



Оценка влияния поливинилпирролидон-винилацетата на свойства кверцетина в составе бинарной твердой дисперсии, полученной методом экструзии горячего расплава

А. А. Данилова¹✉, К. А. Гусев¹, Н. О. Архипова¹, Л. Г. Данилов², Е. В. Вишняков¹,
Д. Н. Маймистов¹, Е. В. Флисюк¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, литера А

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (СПбГУ), кафедра генетики и биотехнологий. 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

✉ Контактное лицо: Данилова Александра Артёмовна. E-mail: shmarova.aleksandra@pharminnotech.com

ORCID: А. А. Данилова – <https://orcid.org/0000-0002-0191-7342>;
К. А. Гусев – <https://orcid.org/0000-0003-1922-3282>;
Н. О. Архипова – <https://orcid.org/0009-0008-7730-9221>;
Л. Г. Данилов – <https://orcid.org/0000-0002-4479-3095>;
Е. В. Вишняков – <https://orcid.org/0000-0002-4716-7866>;
Д. Н. Маймистов – <https://orcid.org/0000-0001-8070-1699>;
Е. В. Флисюк – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>.

Статья поступила: 20.09.2024

Статья принята в печать: 12.12.2024

Статья опубликована: 13.12.2024

Резюме

Введение. Несмотря на выраженный терапевтический потенциал, флавоноиды ограниченно используются в медицинской практике в качестве активных фармацевтических субстанций (АФС) ввиду комплекса неудовлетворительных физико-химических свойств. Для изучения данной проблемы в качестве модельного объекта выбрана субстанция кверцетина, обладающая крайне низкой растворимостью в воде и средах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В связи с этим возникает интерес к исследованию возможности и перспектив применения подхода по улучшению физико-химических свойств флавоноидов на примере кверцетина с использованием технологии экструзии горячего расплава (ЭГР) для создания твердых дисперсных систем (ТДС) на основе гидрофильного полимера-носителя (поливинилпирролидон-винилацетата). Для улучшения свойств растворимости и растворения активного вещества обозначается необходимость подбора эффективного соотношения кверцетина и полимера в составе твердой дисперсии.

Цель. Оценка влияния поливинилпирролидон-винилацетата на свойства водной растворимости кверцетина в составе бинарной твердой дисперсии, полученной методом экструзии горячего расплава.

Материалы и методы. Объекты исследования: субстанция кверцетина (субстанция-порошок, содержание 98 %, Molekula Limited, Великобритания) и полимер-носитель в виде сополимера поливинилпирролидона с винилацетатом в соотношении 60:40 (ПВПВА) марки VIVAPHARM® PVP/VA 64 (JRS PHARMA GmbH & Co. KG, Германия). Получение ТДС кверцетина осуществляли с помощью двухшнекового лабораторного экструдера НААКЕ™ MiniCTW (Thermo Fisher Scientific, Германия). Образцы исследовали методами фазово-контрастной микроскопии, ИК-Фурье-спектроскопии и дифференциальной сканирующей калориметрии. Количественное содержание кверцетина в составе твердой дисперсной системы определяли методом УФ-спектрофотометрии.

Результаты и обсуждение. Независимо от концентрации ПВПВА в ТДС для всех составов отмечено улучшение свойств растворимости и скорости растворения кверцетина по сравнению с чистой субстанцией. Обнаружено, что по мере уменьшения содержания кверцетина увеличивается вклад полимера-носителя в ТДС, наблюдается частичная или даже полная аморфизация кверцетина в составах с 1%-м и 5%-м содержанием активного вещества, в результате чего улучшаются свойства водной растворимости, повышается стабильность растворов и скорость растворения образцов в средах желудочно-кишечного тракта. Водная растворимость кверцетина в составе 1%-й ТДС относительно исходной АФС увеличена в 353 раза. При этом в средах, моделирующих отделы ЖКТ, наблюдалось полное высвобождение кверцетина из 1%-й ТДС за 40 минут (для среды хлористоводородной кислоты и цитратного буфера) и растворение 90 % вещества в течение 60 минут в среде фосфатного буфера.

Заключение. На основании проведенного исследования твердая дисперсия, содержащая 1 % кверцетина, на основе поливинилпирролидон-винилацетата является наиболее перспективной для дальнейшей разработки готовых лекарственных форм.

Ключевые слова: кверцетин, твердые дисперсии, экструзия горячего расплава, антипластификация, растворимость, растворение

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. А. А. Данилова, К. А. Гусев, Е. В. Флисюк, Д. Н. Маймистов – постановка задачи, составление плана экспериментальных работ. А. А. Данилова, Н. О. Архипова – реализация экструзии горячего расплава, проведение тестов растворения и растворимости. Л. Г. Данилов – пробоподготовка и микроскопия твердых дисперсий. А. А. Данилова – расчеты термических свойств твердых дисперсий. Е. В. Вишняков – снятие ИК-Фурье-спектров твердых дисперсий. Е. В. Вишняков, А. А. Данилова – интерпретация данных ИК-фурье-спектроскопии. А. А. Данилова, Л. Г. Данилов – статистическая обработка и визуализация данных по растворимости и кинетике растворения. А. А. Данилова, К. А. Гусев, Е. В. Флисюк, Д. Н. Маймистов – обсуждение результатов, написание текста статьи.

Финансирование. Работа выполнена на базе Центра коллективного пользования (ЦКП) «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России».

Благодарность. Авторы выражают благодарность компании JRS Pharma (ООО «Реттенмайер РУС») за предоставленные образцы полимера.

Для цитирования: Данилова А. А., Гусев К. А., Архипова Н. О., Данилов Л. Г., Вишняков Е. В., Маймистов Д. Н., Флисюк Е. В. Оценка влияния поливинилпирролидон-винилацетата на свойства кверцетина в составе бинарной твердой дисперсии, полученной методом экструзии горячего расплава. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(1):127–137. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-1-1935>

Assessment of polyvinylpyrrolidone vinyl acetate effect on quercetin properties in binary solid dispersion prepared by hot melt extrusion

Alexandra A. Danilova¹✉, Konstantin A. Gusev¹, Nadezhda O. Arkhipova¹, Lavrentii G. Danilov², Evgeniy V. Vishnyakov¹, Denis N. Maimistov¹, Elena V. Flisyuk¹

¹ Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. 14A, Prof. Popova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

² St Petersburg University, Saint Petersburg State University (SPbU), Department of Genetics and Biotechnology. 7–9, Universitetskaya Embankment, Saint-Petersburg, 199034, Russia

✉ **Corresponding author:** Alexandra A. Danilova. **E-mail:** shmarova.aleksandra@pharminnotech.com

ORCID: Alexandra A. Danilova – <https://orcid.org/0000-0002-0191-7342>;
Konstantin A. Gusev – <https://orcid.org/0000-0003-1922-3282>;
Nadezhda O. Arkhipova – <https://orcid.org/0009-0008-7730-9221>;
Lavrentii G. Danilov – <https://orcid.org/0000-0002-4479-3095>;
Evgeniy V. Vishnyakov – <https://orcid.org/0000-0002-4716-7866>;
Denis N. Maimistov – <https://orcid.org/0000-0001-8070-1699>;
Elena V. Flisyuk – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>.

