

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2021-20-3-57-65>

# Обоснование оптимального состава композиций ресвератрола с солюбилизаторами

С.П. Кречетов<sup>1</sup>, М.С. Масленникова<sup>2</sup>, Н.Л. Соловьева<sup>3</sup>, И.И. Краснюк<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)»; Россия, 141701 Долгопрудный, Институтский пер., 9;

<sup>2</sup>ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; Россия, 109240 Москва, Устьинский пр-д, 2/14;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

**Контакты:** Мария Сергеевна Масленникова [sok.mary.serg@gmail.com](mailto:sok.mary.serg@gmail.com)

**Введение.** Увеличение биодоступности малорастворимых фармацевтических субстанций является одной из важных проблем фармацевтической технологии. Ресвератрол – полифенол растительного происхождения, обладающий широким спектром биологического действия. Однако на сегодняшний день отсутствуют лекарственные препараты на основе ресвератрола. Данный полифенол представлен на фармацевтическом рынке только в качестве биологически активного вещества, входящего в состав биологически активных добавок к пище.

**Цель исследования** – выбор оптимального солюбилизатора для увеличения растворимости ресвератрола посредством определения параметров солюбилизации.

**Материалы и методы.** Были изучены спектрофотометрические характеристики ресвератрола при использовании 3 групп солюбилизаторов: полоксамеров, полисорбатов и циклодекстринов. Исследования проводили в 50 мМ солянокислом буфере (pH 1,2) и 50 мМ фосфатном буфере (pH 6,8). Спектрофотометрические измерения проводили на спектрофотометре UV/VIS-3600 (Shimadzu, Япония) в диапазоне длин волн 220–380 нм. Влияние солюбилизаторов на спектрофотометрические характеристики ресвератрола изучали в буферных растворах, содержащих солюбилизатор и ресвератрол в концентрации, существенно меньшей, чем его собственная растворимость в воде. Многократный избыток использованного солюбилизатора обеспечивал нахождение всего ресвератрола в солюбилизированной форме. При определении параметров солюбилизации к заведомому избытку ресвератрола добавляли буферные растворы, содержащие от 2 до 10 мМ солюбилизаторов. Такое количество ресвератрола обеспечивало наличие его осадка во всех экспериментах для определения полноты солюбилизации исследуемого полифенола.

**Результаты.** Исходя из полученных спектрофотометрических характеристик растворов солюбилизаторов с ресвератролом наиболее привлекательными для дальнейшей разработки твердых лекарственных форм для перорального приема выступают полоксамер 407, полисорбат 80 и модифицированный метил-бета-циклодекстрин, обеспечивающие полное растворение исследуемого полифенола при его содержании в композиции с солюбилизатором около 10 %.

**Заключение.** На основании полученных данных о спектрофотометрических характеристиках ресвератрола с использованием солюбилизаторов можно утверждать, что возможно создание препаратов с улучшенной растворимостью исследуемого полифенола. На основе его композиций с полоксамером 407, полисорбатом 80 и модифицированным метил-бета-циклодекстрином при подборе соответствующих вспомогательных веществ могут быть разработаны твердые лекарственные формы для перорального приема.

**Ключевые слова:** ресвератрол, солюбилизация, комплекс включения, мицелла

**Для цитирования:** Кречетов С.П., Масленникова М.С., Соловьева Н.Л., Краснюк И.И. Обоснование оптимального состава композиций ресвератрола с солюбилизаторами. Российский биотерапевтический журнал 2021; 20(3):57–65. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-3-57-65.

## Development of optimal composition formulation of resveratrol and solubilisers

Sergey P. Krechetov<sup>1</sup>, Maria S. Maslennikova<sup>2</sup>, Natalia L. Solovieva<sup>3</sup>, Ivan I. Krasnyuk<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University); 9 Institutskiy per., Dolgoprudny 141701, Russia;

<sup>2</sup>Scientific Research Institute of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14 Ust'inskiy proezd, Moscow 109240, Russia;

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

**Contacts:** Maria Sergeevna Maslennikova [sok.mary.serg@gmail.com](mailto:sok.mary.serg@gmail.com)

**Introduction.** Increasing of poorly soluble pharmaceutical substances bioavailability is one of important problems of pharmaceutical technology. Resveratrol is a plant origin polyphenol with a broad spectrum of biological effects. However, due to poor solubility and, as a result, low bioavailability, it is not promising for the development of oral drugs. Thus, today resveratrol is presented only as a biologically active substance that is component of biologically active food supplements.

**The objective** of the research is selection of the optimal solubilizer to increase the solubility of resveratrol by determining the solubilization parameters.

