

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2023-22-2-65-73>

Получение и исследование свойств композиций ресвератрола с солюбилизаторами

С.П. Кречетов¹, М.С. Масленникова^{2,3}, А.Ю. Куксин⁴, А.Д. Малинкин², Н.Л. Соловьева³, И.И. Краснюк³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4;

²ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; Россия, 109240 Москва, Устьинский проезд, 2/14;

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

⁴Физтех-школа биологической и медицинской физики ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)»; Россия, 141701 Долгопрудный, Институтский пер., 9

Контакты: Мария Сергеевна Масленникова sok.mary.serg@gmail.com

Введение. Поиск технологии или использование вспомогательных веществ для разработки лекарственных препаратов, содержащих малорастворимые фармацевтические субстанции, – актуальная задача фармации. По биофармацевтической классификационной системе ресвератрол относится к 4-му классу, субстанция малорастворима и обладает низкой проницаемостью. Поэтому одной из приоритетных задач разработки лекарственных препаратов с ресвератролом является повышение его растворимости и, как следствие, увеличение проницаемости. В статье представлены результаты физико-химических исследований композиций ресвератрола с солюбилизаторами (полоксамером 407, полисорбатом 80, метил-бета-циклодекстрином) после растворения в общем растворителе с последующим упариванием.

Цель исследования – получение композиций ресвератрола с солюбилизаторами и вспомогательными веществами с дальнейшим исследованием их свойств для разработки твердых лекарственных форм.

Материалы и методы. Транс-ресвератрол, полоксамер 407, полисорбат 80, метил-бета-циклодекстрин, лимонная и аскорбиновая кислоты, глицерин, метанол; высокоэффективная жидкостная хроматография, дифференциальная сканирующая калориметрия.

Результаты. Проведены физико-химические исследования полученных композиций ресвератрола со вспомогательными веществами: лимонной и аскорбиновой кислотами для всех разработанных образцов, а также глицерином для композиций с твином 80. Исследования стабильности проводили в условиях «ускоренного старения», в результате чего было установлено заметное уменьшение количества ресвератрола (до 80 % от исходного). Проведенные исследования устойчивости ресвератрола в образцах показали, что его содержание практически не меняется на протяжении 2 сут при низких pH, присущих кислотности желудочного сока. А при pH, близких к нейтральным, содержание ресвератрола снижается до 90 % от исходного количества. Полученные результаты указывают на возможность и целесообразность разработки лекарственных препаратов, способствующих всасыванию ресвератрола в желудке.

Заключение. Получены композиции ресвератрола с солюбилизаторами, и обоснован выбор вспомогательных веществ для разработки твердых лекарственных форм. Даны рекомендации по получению твердых лекарственных форм для каждого из разработанных составов, и определены условия хранения.

Ключевые слова: ресвератрол, растворение, солюбилизатор, композиция, твердый раствор

Для цитирования: Кречетов С.П., Масленникова М.С., Куксин А.Ю. и др. Получение и исследование свойств композиций ресвератрола с солюбилизаторами. Российский биотерапевтический журнал 2023;22(2):65–73. DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-2-65-73

Preparation and investigation of properties of resveratrol and solubilizers compositions

Sergey P. Krechetov¹, Maria S. Maslennikova^{2,3}, Aleksey Yu. Kuksin⁴, Aleksey D. Malinkin², Natalia L. Solovieva³, Ivan I. Krasnyuk³

¹V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia;

⁴Akademika Oparina St., Moscow 117997, Russia;

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

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

⁴Phystech School of Biological and Medical Physics of the Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University); 9 Institutskiy Ln., Dolgoprudny 141701, Russia

Contacts: Maria Sergeevna Maslennikova sok.mary.serg@gmail.com

Background. The search for technology or the use of excipients for the development of drugs containing poorly soluble pharmaceutical substances is an urgent task of pharmacy. According to the biopharmaceutical classification system, resveratrol belongs to group 4: the substance has low solubility and low permeability. Therefore, one of the priorities in the development of drugs with resveratrol is to increase its solubility and, as a result, increase its permeability. The article presents the results of physicochemical studies of resveratrol compositions with solubilizers (poloxamer 407, polysorbate 80, methyl-beta-cyclodextrin) after dissolution in a common solvent followed by evaporation.

Aim. Obtaining compositions of resveratrol with solubilizers and auxiliary formations with an exclusive study of their properties for the development of solid dosage forms.

Materials and methods. Trans-resveratrol, poloxamer 407, polysorbate 80, methyl-beta-cyclodextrin, citric and ascorbic acids, glycerin, methanol; high performance liquid chromatography, differential scanning calorimetry.

Results. Physical and chemical studies of the obtained compositions of resveratrol with excipients were carried out. Excipients used: citric and ascorbic acids for all compositions, as well as glycerin for compositions with tween 80. Stability studies were carried out under conditions of "accelerated aging", as a result of which a noticeable decrease in the amount of resveratrol was found (80 % of the original). Studies of the stability of resveratrol have shown that at low pH, inherent in the stomach, its content remains practically unchanged for two days. And at pH close to neutral, the content of resveratrol is reduced to 90 % of the original amount. The obtained results indicate the feasibility of developing drugs that promote the absorption of resveratrol in the stomach and are stored at low temperatures (in the refrigerator).

