



Выбор полимерного носителя для создания твердой дисперсной системы диосмина методом экструзии горячего расплава

А. А. Данилова✉, Е. В. Вишняков, Е. С. Сурбеева, К. А. Гусев, Д. Н. Маймистов, Е. В. Флисюк

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

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

ORCID: А. А. Данилова – <https://orcid.org/0000-0002-0191-7342>;
Е. В. Вишняков – <https://orcid.org/0000-0002-4716-7866>;
Е. С. Сурбеева – <https://orcid.org/0000-0002-7005-2477>;
К. А. Гусев – <https://orcid.org/0000-0003-1922-3282>;
Д. Н. Маймистов – <https://orcid.org/0000-0001-8070-1699>;
Е. В. Флисюк – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>.

Статья поступила: 23.06.2025

Статья принята в печать: 09.07.2025

Статья опубликована: 11.07.2025

Резюме

Введение. Крайне неудовлетворительные физико-химические и технологические свойства диосмина, входящего в состав ряда востребованных флебопротекторных лекарственных средств, становятся причиной увеличения терапевтической дозировки активного вещества в лекарственной форме и влияют на усложнение производственного процесса. С целью улучшения характеристик активной субстанции предложена технология создания твердых дисперсных систем методом экструзии горячего расплава. Особую значимость в контексте рассматриваемого подхода приобретает выбор эффективной полимерной матрицы.

Цель. Выбор и обоснование использования полимерного носителя из группы поливинилпирролидонов для создания твердой дисперсии диосмина методом экструзии горячего расплава.

Материалы и методы. Объект исследования: субстанция диосмина (субстанция-порошок, Chengdu Runde Pharmaceutical Co., Ltd., Китай). В качестве кандидатов для разработки твердых дисперсий с модельным соотношением АФС и носителя 1:99 выбраны два родственных гидрофильных полимера: сополимер поливинилпирролидона с винилацетатом в соотношении 60:40 (ПВПВА) марки VIVAPHARM® PVP/VA 64 (JRS PHARMA GmbH & Co. KG, Германия) и поливинилпирролидон марки Kollidon® K17 PF (BASF, США). Термические свойства АФС и полимеров-носителей исследовали с помощью синхронного термического анализа. Получение ТДС диосмина осуществляли с помощью двухшнекового лабораторного экструдера НААКЕ™ MiniCTW (Thermo Fisher Scientific, Германия). Количественное содержание диосмина в составе твердых дисперсий определяли методом ВЭЖХ. Для оценки влияния процесса экструзии на функциональные характеристики образцов изучали технологические свойства АФС и измельченных твердых дисперсий. В том числе исследовали термические и структурные характеристики методами дифференциально-сканирующей калориметрии и ИК-Фурье-спектроскопии соответственно.

Результаты и обсуждение. Использование Kollidon® K17 в составе бинарных твердых дисперсий диосмина является неэффективным по причине повышенной вязкости расплава, наличия рисков образования неоднородной системы, а также потенциального ухудшения технологических свойств образцов относительно исходной микронизированной АФС. С учетом особенностей ведения процесса экструзии, а также принимая во внимание результаты оценки термических, структурных и технологических характеристик твердых дисперсных систем, сделан вывод об эффективности использования сополимера поливинилпирролидона с винилацетатом. Рассматриваемая полимерная матрица позволяет обеспечить более однородное диспергирование и сплавление с диосмином наряду с тенденцией к возможной аморфизации действующего вещества, что позволит в том числе улучшить свойства его растворимости.

Заключение. Использование сополимера поливинилпирролидона с винилацетатом способствует улучшению неудовлетворительных характеристик микронизированной субстанции диосмина, что в перспективе позволит нивелировать отклонения в ходе процесса производства твердых лекарственных форм за счет снижения рисков пылеобразования, механических потерь в совокупности с обеспечением однородности дозирования.

Ключевые слова: диосмин, ПВПВА 64, Kollidon® K17, твердые дисперсии, экструзия горячего расплава, технологические свойства, температура стеклования

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

Вклад авторов. А. А. Данилова – поиск и систематизация данных, планирование экспериментальных работ и реализация получения опытных образцов твердых дисперсий диосмина методом экструзии горячего расплава, оценка технологических свойств образцов, интерпретация термических характеристик. Е. В. Вишняков – снятие ИК-Фурье-спектров твердых дисперсий. Е. В. Вишняков, А. А. Данилова – интерпретация данных ИК-Фурье-спектроскопии. Е. С. Сурбеева – определение количественного содержания диосмина в опытных образцах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. А. А. Данилова – статистический анализ данных. А. А. Данилова, К. А. Гусев, Е. В. Флисюк, Д. Н. Маймистов – обсуждение результатов, написание теста 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», Россия) за предоставленные образцы полимера.

Для цитирования: Данилова А. А., Вишняков Е. В., Сурбеева Е. С., Гусев К. А., Маймистов Д. Н., Флисюк Е. В. Выбор полимерного носителя для создания твердой дисперсной системы диосмина методом экструзии горячего расплава. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(3):98–107. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-3-2128>

Polymer carrier selection for creation of diosmin solid dispersion system by hot melt extrusion

Alexandra A. Danilova✉, Evgeniy V. Vishnyakov, Elizaveta S. Surbееva, Konstantin A. Gusev, Denis N. Maimistov, Elena V. Flisyuk

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

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

ORCID: Alexandra A. Danilova – <https://orcid.org/0000-0002-0191-7342>;
Evgeniy V. Vishnyakov – <https://orcid.org/0000-0002-4716-7866>;
Elizaveta S. Surbееva – <https://orcid.org/0000-0002-7005-2477>;
Konstantin A. Gusev – <https://orcid.org/0000-0003-1922-3282>;
Denis N. Maimistov – <https://orcid.org/0000-0001-8070-1699>;
Elena V. Flisyuk – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>.

