

УДК 615.2



ФЛЕБОПРОТЕКТОРЫ НА БАЗЕ ФЛАВОНОИДОВ: ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ, БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Э.Ф. Степанова, И.П. Ремезова, А.М. Шевченко, А.В. Морозов, В.К. Мальцева

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
357532, Россия, г. Пятигорск, пр-т Калинина, д. 11

E-mail: efstepanova@yandex.ru.

Получена 20.09.2020

Принята к печати 11.11.2020

Микронизированная очищенная флавоноидная фракция (МОФФ) – оригинальный флеботропный препарат, и его выпускаемая на рынок форма (Детралекс®) состоит из 90% диосмина и 10% – другие флавоноиды, в пересчете на гесперидин и является наиболее широко используемым в настоящее время лекарственным препаратом. Диосмин и гесперидин, входящие в состав большинства веноактивных лекарственных средств, являются труднорастворимыми в воде соединениями, что может сказываться на их клинической эффективности. Одним из способов повышения растворимости данных соединений, который приводит к повышению биодоступности, является микронизация действующих веществ.

Цель. Сравнительное определение динамики и результативности растворения лекарственных препаратов, содержащих биофлавоноидные фракции, при проведении теста растворения, а также анализ степени микронизации и ее влияние на технологию и биофармацевтические показатели.

Материалы и методы. Биофармацевтический профиль высвобождения определяли с помощью ВЭЖХ. Распадаемость, характеристика формы и размера частиц таблеток определяли согласно методикам Государственной Фармакопеи XIV издания.

Результаты. Подробно рассмотрены объекты, созданные с использованием диосмина и гесперидина. Отмечена роль технологических решений в отношении соответствующих лекарственных форм. Установлена подробная биофармацевтическая характеристика с выбором методики для контроля высвобождения на основе ВЭЖХ. Все препараты данной группы обладают небольшой растворимостью в воде, что приводит к максимальной биодоступности для Детралекса®, составляющей около 1,26%; для других анализируемых моделей – не более 0,2%.

Заключение. Среди проанализированных объектов (таблетки) по степени высвобождения доминирует Детралекс®. Что касается общих количественных показателей высвобождения, то фактические числа довольно низкие, что связано с плохой растворимостью в воде действующих веществ.

Ключевые слова: диосмин; гесперидин; таблетки Детралекс®; профиль высвобождения; ВЭЖХ

Список сокращений: ХЗВ – хронические заболевания вен; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ГРЛС – Государственный реестр лекарственных средств РФ; МКЦ – микрокристаллическая целлюлоза

PHLEBOPROTECTORS BASED ON FLAVONOIDS: DOSAGE FORMS, BIOPHARMACEUTICAL CHARACTERISTICS, TECHNOLOGICAL FEATURES

E.F. Stepanova, I.P. Remezova, A.M. Shevchenko, A.V. Morozov, V.K. Maltseva

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of Volgograd State Medical University
11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

E-mail: efstepanova@yandex.ru

Received 20 Sep 2020

Accepted 11 Nov 2020

Для цитирования: Э.Ф. Степанова, И.П. Ремезова, А.М. Шевченко, А.В. Морозов, В.К. Мальцева. Флебопротекторы на базе флавоноидов: лекарственные формы, биофармацевтическая характеристика, технологические особенности. *Фармация и фармакология*. 2020;8(6):405-415. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-6-405-415

© Э.Ф. Степанова, И.П. Ремезова, А.М. Шевченко, А.В. Морозов, В.К. Мальцева, 2020

For citation: E.F. Stepanova, I.P. Remezova, A.M. Shevchenko, A.V. Morozov, V.K. Maltseva. Phleboprotectors based on flavonoids: dosage forms, biopharmaceutical characteristics, technological features. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(6):405-415. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-6-405-415

Micronized purified flavonoid fraction (MPFF) is the original phlebotropic drug. Its marketed form (Detralex[®]) consists of 90% diosmin and 10% of other flavonoids. Calculated as hesperidin, it is the most widely used drug today. Diosmin and hesperidin, which are parts of the majority of venoactive drugs, are sparingly water-soluble compounds, and this feature can effect on their clinical efficacy. One of the ways to increase the solubility of these compounds leading to an increase in bioavailability, is the micronization of the active ingredients.

The aim of the investigation is a comparative determination of the dynamics and dissolution efficiency of the drugs containing bioflavonoid fractions in the dissolution test, as well as the analysis of the micronization degree and its impact on technology and biopharmaceutical parameters.

Materials and methods. A biopharmaceutical release profile was determined using HPLC. Disintegration, characteristics of the shape and size of the tablets' particles were determined according to the methods of the State Pharmacopoeia of the XIV edition.

Results. The objects created with the use of diosmin and hesperidin, have been considered in detail. The role of technological solutions in relation to the corresponding dosage forms is notified. Detailed biopharmaceutical characteristics have been established with a choice of HPLC-based release control methodology. All the drugs in this group have a low water solubility leading to the maximum bioavailability for Detralex[®] which is about 1.26%; and no more than 0.2% for other analyzed models.

Conclusion. Detralex[®] dominates among the analyzed objects (tablets) in terms of the release rate. With regard to the overall quantitative indicators of release, the actual numbers are quite low, which is associated with the poor water solubility of the active substances.

Keywords: diosmin; hesperidin; Detralex[®] tablets; release profile; HPLC

Abbreviations: CVD – chronic venous diseases; GIT – Gastrointestinal tract; SRMR of the RF – State Register of Medicinal Remedies of the Russian Federation; MCC – microcrystalline cellulose

ВВЕДЕНИЕ

Среди болезней, имеющих выраженный социально значимый аспект, выделяется группа хронических заболеваний вен (ХЗВ). Клиническая картина ХЗВ имеет различные симптомы, в целом, ухудшающие качество жизни пациентов. Это, прежде всего, нарушение венозного оттока, чувство усталости, тяжести и напряжения в ногах, отечность и боль после длительного стояния и сидения, и, наконец, это трофические нарушения кожи вплоть до язвенных поражений [1–4].

Ассортимент лекарственных препаратов для лечения ХЗВ на фармацевтическом рынке, в том числе и флебопротекторов, достаточно широк. При этом доминируют лекарственные препараты, созданные на базе флавоноидов и флавоноидных комплексов, и в основном, диосмина и гесперицина [1, 5, 6]. Базисным фармакологическим действием диосмина является капилляропротективное. Кроме того, диосмин обладает противовоспалительным, антиоксидантным и антимуtagenным эффектами, а также улучшает реологические свойства крови и лимфатический дренаж, поэтому применяется для фармакотерапии ХЗВ [1, 7–9]. Одним из вариантов получения диосмина является расщепление другого флавоноида, схожего с ним по структуре и фармакологическим свойствам – гесперицина. Поэтому их сочетание в одном лекарственном средстве является, несомненно, эффективным, что было доказано за многие годы использования данной композиции в лекарственном препарате Детралекс[®] [5, 11].

