



І. В. Ковалевська

Визначення фізико-хімічних характеристик кверцетину

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: кверцетин, фізико-хімічні характеристики, біофармацевтичні властивості.

Розробка лікарських препаратів на основі природних біофлавоноїдів, зокрема кверцетину, є перспективним напрямом розширення лікарського арсеналу засобів політропної дії. Мета роботи полягала у вивченні фізико-хімічних властивостей кверцетину. Результати мікроскопічного аналізу засвідчили, що субстанція кверцетину є кристалічною моноклінічною системою. За даними, що отримали протягом визначення розчинності, кверцетин належить до IV класу за біодоступністю. Дослідження змочування кверцетину показало, що речовина майже не змочується гідрофільними розчинниками. За результатами визначення температури плавлення, кверцетин – термостабільний порошок ($T_{\text{плав.}} = 302^{\circ}\text{C}$), тому зміни фізико-хімічних властивостей під час механічної і фізичної дії не відбуватимуться. Значення густини (1,478) дає можливість прогнозувати створення конгломератів частинок досліджуваної субстанції. Отже, експериментальні дані дають змогу зробити висновок про доцільність досліджень із покращення фізико-хімічних властивостей субстанції кверцетину для поліпшення біофармацевтичних показників.

Определение физико-химических характеристик кверцетина

И. В. Ковалевская

Разработка лекарственных препаратов на основе природных биофлавоноидов, в частности кверцетина, является перспективным направлением расширения лекарственного арсенала средств политропного действия. Целью работы стало изучение физико-химических свойств кверцетина. Результаты микроскопического анализа показали, что субстанция кверцетина – кристаллическая моноклиническая система. По данным, полученным при определении растворимости, кверцетин принадлежит к IV классу по биодоступности. Исследование смачивания кверцетина показало, что вещество практически не смачивается гидрофильными растворителями. По результатам определения температуры плавления, кверцетин – термостабильный порошок ($T_{\text{плав.}} = 302^{\circ}\text{C}$), поэтому изменений физико-химических свойств при механическом и физическом воздействии не будет. Значение плотности (1,478) позволяет прогнозировать образование конгломератов частиц исследуемой субстанции. Таким образом, экспериментальные данные позволяют сделать вывод о целесообразности исследований по улучшению физико-химических свойств субстанции кверцетина для улучшения биофармацевтических показателей.

Ключевые слова: кверцетин, физико-химические характеристики, биофармацевтические свойства.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 1 (14). – С. 9–11

Quercetin physical-chemical characteristics' definition

I. V. Kovalevska

The development of medicines based on natural bioflavonoids, particularly quercetin, is a perspective direction of widening the arsenal of drugs with polytropic effect. The results of microscopic analysis indicate that quercetin substance refers to crystalline monoclinical system. According to the received dissolution data quercetin can be referred to the fourth class of bioavailability quercetin soaking research showed that the substance does not get wet with hydrophilic solvent. Melting point determination showed that quercetin refers to thermostable powders ($T_{\text{melt.}} = 302^{\circ}\text{C}$), that is why physical-chemical properties won't change while mechanic and physical affect. Thickness meaning (1,478) gives a chance to predict the creation of particles conglomeration of the investigated substance. Received experimental data allows to make the conclusion about the necessity to carry out the researches of the physical-chemical properties of quercetin substance to improve biopharmaceutic indices.

Key words: quercetin, physical-chemical characteristics, biopharmaceutical properties.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 1 (14): 9–11

Розробка лікарських препаратів на основі природних біофлавоноїдів, зокрема кверцетину, є перспективним напрямом розширення лікарського арсеналу засобів політропної дії. Кверцетин має різнобічні фармакологічні характеристики (протизапальну, антиоксидантну, радіопротекторну дії), виявляє елементи кардіо-, нефро-, гастро- та хондропротекції [6].

Антиоксидантна активність кверцетину пов'язана з його здатністю інгібувати перекисне окислення ліпідів, зменшувати вміст вільних радикалів і токсичних продуктів перекисації. Ця речовина має стимулюючий вплив на антиоксидантні системи організму.

