для гризеоовильвина, нистатина и леворина [98].

Даидзеин – вещество, относящееся к группе изофлавонов, обладающее широким спектром действий. Оно способно расширять коронарные артерии, тем самым усиливая кислородный обмен в миокарде, повышает коронарное и мозговое кровообращение, позволяет смягчить симптомы у больных гипертензией, такие как головные боли, тошнота, затылочные боли, уменьшает проявление стенокардии. Также, как и большинство растительных препаратов, он очень плохо растворим в воде.

Было исследовано влияние поверхностно-активного вещества твин-80 на растворимость даидзеина в воде. В результате было доказано, что добавление ПАВ в состав твердой дисперсии существенно увеличивает скорость растворения лекарственного вещества. Тем не менее, избыточное количество твин-80 негативно сказывается на способности твердых дисперсий к быстрому растворению [125].

Методом сплавления получили твердой дисперсии флуфенамовой кислоты, используя в качестве полимера полиэтиленгликоли 4000 и 6000 в соотношениях лекарственное вещество:полимер 1:5 и 1:10 соответственно.

Термографический анализ показал, что флуфенамовая кислота растворилась в расплавленном полимере, что было подтверждено рентген-структурным анализом, который показал наличие аморфизации действующего вещества в полиэтиленгликоле. Тест растворение показал, что количество вещества, перешедшего в раствор из твердой дисперсии в 4,4 раза больше, чем у субстанции флуфенамовой кислоты. Во время испытания также был обнаружен эффект перенасыщения раствора с образованием кристаллической формы действующего вещества, но данный процесс был замедлен благодаря используемому полимеру, который стабилизировал полученный раствор [119].

Была исследована возможность улучшить биодоступность лекарственного вещества валсартана с помощью получения твердой дисперсии с использованием сухого обезжиренного молока. Данная твердая дисперсия изготавливалась путем совместного измельчения компонентов, увлажненных этанолом. В итоге было достигнуто повышение стабильности и растворимости данного лекарственного вещества [175].

С веществом зафирлукаст, относящимся к противоастматическим препаратам и обладающим низкой биодоступностью, была получена твердая дисперсия на основе бета-циклодекстрина методом совместного измельчения в шаровой мельнице. Эксперимент показал значительное увеличение биодоступности [156].

Получение твердых дисперсий с производным имидазолидиндиона (обладающим бактерицидным свойством) показало увеличение растворимости действующего вещества практически в 6 раз, по сравнению с чистой субстанцией. На основе экспериментальных данных, увеличение растворимости из твердой дисперсии связано с образованием водородных связей между амидной группой лекарственного вещества с эфирной группой полиэтиленгликоля и карбонильной группой поливинилпирролидона. Это было доказано с помощью рентген-структурного анализа и электронной микроскопии, где были обнаружены аморфные агрегаты несвойственного для исследуемого вещества размера [71,113].

Глимепирид – лекарственное вещество, обладающее гипогликемическими свойствами. На основе твердой дисперсии, полученной методом совместного сплавления ЛВ и полксамера 188, с добавлением кроскармелозы, микрокристаллической целлюлозы, магния стеарата и талька в качестве вспомогательных веществ, методом прямого прессования была изготовлена и исследована твердая лекарственная форма (таблетка). В сравнении с лекарственной формой, содержащей в своем составе не модифицированную субстанцию, полученная таблетка обладала в 3 раза большим высвобождением лекарственного вещества [110].

Также была отмечена тенденция к увеличению концентрации действующего вещества из твердой дисперсии в раствор при увеличении количества кросскармелозы в составе таблетки. Было проведено исследование *in vivo* лекарственного вещества гликлазид в составе твердой дисперсии с поливинилпирролидоном-90000 [87]. Для оценки эффективности полученной твердой дисперсии был проведен ряд фармакокинетических тестов. При назначении 0,5% суспензии твердой дисперсии, C_{max} в плазме крови составляла 16.04 ± 5.5 мг/мл, по сравнению с чистым действующим веществом 8.76 ± 2.5 мг/мл.

С лекарственным веществом целекоксиб была получена твердая дисперсия на основе ПВП 30000. В дальнейшем была изготовлена быстро растворимая таблетка 100 мг. Для ее создания использовались следующие вспомогательные вещества – кросскармелоза и маннитол в качестве порообразующего агента. Таблетки, состоящие из 4% (по массе) кросскармелозы и 10% (по массе) маннитола, полностью растворялись через 70 сек и высвобождали 86% действующего вещества через 20 мин [149].

Используя метод сплавления, была получена твердая дисперсия нимодипина с ПЭГ 4000 и ПВП 30000 в соотношении лекарственное вещество:полимер 1:1 [111].

В сравнении с субстанцией лекарственного вещества, полученные твердые дисперсии обладали на 80% более высокой степенью высвобождения. Также были получены твердые дисперсии нимодипина со смесью Эудрагита-Е100 и Плаздона-S630. По результатам теста «растворение», за 30 мин лекарственное вещество высвободилось на 80%. Твердая дисперсия, полученная из Плаздона-S630 и ПЭГ 400 на момент 20 мин от начала эксперимента показала 95% высвобождение. Последнюю твердую дисперсию, поместив в твердую желатиновую капсулу, испытали на биодоступность в тесте на животных.

По результатам проведенных экспериментов не обнаружилось существенных различий между лекарственным веществом в составе твердой дисперсии и заводской лекарственной формой. C_{max} в крови практически не

различались - 321 ± 78 нг/мл у лекарственной формы с твердой дисперсией, и 293 ± 73 нг/мл у заводской лекарственной формы. Тем не менее, скорость абсорбции у капсул с твердой дисперсией была значительно выше ($t_{\max} = 1,3$ часа против 3,1 часа у заводской лекарственной формы) [170].

Твердая дисперсия перфеназина и ПВП-30000 была использована для изготовления быстрорастворимой таблетки (маннитол, кросповилон и силикат кальция), полученной методом прямого прессования. За первые 4 мин было высвобождено 34% лекарственного вещества, что дает предпосылку к созданию лекарственной формы для людей, не способных проглотить таблетку (дети и пожилые люди) [134].

Твердые дисперсии используются не только при создании твердых лекарственных форм. Была разработана твердая дисперсия триналаста, которая использовалась в качестве компонента порошка для ингаляций. Применение триналаста в качестве противоастматического средства было ограничено низкой растворимостью и частыми побочными эффектами. Твердая дисперсия была получена методом измельчения триналаста в водной суспензии гидроксипропилцеллюлозы с добавлением лаурил сульфата. В дальнейшем полученная смесь подвергалась лиофилизации и смешивалась с лактозой в шаровой мельнице [146].

По сравнению с заводской таблетированной лекарственной формой, полученный порошок обладал повышенной в 2,5 раза биодоступностью, период полувыведения снизился в 12 раз, также снизилась частота и сила побочных действий.

В качестве альтернативного препарата для пациентов после легочной трансплантации была получена твердая дисперсия циклоспорина с инулином. Данная твердая дисперсия получалась путем смешения двух растворов (циклоспорин в тетрабутиловом спирте и инулина в воде). Сразу после этого происходило распыление смеси в среде жидкого азота. После удаления среды замороженные капли раствора подвергались лиофилизации.

Благодаря данной методике полученный препарат обладал большой удельной поверхностью ($160\text{м}^2/\text{г}$, у субстанции данное значение равняется $40\text{м}^2/\text{г}$) и идеально диспергировалось [184].

Твердая дисперсия бензидамина (противовоспалительное и противоотечное лекарственное вещество), гидроксипропилметилцеллюлозы и карбопола позволила создать мукоадгезивные вагинальные таблетки. Данная лекарственная форма обладала хорошей смачиваемостью и образовывала гомогенный гель с повышенной адгезией к мукозе а также длительным высвобождением лекарственного вещества (более 40 часов). Это позволяет достигнуть длительной и высокой концентрации лекарственного вещества, что значительно увеличивает эффективность терапии [150].

Методом сублимационной сушки была создана твердая дисперсия миконазола и хитозана. Получившиеся микрочастицы обладали мукоадгезивным свойством и используются для лечения вагинальных грибковых заболеваний и полости рта. Тест растворение показал высокую степень высвобождения (60-85% за 30 мин). По сравнению с субстанцией миконазола, твердая дисперсия показала более высокую противогрибковую активность. Данное явление было вызвано более высокой растворимостью твердой дисперсии, по сравнению с лекарственным веществом [152].

Полученная методом совместного измельчения твердой дисперсии мелоксикама с ПВП была инкорпорирована в 1% гель Карбопола. Высвобождение действующего вещества из полученной субстанции превосходил чистое лекарственное вещество в 6 раз, *in vivo* тест показал повышение проницаемости через крысиную кожу в 9,5 раз [164].

С лекарственным веществом рифампицин была изготовлена твердая дисперсия с ПЭГ 3000 и ПЭГ 6000 с соотношением по массе лекарственное вещество:полимер 1:3. В дальнейшем, модифицированная субстанция рифампицина использовалась для получения ректальных суппозиторий на основе витепсола. Из двух полученных твердых дисперсий, твердая дисперсия рифампицин:ПЭГ 3000, показала более полное высвобождение, чем твердая

дисперсия рифампицин:ПЭГ 6000. По сравнению со стандартными суппозиториями, увеличение растворимости была в 2,8 раз больше [144].

Создание твердой дисперсии пироксикама на основе гидроксипропилметилцеллюлозы с добавлением карбопола методом распылительной сушки дало предпосылку к созданию модельной офтальмологической дозированной лекарственной формы (глазные капли) [122]. В экспериментах *in vitro* (проточным методом в раствор искусственной слезы) твердая дисперсия пироксикама сравнивалась с физическими смесями действующего вещества и используемых полимеров. Добавление карбопола способствовало созданию лекарственной формы с модифицированным высвобождением. Для подтверждения аморфизации лекарственного вещества в твердой дисперсии использовался рентген-структурный метод анализа.

Лекарственное вещество дисульфирам (димер диэтилдитиокарбамата) является веществом, способным связывать свободные радикалы. Оно используется в медицинской практике для предотвращения катаракты. Данное вещество очень плохо абсорбируется со склеры глаза из-за низкой растворимости, что приводит к очень низкой биодоступности. Используя ПВП, были созданы твердые дисперсии дисульфирама в соотношениях лекарственное вещество:ПВП 1:1, 1:2 и 1:5,7. Размер частиц твердых дисперсий регулировался с помощью изменения диаметра форсунки в распылительной сушилке.

Были получены частицы твердой дисперсии размером 3,3 нм. Для теста *in vivo* был изготовлен раствор изучаемой твердой дисперсии в фосфатном буфере с добавлением парабенов, который наносился на глазное яблоко кролика в количестве 50 мкл. Наивысшее значение C_{\max} было у твердой дисперсии с соотношением лекарственное вещество:ПВП 1:2 и равнялось $44.7 \pm 4.5 \mu\text{m}$. Использование физической смеси в аналогичном опыте показал отсутствие абсорбции дисульфирама в артериоллы глазного яблока, из чего был сделан вывод, что использование раствора твердой дисперсии может стать потенциальным лекарством в лечении катаракты [103].

Для изучения механизмов взаимодействий лекарственных веществ с используемыми полимерами используются различные физико-химические методы анализа.

К наиболее часто используемым методам относятся: спектральный (УФ-спектроскопия, ЯМР и электронная спектроскопии, ИК-спектроскопия, спектрополяриметрия), хроматографический, микрокристаллоскопический, рентген-структурный анализ, термоаналитический (дифференциальная сканирующая калориметрия, дериватография), методы изучения скорости растворения и растворимости, потенциометрия [62,68]. Для получения наиболее полной картины об изменениях, произошедших с лекарственным веществом после получения твердой дисперсии, используются несколько независимых друг от друга методов.

Улучшению биофармацевтических свойств лекарственных веществ, практически нерастворимых в воде, в твердых дисперсиях способствует образование межмолекулярных взаимодействий между лекарственным веществом и носителем, что приводит к образованию эвтектических смесей, твердых растворов и межмолекулярных комплексов [8,59]. Из-за образования подобных систем происходит микронизация действующего вещества, иногда происходит переход лекарственного вещества в аморфное, более высокоэнергетическое состояние. Солюбилизирующее свойство носителя также положительно влияет на растворимость лекарственных веществ.

По анализу литературных источников можно сделать вывод, что для улучшения биофармацевтических свойств лекарственных веществ, обладающих низкой растворимостью в воде, использование метода получения твердых дисперсий с различными видами носителей и разными способами является эффективным и дает предпосылку к созданию новых, более эффективных лекарственных форм [63,80,84].

1.5. Лекарственная форма таблетки

Около 70% всех лекарственных препаратов составляют твердые лекарственные формы. К ним относят: таблетки, порошки, капсулы, драже, гранулы, брикеты, лекарственные сборы, пеллеты, липосомы, микрокапсулы, резинки жевательные, карандаши лекарственные, губки лечебные [1].

Таблетки (*tabulettae*, от лат. *Tabula* – доска, *tabella* – дощечка, плитка) – твердая дозированная лекарственная форма, получаемая прессованием лекарственного вещества, смеси лекарственного вещества и вспомогательных веществ или формованием специальных масс (порошки, гранулы) и предназначенная для внутреннего, наружного, сублингвального или парентерального применения [31]. По способу получения таблетки делятся на 2 вида: прессованные – таблетки, полученные методом прессования, и тритурационные, получаемые методом формования масс. Таблетки, получаемые методом прессования, имеют различную форму, массу и размер. Они должны иметь гладкую, однородную поверхность, обладать достаточной прочностью и не крошиться [32].

Наиболее распространенной является круглая форма с плоской или двояковыпуклой торцевой поверхностью. Размер таблеток колеблется от 3 до 25 мм в диаметре. Чаще всего выпускаются таблетки диаметром от 7 до 14 мм. Таблетки с диаметром более 9 мм имеют одну, реже 2 перпендикулярные друг другу риски, которые позволяют разделить таблетку на 2 или 4 равные части, тем самым давая возможность врачу и пациенту варьировать дозировку ЛВ [39].

Сами таблетки подразделяются на следующие группы: для перорального применения, для сублингвального применения, для изготовления инъекционных растворов и применяемые для имплантации, для изготовления растворов для промываний и полосканий, а также для уретрального, вагинального и ректального применения [60].

К преимуществам данной лекарственной формы можно отнести следующие качества [44]:

- должный уровень механизации производства, способствующий высокой производительности и гигиеничности
- точность дозирования лекарственного вещества
- портативность таблеток, удобство отпуска, хранения и транспортировки
- длительная сохранность лекарственного вещества в спрессованном состоянии
- для чувствительных к воздействиям окружающей среды лекарственных веществ – возможность нанесения защитных оболочек
- возможность маскировки органолептических свойств лекарственных веществ
- сочетание лекарственных веществ, несовместимых по физико-химическим свойствам с другими лекарственными веществами
- возможность локализации лекарственных веществ в месте абсорбции путем нанесения оболочек, растворимых в желудке или кишечнике
- пролонгирование действия лекарственных веществ
- регулирование последовательного всасывания нескольких лекарственных веществ из таблетки в определенные промежутки времени (многослойные таблетки)
- возможность предупреждения ошибок при отпуске и приеме лекарственных форм

К недостаткам таблетки относятся:

- относительно медленное действие лекарственных веществ в таблетке
- невозможность ввода таблетки в организм при бессознательном состоянии
- возможность проявления эффекта “Цементирования” лекарственной формы, ведущее к увеличению времени распадаемости
- Высокая локальная концентрация некоторых лекарственных веществ может привести к повреждению слизистых оболочек ЖКТ
- Трудность с приемом у детей и пожилых людей

На сегодняшний день для получения таблеток используется одна из 3 схем: прямое прессование, а также прессование с предварительным влажным или сухим гранулированием [40].

Прямое прессование – совокупность различных технологических приемов, позволяющих улучшить основные технологические свойства таблетлируемого материала – сыпучесть и прессуемость, и получить из него таблетки, минуя стадию грануляции [26,36].

Технология приготовления таблеток данным способом заключается в том, что лекарственное вещество тщательно смешивают с необходимым количеством вспомогательных веществ и прессуют на таблеточных машинах [33].

Для прямого прессования важное значение имеют такие свойства вещества, как величина и прочность частиц, влажность, текучесть, прессуемость и другие свойства [25].

К преимуществам данного метода можно отнести отсутствие дополнительных стадий (гранулирование), что значительно упрощает и удешевляет производственный процесс. Также, минуя стадию грануляции, отсутствует контакт с лишней влагой, что приводит к получению таблеток с низкой микробной загрязненностью, и температурой, что сводит к минимуму возможность изменения химической структуры лекарственного вещества [26].

Недостатки способа – возможность расслаивания таблетированной массы, низкие показатели сыпучести исходных лекарственных субстанций и отрицательное влияние скользящих вспомогательных веществ на распадаемость. Мелкодисперсность порошков требует большого давления прессования для создания прочной таблетки.

Наилучшим образом поддаются прессованию лекарственные порошки с размером частиц 0,5-1 мм, углом естественного откоса менее 42°, насыпной массой более 330 кг/м³, пористостью менее 37%. Порошки с такими характеристиками чаще всего состоят из большого количества изодиаметрических частиц практически одинакового фракционного состава, которые способны равномерно высыпаться из воронки и обладают хорошей прессуемостью [40,55].

Гранулирование - совокупность процессов, обеспечивающих превращение порошкового материала в частицы определенных размеров, формы и структуры. Грануляция необходима для улучшения сыпучести таблетлируемой массы, которое происходит в результате значительного уменьшения суммарной поверхности частиц при их слипании в гранулы, следовательно, силы трения, возникающего между частицами при движении.

Грануляция предотвращает расслоение многокомпонентной смеси, которое может привести к нарушению дозировки лекарственного вещества в лекарственной форме [22].

Процесс гранулирования включает в себя следующие технологические стадии:

- Подготовка исходного сырья
- Дозирование и смешивание компонентов
- Гранулообразование (наслаивание, кристаллизация, агломерация и т.д.)
- Формирование структуры (термостатирование, сушка, полимеризация и т.д.)
- Сортировка и дробление крупных фракций для получения конечного продукта

На сегодняшний день технология получения твердых лекарственных форм с помощью влажного гранулирования является наиболее распространенной методикой в фармацевтической промышленности.

Данный способ связан с добавлением к таблеточной массе жидкости, с или без связующего вещества, чтобы упростить образование гранул. У данной методики есть следующие преимущества:

- Улучшает сыпучесть и прессуемость
- Улучшает однородность таблеточной массы
- Уменьшает количество пылевой фракции
- Предотвращает расслоение порошков

- Повышает гидрофильность порошка

К недостаткам можно отнести относительную дороговизну и увеличение времени производства, увеличенные производственные потери из-за большого количества стадий производства, невозможность использования данного метода в случае лекарственных веществ, чувствительного к влаге и повышенной температуре [77].

Влажная масса подвергается грануляции с помощью специальных машин-грануляторов, в которых происходит протирание материала лопастями, пружинящими валиками или др. приспособлениями через перфорированный цилиндр или сетку. Выбор сит для гранулирования имеет большое значение. Экспериментально было установлено, что сито с диаметром отверстий 3-5 мм необходимо использовать для влажной массы, сито с 1-2 мм отверстиями – для сухой.

Для сушки получившей массы используются различные виды сушилок: инфракрасные, сублимационные и т.п. После данного этапа полученный гранулят проходит все необходимые испытания (измерение насыпной плотности, прессуемости и т.д.) и таблетруется.

Метод сухой грануляции заключается в перемешивании таблеточной массы с растворами склеивающих веществ с последующим высушиванием. После этого происходит дробление получившейся комковатой массы в крупный порошок с использованием вальцов или мельницы «Эксцельсиор». Из получившегося порошка прессуют брикеты на матрицах большого размера и под большим давлением с последующим размолом на использовавшихся ранее приборах [40].

Данный вид грануляции используется в тех случаях, когда увлажненный материал может вступать в реакции при механическом воздействии, а также если лекарственное вещество или другие компоненты смеси являются термолабильными. Грануляцию брикетированием используется также в случае, когда лекарственное вещество обладает хорошей прессуемостью. Чаще всего для данной методики используются такие вспомогательные вещества, как

микрочисталлическую целлюлозу, полиэтиленоксид, которые под влиянием давления обеспечивают сцепление частиц порошка.

На данный момент одним из самых популярных методов получения гранулята является метод гранулирования в псевдооживленном слое [48]. Его главная особенность заключается в том, что обрабатываемый материал постоянно находится в непрерывном движении. Псевдооживленная грануляция осуществляется следующими методами: распылением раствора, состоящего из смеси вспомогательных и лекарственных веществ в псевдооживленной системе и гранулированием порошкообразных веществ с использованием псевдооживления. При использовании первого метода, образование гранул осуществляется при нанесении гранулирующего раствора или суспензии на предварительно введенных в колонну ядер (лекарственное или вспомогательное вещество). Во втором случае происходит образование гранул с специальным аппарате, который можно разделить на 2 части: верхняя, в котором происходит процесс гранулирования, и нижняя, где осуществляется сушка и обработка гранул [52].

Полученные гранулы имеют более высокие характеристики прочности и сыпучести, а также большей пористостью, что влияет на растворимость таблетированной лекарственной формы.

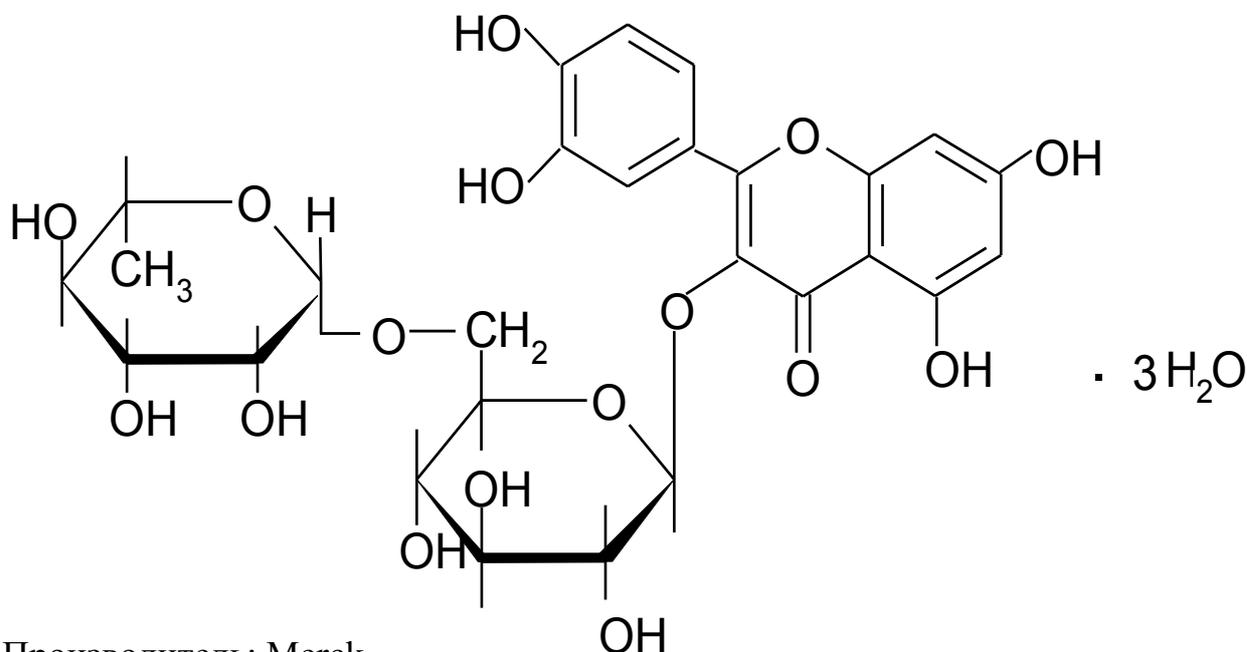
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Физико-химические свойства рутина

Объектами исследования являлись: рутин, твердая дисперсия рутина, гранулят, таблетированные лекарственные формы с твердой дисперсией рутина.

Субстанция рутин представляет собой зеленовато-желтый кристаллический порошок без запаха.

Рутин (НД 42-11607-05) - 3-[[6-0-(6-Дезокси-альфа-L-маннопиранозил)-бета-D-глюкопиранозил]окси]-2-(3,4-дигидроксифенил)-5,7-дигидрокси-4H-1-бензопиран-4-он.



Производитель: Merck

Номер серии: MM93001

Срок годности: 4 года с даты производства, дата производства: 2013

М.м. 610.52

Брутто формула: C₂₇H₃₀O₁₆

Растворимость: Практически нерастворим в воде, растворах кислот, эфире. Мало растворим в спирте.

Групповая принадлежность: биофлаваноиды.

2.2. Полимеры – носители твердых дисперсий

1) Полиэтиленгликоль-1500 (ОФС 42-0070-07, ТУ 6-00205601083-2000 изм. 1,2, ФС 42-1885-96, ВР 2004, Ph. Eur. 2005, USP 30), производитель - ООО «Хромлаб», Россия.

Структурная формула:

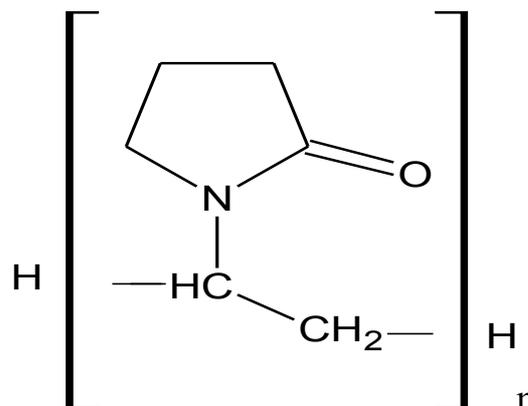


Вещество бело-желтого цвета без вкуса и запаха.

Растворимость: легко растворяется в воде, спирте, хлороформе, практически не растворяется в диэтиловом и петролейном эфирах, не смешивается с углеводородами и жирами, образует с ними эмульсии.

Устойчив к воздействию высоких температур, можно подвергать стерилизации.

2) Поливинилпирролидон-10000 (Ph. Eur. 2005, USP 30). Polyvinylpyrrolidone-10000, производитель SIGMA-ALDRICH, США.



Структурная формула:

Порошок белого или белого со слегка желтоватым оттенком цвета, со слабым специфическим запахом. Гигроскопичен.

Растворимость: Легко растворим в воде, спирте 96% и хлороформе, практически нерастворим в эфире.

2.3. Вспомогательные вещества, использованные при разработке таблетированных форм рутина

При создании твердой лекарственной формы вспомогательные вещества используют для придания им необходимых структурно-механических, биофармацевтических и физико-химических свойств, которые способствуют

достижению определенных фармакокинетических и фармакодинамических показателей [50,58].

Основной объем вспомогательных веществ, которые используются на данный момент в фармацевтической промышленности, включены в Государственный реестр лекарственных средств, а также оформлены нормативные документы, регламентирующие их качество.

Качество вспомогательных веществ определяется такими требованиями, как: отсутствие химических и физико-химических взаимодействий с лекарственным веществом, упаковочными материалами и технологическим оборудованием, эффективностью и широтой технологических свойств, стабильностью физических показателей, необходимой химической и биологической чистотой, низкой стоимостью и наличием производственных баз [64]. Вспомогательные вещества также могут влиять на биодоступность твердых лекарственных форм, что необходимо учитывать при создании нового состава [53,58].

При разработке таблетированной лекарственной формы применялись вспомогательные лекарственные вещества, которые были разрешены к медицинскому использованию и соответствовали требованиям соответствующих нормативных документов [67,76]. В работе использовались следующие реактивы и вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению и отвечающие требованиям соответствующих НД (табл. 2).

Таблица 2

Список используемых вспомогательных веществ

Вещество	Нормативная документация
Таблетоза	Ph.Eur., USP-NF, JP
Лудипресс	НД 42-8803-05
Микроцелак 100	Ph.Eur., USP
Целлакоза 80	Ph.Eur., USP-NF, JP
Лактоза	USP, BP, JP

Повидон XL	ФС 42-3533-98, Ph. Eur. 2005, USP 30
Полиплаздон XL	Ph. Eur., USP/NF
Натрия фосфат	ГОСТ 9337-74 ОФС 42-0070-07
Хлороводородная кислота	ГОСТ 14261-77
Натрия гидроксид	ГОСТ 4328-77
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel 102)	ВР 2007, ФС 42-3728-99, USP XXVIII
Магния стеарат (магний стеариновокислый)	ФС 42-1324-97
Вода очищенная	30, ВР 2004, Ph. Eur. 2005
Спирт этиловый 95% ректификованный	USP, ВР, ЕР, JP или ФС 42-3072-00

2.4. Методы.

2.4.1. Изготовление твердых дисперсий

В работе проведены исследования способов изготовления твердых дисперсий с полимерами-носителями ПЭГ и ПВП [66]. Технология приготовления твердых дисперсий обусловлена физико-химическими свойствами лекарственного вещества и полимеров-носителей. Фактическое наличие ТД подтверждались методами рентгенофазового анализа, ИК-спектроскопии и микрокристаллоскопией.

Так как ПВП – термолабилен, а при измельчении ПВП и ПЭГ плавятся и изменяют свою консистенцию, из-за чего обрабатываемая масса становится трудноизмельчаемой, образцы твердых дисперсий с ПЭГ и ПВП готовили методом удаления растворителя.

В связи с тем, что полученные твердые дисперсии в последствии будут вводиться в таблетки, во избежание получения таблеток большой массы и размера на основании экспериментальных данных было рассчитано оптимальное соотношение лекарственное вещество:полимер – 1:2 (по массе).

С учетом растворимости рутина и используемых полимеров, в качестве растворителя при изготовлении твердых дисперсий с ПЭГ и ПВП использовался этанол.

Методика получения твердой дисперсии рутина с ПВП (метод совместного растворения с последующим удалением растворителя)

В коническую колбу вместимостью 250 мл помещали рассчитанные количества лекарственного вещества и полимера в соотношении 1:2 (по массе) растворяли в этаноле при температуре 60-70⁰С при соотношении смеси и этанола 1:50 (по массе), затем растворитель выпаривали под вакуумом на водяной бане при температуре не более 70±2⁰С и перемешивании до постоянной массы с помощью магнитной мешалки.