Что касается физико-химических свойств действующих веществ, то сама структура диосмина и гесперицина способствует практической их нерастворимости в воде. Поэтому для повышения раство-

римости и, соответственно, усиления биодоступности прибегают к таким эффективным технологическим приемам как изменение размера частиц действующего вещества, в том числе к микролизации [12].

Поэтому на современном фармацевтическом рынке РФ Детралекс[®] занимает лидирующие позиции среди венотоников, благодаря доказанной эффективности, связанной с наличием в его комбинации микролизированной очищенной флавоноидной фракции, в результате чего данный лекарственный препарат при систематическом приеме снимает выраженность соответствующих клинических симптомов, и это позволяет использовать его как для лечения, так и для предотвращения прогрессирования ХЗВ [4].

Эффективность фармакодинамики Детралекса[®] по многим фармакокинетическим параметрам усиливается благодаря технологическим особенностям данной лекарственной формы [12]. Действующий комплекс Детралекса[®] представлен в виде микролизированной фракции флавоноидов, 90% которых принадлежит диосмину и 10% другим активным флавоноидам в пересчете на гесперидин (гесперидин, диосметин, линарин и изорхоифолин). Эти компоненты играют важную роль в активности лекарственного вещества [13]. Введение в организм человека веществ в мелкодисперсном состоянии, в том числе в виде микролизированных комплексов, способствует созданию большей поверхности твердой фазы, увеличивает скорость и степень (полноту) адсорбции в ЖКТ, что позволяет получить более высокий терапевтический эффект.

В фармацевтической практике имеются аналогичные технологические примеры, в частности, это касается такого лекарственного препарата как глибенкламид, микролизация субстанции которого зна-

чительно усилила его фармакодинамические эффекты как гипогликемического средства, применяемого при лечении сахарного диабета 2-го типа [14].

Скорость всасывания лекарственного средства в организме зависит от скорости высвобождения действующего вещества (экстрагирование из твердой лекарственной формы). В свою очередь, скорость высвобождения определяется, в том числе, степенью измельчения, что в последующем может стать основанием для определения различий в клинической эффективности препаратов с одним и тем же действующим веществом, о чем свидетельствуют положения фармакокинетики [4, 13].

ЦЕЛЬ. Сравнительное определение динамики и результативности растворения лекарственных препаратов, содержащих биофлавоноидные фракции, при проведении теста «Растворение», а также анализ степени микронизации и ее влияние на технологию и биофармацевтические показатели.

Для этого необходимо было использовать достаточное количество буферных растворов/временных точек исследования/число проб для каждой точки. В качестве объектов сравнения были использованы лекарственные препараты: Детралекс® (таблетки по 1,0 г)¹ и таблетированные объекты, обозначенные как А, В, С, D, X, Y, Z, описанные в разделе «Материалы и методы» и содержащие в качестве действующих веществ только диосмин или комбинацию диосмина и гесперидина согласно Государственного реестра лекарственных средств РФ (ГРЛС).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Биофармацевтический профиль высвобождения – показатель, характеризующий уровень высвобождения действующего вещества (в нашем случае диосмина, гесперидина) из лекарственной формы (таблеток) в определенный промежуток времени².

При этом были проанализированы следующие модели: Детралекс® (таблетки по 1,0 г) [22], а также таблетированные формы препаратов: А (ЛП-003561), В (ЛП-005365), С (ЛП-005215), D (ЛП-004167), X (ЛП-003371), Y (ЛП-002517), Z (П N016081/01) согласно официального сайта ГРЛС².

Контроль высвобождения действующих веществ проводили в следующих условиях: 0–1 час (раствор кислоты соляной pH=1,5), 1–4 часа (раствор фосфатного буфера pH=4,5), 4–24 часа (раствор фосфатного буфера pH=7,2). Объем среды 900 мл, скорость вращения 100 мин⁻¹, температура определения 37±0,5°C [5].

Исследования методом ВЭЖХ проводились с использованием системы UltiMate 3000 (фирма «Dionex», США) со спектрофотометрическим детек-

тором, охватывающим рабочий диапазон длин волн в области от 190 до 900 нм. Сбор и обработка данных проводилась с использованием системы сбора и обработки хроматографических данных Chromeleon, версия 7, «Dionex», США.

Центрифугирование проб перед ВЭЖХ анализом проводилось на центрифуге лабораторной с принадлежностями SIGMA 2-16P, производства «Сигма Лаборцентрифуген ГмбХ», Германия. Перед проведением анализа испытуемые растворы фильтровались через Nylon Membrane, 0,2 µm 25 mm Syringe Filters, Phenomenex, США. Все растворы проб перед помещением их в прибор, центрифугировались при 8000 мин⁻¹, в течение 3 мин.

Взвешивание образцов проводилось на весах лабораторных электронных ЛВ 210-А, ЗАО «Сартогосм», г. Санкт-Петербург, Россия.

Контроль уровня pH растворов осуществлялся с использованием pH-метра pH-150МИ, ООО «Измерительная техника», г. Москва, Россия.

Условия хроматографирования

Подвижная фаза: ацетонитрил : 0,05 М кислота фосфорная (23:77), хроматографическая колонка из нержавеющей стали Luna C18 (2) размером 250 x 4,6 мм с размером частиц 5 мкм, скорость потока 0,9 мл/мин, температура колонки 25°C, детектирование при 280 нм, объем вводимой пробы 20 мкл, время анализа 10 минут.²

Распадаемость таблеток определяли согласно методикам ГФ XIV изд. Т.2 ОФС.1.4.2.0015.15 [23].

Характеристика формы и размера частиц таблеток проводилась согласно ОФС.1.2.1.0009.15 «Оптическая микроскопия» при помощи модульного светопольного исследовательского микроскопа В-1000BF (Optima spectator 40×400), снабженного цифровой камерой с разрешением 16 Мп. Микроскопию матрикса таблеток изучаемых препаратов проводили после самопроизвольного распада таблеток в водном растворе при pH 6,8. При этом измеряли размеры частиц суспензии таблетки, состоящей из флавоноидной фракции и вспомогательных компонентов [5].

Измерение формы и размера частиц проводили на микрометре окулярном винтовом МОВ-1-16^x, являющемся приставкой к окулярному микроскопу Optima spectator 40×400.

Размер частиц определяли по формуле [16]:

$$t = \frac{l - l}{\beta},$$

где: t – размер частиц, мм; (l – l) – разность двух отсчетов по шкалам окулярного микроскопа, мм; β – линейное увеличение объектива 15×40=600.