**Materials and methods.** The spectrophotometric characteristics of resveratrol were studied using three groups of solubilizers: poloxamers, polysorbates and cyclodextrins. Studies were carried out in 50 mM hydrochloric acid buffer (pH 1.2) and 50 mM phosphate buffer (pH 6.8). Spectrophotometric measurements were carried out on a spectrophotometer UV/VIS-3600 Shimadzu (Japan) in the wavelength range of 220–380 nm. The effect of solubilizers on the spectrophotometric characteristics of resveratrol was determined in buffer solutions containing the solubilizer and resveratrol in significantly less concentration of its own solubility in water. The used multiple excess of the solubilizer ensured the finding of all resveratrol in a solubilized form. During the determining parameters of solubilization, buffer solutions containing from 2 to 10 mM solubilizers were added to the obviously excess of resveratrol. The indicated amount of resveratrol ensured the presence of its precipitate in all experiments to determine the completeness of solubilization of the studied polyphenol.

**Results.** Based on the obtained spectrophotometric characteristics of solubilizers solutions with resveratrol, the most effective for the further development of solid dosage forms for oral administration are poloxamer 407, polysorbate 80 and modified methyl-beta-cyclodextrin, which ensure complete dissolution of resveratrol when its content in the composition with a solubilizer is about 10 %.

**Conclusion.** Based on the data obtained on the spectrophotometric characteristics of resveratrol using solubilizers, it can be argued that it is possible to create drugs with improved solubility of the studied polyphenol. On the basis of its compositions with poloxamer 407, polysorbate 80 and modified methyl-beta-cyclodextrin, with the selection of appropriate excipients, solid dosage forms for oral intake can be developed.

**Key words:** resveratrol, solubilization, inclusion complex, micelle

**For citation:** Krechetov S.P., Maslennikova M.S., Solovieva N.L., Krasnyuk I.I. Development of optimal composition formulation of resveratrol and solubilisers. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2021;20(3):57–65. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-3-57-65.

## Введение

Ресвератрол (3,5,4'-тригидроксистерилбен) — фитоалексин, который оказывает гиполипидемическое, противоопухолевое, противовоспалительное, антиоксидантное действие и рассматривается как перспективное действующее вещество для создания лекарственных препаратов [1]. Из существующих цис- и транс-изомеров исследуемого биологически активного вещества транс-изомер обладает большей биологической активностью [2]. Однако ресвератрол малорастворим в воде, в связи с чем его биодоступность при пероральном применении ограничена [3]. Поэтому на сегодняшний день на фармацевтическом рынке отсутствуют лекарственные препараты с ресвератролом, он представлен только в составе биологически активных добавок к пище.

Эффективным способом повышения биодоступности плохо растворимых фармацевтических субстанций является использование солюбилизаторов в составе лекарственных препаратов [4]. Известны

работы, в которых демонстрируется повышение пероральной биодоступности ресвератрола в присутствии солюбилизаторов [5–7], а также более высокая биологическая активность его композиций с солюбилизаторами по сравнению с чистым ресвератролом в экспериментах по исследованию антиоксидантной и противоопухолевой активности этого вещества *in vitro* [8, 9] и *in vivo* [10, 11]. Однако указанные исследования не содержат сведений о полноте солюбилизации данного полифенола при растворении используемых композиций. Такая информация необходима для выбора оптимального соотношения ресвератрол—солюбилизатор при разработке лекарственного препарата.

**Цель** — исследовать параметры солюбилизации ресвератрола с поллоксамерами и полисорбатами, являющимися неионогенными поверхностно-активными веществами (ПАВ), и циклодекстринами (ЦД), способными к образованию комплексов включения, для дальнейшего выбора наиболее эффективного для растворения солюбилизатора.

## Материалы и методы

В работе использовали транс-ресвератрол (RSV) resVida® (DSM Nutritional, Швейцария), содержащий не менее 99 % действующего вещества и соответствующий требованиям к фармацевтическим субстанциям, используемым в лекарственных препаратах. В качестве солюбилизаторов использовали полоксамеры Kolliphor 188 (P188) и 407 (P407) от BASF (Германия); полисорбаты Tween 20 (T20), 40 (T40) и 80 (T80) от Sigma-Aldrich (США); ЦД: альфа-ЦД ( $\alpha$ -CD), бета-ЦД ( $\beta$ -CD), гамма-ЦД ( $\gamma$ -CD), гидроксипропил-альфа-ЦД (HP- $\alpha$ -CD) от Ashland Industries Europe GmbH (Швейцария), гидроксипропил-гамма-ЦД (HP- $\gamma$ -CD), метил-бета-ЦД (M- $\beta$ -CD) от Wacker Chemie AG (Германия), сукцинил-альфа-ЦД (S- $\alpha$ -CD) от Sigma-Aldrich (США). Реактивы, применявшиеся для приготовления буферных растворов, имели квалификацию «химически чистый» и были получены от «Кемикал Лайн» (Россия). В работе использовали 50 мМ солянокислый буфер с pH 1,2 и 50 мМ фосфатный буфер с pH 6,8. Для приготовления растворов использовали воду, очищенную по ФС.2.2.0020.15, полученную на установке обратного осмоса УВОИ-1812С6 («НПК Медиана-Фильтр», Россия).

