

<https://doi.org/10.30857/2786-5371.2026.3.5>

Received: 04.05.2026  
Revised: 20.05.2026  
Accepted: 29.05.2026  
Published: 29.05.2026

УДК 615.014.2:  
547.972:544.3

Вікторія ЛИЖНЮК<sup>1,2</sup>, Вадим ЛІСОВИЙ<sup>1,2</sup>,  
Владислав УДОВИЦЬКИЙ<sup>1,3</sup>, Ольга КОВАЛЕВСЬКА<sup>1</sup>,  
Андрій ГОЙ<sup>1,3</sup>, Володимир БЕССАРАБОВ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Київський національний університет технологій та дизайну, Україна

<sup>2</sup> Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л. М. Литвиненка  
НАН України, Київ, Україна

<sup>3</sup> АТ «Фармак», Київ, Україна

## ВПЛИВ ПОЛІВІНІЛПРОЛІДОНУ ТА НЕІОНОГЕННОЇ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНОЇ РЕЧОВИНИ НА ФАЗОВУ РОЗЧИННІСТЬ ДІОСМІНУ: ТЕРМОДИНАМІЧНИЙ АНАЛІЗ

**Мета.** Дослідження впливу полімерного носія полівінілпролідону (ПВП) К-25 та неіоногенної поверхнево-активної речовини (ПАР) твіном 80 на фазову розчинність флавоноїду діосміну у водному середовищі та визначення термодинамічних параметрів утворених систем.

**Методика.** Вплив полімеру ПВП К-25 та його комбінації з твіном 80 на фазову розчинність діосміну у водному середовищі досліджували за методом Higuchi-Connors з використанням УФ-спектрофотометрії. Температурну залежність фазової розчинності діосміну вивчали в діапазоні 25,0–40,0 °С. На основі отриманих даних розраховано константи стійкості та дисоціації утворених систем, а також термодинамічні параметри – зміни вільної енергії Гіббса, ентальпії та ентропії. Статистичну обробку результатів виконували методом однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з пост-факторним тестом Tukey HSD при рівні значущості  $p \leq 0,05$ .

**Результати.** Встановлено, що ПВП К-25 підвищує фазову розчинність діосміну у 5,08 раза завдяки утворенню розчинних бінарних систем типу AL за класифікацією Higuchi-Connors, а у потрібній системі з твіном 80 цей показник зростає до 7,60 раза внаслідок синергічної дії солюбілізаційних властивостей полімеру та ПАР. Температура є визначальним чинником фазової розчинності діосміну у досліджуваних системах – максимальне зростання показника розчинності (у 9,17 раза) досягається при  $40,0 \pm 0,5$  °С. Позитивна температурна залежність процесу супроводжується закономірним збільшенням константи стійкості системи з  $782,9 \text{ M}^{-1}$  при  $25,0 \pm 0,5$  °С до  $1602,1 \text{ M}^{-1}$  при  $40,0 \pm 0,5$  °С, що свідчить про посилення міжмолекулярної взаємодії між компонентами при підвищенні температури. Визначивши термодинамічні показники було встановлено, що від'ємні значення вільної енергії Гіббса підтверджують спонтанний характер процесу в усьому досліджуваному температурному діапазоні, тоді як позитивні значення ентальпії та ентропії вказують на ендотермічну природу та ентропійно-керований механізм стабілізації системи, який збільшується зі зростанням температури та концентрації полімерного носія.

**Наукова новизна.** Вперше вивчено термодинамічні параметри фазової розчинності діосміну у потрібній системі з ПВП К-25 та твіном 80. Встановлено ендотермічний та ентропійно-керований характер процесу, а також обґрунтовано температурну залежність стійкості досліджуваної системи.

**Практична значимість.** Встановлені термодинамічні закономірності створюють наукове підґрунтя для обґрунтування технологічних параметрів одержання та умов зберігання фармацевтичних систем на основі діосміну з ПВП К-25 та твіном 80. Ендотермічний характер процесу визначає доцільність проведення технологічних стадій за підвищених температур, тоді як виражена температурна залежність констант стійкості системи зумовлює необхідність контролю фізичної стабільності на етапах охолодження та подальшого зберігання.

**Ключові слова:** термодинаміка; флавоноїди; діосмін; полівінілпролідон; поверхнево-активні речовини; фазова розчинність; активний фармацевтичний інгредієнт; полімер; лікарський засіб.

**Вступ.** Флавоноїди – це велика група природних біологічно активних сполук рослинного походження, які відіграють важливу роль у метаболізмі рослин і відомі своїм широким спектром фармакологічної дії на організм людини [1, 2]. Одним із найбільш вивчених і важливих представників цього класу вважається діосмін (3',5,7-тригідрокси-4'-метоксифлавоон-7-рутинозид). Це природний флавоноїд, який у значних кількостях міститься

в рослинах та плодах роду *Citrus spp.* родини рутових (Rutaceae) [3]. Вперше він був виділений у 1925 році з листя *Scrophularia nodosa*, а на фармацевтичному ринку лікарський засіб на його основі з'явився у 1969 році [4]. Діосмін отримують двома основними шляхами: екстракцією зі шкірки цитрусових плодів родини *Rutaceae*, насамперед із апельсина гіркокого (*Citrus aurantium*), або напівсинтетичним методом шляхом дегідрування гесперидину. Останній підхід є економічно доцільнішим і домінує у промисловому виробництві, оскільки гесперидин міститься у шкірці цитрусових у значно більших кількостях порівняно з діосміном [5, 6].

У сучасній фармацевтичній практиці діосмін використовують як активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) венотонізуючих та ангіопротекторних лікарських засобів, призначених для лікування хронічної венозної недостатності, геморою, лімфедими та варикозного розширення вен [7, 8]. У науково-літературних джерелах також повідомляється, що діосмін виявляє антиоксидантні, антипроліферативні, антидіабетичні, нейропротекторні та гепатопротекторні властивості [8, 9].

Молекула діосміну містить ліпофільний флавоновий аглікон (діосметин) та гідрофільний дисахаридний залишок рутинози, однак переважно гідрофобний характер сполуки у поєднанні з високою енергією кристалічної решітки зумовлює її низьку розчинність у воді та більшості органічних розчинників. Низька водна розчинність діосміну критично обмежує швидкість його розчинення, абсорбцію та біодоступність у шлунково-кишковому тракті, що зумовлює необхідність застосування відносно високих терапевтичних доз у складі лікарських засобів – від 500 мг на один прийом [9, 10]. Для подолання цієї проблематики у фармацевтичній технології використовують різноманітні стратегії покращення біодоступності АФІ. До них належать мікронізація (зменшення розміру частинок для збільшення площі поверхні), створення твердих дисперсних систем (у яких АФІ молекулярно розподілений у гідрофільній матриці), формування наносуспензій за допомогою методів осадження або подрібнення, використання ліпідних систем, а також комплексоутворення з гідрофільними полімерами, поверхнево-активними речовинами (ПАР) та циклічними олігосахаридами, такими як циклодекстрини [11, 12]. Ефективність цих підходів базується на формуванні специфічних міжмолекулярних структур (міцел, комплексів включення, полімерних матриць), які здатні утримувати ліпофільні молекули АФІ у розчиненому або аморфному стані, запобігаючи їхній агрегації та кристалізації.