Received: 20.09.2024

Accepted: 12.12.2024

Published: 13.12.2024

Abstract

Introduction. Flavonoids, despite their pronounced therapeutic benefits, are limitedly used in medicine as active pharmaceutical ingredients (API) owing to a complex of unsatisfactory physicochemical properties. In order to study the mentioned problem, we decided to use quercetin as model compound with extremely low water solubility and dissolution in gastrointestinal (GI) tract media. Therefore, the main idea appears to study the possibility and prospects of hot melt extrusion (HME) application for enhancement the solubility properties of quercetin in the composition of solid dispersion system (SDS) based on hydrophilic polymeric carrier (polyvinylpyrrolidone vinyl acetate, PVP/VA). Consequently, there is a necessity to select effective drug-to-polymer ratio in solid dispersion for providing better solubility and dissolution properties.

Aim. Assessment of PVP/VA effect on quercetin solubility properties in binary solid dispersion prepared by HME.

Materials and methods. Quercetin substance with purity 98 % was purchased from Molekula Limited, United Kingdom. PVP/VA (copolymer of polyvinylpyrrolidone with vinyl acetate in the ratio of 60:40, VIVAPHARM® PVP/VA 64) as carrier was procured from JRS PHARMA (JRS PHARMA GmbH & Co. KG, Germany). Quercetin SDS were prepared using micro-conical twin screw compounder HAAKE™ MiniCTW (Thermo Fisher Scientific, Germany). The obtained samples were analyzed by phase-contrast microscopy, FTIR spectroscopy and differential scanning calorimetry (DSC). Quercetin quantitative content in SDS were determined by UV-spectrophotometry.

Results and discussion. The improvement of water solubility and dissolution rates of quercetin SDS in comparison with pure substance was observed for all solid dispersion compositions irrespective to drug-to-polymer ratio. Notably, with reduction of quercetin content in SDS compositions the PVP/VA contribution was increased. We found partial or even complete amorphization of API in formulations with 1 % and 5 % quercetin content, resulting in the improvement of water solubility properties, stability of solutions and increased dissolution rates in GI tract media. Water solubility of 1 % SDS relative to pure substance was enhanced by 353-fold. At the same time, the complete release of quercetin from 1 % SDS was achieved in 40 minutes in the hydrochloric acid and citrate buffer, and also quercetin dissolution of 90 % in 60 minute was observed in phosphate buffer.

Conclusion. 1 % quercetin SDS based on PVP/VA appears to be the most promising for solid dosage forms development.

Keywords: quercetin, solid dispersions, hot melt extrusion, antiplasticization, solubility, dissolution

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Alexandra A. Danilova, Konstantin A. Gusev, Denis N. Maimistov, Elena V. Flisyuk were conceived and developed the experimental plans. Alexandra A. Danilova and Nadezhda O. Arkhipova prepared experimental samples of quercetin solid dispersions by hot melt extrusion, carried out solubility and dissolution tests. Lavrentii G. Danilov conducted the microscopy assays. Alexandra A. Danilova performed the theoretically calculation of obtained solid dispersions' thermic properties. Evgeniy V. Vishnyakov characterized experimental samples with FTIR spectroscopy. Alexandra A. Danilova and Evgeniy V. Vishnyakov performed analysis and visualization of spectral data. Alexandra A. Danilova and Lavrentii G. Danilov carried out the statistical processing and visualization of solubility and release kinetic data. Alexandra A. Danilova, Konstantin A. Gusev, Denis N. Maimistov and Elena V. Flisyuk were participated in results interpretation and wrote the manuscript.

Funding. The results of the work were obtained with equipment of the Center for Collective Use "Analytical Center of Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University".

Acknowledgment. The authors are grateful to JRS Pharma (Rettenmaier Russia LCC) for providing the polymer samples.

For citation: Danilova A. A., Gusev K. A., Arkhipova N. O., Danilov L. G., Vishnyakov E. V., Maimistov D. N., Flisyuk E. V. Assessment of polyvinylpyrrolidone vinyl acetate effect on quercetin properties in binary solid dispersion prepared by hot melt extrusion. *Drug development & registration*. 2025;14(1):127–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-1-1935>

ВВЕДЕНИЕ

Выраженные антиоксидантные и противовоспалительные свойства флавоноидов [1–3] обуславливают их ценность и значимость как потенциальных кандидатов для разработки лекарственных средств (ЛС). Возможность использования флавоноидов в виде активных фармацевтических субстанций (АФС) опосредована выраженным сродством (иначе говоря – метаболитной близостью) к организму человека, низкой токсичностью и меньшим каскадом побочных реакций. Благодаря перечисленным свойствам появляется возможность применения ЛС на основе флавоноидов в том числе у пациентов с коморбидностью [4].

На российском фармацевтическом рынке лекарственных препараты (ЛП) флавоноидов представлены преимущественно ангиопротекторными средствами: на основе очищенных микронизированных флавоноидных фракций (Детралекс®, Венарус®, Детравенол®

и пр.), рутозида (Аскорутин®) и троксерутина (Троксевазин®)¹. Принципиальным недостатком рассматриваемых препаратов является достаточно большая дозировка действующего вещества (ДВ), как правило свыше 500 мг [5], для обеспечения необходимого терапевтического эффекта.

Проблема низкой биодоступности данного класса биологически активных соединений (БАС) связана со свойствами растворимости. Плохая растворимость в большинстве случаев приводит к снижению терапевтической эффективности АФС [6]. Характерной особенностью флавоноидов является преобладание субстанций-кандидатов, относящихся ко II (плохая растворимость, высокая проницаемость) и IV (плохая растворимость и низкая проницаемость)

¹ Безопасность лекарственных препаратов. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 10.06.2024.

классам по биофармацевтической классификационной системе (БКС) [7, 8]. Другими словами, флавоноиды обладают крайне неудовлетворительными физико-химическими и фармакокинетическими свойствами, что ограничивает возможности использования их терапевтического потенциала в технологии ЛС.

Для решения проблемы низкой растворимости флавоноидов в настоящее время предложены нано- и липосомальные технологии, подходы по созданию комплексов с поверхностно-активными веществами, циклодекстринами и хелатирующими соединениями, а также технологии твердых дисперсных систем (ТДС) [7]. Из перечисленных стратегических решений наиболее востребованной и пригодной для крупномасштабного внедрения с учетом требований надлежащей производственной практики является технология создания ТДС методом экструзии горячего расплава (ЭГР). Применение ЭГР в фармации уже зарекомендовало себя в качестве эффективного способа повышения растворимости плохо растворимых и нерастворимых веществ [8–11], маскировки неприятных органолептических показателей субстанций [12], модификации высвобождения ДВ и создания целевых систем доставки [13].

Использование технологии ЭГР для создания твердых дисперсий флавоноидов предполагает диспергирование активного вещества в гидрофильной матрице (как правило, полимере-носителе) с последующим сплавлением [7]. Полученные филаменты (экструдаты) в дальнейшем измельчаются и могут быть использованы в качестве гранулята для создания пероральных систем доставки. Такой подход позволяет добиться аморфизации ДВ (снижения степени кристалличности) и повышения его водной растворимости и растворения в средах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что в перспективе может способствовать улучшению биодоступности и снижению дозировки активного вещества с сохранением терапевтической эффективности.

В рамках отмеченной проблематики интерес для рассмотрения представляет кверцетин (3,3',4',5,7-пентагидроксифлавоноид) как характерный модельный объект. Данная молекула является агликоном и отличается сравнительно простой химической структурой (отсутствием гликозидных частей) по сравнению с другими представителями флавоноидов. Кверцетин относится к IV классу по БКС, обладает неудовлетворительными технологическими свойствами, является фоточувствительной субстанцией с горьким вкусом [12, 14, 15]. Таким образом, обозначается проблемное поле для изучения ТДС кверцетина, что в перспективе может быть использовано в разработке твердых лекарственных форм (ЛФ) для перорального применения.