Методика получения твердой дисперсии рутина с ПЭГ (метод совместного растворения с последующим удалением растворителя)

В коническую колбу вместимостью 250 мл помещали рассчитанные количества лекарственного вещества и полимера в соотношении 1:2 (по массе) растворяли в этаноле при температуре 60-70⁰С при соотношении смеси и этанола 1:40 (по массе), затем растворитель выпаривали под вакуумом на водяной бане при температуре не более 70±2⁰С и перемешивании до постоянной массы с помощью магнитной мешалки.

Методика получения механической смеси рутина с полимерами

В ступку отвешивали рассчитанные количества лекарственного вещества и полимера. Далее производилось совместное перемешивание и растирание компонентов пестиком до однородного состояния.

2.4.2. Изучение растворимости и кинетики растворения рутина

Изучение растворимости лекарственного вещества и полученных на его основе твердые дисперсии проводили на базе кафедры аналитической, физической и коллоидной химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ.

Главная проблема эксперимента заключалась в невозможности использования теста «растворение» согласно методике ОФС 42-0135-09 и связана с получением насыщенных растворов действующего вещества.

Полученные твердые дисперсии могут представлять собой вязкие, липкие массы с мягкой, воскообразной консистенцией.

Для изучения их растворимости и скорости растворения условия, описанные в ОФС 42-0135-09, не всегда подходящие. Исследования динамики растворения, проведенные согласно ОФС 42-0135-09, показали, что для изучения биодоступности лекарственного вещества из твердых дисперсий необходима доработка имеющийся методики. На основе литературных источников была разработана модифицированная методика [33,34].

Результаты испытаний теста «растворение» показали, что тесты на растворение, выполненные по методике на приборе "Вращающаяся корзинка", аналогичны результатам, полученным по модифицированной методике.

На основе разработанной модифицированной методики, изучение растворимости и скорости растворения лекарственного вещества и его твердых дисперсий проводили при помощи магнитной мешалки с оборудованным приспособлением для термостатирования (мешалка магнитная RCT BASIC (IKA, Германия)). Навески лекарственного вещества, физических смесей и твердых дисперсий для изучения растворения брали с расчетом образования насыщенного раствора лекарственного вещества.

Температурный диапазон $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Изучаемые образцы растворяли в 150 мл воды очищенной при постоянном перемешивании (скорость работы мешалки 200 об/мин). Для исследования кинетики растворения рутина, через определенные интервалы времени (5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 мин) отбирали стеклянной пипеткой на 5 мл по 5,0 мл раствора. После отбора пробы проводилось восполнение среды водой очищенной (температура 37°C) до 150 мл. При необходимости пробу фильтровали. Для фильтрования отобранных проб использовались шприцевые насадки Minisart с размером пор 0,45 мкм.

2.4.3. Определение концентрации действующего вещества в изучаемых растворах твердых дисперсий

Для рутина, его твердых дисперсий и физических смесей с изучаемыми полимерами концентрацию лекарственного вещества в растворе определяли спектрофотометрическим методом в УФ-области. Для этого отобранные для изучения пробы разводили (в случае необходимости), после чего происходило измерение оптической плотности раствора при соответствующей длине волны 350 ± 2 нм. В качестве раствора сравнения использовали воду очищенную.

Во избежание влияния используемых полимеров на достоверность показаний оптической плотности в используемом диапазоне, были проведено дополнительное исследование. Навеску полимера (ПВП или ПЭГ) растворяли в этаноле при температуре $60-70^{\circ}\text{C}$ при соотношении полимера и этанола 1:40 (по массе), затем растворитель выпаривали под вакуумом на водяной бане при температуре не более $70 \pm 2^{\circ}\text{C}$ и перемешивании до постоянной массы с помощью магнитной мешалки.

Далее навеску растворяли в 150 мл воды очищенной, стеклянной пипеткой отбирали 5 мл и, после фильтрации через шприцевые насадки Minisart с размером пор 0,45 мкм, производилось измерение оптической плотности при длине волны 350 ± 2 нм.

По результатам экспериментов, оптическая плотность ПВП и ПЭГ при данной длине волны примерно равнялась нулю, таким образом никак не влияя на чистоту проводимых в дальнейшем экспериментов.

Концентрацию лекарственного вещества в исследуемом растворе в конкретный момент времени рассчитывали по калибровочному графику рутина (см. приложение 1).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РУТИНА.

Для определения концентрации рутина в исследуемом растворе производилось измерение оптической плотности полученного пробы с помощью спектрофотометра при длине волны 350 нм в кварцевой кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения использовался тот же буфер, что и в тесте «Растворение». Количество рутина, находящегося в растворе, используя калибровочный график (приложение 1).

ПРИГОТОВЛЕНИЕ СТАНДАРТНОГО РАСТВОРА РУТИНА.

Около 0,025 г рутина растворяли в 50 мл спирта на водяной бане при температуре 60-70°C, после полного растворения доводили до 100 мл. После перемешивали, отбирали пробу 10 мл и приливали в мерную колбу на 100 мл с 60-70 мл воды очищенной, после чего доводили раствор до 100 мл водой очищенной. Далее проводилось измерение оптической плотности до и после очистки через фильтр.

Также предварительно было исследовано влияние условий получения твердых дисперсий с изучаемыми полимерами (ПЭГ и ПВП) на максимум спектра поглощения лекарственного вещества и его интенсивность. Спектры образцов в воде и водно-спиртовых смесях снимались в диапазоне от 190 до 500 нм, через каждые 2 нм. Максимум спектра поглощения лекарственного вещества во всех твердых дисперсиях совпадал с максимумом спектра поглощения субстанции лекарственного вещества как для его водных, так и для водно-спиртовых растворов, смещение максимума поглощения не превышало 2 нм, при этом сохранялась зависимость $f(D_{\text{раствора}}) = C(L) \cdot f$ оптической плотности раствора от концентрации растворенного рутина.

2.4.4. Спектрофотометрические исследования растворов в УФ-области

Спектрофотометрические исследования в УФ-области проводили на базе кафедры аналитической, физической и коллоидной химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. Для измерений использовался спектрофотометр фирмы UNICO 2800 и кварцевые кюветы с толщиной слоя 10,0 мм. Диапазон измерения 190-500 нм, шаг 2 нм.

2.4.5. Рентгенофазовый анализ.

Рентгенофазовый анализ проводился в лаборатории №17 федерального государственного унитарного предприятия «ВИАМ» (Всероссийский институт авиа-материалов) г. Москва. Для анализа использовался аппарат ДРОН-4

производства С.Петербургского производственного объединения "Буревестник" (Россия) при следующих условиях: излучение $Cu K_{\alpha}$; режим работы: $U=30$ кВ, $I=25$ мА; съемка без вращения; режим сканирования по программе EXPRESS: шаг $0,05$ град/20; время набора импульсов – 5 сек.; наполнитель при изготовлении образцов – приборное масло. Рентгенограммы образцов ЛВ, ТД и отдельных полимеров представлены в приложении 2.

2.4.6. ИК-спектроскопия

ИК-спектроскопию проводили на базе испытательной лаборатории «Экспертизы качества лекарственных средств» НИИ Фармации МГМУ им. И.М.Сеченова. Образцы для исследования изготавливались согласно методике получения твердых дисперсий, описанной выше. Измерения проводились на ИК-Фурье спектрометре Nicolet 6700 с помощью насадки Smart performer – горизонтальной ATR-приставки с горизонтальной пробоотборной поверхностью. Диафрагма – 100; число сканов пробы – 64; разрешение – $4,0$; выборка – $1,928\text{см}^{-1}$; пределы – $4000 - 650\text{см}^{-1}$; оптика – ZnSe; источник – ИК; скорость зеркала – $0,6329$; детектор – DTGS KBr; светоделитель – ХТ-KBr. Снятие ИК-спектра производилось с помощью автоматической программы OMNIC. Полученные спектры представлены в приложении 3.

2.4.7. Микрорентгеноаналитический анализ

Исследование проводилось на базе кафедры аналитической, физической и коллоидной химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. проводили с использованием цифрового микроскопа STL-BL 900 («QIDDYCOME», Россия). Порошок рутина микроскопировали в вазелиновом масле. В случае твердых дисперсий на предметное стекло наносили этанольный раствор лекарственного и полимера и после удаления растворителя микроскопировали. Аналогично отдельно были изучены ПЭГ, ПВП и перекристаллизованный рутин.

Подготовка образцов: В случае твердых дисперсий с ПЭГ и ПВП на предметное стекло наносили каплю этанольного раствора лекарственного

вещества и полимера (в соответствующих пропорциях) и микроскопировали после удаления растворителя. Аналогично отдельно были изучены ПЭГ и ПВП. На предметное стекло наносили каплю этанольного раствора ПВП или ПЭГ и микроскопировали после удаления растворителя. Субстанцию микроскопировали аналогично твердым дисперсиям. На поверхность предметного стекла наносили несколько капель раствора лекарственного вещества в этаноле и после удаления растворителя микроскопировали под покровным стеклом.

2.5. Методы определения технологических характеристик порошков и гранулятов

При выборе методов изготовления таблеток, а также при подборе вспомогательных веществ, большое значение имеют технологические свойства порошкообразных лекарственных препаратов, зависящих от физико-химических свойств последних. К ним относятся: сыпучесть (угол естественного откоса), насыпная плотность, остаточная влажность, прессуемость и др. [51]. В работе использованы различные методы исследования. Результаты всех экспериментов обрабатывались статистически и приведены в Главе 4.

2.5.1. Степень сыпучести порошков (ОФС 42-0137-09)

Степень сыпучести порошков характеризуется следующими критериями:

- сыпучесть (скорость протекания порошка через отверстие) (угол естественного откоса);
- насыпной объем;

На практике оценка степени сыпучести порошков определяется по одному, реже двум критериям. Наиболее распространенными испытаниями являются определение сыпучести (скорости протекания порошка через отверстие) и определение насыпного объема.

Сыпучесть определяется как время, в течение которого определенная масса вещества проходит (протекает) через отверстие определенного размера.

Оборудование. В зависимости от сыпучести испытуемых материалов используют воронки различных конструкций:

- без выходного ствола (типа «бункер»), с различными размерами внутреннего угла и диаметрами выходных отверстий;
- с выходным стволом.

Воронка поддерживается в вертикальном положении при помощи специального устройства. Вся конструкция должна быть защищена от вибраций.

Методика. В сухую воронку с закрытым выходным отверстием помещают без уплотнения навеску испытуемого материала, взятую с точностью $\pm 0,5$ %. Количество испытуемого материала зависит от его насыпного объема и от используемого оборудования, но должно занимать не менее 80–90 % от объема воронки.

Открывают выходное отверстие воронки и определяют время, за которое через отверстие пройдет весь образец. Проводят не менее трех определений.

Если при использовании воронки без выходного ствола, скорость высыпания 100 г порошка через насадку 1 менее 25 с, рекомендуется использовать воронку с выходным стволом.

Если при использовании воронки без выходного ствола, навеска испытуемого материала неравномерно высыпается из воронки с насадкой 1, последовательно определяют сыпучесть, используя воронку с насадкой 2 или 3.

В табл. 3 представлены типовые размеры диаметров выходных отверстий сменных насадок.

Таблица 3

Типовые размеры диаметров выходных отверстий сменных насадок

Насадка	Диаметр (d) выходного отверстия, мм
1	$10 \pm 0,01$
2	$15 \pm 0,01$
3	$25 \pm 0,01$

Сыпучесть выражают в секундах с точностью до 0,1 с, отнесенных к 100 г образца, с указанием типа использованного оборудования, номера насадки.

2.5.2. Определение угла естественного откоса

Определение угла откоса проводят по методике определения сыпучести с использованием того же оборудования, в тех же условиях.

Истечение порошка из отверстия воронки производят на ровную горизонтальную поверхность. Диаметр основания (базы) конуса порошка может быть фиксированный или диаметр может меняться в процессе образования конуса.

Измерение значения угла естественного откоса проводят не менее, чем в трех повторностях при помощи угломера в трех плоскостях и выражают в угловых градусах. Угол естественного откоса выражают в градусах, как вычисленное среднее значение, с указанием типа использованного оборудования, номера насадки, условий эксперимента.

2.5.3 Определение насыпного объема

Испытание позволяет определить при заданных условиях насыпные объемы, до и после уплотнения, способность к уплотнению, а также насыпную плотность отдельных материалов (например, порошков, гранул).

В сухой цилиндр помещают без уплотнения навеску испытуемого материала, имеющего насыпной объем в диапазоне от 50 мл до 250 мл. Аккуратно закрепляют цилиндр на подставке и фиксируют насыпной объем до уплотнения V_0 с точностью до ближайшего деления. Производят 10, 500 и 1250 соскоков цилиндра и фиксируют объемы V_{10} , V_{500} , V_{1250} с точностью до ближайшего деления. Если разность между V_{500} и V_{1250} превышает 2 мл, производят еще 1250 соскоков цилиндра.

По полученным результатам можно вычислить следующие параметры:

1. Насыпной объем:

- насыпной объем до уплотнения: V_0 , мл;
- насыпной объем после уплотнения: V_{1250} , мл или V_{2500} , мл.

2. Способность порошка к уплотнению:

- разность объемов ($V_{10} - V_{500}$) мл.

3. Насыпная плотность:

– насыпная плотность до уплотнения: m/V_0 , г/мл;

– насыпная плотность после уплотнения: m/V_{1250} или m/V_{2500} , г/мл.

Полученные результаты можно использовать для вычисления коэффициента прессуемости по формуле:

$$\text{Коэффициент прессуемости} = 100 \times \left(\frac{V_0 - V_1}{V_0} \right),$$

где: V_0 – начальный объем порошка;

V_1 – объем порошка после уплотнения.

2.5.4. Определение остаточной влажности

Определение остаточной влажности проводилось экспрессным методом определения массовой доли влаги на влагомере термографическом «ЭВЛАС-2М». Прибор представляет собой металлический корпус, внутри которого размещена сушильная камера с крестовиной для взвешивания и чаши для проб. Индикация результата производится в цифровой форме, Время прогрева и установление рабочего режима влагомера – не более 20 минут. Вначале влагомер прогревают, а затем производят тарирование и градуирование взвешивающего устройства и только после этого измеряют влажность. Для определения влажности берется навеска гранулята 5,0 г. Высушивание проводится при 70оС, время высушивания 10-15 минут, Конец измерения определяется постоянством веса материала после удаления влаги.

2.6. Методики оценки технологических показателей качества таблеток рутина

2.6.1. Средняя масса таблеток

Определяют взвешиванием 20 таблеток с точностью до 0,001 г. Массу отдельных таблеток определяют взвешиванием порознь 20 таблеток с точностью до 0,001. Масса таблеток, не должна отличаться от средней массы более чем на $\pm 15\%$.

Только две таблетки могут иметь отклонения от средней массы, превышающие указанные пределы, но не более чем вдвое.

Для определения средней массы таблеток использовались весы марки AND модели DL-3000WP, Япония.

2.6.2. Истираемость таблеток (ОФС 42-0128-09)

Испытание позволяет определить истираемость таблеток без оболочки при определенных условиях, т.е. повреждения таблеток под воздействием механического удара или истирания. Методики испытания, приведенные в данной статье, применимы для большинства прессованных таблеток.

Истираемость выражают потерей в массе, вычисленной в процентах от исходной массы испытуемых таблеток.

Данное испытание проводилось на приборе Erweka TAP производства Германии. 10 таблеток, обеспыленных и взвешенных с точностью до 0,001 г, помещают в барабан, привинчивают крышку и включают устройство на 5 мин, что соответствует 100 оборотам барабана. По истечении установленного времени таблетки извлекают из барабана, обеспыливают и снова взвешивают с точностью до 0,001 г. Потеря в массе не должна превышать 3 %.

2.6.3. Распадаемость

Определение распадаемости таблеток проводили на лабораторном идентификаторе процесса распадаемости Pharmatest модель PTZ-5, Германия. Для проведения испытания отбирают 18 образцов таблеток. В каждую из шести трубок помещают по одному образцу. Опускают корзинку в сосуд с жидкостью и включают прибор. По истечении установленного времени (15 мин) корзинку вынимают и исследуют состояние таблеток и капсул. Все образцы должны полностью распасться. Если 1 или 2 образца не распались, повторяют испытание на оставшихся 12 образцах. Не менее 16 из 18 образцов должны полностью распасться.

Образец считается полностью распавшимся, если кроме фрагментов нерастворимой оболочки таблетки (капсулы), находящихся на сетке или прилипших к нижней поверхности диска, если использовались диски, нет никакого остатка или остаток представляет собой мягкую массу, которая разрушается при легком прикосновении стеклянной палочки.

2.6.4. Прочность таблеток

Механическая прочность таблеток – основная характеристика качества, которая играет важнейшую роль при конструировании и использовании фасовочных машин, при установлении высоты и массы засыпки в контейнер таблеток. Кроме этого, механическая прочность определяет условия транспортировки, упаковки и хранения ЛФ. Механическая прочность таблеток на сжатие определяли на приборе ТВ-24 фирмы Erweka, Германия. Прибор имеет регулируемую по высоте матрицу, с помощью которой таблетка подводится к конусовидному поршню. Стрелка прибора фиксирует давление, разрушающее таблетку.

2.6.5. Тест «Растворение»

Испытание «Растворение» предназначено для определения количества лекарственного вещества, которое в условиях, указанных в Государственной фармакопее, за определенный промежуток времени должно высвободиться в среду растворения из твердой дозированной лекарственной формы.

Тест «Растворение» проводился на базе кафедры аналитической, токсикологической, фармацевтической химии и фармакогнозии фармацевтического факультета Первого МГМУ им. И.М.Сеченова.

Испытания проводились на приборе тип лопастная мешалка Copley scientific DIS 6000, Великобритания. В качестве сред растворения использовались следующие растворы: 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты (имитирующий кислотную среду желудка) и фосфатный буфер со значением рН 6,8 (имитирующий слабо-основную среду кишечника). Температура растворов равнялась $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Испытание в 2 разных средах обусловлена изучением влияния рН на стабильность и способность твердой дисперсии в составе таблетки к полному высвобождению.

МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ ИСПЫТАНИЯ

В сосуд аппарата для растворения помещают в рассчитанный объем среды растворения. Доводят температуру среды растворения до $(37 \pm 0,5)^{\circ}\text{C}$.

При использовании аппарата «Лопастная мешалка», по одной единице лекарственной формы помещают непосредственно в каждый из шести сосудов со средой растворения до начала вращения мешалки. Для предотвращения всплывания таблеток и капсул на поверхность среды растворения комплектность прибора должна предусматривать соответствующее грузило в виде проволоки из инертного материала или стеклянной спирали, удерживающее таблетки или капсулы на дне сосуда. Допускается использование других альтернативных грузил. Необходимо соблюдать осторожность для того, чтобы избежать оседания пузырьков воздуха на поверхности таблетки или капсулы.

Для полученной модельной формы таблетки с твердой дисперсией и заводских таблеток тест «растворение» проводился 2 раза: в кислой и щелочной среде.

ТЕСТ «РАСТВОРЕНИЕ» В КИСЛОЙ СРЕДЕ:

По 1000 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты помещают в каждый из шести сосудов для растворения. Доводят температуру среды растворения до $(37 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$. Помещают по 1 таблетке в каждый из шести сосудов для растворения, включают мотор перемешивающего устройства. Через определенные промежутки времени (5, 10, 20, 30, 45, 60 мин), для изучения кинетики растворения, отбирают аликвоту (5 мл), после чего производится восполнение среды растворения до 1000 мл.

ТЕСТ «РАСТВОРЕНИЕ» В ЩЕЛОЧНОЙ СРЕДЕ.

По 1000 мл фосфатного раствора ($\text{pH } 6,8 \pm 0,05$) помещают в каждый из шести сосудов для растворения. Доводят температуру среды растворения до $(37 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$. Помещают по 1 таблетке в каждый из шести сосудов для растворения, включают мотор перемешивающего устройства. Через определенные промежутки времени (5, 10, 20, 30, 45, 60 мин), для изучения кинетики растворения, отбирают аликвоту (5 мл), после чего производится восполнение среды растворения до 1000 мл.

Лекарственная форма удовлетворяет требованиям ГФ, если на 45 мин количество высвободившегося вещества в процентном соотношении равняется или выше 75%.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ ФОСФАТНОГО БУФЕРНОГО РАСТВОРА.

0,1 М раствор хлористоводородной кислоты и 0,2 М раствор натрия фосфата ($\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$) смешивают в соотношении 3:1 и при необходимости доводят рН полученного раствора до $(6,80 \pm 0,05)$ с помощью 2 М раствора хлористоводородной кислоты или 2 М раствора натрия гидроксида.

Данные среды для проведения теста «Растворение» использовались как для заводских ЛФ, так и для модельных таблеток рутина.

МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ.

Полученные результаты обрабатывались методами вариационной статистики, с использованием компьютерного пакета программ Microsoft Excel (2010 г). В исследованиях число повторных экспериментов равнялась 5, величина доверительного интервала рассчитывалась и указывалась в соответствующей таблице.

2.7. Метод определения антиоксидантной активности

Определение антиоксидантной активности проводилось с помощью анализатора антиоксидантной активности «Близар» (Россия) на базе НИИ «Хроматография».

ПОЛУЧЕНИЕ БИДИСТИЛЛИРОВАННОЙ ВОДЫ

Бидистиллированную воду получают с помощью стеклянного бидистиллятора в соответствии с руководством по эксплуатации. Контроль качества бидистиллированной воды проводят с помощью кондуктометра. Удельная электропроводимость бидистиллированной воды должна быть не более 5 мкСм/см.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ ИСХОДНОГО РАСТВОРА ГАЛЛОВОЙ КИСЛОТЫ С МАССОВОЙ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ 1 Г/ДМ³

На аналитических весах в стаканчике взвешивают $(0,0510 \pm 0,0001)$, г галловой кислоты, добавляют туда приблизительно 30 см³ элюента. После

растворения галловой кислоты содержимое стаканчика количественно переносят в мерную колбу вместимостью 50 см^3 , доводят объем до метки элюентом и тщательно перемешивают.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРА ГАЛЛОВОЙ КИСЛОТЫ С МАССОВОЙ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ 100 МГ/ДМ^3

В мерную колбу вместимостью 10 см^3 пипеточным дозатором вводят 1 см^3 исходного раствора галловой кислоты, доводят объем до метки элюентом и тщательно перемешивают.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ ГРАДУИРОВОЧНЫХ РАСТВОРОВ ГАЛЛОВОЙ КИСЛОТЫ С МАССОВОЙ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ $0,1; 0,2; 0,4; 1,0; 2,0; \text{ МГ/ДМ}^3$

В мерные колбы вместимостью 10 см^3 пипеточным дозатором вводят $10, 20, 40, 100, 200 \text{ мм}^3$ раствора галловой кислоты с массовой концентрацией 100 мг/дм^3 , доводят объем до метки элюентом и тщательно перемешивают.

Градуировочные образцы галловой кислоты готовят каждый раз при градуировке. Погрешность приготовления градуировочных растворов не должна превышать ($\pm 2,5$) %.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ ЭЛЮЕНТА (ВОДА БИДИСТИЛЛИРОВАННАЯ, ПОДКИСЛЕННАЯ ОРТОФОСФОРНОЙ КИСЛОТОЙ)

В мерную колбу вместимостью 1000 см^3 мерным цилиндром наливают приблизительно 700 см^3 воды бидистиллированной, добавляют пипеточным дозатором 150 мм^3 концентрированной ортофосфорной кислоты, доводят объем до метки водой и тщательно перемешивают.

ГРАДУИРОВКА ПРИБОРА ПО ГАЛЛОВОЙ КИСЛОТЕ

В положении «ВВОД» крана дозатора с помощью шприца вместимостью 1 см^3 промывают петлю дозатора элюентом, а затем анализируемым раствором. После ввода 1 см^3 анализируемого раствора в петлю дозатора кран поворачивают в положение «АНАЛИЗ».

Возникающие на электроде электрические токи преобразуются в цифровой сигнал, который регистрируется процессорным блоком и отображается в виде

пиков на мониторе. При снижении тока до фонового значения, кран дозатор переводят в положение «ВВОД» и вводят следующую пробу.

Для построения градуировочного графика последовательно регистрируют сигналы градуировочных растворов галловой кислоты, приготовленных по вышеуказанной методике в порядке возрастания их массовой концентрации.

Для построения градуировочного графика с целью исключения случайных результатов и усреднения данных проводят по 3 последовательных измерения каждого из пяти градуировочных образцов галловой кислоты. За результат принимают среднее арифметическое значение из 3 измерений (относительное СКО не более 5 %). По полученным данным строят градуировочный график, который описывается уравнением $Y = aX + b$. (приложение 4).

В координатах:

X – массовая концентрация галловой кислоты, мг/дм³;

Y – площадь пика галловой кислоты, нА. С

Градуировку выполняют перед началом работ в день выполнения измерений.

ПОДГОТОВКА ПРОБ

50 мг рутина растворяют в 50 мл смеси этанол:вода в соотношении 1:1. Тщательно перемешивают до полного растворения. Для фильтрования отобранных проб использовались шприцевые насадки Minisart с размером пор 0,45 мкм.

150 мг ТД рутин:ПВП растворяют в 50 мл смеси этанол:вода в соотношении 1:1. Тщательно перемешивают до полного растворения. Для фильтрования отобранных проб использовались шприцевые насадки Minisart с размером пор 0,45 мкм.

Твердую лекарственную форму ТД рутин:ПВП измельчают в ступке, полученный порошок растворяют в 50 мл смеси этанол:вода в соотношении 1:1. Тщательно перемешивают до полного растворения. Для фильтрования отобранных проб использовались шприцевые насадки Minisart с размером пор 0,45 мкм.

ПРОВЕДЕНИЕ АНАЛИЗА

Перед выполнением каждого цикла анализа проб проводят контроль чистоты аналитической системы. Для этого после выхода прибора на рабочий режим в него в качестве пробы вводят элюент. Если дрейф фонового тока не превышает 5%, система считается чистой. В противном случае систему несколько раз промывают элюентом и проводят очистку рабочего электрода в импульсном режиме. После этого еще раз проводят проверку чистоты аналитической системы.

Для каждой из двух параллельных проб проводят по 3 последовательных измерения выходного сигнала (площади пика) анализируемого антиоксиданта.

ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ ИЗМЕРЕНИЙ

Суммарное содержание антиоксидантов (ССА) исследуемого образца определяют по градуировочному графику. При расчете конечного результата учитывают разбавление пробы (если оно проводилось). Расчет ССА X , мг/г, проводят по формуле,

$$X = \frac{X_r \cdot V_n \cdot N}{m_n \cdot 1000},$$

где X_r - значение ССА, найденное по градуировочному графику, эквивалентное мг галловой кислоты/дм³;

V_n - объем раствора анализируемой пробы, см³;

m_n - навеска анализируемого вещества, г;

N - кратность разбавления анализируемого образца.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Растворение субстанции рутинна

На основе полученных результатов было установлено, что введение рутина в состав твердых дисперсий (рутин:ПВП и рутин:ПЭГ) влияет на растворимость и скорость растворения изучаемого лекарственного вещества в воде. Благодаря использованию данного метода увеличивается растворимость, скорость растворения и количество перешедшего в раствор рутина за определенный промежуток времени.

Повышение растворимости определялось как соотношение концентрации раствора твердой дисперсии к концентрации раствора субстанции рутина на момент времени 60 минут.

По полученным данным было установлено, что действующее вещество рутин в воде растворяется медленно, наибольшая концентрация в растворе наблюдается в первые 5-10 минут и составляет $3,935-3,891 \times 10^{-2}$ г/л. При растворении вещества субстанции в первые 5-15 минут наблюдается явление пересыщения раствора. В итоге к 15 минутам устанавливается постоянная концентрация $3,566 \times 10^{-2}$ г/л, таким образом через час после начала эксперимента растворимость ЛВ составляла $3,447 \times 10^{-2}$ г/л (рис. 4).

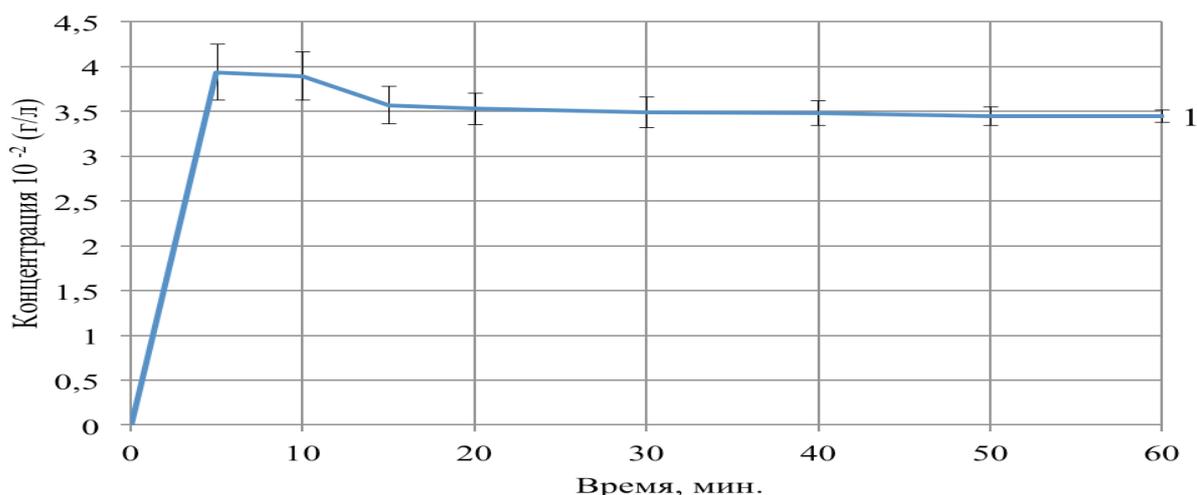


Рисунок 4. Изменение концентрации субстанции рутина в воде.

— 1 - Рутин

3.2. Высвобождение рутина из твердых дисперсий на базе ПВП

Растворимость из твердых дисперсий увеличивается от 6 до 51,6 раза. Таким образом, концентрация в растворе твердая дисперсия Рутин:ПВП в соотношении 1:10 (0,3 г:3,0 г) на момент окончания эксперимента (60 минут) составляла $178,119 \times 10^{-2}$ г/л, в то время как у субстанции рутина концентрация составляла $3,447 \times 10^{-2}$ г/л, что в 51,6 раза меньше. Наименьшее увеличение растворимости на конец эксперимента наблюдалось у твердой дисперсии Рутин:ПВП в соотношении 1:2 (0,3 г:0,6 г) и составляла $23,38 \times 10^{-2}$ г/л, что все равно было в 6,8 раз больше, чем у субстанции в соответствующее время (рис. 5).