За даними фахової літератури з питань експериментальних клінічних досліджень, приймання кверцетину значно покращує терапію ряду захворювань серцево-судинної, ендокринної, гастроентерологічної та урологічної систем, а також онкологічної патології. Результати досліджень підтверджують доцільність застосування кверцетину як монопрепарату або у складі комплексного лікарського засобу під час хронічного перебігу хвороби [8].

Розробка складу і технології препарату прямо залежить від визначення фізико-хімічних характеристик речовин, що введені до складу препарату, вони і визна-

чають вид лікарських форм, допоміжні речовини, спосіб отримання.

Нині FDA прийнято систему біофармацевтичної класифікації ліків [8] для прогнозування біодоступності при пероральному вживанні. Ця система заснована на використанні співвідношень параметрів розчинності і проникності стінок шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Розчинність класифікована на основі стандартів Фармакопеї США (USP) [4,5]. Так, лікарську речовину (ЛР) вважають добре розчинною, коли максимально дозволена його доза розчиняється у <250 мл води в діапазоні рН 1,0–7,5. Класифікація біодоступності із ШКТ заснована на порівнянні із внутрішньовенною ін'єкцією. Вважають, що лікарська речовина має високу біодоступність, якщо ~90% його дози потрапляє у кровотік при пероральному введенні. Основні класи ЛР за критеріями «проникність стінок ШКТ – розчинність»:

- Клас I – високі проникність і розчинність. Ці сполуки добре всмоктуються, швидкість абсорбції, як правило, більша, ніж виведення.
- Клас II – висока проникність, низька розчинність. Біодоступність таких продуктів обмежена швидкістю розчинення (кінетичний бар'єр) і розчинністю (термодинамічний бар'єр). До цього класу належить ~30% препаратів.
- Клас III – низька проникність, висока розчинність. Низька швидкість абсорбції обмежує проникнення у кровотік, але препарати розчиняються дуже швидко.
- Клас IV – низькі проникність і розчинність. Ці сполуки мають низьку біодоступність. Зазвичай вони погано поглинаються слизовою оболонкою кишечника. До цього класу належить ~10% ліків, що вже випускаються і знаходяться на етапі розробки.

У зв'язку з цим ЛР, що належать до II і IV класів, потребують технологій підвищення водорозчинності. Ці класи становлять до 50% ЛР, що випускаються і розробляються у фармацевтичній промисловості [4,5].

Мета роботи

Вивчення фізико-хімічних властивостей субстанції природного походження – кверцетину для створення твердої лікарської форми.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкт дослідження – субстанція кверцетину. Мікроскопічний аналіз виконали за допомогою лабораторного мікроскопа «Konus-Akademy» з окуляром-камерою ScoreTek DCM510. Для візуалізації зображень використовували програмне забезпечення ScopePhoto™, що дозволило виміряти лінійні розміри в режимі реального часу і на статичному зображенні.

Розміри частинок вимірювали при спостереженні окремих полів зору, що обирають на пробі порошку, пересуваючи його на величину, більшу ніж діагональ прямокутника або діаметр кола, що обмежує поле зору. Площа, на якій виконували вимірювання і обраховували кількість частинок, дорівнює під час спостереження окремих полів зору сумі їхніх площ. Визначення части-

нок на окремих полях зору здійснюють за допомогою зображень, вимірюючи максимальну хорду в горизонтальному чи вертикальному напрямках.

Вважають, що частинка належить до поля, коли знаходиться на одній із половин меж. Наприклад, у разі прямокутника враховують частинки, що знаходяться всередині його, на лівій вертикальній і верхній горизонтальній сторонах, на перетині цих сторін і на іншому кінці однієї з них. Частинки, що знаходяться на інших сторонах і в кутах, не враховують [1,3].

Для визначення форми використовували параметр округлості, котрий обраховували як відношення периметра кола з тією ж площею, що і частинка, до фактичного периметра частинки.

