

*Перепелицын Максим Сергеевич,
аспирант 2 года обучения,
фармацевтический факультет,
Пятигорский медико-фармацевтический институт
Россия, г. Пятигорск
e-mail: maksim_perepelitsyn@mail.ru*

ИЗУЧЕНИЕ ГЕСПЕРИДИНА И РУТИНА МЕТОДОМ БЭТ

Аннотация: *Одними из основных показателей субстанций, влияющих на их биологическую доступность в лекарственных формах, является степень дисперсности, характеристикой которой служит удельная площадь поверхности. Целью работы явилось изучение пористости и удельной площади поверхности субстанций рутина и гесперидина, необходимых для характеристики их биологической доступности в составе перспективной лекарственной формы - диспергируемых таблеток.*

Благодаря применению методики Брунауэра-Эммета-Теллера (БЭТ) были изучены размеры пор частиц, изучаемых субстанций гесперидина и рутина. В работе использованы субстанции рутина и гесперидина, анализатор удельной поверхности и пористости адсорбционный TriStar 3020. В ходе работы измерены характеристики сорбционной емкости порошков субстанций объемным методом с использованием физически сорбирующихся газов. Расчет распределения пор по размерам проводился на основе модели Кельвина с учетом толщины адсорбированного слоя. Установлено, что средний размер пор исследуемых образцов гесперидина и рутина составил 12 и 18 нм соответственно и по классификации IUPAC представляют собой мезопоры.

Ключевые слова: *диспергируемые таблетки, рутин, гесперидин, физико-химические характеристики, удельная площадь поверхности, Брунауэр -Эммет-Теллер, витамины группы Р.*

*Perepelitsyn Maxim Sergeevich
2nd year postgraduate student
Faculty of Pharmacy,
Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute
Russia, Pyatigorsk*

THE STUDY OF HESPERIDIN AND RUTIN BY THE BET METHOD

Abstract: *One of the main indicators of substances affecting their bioavailability in medicinal forms is the degree of dispersion, the characteristic of which is the specific surface area. The aim of the work was to study the porosity and specific surface area of rutin and hesperidin substances necessary to characterize their bioavailability as part of a promising dosage form - dispersible tablets.*

Thanks to the application of the Brunauer-Emmett-Teller (BET) technique, the pore sizes of particles, the studied substances hesperidin and rutin were studied. The substances rutin and hesperidin, the specific surface area and porosity analyzer adsorption TriStar 3020 are used in the work. In the course of the work, the characteristics of the sorption capacity of powders of substances were measured by the volumetric method using physically sorbing gases. The pore size distribution was calculated on the basis of the Kelvin model, taking into account the thickness of the adsorbed layer. It was found that the average pore size of the studied hesperidin and rutin samples was 12 and 18 nm, respectively, and according to the classification of IUPAC, they are mesopores.

Key words: dispersible tablets, rutin, hesperidin, physicochemical characteristics, specific surface area, Brunauer-Emmett-Teller, vitamins of group P.

Актуальность исследования

Венозная недостаточность является комплексом симптомов, развивающихся в организме человека как следствие нарушения кровяного оттока в венозной системе. Болезнь помимо развития в нижних конечностях, может оказывать негативное влияние на головной мозг. По данным статистических исследований различные формы хронической венозной недостаточности встречаются как у женщин, так и у мужчин. В первом случае процент больных колеблется в пределах 25%, во-втором до 15% общей популяции [1, с. 167]. Причина столь высокой распространенности венозной недостаточности обусловлена повышенной нагрузкой и врожденной слабостью стенок венозных сосудов. В последнее время, на рынке доминируют лекарственные препараты, созданные на базе флавоноидов и флавоноидных комплексов: рутина и его производного троксерутина, а также диосмина и гесперидина. Флавоноиды участвуют в обеспечении природного иммунитета и резистентности растений к различным патогенным факторам бактериального, грибкового и вирусного происхождения, что явилось основанием их лечебного использования [2]. Среди лекарственных форм флавоноидов-флебопротекторов превалируют традиционные таблетки, суспензии, мази, капсулы. Нами было принято решение о включении в состав разрабатываемого лекарственного препарата действующих веществ флавоноидного характера.

Большой интерес представляет изучение действия данных биофлавоноидов в составе диспергируемых таблеток. Диспергируемые таблетки образуют при растворении в воде гомогенную суспензию и представляют собой таблетки, покрытые пленочной оболочкой или без оболочки, предназначенную в основном для перорального приема. Диспергируемые таблетки должны распадаться в воде в течение не более 180 секунд с образованием тонкой дисперсии, способной без остатка проходить сквозь сито с размерами отверстий 710 мкм [3].