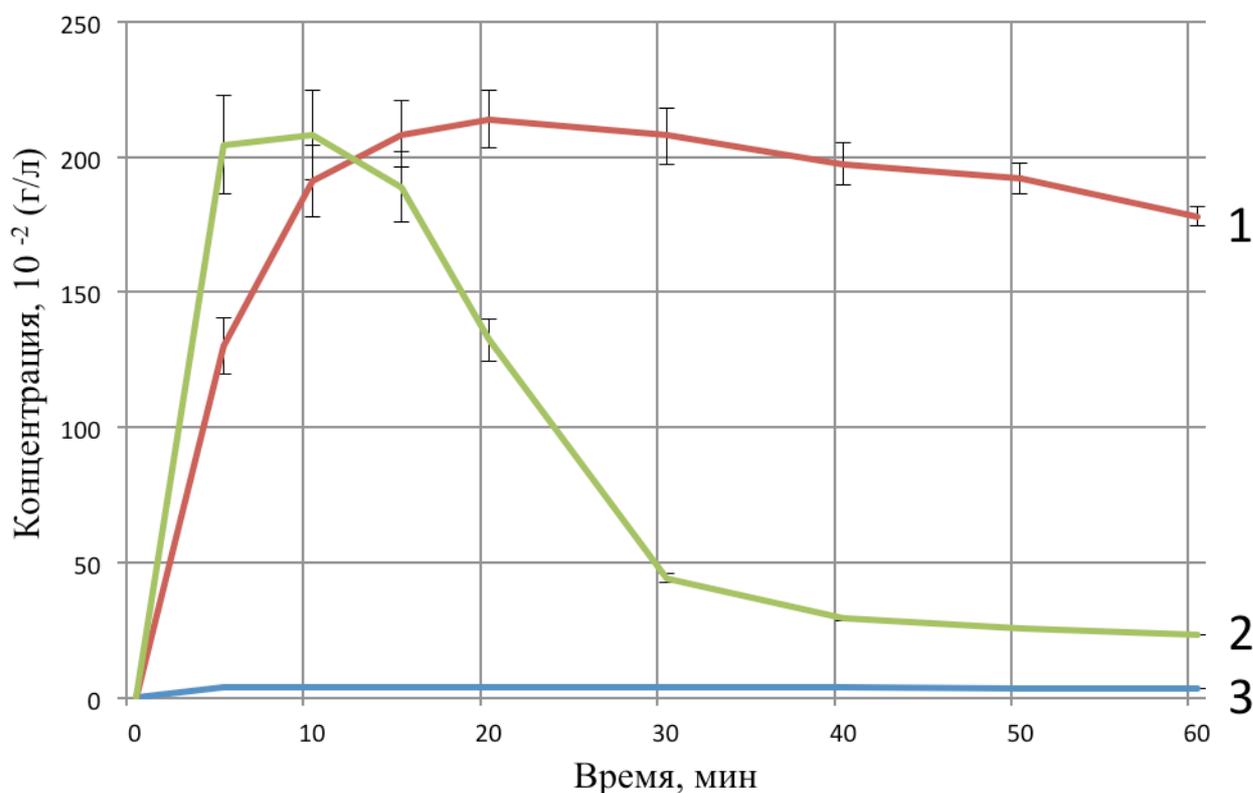


Рисунок 5. Изменение концентрации рутина в растворе из ТД с ПВП.

- 1 - Рутин:ПВП 1:10
- 2 - Рутин:ПВП 1:2
- 3 - Рутин

Практически на всех изученных кривых растворимости твердых дисперсий наблюдается эффект пересыщения, выражающийся в резком увеличении

концентрации в первые 5-20 минут после начала эксперимента, при этом максимальная скорость растворения (в 100 раз) у рутина из твердой дисперсии наблюдалась в случае рутин:ПВП (рис. 6) в соотношении 1:5 (0,7 г:3,5 г). Таким образом концентрация в растворе выше указанной дисперсии на момент времени 10 минут составляла $390,435 \times 10^{-2}$ г/л.

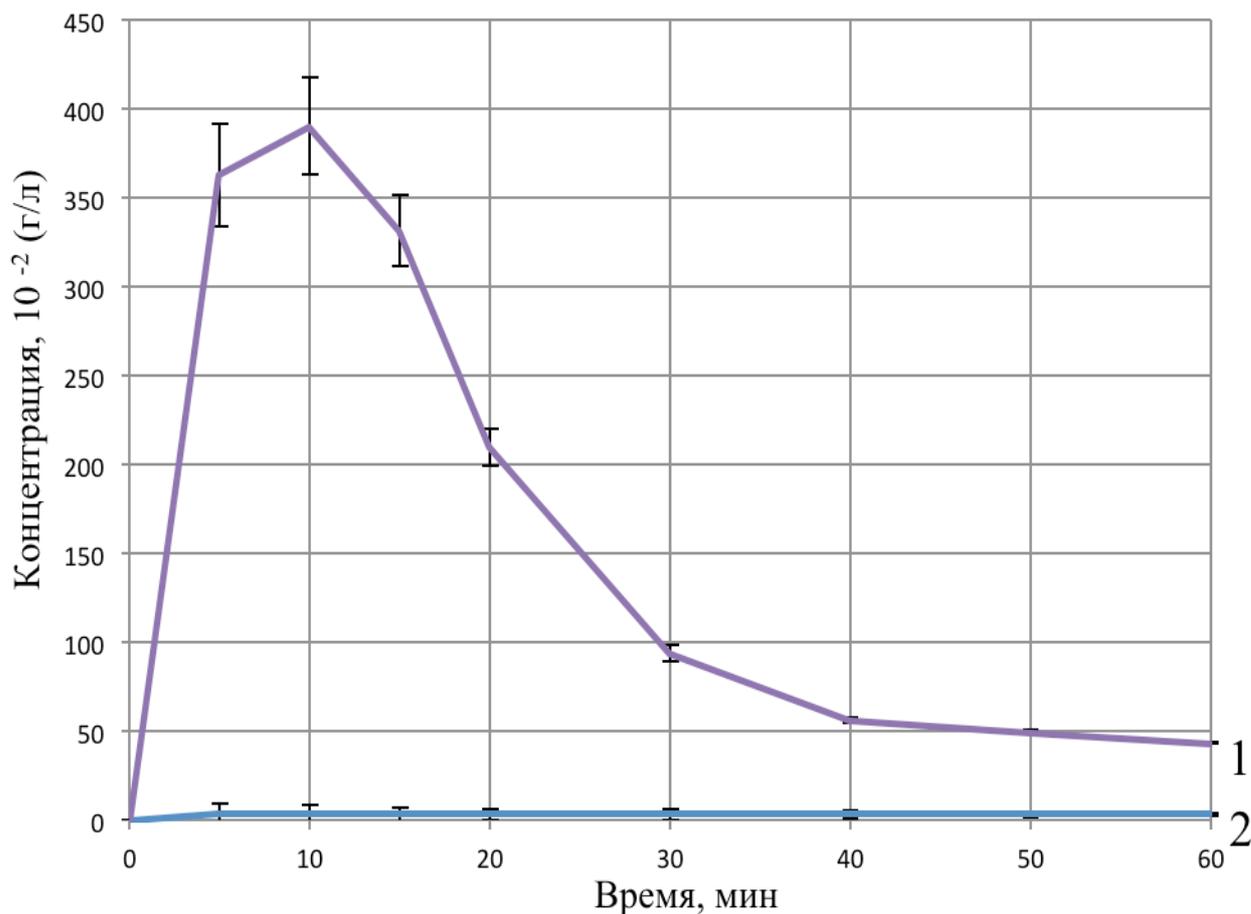


Рисунок 6. Изменение скорости растворения рутина из ТД с ПВП.

— 1 - Рутин:ПВП 0,7г:3,5г; — 2 - Рутин

Наименьшее повышение скорости растворения наблюдается в случае твердой дисперсии Рутин:ПВП в соотношении 1:13,7 (0,0435г:0,6), но даже она в 6,8 раз больше, чем у чистой субстанции: на 5 минут у чистого рутина концентрация была $3,890 \times 10^{-2}$ г/л, у вышеуказанной твердой дисперсии - $26,672 \times 10^{-2}$ г/л (рис. 7).

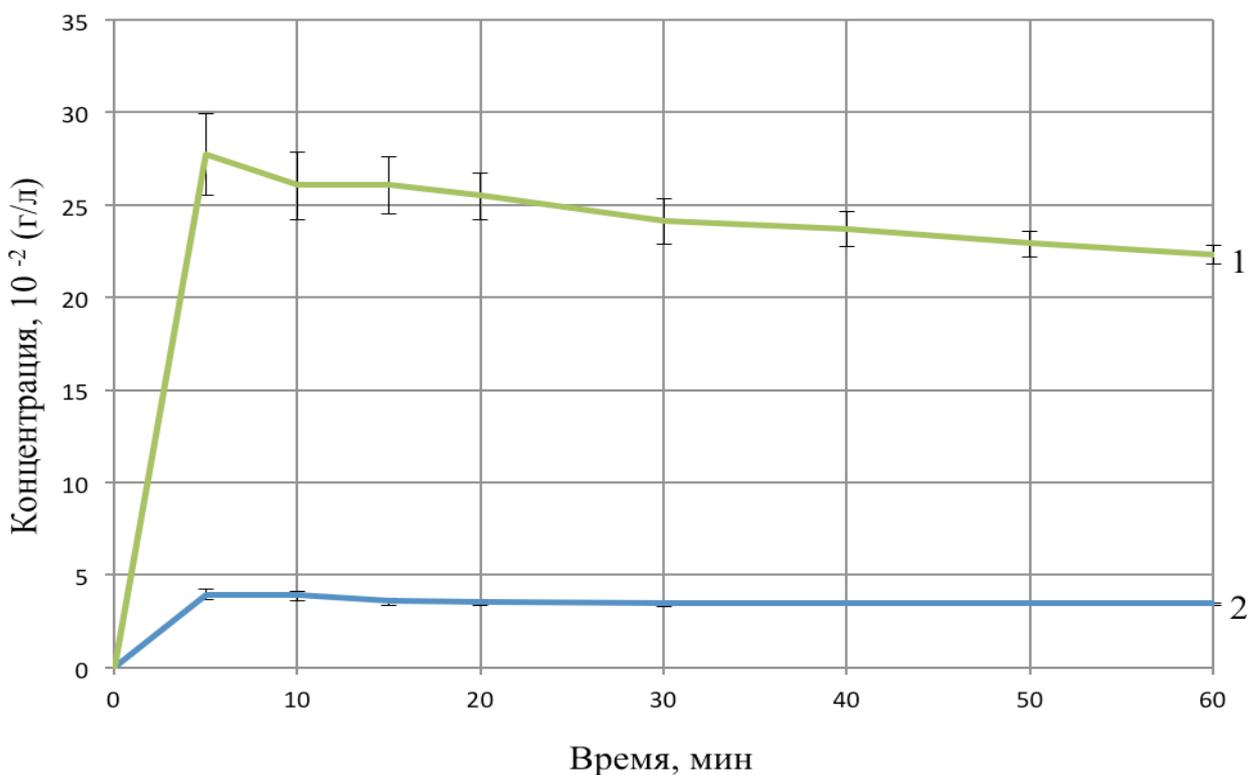


Рисунок 7. Изменение концентрации рутина в растворе из ТД с ПВП (низкие количества рутина).

- 1 - Рутин:ПВП
- 2 - Рутин

В работе было изучено влияние соотношений лекарственное вещество:полимер. Для этого были изготовлены твердые дисперсии с различным содержанием полимера и действующего вещества. Необходимо отметить тот факт, что во всех случаях образовывались насыщенные растворы лекарственного вещества в воде, о чем свидетельствует помутнение изучаемых растворов, начиная с 5-20 минуты от начала эксперимента.

Ввиду наличия интервала времени (первые 15-20 минут от начала растворения), во время которого изучаемые растворы твердых дисперсий с низким содержанием лекарственного вещества (менее 0,7г) визуально были прозрачны, было исследовано влияние массы рутина в твердых дисперсиях (при постоянном содержании полимера) на примере соотношения 1:5 (рис. 8).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что с ростом содержания рутина в исследуемых твердых дисперсиях повышается концентрация пересыщенного раствора на момент времени 5 минут. Концентрация лекарственного вещества в растворе твердой дисперсии рутин:ПВП в соотношении 1:5 (0,1:0,5) после 5 минут от начала опыта составляла $70,802 \times 10^{-2}$ г/л, в растворе твердой дисперсии рутин:ПВП с массой лекарственного вещества 0,23 г – $146,616 \times 10^{-2}$ г/л, в растворе твердой дисперсии рутин:ПВП с массой лекарственного вещества 0,32 г – $210,573 \times 10^{-2}$ г/л, а в растворе твердой дисперсии рутин:ПВП с массой лекарственного вещества 0,7 г – $362,925 \times 10^{-2}$ г/л (рис. 8).

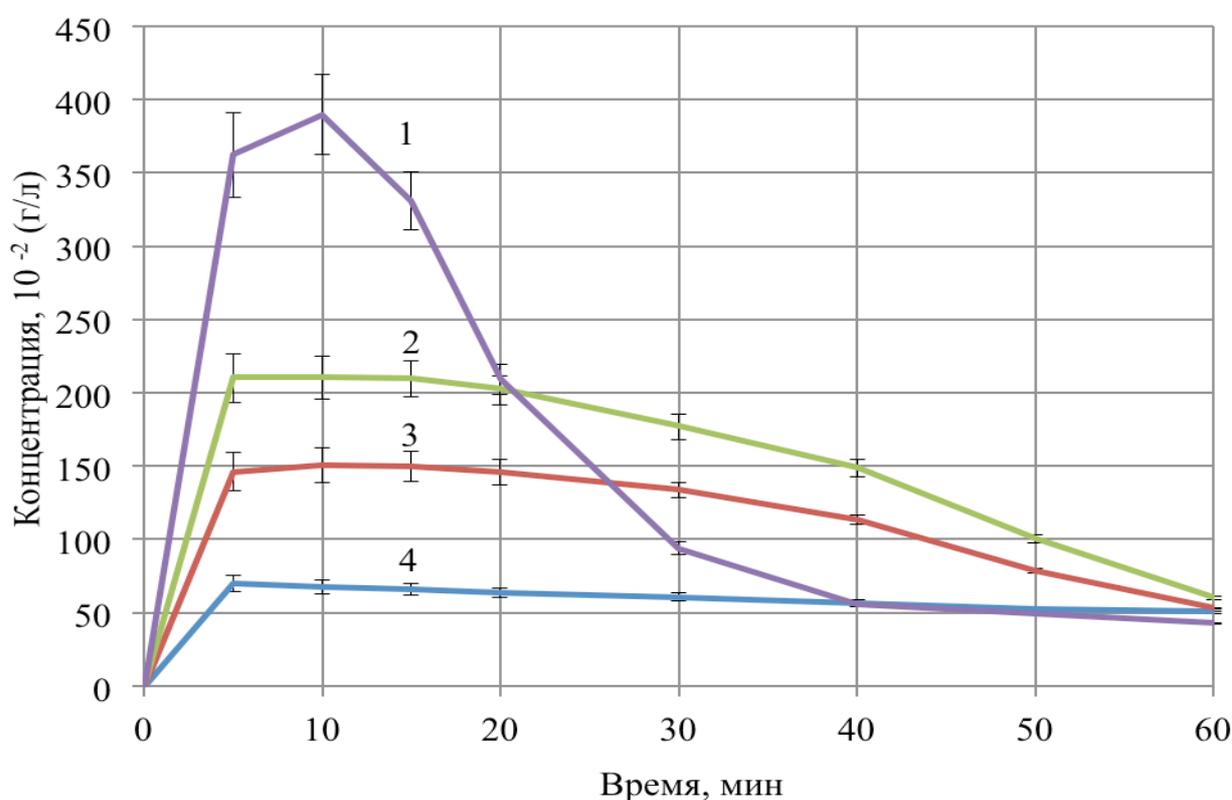


Рисунок 8. Изменение концентрации рутина в растворе при различных количествах действующего вещества и ПВП в рамках соотношения 1:5.

- 1 - Рутин:ПВП 0,7г:3,5г
- 2 - Рутин:ПВП 0,3г:1,5г
- 3 - Рутин:ПВП 0,2г:1г
- 4 - Рутин:ПВП 0,1г:0,5г

Таким образом повышение количества лекарственного вещества приблизительно в 2 раза от дисперсии к дисперсии повышает концентрацию от 1,5 до 2 раз. Во всех указанных случаях твердых дисперсий рутин:ПВП в соотношении 1:5 с массой лекарственного вещества 0,1г, 0,23г, 0,32г и 0,7г соответственно после резкого увеличения концентрации наблюдается её постепенное снижение в ходе оставшегося времени до значений от $43,621-60,529 \times 10^{-2}$ г/л. Скорость уменьшения концентрации зависила от содержания лекарственного вещества в исследуемой твердой дисперсии. Наиболее резкое снижение наблюдалось в случае самого большого содержания рутина. При содержании действующего вещества 0,7г его концентрация снизилась с $390,435 \times 10^{-2}$ г/л до $43,621 \times 10^{-2}$ г/л.

Полученные данные можно интерпретировать следующим образом: концентрация вещества в данный момент времени в твердой дисперсии определяется скоростями двух противоположно направленных процессов – высвобождения из дисперсии и кристаллизации. Таким образом, из сравниваемых дисперсий в растворе рутин:ПВП с массой лекарственного вещества 0,1 г было меньше всего и вещества, и полимера, в следствии чего тонкий слой дисперсии растворился менее чем за 5 минут, и оставшееся время в растворе происходили только процессы кристаллизации (пик пересыщения не выражен). При пропорциональном увеличении массы действующего вещества и полимера масса навески (твердой дисперсии) росла, в следствии чего увеличивалось время полного растворения и самой дисперсии. Данное увеличение обуславливает наличие плато, во время которого скорость растворения равна скорости кристаллизации.

При максимальном количестве вещества (0,7г) в твердой дисперсии с соотношением 1:5 наблюдается резкое увеличение скорости растворения (в связи с увеличением количества рутина), снижение продолжительности плато до 15 минут от начала опыта и последующее резкое снижение концентрации в 8,9 раз (с $390,435$ до $43,621 \times 10^{-2}$ г/л).

В ходе работы было обнаружено достаточно выраженное стабилизирующее влияние полимера. При увеличении соотношения лекарственное вещество:ПВП наблюдается тенденция к стабилизации концентрации на более высоком уровне.

При сравнении кривых растворимости (рис. 9) твердых дисперсий рутин:ПВП в соотношении 1:2 (0,32 г:0,64 г), твердая дисперсия рутин:ПВП в соотношении 1:3,5 (0,33 г: 1,155 г), твердая дисперсия рутин:ПВП в соотношении 1:5 (0,32 г:1,6 г) и твердая дисперсия рутин:ПВП в соотношении 1:10 (0,32 г:3,2 г) с одинаковым содержанием лекарственного вещества, но отличающихся по количеству ПВП, была отмечена следующая тенденция: в случае всех трех дисперсий в первые 5-10 минут повышение скорости растворения было практически одинаково (на 10 минут у дисперсии с отношением 1:2 концентрация равнялась $208,473 \times 10^{-2}$ г/л, у дисперсии 1:3,5 – $215,428 \times 10^{-2}$ г/л, у дисперсии 1:5 – $211,127 \times 10^{-2}$ г/л, у дисперсии 1:10 - $191,294 \times 10^{-2}$ г/л то есть приблизительно $207,431 \times 10^{-2}$ г/л) (рис. 9).

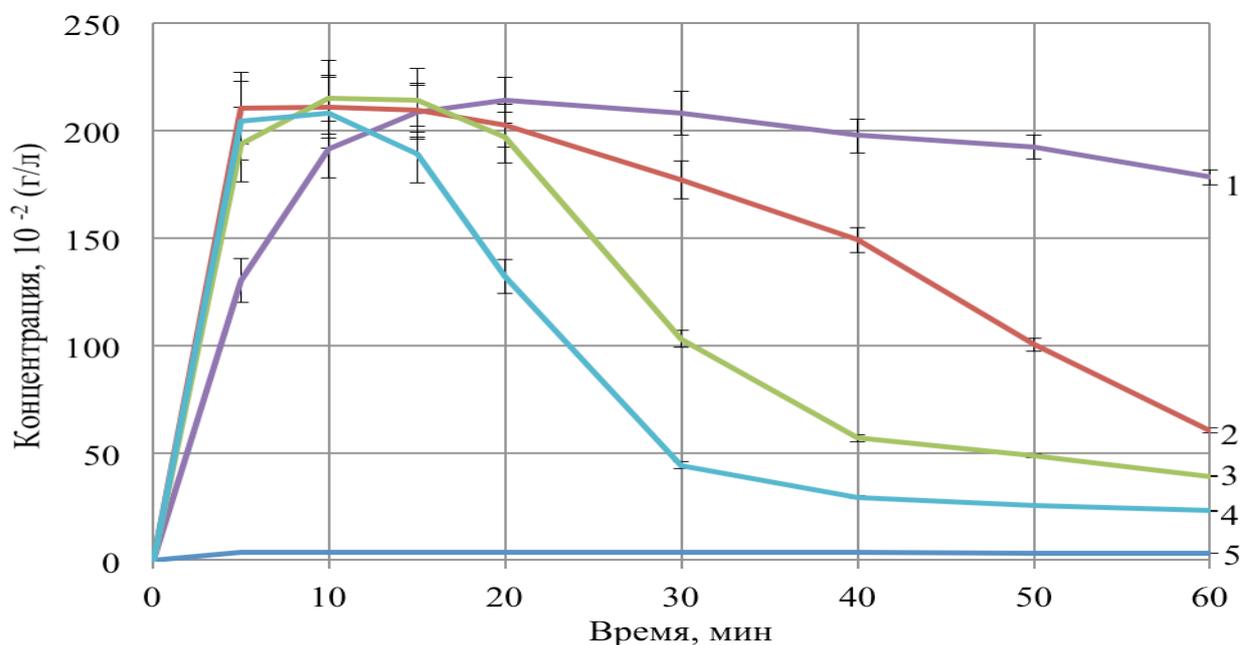


Рисунок 9. Изменение концентрации рутина в растворе при увеличении количества ПВП.

— 1 - Рутин-ПВП 1:10; — 2 - Рутин:ПВП 1:5; — 3 - рутин:ПВП 1:3,5; — 4 - Рутин:ПВП 1:2
— 5 - Рутин

Далее происходили следующие изменения. В случае твердой дисперсии с соотношением 1:2 концентрация стала резко снижаться начиная со $189,056 \times 10^{-2}$ г/л (15 минут) до значения $44,401 \times 10^{-2}$ г/л (30 минут). Начиная с 30 минуты кривая стала выходить на «плато», таким образом концентрация на 40-60 минуты составляла $29,323-23,281 \times 10^{-2}$ г/л. В случае растворения твердой дисперсии с соотношением 1:3,5 резкое уменьшение концентрации началось только на 20 минуте ($197,089 \times 10^{-2}$ г/л) и на 30 минуте составляла $103,028 \times 10^{-2}$ г/л. После 30 минуты график плавно вышел на «плато» с концентрацией $56,962-39,209 \times 10^{-2}$ г/л на 40-60 минут соответственно.

При содержании полимера в твердой дисперсии в соотношении 1:5 подобных резких уменьшений не наблюдалось. Плавное снижение концентрации началось с 20 минуты, таким образом концентрация снизилась с $202,489 \times 10^{-2}$ г/л (20 минут) до $60,529 \times 10^{-2}$ г/л (60 минут), следовательно эффект пересыщения в соотношении 1:5 не был столь выраженным, что говорит о присутствии стабилизирующего влияния полимера, благодаря которому на момент времени 60 минут концентрация в растворе твердой дисперсии 1:5 остается на более высоком уровне.

Для твердой дисперсии с соотношением компонентов 1:10 картина выглядела следующим образом: из-за большой массы навески максимальная концентрация лекарственного вещества в растворе была достигнута спустя 20 минут от начала эксперимента и составляла $214,228 \times 10^{-2}$ г/л. После этого за оставшиеся 40 минут концентрация лекарственного вещества незначительно падала и на конец эксперимента составила $178,119 \times 10^{-2}$ г/л, что всего лишь в 1,2 раза меньше максимальной концентрации.

Аналогичную картину можно наблюдать на рис. 10. На графике растворения твердой дисперсии рутин:ПВП в соотношении 1:2 по массе (0,5г:1,0г) максимальная концентрация в растворе была на момент времени 5 минут и составляла $320,961 \times 10^{-2}$ г/л. Далее произошло резкое уменьшение концентрации лекарственного вещества с $279,363 \times 10^{-2}$ г/л (10 минут) до $43,589 \times 10^{-2}$ г/л (30 минут), сопровождающееся помутнением и образованием

осадка. После 30 минуты кривая растворимости вышла на «плато» и на момент окончания эксперимента концентрация равнялась $20,804 \times 10^{-2}$ г/л.

При растворении твердой дисперсии рутин:ПВП в соотношении 1:5 (0,23:1,0) наблюдалась следующая картина: максимальная концентрация лекарственного вещества в растворе была достигнута на 10 минуту после начала эксперимента и составляла $151,371 \times 10^{-2}$ г/л. После 20 минуты произошло плавное понижение концентрации и в конце опыта она составляла $53,495 \times 10^{-2}$ г/л, что было больше в 2,6 раз больше, чем у твердой дисперсии с соотношением 1:2, у которой масса лекарственного вещества была в 2 раза больше.

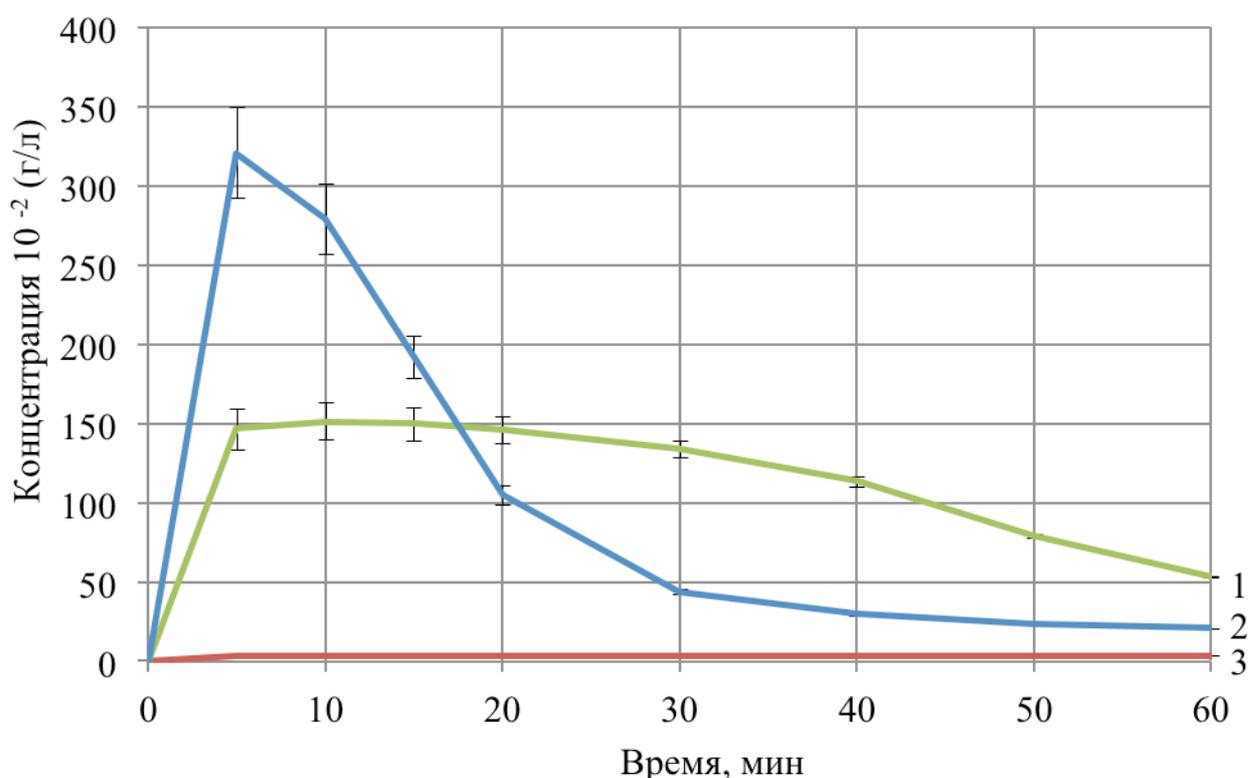


Рисунок 10. Изменение концентрации рутина в растворе.

- 1 - Рутин:ПВП 0,2г:1,0г
- 2 - Рутин:ПВП 0,5г:1,0г
- 3 - Рутин

В подтверждении вышесказанного, о влиянии соотношения лекарственное вещество:полимер в твердых дисперсиях был проведен сравнительный анализ

кривых растворимости твердых дисперсий рутин:ПВП 1:5 (0,1г:0,5г) и рутин:ПВП 1:2 (0,04г:0,08г) (рис. 11).

Даже в том случае, когда навеска вещества в твердой дисперсии меньше, чем навеска субстанции (0,5г), наблюдается значительное повышение концентрации лекарственного вещества в растворе твердой дисперсии с соотношением 1:2 приблизительно в 8 раз, в то время как в твердой дисперсии содержание рутина в 12 раз меньше! Обнаруженный факт имеет немаловажное значение, так как приготовление твердой дисперсии с меньшей навеской лекарственного вещества (в сравнении с навеской субстанции, взятой для растворения) позволяет добиться значительного увеличения и скорости растворения и растворимости, что создает предпосылку для создания твердой лекарственной формы с модифицированным высвобождением, а также при сохраненном количестве лекарственного вещества добиться более высокого и полного высвобождения.