Received: 23.06.2025

Accepted: 09.07.2025

Published: 11.07.2025

Abstract

Introduction. The extremely unfavorable physical, chemical and functional properties of diosmin, a component of a number of popular phlebotective drugs, cause an increased therapeutic dosage of the active pharmaceutical ingredient (API) in the dosage form and complicate the manufacturing process. In order to improve the characteristics of API, a technology of solid dispersion systems (SDS) creation by hot melt extrusion (HME) has been proposed. Particular importance in the context of current approach is attached to the selection of an effective polymer matrix.

Aim. The selection and justification of using a polymer carrier from the polyvinylpyrrolidone group for creating diosmin solid dispersions by hot melt extrusion.

Materials and methods. Object of study: diosmin (powder micronized substance, Chengdu Runde Pharmaceutical Co., Ltd., China). As candidates for the development of solid dispersions with a model ratio of API to carrier of 1:99, two related hydrophilic polymers were selected: a copolymer of polyvinylpyrrolidone with vinyl acetate in a ratio of 60:40 (PVPVA) – VIVAPHARM® PVP/VA 64 (JRS PHARMA GmbH & Co. KG, Germany), and polyvinylpyrrolidone brand Kollidon® K17 PF (BASF, USA). The thermal properties of the API and polymer carrier were characterized using synchronous thermal analysis. Diosmin SDS were obtained using a HAAKE™ MiniCTW twin-screw extruder (Thermo Fisher Scientific, Germany). The quantitative content of diosmin in the solid dispersions was determined by HPLC. To assess the effect of the extrusion process on the sample characteristics, the functional properties of API and milled SDS were compared. In particular, the thermal and structural characteristics were studied using differential scanning calorimetry and FTIR spectroscopy, respectively.

Results and discussion. Kollidon® K17 is not effective in binary diosmin solid dispersions due to the increased viscosity of the melt, the risk of forming a heterogeneous system, and the potential degradation of the samples' functional properties relative to the pure micronized API. Taking into account the specifics of the extrusion process, as well as the results of the thermal, structural, and functional characteristics analysis of SDS, it was concluded that copolymer of polyvinylpyrrolidone with vinyl acetate is the most effective. This polymer matrix enables more uniform dispersion and fusion with diosmin, along with a tendency towards possible amorphization of the API, and thus – the possibility of solubility properties improvement.

Conclusion. The utilization of a copolymer of polyvinylpyrrolidone with vinyl acetate improves the unfavorable characteristics of micronized diosmin, which will eventually eliminate deviations during the manufacturing process of solid dosage forms by reducing the risks of dust formation and mechanical losses, as well as ensuring uniform dosing.

Keywords: diosmin, PVPVA 64, Kollidon® K17, solid dispersion systems, hot melt extrusion, functional properties, glass transition temperature

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 – search and systematization of data, planning of experimental work and implementation of diosmin solid dispersions by hot melt extrusion, evaluation of the functional properties of samples, interpretation of thermal characteristics. Evgeniy V. Vishnyakov – characterization of the experimental samples with FTIR-spectroscopy. Evgeniy V. Vishnyakov, Alexandra A. Danilova – interpretation of FTIR-spectroscopy data. Elizaveta S. Surbeeva – determination of diosmin quantitative content in experimental samples by high-performance liquid chromatography. Alexandra A. Danilova – data statistical analysis. Alexandra A. Danilova, Konstantin A. Gusev, Elena V. Flisyuk, Denis N. Maimistov – discussion of results, writing of a test article.

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., Vishnyakov E. V., Surbeeva E. S., Gusev K. A., Maimistov D. N., Flisyuk E. V. Polymer carrier selection for creation of diosmin solid dispersion system by hot melt extrusion. *Drug development & registration*. 2025;14(3):98–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-3-2128>

ВВЕДЕНИЕ

С учетом роста числа случаев хронических заболеваний вен особое значение приобретают лекарственные препараты (ЛП), снижающие проницаемость сосудов и повышающие их тонус [1–3]. Согласно отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям, одними из наиболее предпочтительных терапевтических средств являются препараты растительного происхождения, содержащие диосмин или комбинацию диосмина с гесперидином в соотношении 9:1 (микронизированные флавоноидные фракции)¹ [4–6]. К числу наиболее известных на российском фармацевтическом рынке ЛП относятся Детралекс®, Детравенол®, Флебодиа 600®, Флебофа® и пр.² По сравнению с синтетическими флебопротекторами (например, кальция добелизатом) востребованность лекарственных средств (ЛС) на основе диосмина обусловлена выраженным сродством к организму человека, меньшим каскадом побочных эффектов и возможностью применения у различных групп пациентов, например, при коморбидных состояниях, а также при беременности и грудном вскармливании без существенного риска развития осложнений [6–8].

¹ Клинические рекомендации «Варикозное расширение вен нижних конечностей» (2021). Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402776841/> Ссылка активна на 05.02.2025.

² Государственный реестр лекарственных средств РФ. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Ссылка активна на 01.02.2025.

Вместе с тем существенным недостатком ЛС диосмина является крайне большая дозировка активного вещества в готовой лекарственной форме (от 500 до 1000 мг), что способствует увеличению массы и размера таблеток и снижает приверженность со стороны пациентов в связи с неудобством приема. Увеличение терапевтической дозировки обусловлено крайне низкой растворимостью активной фармацевтической субстанции (АФС) в воде (порядка $0,019 \pm 0,005$ мг/л)³. Для решения проблемы низкой растворимости и ограниченной биодоступности производители используют микронизацию с целью увеличения площади поверхности контакта частиц со средой желудочно-кишечного тракта, что, в свою очередь, позволяет увеличить абсорбцию в отделах тонкого и толстого кишечника. С другой стороны, внедрение рассматриваемого подхода в технологический процесс существенно усложняет его организацию в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики. В частности, микронизированный порошок АФС обладает выраженной склонностью к пылению наряду со значительным накоплением статического заряда на поверхности микронизированных частиц, что приводит к повышенному загрязнению используемого оборудования и производственных помещений. Таким образом, необходимо предложить и внедрить иные технологические решения, сочетающие в себе возможности по улучшению как

³ База данных PubChem. Доступно по: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Diosmin>. Ссылка активна на 10.09.2024.