Аналіз літературних джерел свідчить, що найчастіше використовуваним носієм для отримання високорозчинних форм флавоноїдів є полівінілпіролідон (ПВП), друге ж місце належить поліетиленгліколю (ПЕГ) [13]. Популярність використання ПВП очевидна, адже даний полімер нетоксичний, неіонний, інертний, термостійкий, рН-стабільний, біосумісний і демонструє комплексну спорідненість як до гідрофільних, так і до гідрофобних АФІ [14].

Варто також зазначити, що окрім полімерних носіїв, поверхнево-активні речовини, такі як твіни і лаурилсульфат натрію, також знаходять місце у складі композицій для покращення розчинності АФІ [15]. Літературні дані свідчать, що застосування ПАР не тільки підвищує швидкість розчинення важкорозчинних у воді АФІ, але й покращує їхню фізичну стабільність [15]. ПАР сприяють кращій фізичній змішуваності гідрофобних АФІ завдяки амфіфільній природі, зменшують рекристалізацію та покращують змочуваність.

**Постановка завдання.** Незважаючи на значну кількість публікацій, присвячених підвищенню розчинності флавоноїдів із застосуванням полімерних носіїв та поверхнево-активних речовин, термодинамічні аспекти процесу фазової розчинності систем та комплексоутворення в цих потрібних композиціях залишаються недостатньо вивченими. Відсутність систематичних даних про ентальпійні та ентропійні внески у процес взаємодії між компонентами таких систем ускладнює наукове обґрунтування технологічних параметрів виробництва та умов зберігання відповідних лікарських форм розроблених на основі отриманих композицій.

Мета роботи полягає у дослідженні впливу полімерного носія полівінілпіролідону К-25 та неіоногенної поверхнево-активної речовини твіну 80 на фазову розчинність флавоноїду діосміну у водному середовищі та визначення термодинамічних параметрів утворених систем.

**Матеріали та методи дослідження.** При проведенні експериментальних досліджень використовували діосмін (CAS № 520-27-4) (Chemieliva Pharmaceutical Co., Ltd, КНР); полівінілпіролідон ПВП К-25 (CAS № 9003-39-8) (JRS PHARMA GmbH & Co. KG, Німеччина); твін 80 (CAS № 9005-65-6) (Lamberti S. p. A, Італія), воду високоочищену І класу.

*Дослідження фазової розчинності.* Оцінку впливу полімерного носія та його комбінації з поверхнево-активною речовиною на фазову розчинність діосміну проводили за методом Higuchi-Connors [16]. Для оцінки впливу полімерного носія на фазову розчинність діосміну надлишкову його кількість (0,5 мг) поміщали у мікропробірки об'ємом 2 мл, після чого додавали ПВП К-25 у концентраціях 1,33–12,00 мМ, підібраних відповідно до ряду Фібоначчі [16, 17]. Отримані бінарні суміші розчиняли у воді. Для кожного молярного співвідношення готували не менше трьох паралельних зразків.

Для дослідження впливу комбінації полімеру та поверхнево-активної речовини на фазову розчинність діосміну точно зважені кількості діосміну, ПВП К-25 та твіну-80 ретельно змішували у ступці з подальшим розчиненням у воді. При приготуванні потрібних систем використовували ті ж концентрації ПВП К-25, що й для бінарних композицій (1,33–12,00 мМ), тоді як кількість твіну-80 підбирали таким чином, щоб його кінцева концентрація у системі становила 0,1%.

Після цього всі зразки перемішували у термошейкері TS-100С з блоком SC-24С (Biosan, Латвія) протягом 30 хв при температурі  $37,0 \pm 0,5$  °С. Для відокремлення твердої фази зразки обробляли на центрифугі СМ-3 (Micromed, КНР) протягом 20 хв при швидкості 6000 об/хв [17]. Концентрацію діосміну в надосадовій рідині визначали на спектрофотометрі OPTIZEN POP (Mecasys, Південна Корея) при довжині хвилі 348 нм із використанням попередньо побудованого калібрувального графіка залежності концентрації від абсорбції ( $R^2 = 0,9987$ ).

*Дослідження впливу змінної температури на фазову розчинність діосміну при спільному розчиненні з фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами.* Систему з найвищим показником підвищення розчинності діосміну досліджували за різних температур:  $25,0 \pm 0,5$  °С,  $30,0 \pm 0,5$  °С,  $37,0 \pm 0,5$  °С та  $40,0 \pm 0,5$  °С. Верхню межу температурного діапазону обмежено  $40,0$  °С з метою моделювання умов, наближених до фізіологічних.

Константи стійкості комплексів ( $K_S$ ) розраховували з лінійних ділянок діаграм фазової розчинності, отриманих за різних температур, згідно з рівнянням Higuchi-Connors (рівняння 1) [16, 18]:

$$K_S = \frac{\text{Slope}}{S_0 (1 - \text{Slope})}, \quad (1)$$

де slope – кутовий коефіцієнт прямолінійної ділянки діаграми розчинності, визначений методом лінійної регресії;  $S_0$  – розчинність чистого АФІ.

Константу дисоціації комплексу визначали як величину, обернену до константи стійкості, за рівнянням 2 [19]:

$$K_D = \frac{1}{K_S}. \quad (2)$$

*Дослідження термодинамічних параметрів.* На основі експериментально отриманих даних фазової розчинності були розраховані термодинамічні параметри систем АФІ з полімером та поверхнево-активною речовиною, зокрема зміна вільної енергії Гіббса, а також зміни ентальпії та ентропії [19, 20]. Отримані величини є ключовими для оцінки термодинамічної поведінки систем і прогнозування їх стабільності. Вони дозволяють

встановити домінуючі термодинамічні фактори, що визначають процес комплексоутворення між АФІ, полімером і ПАР.

Розрахунок зміни вільної енергії Гіббса здійснювали за рівнянням 3:

$$\Delta G_{tr}^0 = -RT \log \frac{S}{S_0}, \quad (3)$$

де  $R$  – газова стала;  $T$  – абсолютна температура реакції;  $S/S_0$  – співвідношення між розчинністю АФІ у присутності фармацевтично прийнятних допоміжних речовин та розчинністю чистого АФІ [21].

Показник вільної енергії Гіббса розраховували за рівнянням 4:

$$\Delta G^0 = -2.303 RT \log K_s, \quad (4)$$

де  $K_s$  – константа стійкості комплексу [17].

Для визначення зміни ентальпії ( $\Delta H^0$ ) використовували рівняння 5 [18]:

$$\text{Slope} = \frac{\Delta H^0}{2.303R}, \quad (5)$$

де slope – значення тангенса кута нахилу прямої, побудованої за залежністю  $\log K_s = f(1/T)$  відповідно до інтегрованого рівняння Вант-Гоффа (рівняння 6) [18, 21]:

$$\ln K_s = -\frac{\Delta H^0}{RT} + \frac{\Delta S^0}{R}. \quad (6)$$

Показник зміни ентропії ( $\Delta S^0$ ) розраховували відповідно до формули 7 [19, 21]:

$$\Delta G^0 = \Delta H^0 - T\Delta S^0. \quad (7)$$

**Статистичний аналіз даних.** Отримані числові результати подано як середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення. Кожне експериментальне дослідження проводили у трьох незалежних повтореннях. Для оцінки статистично значущих відмінностей між групами застосовували однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) з пост-факторним тестом Tukey HSD. Рівень статистичної значущості приймали при  $p \leq 0,05$ .