Влияние солюбилизаторов на спектрофотометрические характеристики RSV изучали в буферных растворах, содержащих 1 мМ солюбилизатора и исследуемого полифенола в концентрации 0,025 мМ – существенно меньшей, чем его собственная растворимость в воде [3]. Многократный избыток использованного солюбилизатора обеспечивал нахождение всего RSV в солюбилизированной форме. Снятие спектров поглощения производили после инкубации приготовленных растворов в течение 1 ч при температуре 24 °С в темноте. Спектрофотометрические измерения проводили на спектрофотометре UV/VIS-3600 (Shimadzu, Япония) в диапазоне длин волн от 220 до 380 нм, при спектральной ширине щели 2 нм и температуре 24 °С.

При определении параметров солюбилизации к 10 мг RSV, находящегося в круглодонных герметично закрывающихся стеклянных пробирках объемом 5 мл, добавляли по 1,5 мл буферных растворов, содержащих от 2 до 10 мМ солюбилизаторов. Указанное количество RSV обеспечивало наличие его осадка во всех экспериментах. Образцы инкубировали в темноте при температуре 37 °С и встряхивании с частотой 180 об/мин на встряхивателе KS 3000 i control (IKA, Германия) в течение 24 ч. После инкубации стеклянные пробирки помещали в прогретые до температуры 37 °С центрифужные пробирки и центрифугировали в течение 5 мин при 200 g на центрифуге LMC-3000 (Biosan, Латвия). По окончании центрифугирования из пробирок отбирали супернатант, разводили его фосфатным и солянокислым буферами до оптической плотности менее 4 Б в максимуме

поглощения RSV и проводили спектрофотометрические измерения с использованием в качестве образцов сравнения растворов солюбилизаторов, разведенных буфером до концентрации, как в образце с исследуемым полифенолом.

Статистическую обработку экспериментальных данных выполняли с использованием программы Microsoft Excel. Приводимые экспериментальные данные представляют собой среднее по результатам 3 независимых измерений или представлены как среднее значение  $\pm$  ошибка среднего.

## Результаты

Оптимальный состав композиции с солюбилизатором определяется молярным коэффициентом солюбилизации ( $K_{mc}$ ):

$$K_{mc} = \frac{[L]_c}{C_c} \quad (1),$$

где  $[L]_c$  – молярная концентрация RSV в солюбилизированной форме при молярной концентрации солюбилизатора  $C_c$  и насыщенной концентрации свободного RSV (его собственная растворимость) в водной фазе. При таком соотношении будет иметь место полная солюбилизация RSV, тогда как при его превышении часть RSV может оставаться в осадке, а при значениях меньше этой величины будет использована не вся возможность солюбилизатора, включаемого в рецептуру.

Кажущаяся концентрация RSV в присутствии солюбилизатора равна сумме концентраций свободной  $[L]$  и солюбилизированной  $[L]_c$  частей RSV в растворе. Принцип аддитивности поглощения света и закон Бугера–Ламберта–Бера позволяют записать выражения для оптической плотности раствора RSV в присутствии солюбилизатора:

$$D = D_L + D_{L_c} = \varepsilon_L \times [L] \times l + \varepsilon_{L_c} \times [L]_c \times l \quad (2),$$

где  $D_L$  и  $D_{L_c}$  – вклад в оптическую плотность раствора свободного RSV и RSV в составе солюбилизатора,  $\varepsilon_L$  и  $\varepsilon_{L_c}$  – молярные коэффициенты поглощения свободного RSV и RSV в составе солюбилизатора,  $l$  – длина оптического пути в кювете спектрофотометра. В случае избытка RSV и его неполного растворения имеет место равенство концентрации RSV в свободной форме его собственной растворимости ( $[L] = [L]_0$ ) вследствие равновесия с твердой (нерастворенной) фазой. С учетом этого уравнение (2) переписывается:

$$\frac{D}{\varepsilon_L \times l} = [L]_0 + \frac{\varepsilon_{L_c}}{\varepsilon_L} \times [L]_c \quad (3),$$

$$\text{откуда с учетом (1)} \quad \frac{D}{\varepsilon_L \times l} = [L]_0 + \frac{\varepsilon_{L_c}}{\varepsilon_L} \times K_{mc} \times C_c \quad (4).$$

При солюбилизации за счет образования комплексов включения LS ( $S$  — молекула комплексообразователя, например ЦД) концентрация RSV в солюбилизированной форме равна концентрации комплексов включения и рассчитывается по формуле [12]:

$$[L]_c = [LS] = \frac{K_k \times [L]_0}{1 + K_k \times [L]_0} \times C_c \quad (5),$$

где  $K_k$  — константа комплексообразования. Исходя из (1) и (5), при солюбилизации с образованием комплексов включения

$$K_{mc} = \frac{K_k \times [L]_0}{1 + K_k \times [L]_0} \quad (6).$$

При использовании в качестве солюбилизатора мицеллообразующего вещества концентрация RSV определяется коэффициентом ее распределения между мицеллярной и водной фазами и вычисляется по формуле [13]:

$$[L]_c = K_m \times [L]_0 \times (C_c - [S]_{ккм}) \quad (7),$$

где  $K_m$  — коэффициент распределения RSV между мицеллярной и водной фазами,  $[S]_{ккм}$  — критическая концентрация мицеллообразования солюбилизатора, а  $(C_c - [S]_{ккм})$  — концентрация мицеллярной фазы. Исходя из (1) и (7), при мицеллярной солюбилизации

$$K_{mc} = K_m \times [L]_0 \times \left(1 - \frac{[S]_{ккм}}{C_c}\right) \quad (8).$$