биофармацевтических, так и технологических свойств используемой субстанции в рамках соответствия требованиям фармацевтической системы качества.

Одной из перспективных стратегий улучшения физико-химических характеристик диосмина является технология создания твердых дисперсных систем (ТДС) методом экструзии горячего расплава (ЭГР) [9–11]. Последовательное смешение, диспергирование и сплавление АФС с полимерами-носителями (например, поливинилпирролидонами (ПВП) различной молекулярной массы) позволяет снизить степень кристалличности действующего вещества. В такой системе может образоваться аморфная фаза АФС с улучшенными свойствами растворимости в воде и биореlevantных средах, а также сохранением физико-химической стабильности [11, 12].

В контексте современных исследований интерес для сравнения представляет изучение свойств ТДС диосмина на основе гидрофильных полимерных матриц из группы ПВП с относительно небольшими температурами стеклования, а именно сополимера поливинилпирролидона с винилацетатом (ПВПВА) и поливинилпирролидона (ПВП) K17, которые активно используются в качестве носителей для разработки твердых дисперсий [11, 13].

С учетом вышеизложенного **целью данного исследования** стал выбор и обоснование использования полимерного носителя из группы ПВП для создания ТДС диосмина методом ЭГР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использована субстанция диосмина (Chengdu Runde Pharmaceutical Co., Ltd., Китай). В качестве кандидатов для разработки твердых дисперсий выбраны два родственных гидрофильных полимера: сополимер поливинилпирролидона с винилацетатом в соотношении 60:40 (ПВПВА) марки VIVAPHARM® PVP/VA 64 (JRS PHARMA GmbH & Co. KG, Германия) и поливинилпирролидон K17 марки Kollidon® K17 PF (BASF, США).

Предварительную оценку термических свойств АФС и полимеров-носителей проводили с помощью синхронного термического анализа на установке Thermal Analysis System TGA/DSC 3+ (METTLER TOLEDO, Швейцария) в соответствии с методикой, описанной в [14].

Согласно данным ранее проведенных нами исследований по созданию ТДС флавоноидов методом ЭГР установлено, что соотношение действующего вещества и полимера-носителя 1:99 является эффективным для повышения растворимости и высвобождения АФС за счет возможной аморфизации [12]. По этой причине для получения модельных образцов ТДС диосмина на основе выбранных полимеров в соотношении 1:99 предварительно готовили физические смеси путем смешения компонентов в ступке. ЭГР смесей проводили с использованием двухшнекового лабораторного экструдера НААКЕ™ MiniCTW с

сонаправленными коническими шнеками (Thermo Fisher Scientific, Германия). Процесс вели в пределах 170–180 °С в зависимости от выбранного носителя и скорости вращения шнеков – 30 об/мин. В качестве формирующего элемента использовали матрицу круглого сечения диаметром 2,5 мм.

Количественное определение АФС осуществляли методом ВЭЖХ с использованием прибора LicArt 62 (ООО «Лабконцепт», Россия), оснащенного диодно-матричным детектором с учетом требований Государственной фармакопеи РФ (ГФ РФ) XV издания, ОФС.1.2.1.2.0005¹. Условия хроматографирования: колонка Phenomenex Luna C18(2), 150 мм × 4,6 мм × 5 мкм, с предколонкой Phenomenex C18, 3 × 4 мм, температура – 40 °С; подвижная фаза (ПФ) А – 0,1%-й раствор муравьиной кислоты, ПФ Б – метанол, режим элюирования: 0–25 мин – 70–40 % ПФ А, 25–26 мин – 40–70 % ПФ А, 26–30 мин – 40 % ПФ А, объем вводимой пробы – 10 мкл [15].

Гранулометрический состав исходной АФС оценивали в соответствии с распределением частиц по размерам с помощью лазерного анализатора «Микросайзер-201С» (ООО «ВА Инсталт», Россия). Пробоподготовку образцов осуществляли посредством суспендирования навески АФС в глицерине. Измерения проводили в трехкратной повторности.

Перед изучением технологических свойств полученных экструдатов проводили их измельчение с помощью конической мельницы-калибратора ZLJ-125 (Shanghai Unique Machinery Technology Co., Ltd., Китай) при скорости вращения роторного ножа 600 об/мин с последующей калибровкой через сито с диаметром ячеек 1,00 мм. В качестве целевой фракции использовали грануляты размером менее 710 мкм.

Для оценки технологических свойств диосмина и измельченных ТДС использовали показатели сыпучести и насыпной плотности в соответствии с методиками ГФ РФ XV издания (ОФС.1.4.2.0016 «Сыпучесть порошков», ОФС.1.4.2.0024 «Насыпная плотность и плотность после уплотнения») ^{2,3}. Изучение сыпучести образцов осуществляли в трехкратной повторности с помощью тестера сыпучести порошков ERWEKA GTD-63150 (ERWEKA GmbH, Германия), насыпной плотности – тестера насыпной плотности ERWEKA SVM 21 (ERWEKA GmbH, Германия). Для интерпре-

¹ ОФС.1.2.1.2.0005 «Высокоэффективная жидкостная хроматография». Доступно по: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-1-2-1-2-1-2-khromatograficheskie-metody-analiza/vysokoeffektivnaya-zhidkostnaya-khromatografiya>. Ссылка активна на 01.02.2025.

² ОФС.1.4.2.0016 «Сыпучесть порошков». Доступно по: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-2/sypuchest-poroshkov/?sphrase_id=1080661. Ссылка активна на 01.02.2025.

