

Новый подход к хроматографическому определению растворимости кверцетина в воде

*¹ И.Г. Зенкевич, ^{1,2} Д.А. Олисов, ² Р.В. Шафигулин, ² А.В. Буланова

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Институт химии, Российская Федерация, 198504, Санкт-Петербург, Университетский просп., 26

²Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева, Российская Федерация, 443086, Самара, Московское шоссе, 34,

*Адрес для переписки: Зенкевич Игорь Георгиевич, E-mail: izenkevich@yandex.ru

Поступила в редакцию 05 августа 2019 г., после исправления 28 августа 2019 г.

Значительный разброс литературных данных по растворимости кверцетина (**Q**) в воде при комнатной температуре (более чем в 5000 раз!) заставляет предложить новый подход к определению этой характеристики. Он основан не на единичных определениях, а на выявлении и сопоставлении двух зависимостей растворимости кверцетина. Первая из них – зависимость растворимости от pH водных растворов, $S(Q) = a \cdot \text{pH} + b$, с последующей интерполяцией $S(Q)$ на величину $\text{pH} = 7$, соответствующую чистой воде. Вторая – зависимость растворимости от содержания ацетонитрила в водно-ацетонитрильных растворах, $\lg S(Q) = a \cdot [\text{CH}_3\text{CN}] + b$, с экстраполяцией $\lg S(Q)$ на нулевую концентрацию органического растворителя, также соответствующую чистой воде. Для анализа растворов использован метод обращенно-фазовой ВЭЖХ. Результаты, независимо определенные разными методами, согласуются между собой: их общее среднее $S(Q)$ для нескольких образцов равно 7.1 ± 1.6 мг/л ($\rho S = 4.63$). Поскольку полученные результаты относятся к образцам **Q**, содержащим различные количества кристаллизационной и гидратной воды, то заключительной стадией определений является их экстраполяция на нулевое содержание воды в образцах. Обсуждается необходимость предварительного контроля содержания воды и органических примесей в образцах по данным элементного и ВЭЖХ анализа. Образцы кверцетина, как и других экстрактивных веществ растений, могут содержать примеси, искажающие результаты определения растворимости.

Ключевые слова: Кверцетин, растворимость в воде, зависимость от pH, зависимость от концентрации органического компонента раствора, экстраполяция, высокоэффективная жидкостная хроматография.

For citation: *Analitika i kontrol'* [Analytics and Control], 2019, vol. 23, no. 3, pp. 386-392

DOI: 10.15826/analitika.2019.23.3.013

A new approach to the chromatographic determination of quercetin water solubility

*¹Igor G. Zenkevich, ^{1,2}Dmitrii A. Olisov¹, ²Roman V. Shafigulin,
²Andzhela V. Bulanova

¹St. Petersburg State University, Institute for Chemistry, Universitetskii prosp., 26,
St. Petersburg 198504, Russian Federation

²Samara University; Moscow road, 34, Samara 443086, Russian Federation

*Corresponding author: Igor G. Zenkevich, E-mail: izenkevich@yandex.ru

Submitted 05 August 2019, received in revised form 28 August 2019

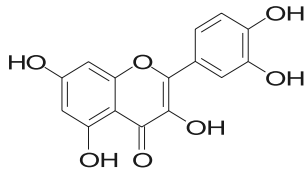
Significant discrepancies of literature data on the quercetin (**Q**) water solubility (the variations exceed 5000 times!) at the ambient temperature prompted the elaboration of a new approach on its determination. The new approach is based not on the single measurements, but on the revealing and comparing the two dependencies of solubility. First of them is the dependence of the solubility on pH of water solutions $S(Q) = a \cdot \text{pH} + b$, followed by $S(Q)$ interpolation on $\text{pH} = 7$, which corresponds to the pure water. The second one is the dependence of the solubility on acetonitrile content in acetonitrile-water mixtures,

$\log S(Q) = a \cdot [\text{CH}_3\text{CN}] + b$, followed by $\log S(Q)$ extrapolation on the zero concentration of organic solvent, which corresponds to the pure water as well. The analysis of the solutions was fulfilled using the reversed phase high performance liquid chromatography (RP HPLC). The results obtained independently with various methods correspond well with each other: their joint average value for the few samples was $7.1 \pm 1.6 \text{ mg L}^{-1}$ ($pS = 4.63$). Since the results were obtained for quercetin samples that contained different amounts of crystalline and hydrate water, the final sub-routine of analytical procedure was their extrapolation on the zero-water content in the quercetin samples. The necessity of the preliminary control of both the water content and the organic impurities in the samples using elemental and HPLC analysis was discussed. The samples of quercetin, as well as other plant extractive substances, could contain impurities that distort the results of its water solubility.