Поскольку у исследуемых мицеллообразующих солюбилизаторов  $[S]_{ккм} \leq 10^{-4}$  М [8, 9], то при используемых в работе экспериментальных концентрациях этих вспомогательных веществ имеет место соотношение  $C_c \gg [S]_{ккм}$ . Это позволяет переписать формулу (8) в виде:

$$K_{mc} = K_m \times [L]_0 \quad (9).$$

Согласно формулам (6) и (9), в условиях проведенных экспериментов коэффициент молярной солюбилизации  $K_{mc}$  не зависит от концентрации солюбилизатора, что указывает на возможность использования линейного уравнения (4) для обработки экспериментальных данных. Получаемое значение  $K_{mc}$  с учетом уравнения (1) позволяет рассчитать оптимальное содержание ( $\alpha$ ) RSV в композиции с солюбилизатором в весовых процентах:

$$\alpha = \frac{\mu_L \times [L]_c}{\mu_L \times [L]_c + \mu_c \times C_c} \times 100 = \frac{\mu_L}{\mu_L + \mu_c \times K_{mc}} \times 100 \quad (10),$$

где  $\mu_L$  и  $\mu_c$  — молярные массы RSV и солюбилизатора соответственно.

Согласно полученным данным, солюбилизация RSV как при включении в мицеллы, так и при образовании молекулярных комплексов сопровождается значительным снижением поглощения и небольшим сдвигом положения максимума поглощения. Рис. 1 иллюстрирует характерные изменения спектров поглощения RSV, вызываемые разными видами солюбилизаторов (на примере их отдельных представителей), а в табл. 1 и 2 приводятся положения максимумов ( $\lambda_{\text{макс}}$ ) и рассчитанные по экспериментальным данным молярные коэффициенты поглощения для всех исследованных солюбилизаторов. В кислой среде с pH 1,2 (см. рис. 1, а и табл. 1) все исследованные солюбилизаторы вызывают сходные изменения спектра поглощения RSV как по величине снижения поглощения, так и по сдвигу максимума в сторону увеличения длины волны. Однако при близком к нейтральному pH 6,8 (см. рис. 1, б и табл. 2) включение в молекулярные комплексы приводит к более выраженному снижению поглощения RSV, чем при включении в мицеллы. Кроме того, при данном pH имеет место различная направленность сдвига максимума поглощения в солюбилизаторах разных видов. Так, практически для всех неионогенных ПАВ, за исключением высокомолекулярного P407, сохраняется сдвиг в сторону увеличения длины волны, а для всех ЦД сдвиг максимума поглощения исследуемого полифенола происходит в коротковолновую область. Одинаковая с ЦД направленность сдвига максимума поглощения в присутствии P407 может отражать сходство микроокружения ресвератрола в этих солюбилизатах. В частности, из-за большей величины молекул P407 по сравнению с другими использованными неионогенными ПАВ в его мицеллах может иметь место ограничение доступности молекулы RSV для молекул воды, сходное с ограничением в полости молекул ЦД.

Представленные в табл. 1 и 2 молярные коэффициенты поглощения были использованы для обработки данных по солюбилизации RSV в соответствии с уравнением (4). На рис. 2 приведены примеры характерных зависимостей

$$\frac{D}{\varepsilon_L \times l} \text{ от } \frac{\varepsilon_{Lc}}{\varepsilon_L} \times C_c$$

для отдельных представителей разных видов солюбилизаторов, а в табл. 3 — полученные по результатам линейного регрессионного анализа молярные коэффициенты солюбилизации RSV для всех использованных солюбилизаторов. Также в табл. 3 приведены оптимальные составы самодиспергирующихся композиций RSV с солюбилизаторами, рассчитанные по уравнению (10) с использованием полученных значений  $K_{mc}$ .