#### **Результати дослідження та обговорення.**

*Результати дослідження впливу фармацевтично прийнятних допоміжних речовин на фазову розчинність флавоноїда діосміну.* Отримані експериментальні дані щодо фазової розчинності діосміну в системах «флавоноїд–полімер» та «флавоноїд–полімер–ПАР» представлено на рисунку 1.

Як видно з рисунка, розчинність діосміну зростає в обох досліджуваних системах. У бінарній системі з ПВП К-25 спостерігається лінійне підвищення розчинності АФІ зі збільшенням концентрації полімеру, що відповідає AL-типу діаграми фазової розчинності за класифікацією Higuchi-Connors та свідчить про утворення розчинних комплексів у стехіометрії 1:1 [16]. Встановлено, що у складі бінарної системи з ПВП К-25 фазова розчинність діосміну зростає у 5,08 раза. У той час як у потрійній системі з додаванням твіну 80 приріст розчинності є вищим, досягаючи максимального значення у 7,60 раза за концентрації ПВП К-25 12,00 мМ та вмісту твіну 80 0,1%, що пояснюється синергічною дією солюбілізаційних і змочувальних властивостей полімеру та ПАР. З урахуванням отриманих результатів цю композицію було обрано для подальшого дослідження впливу змінної температури на фазову розчинність.

*Температурний вплив на фазову розчинність діосміну при сумісному розчиненні з полімером та поверхнево-активною речовиною.* Вплив температури на фазову розчинність діосміну в потрійній системі з ПВП К-25 та твіном 80 представлено на рисунку 2.

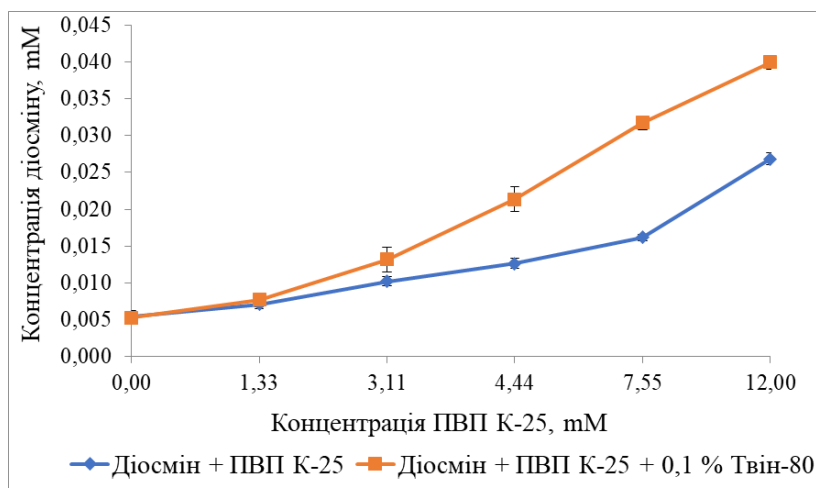


Рис. 1. Профілі фазової розчинності діосміну в системах з фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами при температурі  $37,0 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$

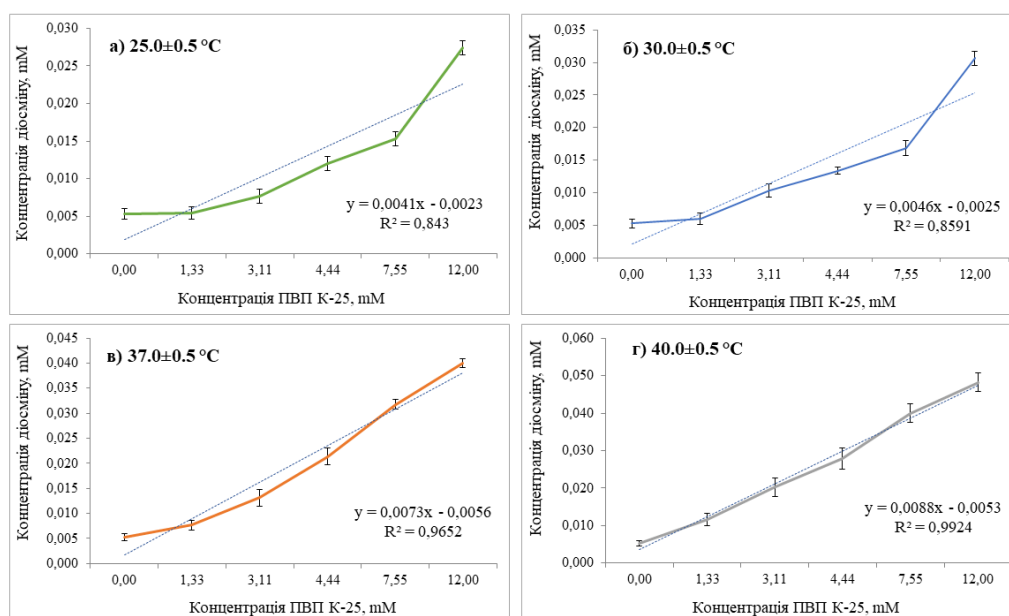


Рис. 2. Діаграми фазової розчинності діосміну в потрійній системі з ПВП К-25 та твіном 80 за різної температури: а)  $25,0 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ; б)  $30,0 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ; в)  $37,0 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ; г)  $40,0 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$

Аналіз діаграм фазової розчинності свідчить, що розчинність діосміну в потрійній системі закономірно зростає як із підвищенням концентрації ПВП К-25 у системі, так і з підвищенням температури експерименту. Лінійний характер залежності зберігається в усьому досліджуваному температурному діапазоні, що підтверджує стабільність механізму комплексоутворення та відповідність AL-типу діаграми за класифікацією Higuchi-Connors [16]. За отриманими даними із діаграм фазової розчинності (рис. 2) розраховано максимальні значення коефіцієнта підвищення розчинності діосміну в потрійній системі з ПВП К-25 (12,0 мМ у системі) та твіном 80 за кожної з досліджуваних температур. Результати представлено у таблиці 1.

Найвищий показник покращення розчинності діосміну досягається за температури  $40,0 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ , що є максимальним значенням у досліджуваному температурному діапазоні.

За лінійними ділянками діаграм фазової розчинності, отриманих за кожної досліджуваної температури, методом лінійної регресії визначено кутові коефіцієнти нахилу та

розраховано константи стійкості та дисоціації комплексів потрійної системи «діосмін – ПВП К-25 – твін-80». Узагальнені результати наведено в таблиці 2.