¹ Таблетки Детралекс® показания к применению // Tyubik.Net. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=%u0434%u0435%u0442%u040%u0430%u043b%u0435%u043a%u0441&m=tn> (дата обращения: 01.01.2020).

² Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения: 15.03.2020)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения биофармацевтического профиля рассматриваемых таблеток представлены в таблице 1.

Полученные данные свидетельствуют о том, что за 24 часа из таблеток Детралекс® высвобождается 1,26% действующих веществ; из таблеток препарата А – 0,11% действующих веществ; из таблеток препарата В – 0,066% действующих веществ; из таблеток препарата С – 0,103% действующего вещества; из таблеток препарата D – 0,106% действующих веществ; из таблеток препарата X – 0,075% действующих веществ; из таблеток препарата Y – 0,033% действующих веществ; из таблеток препарата Z – 0,202% действующего вещества.

Полученные сравнительные данные изучения биофармацевтического профиля всех лекарственных препаратов представлены на рисунке 1.

Представленные данные свидетельствуют о том, что состав основных веществ препарата Детралекс®, а также особенности его технологии производства (микронизация), обеспечивают более высокую биодоступность диосмина и гесперидина (1,26%) по сравнению с анализируемыми препаратами (не более 0,2%). Анализ полученных данных позволяет сделать выводы о различиях в скорости высвобождения изученных препаратов, которые представлены на рисунке 2. Если условно принять скорость высвобождения действующих веществ Детралекса® как самую высокую за единицу, то действующие вещества препарата Z через 24 часа высвобождаются в 6 раз медленнее; препарата А – в 11 раз медленнее; препаратов С и D – в 12 раз медленнее; препарата X – в 17 раз медленнее; препарата В – в 19 раз медленнее; препарата Y – в 38 раз медленнее.

Таким образом, для большинства препаратов на

основе флавоноидов существует необходимость в дополнительных технологических подходах для повышения биодоступности диосмина и гесперидина при определении *in vitro* и *in vivo*. Так, например, в клиническом исследовании, проведенном Garner с соавт. [17], приведены доказательства преимущества микронизации в улучшении всасывания плохо растворимого диосмина. Абсорбция микронизированных форм диосмина оказалась значительно эффективнее, чем абсорбция немикронизированных ($p < 0,001$), что подтверждалось данными о накопленной радиации, обнаруженной в моче в период до 168 ч. (с преобладанием в течение первых 24 ч.). С учетом представительности данных по моче для показателя минимальной поглощенной фракции, полученные результаты со всей очевидностью демонстрируют, что уменьшение размера частиц позволяет обеспечить более полную абсорбцию диосмина [18]. Такой подход может способствовать повышению эффективности лечения пациентов с ХЗВ и геморроем, а также снижению побочных эффектов, вызванных высокой дозой неабсорбированных флавоноидов.

При проведении соответствующих биофармацевтических испытаний были соблюдены требования определения биоэквивалентности методом *in vitro* в рамках процедуры биоэвейвер [1, 19, 20], что позволило использовать настоящую процедуру для оценки биоэквивалентности таблеток Детралекс® и препаратов схожего состава и клинического назначения [16, 21, 22].

Для установления возможных причин различий изучаемых препаратов по степени высвобождения были проведены дополнительные технологические исследования с помощью визуализации частиц таблеток в растворе (оптическая микроскопия).

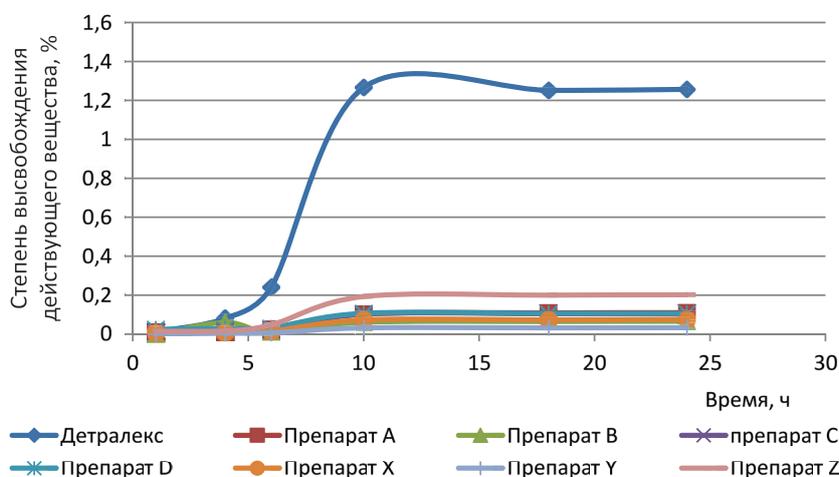


Рисунок 1 – Результаты изучения биофармацевтического профиля таблеток, содержащих диосмин и гесперидин

Таблица 1 – Изучение биофармацевтического профиля лекарственных препаратов Детралекс®, препаратов А, В, С, D, X, Y, Z