Наряду с этим возникает вопрос подбора эффективного соотношения ДВ и полимера-носителя для обеспечения надлежащих физико-химических, фар-

макокинетических и технологических свойств. Поэтому целью данного исследования является оценка влияния поливинилпирролидон-винилацетата на свойства кверцетина в составе бинарной твердой дисперсии, полученной методом экструзии горячего расплава.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования использованы: субстанция кверцетина (субстанция-порошок, содержание 98 %, Molekula Limited, Великобритания) и полимер-носитель в виде сополимера поливинилпирролидона с винилацетатом в соотношении 60:40 (ПВПВА) марки VIVAPHARM® PVP/VA 64 (JRS PHARMA GmbH & Co. KG, Германия). Выбор полимера-носителя обусловлен его относительно небольшой температурой стеклования (105 °C) и возможностью проведения процесса ЭГР в диапазоне температур до 180 °C [10]. Учитывая специфику химической структуры ПВПВА, необходимо обратить внимание на винилацетатный компонент, который снижает гидрофильность и температуру стеклования по сравнению с гомополимерами повидона аналогичной молекулярной массы [16].

Предварительно подготовленные механические смеси кверцетина и ПВПВА в различных соотношениях загружали в питательный бункер двухшнекового лабораторного экструдера HAAKE™ MiniCTW (Thermo Fisher Scientific, Германия) и проводили процесс экструзии при 160 °C и скорости вращения шнеков 20 об/мин.

Диаметр получаемых филаментов фиксировался в диапазоне 1,0 ± 0,5 мм. Визуальную оценку ТДС осуществляли методом фазово-контрастной микроскопии с использованием прямого флуоресцентного микроскопа Leica DM4000 (Leica Microsystems, Германия).

Термические свойства ТДС изучали с помощью метода дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) на установке термического анализа Thermal Analysis System DSC 3+ (METTLER TOLEDO, Швейцария) в соответствии с описанной ранее методикой [9, 10]. Эффект антипластификации оценивали по результатам второго нагрева образцов.

Согласно литературным данным [17–20], для предсказания температур стеклования ($T_{g(calc)}$) полученных филаментов используется расчетный метод с применением уравнения Гордона – Тейлора [21]:

$$T_{g(calc)} = \frac{T_{g1}w_1 + Kw_2T_{g2}}{w_1 + Kw_2}, \quad (1)$$

где $T_{g(calc)}$ – теоретическая температура стеклования ТДС, полученной методом экструзии горячего расплава, °C; T_{g1} , T_{g2} – температуры стеклования/плавления чистых веществ, °C; w_1 , w_2 – массовые доли компонентов в составе ТДС, % масс.; K – поправочный коэффициент, рассчитанный по формуле (2):

$$K = \frac{T_{g1}\rho_1}{T_{g2}\rho_2}, \quad (2)$$

где ρ_1, ρ_2 – плотности чистых веществ, г/см³.

Структурные характеристики полученных образцов изучали с помощью ИК-Фурье-спектроскопии на спектрометре Spectrum 3 (PerkinElmer, США) с использованием приставки нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) в диапазоне длин волн от 400 см⁻¹ до 4000 см⁻¹.

Количественное определение кверцетина в составе ТДС осуществляли методом УФ-спектрофотометрии на спектрофотометре СФ-2000 (ООО «ОКБ Спектр», Россия). Предварительно готовили рабочий стандартный образец (РСО) кверцетина: точную навеску субстанции (степень чистоты 98 %) 0,025 г помещали в мерную колбу объемом 100 мл, добавляли 80%-й спирт этиловый в количестве 50 мл. Колбу помещали на водяную баню ($t < 70$ °С) и проводили растворение АФС. После доводили раствор до метки 80%-м спиртом этиловым. Отбирали пробу объемом 10 мл, помещали в мерную колбу на 100 мл и доводили раствор до метки водой очищенной. Полученный РСО кверцетина (концентрация 0,025 мг/мл) фильтровали с помощью полиэфирсульфонового (ПЭС) фильтра 0,45 мкм PES Agilent (Agilent Technologies, Inc., США). Затем снимали оптическую плотность раствора кверцетина в кварцевой кювете с толщиной слоя 10 мм при аналитической длине волны 375 ± 2 нм, соответствующей максимуму поглощения вещества. В качестве раствора сравнения использовали воду очищенную. Дополнительно строили калибровочный график кверцетина, в соответствии с которым в дальнейшем определяли концентрацию ДВ в ТДС. Все испытания осуществлялись в трехкратной повторности.

Стабильность растворов ТДС оценивали по следующей методике: навеску филаментов с рассчитанным предварительно содержанием кверцетина помещали в конические колбы объемом 100 мл и заливали водой очищенной. В ходе эксперимента фиксировали время полного растворения ТДС по отсутствию видимых частиц и время выпадения осадка ДВ.

Для изучения водной растворимости ТДС кверцетина в растворах предварительно осуществляли измельчение экструдатов с помощью конической мельницы-калибратора ZLJ-125 (Shanghai Unique Machinery Technology Co., Ltd., Китай) при скорости вращения роторного ножа 600 об/мин. Для получения фракций размером менее 710 мкм использовали сито с диаметром ячеек 1,00 мм. Затем навески измельченных ТДС помещали в стеклянные флаконы (15 мл), добавляли соответствующее количество воды до концентрации кверцетина в полученном растворе 1 мг/мл. Растворимость измельченных экструдатов оценивали в условиях постоянного перемешивания на шейкере PST-60HL-4 (BioSan, Латвия) со скоростью 200 об/мин в течение 48 часов при ком-

натной температуре $22,0 \pm 0,5$ °С. Отбор проб (5 мл) осуществляли в контрольные временные точки 1, 4, 8, 24 и 48 часов соответственно с помощью автоматической пипетки-дозатора, восполняя объем среды соответствующим количеством растворителя. Отобранные аликвоты подвергали механической фильтрации с помощью шприцевого ПЭС-фильтра 0,45 мкм PES Agilent (Agilent Technologies, Inc., США). Перед анализом окрашенных растворов осуществляли необходимое разведение. Количество кверцетина оценивали методом УФ-спектрофотометрии при 375 ± 2 нм по величине оптической плотности раствора с последующим пересчетом на концентрацию ДВ. Испытания проводили в трехкратной повторности. Для проверки достоверности полученных значений рассчитывали величину относительного стандартного отклонения (RSD). Приемлемыми считали результаты, для которых выполнялось условие $RSD < 20$ % [22].

Изучение кинетики высвобождения кверцетина из филаментов осуществляли на тестере растворения ERWEKA DT 626/1000 (ERWEKA GmbH, Германия) в соответствии с требованиями Фармакопеи ЕАЭС¹. Филаменты фиксированной длины (20 ± 2) мм помещались в соответствующую среду растворения (объем 1000 мл) при температуре $37 \pm 0,5$ °С. Предварительно производили необходимые расчеты содержания кверцетина в каждом составе таким образом, чтобы количество активного вещества было одинаковым в отобранных для эксперимента образцах. Исследование проводили с использованием трех сред растворения: 0,01 М HCl (pH = 2), ацетатного (pH = 4,5) и фосфатного буфера (pH = 6,8), моделирующих отделы ЖКТ, с учетом рекомендаций ЕМА² и FDA³. Время растворения образцов составило 60 минут. Отбор проб (10 мл) осуществляли с периодичностью 10 минут. При этом восполняли объем среды необходимым количеством соответствующей среды растворения. Отобранные пробы фильтровали с помощью шприцевого ПЭС-фильтра Agilent (Agilent Technologies, Inc., США) с диаметром пор 0,45 мкм. Методом УФ-спектрофотометрии определяли количественное содержание ДВ при выбранной аналитической дли-

¹ Фармакопея ЕАЭС. Доступно по: https://eec.eaeunion.org/upload/medialibrary/9de/2-chast-1-toma-Farmakopei-Soyuza-s-vozmozhnostyu-poiska_.pdf. Ссылка активна на 10.06.2024.