При создании такой лекарственной формы как диспергируемые таблетки, содержащие мало растворимые флавоноиды, для повышения биологической доступности представляется необходимым изучить удельную площадь поверхности частиц. Также важное значение имеет площадь пор и форма частиц.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе были использованы субстанции рутина (изготовитель Sazhou Vitajoy Bio-tech Co., Ltd., Китай; ФС 000569-060514, 2014) и гесперидина (ФС.001446-290616, 2016). Для определения удельной поверхности методом БЭТ был использован анализатор удельной поверхности и пористости адсорбционный TriStar 3020.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для измерения удельной поверхности и пористой структуры высокодисперсных твердых тел или систем с развитой пористостью, таких, как порошки, адсорбенты, катализаторы, а также для расчета размера нанесенных частиц широко используются изотермы адсорбции, – экспериментальные зависимости адсорбции a от давления P/P_0 при постоянной температуре [4, с. 27].

В ходе исследования были определены 4 характеристики отражающие состояние пор для каждой субстанции. Было установлено что, в субстанции гесперидина размер пор колеблется в диапазоне от 10 до 1100 Å. Установлены удельная поверхность исследуемого образца по одноточному методу БЭТ, удельная поверхность исследуемого образца по пятиточечному методу БЭТ,

объем пор в образце и средний размера пор в образце [5, С. 98]. Результаты представлены в таблице №1.

Определение размера пор проводится в предположении их цилиндрической геометрии с использованием уравнения Кельвина:

$$r_K = \frac{-2 \cdot \gamma \cdot V_m}{R \cdot T \cdot \ln(P/P_0)}$$

где (для случая адсорбции азота): γ – поверхностное натяжение жидкого азота при температуре кипения (8.85 эрг/см² при 77 К); V_m – молярный объем жидкого азота (34.7 см³ /моль); P и P_0 – равновесное давление и давление насыщенных паров адсорбата при температуре адсорбции; T – температура кипения азота (77 К) R – газовая постоянная (8.314·10 эрг/(моль·К)); r_K – радиус Кельвина для поры;

Для определения распределения пор по размерам используют модель Кельвина, при этом толщину адсорбированного слоя учитывают с помощью уравнения де-Бура. Метод ВЖН который, был использован в исследовании, отражает распределение по размерам для самых мелких макропор и мезопор. Рассматривая изотерму десорбции азота данный метод позволяет предположить, что на каждом шаге уменьшения относительного давления происходит испарение азота из пор, радиус Кельвина которых соответствует текущему относительному давлению.

Наглядная демонстрация полученных результатов представлена в рисунках 1-8.

Таблица 1

Характеристика удельной поверхности и пористости порошка субстанции гесперидина

№ п/п	Наименование показателя	Значение
1	Масса образца:	0,8407 г
2	Удельная поверхность исследуемого образца по одноточному методу БЭТ в точке $P/P_0 = 0,300844958$:	2,6050 м ² /г

3	Удельная поверхность исследуемого образца по пятиточечному методу БЭТ:	2,5466 м ² /г
4	Объем пор в образце при давлении $P/P_0 = 0.984096289$:	0,007719 см ³ /г
5	Средний размер пор в образце:	121,2473 Å

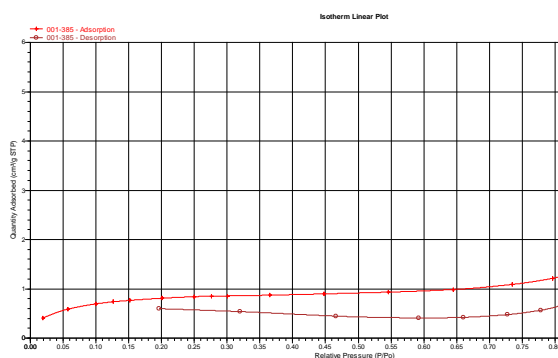


Рис.1. Кривая изотермы адсорбции и десорбции для исследуемого образца.

(Ось «X» - относительное давление P/P_0 , где P - измеряемое давление, P_0 - давление насыщения; ось «Y» - количество адсорбированного газа).

