

Серцево-судинні захворювання залишаються основною причиною смерті в усьому світі. В більшості випадків це захворювання на атеросклероз. Сьогодні процес розвитку атеросклерозу недостатньо вивчений, але відомо, що він розвивається з дисфункції ендотеліальних шарів, де під дією активних форм кисню (АФК) ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) набувають окисленої форми, що призводять до локального запалення. Запальні ділянки рекрутують моноцити і диференціюються в макрофаги. Після прийому ЛПНЩ макрофаги гинуть, забезпечуючи позитивний зворотний зв'язок для залучення додаткових імунних клітин до цих ділянок. Згодом запалення призводить до утворення атероматозних бляшок на стінках судин. Лікування наявних бляшок може включати препарати для зниження рівня холестерину, такі як статини, або ліки, які зменшують згортання крові - кислота ацетилсаліцилова [1].

За останні кілька десятиліть лікування атеросклеротичних серцево-судинних захворювань в основному здійснювалося за допомогою стратегії зниження ЛПНЩ, а лікування, спрямоване на інші фактори ризику атеросклерозу, такі як гіпертонія, куріння, діабет і ожиріння, значно знизило смертність від серцево-судинних захворювань. Однак загальна користь від впливу на ці фактори ризику залишилася на місці, і відкриття нових терапевтичних цілей для лікування атеросклерозу залишається проблемою [2].

Для лікування атеросклерозу застосовують препарат Корвітин, який містить кверцетин - природний біофлавоноїд із вираженими антиоксидантними та протизапальними властивостями. Недоліком препарату є необхідність ін'єкційного введення, що знижує зручність застосування та потребує участі медичного персоналу. Крім того, він доступний лише у формі розчину, що унеможлиблює його використання у вигляді таблеток, які є зручнішими для пацієнтів.

Існують способи отримання кверцетину, але вони містять ряд певних недоліків, наприклад:

Способи виготовлення та використання композицій, що містять флавоноїди, їх недоліком є те, що вони підходять для мікроіонізованих та водорозчинних форм флавоноїдів [3].

Система доставки ліків з кверцетином на основі органічного каркасного матеріалу з сульфіді міді та металу. Даний винахід розкриває систему завантаження лікарського засобу кверцетином, але є надто складним у виробництві [4].

Композиції та методи лікування, запобігання або усунення стану та розладів, пов'язаних з віком. Недоліком цього винаходу є наявність використання фосфоліпідів у вигляді носія, що є дуже складним у виробництві [5].

Багатофазний, багатокомпартментний, капсульний апарат для доставки та методів його використання. Суть цього винаходу передбачає використання одного або кількох інгредієнтів у багатокамерній капсулі, які можна комбінувати, що викликає труднощі у виробництві [6].

У корисній моделі активним фармацевтичним інгредієнтом є кверцетин, який належить до IV класу за біофармацевтичною класифікацією, що свідчить про його низьку розчинність у воді.

Введення кверцетину у формі твердої дисперсії є доцільним, оскільки це сприяє покращенню його розчинності у воді та, відповідно, біодоступності.

Таким чином, пропонується спосіб отримання твердої дисперсії кверцетину з полівінілпіролідом K30, що містить речовини синтетичного походження:

Як активний фармацевтичний інгредієнт було вибрано кверцетин (CAS: 117-39-5, ЕС: 204-187-1). Завдяки наявності багатьох фенольних гідроксигруп він проявляє антиоксидантну, ангіопротекторну, протизапальну та капілярозміцнювальну дію. Має низьку водорозчинність, що обмежує біодоступність, тому слід використовувати у вигляді твердої дисперсії.

Як органічний розчинник для кверцетину використовували спирт етиловий 96 % (CAS: 64-17-5, ЕС: 200-578-6). Це забезпечує повне розчинення АФІ та його перехід в аморфну форму, що сприяє формуванню однорідної суміші з полімером.

Як полімерний носій використовували полівінілпіролідон К-30 (ПВП К-30) (CAS: 9003-39-8, ЕС: 618-391-7), який сприяє стабілізації аморфної форми кверцетину, покращує його розчинність та рівномірний розподіл у дисперсії.

Як середовище для диспергування ПВП К-30 використовували воду очищену (CAS: 7732-18-5, ЕС: 231-791-2). Це застосовується для полегшеного змішування компонентів та утворення гранул при використанні гранулятора.