| Время | 1 ч. | 4 ч. | 6 ч. | 10 ч. | 18 ч. | 24 ч. |
|---------------------------|---------------|---------------|---------------|--------------|--------------|--------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Детралекс® | | | | | | |
| Высвобождение вещества, % | 0,01 | 0,08 | 0,242 | 1,262 | 1,236 | 1,264 |
| | 0,009 | 0,078 | 0,236 | 1,284 | 1,288 | 1,293 |
| | 0,009 | 0,076 | 0,244 | 1,285 | 1,267 | 1,214 |
| | 0,011 | 0,085 | 0,252 | 1,298 | 1,174 | 1,194 |
| | 0,01 | 0,092 | 0,238 | 1,226 | 1,284 | 1,302 |
| | 0,01 | 0,076 | 0,239 | 1,239 | 1,263 | 1,273 |
| Среднее | 0,01 | 0,081 | 0,242 | 1,266 | 1,252 | 1,257 |
| Препарат А | | | | | | |
| Высвобождение вещества, % | 0,009 | 0,011 | 0,022 | 0,094 | 0,088 | 0,095 |
| | 0,0075 | 0,009 | 0,036 | 0,105 | 0,124 | 0,087 |
| | 0,0068 | 0,009 | 0,019 | 0,116 | 0,126 | 0,135 |
| | 0,0078 | 0,0085 | 0,024 | 0,084 | 0,115 | 0,114 |
| | 0,0081 | 0,012 | 0,035 | 0,094 | 0,096 | 0,124 |
| | 0,0065 | 0,011 | 0,021 | 0,123 | 0,105 | 0,108 |
| Среднее | 0,0076 | 0,01 | 0,026 | 0,103 | 0,109 | 0,110 |
| Препарат В | | | | | | |
| Высвобождение вещества, % | 0,0005 | 0,008 | 0,012 | 0,068 | 0,072 | 0,074 |
| | 0,0008 | 0,006 | 0,009 | 0,074 | 0,087 | 0,078 |
| | 0,0010 | 0,008 | 0,009 | 0,053 | 0,056 | 0,053 |
| | 0,0005 | 0,004 | 0,014 | 0,049 | 0,054 | 0,058 |
| | 0,0004 | 0,006 | 0,016 | 0,058 | 0,059 | 0,069 |
| | 0,0005 | 0,006 | 0,012 | 0,065 | 0,062 | 0,066 |
| Среднее | 0,0006 | 0,060 | 0,012 | 0,061 | 0,065 | 0,066 |
| Препарат С | | | | | | |
| Высвобождение вещества, % | 0,014 | 0,018 | 0,024 | 0,104 | 0,117 | 0,106 |
| | 0,017 | 0,014 | 0,018 | 0,114 | 0,101 | 0,118 |
| | 0,015 | 0,016 | 0,019 | 0,094 | 0,093 | 0,112 |
| | 0,014 | 0,014 | 0,026 | 0,092 | 0,098 | 0,092 |
| | 0,012 | 0,018 | 0,021 | 0,111 | 0,114 | 0,094 |
| | 0,014 | 0,019 | 0,018 | 0,097 | 0,102 | 0,097 |
| Среднее | 0,014 | 0,016 | 0,021 | 0,102 | 0,104 | 0,103 |
| Препарат D | | | | | | |
| Высвобождение вещества, % | 0,024 | 0,028 | 0,029 | 0,098 | 0,124 | 0,106 |
| | 0,018 | 0,024 | 0,033 | 0,118 | 0,111 | 0,124 |
| | 0,031 | 0,036 | 0,036 | 0,114 | 0,102 | 0,116 |
| | 0,026 | 0,028 | 0,041 | 0,096 | 0,094 | 0,091 |
| | 0,026 | 0,026 | 0,028 | 0,111 | 0,094 | 0,103 |
| | 0,022 | 0,031 | 0,034 | 0,105 | 0,110 | 0,097 |
| Среднее | 0,025 | 0,029 | 0,034 | 0,107 | 0,106 | 0,106 |
| Препарат X | | | | | | |
| Высвобождение вещества, % | 0,0005 | 0,009 | 0,012 | 0,067 | 0,077 | 0,077 |
| | 0,0008 | 0,006 | 0,016 | 0,078 | 0,068 | 0,078 |
| | 0,0006 | 0,008 | 0,009 | 0,079 | 0,075 | 0,075 |
| | 0,0008 | 0,008 | 0,018 | 0,086 | 0,076 | 0,069 |
| | 0,0004 | 0,006 | 0,018 | 0,061 | 0,071 | 0,081 |
| | 0,0005 | 0,008 | 0,014 | 0,065 | 0,073 | 0,068 |
| Среднее | 0,006 | 0,0075 | 0,015 | 0,073 | 0,073 | 0,075 |
| Препарат Y | | | | | | |
| Высвобождение вещества, % | 0 | 0,0035 | 0,0062 | 0,028 | 0,035 | 0,034 |
| | 0 | 0,0038 | 0,0074 | 0,028 | 0,038 | 0,028 |
| | 0 | 0,0048 | 0,0058 | 0,029 | 0,033 | 0,036 |
| | 0 | 0,0052 | 0,0064 | 0,039 | 0,029 | 0,031 |
| | 0 | 0,0044 | 0,0058 | 0,036 | 0,026 | 0,038 |
| | 0 | 0,0048 | 0,0056 | 0,031 | 0,030 | 0,031 |
| Среднее | 0 | 0,0044 | 0,0062 | 0,032 | 0,032 | 0,033 |
| Препарат Z | | | | | | |
| Высвобождение вещества, % | 0,014 | 0,014 | 0,054 | 0,188 | 0,214 | 0,198 |
| | 0,016 | 0,018 | 0,050 | 0,212 | 0,197 | 0,206 |
| | 0,008 | 0,015 | 0,048 | 0,186 | 0,203 | 0,209 |
| | 0,018 | 0,016 | 0,044 | 0,189 | 0,187 | 0,211 |
| | 0,016 | 0,021 | 0,048 | 0,198 | 0,197 | 0,193 |
| | 0,015 | 0,018 | 0,046 | 0,185 | 0,201 | 0,197 |
| Среднее | 0,015 | 0,017 | 0,048 | 0,193 | 0,200 | 0,202 |

1. Препарат В (таблетки, МОФФ, 500 мг)

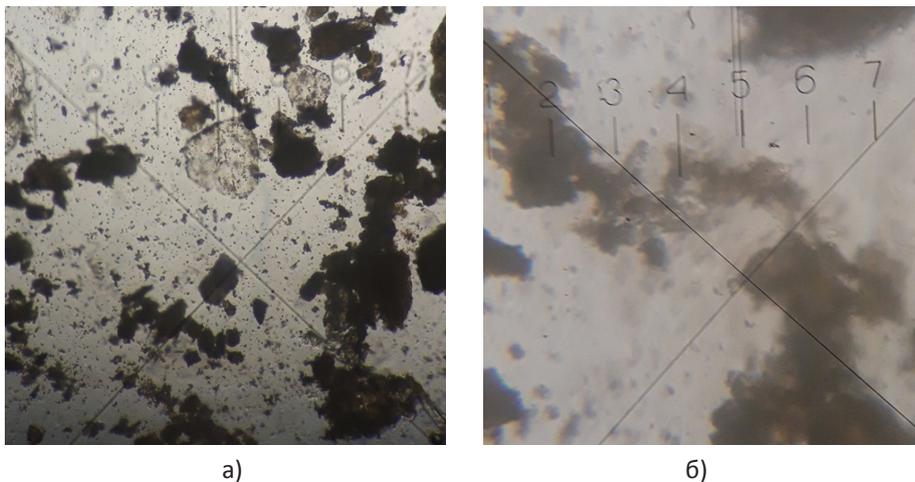


Рисунок 2 – Микрофотография таблеток препарата В

Примечание: а) увеличение 15×8; б) увеличение 15×40

2. Препарат С (таблетки, МОФФ, 1000 мг)