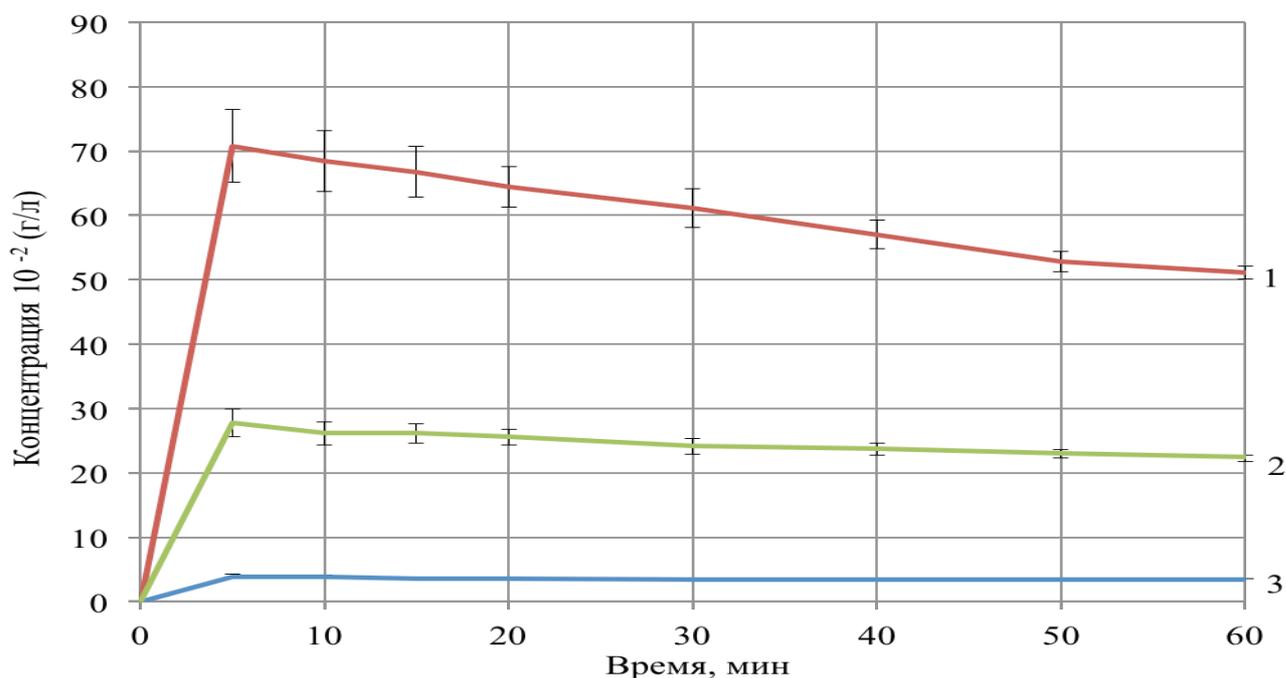


Рисунок 11. Изменение концентрации рутина в растворе ТД рутин:ПВП при низких количествах действующего вещества.

- 1 - Рутин:ПВП 0,1г:0,5г
- 2 - Рутин:ПВП 0,04г:0,08г
- 3 - Рутин

В растворе твердой дисперсии с соотношением 1:5 концентрация возросла приблизительно в 18 раз (на момент времени 5 минут), при том что вещества в ней содержалось в 5 раз меньше рутина, чем в растворе чистой субстанции. Одновременное повышение количества вещества в навеске от 0,04г до 0,1г (в 2,5 раза), а соотношение полимера с 1:2 до 1:5 приводит к тому, что кривая растворимости в растворе твердой дисперсии с соотношением 1:5 проходит в зоне более высоких концентраций, при этом внешний вид кривой практически не меняется.

Однако необходимо указать тот факт, что значительное повышение содержания ПВП в ТД Рутин:ПВП до соотношения 1:15 и 1:12 (0,1 г:1,5г и 0,04 г:0,6 г соответственно) (рис. 12) не приводит к существенным изменениям кривых растворимости, по сравнению с ТД Рутин:ПВП с соотношениями 1:5 и 1:2 (0,1 г:0,5 г и 0,04 г: 0,08 г соответственно) (рис. 11).

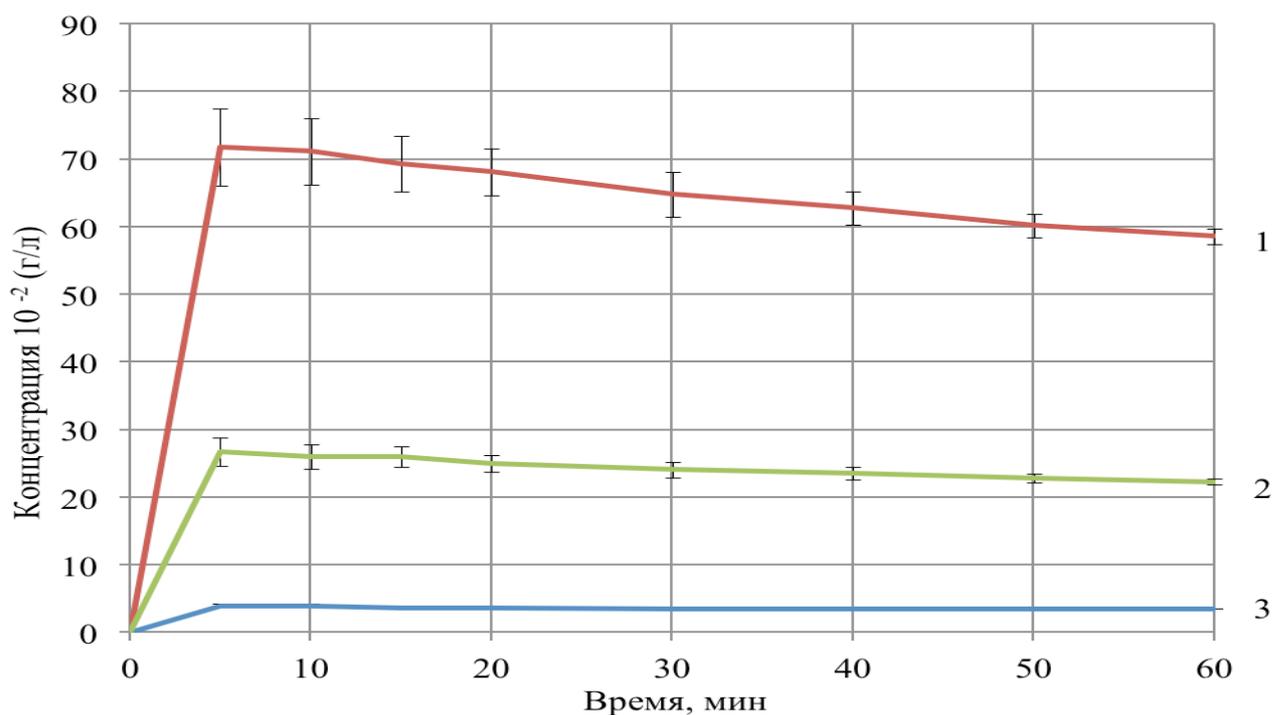


Рисунок 12. Изменение концентрации рутина в растворе.

- 1 - Рутин:ПВП 0,1г:1,5г
- 2 - Рутин:ПВП 0,04г:0,6г
- 3 - Рутин

Данный факт по всей видимости связан с одинаково небольшой массой навески 0,04г в случае твердой дисперсии рутин:ПВП с соотношениями 1:2 и 1:12, и 0,1г в твердой дисперсии рутин:ПВП с соотношениями 1:5 и 1:15, а также довольно быстрым растворением полимерной матрицы твердых дисперсий во всех четырех вышепредставленных случаях. Этим же объясняется плавный ход кривой растворения.

3.3. Высвобождение рутина из твердых дисперсий на базе ПЭГ

В данной работе также была предпринята попытка изучения влияния еще одного полимера – полиэтиленгликоля на кинетику растворения рутина из твердых дисперсий. Для проведения данного эксперимента были получены твердые дисперсии рутин:ПЭГ с соотношениями 1:2 и 1:5 (0,3г:0,6г и 0,3г:1,5г соответственно) (рис. 13).

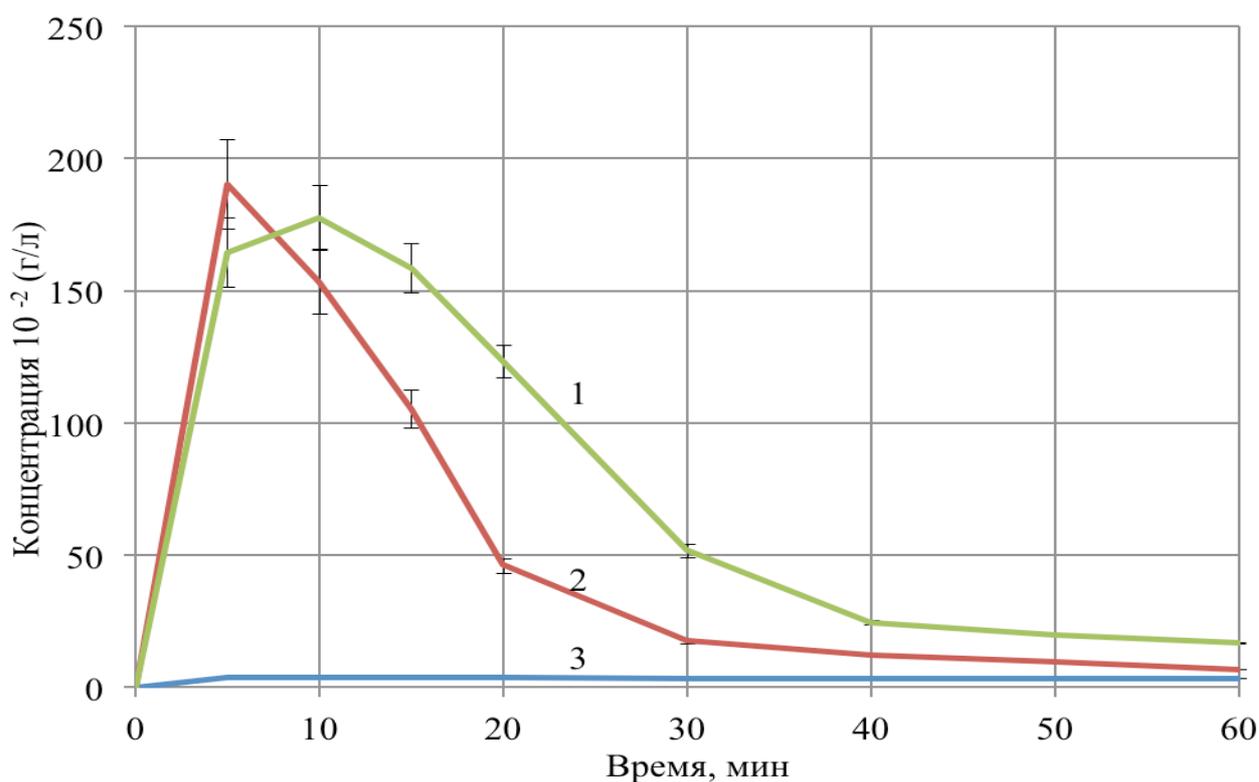


Рисунок 13. Изменение концентрации рутина в растворе.

- 1 - Рутин:ПЭГ 1:5
- 2 - Рутин:ПЭГ 1:2
- 3 - Рутин

При анализе кривых растворимости вышеуказанных твердых дисперсий была обнаружена следующая закономерность: максимальная концентрация рутина в растворе достигалась после первых 5-10 минут после начала опыта со значениями $177,485$ и $190,165 \times 10^{-2}$ г/л (при соотношениях 1:2 и 1:5 соответственно). Далее, в случае твердой дисперсии рутин:ПЭГ 1:2 наблюдалось резкое уменьшение концентрации лекарственного вещества в растворе до значения $46,006 \times 10^{-2}$ г/л (20 минута), далее наблюдалось плавный выход концентрации на «плато» и к концу эксперимента она равнялась $6,563 \times 10^{-2}$ г/л (60 минут). В растворе твердой дисперсии рутин:ПЭГ с соотношением 1:5 после 10 минуты концентрация стала уменьшаться не так резко, и к 30 минуте равнялась $51,514 \times 10^{-2}$ г/л, после чего кривая также стала выходить на «плато» и к концу опыта (60 минут) соответствовала $16,435 \times 10^{-2}$ г/л.

Таким образом видно, что увеличение соотношения лекарственное вещество:полимер с 1:2 до 1:5 приводит к относительной стабилизации раствора и повышает конечную концентрацию рутина приблизительно в 2,5 раза.

Далее было изучено влияние количества лекарственного вещества на его высвобождение из твердой дисперсии, для чего была приготовлена твердой дисперсии рутин:ПЭГ с соотношением 1:4 и увеличенной массой навески лекарственного вещества с 0,3г до 0,5г (рис. 14).

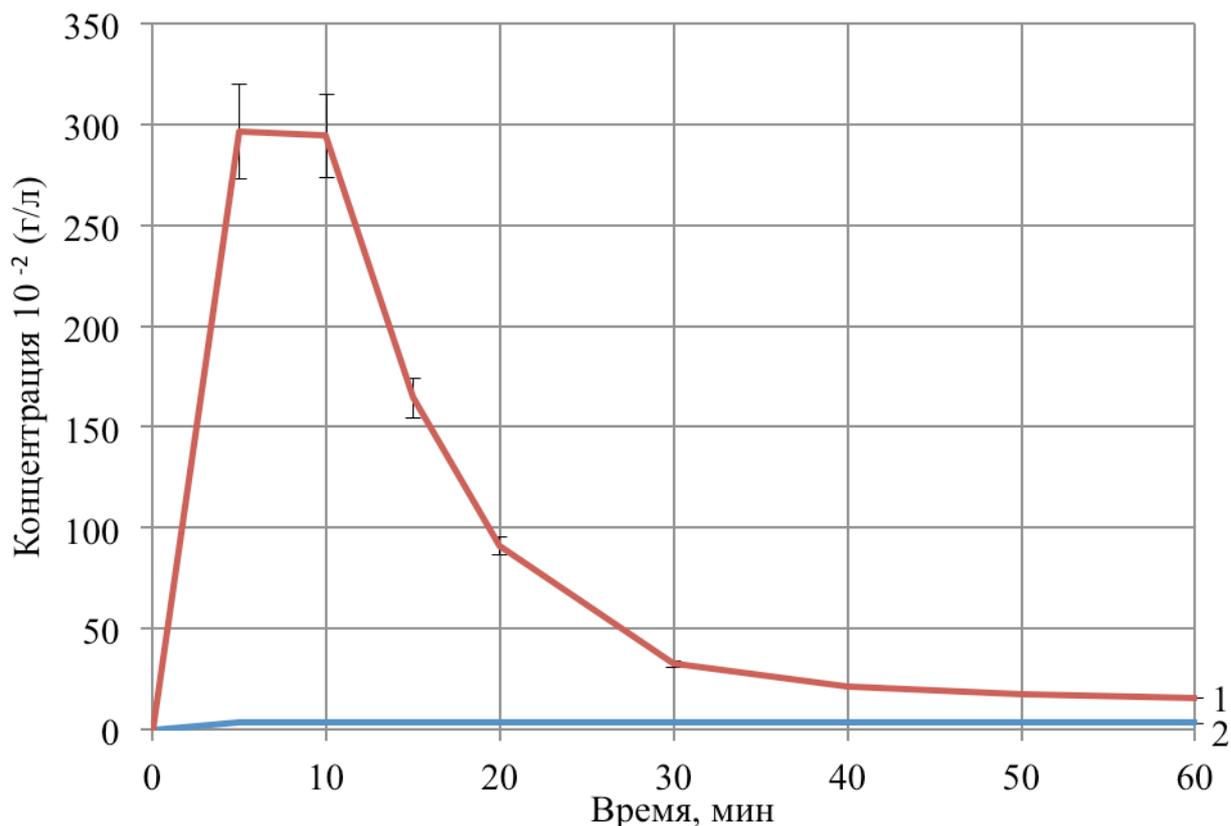


Рисунок 14. Изменение концентрации рутина в растворе.

- 1 - Рутин:ПЭГ 1:4
- 2 - Рутин

Анализ полученного графика показал, что количество рутина практически не влияет на изменение кривой растворимости. За первые 5-10 минут концентрация лекарственного вещества в растворе достигла своего максимума ($296,759 \times 10^{-2}$ г/л), после чего стала резко снижаться и на 20 минут от начала эксперимента составляла $91,179 \times 10^{-2}$ г/л. Далее график стал плавно выходить на «плато» и 60 минуте (конец эксперимента) концентрация равнялась $15,365 \times 10^{-2}$ г/л.

3.4. Оценка способности ПВП к стабилизации полученных растворов

На основе полученных данных можно сделать заключение, что в отличие от ПВП проявляет высокие стабилизационные свойства. Для подтверждения данного предположения была приготовлена твердая дисперсия рутин:ПВП с соотношением 1:10 (0,3г:3,0г) (рис. 15). ТД готовили методом совместного

растворения рутина и ПВП в этаноле с последующим удалением растворителя. Далее была проведена УФ-спектрофотометрия полученного раствора с дальнейшим построением графика (рис. 15).

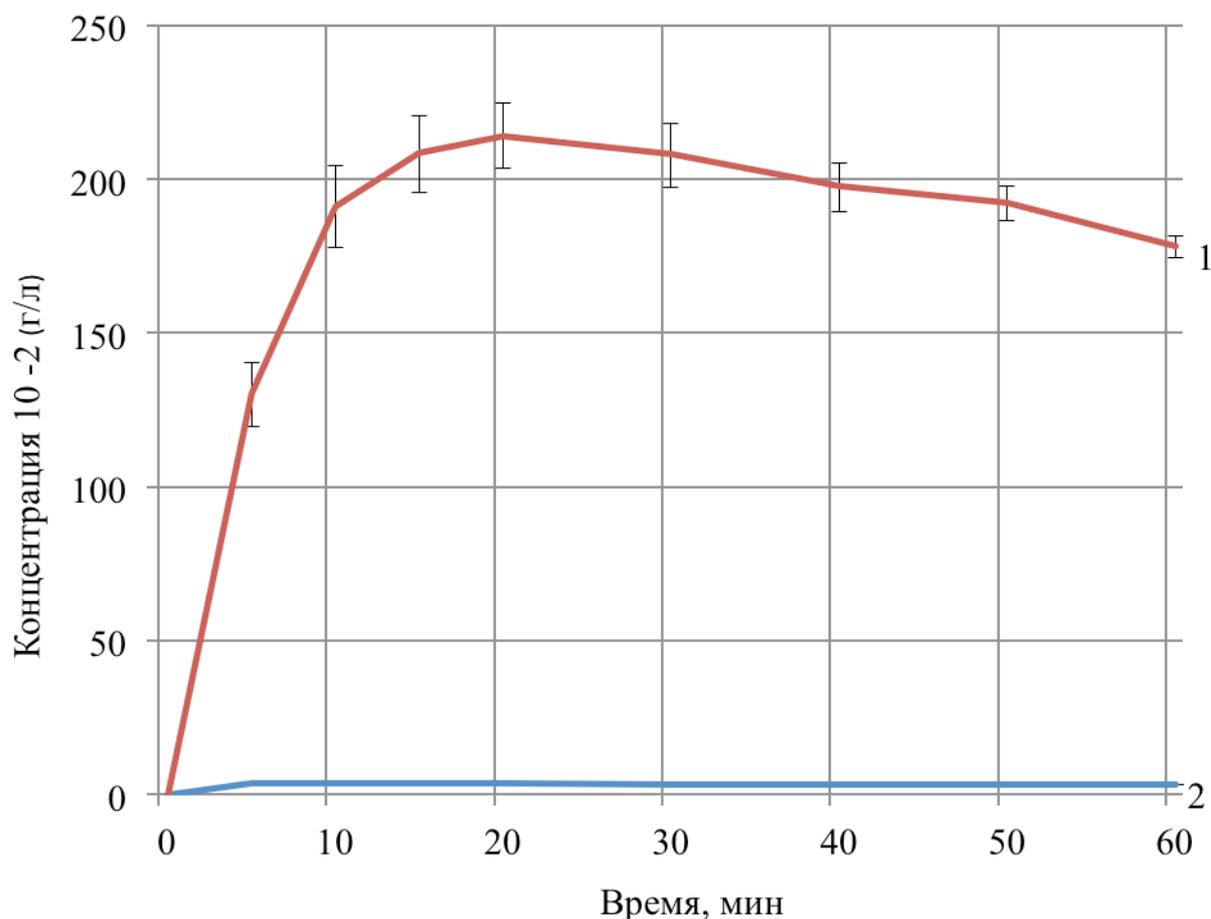


Рисунок 15. Изменение концентрации рутина в растворе ТД рутин:ПВП 1:10.

— 1 - Рутин:ПВП 1:10

— 2 - Рутин

Полученный график был проанализирован с получением следующих данных: за первые 5 минут концентрация достигла значения $130,270 \times 10^{-2}$ г/л. В течение последующих 15 минут концентрация медленно росла и на 20 минуту достигла своего максимального значения в $214,228 \times 10^{-2}$ г/л. После этого концентрация рутина стала очень медленно снижаться и к концу эксперимента

достигла значения $178,119 \times 10^{-2}$ г/л. Полученная информация подтверждает тот факт, что ПВП обладает ярко выраженными стабилизационными свойствами.

3.5. Высвобождение рутина из механических смесей с полимерами

В работе также была предпринята попытка проанализировать физические смеси лекарственного вещества и полимеров на способность последних влиять на растворимость рутина в водном растворе. Для этого были получены и изучены физические смеси рутина с ПВП и с ПЭГ в соотношении по массе 1:5 (0,3г:1,5г). В итоге были получены следующие результаты, которые представлены на рис. 16.

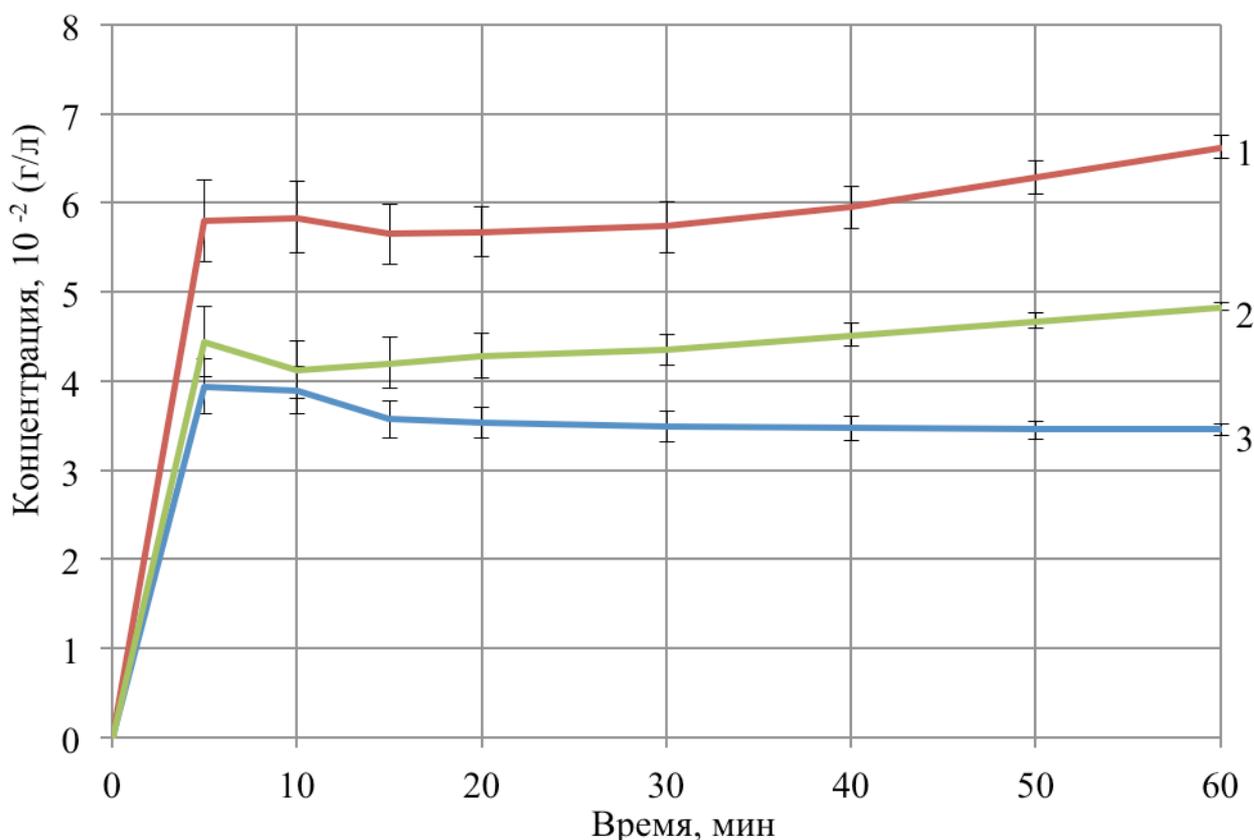


Рисунок 16. Изменение концентрации рутина в растворе из механических смесей.

- 1 - Рутин:ПВП
- 2 - Рутин:ПЭГ
- 3 - Рутин

Как видно из представленного графика (рис. 16), концентрация лекарственного вещества в растворе физической смеси с ПЭГ на первые 10 мин практически такая же, как у субстанции рутина без полимера ($4,438 \times 10^{-2}$ г/л у

физической смеси против $3,932 \times 10^{-2}$ г/л у рутина). В дальнейшем наблюдается незначительный рост концентрации рутина (до $4,834 \times 10^{-2}$ г/л), который, тем не менее, значительно меньше, чем у любой из изученных твердых дисперсий.

Физическая смесь рутина с ПВП отличается от смеси с ПЭГ чуть более высокой концентрацией лекарственного вещества на протяжении всего эксперимента ($5,793$ - $6,625 \times 10^{-2}$ г/л). Из вышеизложенного можно сделать вывод о низкой эффективности использования метода получения механических смесей рутина и полимеров для увеличения показателей растворимости и скорости растворения.

3.6. Результаты рентгенофазового анализа

Рентгенограммы изучаемых твердых дисперсий имеют значительные отличия в характере и интенсивности пиков максимумов адсорбции, по сравнению с субстанцией лекарственного вещества (приложение 2) [56,57]. На рентгенограммах твердых дисперсий отсутствуют характерные пики рутина. При сравнении рентгенограмм твердых дисперсий рутин:ПВП и рутин:ПЭГ с соответствующими полимерами различия практически отсутствовали.

В дифрактограмме твердой дисперсии рутин:ПВП присутствуют незначительные изменения, указывающие на возможное образование новой кристаллической структуры, не соответствующей субстанции рутина или используемого полимера. Проявляются новые, нехарактерные пики для лекарственного вещества и ПВП.

При сравнении дифрактограмм рутина и его твердой дисперсии с ПЭГ было обнаружено затухание характерных пиков лекарственного вещества в твердой дисперсии, что свидетельствует об отсутствии кристаллической формы рутина. На дифрактограмме изучаемой твердой дисперсии преобладают пики, характерные для используемого полимера. Все пики, характерные для ПЭГ сохраняются.

По результатам рентгенофазового анализа можно судить об отсутствии кристаллической формы рутина в твердых дисперсиях с ПВП и с ПЭГ, присутствует только кристаллоподобная структура используемых полимеров.

Твердые дисперсии рутин:ПВП и рутин:ПЭГ представляют собой твердые растворы действующего вещества в полимере. Это может говорить об отсутствии взаимодействия между лекарственным веществом и полимером, отсутствии новых кристаллических модификаций, а также в пользу сохранения терапевтических свойств рутина.

3.7. Результаты ИК-спектроскопии

Для представления более полной картины возможных изменений при получении твердых дисперсий был проведен их анализ, а также отдельно полимеров и субстанции рутина в инфракрасной области спектра.

Полученные ИК-спектрограммы субстанции рутина, полимеров и ТД приведены в приложении 3.

При исследовании полученных твердых дисперсий методом ИК-спектроскопии отмечено общее снижение интенсивности (вплоть до полного исчезновения) отдельных характеристических полос поглощения, отвечающих различным группам атомов в молекуле лекарственного вещества в составе твердых дисперсий, которое может быть объяснено значительным экранирующим действием полимеров. Не было обнаружено признаков взаимодействия между рутином и полимерами, что может быть свидетельствовать в пользу сохранения терапевтических свойств изучаемого лекарственного вещества.

Таким образом, по полученным результатам физико-химических методов исследования можно сделать предположение, что увеличение растворимости и скорости растворения рутина из твердых дисперсий происходит в результате аморфизации, снижения кристалличности и образования твердого раствора лекарственного вещества в полимере.