³ ОФС.1.4.2.0024 «Насыпная плотность и плотность после уплотнения». Доступно по: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-2/nasypnaya-plotnost-i-plotnost-posle-uplotneniya/?sphrase_id=1085399. Ссылка активна на 01.02.2025.

тации данных проводили расчет косвенных показателей: индекса Карра (коэффициент прессуемости) и числа Хауснера, позволяющих оценить функциональные характеристики образцов в качественном отношении.

ИК-Фурье-спектры исследуемых ТДС снимали при длинах волн от 400 до 4000 см⁻¹ на спектрометре Spectrum 3 (PerkinElmer, США) с использованием приставки нарушенного полного внутреннего отражения. Визуализацию, а также расчеты корреляции спектров осуществляли с использованием пакета программного обеспечения Spectrum 3, версия 10.7.2.

Термические свойства полученных ТДС изучали с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) на установке термического анализа Thermal Analysis System DSC 3+ (METTLER TOLEDO, Швейцария). Точная навеска образца помещалась в перфорированный алюминиевый тигель (объем 40 мкл), после чего производились последовательные нагрев, охлаждение, повторный нагрев образца в диапазоне от 0 до 200 °С. Тепловые эффекты оценивали по результатам повторного нагрева. Изменение температуры осуществлялось со скоростью 10 К/мин в среде азота (расход – 50 мл/мин). Обработка данных осуществлялась с помощью специализированного программного обеспечения Mettler STARe, версия V16.20с.

Для статистической интерпретации полученных данных использовали программное обеспечение R-Studio (R Foundation for Statistical Computing, Австрия). Все расчеты проводили согласно требованиям ОФС.1.1.0013 ГФ РФ¹.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для разработки технологии экструзии предварительно изучение термических характеристик диосмина и выбранных полимеров-носителей (ПВПВА 64, ПВП К17). АФС характеризовалась выраженным эндотермическим пиком плавления при температуре 285,86 °С. На основании чего определен допустимый предел температурного нагрева образца при ЭГР – до 285 °С – с целью нивелирования рисков термического разложения.

При исследовании термических свойств ПВПВА 64 установлено, что для рассматриваемого полимера характерна относительно невысокая температура стеклования, около 105 °С, за счет присутствия винилацетатного компонента [12, 16]. Процесс ЭГР на основе рассматриваемой полимерной матрицы ведут, как правило, в диапазоне температур до 180 °С, чтобы обеспечить сохранность структурно-механических

свойств носителя [13, 16, 17]. В то же время при изучении свойств родственного полимера ПВП К17 при повторном нагреве обнаружено наличие двух эффектов стеклования при температурах 91,7 и 136,35 °С соответственно. Согласно литературным данным, основной вклад в стеклование вносит вторая температурная точка – 136,35 °С [13]. Исходя из этого, минимальная температура экструзии ТДС на основе ПВП К17 составит порядка 165–170 °С [13, 17], что также удовлетворяет требованиям допустимого температурного нагрева АФС диосмина. С другой стороны, наличие дополнительного эффекта стеклования при 91,7 °С может оказывать негативное влияние на смешиваемость компонентов в ТДС и провоцировать температурные девиации в процессе ЭГР.

Следующим этапом исследования стал экспериментальный скрининг параметров экструзии для модельных систем на основе ПВПВА 64 и ПВП К17 (таблица 1).

Таблица 1. Параметры ЭГР для твердых дисперсий диосмина

Table 1. HME parameters for diosmin solid dispersions

Образец Sample	$T_{ЭГР}$, °С T_{HME} , °С	n , об/мин n , rpm	$M_{кр}$, Н·м T , N·m	Выход, % ($n = 3$) Yield, % ($n = 3$)	Количественное содержание АФС, % ($n = 3$) API content, % ($n = 3$)
ТДС ПВПВА SDS PVPVA	170	30	0,22	95	90,0 ± 0,5
ТДС К17 SDS K17	180	30	0,27	83	90,0 ± 0,9

Примечание. $T_{ЭГР}$ – температура экструзии; n – скорость вращения шнеков; $M_{кр}$ – крутящий момент.

Note. T_{HME} – temperature of hot melt extrusion; n – speed rate; T – torque.

Пределы изменения переменных факторов процесса (температуры и скорости вращения шнеков) для ТДС диосмина на основе рассматриваемых полимерных матриц являлись схожими. Помимо прочего, количественное содержание АФС в рассматриваемых системах, независимо от выбранного полимера-носителя, являлось сопоставимым. Однако качество получаемых экструдатов значительно изменялось в зависимости от типа используемого носителя. ТДС на основе ПВПВА имели большую прочность и плотность, в то время как образцы с ПВП К17 характеризовались хрупкостью. Механические нагрузки при сплавлении диосмина с ПВПВА были ниже (крутящий момент в пределах 0,22 Н·м) относительно рассматриваемых значений для составов на основе ПВП К17. При получении образцов с ПВП К17 возникла необходимость увеличения температуры до

¹ ОФС.1.1.0013 «Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний». Доступно по: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-1/statisticheskaya-obrabotka-rezultatov-fizicheskikh-fiziko-khimicheskikh-i-khimicheskikh-ispityaniy/?sphrase_id=1085405. Ссылка активна на 01.02.2025.

180 °С вследствие большей вязкости расплава по сравнению с ПВПВА 64 [17].

Дальнейшим этапом работы стало изучение технологических свойств образцов (рисунок 1). Исходная субстанция диосмина представляет собой микронизированный, плохо сыпучий порошок с преобладанием мелкодисперсных фракций частиц размером от 1,1 до 6,3 мкм, что существенно ухудшает свойства текучести, сжимаемости и прессуемости. АФС склонна к образованию крупных агломератов диаметром от 0,5 до 2,5 см. Данное явление косвенно подтверждалось существенным расхождением величины насыпной плотности до и после уплотнения (в среднем – 0,21 г/см³).