Таблиця 1

**Значення коефіцієнта підвищення розчинності діосміну у складі системи з ПВП К-25 та твіном 80 в залежності від температури**

Температура	Коефіцієнт підвищення розчинності діосміну, разів
25,0 ± 0,5 °C	5,21 ± 0,02
30,0 ± 0,5 °C	5,82 ± 0,02
37,0 ± 0,5 °C	7,60 ± 0,04
40,0 ± 0,5 °C	9,17 ± 0,03

Таблиця 2

**Кутовий коефіцієнт нахилу, константи стійкості та дисоціації діосміну при спільному розчиненні з ПВП К-25 та твіном 80 у воді при різній температурі**

Температура	Температура, К	Slope	Ks, M <sup>-1</sup>	K <sub>D</sub> , M
25,0 ± 0,5 °C	298,15	0,0041	782,908	0,00128
30,0 ± 0,5 °C	303,15	0,0045	878,826	0,00114
37,0 ± 0,5 °C	310,15	0,0066	1398,452	0,00072
40,0 ± 0,5 °C	313,15	0,0086	1602,109	0,00063

За даними літератури, оптимальні значення константи стійкості зазвичай знаходяться в межах 100–1000 M<sup>-1</sup> [23]. Нижчі значення свідчать про слабку міжмолекулярну взаємодію та незначне покращення розчинності АФІ, тоді як надмірно високі можуть ускладнювати вивільнення АФІ з комплексу. Водночас у низці досліджень запропоновано розширений оптимальний діапазон для сольобілізації гідрофобних АФІ – 200-5000 M<sup>-1</sup> [24]. Отримані у даній роботі значення констант стійкості для систем діосміну з ПВП К-25 та твіном 80 при всіх досліджуваних температурах потрапляють у межі цього діапазону, що свідчить про формування достатньо стабільних комплексів, здатних зберігати рівновагу між стійкістю та потенційною дисоціацією з вивільненням АФІ у біологічних середовищах.

З позицій хімічної термодинаміки зростання константи стійкості зі збільшенням температури є характерною ознакою ендотермічного процесу. Відповідно до принципу Ле Шательє, підвищення температури зміщує рівновагу у бік утворення комплексу, що проявляється у зростанні K<sub>s</sub>. Встановлено, що за фізіологічної температури стійкість комплексу є вищою, ніж за кімнатної, що може мати важливе біофармацевтичне значення. За таких умов система потенційно здатна ефективніше підтримувати діосмін у сольобілізованому стані та зменшувати ймовірність його кристалізації у шлунково-кишковому тракті. Виявлена позитивна температурна залежність константи стійкості може розглядатися як одна з передумов покращення розчинення та потенційного підвищення біодоступності діосміну при пероральному застосуванні.

*Термодинамічні параметри процесу.* На підставі даних фазової розчинності діосміну в потрійній системі за різних температур розраховано термодинамічні параметри процесу комплексоутворення. Ключовою характеристикою серед них є стандартна зміна вільної енергії Гіббса, яка визначає термодинамічну спрямованість процесу та є кількісним критерієм оцінки рушійних сил міжмолекулярної взаємодії між компонентами системи. Розраховані значення наведено в таблиці 3.

Згідно з даними таблиці 3, значення зміни вільної енергії Гіббса ( $\Delta G$ ) є від'ємними, що свідчить про термодинамічну сприятливість процесу сольобілізації АФІ у присутності досліджуваних речовин. Встановлено, що зі збільшенням концентрації полімерного носія та підвищенням температури значення  $\Delta G$  поступово зменшуються, що вказує на посилення

спонтанності процесу та підвищення ефективності міжмолекулярної взаємодії в системі [25]. Таким чином, збільшення вмісту полімеру та температури експерименту сприяє більш інтенсивному формуванню комплексів між АФІ та допоміжними речовинами.

Таблиця 3

Значення зміни вільної енергії Гіббса для системи діосміну з ПВП К-25 та твіном 80 при змінних значеннях температури

$\Delta G_{tr}^0$ , кДж×М <sup>-1</sup>	Концентрація ПВП К-25, мМ	Температура			
		25 ± 0,5 °С (298,15 К)	30 ± 0,5 °С (303,15 К)	37 ± 0,5 °С (310,15 К)	40 ± 0,5 °С (313,15 К)
	1,33	-0,024	-0,129	-0,416	-0,830
	3,11	-0,400	-0,737	-1,019	-1,472
	4,44	-0,890	-1,020	-1,566	-1,837
	7,55	-1,150	-1,270	-2,013	-2,245
	12,00	-1,775	-1,927	-2,270	-2,456

Показники зміни ентальпії ( $\Delta H$ ) та ентропії ( $\Delta S$ ) визначали за рівняннями 5–7, а також на основі графіка Вант–Гоффа, побудованого як залежність  $\ln K_s$  від  $1/T$ . Відповідний графік представлено на рисунку 3. Отримані термодинамічні параметри дозволяють охарактеризувати енергетичну природу процесу комплексоутворення та встановити внесок ентальпійних і ентропійних факторів у його перебіг.

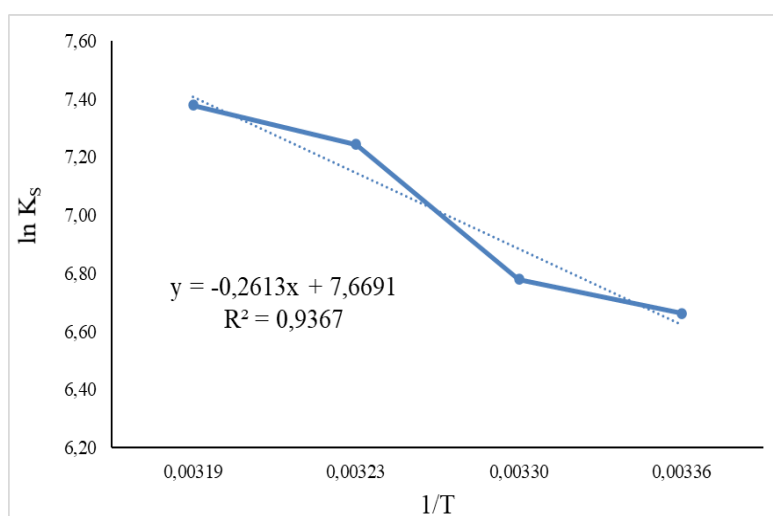


Рис. 3. Графік Вант-Гоффа для процесу комплексоутворення між діосміном, ПВП К-25 та твіном 80

Термодинамічні показники процесу комплексоутворення у системі діосмін–ПВП К-25–твін-80 наведено в таблиці 4.

Значення показника  $\Delta H^\circ$  є константою для всього досліджуваного температурного діапазону (25–40 °С), оскільки розраховувалось за рівнянням Вант-Гоффа як єдиний параметр із нахилу лінійної залежності  $\ln(K_s)$  від  $1/T$ . Це відповідає стандартному припущенню про незалежність ентальпії від температури у вузькому інтервалі, що є загальноприйнятим підходом у подібних термодинамічних дослідженнях. Аналіз термодинамічних параметрів свідчить, що значення  $\Delta G^\circ$  у всьому досліджуваному інтервалі температур є від'ємними, що свідчить про спонтанний характер процесу комплексоутворення між діосміном, ПВП К-25 та твіном 80 [17]. При цьому зі збільшенням концентрації полімерного носія та підвищенням температури спостерігається подальше зменшення  $\Delta G^\circ$ , що вказує на зростання термодинамічної сприятливості та стабільності комплексів. Негативні значення вільної енергії

Гіббса  $\Delta G^0$  свідчать про те, що процес комплексоутворення має спонтанний характер при досліджуваних температурах [25, 26]. Значення ентальпії ( $\Delta H^0$ ) додатні, а отже, процес має ендотермічний характер: для утворення міжмолекулярних комплексів необхідне поглинання теплової енергії. Це повністю узгоджується з експериментально зафіксованою температурною залежністю константи стійкості. Значення зміни ентропії ( $\Delta S^0$ ), своєю чергою, також є додатними і досить великими, що вказує на ентропійно-керований характер комплексоутворення [27, 28].