Як дезінтегрант було використано мікрокристалічну целюлозу-102 (CAS: 9004-34-6, ЕС: 232-674-9). Це сприяє швидкому руйнуванню твердої форми після потрапляння у вологе середовище, забезпечуючи швидке вивільнення активного інгредієнта, покращує сипкість матеріалу та фізичну стабільність аморфних форм в твердих дисперсіях, особливо при спільному використанні з полівінілпіролідом К-30, фіксує нестійку аморфну форму активу, що запобігає перекристалізації.

Як антифраційну допоміжну речовину було використано колоїдний діоксид кремнію (аеросил) (CAS: 112945-52-5, ЕС: 231-545-4). Він покращує сипкість та однорідність порошкових сумішей, знижує внутрішнє тертя й попереджає агрегацію частинок, запобігає фракціонуванню сумішей у процесі технологічних операцій та сприяє рівномірному розподілу активних інгредієнтів у таблетованій масі, підвищує фізичну стабільність аморфних форм, особливо при комбінуванні з полімерними носіями.

Згідно з корисною моделлю, поставлена задача вирішується таким чином, що при створенні твердої дисперсії наважку кверцетину змішували зі спиртом етиловим 96 % (фаза А). Окремо полівінілпіролідон К-30 диспергували у воді очищеній підігрітої до 40 °С (фаза В) при 350 об/хв протягом 30 хв. Після повного набухання ПВП К-30 фазу В поступово вводили у фазу А при швидкості якірної мішалки 350 об/хв і перемішували протягом 10 хв. Висушували до залишкової вологості 19 % та додавали мікрокристалічну целюлозу-102 при постійному перемішуванні до отримання однорідної маси у лабораторному змішувачі 20 хв при 350 об/хв. Після завершення перемішування отримували гранули за допомогою лабораторного гранулятора шляхом продавлювання крізь сито з діаметром 1,0 мм. Висушували в сушильній шафі за температури 40 °С при вакуумуванні до глибини вакууму -1 бар. Після висихання зразок подрібнювали та калібрували та опудрювали аеросилом.

Технологія за корисною моделлю враховує всі технологічні аспекти виробництва.

Співвідношення компонентів отриманої суміші, г:

кверцетин	1,0-3,0
спирт етиловий 96 %	5,0-15,0
полівінілпіролідон К-30	1,0-3,0
вода очищена	5,0-15,0
мікрокристалічна целюлоза-102	1,0-5,0
аеросил	0,1-1,0.

Оптимальний якісний та кількісний склад активної та допоміжних речовин визначений експериментально і дозволяє одержати тверду дисперсію кверцетину у вигляді гранул із високими показниками якості та цільовими біофармацевтичними властивостями

Спосіб виробництва передбачає використання гранулятора з лопатевою мішалкою та паровою оболонкою, а також сушильної шафи з вакуумуванням до глибини вакууму -1 бар. Пероральна форма введення робить цей підхід зручним і універсальним для створення твердих лікарських форм.

Приклад 1

кверцетин	2,0 г
спирт етиловий 96 %	10,0 г
полівінілпіролідон К-30	2,0 г
вода очищена	10,0 г
мікрокристалічна целюлоза-102	2,0 г
аеросил	0,4 г

Згідно з корисною моделлю, поставлена задача вирішується таким чином, що при створенні твердої дисперсії наважку кверцетину 2,0 г змішували зі спиртом етиловим 96 % (фаза А). Окремо 2,0 г полівінілпіролідону К-30 диспергували у 10,0 г воді, очищеній, підігрітій до 40 °С (фаза В) при 350 об/хв протягом 30 хв. Після повного набухання ПВП К-30 фазу В поступово вводили у фазу А при швидкості якірної мішалки 350 об/хв і перемішували протягом 10 хв. Висушували до залишкової вологості 19 % та додавали 2,0 г мікрокристалічної целюлози-102 при постійному перемішуванні до отримання однорідної маси у лабораторному змішувачі 20 хв при 350 об/хв. Після завершення перемішування отримували гранули за допомогою лабораторного гранулятора шляхом продавлювання крізь сито з діаметром 1,0 мм. Висушували в сушильній шафі при температурі 40 °С. Після висихання зразок подрібнювали, калібрували.