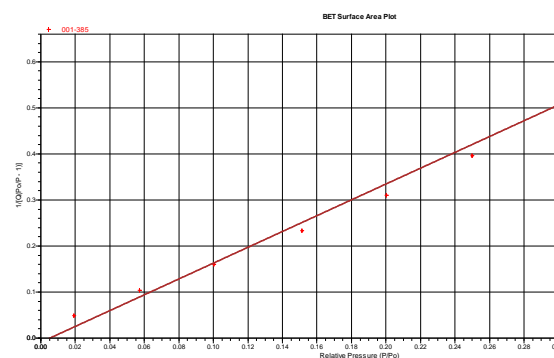


Рис.2. Кривая удельной поверхности по пятиточечному методу БЭТ.

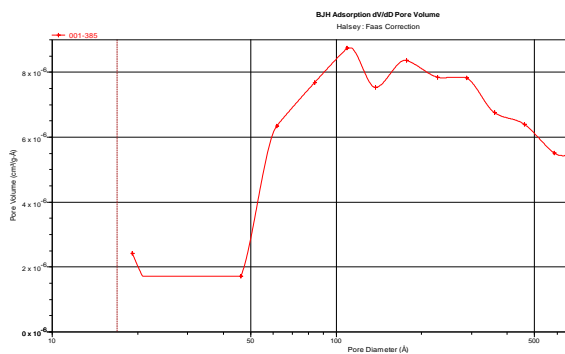
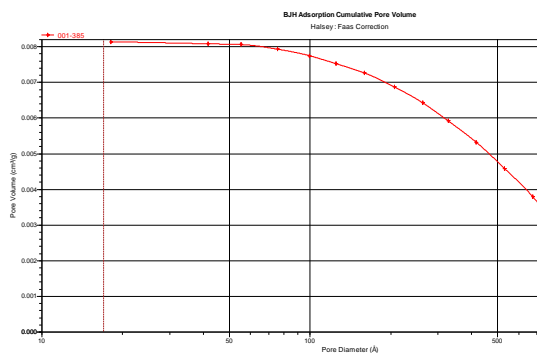


Рис.3. Зависимость диаметра пор от суммарного объема пор в образце (по оси X-диаметр пор (Å), по оси Y – объем пор (см³/г)).

Рис.4. Дифференциальная зависимость распределения пор по размерам.

В процессе исследования субстанции рутина, также был определен размер пор, значения которых находились в диапазоне от 10 до 1100 Å. Результаты определения удельной поверхности исследуемого образца по одноточному методу БЭТ, удельной поверхности исследуемого образца по пятиточечному методу БЭТ, объема пор в образце и среднего размера пор в образце представлены в таблице № 2.

Таблица 2

Характеристика удельной поверхности и пористости порошка субстанции рутина

№ п/п	Наименование показателя	Значение
1	Масса образца:	0,9874 г
2	Удельная поверхность исследуемого образца по одноточному методу БЭТ в точке P/P ₀ = 0.300844958:	2.1045 м ² /г
3	Удельная поверхность исследуемого образца по пятиточечному методу БЭТ:	2.1010 м ² /г
4	Объем пор в образце при давлении P/P ₀ = 0.984096289:	0.010953 см ³ /г
5	Средний размер пор в образце:	181.3925 Å

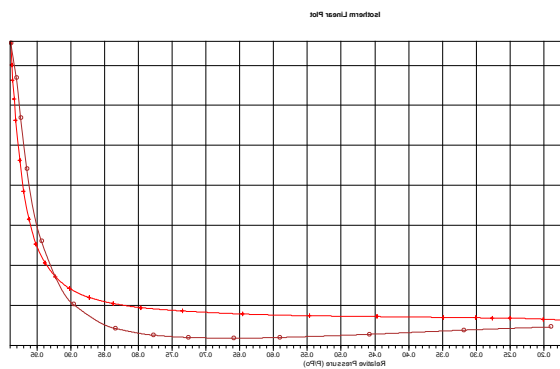


Рис.5. Кривая изотермы адсорбции и десорбции для исследуемого образца.

(Ось «X» - относительное давление P/P_0 , где P - измеряемое давление, P_0 - давление насыщения; ось «Y» - количество адсорбированного газа).