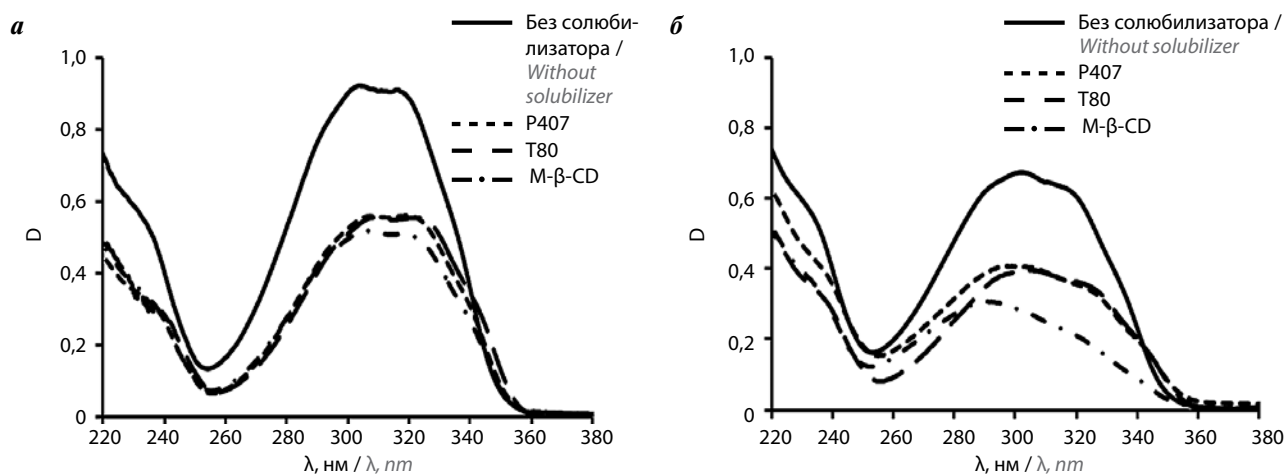


Рис. 1. Спектры поглощения транс-ресвератрола в присутствии солюбилизаторов разных видов (P407, T80, M-β-CD) и без них при pH 1,2 (а) и 6,8 (б)

Fig. 1. Absorption spectra of trans-resveratrol in the presence of different types of solubilizers (P407, T80, M-β-CD) and without them at pH 1.2 (a) and 6.8 (b)

Таблица 1. Спектральные характеристики транс-ресвератрола (RSV) в солянокислом буфере с pH 1,2 в присутствии солюбилизаторов и без них  
Table 1. Spectral characteristics of trans-resveratrol (RSV) in hydrochloric acid buffer pH 1.2 with and without solubilizers

Солюбилизатор Solubilizer	$\lambda_{\text{макс}}$ в присутствии солюбилизатора, нм $\lambda_{\text{max}}$ with solubilizer, nm	Молярный коэффициент поглощения RSV при $\lambda_{\text{макс}}$ , $\text{M}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$ Molar absorption coefficient of RSV at $\lambda_{\text{max}}$ , $\text{M}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$	
		в присутствии солюбилизатора with solubilizer	без солюбилизатора without solubilizer
—	303,8 ± 1,6	—	41 078 ± 323
P188	306,2 ± 3,0	25 642 ± 233	40 826 ± 324
P407	307,0 ± 2,4	24 796 ± 185	40 707 ± 315
T20	308,2 ± 2,2	25 301 ± 262	40 662 ± 332
T40	308,4 ± 2,5	25 137 ± 187	40 603 ± 331
T80	308,8 ± 1,8	24 617 ± 248	40 544 ± 319
α-CD	306,2 ± 1,7	24 157 ± 285	40 826 ± 324
β-CD	305,6 ± 2,8	24 989 ± 217	40 960 ± 335
γ-CD	304,0 ± 3,0	26 980 ± 365	41 034 ± 319
HP-α-CD	305,2 ± 2,0	12 916 ± 192	40 989 ± 329
HP-γ-CD	304,0 ± 2,5	21 988 ± 228	41 034 ± 320
M-β-CD	306,2 ± 2,4	22 939 ± 313	40 826 ± 328
S-α-CD	307,4 ± 2,9	22 849 ± 244	40 677 ± 318

Согласно полученным данным, в кислой среде практически все солюбилизаторы характеризуются несколько меньшими молярными коэффициентами солюбилизации  $K_{\text{мс}}$  RSV по сравнению с нейтральной средой. Исключение составляет HP-α-CD, у которого в кислой среде этот параметр немного выше, чем в нейтральной. Мицеллообразующие солюбилизаторы в основном проявляют более высокую солюбили-

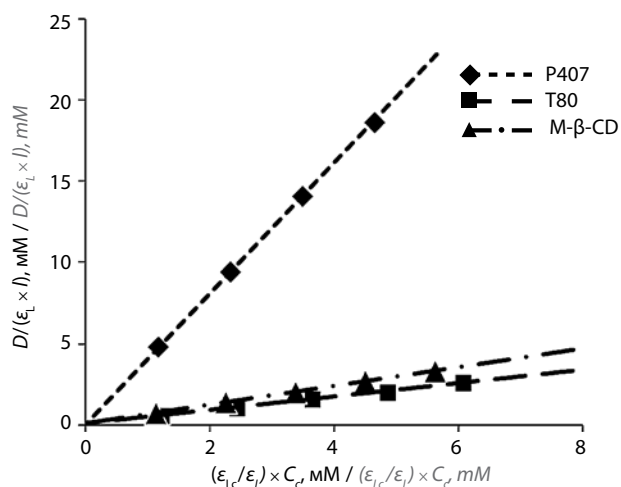
зирующую способность по сравнению с ЦД независимо от pH. При этом обращает на себя внимание очень большое значение  $K_{\text{мс}}$  у полоксамера P407. Немодифицированные ЦД и модифицированный янтарной кислотой S-α-CD обладают низкой способностью солюбилизировать RSV, тогда как модифицированные гидроксипропил- и метил-ЦД характеризуются существенно более высокой солюбилизирующей