Conclusion. Compositions of resveratrol with solubilizers were obtained and the choice of excipients for the development of solid dosage forms was substantiated. Recommendations are given for obtaining solid dosage forms for each of the developed formulations and storage conditions are determined.

Keywords: resveratrol, dissolution, solubilizer, composition, solid solution

For citation: Krechetov S.P., Maslennikova M.S., Kuksin A.Yu. et al. Preparation and investigation of properties of resveratrol and solubilizers compositions. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2023;22(2):65–73. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-2-65-73

Введение

Использование солюбилизаторов в составе лекарственных препаратов рассматривается как перспективный способ повышения растворимости и, следовательно, биодоступности фармацевтических субстанций (ФС), плохо растворимых в воде [1]. При этом максимальные скорость растворения и концентрация ФС в растворе достигаются при наличии в лекарственном препарате композиции ФС с солюбилизатором в виде растворов или микродисперсий [2]. Поскольку прямое растворение или диспергирование ФС в солюбилизаторе в обычных условиях оказывается либо невозможным (твердые солюбилизаторы), либо очень длительным (жидкие солюбилизаторы), то для получения композиций применяют технологии, предполагающие совместное расплавление, растворение в общем растворителе или измельчение [3]. Использование растворения в общем растворителе является наиболее привлекательным технологическим подходом, поскольку позволяет в мягких условиях получать композиции в виде рас-

воров ФС в солюбилизаторе, обладающие большей стабильностью и обеспечивающие лучшую растворимость ФС по сравнению с дисперсиями [2, 3].

Проведенные исследования солюбилизации ресвератрола полуксамерами, полисорбатами, циклодекстринами показали, что получаемое исходя из молярного коэффициента солюбилизации оптимальное содержание ресвератрола в композициях с данными солюбилизаторами имеет значения 1–10 % [4]. В данной работе получены композиции ресвератрола с указанными солюбилизаторами с применением технологии, предполагающей растворение в общем растворителе, и оценена возможность использования для стабилизации ресвератрола в композициях органических кислот: лимонной, образующей хелатные соединения с металлами [5], и аскорбиновой, обладающей восстановительной способностью [6].

Цель исследования — получить композиции ресвератрола с солюбилизаторами и вспомогательными веществами с дальнейшим исследованием их свойств для разработки твердых лекарственных форм.

Материалы и методы

Фармацевтическая субстанция с содержанием не менее 99 % транс-ресвератрола resVida была получена от DSM (Швейцария). В работе использовали полоксамер Kolliphor 407 (P407) от BASF (Германия); полисорбат Tween 80 (T80), лимонную и аскорбиновую кислоты, глицерин от Sigma-Aldrich (США); метил-бета-циклодекстрин (CD) от Wacker Chemie AG (Германия). Метанол, а также реактивы, использовавшиеся для приготовления буферных растворов (далее «среда растворения»), имели квалификацию «химически чистый» и были получены от компании «Хемикал Лайн» (Россия). В работе использовали 50 мМ солянокислый буфер с pH 1,2 и 50 мМ фосфатный буфер с pH 6,8. Для приготовления буферных растворов использовали воду очищенную (ФС.2.2.0020.18), полученную на установке обратного осмоса УВОИ-1812С6 («НПК МЕДИАНА-ФИЛЬТР», Россия). Для хроматографии использовали высокоочищенную воду (18 МОм/см), полученную на установке Milli-Q (Millipore, Германия).

При приготовлении композиций ресвератрола с солюбилизаторами входящие в их состав ингредиенты растворяли в метаноле при 40 °С в колбе для упаривания. Масса метанола равнялась суммарной массе ингредиентов, входящих в состав композиций. Затем на ротационном испарителе Hei-VAP Advantage (Heidolph, Германия) с вакуумным насосом PC 3001 VarioPro (Vacuubrand, Германия) из получаемых растворов удаляли растворитель путем упаривания при той же температуре и скорости вращения 60 об/мин постепенно, без закипания, снижая давление до 5 мБар, с последующим выдерживанием при этом давлении в течение 1 ч. Твердые композиции соскабливали со стенок колб, измельчали, растирая в фарфоровой ступке, и просеивали через сито с отверстиями диаметром 3 мм. После этого композиции выдерживали в течение 2 ч при вакууме менее 0,5 мБар, создаваемом форвакуумным насосом EVD-6 (Eurovacuum, Нидерланды).

Термическое исследование композиций проводили на дифференциальном сканирующем калориметре ДСК-500 (Самарский ГТУ, Россия), работающем под управлением программного обеспечения «Термоскан». Измерения проводили при нагревании от 30 до 300 °С со скоростью 10 °С/мин с использованием образцов массой 11–15 мг, помещенных в алюминиевые капсулы. Капсулу сравнения оставляли пустой. Измеряли разность температур капсулы с образцом и капсулы сравнения, которая пропорциональна мощности выделения или поглощения тепла, сопровождающего физико-химические превращения в образце.