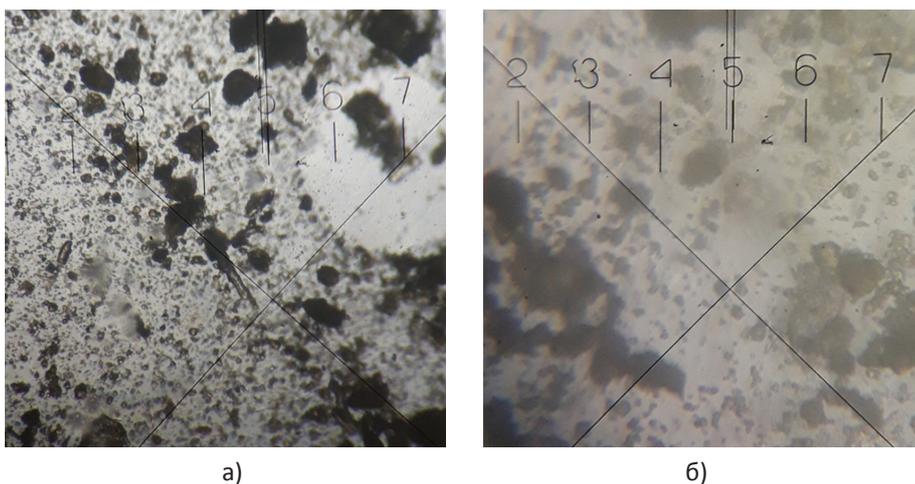


Рисунок 3 – Микрофотография таблеток препарата С

Примечание: а) увеличение 15×8; б) увеличение 15×40

3. Препарат У (таблетки, диосмин, 600 мг)

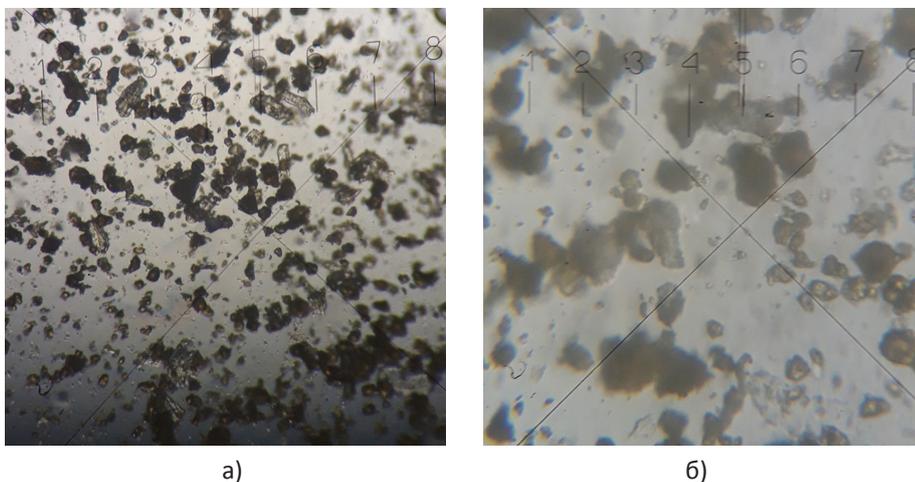
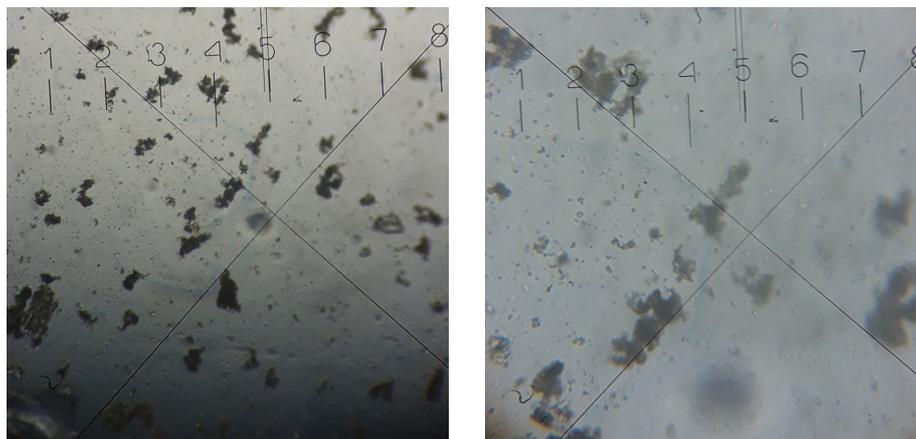


Рисунок 4 – Микрофотография таблеток препарата У

Примечание: а) увеличение 15×8; б) увеличение 15×40

4. Препарат D (таблетки, 450 мг диосмин+50 мг гесперидин)



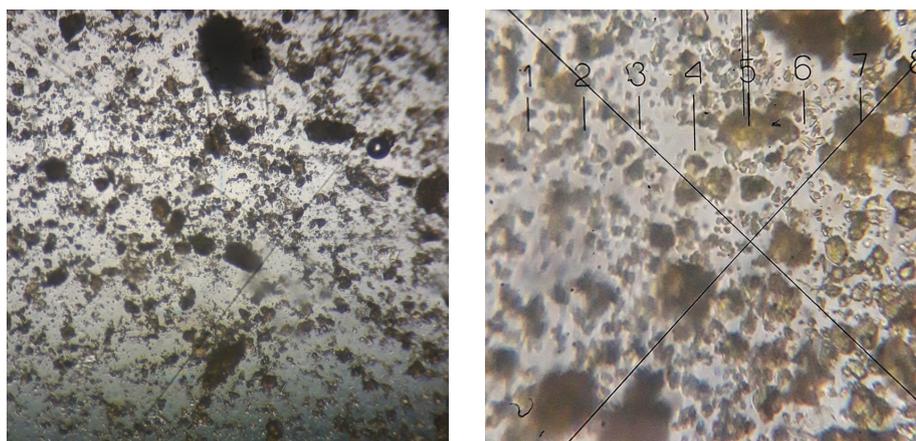
а)

б)

Рисунок 5 – Микрофотография таблеток препарата D

Примечание: а) увеличение 15×8; б) увеличение 15×40

5. Препарат Z (таблетки, диосмин, 600 мг)



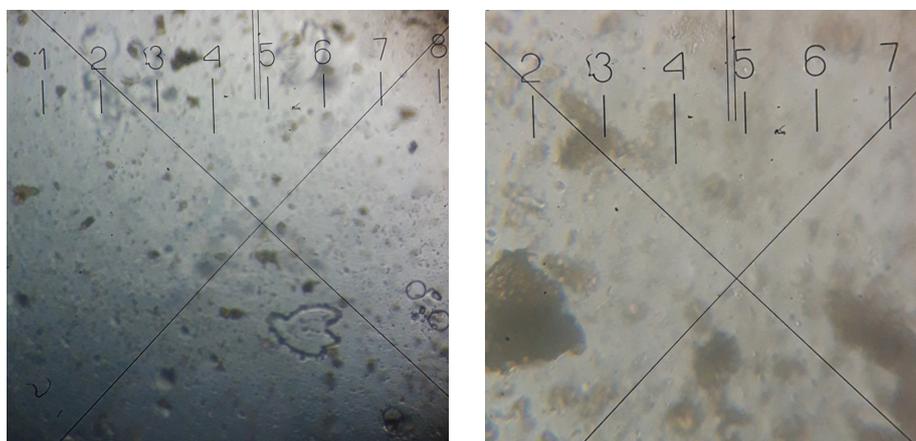
а)