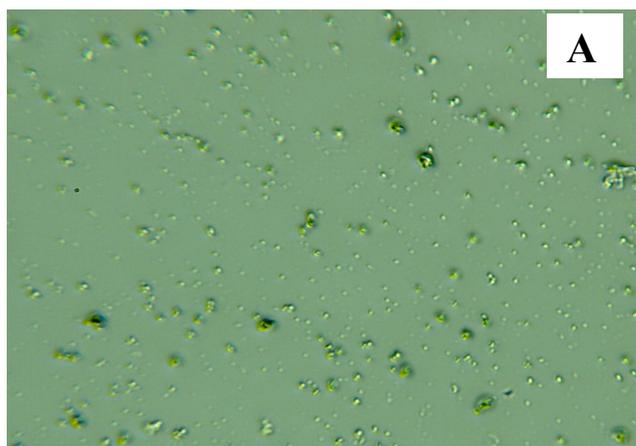
3.8. Результаты микрокристаллоскопического анализа

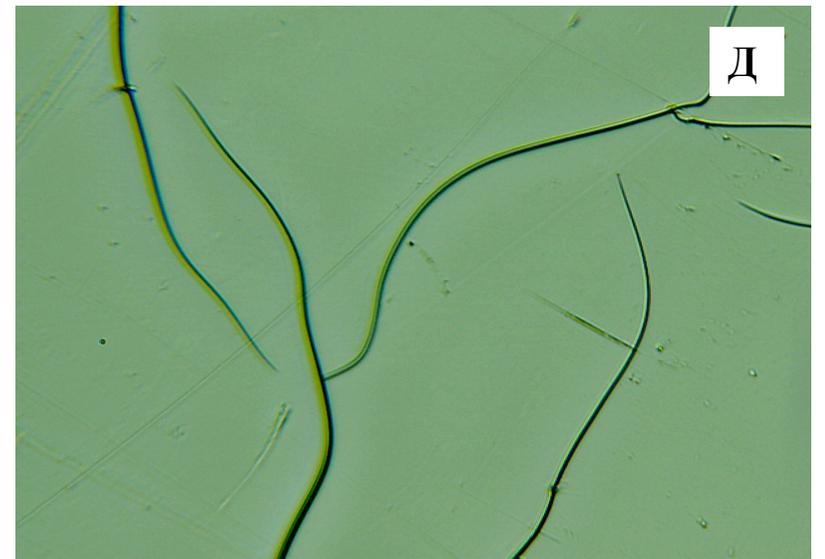
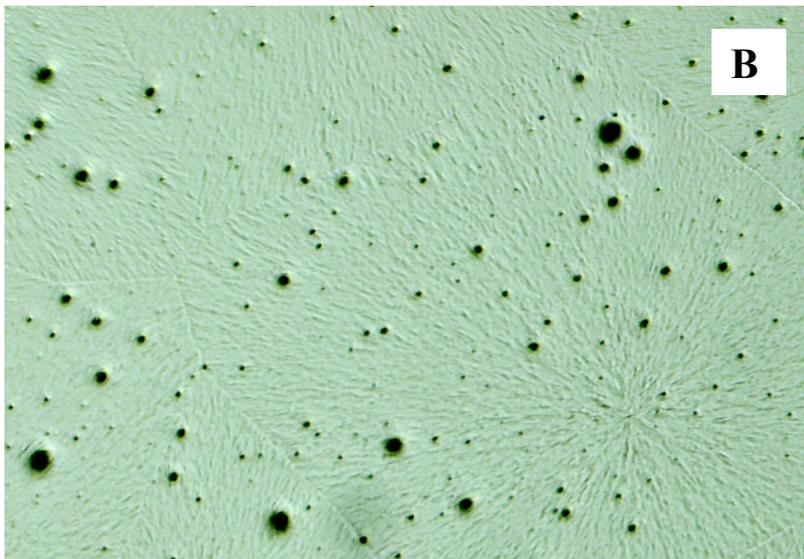
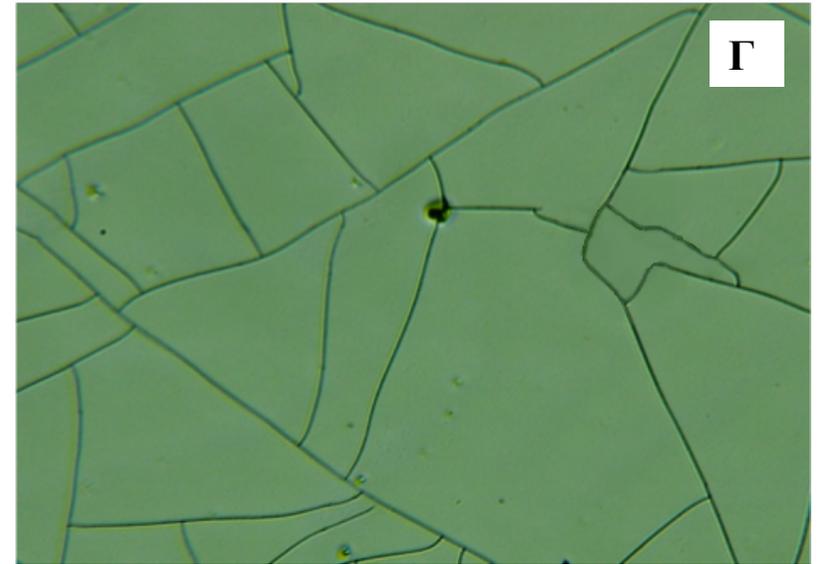
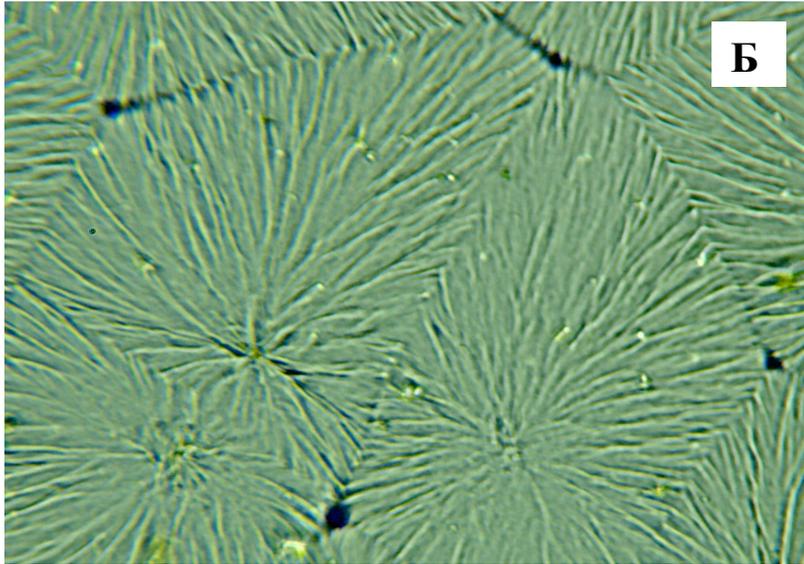
Для подтверждения результатов рентген-структурного анализа был проведен анализ полученных ТД, а также используемых полимеров и субстанции рутина методом микрокристаллокопии (рис. 17).

По полученным результатам можно сделать следующие выводы:

- Свободный рутин (рис. 17А) – желто-зеленые прозрачные кристаллы неправильной формы с ровными краями и поверхностью. Расположены равномерно, отсутствуют явные скопления кристаллов вещества.
- твердая дисперсия с ПВП (рис. 17Г) – практически полное отсутствие свободных кристаллов действующего вещества в характерной желтоватой полимерной пленке. Картина ТД принципиально отличается от таковой для индивидуальных ПВП (рис. 17Д) и рутина (рис. 17А) после удаления этанола. Полимер представлен прозрачными, бесцветными пленками без внутренней структуры, рутин – пленкой желтоватого цвета с включением большого количества кристаллов различного размера;
- твердая дисперсия с ПЭГ (рис. 17Б) – бесцветный, относительно прозрачный слой различной толщины. Представляет собой чешуйчатую структуру полимерной основы с небольшим количеством желтых кристаллов действующего вещества. Картина твердой дисперсии во многом идентична ПЭГ после удаления этанола: она представляет собой ячеистую прозрачную структуру (рис. 17В).

Благодаря полученным результатам можно предположить, что улучшение растворимости рутина из твердой дисперсии связана со снижением кристалличности, аморфизации и образованием «твердых растворов» лекарственного вещества в используемых полимерах. Более сильные стабилизационные свойства ПВП связаны с практически полным отсутствием кристаллов рутина в твердых дисперсиях, что снижает образования мест перекристаллизации, и тем самым становится возможным получение более насыщенного раствора, а также снижается возможность выпадения осадка.





ГЛАВА 4. Разработка состава и технологии изготовления лекарственной формы рутина

Подбор вспомогательных веществ для оптимального состава также выбор технологии их изготовления является ключевым в создании новой лекарственной формы [1,18,62]. Вспомогательные вещества, применяемые в производстве таблетированных ЛФ, в зависимости от назначения, подразделяются на следующие группы.

Наполнители (крахмал, глюкоза, лактоза, микрокристалли целлюлозы (МКЦ), маннит, пектин и т.д.) используются для достижения необходимой прочности таблетки. Данный тип вспомогательных веществ определяет физико-механические свойства таблеточной массы а также физико-механические свойства таблеток.

Связывающие вещества (вода очищенная, крахмальный клейстер и т.д.) используются в том случае, если частицы ЛВ имеют слабую силу сцепления [2]. Заполняя межчастичное пространство, связывающие вещества способны увеличивать контактную поверхность частиц, тем самым повышая когезионную способность. Данная группа веществ позволяет извлечь активное вещество из многокомпонентной смеси порошков, предотвращая возможную потерю количества ЛВ в таблетке [5].

Разрыхляющие вещества (набухающие: крахмал, альгинат натрия, амиллопектин и т.д.; газообразующие: смесь натрия гидрокарбоната с органической кислотой) позволяют достичь оптимального времени распада таблетки благодаря способности обеспечивать механическое разрушение при попадании в жидкую среду [18,19]. Они также используются в тех случаях, когда действующее вещество плохо растворимо в воде или таблетки склонны к цементированию при хранении [47].

Антифрикционные вещества добавляются для улучшения скольжения гранулята (скользящие – крахмал, тальк и т.д.), снятия статического электричества (стеариновая кислота, стеарат магния или кальция и т.д.) [72].

В данном научном исследовании была предпринята попытка изучить влияние вспомогательных веществ и технологии изготовления на сохранение высокой растворимости ТД рутина из ЛФ. Были изучены технологии изготовления таблеток с помощью влажной грануляции и прямого прессования. Для каждого из двух методов были изготовлены и изучены разные смеси вспомогательных веществ с ЛВ.

Основываясь на результатах экспериментов, полученных при изучении ТД рутина, было решено использовать в качестве ЛВ ТД Рутин:ПВП из-за высокой стабильности, растворимости и скорости растворения. На основании анализа фармацевтического рынка на присутствие ЛС, в которых в качестве ЛВ используется рутин, было сделано заключение о создании таблетированной ЛФ с дозировкой действующего вещества 50 мг. В связи с тем, что рутин будет содержаться в ЛФ в виде ТД рутин:ПВП 1:2, общая масса навески ЛВ составляет 150 мг.

Для создания модельной таблеточной массы методом влажного гранулирования использовались следующие вспомогательные вещества: Повидон, Лактоза, Стеарат магния, микрокристаллическая целлюлоза, полиплаздон XL, ТД рутин:ПВП в соотношении по массе 1:2.

4.1. Получение таблетированных лекарственных форм методом влажной грануляции

Модельные смеси с использованием метода влажного гранулирования изготавливались по следующей технологии: отвешивание необходимого, в соответствии с прописями, указанными в таблице, количества используемых ингредиентов, перемешивание в ступке с последующим увлажнением водой очищенной. Увлажненную массу протирали через сито с диаметром отверстий 2 мм. В конце полученный гранулят опудривали 1,0% порошком стеарата магния.

С целью подбора вспомогательных веществ и их количества были изучены технологические показатели, которые влияют на процесс получения таблеточной массы и таблеток.

Таблица 4

Состав гранулятов и их технологические характеристики

№	Состав модельной смеси для таблетирования, мг (на 1 таблетку)		Насыпная плотность до уплотнения, г/см ³	Насыпная плотность после уплотнения, г/см ³	Угол естественного откоса, градус	Остаточная влажность, %	Сыпучесть, г/с	Прессуемость, Н
1	Рутин	0,05	0,4800±0,0084	0,6000±0,0102	21,53±0,56	2,41±0,07	5,45±0,05	52,41±1,15
	ПВП	0,1						
	Лактоза	0,3275						
	Повидон	0,015						
	МКЦ	0,0025						
	Стеарат Mg	0,005						
2	Рутин	0,05	0,4800±0,0076	0,5900±0,0096	20,61±0,62	2,79±0,08	5,51±0,04	50,53±0,92
	ПВП	0,1						
	Лактоза	0,3275						
	Полиплаздон	0,015						
	МКЦ	0,0025						
	Стеарат Mg	0,005						
3	Рутин	0,05	0,4900±0,0089	0,6100±0,0108	22,68±0,73	2,21±0,05	6,31±0,06	48,61±1,41
	ПВП	0,1						
	Лактоза	0,33						
	Повидон	0,015						
	Стеарат Mg	0,005						
4	Рутин	0,05						

Модельные смеси оценивали по таким показателям, как сыпучесть (угол естественного откоса), насыпная плотность, влажность. После оценки качества полученного гранулята таблетки (рабочее давление 120 МПа), которые изучались по показателям: средняя масса, распадаемость, прочность и истираемость.

Из полученных данных, представленных в табл. 4, полученные грануляты обладают практически одинаковыми показателями. Для изучения влияния вспомогательных технологических свойства таблетки, из всех выше перечисленных гранулятов были получены модельные таблетки. Данные представ...

Показатели качества модельных таблетированных лекарственных средств

№	Состав модельной таблетки		Прочность, Н	Истираемость, %
	рутина, г: средняя масса, г			
n=5, P=0,95				
1	Рутин ПВП Лактоза Повидон МКЦ Стеарат Mg Средняя масса	0,05 0,1 0,3275 0,015 0,0025 0,005 0,501±0,003	73,2±0,6	1±0,1
2	Рутин ПВП Лактоза Полипладон МКЦ Стеарат Mg Средняя масса	0,05 0,1 0,3275 0,015 0,0025 0,005 0,503±0,005	70,6±0,8	1,1±0,1
3	Рутин ПВП Лактоза Повидон Стеарат Mg Средняя масса	0,05 0,1 0,33 0,015 0,005 0,501±0,003	69,4±1,4	1,3±0,2
4	Рутин ПВП Лактоза Полипладон Стеарат Mg Средняя масса	0,05 0,1 0,33 0,015 0,005 0,503±0,004	67,6±0,6	1,5±0,3

По результатам эксперимента видно, что присутствие в составе таблеток МКЦ влияет на такие показатели, как прочность и истираемость. Также в составах 1 и 2 показатель распадаемости заметно выше, что скорее всего связано с присутствием в составе МКЦ. Таблетки, полученные из модельного гранулята №3 обладали наилучшими технологическими характеристиками.

Распадаемость модельных таблеток №3 укладывалась в диапазон значений, предусмотренных ГФ XII (до 15 минут), но была довольно высокой, при учете увеличения данного показателя во время хранения.

4.2. Исследование влияния количества разрыхляющего вещества на технологические показатели таблетированных лекарственных форм твердой дисперсии рутин

Для изучения влияния количества вспомогательного вещества (повидона) на распадаемость, которое присутствовало в модельном грануляте №3 (повидон), были дополнительно получены грануляты, а на их основе и таблетки с количеством повидона от 0,015 мг до 0,025 мг. Полученные ЛФ были изучены на прочность, истираемость и распадаемость. Результаты эксперимента представлены в табл. 6:

Таблица 6

Показатели качества модельных таблетированных лекарственных форм с различным содержанием повидона

№	Состав модельной смеси для таблетирования на 1 таблетку, г; средняя масса – г.		Прочность, Н	Истираемость, %	Распадаемость, мин:сек
1	Рутин	0,05	69,4±1,4	1,3±0,2	13:24±13сек
	ПВП	0,1			
	Лактоза	0,33			
	Повидон	0,015			
	Стеарат Mg	0,005			
	Средняя масса	0,503±0,005			
2	Рутин	0,05	70,8±1,2	1,2±0,1	12:45±21сек
	ПВП	0,1			
	Лактоза	0,325			
	Повидон	0,02			
	Стеарат Mg	0,005			
	Средняя масса	0,504±0,003			

3	Рутин	0,05	73,2±0,6	1±0,1	11:04±9сек
	ПВП	0,1			
	Лактоза	0,320			
	Повидон	0,025			
	Стеарат Mg	0,005			
	Средняя масса	0,502±0,003			

По результатам проведенного эксперимента можно утверждать, что увеличение количества повидона в составе таблеток позволяет повысить прочность и уменьшить истираемость таблеток, а также улучшить показатель распадаемости, снижая его от 13 мин до 11 мин, что может положительно сказываться на скорости растворения изучаемых таблеток.

4.3. Получение таблетированных лекарственных форм твердой дисперсии рутина методом прямого прессования

В качестве альтернативного способа получения таблеток рутина, была изучена возможность использования метода прямого прессования [51]. Для этого были изготовлены и изучены различные смеси различных составов, из которых наилучшими физико-технологическими показателями как в виде порошка, так и в виде таблетированной ЛФ, обладал следующий состав:

- Рутин – 0,05 г
- ПВП – 0,1 г
- Лудипресс – 0,33 г
- Повидон – 0,015 г
- Стеарат магния – 0,005 г

Средняя масса таблетки – 0,5 г

Данная модельная смесь изготавливалась следующим способом: компоненты смеси смешивали до получения однородного порошка, в конце добавляли стеарат магния в качестве опудривающего агента. Давление прессования равнялась 120 МПа.

Характеристика порошка и полученных из него таблеток представлена в табл. 7.

Состав полученного порошка, таблеток, и их характеристики

Насыпная плотность до уплотнения, г/см³	Насыпная плотность после уплотнения, г/см³	Угол естествен. откоса, град.	Остаточная влажность, %	Сыпучесть, г/с
n=5, P=0,95				
0,5100±0,001 5	0,6100±0,030	34,20±0,45	2,63±0,05	9,21±0,17
Прочность, Н		Истираемость, %		Распадаемость, мин:сек
62±2		1,4±0,3		7:17±18сек

По результатам исследования видно, что изучаемая модельная таблеточная масса обладает высокими показателями сыпучести и насыпной плотности, соответственно, она может использоваться для прямого прессования.

Порошки смешанного гранулометрического состава (различный размер частиц компонентов порошка) наилучшим образом позволяют достичь высокого показателя прочности таблеток. Лудипресс, благодаря сферической форме частиц, положительно влиял на прессуемость таблеточной массы рутина.

Из полученных результатов видно, что данная таблетированная форма обладает лучшими физико-технологическими свойствами, чем таблетки, полученные методом важной грануляции.

Наибольшее различие наблюдается в показателе распадаемости – 7 мин (образец таблетки, полученной методом прямого прессования, табл. 4) по сравнению с 11 мин у модельной таблетки с лактозой и повышенным содержанием повидона (табл.3, №3). От этого показателя зависит скорость растворения и биодоступность.

4.4. Результаты теста «Растворение»

Для определения влияния методов гранулирования на степень и скорость растворимость ЛВ из полученных таблеток было проведено сравнение полученных данных проведенного эксперимента. Условия проведения теста «Растворение» указаны в главе 2 «Материалы и методы» (п) Результаты эксперимента представлены в табл. 8 и на рис. 18.

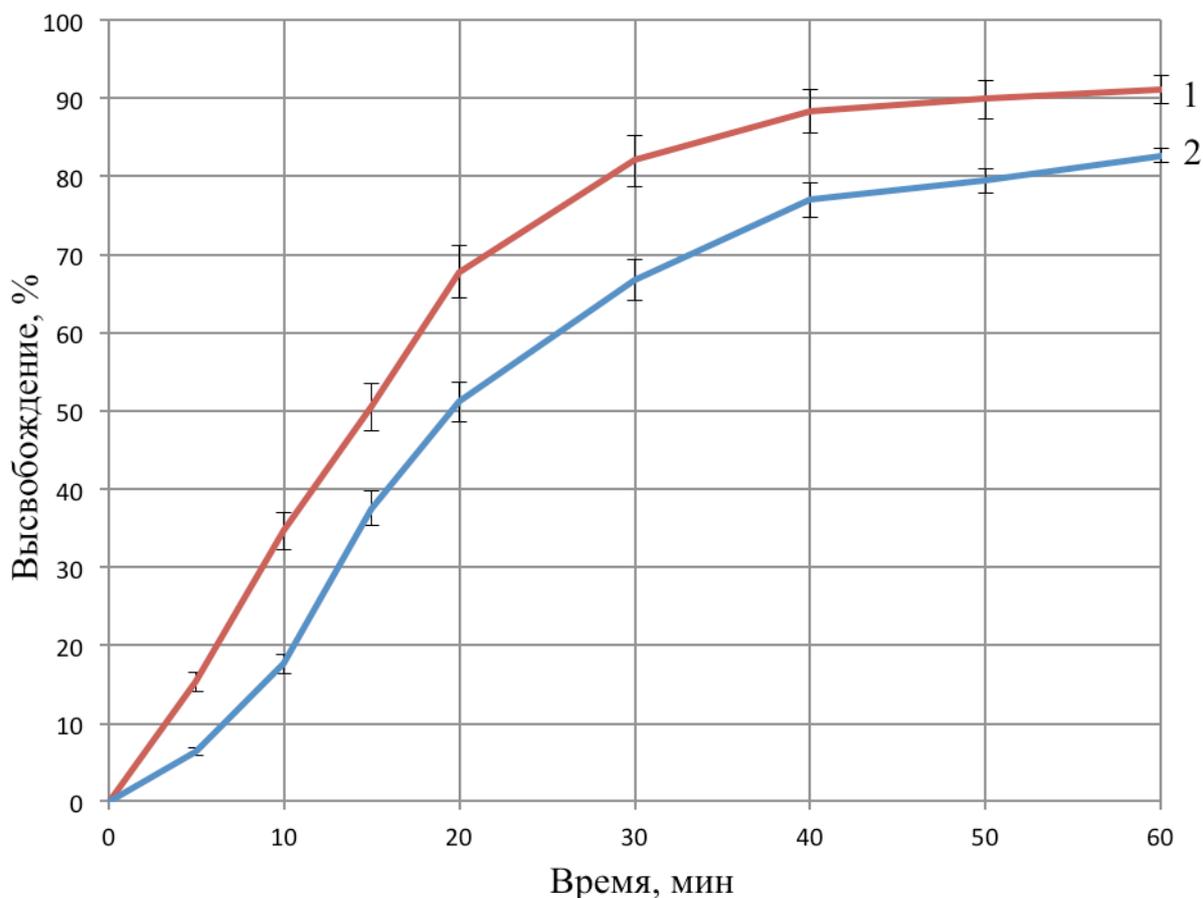


Рисунок 18. График высвобождения рутин из модельных таблеток

- 1 - таблетированная лекарственная форма, полученная методом прямого прессования
- 2 - таблетированная лекарственная форма, полученная методом влажной грануляции

Динамика высвобождения рутина из таблеток

№	Образец, состав	Концентрация ЛВ, перешедшая в раствор $C_{cp} \pm \Delta C$ (%) после начала эксперимента (мин) n=5, p=0,95							
		5	10	15	20	30	45	50	60
1	Рутин ПВП Лудипресс Повидон Стеарат Mg (прямое прессование)	15,341± 1,227	34,649± 2,425	50,432± 3,025	67,718± 3,386	82,034± 3,281	88,325± 2,844	89,832± 2,472	91,114± 1,822
2	Рутин ПВП Лактоза Повидон Стеарат Mg (вл.гранул.)	6,431± 0,514	17,643± 1,235	37,487± 2,249	51,121± 2,556	66,744± 2,669	76,912± 2,217	79,411± 1,588	82,625± 0,932

Из полученных данных видно, что модельная таблетка, полученная методом прямого прессования превосходит по показателям высвобождения таблетку, полученную с использованием метода влажной грануляции. Из модельной таблетки №1 на 30 минуте высвобождается 82% от общего количества действующего вещества, тогда как из №2 данная величина достигается только к концу эксперимента. На момент времени 45 минут из №1 высвобождается 88% против 76% (№2). Таким образом можно сделать предположение, что, по сравнению с методом влажной грануляции, использование метода прямого прессования является более удобным и эффективным. Использование данного метода представляется более экономически выгодным, так как на этапе производства отсутствует стадия приготовления гранулята, что позволяет сократить денежные и временные ресурсы.

4.5. Технологическая схема производства таблетированной формы рутина методом прямого прессования

Процесс получения таблеток методом влажной грануляции состоит из следующих стадий:

ВР-1. Санитарная обработка производства.

ВР-2. Подготовительная стадия.

ТП-3. Получение массы для таблетирования.

ТП-4. Процесс таблетирования.

УМО-5. Фасовка и упаковка.

ВР-2. Стадия подготовки.

Отвешивание смеси повидона и лудипресса в соотношении 1:22 (по массе). Приготовление этанольного раствора рутина и ПВП в соотношении 1:2 (по массе). Соотношение спирта к смеси рутина с ПВП составляет 1:40-50. Для получения сухого порошка твердой дисперсии рутин:ПВП может использоваться лабораторная сушка (Германия), которая посредством разбрызгивания через форсунку с нижним расположением и вертикальным распылением удаляет растворитель при температуре воздуха 60-70°C.

ТП-3. Получение массы для таблетирования.

Смешивание полученного порошка твердой дисперсии с подготовленной смесью вспомогательных веществ. После смешивания добавляли 1% просеянного магния стеарата в качестве опудривающего вещества, и продолжали перемешивание еще в течение 5-10 мин.

ТП-4. Таблетирование и отбраковка.

Для таблетирования полученной смеси использовался ручной гидравлический пресс с использованием плоскоцилиндрических пуансонов диаметром 13 мм. Давление прессования равнялось 120 МПа. Качество получаемых таблеток осуществлялось тестами на распадаемость, механическую прочность и измерением средней массы изготавливаемых таблеток. Полученные таблетки отсеивают от пыли и брака. 50 таблеток помещались в банки полимерные с винтовой горловиной и навинчивающийся крышкой. Технологическая схема получения таблеток рутина представлена на рис. 19.

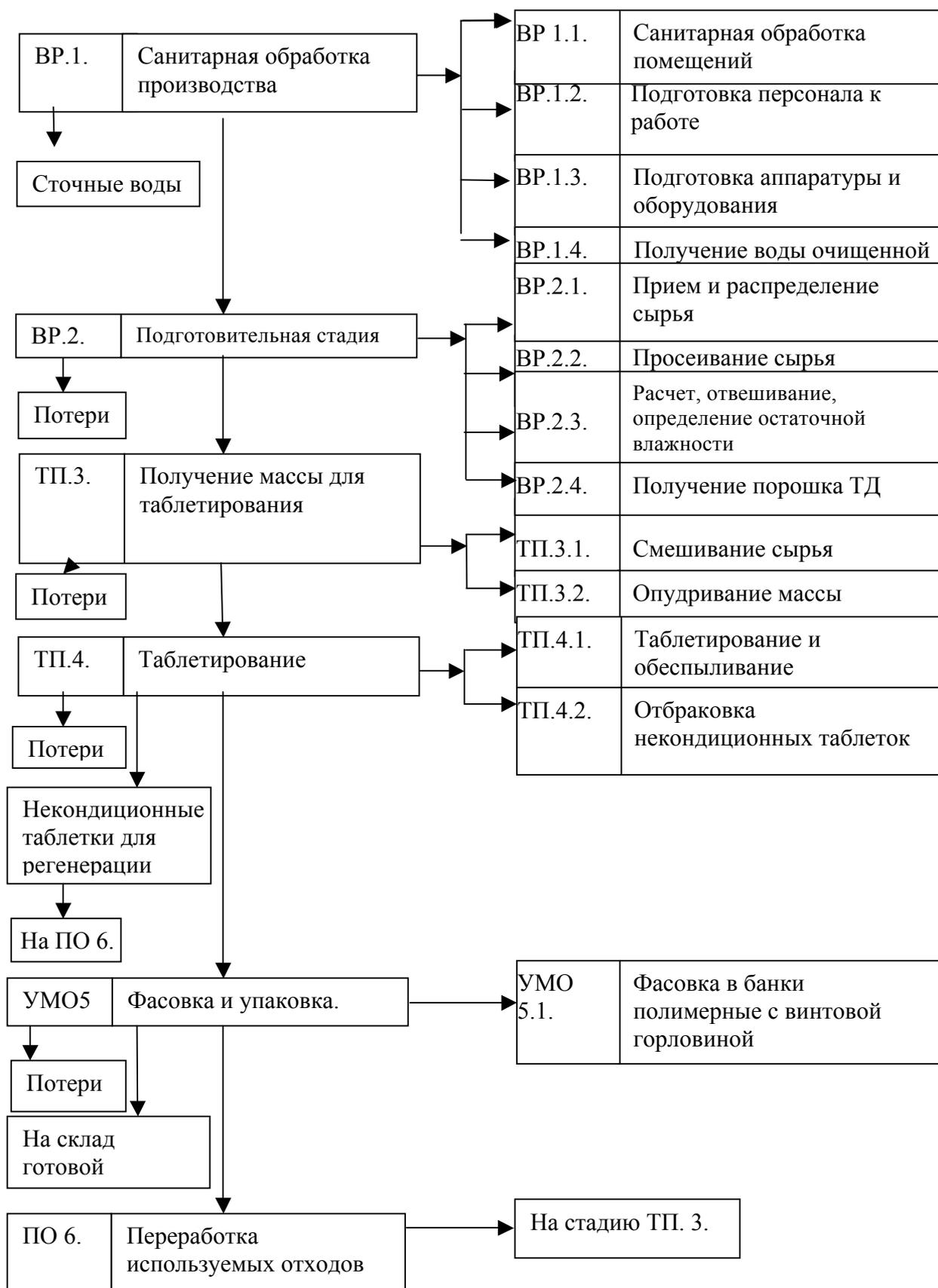


Рисунок 19. Технологическая схема получения таблетированных лекарственных форм рутин 50мг

4.6. Сравнение полученной модельной таблетированной лекарственной формы с заводским аналогом

Было проведено сравнение полученной модельной таблетки, полученной методом прямого прессования, с присутствующей на рынке заводской лекарственной формой. В качестве таблетки-сравнения использовались таблетки рутина (аскорутин) с дозировкой 0,05г производства ООО «Розфарм». Тест растворение проводился согласно методикам, указанными в главе материалы и методы. Влияние присутствующей в таблетке-сравнения аскорбиновой кислоты на чистоту эксперимента не было, так как характерный максимум поглощения витамина С $\lambda_{\max} = 243$ нм.

Данные, полученные в результате эксперимента, приведены с таблице 9 и на рис. 20.