Исследование растворения композиций проводили с помощью online-системы, состоящей из тес-

тера растворения DT 820 (ERWEKA, Германия) с лопастными мешалками, спектрофотометра UV-1800 (Shimadzu, Япония) и 8-канального насоса IPC (Ismatec, Германия), работающих под управлением программного обеспечения Disso. Net 2.9.0.0. Испытание проводили при температуре $37 \pm 0,5$ °С, объеме среды растворения 500 мл и скорости перемешивания 50 об/мин для композиций с P407 и CD или 100 об/мин для композиций с T80. Навески композиций с ресвератролом вносили в сосуды, заполненные средой растворения, на крышках от чашек Петри диаметром 35 мм, которые размещали на дне сосудов непосредственно перед началом перемешивания. В качестве стандартов использовали растворы ресвератрола с концентрацией 0,03 мг/мл в соответствующих буферах. Отбор проб осуществлялся через фильтры (Poroplast, ERWEKA, Германия) с размером отверстий 20 мкм. Накопление ресвератрола в растворах регистрировали по изменению оптической плотности при длине волны 360 нм, расположенной на краю длинноволнового плеча пика поглощения ресвератрола, из-за очень высокой оптической плотности растворов в максимуме поглощения.

Исследование стабильности ресвератрола в композициях проводили в условиях «ускоренного старения» при повышенной температуре. Образцы композиций в герметично закрытых пробирках помещали в термостатируемый шкаф ED 23 (Binder, Германия) и хранили при температуре $51 \pm 0,3$ °С. Для определения содержания ресвератрола по 25 мг хранящихся композиций при комнатной температуре растворяли в 5 мл воды при перемешивании в течение 15 мин на шейкере OS-10 (BIOSAN, Латвия). Затем полученные растворы сразу разводили в 50 раз и использовали для хроматографического анализа.

Для оценки стабильности ресвератрола в водных растворах композиций брали по 25 мг свежеприготовленных образцов при комнатной температуре, растворяли в 5 мл буферов с разными pH в герметично закрытых пробирках перемешиванием в течение 15 мин на шейкере и затем помещали в темное место. Стабильность чистого ресвератрола в буферах исследовали в растворах с концентрацией 10 мкг/мл. Для определения содержания ресвератрола по 100 мкл растворов отбирали в мерные колбы объемом 5 мл, добавляли воду до метки и полученный раствор сразу использовали для хроматографического анализа.

Хроматографическое определение ресвератрола проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity с диодно-матричным спектрофотометрическим детектором 1260 Infinity DAD и колонкой Poroshell 120 EC—C18, $4,6 \times 50$ мм, 2,7 мкм (Agilent Technologies, США). Применяли изократическое элюирование смесью 0,1 % водного раствора уксусной кислоты и ацетонитрила в соотношении

70:30 при температуре колонки 30 °С, скорости подачи подвижной фазы 0,7 мл/мин, объеме вводимой пробы 2 мкл. Детектирование осуществлялось при длине волны 307 нм. Обработку хроматографических данных проводили с помощью программного обеспечения Agilent ChemStation (Agilent Technologies, США).

Статистическую обработку экспериментальных данных выполняли с использованием программы Microsoft Excel. Приводимые экспериментальные данные представляют собой средние значения по результатам 3 независимых измерений.

Результаты и обсуждение

Устойчивое распределение ФС в солюбилизаторе — важное условие, определяющее возможность использования композиций для создания лекарственного препарата. Если для композиций в виде твердых дисперсий и твердых растворов это требование всегда соблюдается в силу невозможности их расслоения, то для жидких композиций предпочтительным является использование растворов из-за склонности суспензий к расслоению. Поэтому использование в разработках в качестве солюбилизатора жидкого Т80 потребовало проведения предварительной оценки состава композиций, существующих в виде растворов при наличии в них лимонной и аскорбиновой кислот.

Предварительные исследования показали, что использование технологии растворения в общем растворителе позволяет получить раствор лимонной кислоты в Т80 с концентрацией не менее 5 %. При использовании 0,8 и 8 % аскорбиновой кислоты (количества эквимольного 1 и 10 % ресвератрола соответственно) от массы композиции раствор не получается: появляются признаки опалесценции. Однако композиция, содержащая 10 % ресвератрола и по 2,5 % глицерина, аскорбиновой и лимонной кислот, в течение длительного времени сохраняет прозрачность. С учетом описанных предварительных исследований в данной работе были получены композиции, состав которых приведен в табл. 1. В композициях с твердыми солюбилизаторами содержание аскорбиновой кислоты составило 8 и 2,5 %. Первое было выбрано как эквимольное 10 % ресвератрола, а второе — как равное выбранному из предварительных исследований с Т80.