б)

Рисунок 6 – Микрофотография таблеток препарата Z

Примечание: а) увеличение 15×8; б) увеличение 15×40

6. Препарат X (таблетки, МОФФ, 500 мг)



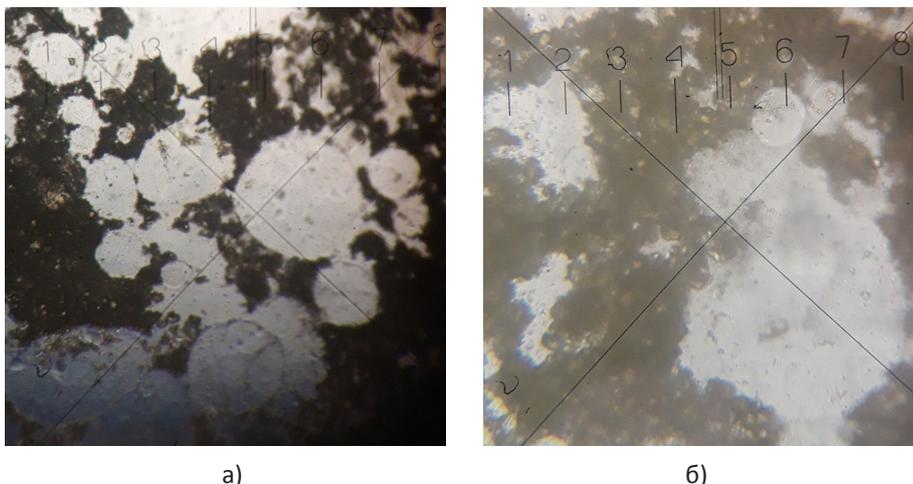
а)

б)

Рисунок 7 – Микрофотография таблеток препарата X

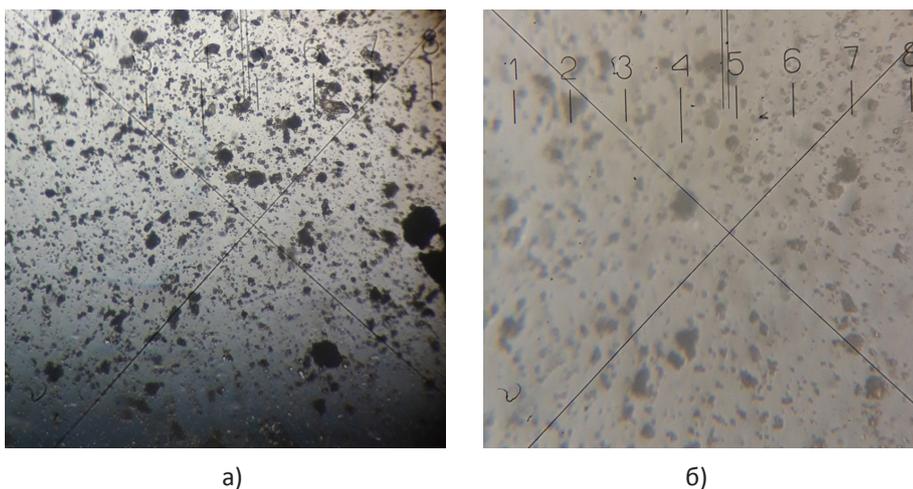
Примечание: а) увеличение 15×8; б) увеличение 15×40

7. Препарат А (таблетки, 1000 мг (диосмин 900 мг+100 мг гесперидин))

**Рисунок 8 – Микрофотография таблеток препарата А**

Примечание: а) увеличение 15×8; б) увеличение 15×40

8. Детралекс® (таблетки, 1000 мг)

**Рисунок 9 – Микрофотография таблетки Детралекс®**

Примечание: а) увеличение 15×8; б) увеличение 15×40

Таблица 2 – Сравнение полученных результатов оптической микроскопии

| Препарат | Состав | Доза, мг | Размер частиц, мм | Микронизация |
|-------------------|---------------------|----------|--|--------------|
| А | Диосмин, гесперидин | 900/100 | 50,1–12,0×10 ⁻³ | Нет |
| В | МОФФ | 500 | 83,4–0,8 ×10 ⁻³ 56,2–0,42×10 ⁻³ | Есть |
| С | МОФФ | 1000 | 31,2–0,8×10 ⁻³ 21,15–0,3×10 ⁻³ | Есть |
| У | Диосмин | 600 | 11,3–5,2×10 ⁻³ | Нет |
| Д | Диосмин, гесперидин | 450/50 | 12,1–1,8×10 ⁻³ | Нет |
| З | Диосмин | 600 | 18,2–1,2×10 ⁻³ | Нет |
| Х | МОФФ | 500 | 21,1–1,0×10 ⁻³ | Есть |
| Детралекс® | МОФФ | 1000 | 3,3–0,8×10 ⁻³ | Есть |

Определение характеристики формы и размера частиц таблеток сравнимых моделей

Как следует из рисунка 2, структура частиц таблетки после распада обусловлена в основном конгломератами микронизированной флавоноидной фракции со связывающими веществами желатином и карбоксиметилкрахмалом (дополнительные растворители гидрофобных соединений) и частично свободными микрокристаллами флавоноидов. Размер их находится в пределах от $83,4 \times 10^{-3}$ мм до $0,8 \times 10^{-3}$ мм по длине и от 56,2 до $0,42 \times 10^{-3}$ мм по ширине, что говорит о выраженной неоднородности микроскопической структуры препарата.

Как следует из рисунка 3, структура частиц таблетки С после распада обусловлена в основном свободными микрокристаллами флавоноидов, талька и целлюлозы микрокристаллической и, частично конгломератами связывающего вещества желатина с микронизированной флавоноидной фракцией. Все обнаруженные вещества, кроме флавоноидов, являются вспомогательными и играют роль дополнительных растворителей гидрофобных флавоноидов. Размеры частиц колеблются от $31,2 \times 10^{-3}$ мм до $0,8 \times 10^{-3}$ мм по длине и от 21,15 до $0,30 \times 10^{-3}$ мм по ширине, что говорит об изодиаметрическом характере кристаллов и большом разбросе в размерах частиц.

Как следует из рисунка 4, структура частиц таблетки У после распада обусловлена в основном свободными микрокристаллами флавоноидов и целлюлозы микрокристаллической. Размеры частиц однородны, относительно равного диаметра и находятся в пределах от $11,3 \times 10^{-3}$ мм до $5,2 \times 10^{-3}$ мм.