² European Medicines Agency (EMA). ICH M9 guideline on biopharmaceutics classification system-based biowaivers. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m9-biopharmaceutics-classification-system-based-biowaivers-step-5_en.pdf. Accessed: 10.06.2024.

³ U.S. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Available at: <https://www.fda.gov/media/70936/download>. Accessed: 10.06.2024.

не волны. В качестве растворов сравнения использовали соответствующую среду растворения.

Статистическую обработку результатов экспериментов осуществляли с помощью программного обеспечения R-Studio (R Foundation for Statistical Computing, Австрия) в соответствии с требованиями Фармакопеи ЕАЭС¹.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для изучения влияния соотношения полимера-носителя и кверцетина получены модельные составы ТДС методом ЭГР (таблица 1).

Таблица 1. Составы ТДС кверцетина на основе ПВПВА

Состав Composition	Q1	Q2	Q3	Q4
Соотношение кверцетина и ПВПВА Quercetin to PVPVA ratio	1 %	5 %	10 %	20 %

В зависимости от содержания кверцетина образцы отличались по степени прозрачности и цветности: составы Q1 и Q2 представляли собой прозрачные желтые нити, в то время как составы Q3 и Q4 не обладали прозрачностью и имели пшеничный оттенок, интенсивность которого увеличивалась пропорционально повышению концентрации кверцетина в ТДС. Прозрачность составов Q1 и Q2 объясняется тем, что основной вклад в твердую дисперсию вносит ПВПВА.

Методом фазово-контрастной микроскопии обнаружено закономерное увеличение визуальной детектируемой кристаллической фазы кверцетина и нерастворенных в полимере примесей по мере повышения концентрации субстанции в составе ТДС (рисунок 1).

Исходя из этого, можно выдвинуть предположение касательно частичной или даже полной аморфизации кверцетина в образцах с низкими концентрациями ДВ – Q1 и Q2.

Как известно, мерой оценки взаимодействия полимера-носителя и ДВ в составе ТДС является температура стеклования (T_g) [23]. При изменении экспериментального значения $T_{g(exp)}$ по сравнению с теоретическим $T_{g(calc)}$ могут наблюдаться как положительные, так и отрицательные отклонения вследствие характера взаимодействия компонентов ТДС. В случае положительного отклонения ($T_{g(exp)} > T_{g(calc)}$) снижается свободный объем полимера и его подвижность, в случае отрицательного ($T_{g(exp)} < T_{g(calc)}$) свободный объем полимера в фазе ТДС значительно превышает объем в идеальной смеси [21]. В связи с чем в рамках настоящего исследования при изуче-

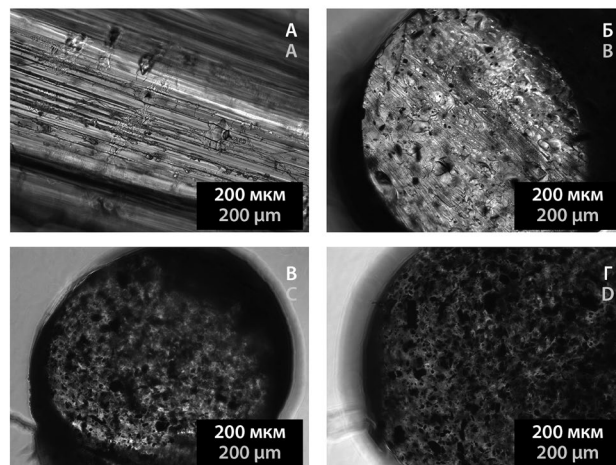


Рисунок 1. Микроскопия ТДС кверцетина:

А – в концентрации 1 %; Б – 5 %; В – 10 %; Г – 20 %

Figure 1. Microphotographs of quercetin SDS in concentration:

А – 1 %; В – 5 %; С – 10 %; D – 20 %

нии термических свойств ТДС кверцетина одним из элементов анализа стало сравнение теоретических значений $T_{g(calc)}$, рассчитанных по уравнению (1), с экспериментальными значениями $T_{g(exp)}$, полученными методом ДСК (рисунок 2). Результаты расчетов представлены в таблице 2.

Таблица 2. Параметры термического анализа кверцетина, полимера-носителя и составов ТДС кверцетина

Table 2. Thermal analysis parameters of quercetin, carrier and quercetin SDS

Компонент / состав Component / composition	ΔC_p , Дж/г ΔC_p , J/g	$T_{g(calc)}$, °C	$T_{g(exp)}$, °C	Изменения Deviation
Кверцетин Quercetin	-159,09	–	327,05	–
ПВПВА PVPVA	0,399	–	105,65	–
Q1	0,393	109,43	109,11	отсутствуют none
Q2	0,406	113,67	112,66	+
Q3	0,423	119,24	115,25	+
Q4	0,446	131,37	121,84	+

Теоретические значения температуры стеклования оказались близки к экспериментальным данным. Для составов Q2, Q3 и Q4 наблюдались положительные отклонения, что является подтверждением факта снижения свободного объема полимера в ТДС. С другой стороны, состав Q1 характеризовался отсутствием статистически значимых различий между экспериментальным и расчетным значениями (p -value > 0,05) температуры стеклования, что свидетельствует об образовании однородной системы.

¹ Фармакопея ЕАЭС. Доступно по: <https://eec.eaeunion.org/upload/medialibrary/9de/2-chast-1-toma-Farmakopei-Soyuza-s-vozmozhnostyu-poiska.pdf>. Ссылка активна на 10.06.2024.

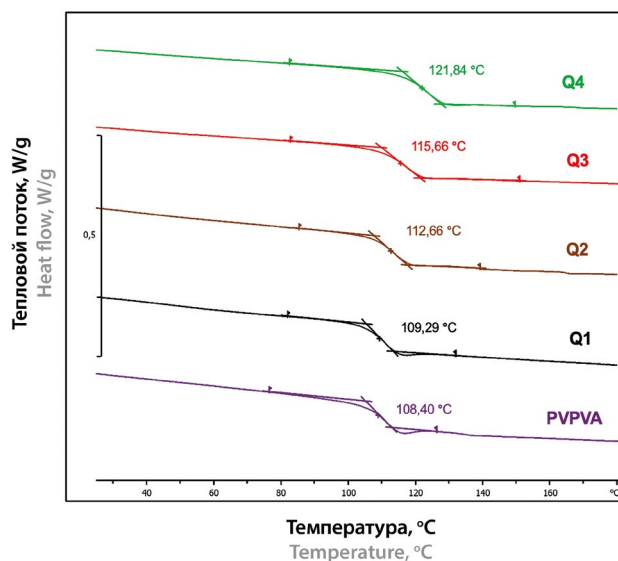


Рисунок 2. Результаты ДСК для составов ТДС кверцетина

Figure 2. DSC-curves of quercetin SDS compositions

Кроме того, увеличение содержания кверцетина в составах ТДС приводило к повышению температуры стеклования системы и удельной теплоемкости (ΔC_p), то есть наблюдался эффект антипластификации. Данное явление может быть обусловлено более выраженным взаимодействием между кверцетином и ПВПВА в составе ТДС, что, предположи-

тельно, оказывает влияние на свойства растворимости образцов.