Keywords: Quercetin, water solubility, pH-dependence, dependence on concentration of organic constituent, extrapolation, HPLC.

ВВЕДЕНИЕ

Одну из обширных групп экстрактивных веществ растительного происхождения образуют флавоноиды [1], наиболее распространенным представителем которых, как по количеству упоминания в Интернете, так и по частоте обнаружения в высших растениях, безусловно, является 3,3',4',5,7-пентагидроксифлавоон (тривиальное название кверцетин, I).



(I)

Кверцетину приписывают различные фармакологические эффекты, наиболее подтвержденными из которых следует считать антиоксидантное, противовоспалительное и капилляропротекторное действие [2, 3].

Можно полагать, что часто встречающиеся в природе и широко используемые соединения должны быть охарактеризованы надежными значениями физико-химических свойств, однако это условие не всегда выполняется для кверцетина (I), как и для многих других флавоноидов. Существует несколько модификаций этого соединения, отличающихся содержанием кристаллизационной и гидратной воды, причем с разными номерами CAS: 117-39-5 (безводный), 6151-25-3 (дигидрат), 849061-97-8 (гидрат с неопределенным содержанием воды) и два CAS номера для пищевого красителя «Natural yellow», представляющего собой тот же кверцетин: 73123-10-1 и 74893-81-5. Разные гидратные формы (I) обладают неодинаковыми свойствами за счет различий в их кристаллической структуре [4]. Кроме того, (I) характеризуется значительными вариациями экспериментальных данных для таких свойств как константы кислотности (pK_a), значения фактора гидрофобности ($\lg P$) и растворимость в воде (S). Разброс литературных значений pK_a стал предметом обсуждения в публикации [5] и обусловил необходимость разработки специальной модификации потенциометрического титрования (с защитой раствора от контакта с атмосферным воздухом).

Из свойств, обладающих хорошей межлабораторной воспроизводимостью, следует отметить температуру плавления, $316 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$. По-видимому, при нагревании образцы (I) теряют гидратную воду, в результате чего исчезает одна из причин вариаций их других свойств.

Важность надежных сведений о растворимости (I) в воде состоит в том, что эта характеристика определяет интерпретацию биодоступности данного соединения [6]. В табл. 1 сопоставлены данные из 12 доступных литературных источников, иллюстрирующие аномально большой межлабораторный разброс растворимости кверцетина, соответствующий диапазону значений S от 0.17 до 920 мг/л (т.е., в 5400 раз!), или, в величинах показателей растворимости ($pS = -\lg S$, моль/л), 6.05 – 2.52.

Из не включенных в табл. 1 данных можно отметить аномальные значения растворимости, приведенные в работе [17] (менее 10^{-15} моль/л), однако они получены экстраполяцией на нормальные условия величин S , определенных при температурах выше $100 \text{ }^\circ\text{C}$. Корректность такого приема неочевидна.

В настоящей работе охарактеризован подход, повышающий достоверность хроматографического определения растворимости и применимый не только к кверцетину, но и к другим плохо растворимым в воде (на уровне мг/л) природным соединениям.

Таблица 1

Сравнение некоторых литературных данных по растворимости кверцетина [S , мг/л] в воде при комнатной температуре

Table 1

Comparison of literature data on the quercetin water solubility [S , mg L^{-1}] at the ambient temperature

S , мг/л	$pS = -\lg S$ (моль/л)	Литература*
0.17	6.05	[7, 8]
1.53 – 12.5	5.29 – 4.38 (pH 2-7)	[6, 9]
2.15	5.14	[10, 15]
7.7	4.59	[7, 8, 11]
9.12	4.52 (50 °C)	[8, 12]
15	4.30	[7, 8, 13]
60	3.70	[14]
920	2.52	[7, 8, 15, 16]

Примечание: * – в работах [7, 10] обсуждается также температурная зависимость растворимости (I).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Реагенты. В работе использованы препараты кверцетина-дигидрата (образец № 1, Sigma-Aldrich), кверцетина-гидрата (образец № 2, ЗАО «Вектон», Санкт-Петербург) и образца № 3 с температурой плавления 305–350 °С, влажностью 8–12 % и содержанием основного компонента 98 % (ООО «Диаэм», Москва), бидистиллированной воды и ацетонитрила «для HPLC» (ЗАО «Вектон», Санкт-Петербург), гидрокарбоната натрия «х.ч.» (ООО «АО РЕАХИМ», Москва) и ледяной уксусной кислоты «х.ч.» (АО «ЛенРеактив»).