По сравнению с чистым веществом образцы ТДС на основе ПВПВА характеризовались значительным увеличением сжимаемости и прессуемости (p -value < 0,05), что может объясняться влиянием морфологии частиц полимера-носителя. Расхождения по насыпной плотности до и после уплотнения исследуемого образца составили не более 0,01 г/см³, сыпучесть характеризовалась как «отличная». Данное явление объясняется вкладом процесса ЭГР, который позволяет укрупнить частицы АФС и снизить выраженность степени их кристалличности за счет сплавления с полимером-носителем, с сохранением или улучшением скорости растворения действующего вещества [18].

При использовании ПВП К17 характеристики сыпучести, прессуемости и сжимаемости измель-

ченных экструдатов оказались хуже относительно свойств чистой АФС. Расхождения по насыпной плотности до и после уплотнения составили порядка 0,27–0,33 г/см³, то есть происходила агрегация измельченных частиц вследствие повышенной статистики. В соответствии с ГФ РФ сыпучесть классифицировалась как «плохая».

В качестве дополнительного элемента контроля качества полученных ТДС проведены исследования термических свойств образцов методом ДСК (рисунок 2). Для оценки взаимодействия компонентов учитывалось изменение величины температуры стеклования твердых дисперсий относительно чистых полимеров-носителей [19].

Наличие нескольких эффектов стеклования у твердых дисперсий диосмина на основе ПВП К17, а также завышенные значения первой температуры стеклования экспериментального образца по сравнению с чистым полимером (113,25 °С относительно 91,14 °С) свидетельствуют лишь об ограниченной растворимости (связываемости) АФС с носителем [20]. При исследовании термических свойств ТДС диосмина на основе ПВПВА 64 обнаружен один эффект стеклования. Кроме того, температура стеклования исследуемого образца оказалась сопоставима с соответствующим значением у полимера-носителя, что позволяет выдвинуть предположение о наличии аморфной фазы диосмина в ТДС.

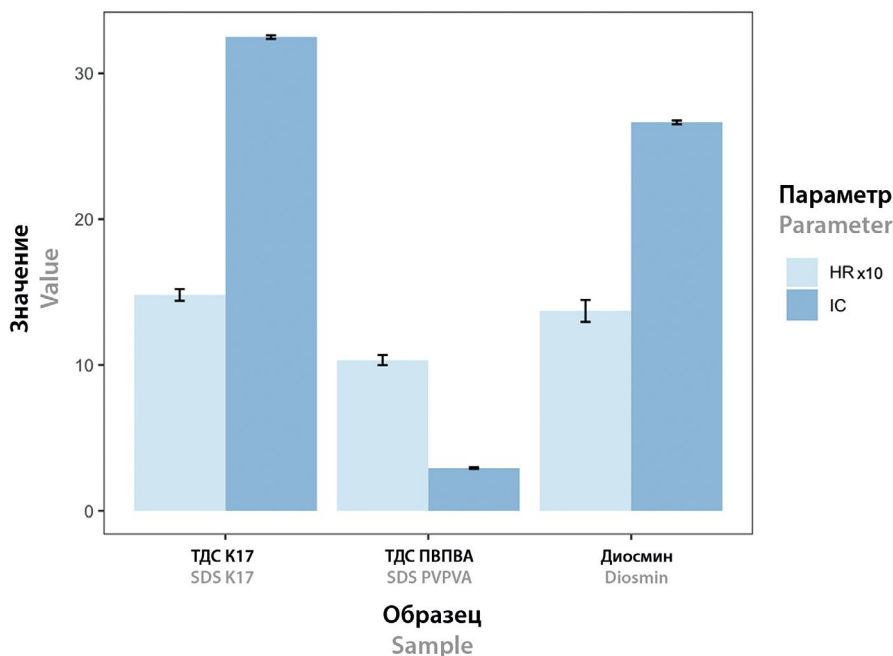


Рисунок 1. Результаты оценки технологических свойств чистой АФС, твердых дисперсий на основе ПВПВА 64 и ПВП К17 ($n = 3$; $P = 95\%$).

HR – число Хауснера; IC – индекс Карра

Figure 1. Results of functional properties evaluation for pure API, solid dispersions based on PVPVA 64 and PVP K17 ($n = 3$; $P = 95\%$).

HR – Hausner ratio; IC – Carr's index

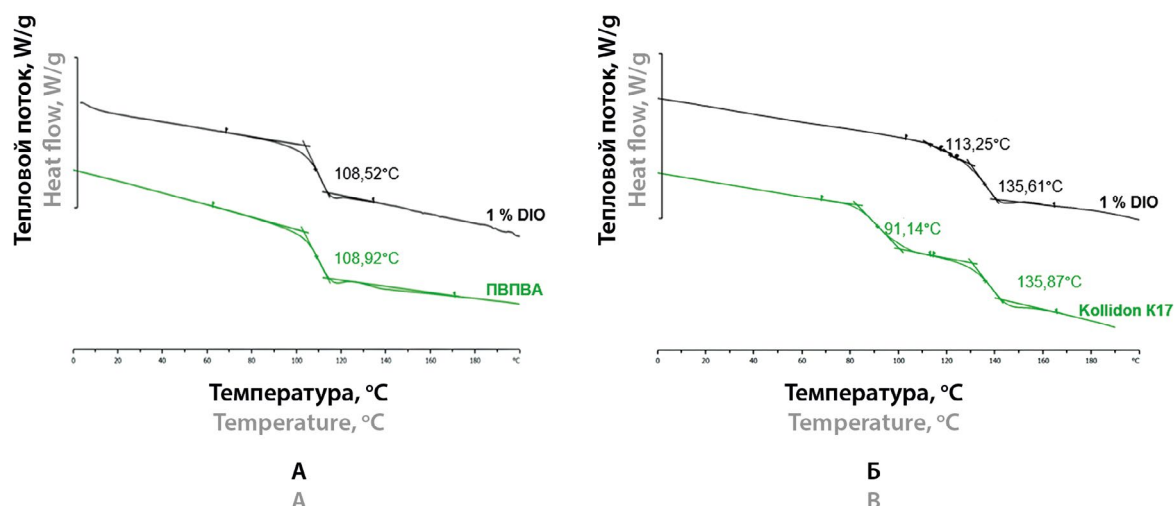


Рисунок 2. Результаты ДСК для составов ТДС диосмина:

А – на основе ПВП К17; Б – на основе ПВПВА 64

Figure 2. DSC-curves of diosmin SDS compositions:

А – based on PVP K17; Б – based on PVPVA 64

Анализ структурных характеристик ТДС диосмина методом ИК-Фурье-спектроскопии позволил выявить отсутствие новых характеристических пиков поглощения в спектрах, то есть изменений в молекулярной структуре АФС не происходило (рисунки 3, 4).

Для исследуемых составов независимо от выбранного полимера-носителя зафиксировано сглаживание и изменение полос пропускания гидроксигрупп в диапазоне 3500–3200 cm^{-1} . Девиация характеристических полос валентных колебаний фенольных гидроксидов при 1230–1140 cm^{-1} подтверждалась образованием водородных связей с полярными группами полимеров-носителей. Необходимо отметить, что в отличие от спектров ТДС на основе ПВП К17 в спектре составов с ПВПВА наблюдалась девиация в диапазоне 1000–1100 cm^{-1} , связанная с вовлечением эфирной группы

винилацетатного фрагмента в возможное образование комплекса с АФС за счет водородных связей. По этой причине рассчитанные значения корреляции спектров ТДС на основе ПВПВА со спектром полимера-носителя (корреляция – 0,9845) оказались больше аналогичной величины для состава с ПВП К17 (корреляция – 0,9821).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании результатов проведенных исследований можно сделать вывод о нерациональности использования ПВП К17 для разработки бинарных ТДС диосмина методом ЭГР. Наличие нескольких эффектов стеклования, в том числе относительно высокая температура стеклования, которая определяет пара-

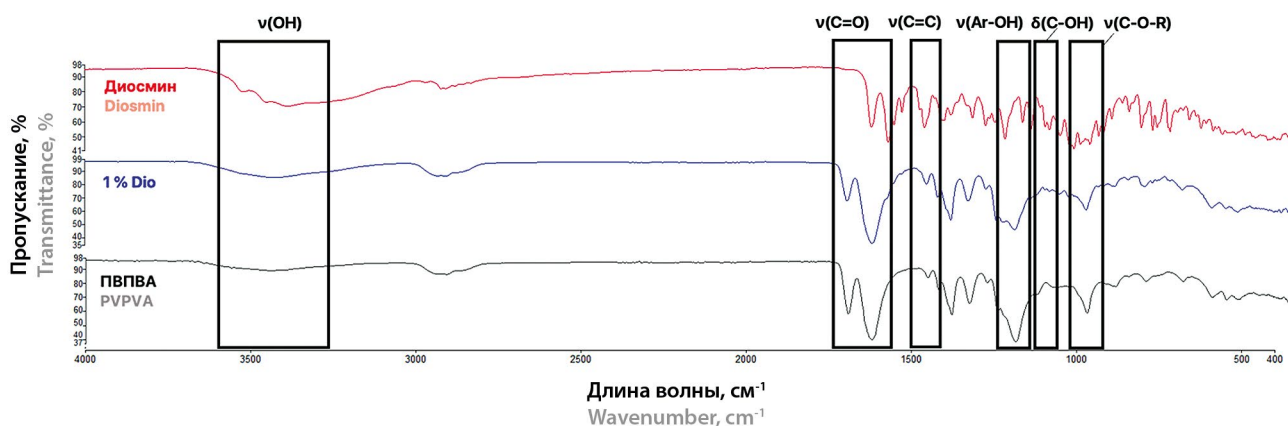


Рисунок 3. ИК-спектры диосмина, твердой дисперсии на его основе и ПВПВА 64

Figure 3. FTIR-spectrum of diosmin, its solid dispersion PVPVA 64

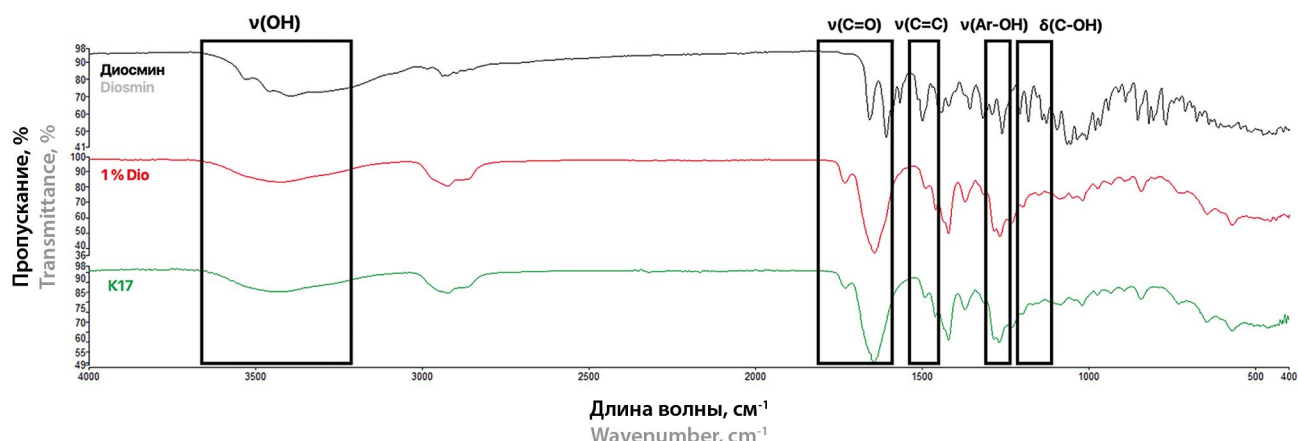


Рисунок 4. ИК-спектры диосмина, твердой дисперсии на его основе и ПВП К17

Figure 4. FTIR-spectrum of diosmin, its solid dispersion PVP K17

метры экструзионной обработки, повышенная вязкость расплава полимера-носителя не позволяют получать однородные твердые дисперсии, что приводит к снижению качества экструдатов. Для решения выявленной проблемы рационально вводить в состав композиции пластифицирующие агенты (например, полиэтиленгликоли), которые позволяют снижать величину температуры стеклования обрабатываемой смеси и способствуют более равномерному диспергированию и связыванию АФС [21].