Полученные композиции имели внешний вид (физическое состояние), соответствующий входящему в их состав солюбилизатору (табл. 2). Присутствие аскорбиновой кислоты в количестве 2,5 % сопровождалось получением неокрашенных композиций, тогда как все остальные композиции имели слабый, в большинстве случаев коричневатый, оттенок, что

Таблица 1. Составы исследовавшихся композиций ресвератрола (I) с солюбилизаторами

Table 1. Compositions of the studied compositions of resveratrol (I) with solubilizers

Композиция Composition	Содержание в композиции, % Content in composition, %						
	I	P407	T80	CD	CA	AA	Глицерин Glycerin
I + P407	10	90	—	—	—	—	—
I + P407 + CA	10	85	—	—	5	—	—
I + P407 + 2,5 % AA	10	87,5	—	—	—	2,5	—
I + P407 + 8 % AA	10	82	—	—	—	8	—
I + T80	10	—	90	—	—	—	—
I + T80 + CA	10	—	85	—	5	—	—
I + T80 + CA + AA	10	—	82,5	—	2,5	2,5	2,5
I + CD	10	—	—	90	—	—	—
I + CD + CA	10	—	—	85	5	—	—
I + CD + 2,5 % AA	10	—	—	87,5	—	2,5	—
I + CD + 8 % AA	10	—	—	82	—	8	—

Примечание. Здесь, в табл. 2 и на рис. 1–4: P407 — полоксамер 407; T80 — полисорбат 80; CA — лимонная кислота; AA — аскорбиновая кислота; CD — метил-бета-циклодекстрин.

Note. Here, in table 2 and on fig. 1–4: P407 — poloxamer 407; T80 — polysorbate 80; CA — citric acid; AA — ascorbic acid; CD — methyl beta cyclodextrin.

Таблица 2. Свойства исследованных композиций ресвератрола (I) с солюбилизаторами

Table 2. Properties of the studied compositions of resveratrol (I) with solubilizers

Композиция Composition	Внешний вид Appearance	Цвет Color	pH 1 % водного раствора при 22 °C pH 1 % aqueous solution at 22 °C	Температура плавления по ДСК, °C Melting point by DSC, °C
I + P407	Порошок аморфного вещества Amorphous substance powder	С коричневатым оттенком With a brownish tinge	6,2	53
I + P407 + CA		С желтоватым оттенком With a yellowish tinge	3,0	51
I + P407 + 2,5 % AA		Белый White	3,4	51
I + P407 + 8 % AA		С сероватым оттенком With a grayish tinge	3,2	50
I + T80	Прозрачная вязкая жидкость Transparent viscous liquid	Светло-коричневая Light brown	6,2	—
I + T80 + CA		С коричневатым оттенком With a brownish tinge	3,0	—
I + T80 + CA + AA		Бесцветная Colorless	3,1	—
I + CD	Порошок карамелеподобного вещества Caramel-like substance powder	С желтоватым оттенком With a yellowish tinge	5,1	246
I + CD + CA		С розоватым оттенком With a pinkish tinge	3,1	236
I + CD + 2,5 % AA		Белый White	3,5	244
I + CD + 8 % AA		С коричневатым оттенком With a brownish tinge	3,3	252

Примечание. ДСК — дифференциальная сканирующая калориметрия.

Note. DSC — differential scanning calorimetry.

может отражать какие-то химические превращения исходных практически неокрашенных ингредиентов. Таким образом, наличие в композициях аскорбиновой кислоты в качестве восстановителя приводит к отсутствию явных признаков химических превращений компонентов композиций и улучшению органолептических показателей продукта (получение белого цвета). Однако высокое содержание этого ингредиента может приводить к усилению химических превращений в композициях. Присутствие в составе композиций органических кислот обусловило низкие значения pH соответствующих водных растворов, тогда как при отсутствии используемых в работе стабилизирующих добавок pH растворов был близок к нейтральному.

Исследование с использованием дифференциальной сканирующей калориметрии твердых композиций ресвератрола с P407 и CD выявило отсутствие пиков плавления ресвератрола и органических кислот (рис. 1), что является признаком образования композиций в виде твердых растворов данных соединений

в солюбилизаторе. При этом пики плавления солюбилизаторов сохранились, однако их вид и положение в присутствии дополнительных ингредиентов несколько изменились. Соответствующие значения температур в максимумах этих пиков приведены в табл. 2 в качестве температур плавления композиций.

Исследования растворения полученных композиций в воде при pH, соответствующих различным отделам желудочно-кишечного тракта, показали, что в обоих случаях наблюдается быстрое и полное растворение 50 мг композиции в 500 мл воды, что дает расчетную концентрацию ресвератрола в растворе 0,1 мг/мл (0,44 мМ) (рис. 2). Указанная концентрация не менее чем в 2 раза превышает известную по данным литературы растворимость ресвератрола (менее 0,05 мг/мл или 0,22 мМ) в воде [4, 7]. На рис. 2 полученный результат отражает более высокое расположение кривых изменения оптической плотности в пробах с композициями по сравнению с образцами, содержащими такое же количество чистого ресвератрола, который полностью не растворяется и обнаруживается