С целью уточнения характера взаимодействий между кверцетином и ПВПВА в составах ТДС проведено исследование структурных характеристик методом ИК-Фурье-спектроскопии (рисунок 3). Субстанция кверцетина имеет характеристические интенсивные полосы поглощения $\delta(\text{C-OH})$ при 1162 cm^{-1} , $\nu(\text{Ar-OH})$ пиренового ядра при 1235 cm^{-1} , $\nu(\text{C=C})$ ароматического кольца при 1504 cm^{-1} , $\nu(\text{C=O})$ при 1660 cm^{-1} , $\nu(\text{OH})$ при $3100\text{--}3500 \text{ cm}^{-1}$ [12]. Согласно полученным данным, на спектрах поглощения ТДС не наблюдается новых пиков, свидетельствующих об изменении молекулярной структуры кверцетина. Также обнаружено исчезновение полосы поглощения гидроксильных групп при взаимодействии с ПВПВА из-за возможного образования водородных связей.

Кроме того, для составов с низким содержанием кверцетина (Q1 и Q2) наблюдалось сглаживание ($\nu(\text{C=C})_{\text{Ar}}$ при 1504 cm^{-1}) и незначительная девиация некоторых полос поглощения в пределах $4\text{--}7 \text{ cm}^{-1}$ (например, $\nu(\text{C=O})$ при 1667 cm^{-1} и $\delta(\text{C-OH})$ при 1166 cm^{-1}). Данный факт объясняется возможным возникновением водородных связей между полярными группами ДВ и полимера-носителя. С другой стороны, уширение полосы поглощения при 1666 cm^{-1} может происходить из-за существенного экранирующего эффекта ПВПВА, который в данной точке имеет интенсивный характеристический пик карбонильной группы в мотиве винилпирролидона [24, 25].

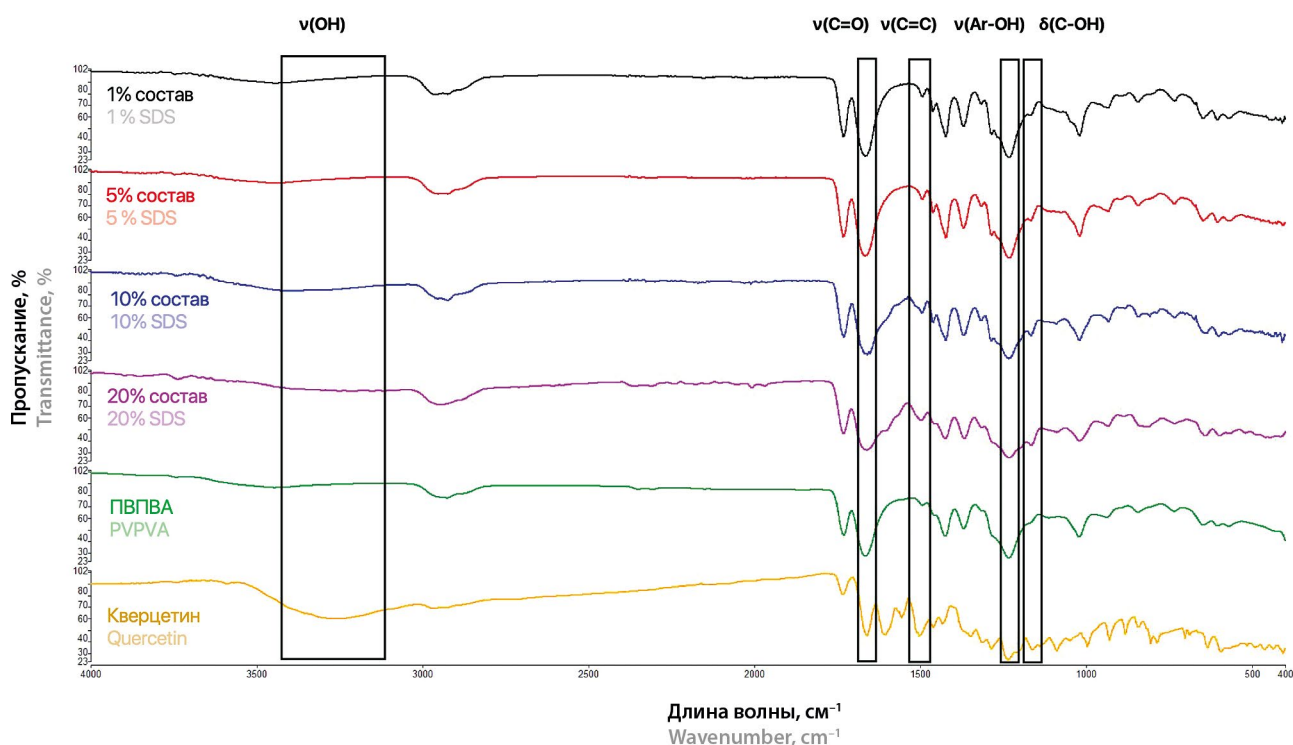


Рисунок 3. ИК-Фурье-спектры ТДС, субстанции кверцетина и ПВПВА

Figure 3. FT-IR-spectrum of quercetin SDS, pure quercetin and PVPVA

По этой причине для составов Q1 и Q2 наблюдалось практически полное совпадение спектра поглощения со спектром ПВПВА (корреляция $R^2(Q1) = 0,9955$, $R^2(Q2) = 0,9886$ соответственно).

Следующим этапом эксперимента стала оценка стабильности водных растворов ТДС кверцетина (таблица 3). Необходимо обратить внимание, что экстракты состава Q4 полностью не растворились в водной среде, визуально большая часть образца ТДС представляла собой вязкую массу на дне колбы. При этом высвободившаяся в раствор часть кверцетина выпадала в осадок в виде игольчатых кристаллов через 2 часа после завершения процесса перемешивания.

Таблица 3. Результаты определения стабильности ТДС кверцетина в водных растворах

Table 3. Stability determination of quercetin SDS in water

№	Состав Composition	Время растворения, ч Dissolution period, h	Время выпадения осадка, ч Sedimentation time, h	Количественное содержание, мг/мл Content of quercetin, mg/mL
1	Q1	0,50	72	$0,9984 \pm 0,0012$
2	Q2	1,17	12	$0,6427 \pm 0,0009$
3	Q3	2,00	8	$0,2539 \pm 0,0011$
4	Q4	–	2	$0,1152 \pm 0,0013$

Составы Q2 и Q3 в ходе растворения обнаружили склонность к образованию взвесей, которые сохранялись при постоянном перемешивании. В целом стабильность растворов увеличивалась по мере снижения концентрации ДВ в ТДС: оптимальные результаты получены для состава Q1 (72 часа).

Для обоснования возможности использования составов с низкими концентрациями ДВ в технологии готовых ЛС проведена количественная оценка водной растворимости (рисунок 4). В качестве референтного состава использована чистая субстанция. Кверцетин является практически нерастворимым в воде веществом: за 48 часов при непрерывном перемешивании растворимость составила $2,8 \cdot 10^{-3}$ мг/мл, что согласуется с данными других работ [23].

Как видно из полученных данных, увеличение концентрации ДВ в ТДС способствовало ухудшению свойств растворимости. Состав Q4 к концу эксперимента представлял собой вязкий желтый осадок. Напротив, наилучшая растворимость ($0,9878$ мг/мл, $RSD = 1,46\%$) отмечена для состава Q1, следовательно, данное соотношение кверцетина и ПВПВА можно рассматривать как эффективное.