Таблиця 4

Термодинамічні характеристики комплексу «діосмін–ПВП К-25–твін-80»

Функція	$\Delta H^0$ , кДж·моль <sup>-1</sup>	$\Delta G^0$ , кДж·моль <sup>-1</sup>	$\Delta S^0$ , Дж·моль <sup>-1</sup> ·К <sup>-1</sup>
Температура			
25,0 ± 0,5 °С (298,15 К)	+37,04	-16,52	+179,6
30,0 ± 0,5 °С (303,15 К)	+37,04	-17,09	+178,6
37,0 ± 0,5 °С (310,15 К)	+37,04	-18,68	+179,7
40,0 ± 0,5 °С (313,15 К)	+37,04	-19,21	+179,6

Найімовірніше при утворенні комплексу «діосмін – ПВП – твін 80» відбувається послідовна реалізація кількох термодинамічних стадій. На початковому етапі гідрофобні фрагменти діосміну взаємодіють із ліпофільними ділянками полімеру та ядром міцели ПАР. Далі для формування міжмолекулярних зв'язків відбувається часткова десольватація компонентів, що супроводжується руйнуванням їх гідратних оболонок. Одночасно конформаційна перебудова полімерного ланцюга ПВП та дестабілізація мережі водневих зв'язків у сольватному оточенні потребують енергетичних витрат, що зумовлює позитивний ентальпійний внесок. Водночас при порушенні структурованого стану гідратаційної води навколо гідрофобних ділянок компонентів відбувається перехід молекул розчинника у менш впорядкований стан із підвищенням ступеня їх рухливості. Це супроводжується зростанням ентропії системи та забезпечує загальну термодинамічну сприятливість процесу.

Встановлені ефекти мають вагомe технологічне та біофармацевтичне значення. Оскільки підвищення температури сприяє утворенню комплексів, відповідні технологічні процеси отримання форм з підвищеною розчинністю або ж готових фармацевтичних композицій (наприклад методом вологого гранулювання, приготування розчинів для розпилювального сушіння, екструзія, а також отримання рідких і напівтвердих лікарських форм) доцільно проводити за підвищених температур. Це забезпечуватиме ефективніше включення активного фармацевтичного інгредієнта до системи полімер–ПАР. Натомість застосування низькотемпературних (так званих «холодних») технологій для цієї композиції є недоцільним через зниження розчинності діосміну та стабільності утворюваних комплексів.

Встановлена температурна залежність також суттєво впливає на фізичну стабільність системи під час зберігання. Зниження температури з 40 °С до 25 °С супроводжується значним зменшенням константи стійкості, що свідчить про зниження солубілізуючої здатності системи. У разі насичення розчину діосміном за підвищених температур подальше охолодження може спричинити пересичення системи та ініціювати кристалізацію АФІ. Щоб запобігти цьому явищу, під час розроблення складу необхідно враховувати температурний режим зберігання, додавати інгібітори кристалізації, а також проводити дослідження стабільності в умовах прискорених випробувань для достовірного прогнозування терміну придатності.

Крім того, виявлені термодинамічні закономірності вказують на сприятливість з погляду біофармацевтичної ефективності. За фізіологічної температури тіла константа стійкості потрійного комплексу є вищою порівняно з умовами зберігання, що сприяє надійному утриманню діосміну в розчиненому стані в середовищі шлунково-кишкового тракту. Це мінімізує ризик його преципітації, збільшує частку АФІ, доступну для всмоктування, та підтримує концентраційний градієнт, необхідний для ефективної абсорбції через біологічні мембрани.

#### Висновки.

1. Вперше досліджено вплив фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, а саме полімерного носія ПВП К-25 та його комбінації з неіоногенною поверхнево-активною речовиною твін 80 на фазову розчинність діосміну. Встановлено, що при сумісному розчиненні діосміну із ПВП К-25 та твіном 80 його розчинність збільшується у 7,6 раза, що є кращим показником у порівнянні із системою, яка містить лише полімерний носій.

2. Досліджено вплив змінних значень температури на фазову розчинність діосміну у складі систем з ПВП К-25 та твіном 80. При температурі дослідження  $40,0 \pm 0,5$  °C зафіксовано максимальне значення покращення розчинності діосміну – у 9,17 раза.

3. Розраховано константи стійкості комплексоутворення та основні термодинамічні параметри системи «діосмін – ПВП К-25 – твін 80». Встановлено, що від’ємні значення стандартної зміни вільної енергії Гіббса свідчать про термодинамічну сприятливість та спонтанність процесу солюбілізації АФІ у присутності досліджуваних фармацевтично прийнятних допоміжних речовин. Підвищення концентрації полімеру та температури проведення експерименту позитивно впливає на перебіг процесу комплексоутворення.

4. Отримані значення ентальпії вказують на ендотермічний характер процесу, тоді як позитивні значення ентропії свідчать про те, що утворення комплексів, швидше за все, відбувається за умов руйнування водної сольватної оболонки молекул.

5. Встановлені закономірності є науковим підґрунтям для обґрунтування умов отримання та зберігання фармацевтичних систем на основі діосміну: ендотермічний характер процесу визначає доцільність проведення технологічних стадій за підвищених температур, а виражена температурна залежність стійкості комплексів зумовлює необхідність контролю фізичної стабільності системи при охолодженні та зберіганні.

#### References

#### Література

1. Wang, X., Li, Y., Zhao, X., & Fu, D. (2026). Flavonoids in Medicine and Food Homology Substances: Structure-Activity Relationship, Application Challenges, and Cutting-Edge Technological Breakthroughs. *Foods (Basel, Switzerland)*, 15(4), 658. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods15040658>.
2. Duarte, M., Pedrosa, S. S., Khusial, P. R., & Madureira, A. R. (2025). The biological potential and health-benefits of flavonoids: A review and development opportunities. *Chemico-biological interactions*, 421, 111755. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2025.111755>.
3. Pielorz, S., Węglińska, M., Mazurek, S., & Szostak, R. (2022). Quantitative Determination of Diosmin in Tablets by Infrared and Raman Spectroscopy. *Molecules*, 27(23), 8276. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27238276>.
4. Freag, M. S., Elnaggar, Y. S., & Abdallah, O. Y. (2013). Lyophilized phytosomal nanocarriers as
1. Wang X., Li Y., Zhao X., Fu D. Flavonoids in Medicine and Food Homology Substances: Structure-Activity Relationship, Application Challenges, and Cutting-Edge Technological Breakthroughs. *Foods (Basel, Switzerland)*. 2026. Vol. 15, No. 4. Art. 658. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods15040658>.
2. Duarte M., Pedrosa S. S., Khusial P. R., Madureira A. R. The biological potential and health-benefits of flavonoids: A review and development opportunities. *Chemico-biological interactions*. 2025. Vol. 421. Art. 111755. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2025.111755>.
3. Pielorz S., Węglińska M., Mazurek S., Szostak R. Quantitative Determination of Diosmin in Tablets by Infrared and Raman Spectroscopy. *Molecules*. 2022. Vol. 27, No. 23. Art. 8276. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27238276>.
4. Freag M. S., Elnaggar Y. S., Abdallah O. Y. Lyophilized phytosomal nanocarriers as platforms