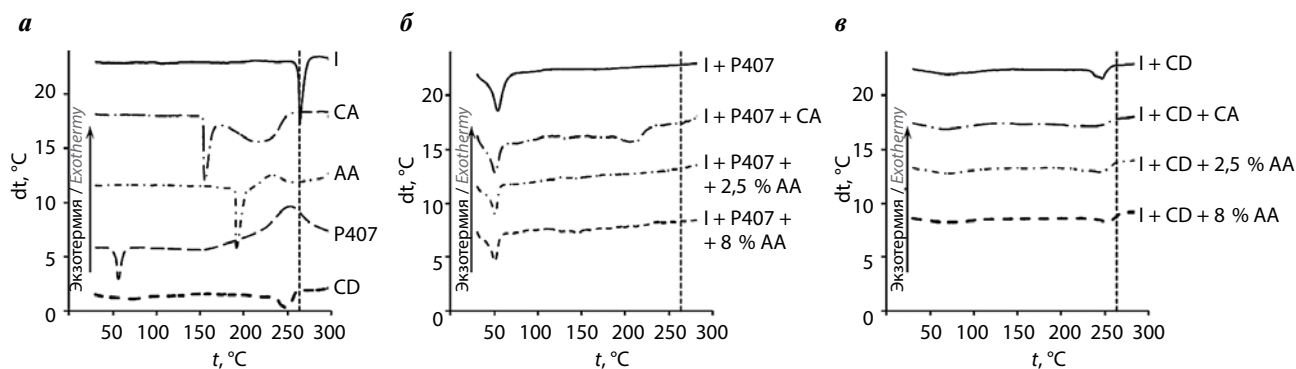


Рис. 1. Кривые дифференциальной сканирующей калориметрии композиций ресвератрола (I) с твердыми солюбилизаторами и входящих в их состав ингредиентов: а – ингредиенты композиций; б – композиции с P407; в – композиции с CD. Вертикальная пунктирная линия соответствует положению пика плавления ресвератрола (264 °C)

Fig. 1. Differential scanning calorimetry curves of compositions of resveratrol (I) with solid solubilizers and their constituent ingredients: a – composition ingredients, b – compositions with P407, c – compositions from the CD. The vertical dotted line corresponds to the position of the melting peak of resveratrol (264 °C)

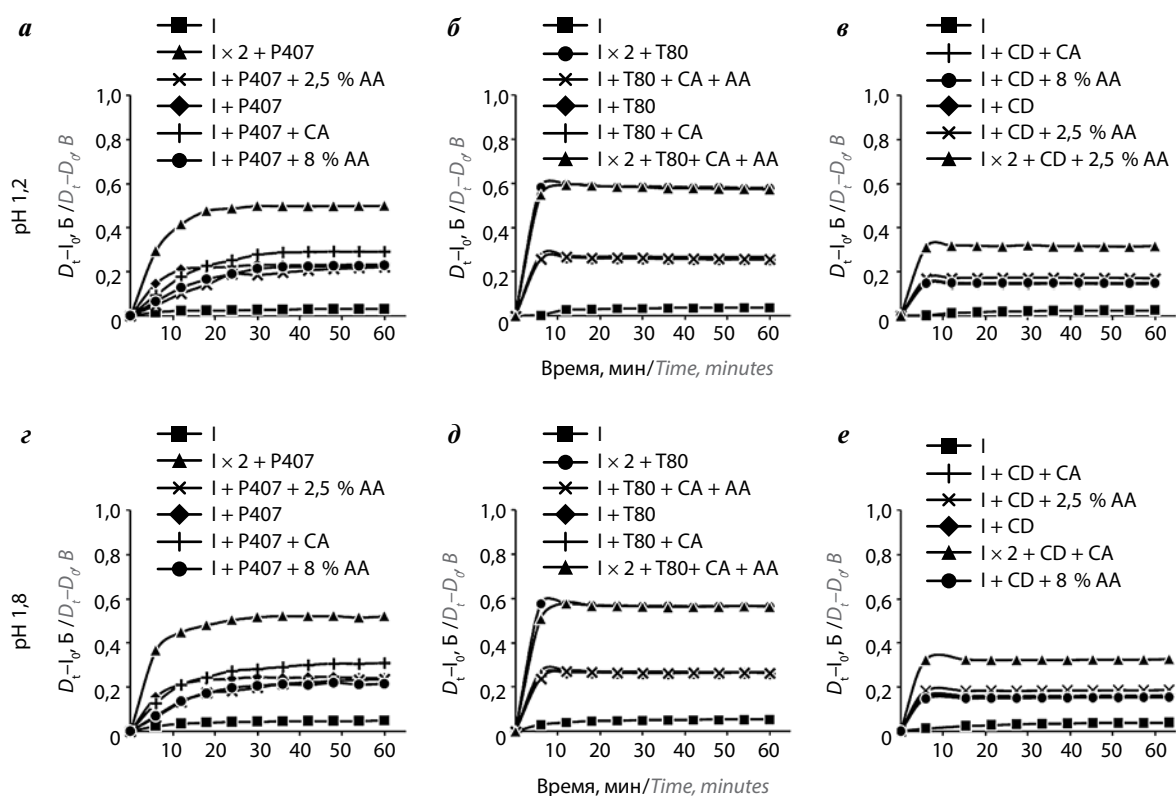


Рис. 2. Кинетика растворения ресвератрола (I) и его композиций с солюбилизаторами при pH в разных отделах желудочно-кишечного тракта: а, г – композиции с P407; б, д – композиции с T80; в, е – композиции с CD. На оси ординат отражен прирост оптической плотности растворов композиций при 360 нм. I x 2 – пробы с удвоенным количеством композиций (дополнительные пояснения в тексте)