Таблица 9

Динамика высвобождения рутина из таблетированных лекарственных форм

Образец.	Количество растворившегося из таблеток рутина (%) от начала растворения (мин); n=6, P=0,95						
	5 мин	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин	45 мин	60 мин
1	2	3	4	5	6	7	8
Заводская таблетированная лекарственная форма аскорутин (0,05 г) производства ООО «РОЗФАРМ»	3,213 ± 0,257	6,162 ± 0,431	12,791 ± 0,767	19,426 ± 0,971	32,214 ± 1,288	75,561 ± 2,266	78,461 ± 1,569
Таблетированная лекарственная форма рутина (0,05 г), изготовленная по предложенному способу (прямое прессование)	15,341 ± 1,227	34,649 ± 2,425	50,432 ± 3,025	67,718 ± 3,386	82,034 ± 3,281	88,758 ± 2,662	91,114 ± 1,822

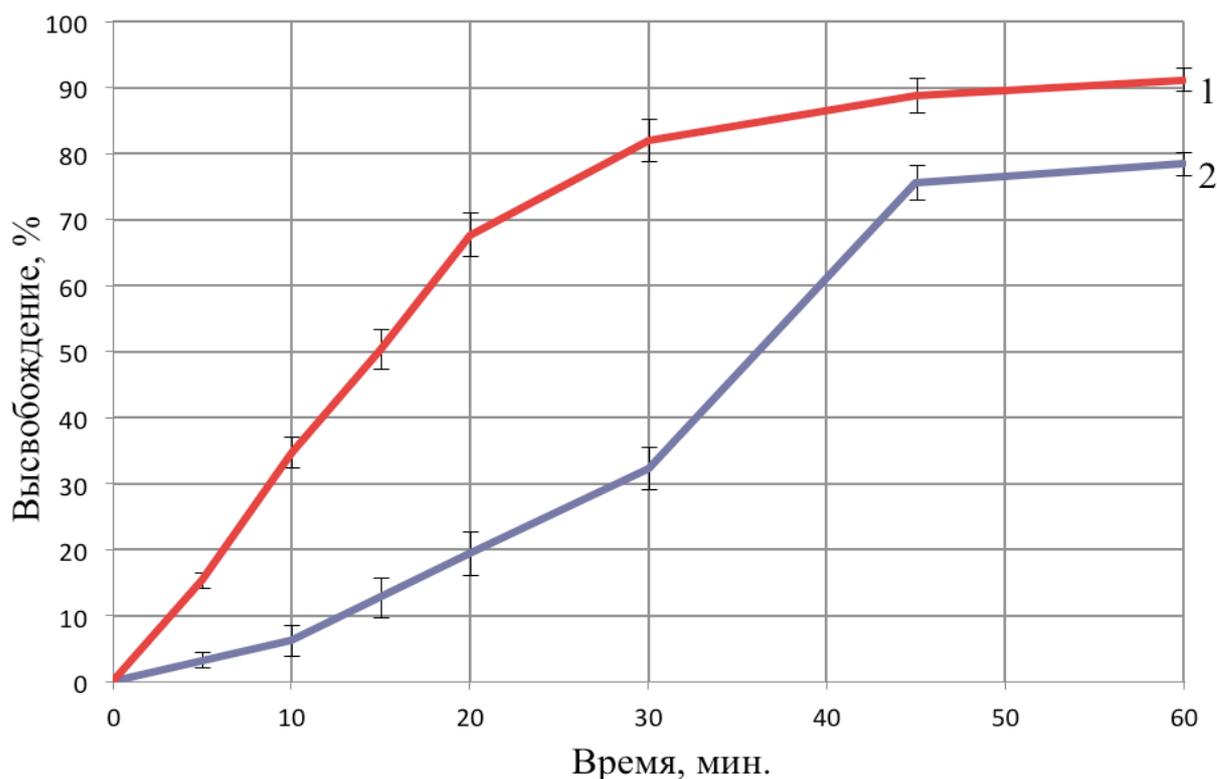


Рисунок 20. График высвобождения рутина из таблетированных лекарственных форм.

- 1 - таблетированная лекарственная форма, полученная методом прямого прессования
- 2 - заводская таблетированная лекарственная форма (ООО РОЗФАРМ)

Из полученных данных видно, что высвобождение рутина из заводской лекарственной формы на 20 минуте составляет порядка 19% и к 45 минуте достигает 75%. Это указывает на довольно низкую скорость высвобождения рутина из таблеток. Скорость растворения рутина из модельной таблетки достаточно сильно отличается от заводской. На 20 минуте количество высвободившегося из таблетки рутина составляет порядка 67%, а на 45 минуте – 88%.

Полученные данные дают нам возможность утверждать, что предложенный метод получения таблеток с использованием в качестве действующего вещества твердую дисперсию рутина выгодно отличается от таблетированных лекарственных форм, присутствующих на рынке. Высвобождение действующего вещества из предложенной ЛФ происходит быстрее и в большем количестве.

4.8. Исследование стабильности таблетированной лекарственной формы твердой дисперсии рутина в процессе хранения

В соответствии с предложенной технологией (рис.19) были наработаны таблетки ТД рутина 50 мг, которые оценивали на соответствие требованиям ГФ XII.

Таблетки желтого или желто-белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические. Средняя масса таблетки: $0,500 \text{ г} \pm 7,5\%$.

На базе «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» РАМН, была проведена оценка качества таблетированных лекарственных форм ТД рутина.

С использованием УФ-спектрофотометрии проводили подтверждение подлинности рутина, определение количества вещества в среде растворения и однородности его дозирования.

В соответствии с требованиями технология получения обеспечивала однородность дозирования. Количественное содержание рутина находилось в интервале от 0,0475 г до 0,0515 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

При анализе образцов таблеток с помощью разработанной методики содержание рутина составило от 47,5 до 51,5 мг/табл. Изучение стабильности таблеток рутина проведено в условиях ускоренного старения. Контроль качества препарата проводили по основным показателям. Результаты анализа образцов препарата по всем показателям представлены в табл. 10.

Препарат выдерживает хранение два года.

Таблица 10

Результаты хранения таблеток рутина методом «ускоренного старения» при 60 °С

Внешний вид	Подлинность	Распадаемость (с)	Растворение, %	Количественное содержание, (УФ)
Таблетки белого-желтого или желтого цвета плоскоцилиндрической формы	УФ-спектрофотометрия	Не более 15 мин	Не менее 75% за 45 минут	От 0,0475 г до 0,0515 г

4.9. Изучение антиоксидантной активности твердой дисперсии рутина и таблетированной лекарственной формы, полученной на ее основе

При использовании лекарственных веществ, обладающих антиоксидантной активностью на практике важным аспектом является определение сохранения антиоксидантной активности как в полученном полупродукте (ТД рутин), так и самой таблетированной лекарственной форме. Определение антиоксидантной активности проводится методом амперометрии.

С целью подтверждения сохранения и/или изменения антиоксидантной активности рутина в ТД и полученной на ее основе таблетированной лекарственной формы был проведен тест с использованием прибора «Близар». По результатам проведенных ранее экспериментов была отобрана ТД рутин:ПВП в соотношении по массе 1:2, а также таблетированная лекарственная форма ТД рутин:ПВП, полученная методом прямого прессования, после проведения теста «ускоренное старение».

По данным таблицы 11 видно, что антиоксидантная активность ТД рутин:ПВП выше, чем и исходной субстанции. Также повышенная антиоксидантная активность сохраняется и в таблетированной лекарственной форме, по сравнению с субстанцией рутин.

Таблица 11

Определение антиоксидантной активности рутина, ТД рутин и таблетированной лекарственной формы, полученной на основе ТД рутин:ПВП

Исследуемое вещество	Рутин (50 мг)	ТД рутин:ПВП	Таблетированная лекарственная форма
Значение ССА (мг галловой кислоты/дм ³)	22,4546	42,252	39,438

Это свидетельствует не только о сохранении, но и об увеличении антиоксидантной активности ТД рутин:ПВП. Таким образом, созданы предпосылки для более эффективного использования стандартной терапевтической дозы рутина (50мг).

Общие выводы:

1. Получены и изучены твердые дисперсии рутина с ПВП и ПЭГ. Определены оптимальные соотношения компонентов и условия получения твердых дисперсий, при которых достигается максимально эффективное и наиболее полное растворение лекарственного вещества за короткое время.

2. Выяснены наиболее вероятные причины изменения растворимости и скорости растворения исследуемого вещества, с использованием комплекса физико-химических методов исследования. Основными причинами являются: аморфизация лекарственного вещества в полимере и изменение кристалличности.

3. Доказано, что использование механических смесей не вызывает значительного повышения растворимости рутина, тогда как получение твердых дисперсий оказалось эффективным способом повышения растворимости и скорости растворения лекарственного вещества.

4. На основе проведенных исследований подобраны оптимальный состав и метод получения твердой лекарственной формы с использованием в качестве действующего вещества рутина с улучшенными биофармацевтическими свойствами.

5. Продемонстрирована эффективность применения метода твердых дисперсий при сравнительном анализе модельной лекарственной формы с заводским аналогом.

Список литературы:

1. Алеева Е.В. Роль вспомогательных веществ в обеспечении фармацевтических и терапевтических свойств лекарственных препаратов / Е.В. Алеева // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – №4. – С. 51–56.
2. Алексеев, К.В. Вспомогательные вещества в технологии получения таблеток с модифицированным высвобождением / К.В. Алексеев, А.Г. Дитковская, С.К. Алексеева, С.А. Сизяков, А.Б. Машутин, Е.В. Блынская // Фармация. – 2009. – №6. – С. 49-55.
3. Алексеев, К.В. Новые лекарственные формы направленного действия и с регулируемым высвобождением лекарственных веществ / К.В. Алексеев М.В. Гочатова, А.Е. Добротворский// Фармакология и фармация: обзорная информация ВНИИМИ. – 1987. – Вып.1. – 67 с.
4. Алексеев, К.В. Полимеры в технологии создания лекарственных форм с модифицированным высвобождением / К.В. Алексеев [и др.] // Российский химический журнал, – 2010. – №6. – С. 87–93.
5. Алексеев, К.В. Современные аспекты использования вспомогательных веществ в фармацевтической технологии / К.В. Алексеев // Научн. обзорная информация ВНИИ мед. И мед.-техн. Информ. Медицина и здравоохранение, 1981. – Серия Фармакология и фармация, 2.
6. Алексеев, К.В. Технология повышения биологической и фармацевтической доступности лекарственных веществ / К.В. Алексеев, Н.В. Тихонова, Е.В. Блынская [и др.] // Вестник новых медицинских технологий – 2012, – №4 – С. 43–47.
7. Астахова, А.В. Современные технологии лекарственных форм: получение, исследование и применение комплексов включения лекарственных веществ с циклодекстринами / А.В. Астахова, Н.Б. Демина // Хим.-фарм. журнал, 2004. – № 2. – С. 46–50.

8. Бардаков, А.И., Литвин, А.А., Сливкин, А.И. Биофармацевтические подходы в разработке и оценке готовых лекарственных форм: учебное пособие; под ред. И.И. Краснюка. – Воронеж: ИПЦ ВГУ. – 2010. – 128 с.
9. Бердимурамова, Г.Д. Биологически активные вещества растений: выделение, разделение, анализ./ Г.Д. Бердимурамова, Р.А. Музычкина, Д.Ю. Корулькин, Ж.А. Абилов. // Алматы: Изд-во КазНУ, 2006. – 438 с.
10. Борзунов, Е.Е. Определение биологической доступности лекарственных средств / Е.Е. Борзунов, В.А. Головкин, Г.А. Грошовый. // М.:ЦОЛИУВ, 1981. – 14 с.
11. Биодоступность и активность флавоноидных производных "in vitro", // Природные органические соединения и их синтетические аналоги, 2006. № 10. – С. 15– 18.
12. Биологическая доступность лекарственных средств принципы и проблемы // Докл. Научн. Группы ВОЗ (серия технических докладов №536). – 1975. – 156 с.
13. Ботвинева, Л.А. Эффекты сочетаемого приема минеральной воды с аскорбиновой кислотой и рутином в эксперименте и клинике // Вопр. курортологии, физиотерапии и леч физ-ры – 2000. – №2. – С. 31-34.
14. Браславец, А.Я. Использование антиоксидантов в терапии начальных проявлений атеросклероза сосудов головного мозга. // Терапия нач. сосуд. пат. гол. мозга. – 1990. – С.11-13.
15. Быков, В.А. Изучение влияния различных факторов на высвобождение лекарственных веществ из матричных таблеток / В.А. Быков, Н.Б. Демина, В.А. Кеменова [и др.]// Хим.-фарм. Журнал. – 2005. – №5. – С.40–45.
16. Бюлер, Ф. Поливинилпирролидон для фармацевтической промышленности // Калининград: ФГУИПП «Янтарный сказ». – 2001. – 310 с.
17. Вересткова, О.Л. Оценка влияния вспомогательных веществ на безопасность фармацевтических средств // Фарматека. – 2002. – №4. – С.21–22.

18. Воскобойникова, И.В. Применение супердезинтеграторов в твердых дозированных лекарственных формах / И.В. Воскобойникова, С.Б. Авакян, Т.А. Сокольская [и др.] // Фармация. – 2005. – № 2. – С.35–37.
19. Воскобойникова, И.В. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса / И.В. Воскобойникова, С.Б. Авакян, Т.А. Сокольская [и др.] // Хим.-фарм. Журнал. – 2005.– № 1. – С.22–27.
20. Государственная фармакопея РФ, XII издание.
21. Гуревич, К.Г. Определение биоэквивалентности: сравнительный подход / К.Г. Гуревич, А.П. Мешковский // Рос. биомед. жур. – 2001. – Т.2. – С.215–216.
22. Гуреева, С.М. Вспомогательные вещества в производстве таблеток методом влажной грануляции / С.М. Гуреева, Т.А. Грошовый, Е.Е. Борзунов // Фармацевтич. журн. (укр.). – 1994. – №4. – С.79–84.
23. Девяткина, И.А. Изучение влияния фармацевтических факторов на высвобождение лекарственных веществ из лекарственных форм. // Современные методы оценки качества лекарственных средств: учебно-методическая разработка для студентов дневного и вечернего отделения фармацевтических институтов. – М: ММА им. И.М.Сеченова. – 1992. – 41с.
24. Елисеева, В.И. Полимерные дисперсии – М.: Химия. – 1980. – 295с.
25. Емшанова, С.В. Методологические подходы к выбору вспомогательных веществ для получения таблетированных препаратов методом прямого прессования // Хим.-фармац. журн. – 2008. – №4. – С.38-43.
26. Жуйкова, Н. Н. Влияние влажности на прессование фармацевтических порошков / Н.Н. Жуйкова, О.С. Саблина, А.С. Гаврилов // Хим.-фарм. журн. – 2009. – № 1. – С.44–46.
27. Ипатова, О.М. Биодоступность пероральных лекарственных форм и способы ее повышения / О.М. Ипатова, Т.И. Торховская, Н.В. Медведева,

- В.Н. Прозоровский, Н.Д. Иванова, А.В. Широин, В.С. Баранова, А.И. Арчаков // Биомедицинская химия – 2010. – № 1. – С. 101-119.
28. Ковалева, Л.Г. О необходимости совершенствования технологии и нормирования качества плодов и настойки софоры японской // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск: Пятигорская ГФА, 2012. – Вып. 67. – С. 162.
29. Ковалева, Л.Г. Современное состояние и перспективы дальнейшего исследования плодов софоры японской / Л.Г. Ковалева, А.М. Сампиев, М.Р. Хочава, Е.Б. Никифорова // Научные ведомости Белгородского университета, 2012. – № 22 (141), Вып. 20. – С. 163–170.
30. Компанцева, Е.В. Использование в-циклодекстринов для улучшения биофармацевтических свойств диазолина / Е.В. Компанцева, М.В. Гаврилин, И.И. Монастырева // Хим.-фарм. журн., 2000. – №6. – С.46-48.
31. Коржавых, Э.А. Терминологический анализ номенклатуры лекарственных форм. // Фармация, 2000. – №1. – С.25-28.
32. Коржавых, Э.А. Разновидности таблетированных лекарственных форм с модифицированным высвобождением / Э.А. Коржавых, А.С. Румянцев // Российские аптеки, 2003. – № 12. – С.30–32.
33. Краснюк, И.И.(мл.) Повышение биодоступности малорастворимых лекарственных веществ с помощью твердых дисперсий с полиэтиленгликолем / И.И. Краснюк (мл.), В.А. Попков, В.Ю. Решетняк, Ю.В. Скоповень // Росс. мед. журн., 2005. – №6. – С.34-37.
34. Краснюк, И.И.(мл.) Влияние твердых дисперсий на растворимость антибиотиков. // Хим.-фарм. журн., 2009. – Т.43, №4. – С.48-50.
35. Климова, Е.В. Биодоступность флавоноидов для человека: всасывание, усвоение, обмен, биологическая активность. Обзор. // Пищ. и перерабат. пром., 2010. – №3. – С.634.
36. Кузнецов, А.В. Разработка метода оптимизации выбора вспомогательных веществ при таблетировании прямым прессованием / А.В. Кузнецов // Фармация, 2002. – № 2. – С.21–23.

37. Ломбоева, С.С., Методика количественного определения суммарного содержания флавоноидов в надземной части ортилии однобокой (*Orthilia secunda* (L.) / С.С. Ломбоева, Л.М. Танхаева, Д.Н. Оленников // Химия растительного сырья, 2008. – №2. –С. 65–68.
38. Макарова, М.Н. Биодоступность и метаболизм флавоноидов. // Эксперим. и клин. фармакол., 2011. – Т.74, – № 6. – С.33-40.
39. Мальцев, В.И. Изучение биоэквивалентности лекарственных средств как одно из видов клинических испытаний. /В.И. Мальцев, А.П. Викторов, В.Н. Коваленко // Аптека. – 2001. - №10. – С.281.
40. Махкамов, С.М. Основы таблеточного производства. // Ташкент: ФАН, 2004. – 146с.
41. Машковский, М.Д. Лекарственные средства в 2-х ч. // – М.: Новая волна., 2003. – Ч.1 – 539с.
42. Машковский, М.Д. Лекарственные средства в 2-х ч. // – М.: Новая волна., 2003. – Ч.2 – 608с.
43. Мирошниченко, И.И. Основы фармакокинетики // – М.: ГЭОТАР-МЕД., 2002. – 192 с.
44. Молчанов, Г.И. Фармацевтическая технология. Учебное пособие. / Г.И. Молчанов, А.А. Молчанов, Ю.А. Морозов // – М.: Альфа-ИНФРА., 2009. – 335 с.
45. Муравьев, И.А. Биофармация как теоретическая основа технологии лекарств // Всероссийский съезд фармацевтов. – 1981. – С.224-226.
46. Овчинникова, Л.К. Основные механизмы всасывания лекарственных средств. Биодоступность лекарств. // Новая аптека, 2008. – № S5. – С. 44-46.
47. Попова, А.С. Особенности липопероксидации и антиоксидантной активности в крови и печени белых мышей при введении рутина // Дальневост. Мед. Журн., 2001. – №2. – С.40-42.
48. Попков, В.А. Перспективы использования твердых дисперсий в разработке лекарственных форм лечебного и профилактического назначения. // Вестн. Росс. АМН., 2001. – №1. – С. 46-48.

49. Попков, В.А. Твердые дисперсии с полиэтиленгликолями в фармации. / В.А. Попков, В.Ю. Решетняк, И.И. Краснюк, Ю.В. Сковпень. // Фармация., 2005. – № 3. – С. 39-42.
50. Поляков, Н.А. Современные подходы к изучению новых вспомогательных веществ, применяемых при таблетировании. // Хим.–фарм. журнал, 2012. – Т.46. – №5. – С.50-53.
51. Промышленная технология лекарств / под ред. Чуешова В.И. // – Харьков, «МКТ-Книга», – 2002. – Т.2. – 715 с.
52. Рощин, Н.И. Псевдооживление в технологии лекарств. // – М.: Медицина, 1981. – 184с.
53. Руководство по стандартизации лекарственных средств / под ред. Р.У. Хабриева, В.Л. Багировой, В.Б. Герасимова. – М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2006. – 352 с.
54. Сабиров, К.А. Количественное определение рутина при переработке софоры японской // Хим.–Фарм. Журн., 1989. – Тю.23. – №11. – С.1367–1370.
55. Саблина, О.С. Влияние соотношения лактоза/микрористаллическая целлюлоза на упруго-пластические свойства наполнителя для прямого прессования и качественные характеристики получаемых таблеток. / О.С. Саблина, Н.Н. Жуйкова, А.С. Гаврилов // Сборник материалов XV конгресса "Человек и лекарство", 2008. – С.3.
56. Савицкая, Л.К. Рентгенструктурный анализ. Учебное пособие. // – Томск: СКК-Пресс, 2006. – 274с.
57. Семенов, Я.С. Практика рентгеноструктурного анализа. Учебное пособие. // – М.: Academia. – 2008. – 107с.
58. Сизяков, С.А. Современные вспомогательные вещества в технологии прямого прессования. / С.А. Сизяков, К.В. Алексеев, А.С. Сульдин, С.К.Алексеева // Фармация, 2008. – №4 – С.52–56.

59. Скоповень, Ю.В. О необходимости изучения твердых дисперсий для получения безопасных лекарственных форм // Междунар. конф. «Хим. образ. и разв. общ.» – М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева., 2000. – С.190.
60. Скоповень, Ю.В. Сравнительная характеристика растворимости малорастворимых лекарственных веществ в твердых дисперсиях, полученных механическим диспергированием в полимерах и методом совместного плавления / Ю.В. Скоповень, В.А. Попков, В.Ю. Решетняк, И.Н. Аверцева // VIII Росс. нац. Конгресс «Человек и лекарство», 2001. – С.710.
61. Скрипачева, Л.В. Разновидности таблетированных лекарственных форм с модифицированным высвобождением / Л.В. Скрипачева // Казахстанский фарм. вестник, 2005. – №16(236). – С.24–25.
62. Сливкин, А.И. Физико-химические и биологические методы анализа лекарственных средств. // – Воронеж: Медицина, 1999. – 368с.
63. Стрелкова, Л.Ф. Изучение механизма высвобождения нифидипина из твердых дисперсных систем на основе полиэтиленгликоля 1500 // Фармация, 1999. – Т.48. – №2. – С.18-20.
64. Тенцова, А.И. Современные биофармацевтические аспекты вспомогательных веществ // Фармация, 2012. – №7. – С.3–6.
65. Тенцова, А.И. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств / А.И. Тенцова, И.С. Ажгихин // М.: Медицина, 1974. – 336с.
66. Тенцова, А.П. Полимеры в фармации / А.П. Тенцова, М.Т. Алюшина // М.: Медицина, 1985. – 256с.
67. Терешкина, О.И. Информация о безопасности вспомогательных веществ, входящих в лекарственные препараты / О.И. Терешкина, Т.А. Гуськова // Фармация, 2007. – №6. – С.6-9.
68. Уманский, Я.С. Кристаллография, рентгенография и электронная микроскопия. // - М.: Металлургия, 1982. – 631с.
69. Фолькер, Б. Коллидон: поливинилпирролидон для фармацевтической промышленности. // БАСФ, 2001. – 309с.

70. Хакимов, З.З. Сравнительное изучение влияния фитина и рутина на активность монооксигеназной системы печени при хроническом гепатите // Докл. АН УзССР, 1989. – №11. – С.57–59.
71. Хабриев, Р.У. Применение твердых дисперсий в лечении и профилактике инфекционных заболеваний // Росс. Мед. Журнал, 2009. – №2. – С.42–44.
72. Ходжава, М.В. Влияние скользящих веществ на качество таблетирования лекарственных средств // Фармация, 2011. – №7. – С.31–33.
73. Хоружая, Т.Г. Биофармация – научное направление в разработке и совершенствовании лекарственных препаратов: Учебное пособие / Т.Г. Хоружая, В.С. Чучалин // Томск: Лаборатория оперативной полиграфии СибГМУ, 2006. – 75с.
74. Шестаков, В.Л. Влияние некоторых биофлаваноидов на неферментативную антиоксидантную защиту организма // Здоровоохранение беларуссии, 1992. – №2. – С.47-49.
75. Штильман, М.И. Полимеры медико-биологического назначения / М.И. Штильман // ИКЦ Академкнига, 2006. – 400с.
76. Шикова, Ю.В. Современные вспомогательные вещества в изготовлении лекарств // Фармация, 2011. – №6. – С.39-42.
77. Эпштейн, Н.А. Исследование взаимодействия лекарственных и вспомогательных веществ в твёрдых лекарственных формах / Н.А. Эпштейн, С.В. Емшанова // Хим. Фарм. жур., 1995. – Т.29. – №3. – С.47–50.
78. Aalinkeel R, Bindukumar B, Reynolds JL, et al. The dietary bioflavonoid, quercetin, selectively induces apoptosis of prostate cancer cells by down-regulating the expression of heat shock protein 90. // *Prostate* – 2008. – 68. –P. 1773-1789.
79. Acker van, F.A., et al. Flavonoids can replace alpha-tocopherol as an antioxidant. // *FEBS Letters*. –2000. – 473(2). – P.145–148.
80. Aejaz A., Azmail K., Sanaullah S., Mohsin A.A.: Formulation and invitro evaluation of aceclofenac solid dispersion incorporated gels. // *Int. J. App. Pharm.* – 2010. – 2. – P. 7–12.

81. Acquaviva R, Lanteri R, Li Destri G, et al. Beneficial effects of rutin and L-arginine coadministration in a rat model of liver ischemia-reperfusion injury. // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2009. – 296. – P. 664-670.
82. Agati G., Tattini M., Multiple functional roles of flavonoids in photoprotection. // *New Phytol.* – 2010. – 186. – P. 786–793.
83. Agoram B., Woltosz W.S., Bolger M.B. Predicting the impact of physiological and biochemical processes on oral drug bioavailability. // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2001. – 50. – P.41–67.
84. Akiladevi D., Basak S.: Dissolution enhancement of Paracetamol by solid dispersion technique. // *J. Pharm. Res.* – 2010. – 3. – P.2846–2849.
85. Azuma K, Ippoushi K, Ito H, et al. Enhancing effect of lipids and emulsifiers on the accumulation of quercetin metabolites in blood plasma after the short-term ingestion of onion by rats. // *Biosci Biotechnol Biochem.* – 2003. – 67. – P.2548-2555.
86. Bast A, Kaiserov H, den Hartog GJM, Haenen GRMM, van der Vijgh WJF. Protectors against doxorubicin-induced cardiotoxicity: Flavonoids. // *Cell Biol Toxicol.* – 2007. – 23. – P.39-47.
87. Biswal S., Sahoo J., Murthy P. N. Physicochemical Properties of Solid Dispersions of Gliclazide in Polyvinylpyrrolidone K90. // *AAPS PharmSciTech.* – 2009. – 10. – P.329–334.
88. Blagden N., Gavan P.T., York P. Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates. // *Adv. Drug Del. Rev.* – 2007. – 59(30). – P.617-630.
89. Boer de, VC, Dihal AA, van der Woude H, et al. Tissue distribution of quercetin in rats and pigs. // *J Nutr.* – 2005. – 135. – P.1718-1725.
90. Cao J, Zhang Y, Chen W, Zhao X. The relationship between fasting plasma concentrations of selected flavonoids and their ordinary dietary intake. // *Br J Nutr.* – 2010. – 103. – P.249-255.
91. Cermak R, Wein S, Wolfram S, Langguth P. Effects of the flavonol quercetin on the bioavailability of simvastatin in pigs. // *Eur J Pharm Sci.* – 2009. – 38. –

- P.519-524.
92. Chaumeil J.C. Micronisation: a method of improving the bioavailability of poorly soluble drugs. // *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*. – 1998. – 20. – P.211-215.
 93. Chen X, Yin OQ, Zuo Z, Chow MS. Pharmacokinetics and modeling of quercetin and metabolites. // *Pharm Res*. – 2005. – 22. – P.892-901.
 94. Chen Y, Xiao P, Ou-Yang DS, et al. Simultaneous action of the flavonoid quercetin on cytochrome P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, N-acetyltransferase and xanthine oxidase activity in healthy volunteers. // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. – 2009. – 36. – P.828-833.
 95. Chiou A., Yeh M.K., et al. Micronization of meloxicam using a supercritical fluids process. // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2007. – P.437-452.
 96. Choi JS, Piao YJ, Kang KW. Effects of quercetin on the bioavailability of doxorubicin in rats: Role of CYP3A4 and P-gp inhibition by quercetin. // *Arch Pharm Res*. – 2011. – 34. – P.607-613.
 97. Choi JS, Han HK. The effect of quercetin on the pharmacokinetics of verapamil and its major metabolite, norverapamil, in rabbits. // *J Pharm Pharmacol*. – 2004. – 56. – P.1537-1542.
 98. Chowdary K. P. R., D. Udaya Chandra, V. Parimala, Indira M. a factorial study on formulation development of ibuprofen tablets employing starch 1500 and pvp k 30. // *IJPSR*. – 2012. – Vol. 3. – P.189-193.
 99. Cook, N.C., Samman, S. Flavonoids—Chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources. // *The Journal of Nutritional Biochemistry*. – 1996. – 6. – P.66–76.
 100. Cushnie T.P., Lamb, A.J. Antimicrobial activity of flavonoids. // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2005. – 26. – P.343–356.
 101. Cunha-Filho, M.M.S., et al., Characterization of beta-lapachone and methylated beta-cyclodextrin solid-state systems. // *AAPS Pharm. Sci. Tech*. – 2007. – 8. – P.1-10.
 102. Cuyckens, F., Claeys, M. Mass spectrometry in the structural analysis of

- flavonoids. // *Journal of Mass Spectrometry*. – 2004. – 39(1). – P.1–15.
103. Dalton, J.T., Yates, C.R., Bioavailability of drugs and bioequivalence. // *Enc. of pharm. tech.* – 2007. – P.164-167
104. Das S, Mandal AK, Ghosh A, et al. Nanoparticulated quercetin in combating age related cerebral oxidative injury. // *Curr Aging Sci*. – 2008. – 1. – P.169-174.
105. Dohrn R., Bertakis E., Behrend O., Voutsas E., Tassios D. Melting point depression by using supercritical CO₂ for a novel melt dispersion micronization process. // *J.Mole.Liq.* – 2007. – P.131-132.
106. Egert S, Boesch-Saadatmandi C, Wolfram S, et al. Serum lipid and blood pressure responses to quercetin vary in overweight patients by apolipoprotein E genotype. // *J Nutr*. – 2010. – 140. P.278-284.
107. Erez-Vizcaino F, Duarte J, Jimenez R, et al. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin. // *Pharmacol Rep*. – 2009. – 61. P.67-75.
108. Farkas O, Jakus J, Heberger K. Quantitative structure-antioxidant activity relationship of flavonoid compounds. // *Molecules*. – 2004. – 9. – P.1079-1088.
109. Fernandes AA, Novelli EL, Okoshi K, OkoshiMP, Di Muzio BP, Guimarães JF, Fernandes Junior A, Biomed Pharmacother. Influence of rutin treatment on biochemical alterations in experimental diabetes. // *Biomed Pharmacother*. – 2010. – 64(3). – P.214-219.
110. Gill B., Kaur T., Kumar S., Gupta GD.: Formulation and evaluation of glimepiride solid dispersion tablets. // *Asian J. Pharm.* – 2010. – 4. P.212–218.
111. Gorajana A., Rajendran A., Koteswatra Rao N.: Preparation and in vitro evaluation of solid dispersion of nimodipine using PEG 4000 and PVP K30. // *JPRHC*. – 2010. – 2. – 163–169.
112. Guardia T, Rotelli AE, Juarez AO, Pelzer LE. Anti-inflammatory properties of plant flavanoids. Effects of rutin, quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rat. // *Farmaco*. – 2001. – 56. P.683-687.
113. Guedes F. L., De Oliveira B. G., Hernandes M. Z., De Simone C. A., Veiga F. J. B., De Lima M. C. A., Pitta I. R., Galdino S. L., Neto P. J. R. Z. Solid

- Dispersions of Imidazolidinedione by PEG and PVP Polymers with Potential Antischistosomal Activities. // *AAPS PharmSciTech.* – 2011. – 12. – P.401–410.
114. Gupta R, Singh M, Sharma A. Neuroprotective effect of antioxidants on ischaemia and reperfusion-induced cerebral injury. // *Pharmacol Res.* – 2003. – 48. – P.209-15.
115. Harborne, J.B., Williams, C.A. Advances in flavonoid research since 1992. // *Phytochemistry.* – 2000. – 55(6). – P.481–504.
116. Hoërter D., Dressman J.B. Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. // *Adv. Drug. Deliv. Revs.* – 2001. – 46. –P. 75–87.
117. Hsiu SL, Hou YC, Wang YH, et al. Quercetin significantly decreased cyclosporin oral bioavailability in pigs and rats. // *Life Sci.* – 2002. – 72. P.227-235.
118. Huk I, Brovkovich V, Nanobash Vili J, et al. Bioflavonoid quercetin scavenges superoxide and increases nitric oxide concentration in ischaemia-reperfusion injury: an experimental study. // *Br J Surg.* – 1998. – 85. P.1080-1085.
119. Ibolya F., Gyeresi A., Szabo-Revesz P., Aigner Z.: Solid dispersions of flufenamic acid with PEG 4000 and Peg 6000. // *Farmacia.* – 2011. – 59. – P.60–69.
120. Iijima K, Aviram M. Flavonoids protect LDL from oxidation and attenuate atherosclerosis. // *Curr Opin Lipidol.* – 2001. – 12. `P.41-48.
121. Inal M, Altinişik M, Bilgin MD. The effect of quercetin on renal ischemia and reperfusion injury in the rat. // *Cell Biochem Funct.* – 2002. – 20. – P.291-296.
122. Jachowicz R, Czech A.: Preparation and evaluation of piroxicam-HPMCAS solid dispersions for ocular use. // *Pharm. Dev.Technol.* – 2008. – 13. – P.495–504.