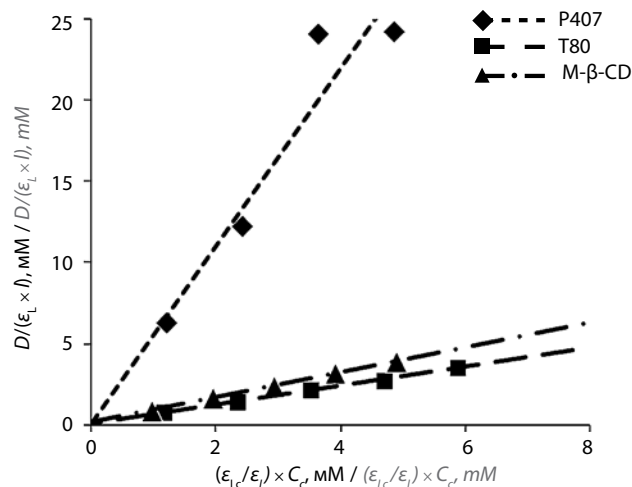
**Таблица 2.** Спектральные характеристики транс-ресвератрола (RSV) в фосфатном буфере с pH 6,8 в присутствии солюбилизаторов и без них  
**Table 2.** Spectral characteristics of trans-resveratrol (RSV) in phosphate buffer pH 6.8 with and without solubilizers

Солюбилизатор Solubilizer	$\lambda_{\text{макс}}$ в присутствии солюбилизатора, нм $\lambda_{\text{max}}$ with solubilizer, nm	Молярный коэффициент поглощения RSV при $\lambda_{\text{макс}}$ , $\text{M}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$ Molar absorption coefficient of RSV at $\lambda_{\text{max}}$ , $\text{M}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$	
		в присутствии солюбилизатора with solubilizer	без солюбилизатора without solubilizer
—	$301,8 \pm 1,7$	—	$30085 \pm 262$
P188	$305,2 \pm 1,6$	$21\,676 \pm 245$	$29\,773 \pm 241$
P407	$299,0 \pm 2,8$	$18\,111 \pm 175$	$29\,817 \pm 239$
T20	$306,6 \pm 2,1$	$18\,883 \pm 253$	$29\,475 \pm 257$
T40	$304,6 \pm 2,6$	$17\,427 \pm 158$	$29\,877 \pm 225$
T80	$304,6 \pm 2,0$	$17\,575 \pm 242$	$29\,877 \pm 248$
$\alpha$ -CD	$292,0 \pm 2,8$	$14\,931 \pm 167$	$28\,317 \pm 266$
$\beta$ -CD	$292,0 \pm 2,9$	$15\,228 \pm 155$	$28\,317 \pm 238$
$\gamma$ -CD	$294,8 \pm 2,9$	$15\,911 \pm 203$	$29\,000 \pm 259$
HP- $\alpha$ -CD	$290,0 \pm 1,6$	$9\,196 \pm 128$	$27\,841 \pm 231$
HP- $\gamma$ -CD	$290,6 \pm 2,7$	$14\,470 \pm 202$	$27\,633 \pm 276$
M- $\beta$ -CD	$290,6 \pm 2,8$	$13\,638 \pm 186$	$27\,841 \pm 242$
S- $\alpha$ -CD	$290,0 \pm 2,0$	$13\,653 \pm 122$	$27\,633 \pm 238$

a



б



**Рис. 2.** Солюбилизация транс-ресвератрола солюбилизаторами разных видов при pH 1,2 (а) и 6,8 (б). Точки отображают экспериментальные данные, а линии проведены с использованием коэффициентов, полученных в результате линейного регрессионного анализа этих данных  
**Fig. 2.** Solubilization of trans-resveratrol with different types of solubilizers at pH 1.2 (a) and 6.8 (b). Points represent experimental data, and lines are drawn using coefficients obtained from linear regression analysis of these data

способностью. Особо выделяется М-β-CD, у которого значение  $K_{\text{мс}}$  не только самое большое среди ЦД, но и превосходит значения, полученные для всех мицеллообразующих солюбилизаторов, кроме P407.

Переход к имеющему большее практическое значение оптимальному содержанию RSV в самодиспергирующей композиции, которое рассчитывается с использованием полученных значений  $K_{\text{мс}}$ , ставит особо выделяющийся по значению  $K_{\text{мс}}$  P407 на один

**Таблица 3.** Коэффициенты молярной солюбилизации транс-ресвератрола (RSV) при pH желудочного и кишечного отделов желудочно-кишечного тракта и оптимальные составы самодиспергирующих композиций с солюбилизаторами

Table 3. Molar solubilization coefficients of trans-resveratrol (RSV) at pH of the gastric and intestinal gastrointestinal tract and optimal compositions of self-dispersing compositions with solubilizers