Fig. 2. Kinetics of dissolution of resveratrol (I) and its compositions with solubilizers at pH of different parts of the gastrointestinal tract: a, g – compositions with P407; б, д – compositions with T80; в, е – compositions from the CD. The Y-axis shows the increase in the optical density of solutions of the compositions at 360 nm. I x 2 is used for samples with twice the number of compositions (additional explanations in the text)

в виде осадка в соответствующих стаканах тестера растворения. Увеличение в 2 раза растворяемых количеств композиций также сопровождается их полным растворением, что характеризуется в 2 раза более высокими значениями оптических плотностей и отражает, соответственно, большее содержание ресве-

ратрола в растворе (см. рис. 2). Полученный результат позволяет утверждать, что ограничение на переход ресвератрола в растворенную в воде форму при использовании полученных композиций будет определяться растворимостью солюбилизатора в воде, и в условиях полного растворения солюбилизатора

всегда будет иметь место полное растворение ресвератрола.

Кинетика растворения композиций показывает, что по выходу кривых растворения на плато в случае T80 и CD растворение композиций происходит быстро и завершается в течение 5 мин. Растворение композиций с P407 происходит существенно медленнее и практически полностью завершается через 30–45 мин.

Одинаковый состав среды растворения в пробах с чистым ресвератролом и контрольных образцах позволил по измеряемым оптическим плотностям сделать расчет концентраций ресвератрола в указанных пробах в конце инкубации (60 мин). Эта концентрация составила $0,036 \pm 0,004$ мг/мл ($0,16 \pm 0,02$ мМ) для pH 1,2 и $0,038 \pm 0,005$ мг/мл ($0,17 \pm 0,02$) — для pH 6,8, что близко к полученным ранее значениям насыщенных концентраций [4].

Оценка стабильности полученных композиций в условиях «ускоренного старения» при 51 °C показала (рис. 3), что начиная с 6-х суток (для композиций с P407 и T80) и 12-х суток (для композиций с CD) в них наблюдается заметное уменьшение определяемого количества ресвератрола, которое к 24-м суткам достигает 80 % от исходного. С учетом приведенных в ОФС.1.1.0009.18 [8] формул пересчета и рекомендуемых для использования в них констант полученное отсутствие заметных изменений в течение 6–12 сут при «ускоренном старении» соответствует не более 190 сут срока годности при 21 °C (естественное хранение лекарственных препаратов в условиях умеренного климата), а срок годности в 2 года может быть обеспечен при хранении при температуре не выше 6 °C. Таким образом, согласно полученным данным, для хранения композиций ресвератрола с солюбилизаторами и лекарственных препаратов на их основе

должен применяться режим с пониженной температурой, который может быть соблюден при хранении в холодильнике.

Влияние добавления предполагаемых стабилизаторов на устойчивость ресвератрола в композициях в процессе хранения оказалось невыраженным. Все композиции сразу после приготовления не имели цвета, или цвет был характерен для входящих в их состав компонентов. Однако в процессе хранения все образцы приобрели заметный коричневый цвет. Композиции ресвератрола с P407 и T80 без добавления стабилизирующих добавок приобрели наиболее интенсивный коричневый цвет. При этом отсутствие стабилизирующих добавок в композиции ресвератрола с CD таким отличием не сопровождалось. Между композициями с лимонной или аскорбиновой кислотами и без них в промежуточные сроки в конце эксперимента (24-е сутки) определяемое содержание ресвератрола в данных пробах значимо не отличалось. Но наименьшая интенсивность цвета была отмечена у композиций с 2,5 % аскорбиновой кислоты. Таким образом, эксперимент с «ускоренным старением» подтвердил то, что наличие определенного количества аскорбиновой кислоты способствует подавлению процессов, приводящих к приобретению цвета композициями ресвератрола с солюбилизаторами, и ее целесообразно использовать для поддержания показателей качества этих композиций.