Приклад 2

Для оцінки гіполіпемічної дії у сироватці крові тварин визначали вміст загального холестерину (ХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та тригліцеридів (ТГ) за допомогою діагностичних наборів ТОВ НВП "Філісіт-Діагностика", Україна. Дослідження було проведено на білих нелінійних щурах-самцях масою 220-240 г. Досліджувані субстанції вводили профілактично протягом 2 тижнів до ін'єкції твіну-80. Евтаназію тварин проводили через 8 год. після ведення твіну-80 під інгаляційним наркозом.

В дослідженні проведено 3 серії фармакологічного скринінгу.

В І серії дослідження експериментальна модель гіперліпідемії, викликана введенням твіну-80, у тварин групи КП характеризувалася достовірною гіпертригліцеридемією - вміст ТГ підвищувався на 97 % та збільшенням ХС ЛПНЩ на 63,7 %, внаслідок чого відбувалося підвищення вмісту загального ХС на 33 %, що засвідчило відтворюваність модельної патології (таблиця). Рівень ХС ЛПВЩ, що здійснюють зворотний транспорт холестерину до печінки, залишався майже на рівні ІК, оскільки в експерименті застосовували одноразове введення детергенту, який стимулює синтез ліпідів у печінці та мобілізацію триацилгліцеридів з жирових депо. ТД брали у співвідношенні 1:1 (ТДК1, ТДК2 та ТДК3).

Таблиця

Гіполіпідемічна дія твердих дисперсій кверцетину за умови гострої гіперліпідемії, викликаной
твіном-80, (M±m), n=7

Серія I				
Показник	ТГ, ммоль/л	ХС, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л
Групи тварин				
ІК	0,74±0,04	2,21±0,09	1,10±0,07	0,34±0,08
КП	1,46±0,05*	2,94±0,08*	1,85±0,09*	0,31±0,05
Кверцетин, 50 мг/кг	1,27±0,06**s	2,65±0,08**s	1,56±0,06**s	0,44±0,06
ТДК1, 50 мг/кг	0,96±0,05**kd	2,37±0,05**kd	1,25±0,05**kd	0,46±0,07
ТДК2, 50 мг/кг	0,99±0,07**kd	2,40±0,04**kd	1,31±0,06**kd	0,48±0,07
ТДК3, 50 мг/кг	0,97±0,06**kd	2,39±0,08**kd	1,29±0,07**kd	0,42±0,05
Таблетки "Вазостат", 5 мг/кг	0,85±0,05**kd	2,34±0,06**kd	1,27±0,07**kd	0,46±0,07

Примітки: * - $p < 0,05$ відносно даних ІК; ** - $p < 0,05$ відносно даних КП; k - $p < 0,05$ відносно даних субстанції кверцетину; s - $p < 0,05$ відносно даних таблеток "Вазостат-Здоров'я".

Отже, за отриманими даними, кверцетин проявляв помірну гіпотригліцеридемічну та гіпохолестеринемічну дію. Щодо рівня ХС ЛПВЩ, введення кверцетину показало його незначне підвищення й відсутність статистичної різниці зі значенням КП (табл. 1).

Застосування таблеток "Вазостат-Здоров'я" супроводжувалася суттєвим зниженням ТГ, ХС ЛПНЩ і загального ХС на 41,8, 31,4 і 20,4 %, відповідно, та аналогічним кверцетину, не достовірним зростанням рівня ХС ЛПВЩ, що узгоджується з даними літератури щодо гіполіпідемічної дії симвастатину, яка реалізується шляхом інгібування печінкового ферменту ГМК-КоА-редуктази, завдяки чому обмежується швидкість синтезу холестерину та збільшується рецептор-опосередкований катаболізм ЛПНЩ, відбувається зниження рівня ТГ та помірне підвищення вмісту ХС ЛПВЩ (Owens, Byrnes, Mackman, 2014, pp. 95-98) (табл. 1).

Профілактичне введення ТД кверцетину з колідоном протягом двох тижнів запобігало розвитку дисліпідемії, спричиненої детергентом твін-80, і супроводжувалось достовірними корегуючими змінами усіх досліджуваних показників (таблиця). Виявлено, що за гіпотригліцеридемічною дією ТД кверцетину з колідоном не відрізнялися від таблеток "Вазостат-Здоров'я" і достовірно перевищували ефективність кверцетину

Введення ТД кверцетину з колідоном реєстрували достовірне зниження вмісту ХС ЛПНЩ на 32,4, 29,2, 30,3 %, що відповідало значенню ПП таблеткам "Вазостат", і, було статистично виразнішим порівняно з кверцетином та ТД кверцетину з колідоном. Встановлені зміни можуть свідчити про посилення гіпохолестеринемічної дії кверцетину за умови застосування вказаної основи.