Помимо этого, проведено изучение профилей высвобождения кверцетина из ТДС в виде филаментов в трех средах растворения, моделирующих pH отделов ЖКТ (рисунок 5, А–С).

Во всех случаях наибольшей скоростью растворения характеризовался состав Q1. Так, например, в среде хлористоводородной кислоты и цитратном буфере 100%-е растворение кверцетина наблюдалось в контрольной точке 40 минут, в среде фосфатного буфера за 60 минут достигалось 90%-е высвобождение. Состав Q2 показал удовлетворительные результаты кинетики высвобождения (за 60 минут в кислотной среде растворилось 65 % кверцетина, в цитратном буфере – 60%, в фосфатном буфере – 55 % соответственно). Для состава Q3 отмечена низкая скорость растворения, высвобождение ДВ из ТДС в средах с pH 2,0 и 4,5 не превышало 50 %. В то же время состав Q4 практически не растворялся во всех вариантах сред.

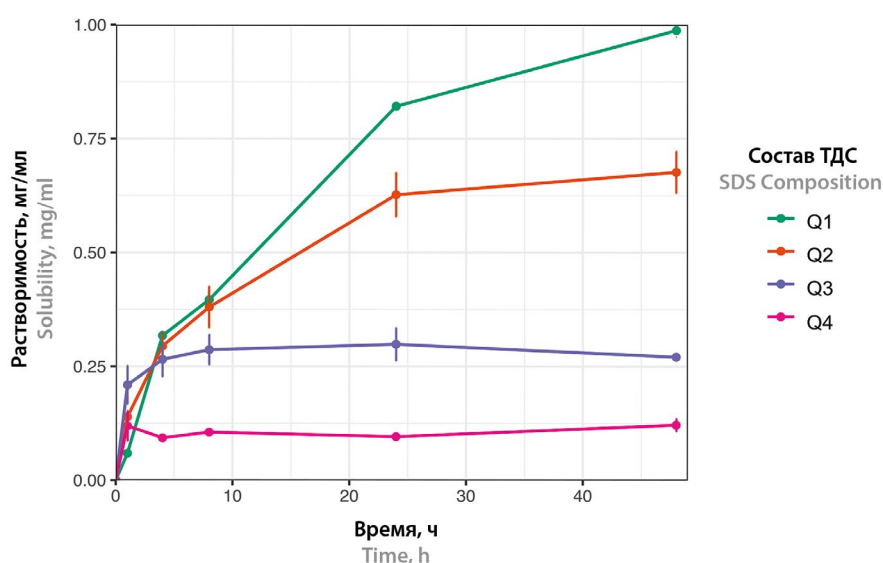


Рисунок 4. Изменение растворимости кверцетина в зависимости от соотношения с ПВПВА в составе ТДС

Figure 4. Solubility properties of quercetin according to ratio with PVPVA in SDS composition

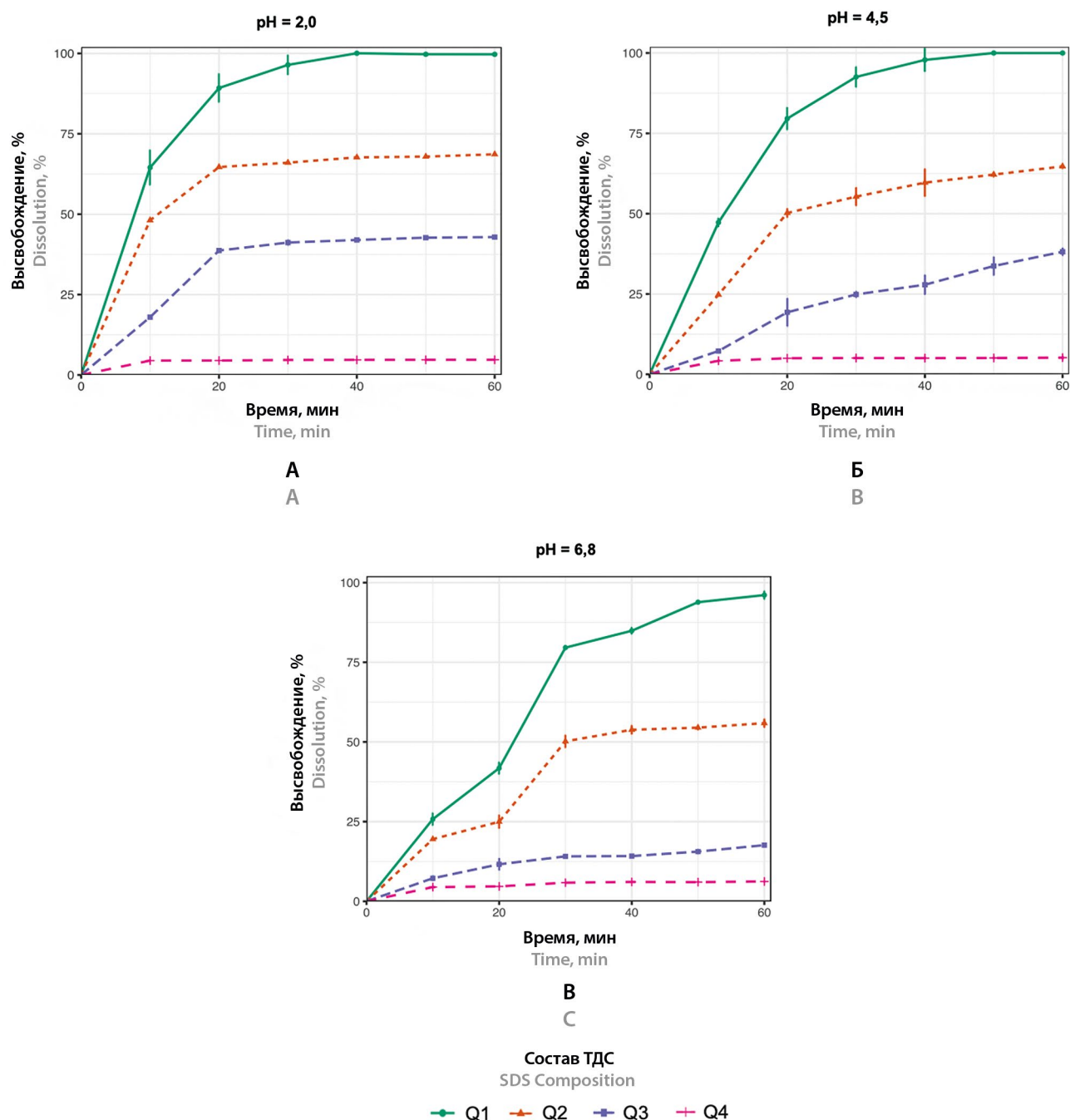


Рисунок 5. Кинетика высвобождения ТДС кверцетина в средах, моделирующих рН ЖКТ

Figure 5. Kinetic of quercetin dissolution in media modelling GI tract

Таким образом, наиболее перспективным составом ТДС кверцетина является Q1, который демонстрирует улучшенные свойства водной растворимости и растворения в средах ЖКТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для составов с концентрациями 1 и 5 % можно предположить частичную или полную аморфизацию кверцетина, что косвенно подтверждается результатами ДСК и ИК-Фурье-спектроскопии. Кроме того,

расчет теоретических температур стеклования ТДС и сравнение с экспериментальными данными позволяют сделать вывод о получении однородной системы в составе с 1%-м содержанием активного вещества. Независимо от концентрации ПВПВА в ТДС для всех составов отмечено улучшение свойств растворимости и скорости растворения кверцетина по сравнению с чистой субстанцией. Наилучшая скорость и полнота высвобождения в средах с рН, характерным для разных отделов ЖКТ, отмечалась для 1%-го состава.