Исследования устойчивости ресвератрола в водных растворах композиций (рис. 4) дали следующие результаты: при низких pH, присущих желудочной среде, независимо от состава композиции его содержание в растворе практически не меняется в течение более чем 2 сут. А в водных растворах с кислотностью, близкой к нейтральной (т.е. аналогично среде кишечного сока), устойчивость ресвератрола хуже. Особенно

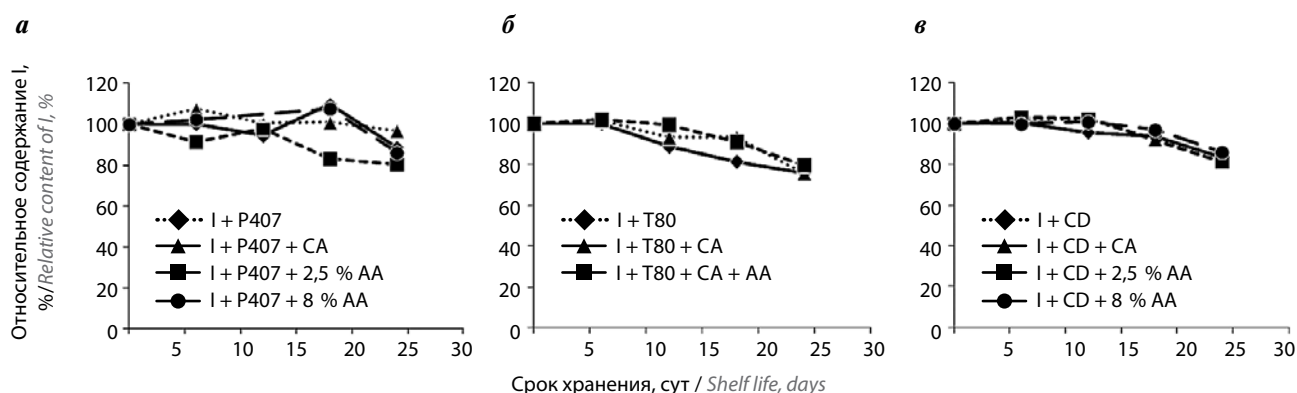


Рис. 3. Влияние хранения в условиях «ускоренного старения» (51 °C) на содержание ресвератрола (I) в композициях с солюбилизаторами: а — композиции с P407; б — композиции с T80; в — композиции с CD. На оси ординат отражено относительное содержание ресвератрола к его содержанию, измеренному сразу после приготовления композиций

Fig. 3. Effect of storage under conditions of accelerated aging (51 °C) on the content of resveratrol (I) in compositions with solubilizers: а — compositions with P407; б — compositions with T80; в — compositions from CD. The Y-axis shows the relative content of resveratrol to its content measured immediately after preparation of the compositions

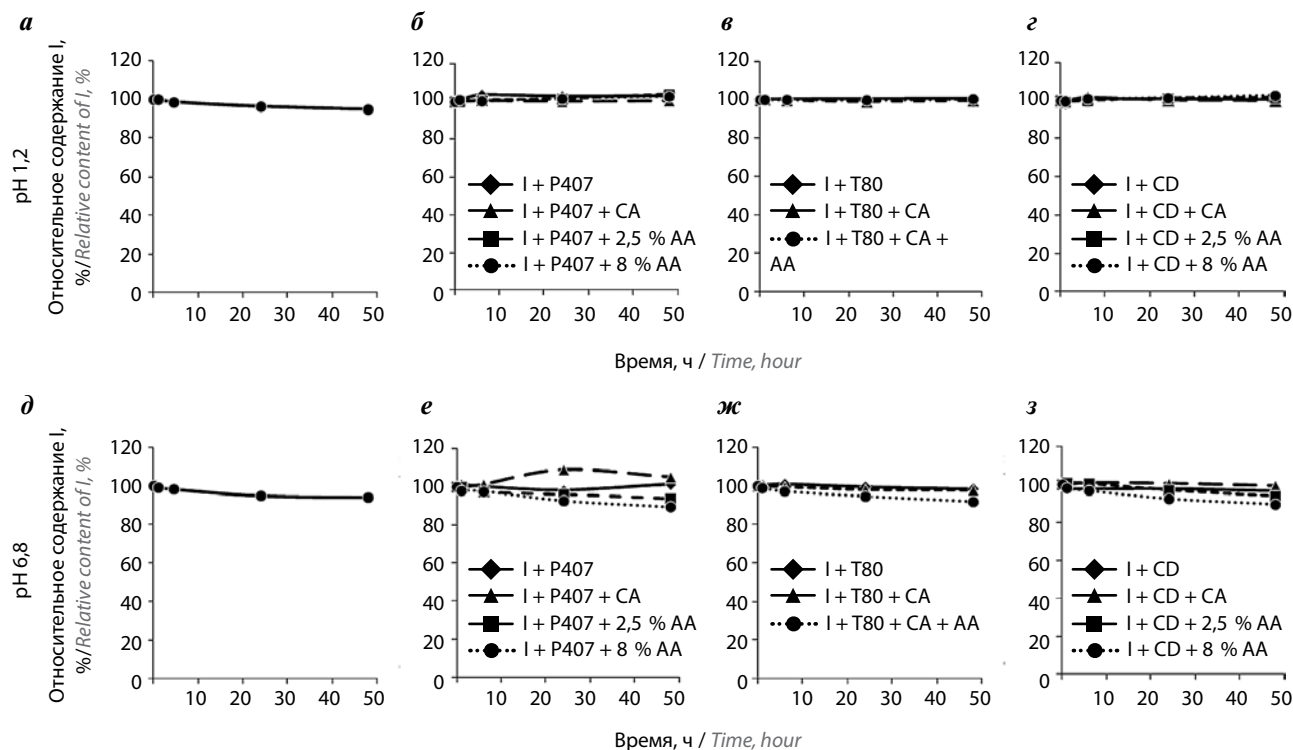


Рис. 4. Устойчивость ресвератрола (I) в водных растворах с pH разных отделов желудочно-кишечного тракта после растворения композиций ресвератрола с солюбилизаторами: а, д — чистый ресвератрол; б, е — композиции с P407; в, ж — композиции с T80; г, з — композиции с CD. На оси ординат отражено относительное содержание ресвератрола к его содержанию, измеренному сразу после приготовления раствора