- platforms for enhanced diosmin delivery: optimization and ex vivo permeation. *Int J Nanomedicine*, 8, 2385–2397. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S45231>.
5. Bogucka-Kocka, A., Woźniak, M., Feldo, M., Kockic, J., & Szewczyk, K. (2013). Diosmin – isolation techniques, determination in plant material and pharmaceutical formulations, and clinical use. *Nat Prod Commun*, 8(4), 545–550. DOI: <https://doi.org/10.1177/1934578X1300800435>.
6. Bessarabov, V., Lisovyi, V., Lyzhniuk, V., Kostiuk, V., Smishko, R., Yaremenko, V., Goy, A., Derkach, T., Kuzmina, G., & Gureyeva, S. (2025). Development and characterisation of polymeric solid dispersed systems of hesperidin, obtained by centrifugal fibre formation. *Heliyon*, 11(4), e42702. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e42702>.
7. Bessarabov, V. I., & Zderko, N. P. (2023). Mechanism of inhibition of 15-lipoxygenase by diosmin [Mechanism of 15-lipoxygenase inhibition by diosmin]. *Farmatsevtichniy chasopys*, (2), 41–45. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2023.2.14053> [in Ukrainian].
8. Huwait, E., & Mobashir, M. (2022). Potential and Therapeutic Roles of Diosmin in Human Diseases. *Biomedicines*, 10(5), 1076. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051076>.
9. Rahman, L., Talha Khalil, A., Ahsan Shahid, S., Shinwari, Z. K., Almarhoon, Z. M., Alalmaie, A., Sharifi-Rad, J., & Calina, D. (2024). Diosmin: A promising phytochemical for functional foods, nutraceuticals and cancer therapy. *Food science & nutrition*, 12(9), 6070–6092. DOI: <https://doi.org/10.1002/fsn3.4271>.
10. Alshamrani, M., Khan, M. K., Khan, B. A., Salawi, A., & Almoshari, Y. (2022). Technologies for Solubility, Dissolution and Permeation Enhancement of Natural Compounds. *Pharmaceuticals* (Basel, Switzerland), 15(6), 653. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph15060653>.
11. Hashmi, A. R., Sekar, M., Zahra, F., Molugulu, N., & Wong, L. S. (2025). Advanced Drug Delivery Strategies to Overcome Solubility and Permeability Challenges: Driving Biopharmaceutical Advancements Toward Commercial Success. *ACS omega*, 10(36), 40769–40792. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.5c06171>.
12. Kumari, L., Choudhari, Y., Patel, P., Gupta, G. D., Singh, D., Rosenholm, J. M., Bansal, K. K., & Kurmi, B. D. (2023). Advancement in Solubilization Approaches: A Step towards Bioavailability Enhancement of Poorly Soluble Drugs. *Life* (Basel, Switzerland), 13(5), 1099. DOI: <https://doi.org/10.3390/life13051099>.
- for enhanced diosmin delivery: optimization and ex vivo permeation. *Int J Nanomedicine*. 2013. Vol. 8. P. 2385–2397. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S45231>.
5. Bogucka-Kocka A., Woźniak M., Feldo M., Kockic J., Szewczyk K. Diosmin – isolation techniques, determination in plant material and pharmaceutical formulations, and clinical use. *Nat Prod Commun*. 2013. Vol. 8, No. 4. P. 545–550. DOI: <https://doi.org/10.1177/1934578X1300800435>.
6. Bessarabov V., Lisovyi V., Lyzhniuk V., Kostiuk V., Smishko R., Yaremenko V., Goy A., Derkach T., Kuzmina G., Gureyeva S. Development and characterisation of polymeric solid dispersed systems of hesperidin, obtained by centrifugal fibre formation. *Heliyon*. 2025. Vol. 11, No. 4. Art. e42702. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e42702>.
7. Бессарабов В. І., Здерко Н. П. Механізм інгібування 15-ліпоксигенази діосміном. *Фармацевтичний часопис*. 2023. № 2. С. 41–45. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2023.2.14053>.
8. Huwait E., Mobashir, M. Potential and Therapeutic Roles of Diosmin in Human Diseases. *Biomedicines*. 2022. Vol. 10, No. 5, 1076. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051076>.
9. Rahman L., Talha Khalil A., Ahsan Shahid S., Shinwari Z. K., Almarhoon Z. M., Alalmaie A., Sharifi-Rad J., Calina, D. Diosmin: A promising phytochemical for functional foods, nutraceuticals and cancer therapy. *Food science & nutrition*. 2024. Vol. 12, No. 9. P. 6070–6092. DOI: <https://doi.org/10.1002/fsn3.4271>.
10. Alshamrani M., Khan M. K., Khan B. A., Salawi A., Almoshari Y. Technologies for Solubility, Dissolution and Permeation Enhancement of Natural Compounds. *Pharmaceuticals* (Basel, Switzerland). 2022. Vol. 15, No. 6. Art. 653. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph15060653>.
11. Hashmi A. R., Sekar M., Zahra F., Molugulu N., Wong L. S. Advanced Drug Delivery Strategies to Overcome Solubility and Permeability Challenges: Driving Biopharmaceutical Advancements Toward Commercial Success. *ACS omega*. 2025. Vol. 10, No. 36. P. 40769–40792. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.5c06171>.
12. Kumari L., Choudhari Y., Patel P., Gupta G. D., Singh D., Rosenholm J. M., Bansal K. K., Kurmi B. D. Advancement in Solubilization Approaches: A Step towards Bioavailability Enhancement of Poorly Soluble Drugs. *Life* (Basel, Switzerland). 2023. Vol. 13, No. 5. Art. 1099. DOI: <https://doi.org/10.3390/life13051099>.