Таким образом, растворимость кверцетина в составе 1%-й ТДС относительно исходной АФС увеличена в 353 раза.

На основании проведенного исследования твердая дисперсия, содержащая 1 % кверцетина, на основе поливинилпирролидон-винилацетата является наиболее перспективной для дальнейшей разработки готовых лекарственных форм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lv H.-W., Wang Q.-L., Luo M., Zhu M.-D., Liang H.-M., Li W.-J., Cai H., Zhou Z.-B., Wang H., Tong S.-Q., Li X.-N. Phytochemistry and pharmacology of natural prenylated flavonoids. *Archives of Pharmacol Research*. 2023;46(4):207–272. DOI: 10.1007/s12272-023-01443-4.
2. Wang X., Ma Y., Xu Q., Shikov A.N., Pozharitskaya O.N., Flisyuk E.V., Liu M., Li H., Vargas-Murga L., Duez P. Flavonoids and saponins: What have we got or missed? *Phytomedicine*. 2023;109:154580. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154580.
3. Russo C., Maugeri A., Musumeci L., De Sarro G., Cirmi S., Navarra M. Inflammation and Obesity: The Pharmacological Role of Flavonoids in the Zebrafish Model. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(3):2899. DOI: 10.3390/ijms24032899.
4. Pawar A., Russo M., Rani I., Goswami K., Russo G. L., Pal A. A critical evaluation of risk to reward ratio of quercetin supplementation for COVID-19 and associated comorbid conditions. *Phytotherapy Research*. 2022;36(6):2394–2415. DOI: 10.1002/ptr.7461.
5. Степанова Э.Ф., Ремезова И.П., Шевченко А.М., Морозов А.В., Мальцева В.К. 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.
6. Liu X., Zhao L., Wu B., Chen F. Improving solubility of poorly water-soluble drugs by protein-based strategy: A review. *International Journal of Pharmaceutics*. 2023;634:122704. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2023.122704.
7. Данилова А.А., Гусев К.А., Маймистов Д.Н., Флисюк Е.В. Технология экструзии горячего расплава как современная стратегия улучшения биодоступности флавоноидов. *Химико-фармацевтический журнал*. 2024;58(2):26–35. DOI 10.30906/0023-1134-2024-58-2-26-35.
8. Berga M., Logviss K., Lauberte L., Paulausks A., Mohilyuk V. Flavonoids in the Spotlight: Bridging the Gap between Physicochemical Properties and Formulation Strategies. *Pharmaceutics*. 2023;16(10):1407. DOI: 10.3390/ph16101407.
9. Гусев К.А., Маймистов Д.Н., Павловский В.И., Алиев А.Р., Павловский А.В., Иванова О.В., Цыренов Д.О., Флисюк Е.В. Разработка состава и технологии получения твердой дисперсной системы методом экструзии горячего расплава для повышения биодоступности действующего вещества. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(4):108–115. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-4-108-115.
10. Гусев К.А., Алиев А.Р., Генералова Ю.Э., Аксенова Н.А., Речкалов Г.В., Маймистов Д.Н., Алексеева Г.М., Флисюк Е.В. Разработка состава и технологии получения аморфной твердой дисперсной системы эбастина методом экструзии горячего расплава для увеличения скорости растворения. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(4):126–135. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-4-1577.
11. Tong M., Wu X., Zhang S., Hua D., Li S., Yu X., Wang J., Zhang Z. Application of TPGS as an efflux inhibitor and a plasticizer in baicalein solid dispersion. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022;168:106071. DOI: 10.1016/j.ejps.2021.106071.
12. Khor C.M., Ng W.K., Kanaujia P., Chan K.P., Dong Y. Hot-melt extrusion microencapsulation of quercetin for taste-masking. *Journal of Microencapsulation*. 2017;34(1):29–37. DOI: 10.1080/02652048.2017.1280095.
13. Ishimoto K., Shimada Y., Ohno A., Otani S., Ago Y., Maeda S., Lin B., Nunomura K., Hino N., Suzuki M., Nakagawa S. Physicochemical and biochemical evaluation of amorphous solid dispersion of naringenin prepared using hot-melt extrusion. *Frontiers in Nutrition*. 2022;9:850103. DOI: 10.3389/fnut.2022.850103.
14. Truzzi F., Tibaldi C., Zhang Y., Dinelli G., D'Amen E. An overview on dietary polyphenols and their biopharmaceutical classification system (BCS). *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(11):5514. DOI: 10.3390/ijms22115514.
15. Golonka I., Wilk S., Musiał W. The influence of UV radiation on the degradation of pharmaceutical formulations containing quercetin. *Molecules*. 2020;25(22):5454. DOI: 10.3390/molecules25225454.
16. Mathers A., Pechar M., Hassouna F., Fulem M. API solubility in semi-crystalline polymer: Kinetic and thermodynamic phase behavior of PVA-based solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*. 2022;623:121855. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.121855.
17. Rosiak N., Wdowiak K., Tykarska E., Cielecka-Piontek J. Amorphous solid dispersion of hesperidin with polymer excipients for enhanced apparent solubility as a more effective approach to the treatment of civilization diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(23):15198. DOI: 10.3390/ijms232315198.
18. Dengale S. J., Hussien S. S., Krishna B. S. M., Musmade P. B., Gautham Shenoy G., Bhat K. Fabrication, solid state characterization and bioavailability assessment of stable binary amorphous phases of Ritonavir with Quercetin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2015;89:329–338. DOI: 10.1016/j.ejpb.2014.12.025.
19. Garbiec E., Rosiak N., Zalewski P., Tajber L., Cielecka-Piontek J. Genistein co-amorphous systems with amino acids: An investigation into enhanced solubility and biological activity. *Pharmaceutics*. 2023;15(12):2653. DOI: 10.3390/pharmaceutics15122653.
20. Wdowiak K., Tajber L., Miklaszewski A., Cielecka-Piontek J. Sweeteners Show a Plasticizing Effect on PVP K30—A Solution for the Hot-Melt Extrusion of Fixed-Dose Amorphous Curcumin-Hesperetin Solid Dispersions. *Pharmaceutics*. 2024;16(5):659. DOI: 10.3390/pharmaceutics16050659.
21. Gordon M., Taylor J.S. Ideal copolymers and the second-order transitions of synthetic rubbers. i. non-crystalline copolymers. *Journal of Applied Chemistry*. 1952;493–500. DOI: 10.1002/jctb.5010020901.
22. Letinski D. J., Redman A. D., Birch H., Mayer P. Inter-laboratory comparison of water solubility methods applied to difficult-to-test substances. *BMC Chemistry*. 2021;15:52. DOI: 10.1186/s13065-021-00778-7.
23. Kapourani A., Vardaka E., Katopodis K., Kachrimanis K., Barmapalexis P. Crystallization tendency of APIs possessing different thermal and glass related properties in amorphous solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020;579:119149. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119149.
24. Browne E., Worku Z. A., Healy A. M. Physicochemical properties of poly-vinyl polymers and their influence on ketoprofen amorphous solid dispersion performance.

ce: a polymer selection case study. *Pharmaceutics*. 2020;12(5):433. DOI: 10.3390/pharmaceutics12050433.