Солюбилизатор Solubilizer	Молярная масса солюбилизатора, г/моль Molar mass of the solubilizer, g/mol	Молярный коэффициент солюбилизации ресвератрола Molar solubilization coefficient of resveratrol		Содержание RSV в оптимальной самодиспергирующей композиции, % RSV content in an optimal self-dispersing composition, %	
		pH 1,2	pH 6,8	pH 1,2	pH 6,8
P188	8400	0,35 ± 0,07	0,42 ± 0,08	1,0 ± 0,2	1,1 ± 0,2
P407	12 600	3,98 ± 0,69	5,68 ± 1,02	6,7 ± 1,2	9,3 ± 1,7
T20	1227	0,33 ± 0,04	0,45 ± 0,06	5,8 ± 0,6	7,7 ± 1,0
T40	1277	0,40 ± 0,07	0,57 ± 0,11	6,6 ± 1,1	9,2 ± 1,8
T80	1310	0,42 ± 0,07	0,58 ± 0,11	6,8 ± 1,2	9,2 ± 1,8
α-CD	972	0,08 ± 0,01	0,13 ± 0,01	1,9 ± 0,3	3,0 ± 0,3
β-CD	1135	0,16 ± 0,03	0,23 ± 0,03	3,2 ± 0,6	4,4 ± 0,6
γ-CD	1297	0,08 ± 0,01	0,12 ± 0,02	1,4 ± 0,2	2,1 ± 0,4
HP-α-CD	1185	0,32 ± 0,04	0,22 ± 0,02	5,8 ± 0,7	4,1 ± 0,4
HP-γ-CD	1576	0,15 ± 0,03	0,29 ± 0,04	2,2 ± 0,4	4,0 ± 0,5
M-β-CD	1312	0,58 ± 0,09	0,77 ± 0,11	9,2 ± 1,4	11,9 ± 1,7
S-α-CD	1572	0,10 ± 0,01	0,12 ± 0,01	1,4 ± 0,2	1,7 ± 0,2

**Примечание.** В расчете содержания RSV в самодиспергирующей композиции по уравнению (10) использовалось значение молярной массы 228 г/моль. Молекулярные массы солюбилизаторов приведены в соответствии с данными производителей.

Note. The molar mass value of 228 g/mol was used to calculate the RSV content in the self-dispersing composition according to equation (10). The molecular weights of solubilizers are given in accordance with the manufacturers' data.

уровень с полисорбатами. Одновременно другой полоксамер, P188, оказывается солюбилизатором с самым низким оптимальным содержанием RSV в композиции. Описанное снижение положения полоксамеров в ряду привлекательности солюбилизаторов в значительной степени отражает их большие молекулярные массы. Использование в качестве характеристики солюбилизатора оптимального содержания RSV в самодиспергирующей композиции сохраняет положение ЦД как уступающих мицеллообразующим солюбилизаторам, за исключением M-β-CD. Последний не только сохраняет положение лучшего солюбилизатора RSV среди ЦД, но оказывается лучшим среди всех исследованных солюбилизаторов.

В соответствии с уравнением (4), кроме оценки  $K_{mc}$ , регрессионный анализ результатов экспериментов по солюбилизации позволяет получить значения собственной растворимости RSV при использовавшихся pH, которые соответствуют разным отделам желудочно-кишечного тракта. Усредненные по всем

солюбилизаторам данные дают для pH 1,2 величину  $[L]_0 = 0,13 \pm 0,02$  мМ, а для pH 6,8 –  $[L]_0 = 0,18 \pm 0,03$  мМ.

Приведенные величины подтверждают низкие значения и недостоверный характер различий собственной растворимости RSV при pH желудочного и кишечного отделов желудочно-кишечного тракта, что указывает на целесообразность разработки композиции RSV с солюбилизатором для повышения его биодоступности во всех отделах желудочно-кишечного тракта.

### Обсуждение

С учетом полученных в настоящей работе данных в качестве солюбилизаторов, которые целесообразно использовать в лекарственном препарате для повышения биодоступности RSV, выступают P407, T80 и модифицированный M-β-CD. Высокая температура плавления (253–255 °C) RSV и нестабильность при нагревании [3] делают непривлекательным использование для получения композиций таких методов, как его сплавление с твердыми солюбилизаторами

или растворение при высоких температурах в жидких солюбилизаторах. Поэтому наиболее подходящим методом является растворение RSV и солюбилизатора в интересующем соотношении в общем растворителе с последующим его удалением. В качестве наиболее подходящих растворителей выступают спирты, в которых растворим RSV и легкорастворимы полоксамеры и полисорбаты [14, 15]. Однако в них практически не растворимы немодифицированные ЦД [16], тогда как модифицированные растворимы умеренно [17]. Поэтому в ряду ЦД

последние выступают как технологически наиболее привлекательные для использования в качестве солюбилизаторов RSV.