Розчинність, температуру плавлення, густину визначали за методиками Державної фармакопеї України при температурі 25°C [2]. Косинус кута змочування досліджували за динамікою проникнення рідини в ущільнену речовину протягом 10 хвилин.

Результати та їх обговорення

У виробництві і при розробці твердих лікарських форм найбільш критичними параметрами частинок є розмір, форма, мікроструктура поверхні, механічні властивості та заряд. Тому здійснили мікроскопічні дослідження (рис. 1).

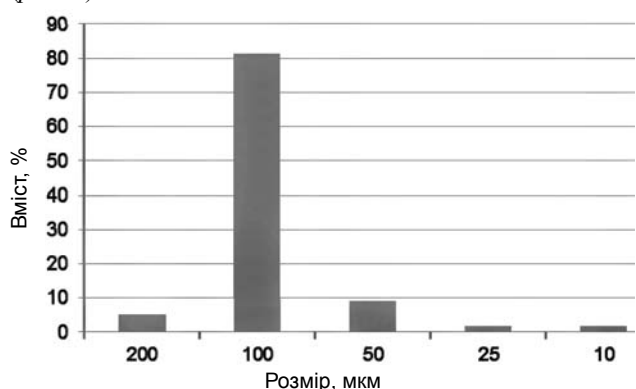


Рис. 1. Фракційний склад субстанції кверцетину.

Результати свідчать, що субстанція кверцетину належить до кристалічної моноклінічної системи. Частинки мають анізодіаметричну форму, з уламками на поверхні. Фактор форми становить 0,2. Значення округлості наближається до 0. Частинки здатні до агломерації. Визначення фракційного складу не подрібненої субстанції ситовим аналізом показало перевагу частинок розміром 100 мкм.

Застосування мікроскопічного методу дає можливість встановити, що основний розмір частинок не подрібненої субстанції коливається в інтервалі 1–0,1 мкм (рис. 2). Коливання значень розміру частинок залежно від способу визначення можна пояснити наявністю електростатичних сил зчеплення між частинками кверцетину.

Кверцетин погано розчиняється в кислих та основних середовищах, в етанолі та воді очищеній. За результатами дослідження, належить до IV класу за біодоступ-

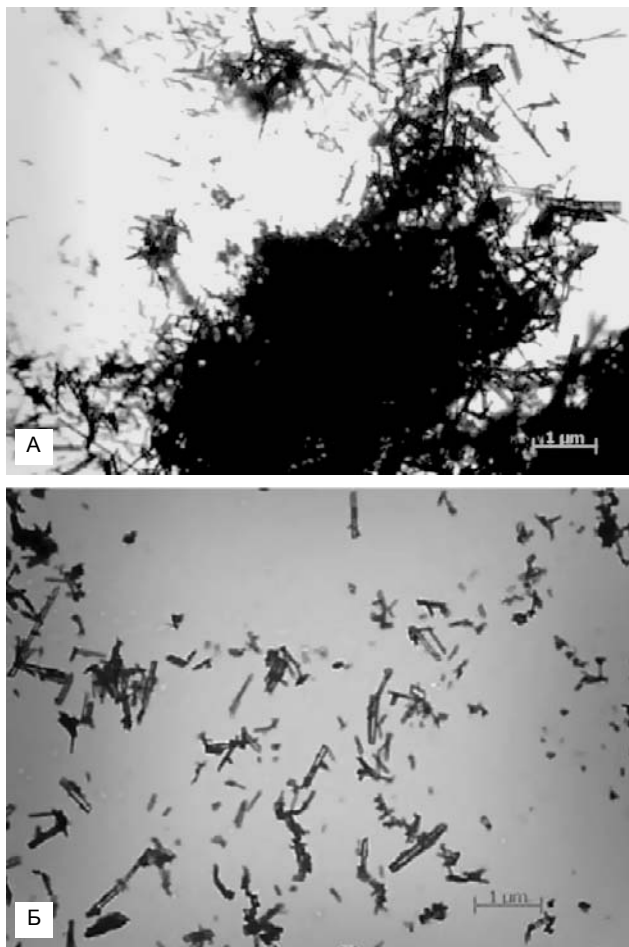


Рис. 2. Форма та розмір частинок кверцетину: а – насипом, б – неподрібнений.