Аналіз отриманих даних свідчить про збільшення біодоступності та можливу пролонгацію дії кверцетину за умови застосування його ТД з колідоном, що підтверджується більш вираженими гіполіпідемічними та антиатерогенними властивостями, які, за даними літератури, пов'язують не тільки зі здатністю запобігати окисному пошкодженню ендотеліальних клітин внаслідок гальмування утворення окисних модифікацій ЛПНЩ, а також зменшувати утворення піністих клітин і сприяти видаленню холестерину з них, що потенційно зупиняє прогресування атеросклерозу. Цей ефект кверцетину зокрема, опосередкований посиленням регуляції переносника холестерину ABCA1 та фактора транскрипції PPAR γ (Papakyriakopoulou et al., 2022; Huwaitetal., 2021).

Приклад 3

Визначення можливої хімічної взаємодії активної та допоміжних речовин поводити за допомогою інфрачервоної спектроскопії з перетворенням Фур'є.

ІЧ-спектр кверцетину підтверджує його поліфункціональну структуру, типову для флавоноїдів. Широка смуга поглинання в діапазоні 3200-3500 cm^{-1} з максимумами при 3392 і 3251 cm^{-1} відповідає валентним коливанням -ОН груп, що вказує на наявність численних гідроксильних фрагментів. Смуга в області 1660 cm^{-1} характерна для коливань карбонільної групи (C=O) у хромоновому кільці, а піки при 1602, 1519 і 1447 cm^{-1} характерні для коливань C=C в ароматичних кільцях. Піки в області 1259-1092 cm^{-1} відповідають коливанням C-O та фенольних груп. Наявність інтенсивних чітко виражених смуг в області нижче 1000 cm^{-1} вказує на впорядковану кристалічну структуру кверцетину. Їх прозорість і множинність є характерними ознаками кристалічної фази речовини (фіг. 1).

Аналіз ІЧ-спектра твердої дисперсії кверцетину з ПВП К-30 підтверджує наявність молекулярних взаємодій між компонентами, насамперед водневих зв'язків між гідроксильними групами кверцетину та карбонільними групами ПВП. Зменшення інтенсивності смуги поглинання в діапазоні 3200-3500 cm^{-1} свідчить про участь -ОН-груп у формуванні водневих зв'язків, а зсув смуги C=O в зоні ~1655 cm^{-1} - про утворення комплексу між компонентами.

Додатково, зміщення, згладжування та інтенсифікація піків у діапазонах 1500-1250 cm^{-1} та <1000 cm^{-1} вказують на втрату кристалічної структури кверцетину та перехід до аморфного стану, що є характерною ознакою евтектичної суміші (фіг. 2).

Отже, тверда дисперсія кверцетину з ПВП К-30 не є новою хімічною сполукою, а являє собою фізичну евтектичну систему, у якій реалізовані міжмолекулярні взаємодії, здатні підвищити розчинність і біодоступність діючої речовини. Таким чином, аморфізація кверцетину у складі дисперсії з ПВП К-30 підвищує його розчинність і біодоступність, що робить цю систему перспективною для створення ефективних лікарських форм.

Таким чином, спосіб отримання твердих дисперсій кверцетину з полівінілпіролідом К-30 за корисною моделлю може здійснюватися в умовах стандартного фармацевтичного виробництва і не потребує додаткового обладнання.

Джерела інформації:

1. Gao C, Huang Q, Liu C, Kwong CHT, Yue L, Wan JB, Lee SMY, Wang R. Treatment of atherosclerosis by macrophage-biomimetic nanoparticles via targeted pharmacotherapy and sequestration of proinflammatory cytokines. *Nat Commun.* 2020. № 11(1):2622. doi: 10.1038/s41467-020-16439-7.