25. Kandemir K., Tomas M., McClements D.J., Capanoglu E. Recent advances on the improvement of quercetin bioavailability. *Trends in Food Science & Technology*. 2022;119:192–200. DOI: 10.1016/j.tifs.2021.11.032.

REFERENCES

1. Lv H.-W., Wang Q.-L., Luo M., Zhu M.-D., Liang H.-M., Li W.-J., Cai H., Zhou Z.-B., Wang H., Tong S.-Q., Li X.-N. Phytochemistry and pharmacology of natural prenylated flavonoids. *Archives of Pharmacol Research*. 2023;46(4):207–272. DOI: 10.1007/s12272-023-01443-4.
2. Wang X., Ma Y., Xu Q., Shikov A.N., Pozharitskaya O.N., Flisyuk E.V., Liu M., Li H., Vargas-Murga L., Duez P. Flavonoids and saponins: What have we got or missed? *Phytomedicine*. 2023;109:154580. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154580.
3. Russo C., Maugeri A., Musumeci L., De Sarro G., Cirmi S., Navarra M. Inflammation and Obesity: The Pharmacological Role of Flavonoids in the Zebrafish Model. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(3):2899. DOI: 10.3390/ijms24032899.
4. Pawar A., Russo M., Rani I., Goswami K., Russo G. L., Pal A. A critical evaluation of risk to reward ratio of quercetin supplementation for COVID-19 and associated comorbid conditions. *Phytotherapy Research*. 2022;36(6):2394–2415. DOI: 10.1002/ptr.7461.
5. Stepanova E. F., Remezova I. P., Shevchenko A. M., Morozov A. V., Maltseva V. K. Phlebotoprotectors based on flavonoids: dosage forms, biopharmaceutical characteristics, technological features. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(6):405–415. (In Russ.) DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-6-405-415.
6. Liu X., Zhao L., Wu B., Chen F. Improving solubility of poorly water-soluble drugs by protein-based strategy: A review. *International Journal of Pharmaceutics*. 2023;634:122704. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2023.122704.
7. Danilova A. A., Gusev K. A., Maimistov D. N., Flisyuk E. V. Hot Melt Extrusion Technology as a Modern Strategy for Improving the Bioavailability of Flavonoids. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2024;58(2):26–35. (In Russ.) DOI: 10.30906/0023-1134-2024-58-2-26-35
8. Berga M., Logviss K., Lauberte L., Paulausks A., Mohilyuk V. Flavonoids in the Spotlight: Bridging the Gap between Physicochemical Properties and Formulation Strategies. *Pharmaceutics*. 2023;16(10):1407. DOI: 10.3390/ph16101407.
9. Gusev K. A., Maimistov D. N., Pavlovsky V. I., Aliev A. R., Pavlovsky A. V., Ivanova O. V., Tsyrenov D. O., Flisyuk E. V. Development of the Composition and Technology for Production a Solid Dispersion System by Hot Melt Extrusion to Increase the Bioavailability of the Active Substance. *Drug development & registration*. 2022;11(4):108–115. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-4-108-115.
10. Gusev K. A., Aliev A. R., Generalova Yu. E., Aksenova N. A., Rechkalov G. V., Maimistov D. N., Alekseeva G. M., Flisyuk E. V. Composition and Technology Development for Obtaining Amorphous Solid Dispersion of Ebastine by Hot Melt Extrusion to Increase Dissolution Rate. *Drug development & registration*. 2023;12(4):126–135. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-4-1577.
11. Tong M., Wu X., Zhang S., Hua D., Li S., Yu X., Wang J., Zhang Z. Application of TPGS as an efflux inhibitor and a plasticizer in baicalein solid dispersion. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022;168:106071. DOI: 10.1016/j.ejps.2021.106071.
12. Khor C. M., Ng W. K., Kanaujia P., Chan K. P., Dong Y. Hot-melt extrusion microencapsulation of quercetin for taste-masking. *Journal of Microencapsulation*. 2017;34(1):29–37. DOI: 10.1080/02652048.2017.1280095.
13. Ishimoto K., Shimada Y., Ohno A., Otani S., Ago Y., Maeda S., Lin B., Nunomura K., Hino N., Suzuki M., Nakagawa S. Physicochemical and biochemical evaluation of amorphous solid dispersion of naringenin prepared using hot-melt extrusion. *Frontiers in Nutrition*. 2022;9:850103. DOI: 10.3389/fnut.2022.850103.
14. Truzzi F., Tibaldi C., Zhang Y., Dinelli G., D'Amen E. An overview on dietary polyphenols and their biopharmaceutical classification system (BCS). *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(11):5514. DOI: 10.3390/ijms22115514.
15. Golonka I., Wilk S., Musiał W. The influence of UV radiation on the degradation of pharmaceutical formulations containing quercetin. *Molecules*. 2020;25(22):5454. DOI: 10.3390/molecules25225454.
16. Mathers A., Pechar M., Hassouna F., Fulem M. API solubility in semi-crystalline polymer: Kinetic and thermodynamic phase behavior of PVA-based solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*. 2022;623:121855. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.121855.
17. Rosiak N., Wdowiak K., Tykarska E., Cielecka-Piontek J. Amorphous solid dispersion of hesperidin with polymer excipients for enhanced apparent solubility as a more effective approach to the treatment of civilization diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(23):15198. DOI: 10.3390/ijms232315198.
18. Dengale S. J., Hussien S. S., Krishna B. S. M., Musmade P. B., Gautham Shenoy G., Bhat K. Fabrication, solid state characterization and bioavailability assessment of stable binary amorphous phases of Ritonavir with Quercetin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2015;89:329–338. DOI: 10.1016/j.ejpb.2014.12.025.
19. Garbicz E., Rosiak N., Zalewski P., Tajber L., Cielecka-Piontek J. Genistein co-amorphous systems with amino acids: An investigation into enhanced solubility and biological activity. *Pharmaceutics*. 2023;15(12):2653. DOI: 10.3390/pharmaceutics15122653.
20. Wdowiak K., Tajber L., Miklaszewski A., Cielecka-Piontek J. Sweeteners Show a Plasticizing Effect on PVP K30—A Solution for the Hot-Melt Extrusion of Fixed-Dose Amorphous Curcumin-Hesperetin Solid Dispersions. *Pharmaceutics*. 2024;16(5):659. DOI: 10.3390/pharmaceutics16050659.
21. Gordon M., Taylor J. S. Ideal copolymers and the second-order transitions of synthetic rubbers. i. non-crystalline copolymers. *Journal of Applied Chemistry*. 1952;493–500. DOI: 10.1002/jctb.5010020901.
22. Letinski D. J., Redman A. D., Birch H., Mayer P. Inter-laboratory comparison of water solubility methods applied to difficult-to-test substances. *BMC Chemistry*. 2021;15:52. DOI: 10.1186/s13065-021-00778-7.
23. Kapourani A., Vardaka E., Katopodis K., Kachrimanis K., Barmapalexis P. Crystallization tendency of APIs possessing different thermal and glass related properties in amorphous solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020;579:119149. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119149.
24. Browne E., Worku Z. A., Healy A. M. Physicochemical properties of poly-vinyl polymers and their influence on ketoprofen amorphous solid dispersion performance: a polymer selection case study. *Pharmaceutics*. 2020;12(5):433. DOI: 10.3390/pharmaceutics12050433.
25. Kandemir K., Tomas M., McClements D.J., Capanoglu E. Recent advances on the improvement of quercetin bioavailability. *Trends in Food Science & Technology*. 2022;119:192–200. DOI: 10.1016/j.tifs.2021.11.032.