ністю, що дає можливість стверджувати про доцільність підвищення розчинності цієї субстанції. Результати визначення розчинності наведені у таблиці 1.

Дослідження змочування кверцетину показало, що речовина майже не змочується водою – \cos кута змочування наближається до 0 (0,25), незначно спиртом етиловим – \cos кута змочування = 0,45.

Таблиця 1

Розчинність кверцетину в гідрофільних розчинниках

Розчинник	Показник, г/100 мл	Результат
Етанол	0,345±0,023	майже не розчинний
Вода очищена pH=3	3,563±2,630	мало розчинний
Вода очищена pH=8	3,266±3,010	мало розчинний
Вода очищена pH=7	0,435±0,012	майже не розчинний

Визначення температури плавлення засвідчило, що кверцетин є термостабільним порошком ($T_{\text{плав.}} = 302^{\circ}\text{C}$), тому зміни фізико-хімічних властивостей під час ме-

ханічної і фізичної дії не відбуватимуться. Значення густини (1,478) дає можливість прогнозувати створення конгломератів частинок субстанції.

Експериментальні дані дозволяють зробити висновок про доцільність досліджень із покращення фізико-хімічних властивостей субстанції кверцетину для поліпшення біофармацевтичних показників.

Висновки

1. Досліджено розчинність субстанції кверцетину. Показано, що порошок майже не розчинний у гідрофільних розчинниках у нейтральному середовищі. При зміні pH розчинність порошку покращується.

2. За результатами мікроскопічного аналізу, порошок має полідисперсний склад. Частинки кристалічної структури з великою питомою поверхнею.

3. Результати комплексу фізико-хімічних досліджень дають можливість зробити висновок про термолабільність порошку кверцетину, електростатичну взаємодію частинок порошку та недостатнє змочування. Отримані результати матимуть вплив на здійснення технологічного процесу.

Список літератури

1. Алексеев К.В. Технологические аспекты производства твердых лекарственных форм / К.В. Алексеев // Медицинский бизнес. Специальный выпуск «Лекарства по ВМР». – 2006. – С. 23–29.
2. Державна фармакопея України / Державне п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 2. – Х. : РІРЕГ, 2008. – 620 с.
3. Итоги деятельности фармацевтического рынка Украины за 2010 год // Аптека. – 2011. – № 1(772). – 10 января.
4. Классификация лекарственных средств перорального применения в образцовом списке основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения согласно системе биофармклассификации // ЕЖРВ. – 2004. – № 58(2). – С. 265–78.
5. Настанова з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності (Настанова 42–7.1:2005). – К. : Міністерство охорони здоров'я України, 2005.
6. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / [Е.Б. Меньшикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенкови др.]. – М. : Слово, 2006. – 553 с.
7. Graefe E.U. Pharmacokinetics and bioavailability of the flavonol quercetin in humans / E.U. Graefe, H. Derendorf, M. Veit // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. – 1999. – Vol. 37(5). – P. 219–233.
8. Kaur C. Antioxidants in fruits and vegetables-the millennium's health / C. Kaur, H.C. Kapoor // Int J Food Sci Technol. – 2001, 36, 703–725.
9. Lesser S. Bioavailability of quercetin in pigs is influenced by the dietary fat content / S. Lesser, R. Cermak, S. Wolffram // J. Nutr. – 2004. – Vol. 134(6). – P. 1508–1511.

Відомості про автора:

Ковалевська І.В., к. фарм. н., доцент каф. заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет.
E-mail: inga.kovalevska@gmail.com.

Надійшла в редакцію 21.11.2013 р.