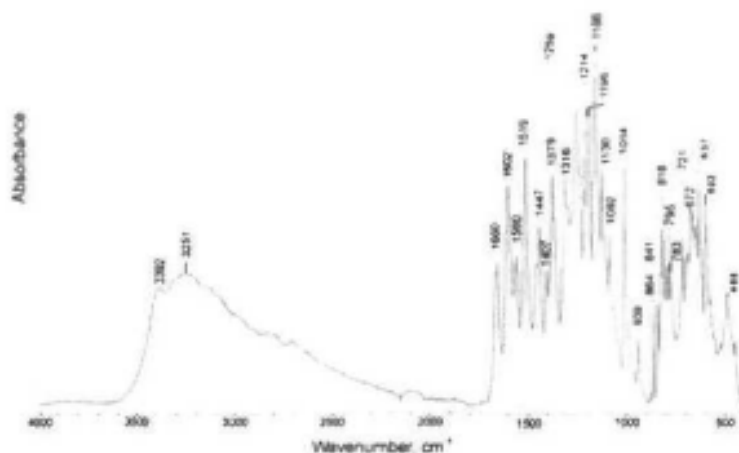
2. Cao H, Zhu Y, Hu G, Zhang Q, Zheng L. Gut microbiome and metabolites, the future direction of diagnosis and treatment of atherosclerosis? *Pharmacol Res.* 2023. № 187:106586. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106586.

3. Methods of making and using compositions comprising flavonoids: pat. 17 / 491,651 US. № 20220202735A1; appl. 01.10.2021; publ. 30.06.2022 [https://patents.google.com/patent/US20220202735A1/en?q=\(solid+dispersion+quercetin\)&oq=solid+dispersion+quercetin](https://patents.google.com/patent/US20220202735A1/en?q=(solid+dispersion+quercetin)&oq=solid+dispersion+quercetin)

4. Quercetin drug delivery system based on copper sulfide-metal organic framework material: pat. 201810475382.1 CN. № 108524935 B; appl. 17.05.2018; publ. 06.11.2020 [https://patents.google.com/patent/CN108524935B/en?q=\(solid+dispersion+quercetin\)&oq=solid+dispersion+quercetin](https://patents.google.com/patent/CN108524935B/en?q=(solid+dispersion+quercetin)&oq=solid+dispersion+quercetin)

5. Compositions and methods for treating, preventing or reversing age associated inflammation and disorders: pat. 16 / 934,826 US. № 011793814B2; appl. 21.07.2020; publ. 24.10.2023 [https://patents.google.com/patent/US11793814B2/en?q=\(quercetin+solid+dispersion\)&oq=+quercetin+solid+dispersion&page=1](https://patents.google.com/patent/US11793814B2/en?q=(quercetin+solid+dispersion)&oq=+quercetin+solid+dispersion&page=1)

6. Multi-phase, multi-compartment, capsular delivery apparatus and methods for using same: pat. 15/005,508 US. № 9539216 B2; appl. 25.01.2016; publ. 10.01.2017 [https://patents.google.com/patent/US9539216B2/en?q=\(quercetin+solid+dispersion\)&oq=+quercetin+solid+dispersion&page=2](https://patents.google.com/patent/US9539216B2/en?q=(quercetin+solid+dispersion)&oq=+quercetin+solid+dispersion&page=2)



Фіг. 1

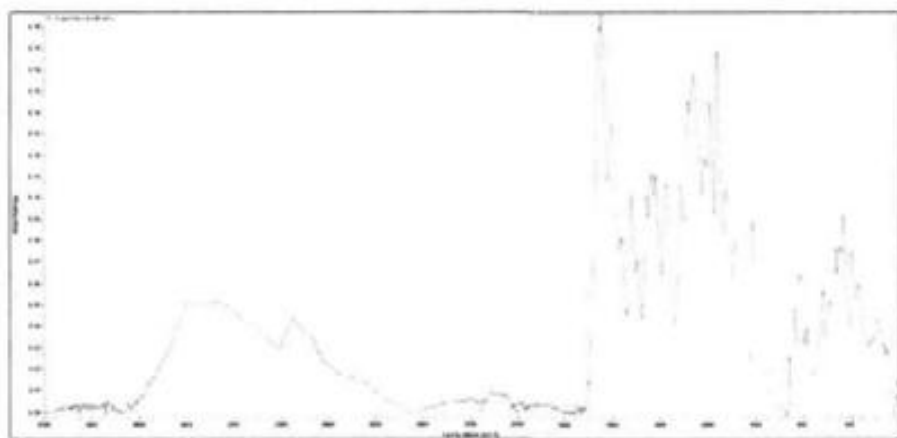


Fig. 2