123. Janbaz KH, Saeed SA, Gilani AH. Protective effect of rutin on paracetamol- and CCl₄- induced hepatotoxicity in rodents. // *Fitoterapia*. – 2002. – 73. – P.557-563.
124. Jeong JJ, Ha YM, Jin YC, et al. Rutin from *Lonicera japonica* inhibits myocardial ischemia/reperfusion-induced apoptosis in vivo and protects H9c2 cells against hydrogen peroxide-mediated injury via ERK1/2 and PI3K/Akt signals in vitro. // *Food Chem Toxicol*. – 2009. – 47. P.1569-1576.
125. Jingyu Z. Effects of Tween-80 on the Dissolution Properties of Daidzein Solid Dispersion in Vitro. // *International Journal of Chemistry*. – 2011. – 3(1). – P.24-29.
126. Juźwiak S, Wójcicki J, Mokrzycki K, et al. Effect of quercetin on experimental hyperlipidemia and atherosclerosis in rabbits. // *Pharmacol Rep*. – 2005. – 57. P.604-609.
127. Karthick M, Stanely Mainzen Prince P. Preventive effect of rutin, a bioflavanoid, on lipid peroxides and antioxydantsin isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. // *J Pharm Pharmacol*. – 2006. – 58. – P.701-707.
128. Kauss T, Moyner D, Rambert J, et al. Rutozide decreases human macrophage-derived inflammatory mediators and improves clinical signs in adjuvant-induced arthritis. // *Arthritis Res Ther*. – 2008. – 10. – 19.
129. Kerc J, Srcic S, Knez Z, Sencar-Bozic P., Micronization of drugs using supercritical carbon dioxide. // *Int J Pharm*. – 1999. – 182(1). – P. 33-39.
130. Kim H, Kong H, Choi B, Yang Y, Kim Y, et al. Metabolic and pharmacological properties of rutin, a dietary quercetin glycoside, for treatment of inflammatory bowel disease. // *Pharm Res*. – 2005. – 22. – P.1499-1509.
131. Kim, M.S., Song H.S., Park H.J., et al., Effect of solvent type on the nanoparticle formation of atorvastatin calcium by the supercritical antisolvent process. // *Chem.&pharm. Bul*. – 2012. – 60:4. – P. 543-547.
132. Larsen, K.L.. Large cyclodextrins. // *J. Incl. Phenom. Macrolid. Chem*. – 2002. – 43. – P.1-13.

133. La Casa C, Villegas I, Alarcón de la Lastra C, et al. Evidence for protective and antioxidant properties of rutin, a natural flavone, against ethanol induced gastric lesions. // *J. Ethnopharmacol.* – 2000. – 71. – P.45-53.
134. Laitinen R., Suihko E., Bjorkqvist M., Riikonen J., Lehto V. P., Jarvinen K., Ketolainen J.: Perphenazine solid dispersions for orally fast-disintegrating tablets: physical stability and formulation. // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 2010. – 36. – P.601–613.
135. Lin WQ, Jiang JH, Yang HF, Ozaki Y, Shen GL, Yu RQ. Characterization of chloramphenicol palmitate drug polymorphs by Raman mapping with multivariate image segmentation using a spatial directed agglomeration clustering method. // *Anal Chem.* – 2006. – 78(17). – P.6003-6011.
136. Loftsson, T., Duchene, D., Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. // *Int. J. Pharm.* –2007. – 329. P.1-11.
137. Lotito, S.B., Frei, B. Dietary flavonoids attenuate tumor necrosis factor alpha-induced adhesion molecule expression in human aortic endothelial cells. Structure-function relationships and activity after first pass metabolism. // *Journal of Biological Chemistry.* – 2006. – 281(48). – P.37102–37110.
138. McAnulty SR, McAnulty LS, Nieman DC, et al. Chronic quercetin ingestion and exercise-induced oxidative damage and inflammation. // *Appl Physiol Nutr Metab.* – 2008. – 33. – P.254-262.
139. Mamani-Matsuda M, Kauss T, Al-Kharrat A, et al. Therapeutic and preventive properties of quercetin in experimental arthritis correlate with decreased macrophage inflammatory mediators. // *Biochem Pharmacol.* – 2006. – 72. –P.1304-1310.
140. Mochalin, V., Sagar, A., Gour, S. Manufacturing Nanosized Fenofibrate by Salt Assisted Milling. // *Pharm. Res.* – 2009. – 26. – P.1365-1370.
141. Moon, Y.J., Wang, X., Morris, M.E. (2006). Dietary flavonoids: Effects on xenobiotic and carcinogen metabolism. // *Toxicol In Vitro.* – 2009. – 20(2). – P.187–210.

142. Muller R.H., Peters K., Becker R., Kruss B. Nano-suspension for IV administration of poorly soluble drugs - stability during sterilization and long term storage. // *Proc Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.* – 1995. – 22. – P.574-575.
143. Muller R.H., Runge S., Mehnert W. Oral bioavailability of cyclosporine: solid lipid nanoparticles vs. drug nanocrystals. // *int. J. pharm.* – 2006. – 317. – P.82-89.
144. Nobuhito S., Keizo F., Katsunori H., Yoshimasa K., Shuhei M., Yukako Y., Kanji T. In Vitro and In Vivo Pharmaceutical Study on Rifampicin Suppositories to Improve Rectal Absorption of Rifampicin. // *Jpn. J. Pharm. Hlth. Care and Sci.* – 2004. – 30. – P.574–583.
145. Olszanecki, R., et al. Flavonoids and nitric oxide synthase. // *Journal of Physiology and Pharmacology.* – 2002. – 53. – P.571–584.
146. Onoue S., Aoki Y., Kawabata Y., Matsui T., Yamamoto K., Sato H., Yamauchi Y., Yamada S.: Development of Inhalable Nanocrystalline Solid Dispersion of Tranilast for Airway Inflammatory Diseases. // *J. Pharm. Sci.* – 2011. –100. – P.622–633.
147. Ortega MG, Saragusti AC, Cabrera JL, Chiabrando GA. Quercetin tetraacetyl derivative inhibits LPS-induced nitric oxide synthase (iNOS) expression in J774A.1 cells. // *Arch Biochem Biophys.* – 2010. – 498. – P.105-110.
148. Paliwal, R., Rai, S., et al. Effect of lipid core material on characteristics of solid lipid nanoparticles designed for oral lymphatic delivery. // *Nanomed.* – 2009. – 5. – P.184-191.
149. Pandya V. M., Patel D. J., Patel J. K., Patel R. P. Formulation, characterization, and optimization of fast-dissolve tablets containing celecoxib solid dispersion. // *Dissolution Technologies.* – 2009. – 10. – P. 44-49.
150. Perioli L., Ambrogi V., Pagano C., Massetti E., Rossi C. New solid mucoadhesive systems for benzydamine vaginal administration. // *Colloids Surf. B Biointerfaces.* – 2011. – 8. – P. 413–420.

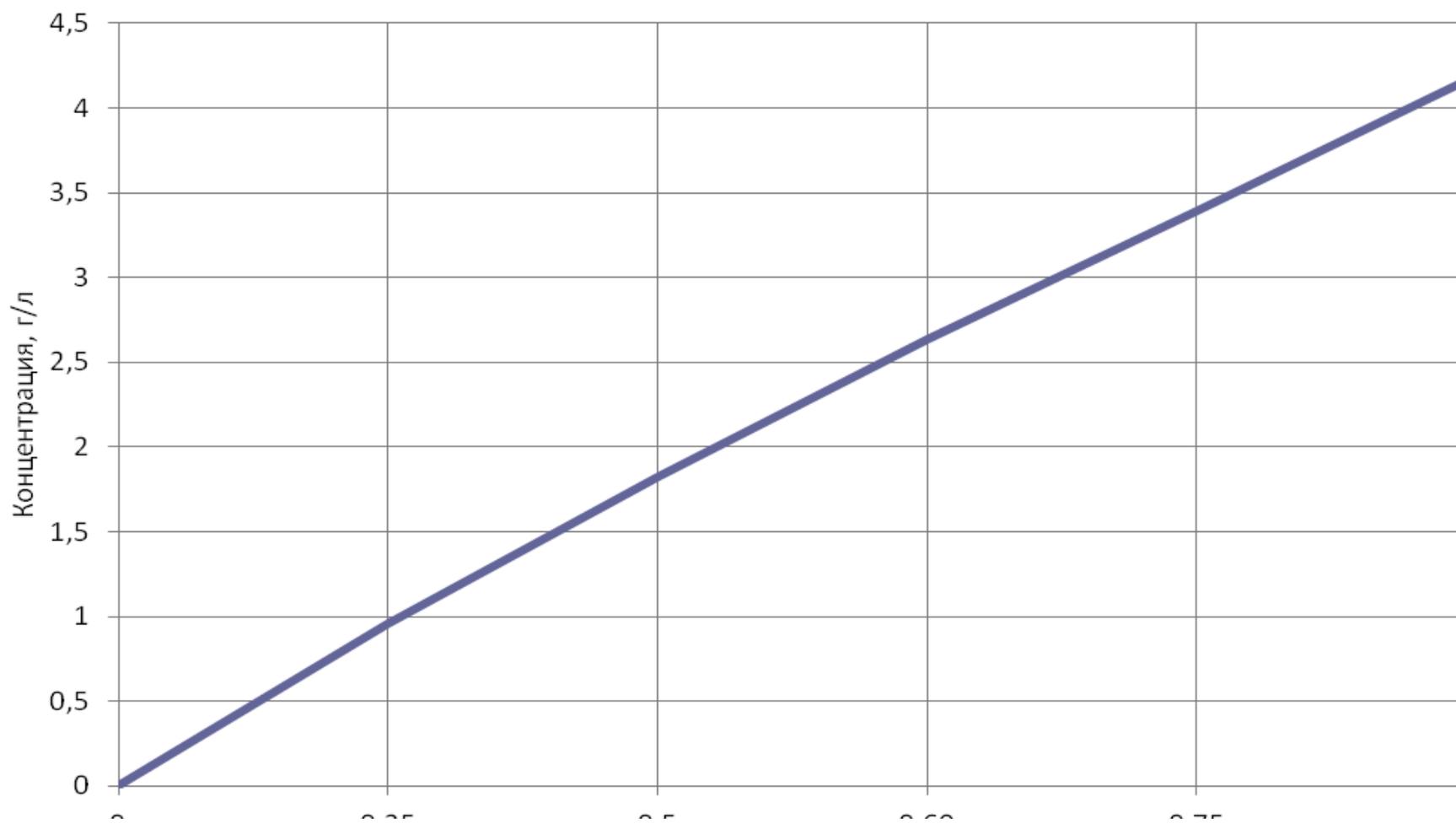
151. Pietta, P.G. Flavonoids as antioxidants. // *Journal of Natural Products*. – 2000. – 63(7). – P.1035–1042.
152. Pignatello R., Mangiafico A., Pantòl V., Puglisi G., Furneri P. M. Solid Dispersions of Chitosan Glutamate for the Local Delivery of Miconazole: Characterization and In Vitro Activity. // *Open Drug Deliv. J.* – 2008. – 2. – P.44–51.
153. Pollastri S., M. Tattini. Flavonols: old compound for old roles. // *Ann. Bot.* – 2011. – 108. – P.1225–1233.
154. Porter C.J.H., Pouton C.W., et al. Enhancing intestinal drug solubilization using lipid-based delivery systems. // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2008. – 60. – P.673–691.
155. Pourcel L., Routaboul J.M., Cheynier V., Lepiniec L., Debeaujon I. Flavonoid oxidation in plants: from biochemical properties to physiological functions. // *Trends Plant Sci.* – 2006. – 12. – P.29–36.
156. Radha Madhavi B., Kanaka Durga Devi N., Prameela Rani A. Preparation and characterization of zafirlukast- β -cyclodextrin complexes using solid dispersion techniques. // *IJPSRR*. – 2010. – 4. – P.88–93.
157. Radomska-Soukharev, A. Stability of lipid excipients in lipid solid nanoparticles. // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* – 2007. – 50. – P.411–418.
158. Rogerio AP, Dora CL, Andrade EL, et al. Anti-inflammatory effect of quercetin- loaded microemulsion in the airways allergic inflammatory model in mice. // *Pharmacol. Res.* – 2010. – 61. – P.288–297.
159. Ross JA, Kasum CM. Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety. // *Annu. Rev. Nutr.* – 2002. – 22. – P.19–34.
160. Russo A, Acquaviva R, Campisi A, et al. Bioflavonoids as antiradicals, antioxidants and DNA cleavage protectors. // *Cell Biol Toxicol.* – 2000. – 16. – P.91–98.
161. Rutin monograph. // Health Canada. – 2012.

162. Sabiruddin M., Miroshnyk I, Jyrki H., Osmo A., Jukka R., Pia V., Heikki V. Crystall Morphology Engineering of pharmaceutical Solids: Tableting performance enhancement. // *AAPS PharmSciTech.* – 2009. – 10(1). – P.113–119.
163. Sachan, N.K., et al. Biopharmaceutical classification system: a strategic tool for oral drug delivery technology. // *Asian G.pharm.* – 2009. – 3. – P.76-81.
164. Saleem M. A., Bala S. Formulation & Eveluation of meloxicam solid dispersion incorporated topical gels. // *IJPBS.* – 2010. – 9. – P.94-98.
165. Scholz S, Williamson G. Interactions affecting the bioavailability of dietary polyphenols *in vivo*. // *Int J Vitam Nutr Res.* – 2007. – 77. – P.224-235.
166. Shen SC, Ko CH, Tseng SW, et al. Structurally related antitumor effects of flavanones in vitro and in vivo: involvement of caspase 3 activation, p21 gene expression, and reactive oxygen species production. // *Toxicol Appl Pharmacol.* – 2004. – 197. – P.84-95.
167. Stanely Mainzen Prince P., Kamalakkannan N. Rutin improves glucose homeostasis in streptozotocin diabetic tissues by altering gluolytic and gluconeogenic enzymes. // *J Biochem Mol Toxicol.* – 2006. – 20. – P.96-102.
168. Su JF, Guo CJ, Wei JY, et al. Protection against hepatic ischemia-reperfusion injury in rats by oral pretreatment with quercetin. // *Biomed Environ Sci.* – 2003. – 16. – P.1-8.
169. Subramaniam B, Rajewski R A, Snavely K. Pharmaceutical processing with supercritical carbon dioxide. // *J. Pharm. Sci.* – 1997. – 86. – P.885-890.
170. Sun Y., Rui Y., Wenliang Z., Tang X. Nimodipine semi-solid capsules containing solid dispersion for improving dissolution. // *Int. J. Pharm.* – 2008. – 359. – P.144–149.
171. Sylvestre JP, Tand MC, Furtos A. et al. Nanonization of megestrol acetate by laser fragmentation in aqueous milieu. –// *J. of Cont. Rel.* – 2011. – 149. – P. 273–280.
172. Taylor L.P., E. Grotewold, Flavonoids as developmental regulators. –// *Curr. Opin. Plant Biol.* –2005. – 8. – P.317–323.
173. Valério DA, Georgetti SR, Magro DA, et al. Quercetin reduces

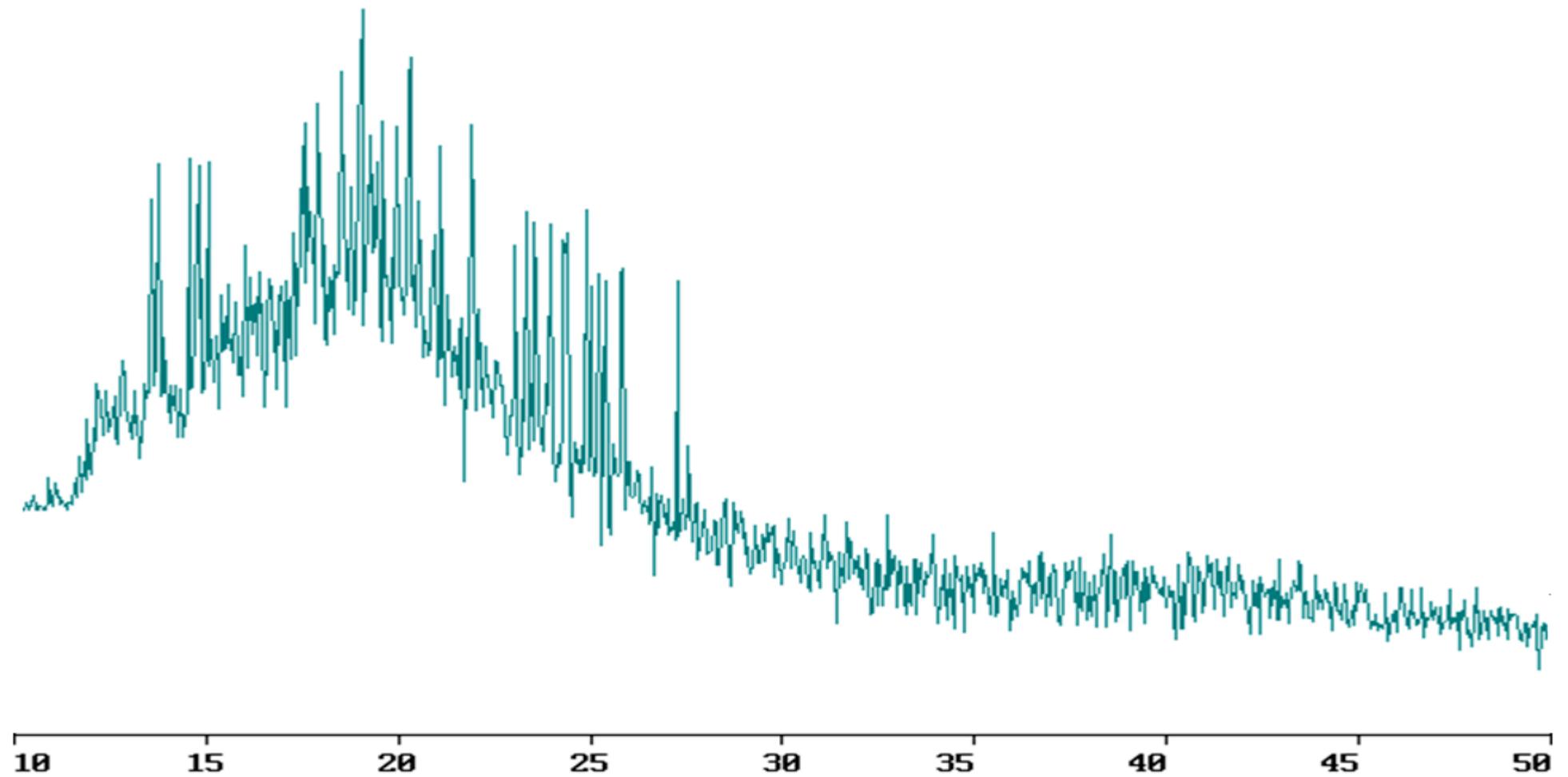
- inflammatory pain: inhibition of oxidative stress and cytokine production. // *J Nat Prod.* – 2009. – 72. – P.1975-1979.
174. Varshosaz J., Ahmadi F., Emami J., Tavakoli N., Minaiyan M., Mahzouni P., Dorkoosh F. Colon delivery of budesonide using solid dispersion in dextran for the treatment and secondary prevention of ulcerative colitis in rat. // *Int. J. Prev. Med.* – 2010. – 1. –P. 115–123.
175. Venkates Kumar K., Arunkumar N., Verma P.R.P., Rani C. Preparation and in vitro characterization of valsartan solid dispersions using skimmed milk powder as carrier. // *Int. J. Pharm. Tech. Res.* – 2009. – 1. – P. 431–437.
176. Vidya Priyadarsini R, Senthil Murugan R, Maitreyi S, et al. The flavonoid quercetin induces cell cycle arrest and mitochondria-mediated apoptosis in human cervical cancer (HeLa) cells through p53 induction and NF-kappaB inhibition. // *Eur J Pharmacol.* – 2010. – 649. – P.84-91.
177. Walle T, Browning AM, Steed LL, et al. Flavonoid glucosides are hydrolyzed and thus activated in the oral cavity in humans. // *J Nutr.* – 2005. – 135. – P.48-52.
178. Williamson G, Manach C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. II. Review of 93 intervention studies. // *Am J Clin Nutr.* – 2005. – 81. – P. 243-255.
179. Winkel-Shirley B. Biosynthesis of flavonoids and effect of stress. // *Curr. Opin. Plant Biol.* – 2002. – 5. – P.218–223.
180. Yamamoto Y, Oue E. Antihypertensive effect of quercetin in rats fed with a high-fat high-sucrose diet. // *Biosci Biotechnol Biochem.* – 2006. – 70. – P.933-939.
181. Yu, J., et al. Antioxidant activity of citrus limonoids, flavonoids, and coumarins. // *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* – 2005. – 53(6). – P. 2009–2014.
182. Zhao L, Wu J, Wang Y, et al. Cholesterol metabolism is modulated by quercetin in rats. // *J Agric Food Chem.* – 2011. – 59. – P.1104-1108.

183. Ziaee A, Zamansoltani F, Nassiri-Asi M, Abbasi E. Effects of rutin on lipid profile in hypercholesterolaemic rats. // *Basic Clin Pharmacol/ Toxicol.* – 2009. – 104. – P.253-258.
184. Zijlstra G. S., Rijkeboer M., Jan van Drooge D., Sutter M., Jiskoot W., van de Weert M., Hinrichs W. L., Frijlink H. W. Characterization of a cyclosporine solid dispersion for inhalation. // *AAPS J.* – 2007. – 15. – P.190–199.

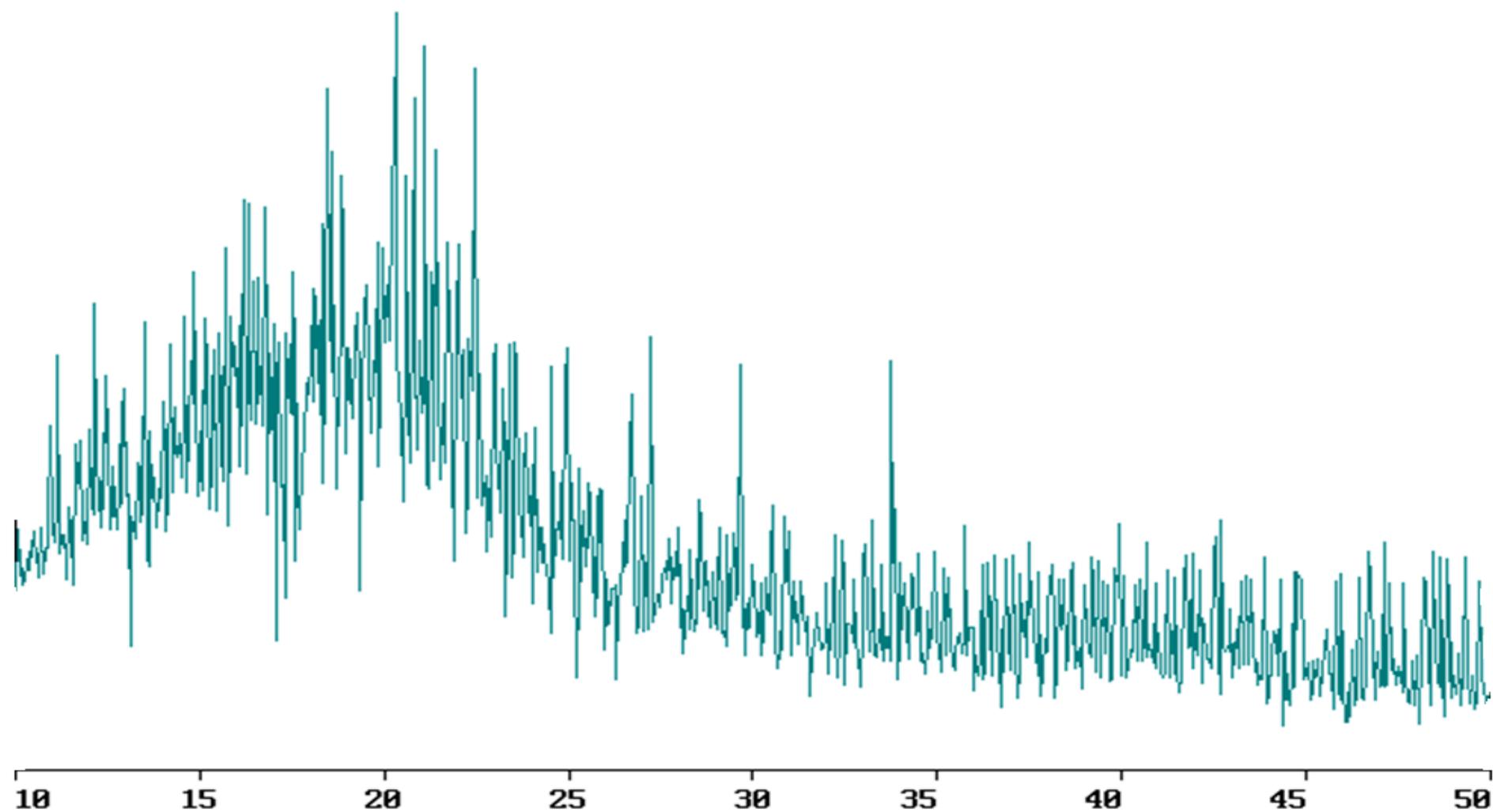
Приложение 1. Калибровочный график рутина.



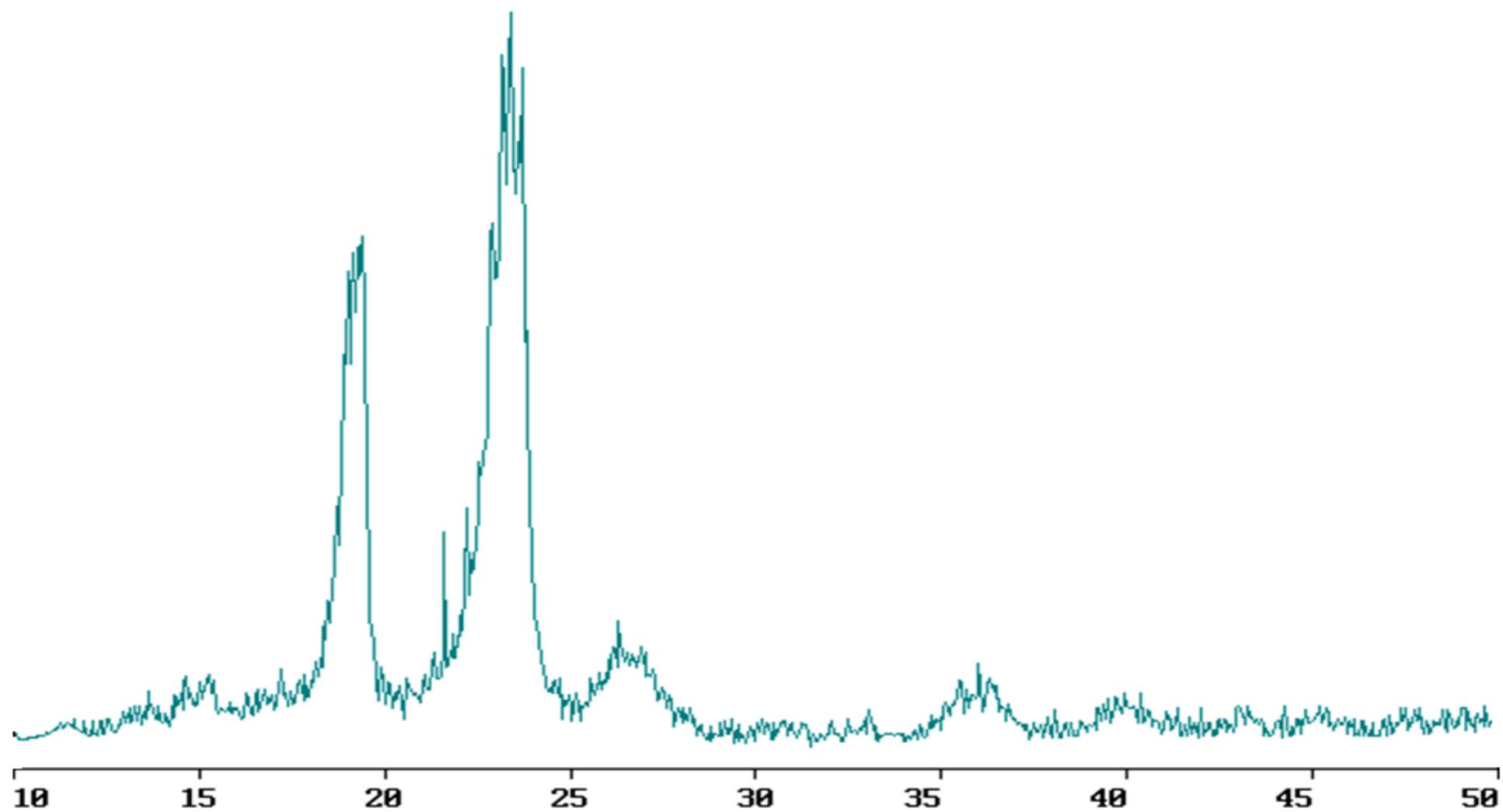
Приложение 2. Результаты рентгено-фазового анализа
ПВП.