13. Colombo, M., Michels, L. R., Teixeira, H. F. et al. (2022). Flavonoid delivery by solid dispersion: a systematic review. *Phytochem Rev*, 21, 783–808. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11101-021-09763-3>.
14. Kurakula, M., Rao, G. K. (2020). Moving polyvinyl pyrrolidone electrospun nanofibers and bioprinted scaffolds toward multidisciplinary biomedical applications. *European Polymer Journal*, 136, 109919. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2020.109919>.
15. Chaudhari, S. P., & Dugar, R. P. (2017). Application of surfactants in solid dispersion technology for improving solubility of poorly water soluble drugs. *Journal of drug delivery science and technology*, 41, 68–77. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.06.010>.
16. Higuchi, T., Connors, K. A. (1965). Phase solubility techniques. *Adv. Anal. Chem. Instrum.*, 4, 117–212.
17. Bessarabov, V., Kostiuk, V., Lyzhniuk, V., Lisovyi, V., Derkach, T., Kuzmina, G., Goy, A., & Vakhitova, L. (2025). Polymer solid dispersion system of nimesulide: in vitro dissolution assessment, thermodynamic and physicochemical characteristics. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 1 (53), 41–53. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.322985>.
18. Kicuntod, J., Sangpheak, K., Mueller, M. et al. (2018). Theoretical and Experimental Studies on Inclusion Complexes of Pinostrobin and  $\beta$ -Cyclodextrins. *Sci Pharm*, 86(1), 5. DOI: <https://doi.org/10.3390/scipharm86010005>.
19. Del Valle, E. M. M. (2004). Cyclodextrins and their uses: a review. *Process biochemistry*, 39(9), 1033–1046. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0032-9592\(03\)00258-9](https://doi.org/10.1016/S0032-9592(03)00258-9).
20. Connors, K. A. (2003). Thermodynamics of pharmaceutical systems: an introduction for students of pharmacy. *John Wiley & Sons*, 136–142.
21. Liu, B., Li, W., Nguyen, T. A., & Zhao, J. (2012). Empirical, thermodynamic and quantum-chemical investigations of inclusion complexation between flavanones and (2-hydroxypropyl)-cyclodextrins. *Food Chem*, 134(2), 926–932. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.02.207>.
22. Cirri, M., Maestrelli, F., Corti, G., Mura, P., & Valleri, M. (2007). Fast-dissolving tablets of glyburide based on ternary solid dispersions with PEG 6000 and surfactants. *Drug Deliv*, 14(4), 247–255. DOI: <https://doi.org/10.1080/10717540601067802>.
23. Imam, S. S., Alshehri, S., Mahdi, W. A. et al. (2022). Formulation of Multicomponent Chrysin-Hydroxy Propyl  $\beta$  Cyclodextrin-Poloxamer Inclusion
13. Colombo M., Michels L. R., Teixeira H. F. et al. Flavonoid delivery by solid dispersion: a systematic review. *Phytochem Rev*. 2022. Vol. 21. P. 783–808. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11101-021-09763-3>.
14. Kurakula M., Rao G. K. Moving polyvinyl pyrrolidone electrospun nanofibers and bioprinted scaffolds toward multidisciplinary biomedical applications. *European Polymer Journal*. 2020. Vol. 136. Art. 109919. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2020.109919>.
15. Chaudhari S. P., Dugar R. P. Application of surfactants in solid dispersion technology for improving solubility of poorly water soluble drugs. *Journal of drug delivery science and technology*. 2017. Vol. 41. P. 68–77. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.06.010>.
16. Higuchi T., Connors K. A. Phase solubility techniques. *Adv. Anal. Chem. Instrum.* 1965. Vol. 4. P. 117–212.
17. Bessarabov V., Kostiuk V., Lyzhniuk V., Lisovyi V., Derkach T., Kuzmina G., Goy A., Vakhitova L. Polymer solid dispersion system of nimesulide: in vitro dissolution assessment, thermodynamic and physicochemical characteristics. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2025. No. 1 (53). P. 41–53. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.322985>.
18. Kicuntod J., Sangpheak K., Mueller M. et al. Theoretical and Experimental Studies on Inclusion Complexes of Pinostrobin and  $\beta$ -Cyclodextrins. *Sci Pharm*. 2018. Vol. 86, No. 1. Art. 5. DOI: <https://doi.org/10.3390/scipharm86010005>.
19. Del Valle E. M. M. Cyclodextrins and their uses: a review. *Process biochemistry*. 2004. Vol. 39, No. 9. P. 1033–1046. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0032-9592\(03\)00258-9](https://doi.org/10.1016/S0032-9592(03)00258-9).
20. Connors K. A. Thermodynamics of pharmaceutical systems: an introduction for students of pharmacy. *John Wiley & Sons*, 2003. P. 136–142.
21. Liu B., Li W., Nguyen T. A., Zhao J. Empirical, thermodynamic and quantum-chemical investigations of inclusion complexation between flavanones and (2-hydroxypropyl)-cyclodextrins. *Food Chem*. 2012. Vol. 134, No. 2. P. 926–932. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.02.207>.
22. Cirri M., Maestrelli F., Corti G., Mura P., Valleri M. Fast-dissolving tablets of glyburide based on ternary solid dispersions with PEG 6000 and surfactants. *Drug Deliv*. 2007. Vol. 14, No. 4. P. 247–255. DOI: <https://doi.org/10.1080/10717540601067802>.
23. Imam S. S., Alshehri S., Mahdi W. A. et al. Formulation of Multicomponent Chrysin-Hydroxy Propyl  $\beta$  Cyclodextrin-Poloxamer Inclusion

- Complex Using Spray Dry Method: Physicochemical Characterization to Cell Viability Assessment. *Pharmaceuticals* (Basel), 15(12), 1525. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph15121525>.
24. Gyarmati, B., Dargó, G., Szilágyi, B. A., Vincze, A., Facsko, R., Budai-Szűcs, M., & Balogh, G. T. (2022). Synthesis, complex formation and corneal permeation of cyclodextrin-modified, thiolated poly (aspartic acid) as self-gelling formulation of dexamethasone. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 174, 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2022.03.008>.
25. Corciova, A., & Ivanescu, B. (2014). Study on the hesperidin–cyclodextrins interactions by thin layer chromatography. *Eur. Chem. Bull.*, 3(6), 548–551. DOI: <https://doi.org/10.17628/ECB.2014.3.548-551>.
26. Khaleel, N. Y., Abdulrasool, A. A., Ghareeb, M. M., & Hussain, S. A. (2011). Solubility and dissolution improvement of ketoprofen by solid dispersion in polymer and surfactant using solvent evaporation method. *Acad Sci IJPPS*, 3, 431–435.
27. Mohamed Ameen, H., Kunsági-Máté, S., Bognár, B., Szente, L., Poór, M., & Lemli, B. (2019). Thermodynamic Characterization of the Interaction between the Antimicrobial Drug Sulfamethazine and Two Selected Cyclodextrins. *Molecules*, 24(24), 4565. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24244565>.
28. Gonzalez, G. B., & Espinoza, J. M. (2022). Thermodynamic and reactivity aspect of  $\beta$ -cyclodextrine inclusion complexes with coumarin derivatives. *Journal of the Chilean Chemical Society*, 67(2), 5514–5520. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-97072022000205514>.
- Complex Using Spray Dry Method: Physicochemical Characterization to Cell Viability Assessment. *Pharmaceuticals* (Basel). 2022. Vol. 15, No. 12. Art. 1525. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph15121525>.
24. Gyarmati B., Dargó G., Szilágyi B. A., Vincze A., Facsko R., Budai-Szűcs M., Balogh G. T. Synthesis, complex formation and corneal permeation of cyclodextrin-modified, thiolated poly (aspartic acid) as self-gelling formulation of dexamethasone. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2022. Vol. 174. P. 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2022.03.008>.
25. Corciova A., Ivanescu B. Study on the hesperidin–cyclodextrins interactions by thin layer chromatography. *Eur. Chem. Bull.* 2014. Vol. 3, No. 6. P. 548–551. DOI: <https://doi.org/10.17628/ECB.2014.3.548-551>.
26. Khaleel N. Y., Abdulrasool A. A., Ghareeb M. M., Hussain S. A. Solubility and dissolution improvement of ketoprofen by solid dispersion in polymer and surfactant using solvent evaporation method. *Acad Sci IJPPS*. 2011. Vol. 3. P. 431–435.
27. Mohamed Ameen H., Kunsági-Máté S., Bognár B., Szente L., Poór M., Lemli B. Thermodynamic Characterization of the Interaction between the Antimicrobial Drug Sulfamethazine and Two Selected Cyclodextrins. *Molecules*. 2019. Vol. 24, No. 24. Art. 4565. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24244565>.
28. Gonzalez G. B., Espinoza J. M. Thermodynamic and reactivity aspect of  $\beta$ -cyclodextrine inclusion complexes with coumarin derivatives. *Journal of the Chilean Chemical Society*. 2022. Vol. 67, No. 2. P. 5514–5520. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-97072022000205514>.