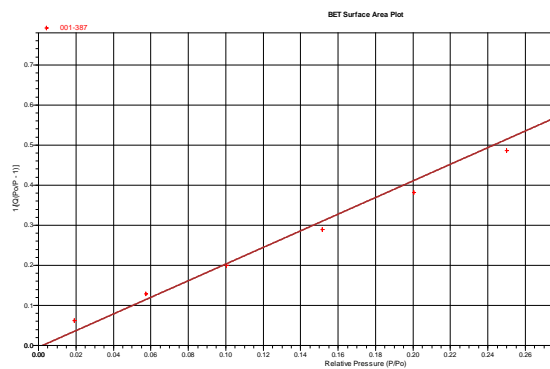


Рис.6. Кривая удельной поверхности по пятиточечному методу БЭТ.

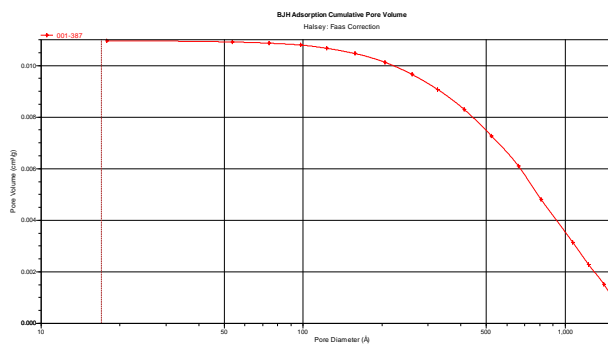


Рис.7. Зависимость диаметра пор от суммарного объема пор в образце (по оси X-диаметр пор (Å), по оси Y – объем пор (см³/г)).

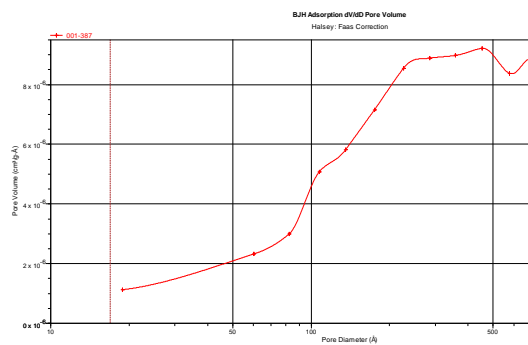


Рис.8. Дифференциальная зависимость распределения пор по размерам.

Для образцов «Гесперидин» и «Рутин» изотермы адсорбции азота при 77 К характерны для непористых сорбентов с малой энергией взаимодействия адсорбент-адсорбат с удельной поверхностью 2,6 и 2,1 м²/г соответственно.

Также кривые адсорбции и десорбции имеют вид S-изотермы, следовательно, для исследуемых образцов характерен полимолекулярный тип адсорбции. В соответствии с введенной IUPAC классификацией, поры, в зависимости от их размера, разделяют на 3 группы: микропоры (<2 нм); мезопоры (2-50 нм); макропоры (>50 нм). В случае образцов «Гесперидин» и «Рутин» средний размер пор составил 12 и 18 нм соответственно. Из всего вышесказанного становится очевидным что субстанции рутина и гесперицина обладают схожими характеристиками удельной площади поверхности. Оба вещества обладают достаточной удельной площадью поверхности для создания на их основе лекарственных препаратов в форме диспергируемых таблеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Размеры пор исследуемых образцов находятся в диапазоне от 2 до 50 нм и представляют собой мезопоры. Сами же субстанции гесперицина и рутина относятся к сорбентам с небольшой энергией взаимодействия и имеют удельную поверхность 2,6 и 2.1 м²/г. Таким образом, субстанции рутина и гесперицина обладают схожими характеристиками удельной площади поверхности. Следовательно применение данных веществ в составе диспергируемых таблеток дает возможность для увеличения площади взаимодействия между действующими веществами лекарственного препарата и желудочно-кишечным трактом.

Список литературы:

1. Callam M. J. Epidemiology of varicose veins // Br. J. Surg.1994. № 81. С. 167–173.
2. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Флавоноиды как перспективные природные антиоксиданты // Бюллетень медицинской науки. 2017. № 1. С. 20-27.
3. Алексеев К.В. Фармацевтическая технология. Таблетки: учебное пособие / под ред. С.А. Кедика. М.: «Институт фармацевтических технологий», 2015. 544 с.

4. Кушнарeвa Е.Ю. Тревожно-депрессивные состояния, вызванные ингибитором дипептидилпептидазы IV: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 27 с.

5. Болат Н. Разработка адсорбента на основе сапонитовых глин ломоносовского месторождения // Инновационные подходы в решении современных проблем рационального использования природных ресурсов и охраны окружающей среды. 2019. С. 98-103.