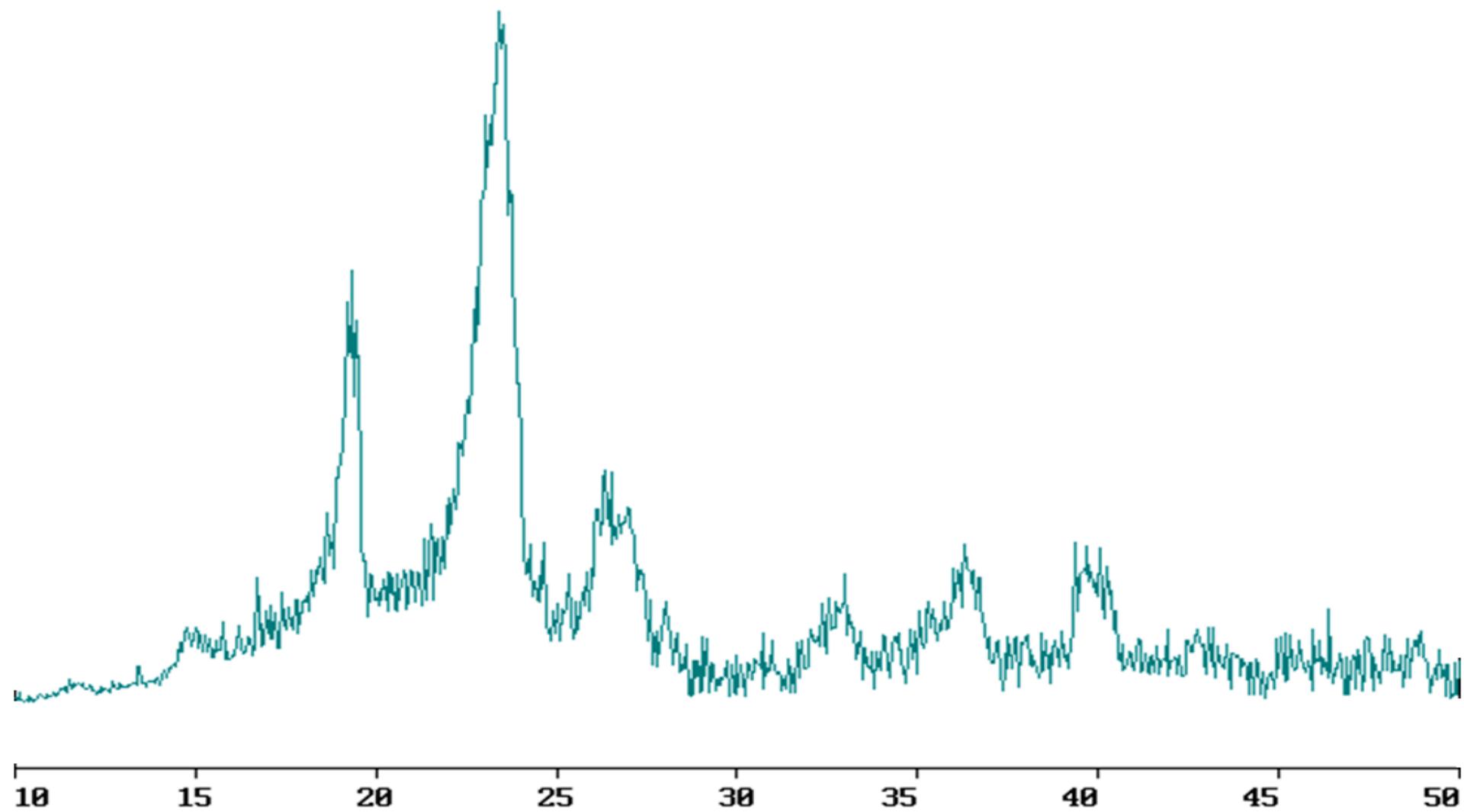
Твердая дисперсия Рутин:ПВП



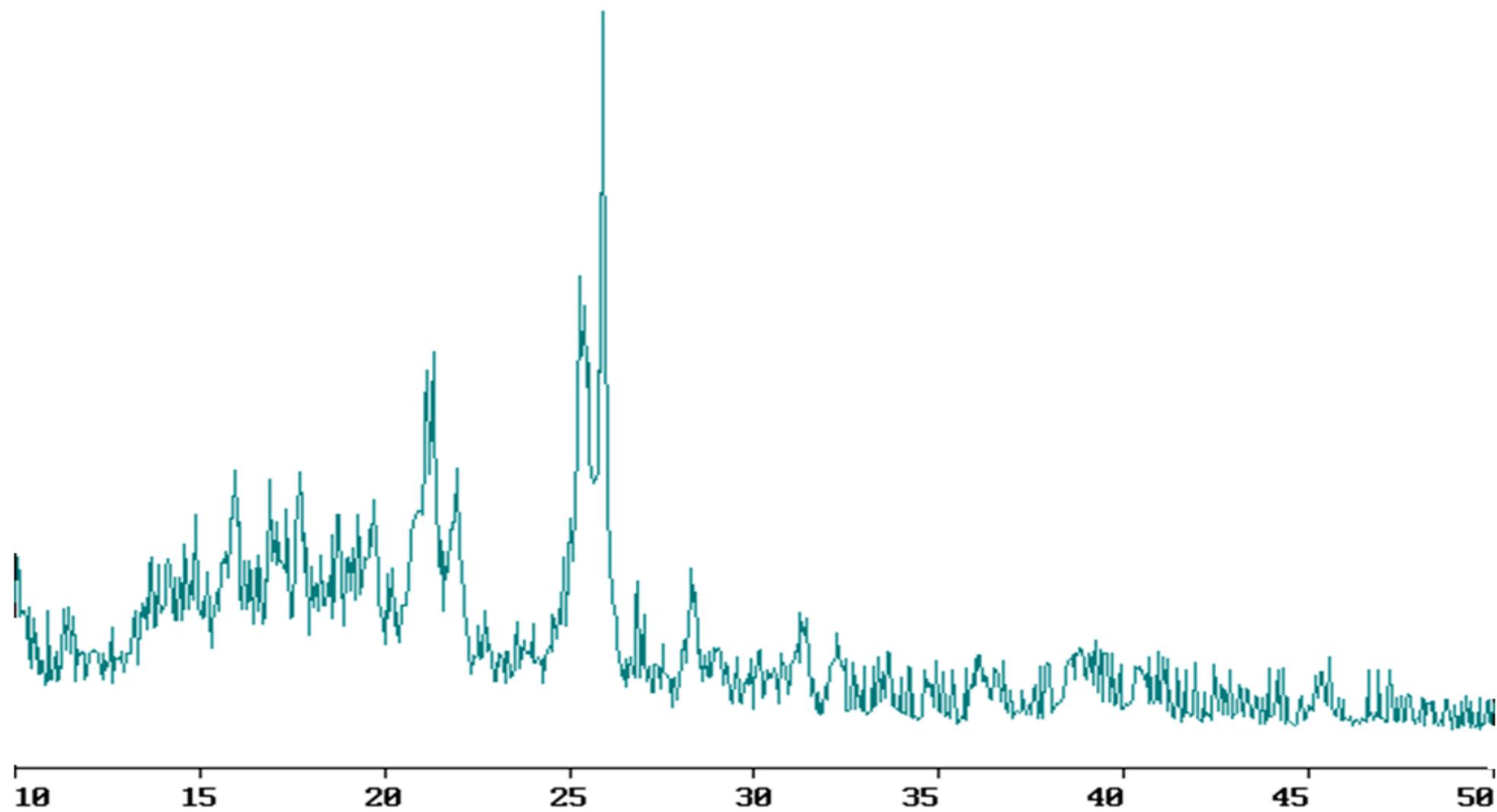
ПЭГ.



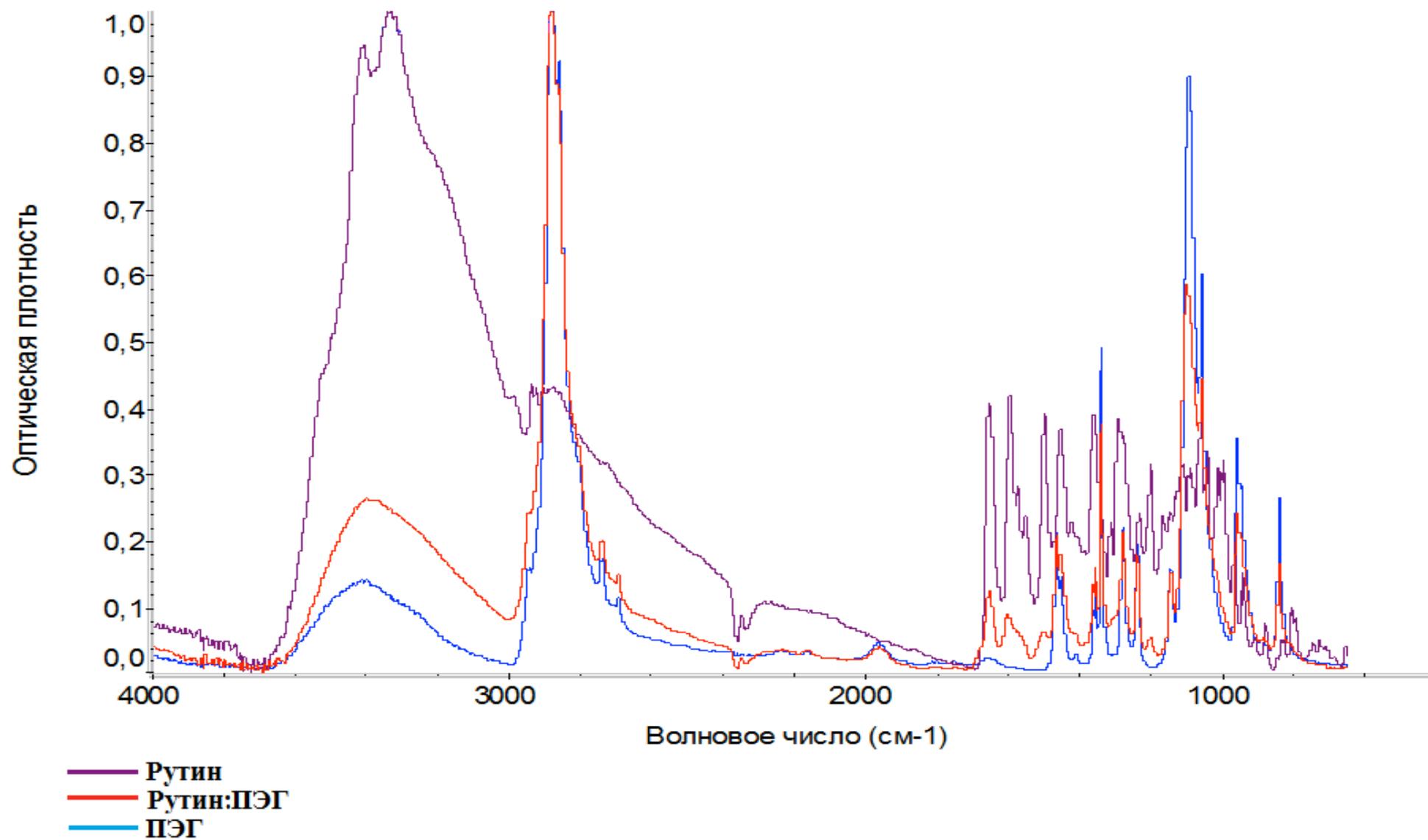
Твердая дисперсия Рутин:ПЭГ

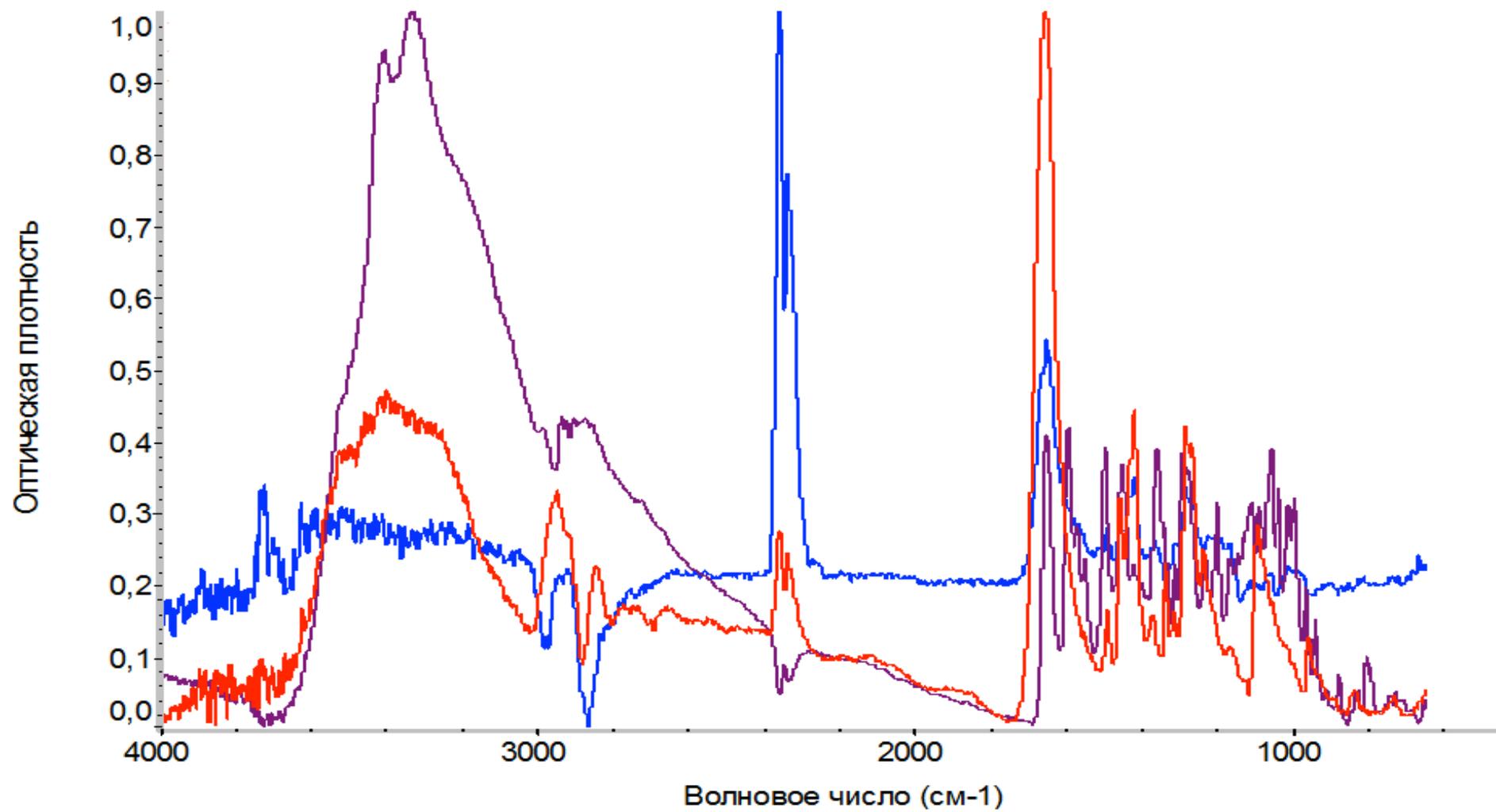


Рутин.



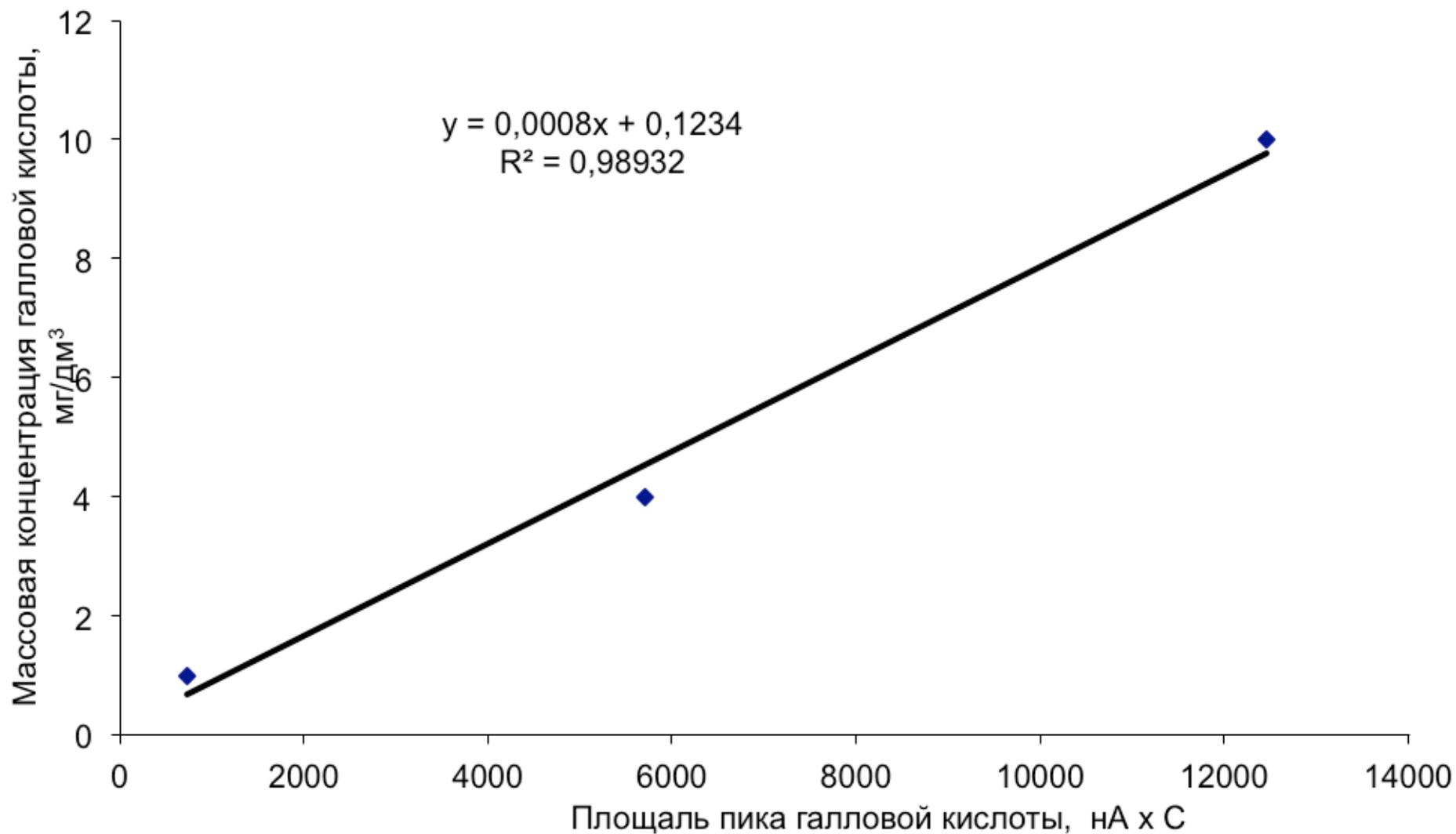
Приложение 3. Результаты ИК-спектроскопии.





- Rutin
- ПВП
- Rutin:ПВП

Приложение 4. Калибровочный график изучения антиоксидантной активности рутина (по галловой кислоте).





(51) МПК
A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61J 3/10 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013123463/15, 23.05.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 23.05.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 23.05.2013

(45) Опубликовано: 20.07.2014 Бюл. № 20

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: СПРАВОЧНИК ВИДАЛЬ.
 Лекарственные препараты в России:
 справочник, 2000, препарат "Аскорутин",
 стр.41. CN 102085211 А 08.06.2011.
 CN101108193 А 23.01.2008. US 6346273 В1
 12.02.2002

Адрес для переписки:

119991, Москва, Трубецкая ул., 8, стр. 2, ГБОУ
 ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, отдел
 инновационной деятельности, интеллектуальной
 собственности

(72) Автор(ы):

Ковальский Иван Васильевич (RU)
 Краснюк Иван Иванович (RU),
 Краснюк Иван Иванович (мл.) (RU)
 Никулина Ольга Ивановна (RU),
 Беляцкая Анастасия Владимировна:
 Харитонов Юрий Яковлевич (RU),
 Фельдман Наталия Борисовна (RU)
 Луценко Сергей Викторович (RU),
 Изотов Борис Николаевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное бюджетное
 образовательное учреждение высш
 профессионального образования П
 Московский государственный меди
 университет им. И.М. Сеченова
 Министерства здравоохранения Ро
 Федерации (ГБОУ ВПО Первый М
 И.М. Сеченова Минздрава России)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК РУТИНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения
 таблеток рутина. Указанный способ заключается
 в том, что смесь рутина и поливинилпирролидона
 с молекулярной массой 10000 ± 2000 растворяют
 в этаноле, вводят в устройство для сушки

гранулята, удаляют растворитель и к п
 массе добавляют смесь повидона и лу
 затем вносят магния стеарат и таб.
 Заявленный способ получения рутина
 повысить его биодоступность. 1 ил., 1 т

R U
 2 5 2 3 5 6 2
 C 1

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 523 562** (13) **C1**

(51) Int. Cl.
A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61J 3/10 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2013123463/15, 23.05.2013

(24) Effective date for property rights:
23.05.2013

Priority:

(22) Date of filing: 23.05.2013

(45) Date of publication: 20.07.2014 Bull. № 20

Mail address:

119991, Moskva, Trubetskaja ul., 8, str. 2, GBOU
VPO Pervyj MG MU im. I.M. Sechenova, otdel
innovatsionnoj dejatel'nosti, intellektual'noj
sobstvennosti

(72) Inventor(s):

Koval'skij Ivan Vasil'evich (RU),
Krasnjuk Ivan Ivanovich (RU),
Krasnjuk Ivan Ivanovich (ml.) (RU),
Nikulina Ol'ga Ivanovna (RU),
Beljatskaja Anastasija Vladimirovna (RU),
Kharitonov Jurij Jakovlevich (RU),
Fel'dman Natalija Borisovna (RU),
Lutsenko Sergej Viktorovich (RU),
Izotov Boris Nikolaevich (RU)

(73) Proprietor(s):

Gosudarstvennoe bjudzhetnoe obrazovatel'noe
uchrezhdenie vysshego professional'nogo
obrazovanija Pervyj Moskovskij
gosudarstvennyj meditsinskij universitet im. I.M.
Sechenova Ministerstva zdravookhraneniya
Rossijskoj Federatsii (GBOU VPO Pervyj
MG MU im. I.M. Sechenova Minzdrava Rossii)
(RU)

(54) **METHOD OF OBTAINING RUTIN TABLETS**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: mixture of rutin and
polyvinylpyrrolidone with a molecular weight of 10000
± 2000 is dissolved in ethanol, introduced into a device
for drying of a granulated material, a solvent is removed
and to the obtained mass a mixture of povidone and

ludipress is added, after that, magnesium stearate is in-
troduced and tabletted.

EFFECT: method of rutin obtaining makes it possi-
ble to increase its bioavailability.

1 dwg 1 tbl, 2 ex

RU 2 523 562 C 1

RU 2 523 562 C 1

Изобретение относится к медицине, а именно к фармацевтическому производству, и касается способа введения рутина в таблетку в виде твердой дисперсии.

Одним из условий эффективности лечения является учет особенностей фармакокинетики препаратов (в частности, такого параметра, как биодоступность).

5 Растворимость лекарственных веществ (ЛВ) является одной из основных характеристик. При прочих равных условиях она в значительной степени характеризует фармакологическую активность ЛВ и используется для неэкспериментального прогнозирования его биологической доступности.

10 Рутин является малорастворимым в воде веществом, имеющим широкий спектр активности, и хорошо переносится больными.

Известны таблетки Аскорутин фирмы ЗАО «РОЗФАРМ», содержащие 0,05 г рутина и 0,05 г аскорбиновой кислоты со следующим составом вспомогательных веществ: сахара, крахмал картофельный, кальция стеарат, тальк. Недостаток данных таблеток заключается в том, что в состав таблеток входит кристаллическая форма рутина, 15 обладающая низкой биодоступностью.

Задачей изобретения является разработка способа получения таблеток рутина с повышенной фармацевтической биодоступностью.

Поставленная задача решается способом, заключающимся в том, что смесь рутина и поливинилпирролидона с молекулярной массой 10000 ± 2000 при соотношении 20 компонентов по массе 1:2-2,5 растворяют в этаноле при температуре 60-70°C при соотношении смеси и этанола 1:40-50, вводят в устройство для сушки гранулята, удаляют растворитель при температуре 60-70°C, к полученной массе при соотношении компонентов по массе 1:1,85-2,3 добавляют смесь повидона XL и лудипресса, взятых в соотношении по массе 1:11,6-22, затем вносят магния стеарат в количестве 1-2% от 25 массы гранулята и таблетуют.

Практически этот способ осуществляют следующим образом. Предварительно растворяют рутин и поливинилпирролидон с молекулярной массой 10000 ± 2000 в соотношении 1:2-2,5 в спирте этиловом при температуре 60-70°C. Соотношение спирта к смеси рутина с поливинилпирролидоном составляет 1:40-50. Далее вводят его в 30 «Лабораторную сушку гранулята» марки INNOJET VENTILUS 1 (Германия), которая посредством разбрызгивания через форсунку с нижним расположением и вертикальным распылением удаляет растворитель при температуре воздуха 60-70°C. Параллельно с этим готовят смесь повидона XL и лудипресса в соотношении 1:11,6-22. Соотношение смеси для вспомогательных веществ и смеси рутина с поливинилпирролидоном 35 составляет 1:1,85-2,3. В смесь вводят магния стеарат в количестве 1-2% от массы гранулята. При этом происходит одновременное удаление растворителя и смешивание.

Полученные из гранулята таблетки хорошо таблетуются и распадаются в пределах нормы, указанной в ГФ XII.

Пример 1.

40 10 г рутина и 20 г поливинилпирролидона с молекулярной массой 10000 ± 2000 растворяли в 1200 мл этилового спирта при температуре 60°C. Полученный раствор загружали в «Лабораторную сушку гранулята» марки INNOJET VENTILUS 1 (Германия) и удаляли растворитель при температуре 60°C. После удаления растворителя к смеси добавляли 66 г лудипресса и 3 г повидона XL, а затем магния стеарат в количестве 1 г. 45 Получали 100 г гранулята. Затем таблетовали.

Пример 2.

10 г рутина и 25 г поливинилпирролидона с молекулярной массой 10000 ± 2000 растворяли в 1750 мл этилового спирта при температуре 70°C. Полученный раствор

загружали в «Лабораторную сушишку гранулята» марки INNOJET VENTILUS 1 (Германия) и удаляли растворитель при температуре 70°C. После удаления растворителя к смеси добавляли 58 г лудипресса и 5 г повидона XL, а затем магния стеарт в количестве 2 г. Получали 100 г гранулята. Затем таблетировали.

- 5 При проведении теста растворение в соответствии с ОФС 42-0135-09 была выявлена кинетика растворения рутина из заводских таблеток производства ЗАО «РОЗФАРМ», представленная на чертеже и в таблице.

10

Таблица							
Динамика высвобождения рутина из таблеток							
Образец	Количество растворившегося из таблетки рутина (%) от начала растворения (мин); n=6						
	5 мин	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин	45 мин	60 мин
1	2	3	4	5	6	7	8
Заводские таблетки аскорутин (0,05 г) производства ООО «РОЗФАРМ»	3,213±0,257	6,162±0,431	12,791±0,767	19,426±0,971	32,214±1,288	75,561±2,266	78,461±1,569
15 Таблетки рутина (0,05 г), изготовленные по предложенному способу	15,341±1,227	34,649±2,425	50,432±3,025	67,718±3,386	82,034±3,281	88,758±2,662	91,114±1,822

- 20 На чертеже по оси абсцисс указано время в минутах, по оси ординат - количество рутина в растворе в процентах. Кривая номер 2 соответствует кинетике высвобождения заводских таблеток. Из полученных данных следует, что высвобождение рутина на 20 минуте составляет порядка 19% и к 45 минуте достигает 75%. Это указывает на довольно низкую скорость высвобождения рутина из таблеток.

- 25 Результаты теста растворения таблеток, полученных описанным способом по сравнению с прототипом, представлены в таблице и на чертеже. Кривая номер 1 соответствует кинетике высвобождения рутина из таблеток, полученных предложенным способом.

- Как видно из представленных данных, происходит увеличение растворимости и скорости растворения по сравнению с заводскими таблетками. На 20 минуте количество растворившегося из таблетки рутина составляет порядка 67%, а на 45 минуте - 88%.

- Предложенный способ получения таблеток рутина позволяет повысить его биодоступность.

30 Формула изобретения

- 35 Способ получения таблеток рутина, заключающийся в том, что смесь рутина и поливинилпирролидона с молекулярной массой 10000±2000 при соотношении компонентов по массе 1:2-2,5 растворяют в этаноле при температуре 60-70°C при соотношении смеси и этанола 1:40-50, вводят в устройство для сушки гранулята, удаляют растворитель при температуре 60-70°C, к полученной массе при соотношении компонентов по массе 1:1,85-2,3 добавляют смесь повидона XL и лудипресса, взятых в соотношении по массе 1:11,6-22, затем вносят магния стеарт в количестве 1-2% от массы гранулята и таблетировуют.

40

45