Как следует из рисунка 5, структура частиц таблетки D после распада обусловлена в основном конгломератами связывающих веществ гипромеллозы и карбоксиметилкрахмала натрия (вещества, улучшающие растворимость гидрофобных соединений) с немикронизированными частицами флавоноидов. Масса частиц включает небольшое количество свободных микрокристаллов флавоноидов, талька и целлюлозы микрокристаллической. Размеры частиц колеблются от $12,1 \times 10^{-3}$ мм до $1,8 \times 10^{-3}$ мм. Форма частиц, в основном, вытянутая с большим разбросом в размерах.

Как следует из рисунка 6, структура частиц таблетки Z обусловлена в основном свободными микрокристаллами флавоноидов, а также включениями вспомогательных компонентов: целлюлозы микрокристаллической, талька и аэросила, способствующих улучшению растворимости действующих флавоноидов. Размеры частиц неоднородны, но схожего диаметра и находятся в пределах от $18,2 \times 10^{-3}$ мм до $1,2 \times 10^{-3}$ мм.

Как следует из рисунка 7, структура частиц таблеток препарата X обусловлена в основном конгломератами микронизированной флавоноидной фракции со связывающими веществами карбокси-

метилкрахмалом и повидоном К-30, а также включениями вспомогательного компонента – целлюлозы микрокристаллической, выполняющих функцию дополнительных растворителей свободных микрокристаллов флавоноидов, которые также видны на микрофотографии. Размеры частиц резко неоднородны, изодиаметричны (относительно равного диаметра) и находятся в пределах от $21,1 \times 10^{-3}$ мм до $1,0 \times 10^{-3}$ мм.

Как следует из рисунка 8, структура частиц таблеток препарата А обусловлена в основном конгломератами немикронизированных флавоноидов со связывающими веществами карбоксиметилкрахмалом натрия и желатином с небольшими включениями вспомогательных компонентов: целлюлозы микрокристаллической и талька, по-видимому, для улучшения растворимости действующих гидрофобных веществ. Масса частиц состоит из трудно распадающихся гранул с размером частиц от $50,1 \times 10^{-3}$ мм до $12,0 \times 10^{-3}$ мм, что подтверждает отсутствие применения технологии микронизации при производстве, и, как следствие, ухудшает всасывание и снижает терапевтическую эффективность данного препарата.

Как следует из рисунка 9, структура частиц таблетки Детралекс® обусловлена в основном свободными микрокристаллами флавоноидов и частично целлюлозы микрокристаллической. Размеры частиц однородны, изодиаметричны и находятся в пределах от $3,3 \times 10^{-3}$ мм до $0,8 \times 10^{-3}$ мм. Следует отметить, что микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) используется в качестве особого носителя, который способствует более полному диспергированию гидрофобных соединений. Эта добавка индифферентна к организму, однако в комплексе с карбоксиметилкрахмалом натрия образуется гелеобразная структура, позволяющая существенно увеличить дисперсную фазу препарата и расширить площадь всасывания. МКЦ акцептирует большое количество пристеночной воды в кишечнике, создавая оптимальные условия для растворения микрокристаллов препарата [12, 23–25].

Далее для удобства сравнения полученных данных оптической микроскопии приводили результаты в виде сводной таблицы (табл. 2). Среди четырех препаратов с микронизированной флавоноидной фракцией препарат С и Детралекс® имеют дозировку 1000 мг, а препараты В и Х – 500 мг. Среди всех четырех препаратов самым минимальным размером и однородностью частиц выделяется только Детралекс® ($3,3–0,8 \times 10^{-3}$), остальные три препарата имеют неоднородные частицы крупных размеров.

Таким образом, среди четырех препаратов с немикронизированной флавоноидной фракцией, два (А и D) имеют в своем составе 2 действующих вещества (диосмин и гесперидин) с практически схожими максимальными дозами (900/100 и 450/50 мг соответственно), а остальные два препарата (У и Z) содержат только диосмин в дозе 600 мг. При этом самый

минимальный размер обнаружен у двух препаратов (Y и D) с относительно однородными частицами: у препарата Y с диосмином ($11,3-5,2 \times 10^{-3}$) и неоднородными частицами вытянутой формы с большим разбросом по размеру частиц у препарата D с диосмином и гесперидином ($12,1-1,8 \times 10^{-3}$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показатели высвобождения действующих веществ всех исследуемых препаратов подтверждают их слабую растворимость в воде.

Результаты изучения биофармацевтического профиля и, соответственно разницы в скорости высвобождения, свидетельствуют о том, что состав основных веществ препарата Детралекс®, а также особенности его технологии производства (микронизация) обеспечивают в сравнительном аспекте более высокую биодоступность диосмина и гесперидина. Это, как минимум в 6 раз больше по сравнению с другими анализируемыми препаратами (не более 0,2% в целом), в частности с препаратом Z, и, как максимум в 38 раз по сравнению с препаратом Y через 24 ч наблюдения.

Результаты оптической микроскопии продемонстрировали выраженное преимущество препарата Детралекс®, заключающееся в наличии самого минимального и однородного размера обнаруженных частиц, что свидетельствует о высоком качестве ми-

кронизации данного препарата, его несомненное соответствие требованиям GMP и положительном влиянии на высвобождение.

Таким образом, по результатам проведенных исследований, полученные количественные показатели высвобождения подтверждают низкую растворимость в водных средах флавоноидных соединений всех проанализированных таблетированных препаратов. Однако по данным показателям значительно выделяется препарат Детралекс®, демонстрируя более чем в 6 раз лучшие показатели высвобождения через 24 часа. При этом уровень его оптимального высвобождения подтверждается и данными микроскопических исследований, которые, в первую очередь, обусловлены высоким качеством технологии микронизации действующих гидрофобных веществ.

Несмотря на наличие вспомогательных веществ в составе всех исследованных таблетированных препаратов, которые могут образовывать комплексы, способствующие растворимости, доминирующее преимущество в растворении, имеет технология микронизации, которая применяется при производстве препарата Детралекс®. Поэтому применение микронизации представляется, на текущий момент, оптимальной с точки зрения затратной эффективности и позволяет предполагать определенные преимущества перед другими объектами исследования в плане их биофармацевтических характеристик.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Степанова Э.Ф. – выбор оптимального варианта биофармацевтических исследований, составление введения, заключения, аннотации; Ремезова И.П. – выполнение биофармацевтических исследований, написание обзора; Шевченко А.М. – получение лекарственных форм, сравнительная оценка;

Морозов А.В. – выполнение биофармацевтических исследований;