#### LYZHNIUK VIKTORIIA

PhD student, Department of Industrial Pharmacy,  
Kyiv National University of Technologies  
and Design, Ukraine,  
L. M. Litvinenko Institute of Physical-Organic  
and Coal Chemistry of the National Academy  
of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine  
<https://orcid.org/0009-0000-0976-0311>  
Scopus Author ID: 59322302800  
Researcher ID: IZE-1153-2023  
E-mail: [v.lyzhniuk@kyivpharma.eu](mailto:v.lyzhniuk@kyivpharma.eu)

#### LISOVYIVADYM

PhD in Chemical Technology and Engineering,  
Assistant of the Department of Industrial Pharmacy,  
Kyiv National University of Technologies  
and Design, Ukraine  
L. M. Litvinenko Institute of Physical-Organic  
and Coal Chemistry of the National Academy  
of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine  
<https://orcid.org/0000-0002-8038-0650>  
Scopus Author ID: 57953524800  
Researcher ID: IZY-3509-2023  
E-mail: [v.lisovyi@kyivpharma.eu](mailto:v.lisovyi@kyivpharma.eu)

**UDOVYTSKYI VLADYSLAV**

PhD student, Department of Industrial Pharmacy,  
Kyiv National University of Technologies  
and Design, Ukraine;  
Farmak JSC, Kyiv, Ukraine  
<https://orcid.org/0000-0003-0188-9553>  
E-mail: [udovytskyi.vv@knuud.edu.ua](mailto:udovytskyi.vv@knuud.edu.ua)

**GOY ANDRIY**

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate  
Professor, Department of Industrial Pharmacy,  
Kyiv National University of Technologies  
and Design, Ukraine,  
Farmak JSC, Kyiv, Ukraine  
<https://orcid.org/0009-0004-7044-4050>  
E-mail: [goy.am@knuud.edu.ua](mailto:goy.am@knuud.edu.ua)

**KOVALEVSKA OLHA**

PhD student, Department of Industrial Pharmacy,  
Kyiv National University of Technologies  
and Design, Ukraine,  
<https://orcid.org/0000-0001-5454-4247>  
E-mail: [kovalevska.oi@knuud.edu.ua](mailto:kovalevska.oi@knuud.edu.ua)

**BESSARABOV VOLODYMYR**

Doctor of Technical Sciences, Professor,  
L. M. Litvinenko Institute of Physical-Organic  
and Coal Chemistry of the  
National Academy of Sciences of Ukraine;  
Department of Industrial Pharmacy,  
Kyiv National University of Technologies  
and Design, Ukraine  
<http://orcid.org/0000-0003-0637-1729>  
Scopus Author ID: 36917184700  
Researcher ID: D-3425-2017  
E-mail: [v.bessarabov@kyivpharma.eu](mailto:v.bessarabov@kyivpharma.eu)

**Viktoriia LYZHNIUK**<sup>1,2</sup>, **Vadym LISOVYI**<sup>1,2</sup>, **Vladyslav UDOVYTSKYI**<sup>1,3</sup>,  
**Olha KOVALEVSKA**<sup>1</sup>, **Andrii GOY**<sup>1,3</sup>, **Volodymyr BESSARABOV**<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine

<sup>2</sup> L. M. Litvinenko Institute of Physical-Organic and Coal Chemistry  
of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup> Farmak JSC, Ukraine

**EFFECT OF POLYVINYLPIRROLIDONE AND NON-IONIC SURFACTANT  
ON THE PHASE SOLUBILITY OF DIOSMIN: THERMODYNAMICAL ANALYSIS**

**Purpose.** Study of the effect of the polymeric carrier polyvinylpyrrolidone (PVP) K-25 and the nonionic surfactant (surfactant) Tween 80 on the phase solubility of the flavonoid diosmin in an aqueous medium and determination of the thermodynamic parameters of the formed systems.

**Methodology.** The effect of PVP K-25 and its combination with Tween 80 on the phase solubility of diosmin in an aqueous medium was studied by the Higuchi-Connors method using UV spectrophotometry. The temperature dependence of the phase solubility of diosmin was studied in the range of 25.0–40.0 °C. Based on the obtained data, the stability and dissociation constants of the formed systems were calculated, as well as thermodynamic parameters - changes in Gibbs free energy, enthalpy and entropy. Statistical processing of the results was performed by the method of one-way analysis of variance (ANOVA) with a post-factorial Tukey HSD test at a significance level of  $p \leq 0.05$ .

**Findings.** It was found that PVP K-25 increases the phase solubility of diosmin by 5.08 times due to the formation of soluble binary systems of the AL type according to the Higuchi-Connors classification, and in the ternary system with Tween 80 this indicator increases to 7.60 times due to the synergistic action of the solubilization properties of the polymer and the surfactant. Temperature is a determining factor in the phase solubility of diosmin in the studied systems - the maximum increase in the solubility indicator by 9.17 times is achieved at  $40.0 \pm 0.5$  °C. The positive temperature dependence is accompanied by a regular increase in the stability constant of the system from  $782.9 M^{-1}$  at  $25.0 \pm 0.5$  °C to  $1602.1 M^{-1}$  at  $40.0 \pm 0.5$  °C, which indicates an increase in intermolecular interaction between the components with increasing temperature. Having determined the thermodynamic indicators, it was found that negative values of Gibbs free energy confirm the spontaneous nature of the process in the entire studied temperature range, while positive values of enthalpy and entropy indicate the endothermic nature and an entropy-driven stabilization mechanism of the system, which increases with increasing temperature and concentration of the polymer carrier.

**Originality.** For the first time, the thermodynamic parameters of the phase solubility of diosmin in a ternary system with PVP K-25 and Tween 80 were studied. The endothermic and entropy-controlled nature of

*the process was established, and the temperature dependence of the stability of the studied system was substantiated.*

**Practical value.** *The established thermodynamic laws create a scientific basis for substantiating the technological parameters of the production and storage conditions of pharmaceutical systems based on diosmin with PVP K-25 and Tween 80. The endothermic nature of the process determines the feasibility of conducting technological stages at elevated temperatures, while the pronounced temperature dependence of the system stability constants necessitates the control of physical stability at the stages of cooling and subsequent storage.*

**Keywords:** *thermodynamics; flavonoids; diosmin; polyvinylpyrrolidone; surfactant; phase solubility; active pharmaceutical ingredient; polymer; drug.*