

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-317

**СТРАТЕГИЯ УЛУЧШЕНИЯ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ДИОСМИНА
И ОЧИЩЕННЫХ МИКРОНИЗИРОВАННЫХ ФЛАВОНОИДНЫХ ФРАКЦИЙ
В СОСТАВЕ АНГИОПРОТЕКТОРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
МЕТОДОМ ЭКСТРУЗИИ ГОРЯЧЕГО РАСПЛАВА**

**STRATEGY OF IMPROVING BIOPHARMACEUTICAL PROPERTIES OF DIOSMIN
AND PURIFIED MICRONIZED FLAVONOID FRACTIONS IN ANGIOPROTECTIVE DRUGS
BY HOT MELT EXTRUSION**

А. А. Данилова, К. А. Гусев, Д. Н. Маймистов, Е. В. Флисюк

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

A. A. Danilova, K. A. Gusev, D. N. Maimistov, E. V. Flisyuk

Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

✉ shmarova.aleksandra@pharminnotech.com

Аннотация

Методом экструзии горячего расплава получены образцы 100%-х аморфных твердых дисперсных систем диосмина и очищенных микронизированных флавоноидных фракций. Доказано улучшение биофармацевтических свойств образцов, что позволяет предложить их использование в качестве кандидатов для разработки ангиопротекторных лекарственных средств со сниженной терапевтической дозировкой.

Abstract

Samples of 100 % amorphous solid dispersion systems of diosmin and purified micronized flavonoid fractions were obtained via hot melt extrusion. The improved biopharmaceutical properties of solid dispersions have been demonstrated, enabling their proposal utilization as prospective candidates for the development of angioprotective drugs with reduced therapeutic dosages.

Активные фармацевтические субстанции (АФС) растительного происхождения — диосмин и его комбинация с гесперидином в соотношении 9 : 1 (очищенные микронизированные флавоноидные фракции, ОМФФ) входят в перечень основных компонентов для терапии хронических заболеваний вен. Однако их неудовлетворительные биофармацевтические свойства (крайне низкая растворимость в биоревентильных средах, ограниченная биодоступность) становятся причиной поиска рациональных решений увеличения растворимости АФС. На сегодняшний день промышленно адаптированным подходом является микронизация субстанций наряду с увеличением терапевтической дозировки вплоть до 1000 мг. Данная стратегия приводит к закономерному увеличению массы готовой лекарственной формы (ЛФ), что снижает комплаентность со стороны пациентов, а также усложняет реализацию процесса производства таблеток.

В качестве альтернативы существующим подходам нами предложена технология создания твердых дисперсных систем (ТДС) методом экструзии горячего расплава (ЭГР), которая позволяет нивелировать одновременно проблемы неудовлетворительных биофармацевтических свойств рассматриваемых субстанций и ограничения, связанные с промышленной реализацией технологического процесса [1].

Для создания ТДС диосмина и ОМФФ выбрана полимерная матрица в виде сополимера поливинилпирролидона с винилацетатом 60 : 40 (ПВПВА) — VIVAPHARM® PVP/VA 64 (JRS Pharma, Германия). Модельное соотношение компонентов с ТДС составило 1 : 99, на основании данных предыдущих исследований [2].

С учетом термических характеристик АФС диосмина и ОМФФ (температура плавления 285 °С), а также ПВПВА (температура стеклования 105 °С) подобран диапазон экструзионной обработки: в пределах 170–180 °С. На основании этого предложен интервал скоростей вращения шнеков — 20–35 об/мин, обеспечивающий надлежащее время пребывания АФС и носителя без термической деградации в матрице экструдера.

В результате получены ТДС диосмина и ОМФФ в виде светло-желтых полупрозрачных филаментов. Образцы характеризовались одним тепловым эффектом в области стеклования полимера-носителя, что свидетельствует об образовании гомогенной системы (потенциальном растворении АФС в матрице полимера-носителя) и косвенно указывает на аморфизацию действующего вещества. При исследовании структурных характеристик обнаружено сглаживание характеристических пиков кристаллических субстанций как следствие образования во-

дородных связей между полярными группами компонентов ТДС. Новые пики в спектре поглощения образцов не идентифицированы, то есть в ходе процесса ЭГР не происходило изменений химической структуры АФС наряду с сохранением фармакологической активности. За счет эффективного сплавления компонентов достигнуто увеличение водной растворимости АФС в составе твердых дисперсий более чем в 300 раз по сравнению с чистыми веществами. Рентгеноструктурные исследования подтвердили образование 100%-х аморфных ТДС диосмина и ОМФФ, сохраняющих физико-химическую стабильность в течение 6 месяцев в условиях исследования ускоренной стабильности.

Таким образом, предложенная стратегия улучшения биофармацевтических свойств АФС диосмина и ОМФФ демонстрирует потенциал в отношении разработки модифицированного полупродукта с целью дальнейшего создания твердой ЛФ с уменьшенной терапевтической дозировкой.

Литература

1. Patil H., Vemula S. K., Narala S. et al. Hot-melt extrusion: from theory to application in pharmaceutical formulation—where are we now? // AAPS PharmSciTech. 2024. Vol. 25 (2). P. 37.
2. Danilova A. A., Gusev K. A., Maimistov D. N. et al. Hot Melt Extrusion Technology as a Modern Strategy for Improving the Bioavailability of Flavonoids // Pharmaceutical Chemistry Journal. Vol. 58 (2). P. 297–305.