### Заключение

В целом результаты проведенных исследований указывают на перспективность разработки препаратов с повышенной растворимостью RSV и, как следствие, возможным улучшением его биодоступности на основе композиций с такими солюбилизаторами, как P407, T80 и модифицированный М-β-CD.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Park E.J., Pezzuto J.M. The pharmacology of resveratrol in animals and humans. *Biochim Biophys Acta* 2015;1852(6):1071–113. DOI: 10.1016/j.bbadis.2015.01.014.
2. Pangeni R., Sahni J.K., Ali J. et al. Resveratrol: review on therapeutic potential and recent advances in drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2014;11(8):1285–98. DOI: 10.1517/17425247.2014.919253.
3. Francioso A., Mastromarino P., Masci A. et al. Chemistry, Stability and Bioavailability of Resveratrol. *Med Chem* 2014;10(3):237–45. DOI: 10.2174/15734064113096660053.
4. van Hoogevest P., Liu X., Fahr A. Drug delivery strategies for poorly water-soluble drugs: the industrial perspective. *Expert Opin Drug Deliv* 2011;8(11):1481–500. DOI: 10.1517/17425247.2011.614228.
5. Hao J., Tong T., Jin K. et al. Folic acid-functionalized drug delivery platform of resveratrol based on Pluronic 127/D-α-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate mixed micelles. *Int J Nanomedicine* 2017;12:2279–92. DOI: 10.2147/IJN.S130094.
6. Chang C.W., Wong C.Y., Wu Y.T. et al. Development of a Solid Dispersion System for Improving the Oral Bioavailability of Resveratrol in Rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2017;42(2):239–49. DOI: 10.1007/s13318-016-0339-0.
7. Calvo-Castro L.A., Schiborr C., David F. et al. The Oral Bioavailability of Trans-Resveratrol from a Grapevine-Shoot Extract in Healthy Humans is Significantly Increased by Micellar Solubilization. *Mol Nutr Food Res* 2018;62(9):e1701057. DOI: 10.1002/mnfr.201701057.
8. Summerlin N., Qu Z., Pujara N. et al. Colloidal mesoporous silica nanoparticles enhance the biological activity of resveratrol. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2016;144:1–7. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2016.03.076.
9. Jadhav P., Bothiraja C., Pawar A. Resveratrol-piperine loaded mixed micelles: formulation, characterization, bioavailability, safety and *in vitro* anticancer activity. *RSC Advances* 2016;6(114):112795–805. DOI: 10.1039/C6RA24595A.
10. Berta G.N., Salamone P., Sprio A.E. et al. Chemoprevention of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA)-induced oral carcinogenesis in hamster cheek pouch by topical application of resveratrol complexed with 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin. *Oral Oncol* 2010;46(1):42–8. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2009.10.007.
11. Moyano-Mendez J.R., Fabbrocini G., De Stefano D. et al. Enhanced antioxidant effect of trans-resveratrol: potential of binary systems with polyethylene glycol and cyclodextrin. *Drug Dev Ind Pharm* 2014;40(10):1300–7. DOI: 10.3109/03639045.2013.817416.
12. Yang G., Jain N., Yalkowsky S.H. Combined effect of SLS and (SBE)7M-β-CD on the solubilization of NSC-639829. *Int J Pharm* 2004;269(1):141–8. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2003.09.001.
13. Zhao L., Li P., Yalkowsky S.H. Solubilization of fluasterone. *J Pharm Sci* 1999;88(10):967–9. DOI: 10.1021/js9901413.
14. Solubility enhancement with BASF pharma polymers: Solubilizer compendium. Ed by T. Reintjes. *Lampertheim: BASF*, 2011. 128 p.
15. Knoch H., Ulbrich M.H., Mittag Judith J. et al. Complex Micellization Behavior of the Polysorbates Tween 20 and Tween 80. *Mol Pharm* 2021;18(8):3147–57. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.1c00406.
16. de Miranda J.C., Martins T.E.A., Veiga F., Ferras H.G. Cyclodextrins and ternary complexes: technology to improve solubility of poorly soluble drugs. *Braz J Pharm Sci* 2011;47(4):665–81. DOI: 10.1590/S1984-82502011000400003.
17. Crini G., Fourmentin S., Lichtfouse E. The History of Cyclodextrins. Ser.: Environmental Chemistry for a Sustainable World. Springer, Cham., 2020.



**Вклад авторов**

С.П. Кречетов: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

М.С. Масленникова: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Н.Л. Соловьева: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;

И.И. Краснюк: разработка дизайна исследования.

**Authors contribution**

S.P. Krechetov: research design development, review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, writing the text of the manuscript;

M.S. Maslennikova: review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, writing the text of the manuscript;

N.L. Solovieva: review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

I.I. Krasnyuk: research design development.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

С.П. Кречетов / S.P. Krechetov: <https://orcid.org/0000-0003-2861-6010>

М.С. Масленникова / M.S. Maslennikova: <https://orcid.org/0000-0002-6416-7091>

Н.Л. Соловьева / N.L. Solovieva: <https://orcid.org/0000-0002-0781-7553>

И.И. Краснюк / I.I. Krasnyuk: <https://orcid.org/0000-0002-7242-2988>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (договор № 02.G25.31.0001) в рамках реализации Постановления Правительства РФ от 09.04.2010 № 218.

**Financing.** This work was financially supported by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (contract No 02.G25.31.0001) within the framework of the implementation of the Government Decree of the Russian Federation of 09.04.2010 No 218.

Статья поступила: 13.08.2021. Принята к публикации: 03.09.2021.

Article submitted: 13.08.2021. Accepted for publication: 03.09.2021.