Мальцева В.К. – выбор оптимального варианта биофармацевтических исследований, написание результатов и обсуждения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Богачев В.Ю., Голованова О.Е., Кузнецов А.Н., Шекоян А.О. Биофлавоноиды и их значение в ангиологии. Фокус на диосмин // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 19. – №1. – С. 1–9.
2. Савельев В.С., Покровский А.В., Сапелкин С.В., Богачев В.Ю., Богданец Л.И., Золотухин И.А. Микронизированный диосмин (Детралекс®) при лечении трофических язв венозной этиологии – европейский опыт // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2006. – Т. 12. – №3. – С. 53–60.
3. Жукембаева А.М. Хроническая венозная недостаточность при варикозной болезни нижних конечностей: патогенез, лечение // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. – 2015. – Т. 15. – № 11. – С. 61–64.
4. Шайдаков Е.В., Царев О.И., Булатов В.Л., Григорян А.Г., Росуховский Д.А. Эффективность и переносимость препаратов Диофлан и Детралекс в лечении хронических заболеваний вен: открытое, сравнительное, международное многоцентровое рандомизированное проспективное исследование // Доказательная медицина и фармакоэкономика. – 2015. – №6 (18). – С. 95–115.
5. Богачев В.Ю., Голованова О.В., Кузнецов А.Н., Шекоян А.О. О целесообразности переперационной флеботомии при эндоваскулярном лечении варикозной болезни вен нижних конечностей. Первые результаты исследования Decision // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2012. – Т. 18. – № 2. – С. 90–95.
6. Богачев В.Ю., Болдин Б.В., Туркин П.Ю. Детралекс – флебосклерозирующее лечение. Результаты национальной многоцентровой наблюдательной програм-

- мы Ven act prolonged – С1. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2018. – Т. 24. – № 1. – С. 102–106.
7. Шнеур С.Я., Бахно Д.А., Джуманова Д. Анализ потребительских предпочтений венотонизирующих средств // Тверской медицинский журнал. – 2017. – № 2. – С. 27–28.
 8. Онищук А.Г., Левкович А.А. Лекарственные препараты, применяемые при варикозном расширении вен // Вестник научных конференций. – 2019. – № 6–2 (46). – С. 100–101.
 9. Воронков А.В., Гамзелева О.Ю. Обзор современных флеботропных препаратов на основе флавоноидов как перспективных эндотелиопротекторов при лечении хронических заболеваний вен // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. – 2019. – №1–2. – С. 27–33.
 10. Ахметзянов Р.В., Бредихин Р.А. Клиническая эффективность препарата детралекс в лечении пациенток с варикозной болезнью вен таза // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2018. – Т. 24 – №2. – С. 1–6.
 11. Colerig-Smith P., Lok C., Ramelet A.-A. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2005. – Vol. 30. – P. 198–208.
 12. Савельева М.И., Сычев Д.А. Возможности фармакокинетического моделирования венотоников на примере биофлавоноидов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2018. – Т. 24. – №4. – С. 76–80.
 13. Cao R., Zhao Y., Zhou Z., Zhao X. Enhancement of the water solubility and antioxidant activity of hesperidin by chitooligosaccharide // J Sci Food Agric. – 2018. – Vol. 98. – No.6. – P. 2422–2427. DOI: 10.1002/jsfa.8734.
 14. Paysant J., Sansilvestri-Morel P., Bouskela E., Verbeuren T.J. Different flavonoids present in the micronized purified flavonoid fraction (Daflon 500 mg) contribute to its anti-hyperpermeability effect in the hamster cheek pouch microcirculation // Int. Angiol. – 2008. – Vol. 27. – No.1. – P. 81–85.
 15. Журавлева М.В., Сереброва С.Ю., Прокофьев А.Б., Пономаренко Т.М., Демченкова Е.Ю., Городецкая Г.И. Современные венотонизирующие препараты: возможности клинической фармакологии и фармакотерапии // Лечащий врач. – 2017. – № 7. – С. 25.
 16. Zupanets, I.A., Shebeko S.K., Zimin S.M. Comparative study of the original technology of micronization of the purified flavonoid fraction of “Detralextm” and the technology of micronization of drugs D and N of the Ukrainian manufacturers // Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. – 2018. – Vol. 11. – No.10. – P. 504–508.
 17. Королев А.В. Оценка фармацевтической эквивалентности лекарственных препаратов на этапе их регистрации // Хим.-фарм. журнал. – 2009. – Т. 43. – №3. – С. 49–52.
 18. Garner R.C., Garner J.V., Gregory S., Whattam M., Calam A., Leong D. Comparison of the absorption of micronized (Daflon 500 mg) and nonmicronized 14C-diosmin tablets after oral administration to healthy volunteers by accelerator mass spectrometry and liquid scintillation counting // J Pharm Sci. – 2002. – Vol. 91. – No.1. – P. 32–40. DOI: 10.1002/jps.1168.
 19. Арзамасцев А.П., Дорофеев В.Л. Эквивалентность воспроизведенных лекарственных средств: фармацевтические аспекты // Ведомости НЦ ЭСМП. – 2007. – №1. – С. 6–11.
 20. Белоусов Ю.Б. Проблема эквивалентности оригинальных и воспроизведенных ЛС с позиций клинического фармаколога // Ведомости НЦ ЭСМП. – 2007. – №1. – С. 32–36.
 21. Багирова В.Л., Киселева Г.С., Тенцова А.И. Методические указания по разработке теста «Растворение» на индивидуальные препараты // Фарматека. – 1997. – № 1. – С. 39–40.
 22. Смехова И.Е., Вайнштейн В.А., Ладутько Ю.М., Дружининская О.В., Турецкова Н.Н. Дезинтегранты и их влияние на растворение субстанций разных классов по биофармацевтической классификационной системе // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. – № 4. – С. 62–72.
 23. Государственная фармакопея Российской Федерации / МЗ РФ. XIV изд. Т. 2. Москва. – 2018. – С. 2164–2182. ОФС.1.4.1.0015.15. Растворение для твердых дозированных лекарственных форм. URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (дата обращения: 15.09.2018)
 24. Трофимов С.В., Степанова Э.Ф. Лекарственные формы глибенкламида: современные технологии для решения актуальных проблем // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2014. – №2. – С. 64–67.
 25. Szeleszczuk Ł., Pisklak D.M., Zielińska-Pisklak M., Wawer I. Spectroscopic and structural studies of the diosmin monohydrate and anhydrous diosmin // Int J Pharm. – 2017. Vol. 30. – No.529 (1–2). – P. 193–199. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.06.078.

АВТОРЫ

Степанова Элеонора Федоровна – доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-4082-3330. E-mail: efstepanova@yandex.ru

Ремезова Ирина Петровна – доктор фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры токсикологической и аналитической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-3456-8553. E-mail: i.p.remezova@pmedpharm.ru

Шевченко Александр Михайлович – доктор фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицин-

ской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-8373-5907. E-mail: nplfarmak-50@yandex.ua

Морозов Андрей Владимирович – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-8553-4073. E-mail: andrewmorozov@mail.ru

Мальцева Виктория Константиновна – аспирантка 4-го года обучения кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5886-6219. E-mail: maltsev.tom@mail.ru