Fig. 4. Stability of resveratrol (I) in aqueous solutions with pH of different parts of the gastrointestinal tract after dissolution of compositions resveratrol with solubilizers: а, д — pure resveratrol; б, е — composition with P407; в, ж — composition with T80; г, з — composition from CD. The Y-axis shows the relative content immediately to its content measured after the decision

заметно снижается содержание ресвератрола в присутствии аскорбиновой кислоты, опускаясь через 2 сут до 90 % от исходного уровня в случае композиций с 8 % этого ингредиента.

Продemonстрированная высокая стабильность солюбилизированного ресвератрола в кислой среде указывает на то, что при разработке лекарственных средств на основе его композиций с солюбилизаторами целесообразно ориентироваться на использование лекарственных форм, способствующих максимальному всасыванию ресвератрола в желудке. Последнее особенно важно при использовании в качестве солюбилизатора P407, растворение композиций ресвератрола с которым происходит медленно.

Закключение

В целом проведенные исследования композиций ресвератрола с солюбилизаторами показали возможность существенного повышения содержания ресвератрола в водных растворах при растворении его композиций с солюбилизаторами, образующими как мицеллы (P407, T80), так и комплексы включения (CD). При этом исходя из оптимального соотноше-

ния, определяемого молярным коэффициентом солюбилизации [4], 10 % содержания ресвератрола в композициях обеспечивает полный переход ФС в раствор. В этом случае максимальные концентрации ресвератрола, которые могут быть достигнуты в растворе, определяются главным образом растворимостью в воде солюбилизатора. Использование в композициях ресвератрола с солюбилизаторами в качестве стабилизирующих добавок органических кислот, образующих хелатные соединения с металлами или обладающих восстановительной способностью, не выявило их существенного влияния на устойчивость ресвератрола при хранении композиций и в растворах композиций. Однако добавление некоторого количества восстановителя способствует подавлению образования окрашенных продуктов при изготовлении и хранении композиций. Высокая устойчивость ресвератрола при низких pH растворов его композиций с солюбилизаторами указывает на целесообразность использования этих композиций в пероральных лекарственных формах, способствующих усвоению в желудке, например таблеток с быстрой распадаемостью или предварительно диспергируемых перед употреблением.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. 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
2. Meng F., Gala U., Chauhan H. Classification of solid dispersions: correlation to (i) stability and solubility (ii) preparation and characterization techniques. *Drug Dev Ind Pharm* 2015;41(9):1401–15. DOI: 10.3109/03639045.2015.1018274
3. Vo C.L.N., Park C., Lee B.J. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. *Eur J Pharm Biopharm* 2013;85(3 Pt B):799–813. DOI: 10.1016/j.ejpb.2013.09.007
4. 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
5. 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
5. Soccol C.R., Vandenberghe L.P.S., Rodrigues C., Pandey A. New perspectives for citric acid production and application. *Food Technol Biotechnol* 2006;44(2):141–9.
6. Du J., Cullen J.J., Buettner G.R. Ascorbic acid: chemistry, biology and the treatment of cancer. *Biochim Biophys Acta* 2012;1826(2):443–57. DOI: 10.1016/j.bbcan.2012.06.003
7. Robinson K., Mock C., Liang D. Pre-formulation studies of resveratrol. *Drug Dev Ind Pharm* 2015;41(9):1464–9. DOI: 10.3109/03639045.2014.958753
8. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Доступно по: <https://base.garant.ru/72230404/>. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV edn. Available at: <https://base.garant.ru/72230404/>. (In Russ.).

Вклад авторов

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

А.Ю. Куksин, А.Д. Малинкин: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Н.Л. Соловьева: разработка дизайна исследований, обзор публикаций по теме статьи;

И.И. Краснюк: разработка дизайна исследования.

Author's contributions:

S.P. Krechetov, M.S. Maslennikova: research design development, review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing and editing;

A.Yu. Kuksin, A.D. Malinkin: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

N.L. Solovyova: research design development; review of publications on the topic of the article;

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>

А.Д. Малинкин / A.D. Malinkin: <https://orcid.org/0000-0002-0370-4500>

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 Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (договор № 02.G25.31.0001) в рамках реализации Постановления Правительства Российской Федерации от 09.04.2010 № 218.

Funding. 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: 28.12.2022. **Принята к публикации:** 18.02.2023.

Article received: 28.12.2022. **Accepted for publication:** 18.02.2023.