Наиболее предпочтительной для разработки ТДС диосмина является полимерная матрица в виде ПВПВА 64, которая позволяет добиться более однородного диспергирования и сплавления АФС с носителем наряду с тенденцией к возможной аморфизации действующего вещества. Матрица в виде ПВПВА 64 имеет большее число потенциальных сайтов, участвующих в комплексообразовании, за счет чего обеспечивает лучшее связывание с диосмином. С точки зрения технологических свойств использование ПВПВА 64 является обоснованным для разработки ТДС диосмина методом ЭГР, поскольку способствует нивелированию неудовлетворительных функциональных характеристик микронизированной АФС посредством укрупнения размеров частиц. Создание твердой дисперсии диосмина на основе ПВПВА в перспективе позволит снизить риски возникновения отклонений в ходе процесса производства твердых ЛФ (например, уменьшить пылеобразование и механические потери на операциях смешения, грануляции, калибровки гранулята), обеспечить необходимую однородность дозирования.

ЛИТЕРАТУРА

- Baylis R. A., Smith N. L., Klarin D., Fukaya E. Epidemiology and genetics of venous thromboembolism and chronic venous disease. *Circulation research*. 2021;128(12):1988–2002. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318322.
- Benn S., Moore Z., Patton D., O'Connor T., Nugent L., Harkin D., Avsar P. What is the prevalence of chronic venous disease among health care workers? A scoping review. *International Wound Journal*. 2023;20(9):3821–3839. DOI: 10.1111/iwj.14222.
- Ortega M. A., Fraile-Martínez O., García-Montero C., Álvarez-Mon M. A., Chaowen C., Ruiz-Grande F., Pekarek L., Monserrat J., Asúnsolo A., García-Honduvilla N., Álvarez-Mon M., Bujan J. Understanding chronic venous disease: a critical overview of its pathophysiology and medical management. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(15):3239. DOI: 10.3390/jcm10153239.
- De Maessener M. G., Kakkos S. K., Aherne T., Baekgaard N., Black S., Blomgren L., Giannoukas A., Gohel M., de Graaf R., Hamel-Desnos C., Jawien A., Jaworucka-Kaczorowska A., Lattimer C. R., Mosti G., Noppeney T., van Rijn M. J., Stansby G., Kolh P., Bastos Goncalves F., Chakfé N., Coscas R., de Borst G. J., Dias N. V., Hinchliffe R. J., Koncar I. B., Lindholt J. S., Trimarchi S., Tulamo R., Twine C. P., Vermassen F., Wanhainen A., Björck M., Labropoulos N., Lurie F., Mansilha A., Nyamekye I. K., Ramirez Ortega M., Ulloa J. H., Urbanek T., van Rij A. M., Vuylsteke M. E. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the management of chronic venous disease of the lower limbs. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2022;63(2):184–267. DOI: 10.1016/j.ejvs.2021.12.024.
- Головина В. И., Золотухин И. А. Применение диосмин-содержащих препаратов в лечении хронических заболеваний вен. *Лечебное дело*. 2023;2:67–73. DOI: 10.24412/2071-5315-2023-12881.
- Gerges S. H., Wahdan S. A., Elsherbiny D. A., El-Demerdash E. Pharmacology of Diosmin, a Citrus Flavone Glycoside: An Updated Review. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2022;47:1–18. DOI: 10.1007/s13318-021-00731-y.
- Богачев В. Ю., Болдин Б. В., Комов К. В., Дженина О. В. Фиксированные комбинации в фармакотерапии хронических заболеваний вен. *Амбулаторная хирургия*. 2024;21(2):44–51. DOI: 10.21518/akh2024-042.

8. Lurie F., Branisteanu D.E. Improving Chronic Venous Disease Management with Micronised Purified Flavonoid Fraction: New Evidence from Clinical Trials to Real Life. *Clinical Drug Investigation*. 2023;43(1):9–13. DOI: 10.1007/s40261-023-01261-y.
9. 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.
10. 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.
11. Wdowiak K., Pietrzak R., Tykarska E., Cielecka-Piontek J. Hot-Melt Extrusion as an Effective Technique for Obtaining an Amorphous System of Curcumin and Piperine with Improved Properties Essential for Their Better Biological Activities. *Molecules*. 2023;28(9):3848. DOI: 10.3390/molecules28093848.
12. 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. DOI: 10.33380/2305-2066-2025-14-1-1935.
13. LaFountaine J. S., Prasad L. K., Brough C., Miller D. A., McGinity J. W., Williams R. O. Thermal Processing of PVP- and HPMC-Based Amorphous Solid Dispersions. *AAPS PharmSciTech*. 2016;17:120–132. DOI: 10.1208/s12249-015-0417-7.
14. 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.
15. Hemalatha G., Sreedevi A., Sruthi K. S., Swetha P. Development and optimization of a simple, robust RP-HPLC technique for analysis of diosmin and hesperidin using quality by design. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2024;14(3):95–101. DOI: 10.7324/JAPS.2024.162037.
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. Bühler V. Polyvinylpyrrolidone Excipients for Pharmaceuticals: Povidone, Crospovidone and Copovidone. Berlin: Springer; 2005. 254 c.
18. 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.
19. 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.
20. Kanaze F. I., Kokkalou E., Niopas I., Georgarakis M., Stergiou A., Bikiaris D. Thermal analysis study of flavonoid solid dispersions having enhanced solubility. *Journal of thermal analysis and calorimetry*. 2006;83(2):283–290. DOI: 10.1007/s10973-005-6989-9.
21. Hess F., Kipping T., Weitschies W., Krause J. Understanding the Interaction of Thermal, Rheological, and Mechanical Parameters Critical for the Processability of Polyvinyl Alcohol-Based Systems during Hot Melt Extrusion. *Pharmaceutics*. 2024;16:472. DOI: 10.3390/pharmaceutics16040472.

REFERENCES

1. Baylis R. A., Smith N. L., Klarin D., Fukaya E. Epidemiology and genetics of venous thromboembolism and chronic venous disease. *Circulation research*. 2021;128(12):1988–2002. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318322.
2. Benn S., Moore Z., Patton D., O'Connor T., Nugent L., Harkin D., Avsar P. What is the prevalence of chronic venous disease among health care workers? A scoping review. *International Wound Journal*. 2023;20(9):3821–3839. DOI: 10.1111/iwj.14222.
3. Ortega M. A., Fraile-Martínez O., García-Montero C., Álvarez-Mon M. A., Chaowen C., Ruiz-Grande F., Pekarek L., Monserrat J., Asúnsolo A., García-Hondurilla N., Álvarez-Mon M., Bujan J. Understanding chronic venous disease: a critical overview of its pathophysiology and medical management. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(15):3239. DOI: 10.3390/jcm10153239.
4. De Maessener M. G., Kakkos S. K., Aherne T., Baekgaard N., Black S., Blomgren L., Giannoukas A., Gohel M., de Graaf R., Hamel-Desnos C., Jawien A., Jaworucka-Kaczorowska A., Lattimer C. R., Mosti G., Noppeney T., van Rijn M. J., Stansby G., Kolh P., Bastos Goncalves F., Chakfé N., Coscas R., de Borst G. J., Dias N. V., Hinchliffe R. J., Koncar I. B., Lindholt J. S., Trimarchi S., Tulamo R., Twine C. P., Vermassen F., Wanhainen A., Björck M., Labropoulos N., Lurie F., Mansilha A., Nyamekye I. K., Ramirez Ortega M., Ulloa J. H., Urbanek T., van Rij A. M., Vuylsteke M. E. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the management of chronic venous disease of the lower limbs. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2022;63(2):184–267. DOI: 10.1016/j.ejvs.2021.12.024.
5. Golovina V. I., Zolotukhin I. A. The Use of Diosmin Drugs in the Treatment of Chronic Venous Insufficiency. *Medical practice*. 2023;2:67–73. (In Russ.) DOI: 10.24412/2071-5315-2023-12881.
6. Gerges S. H., Wahdan S. A., Elsherbiny D. A., El-Demerdash E. Pharmacology of Diosmin, a Citrus Flavone Glycoside: An Updated Review. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2022;47:1–18. DOI: 10.1007/s13318-021-00731-y.
7. Bogachev V. Y., Boldin B. V., Komov K. V., Dzhennina O. V. Fixed-dose combinations in pharmacotherapy of chronic venous diseases. *Ambulatory Surgery*. 2024;21(2):44–51. (In Russ.) DOI:10.21518/akh2024-042.
8. Lurie F., Branisteanu D.E. Improving Chronic Venous Disease Management with Micronised Purified Flavonoid Fraction: New Evidence from Clinical Trials to Real Life. *Clinical Drug Investigation*. 2023;43(1):9–13. DOI: 10.1007/s40261-023-01261-y.

9. 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. *Chemical and Pharmaceutical Journal*. 2024;58(2):26–35. (In Russ.) DOI: 10.30906/0023-1134-2024-58-2-26-35.
10. 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.
11. Wdowiak K., Pietrzak R., Tykarska E., Cielecka-Piontek J. Hot-Melt Extrusion as an Effective Technique for Obtaining an Amorphous System of Curcumin and Piperine with Improved Properties Essential for Their Better Biological Activities. *Molecules*. 2023;28(9):3848. DOI: 10.3390/molecules28093848.
12. 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.) DOI: 10.33380/2305-2066-2025-14-1-1935.
13. LaFountaine J. S., Prasad L. K., Brough C., Miller D. A., McGinity J. W., Williams R. O. Thermal Processing of PVP- and HPMC-Based Amorphous Solid Dispersions. *AAPS PharmSciTech*. 2016;17:120–132. DOI: 10.1208/s12249-015-0417-7.
14. 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.
15. Hemalatha G., Sreedevi A., Sruthi K. S., Swetha P. Development and optimization of a simple, robust RP-HPLC technique for analysis of diosmin and hesperidin using quality by design. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2024;14(3):95–101. DOI: 10.7324/JAPS.2024.162037.
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. Bühler V. Polyvinylpyrrolidone Excipients for Pharmaceuticals: Povidone, Crospovidone and Copovidone. Berlin: Springer; 2005. 254 c.
18. 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.
19. 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.
20. Kanaze F. I., Kokkalou E., Niopas I., Georgarakis M., Stergiou A., Bikiaris D. Thermal analysis study of flavonoid solid dispersions having enhanced solubility. *Journal of thermal analysis and calorimetry*. 2006;83(2):283–290. DOI: 10.1007/s10973-005-6989-9.
21. Hess F., Kipping T., Weitschies W., Krause J. Understanding the Interaction of Thermal, Rheological, and Mechanical Parameters Critical for the Processability of Polyvinyl Alcohol-Based Systems during Hot Melt Extrusion. *Pharmaceutics*. 2024;16:472. DOI: 10.3390/pharmaceutics16040472.