Элементный анализ и определение влажности образцов. Массовые доли (в %) углерода и водорода в трех параллельных пробах образцов кверцетина №№ 1 и 2 определяли с использованием элементного анализатора Euro EA; данные элементного анализа и результаты оценки влажности образцов приведены далее в табл. 2. Для образца № 3 содержание воды принято равным соответствующим паспортным данным.

Приготовление градуировочных и рабочих растворов. Водные растворы кверцетина (образцы №№ 1–3) с различными значениями pH в диапазоне 3.8 – 7.6 были приготовлены добавлением ~1 мг твердого кверцетина к 50 мл воды в стеклянном стакане емкостью 100 мл. Для подкисления по каплям добавляли 0.01 н водный раствор уксусной кислоты, для подщелачивания – 0.01 н водный раствор NaHCO₃. После достижения требуемого значения pH раствор выдерживали в ультразвуковой бане 5 минут при термостатировании (20 °С). Из полученного раствора отбирали аликвоту 1 мл, центрифугировали (центрифуга CM-50 Centrifuge, Elmi) 3 минуты при 13000 об/мин для осаждения нерастворившегося кверцетина, после чего раствор над осадком переносили в вials для анализа.

Для приготовления растворов кверцетина в воде с различным содержанием ацетонитрила в вials помещали избыток кверцетина и растворяли в соответствующем количестве водного ацетонитрила. Нерастворившийся осадок кверцетина диспергировали в ультразвуковой бане при термостатировании,

после чего центрифугировали и отбирали раствор над осадком для анализа.

Градуировочные растворы кверцетина были приготовлены растворением точных навесок кверцетина (№ 1 для анализа образцов №№ 1 и 2, № 3 для образца № 3) в 100 мл 25 % раствора ацетонитрила в воде и последующим разбавлением полученных растворов тем же растворителем в 50 и 100 раз. Для определения pH растворов использовали pH-метр Аквилон pH-420 с комбинированным электродом.

Хроматографический анализ методом ВЭЖХ. Водные растворы образцов кверцетина №№ 1 и 2 при различных pH анализировали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-20 Prominence со спектрофотометрическим детектором SPD-20A (детектирование при длинах волн 256 и 360 нм) и автодозатором SIL-20A с использованием колонки Luna C-18 (Phenomenex, 150×2.1 мм, размер частиц сорбента 5 мкм) при комнатной температуре. Подвижная фаза А – бидистиллированная вода, дополнительно очищенная пропусканием через деионизатор D-301 (Аквилон), В – ацетонитрил. Расход элюента 0.3 мл в минуту. Объем дозируемых проб 20 мкл. Для контроля возможного образования продуктов окисления кверцетина использовали следующий градиентный режим (общее время анализа 14 минут): 20 % В (0 минут), 80 % В (11 минут), 80 % В (12 минут), 20 % В (13 минут), 20 % В (14 минут).

Растворы образцов кверцетина №№ 1 и 2 в воде с различным содержанием ацетонитрила анализировали на жидкостном хроматографе Аквилон «Стайер» со спектрофотометрическим детектором UVV 104M (детектирование при длине волны 256 нм) с использованием колонки Luna C-18 (Phenomenex, 150×3 мм, размер частиц сорбента 3 мкм) при комнатной температуре. Подвижная фаза А – бидистиллированная вода, дополнительно очищенная пропусканием через деионизатор, В – ацетонитрил. Расход элюента 0.3 мл в минуту. Использовали изократический режим, содержание фазы В в элюенте 80 %. Объем дозируемых проб 20 мкл. Время анализа 4 минуты.

Таблица 2

Экспериментальные данные элементного анализа образцов кверцетина 1 и 2, использованные для оценки содержания в них воды. Расчетный элементный состав для формулы C₁₅H₁₀O₇ составляет 59.59 % мас. С и 3.36 % мас. Н, для формулы C₁₅H₁₀O₇·H₂O – 56.24 % мас. С и 3.79 % мас. Н

Table 2

Experimental data of elemental analyses of quercetin samples 1 and 2 used for evaluating the water content in them. The calculated elemental composition for the formula C₁₅H₁₀O₇ is 59.59% wt, C and 3.36% wt. N, for the formula C₁₅H₁₀O₇·H₂O – 56.24% wt, C and 3.79% wt. N

Параметр	Образец № 1		Образец № 2		
	С	Н	С	Н	Н
Массовая доля, %	59.00	3.76	58.25	3.74	0.04
	58.93	3.69	58.46	3.69	0.04
	58.97	3.53	58.71	3.69	0.03
Среднее значение	58.97 ± 0.03	3.71 ± 0.04	58.47 ± 0.23	3.71 ± 0.03	0.04 ± 0.01
Значение «х» в формуле C ₁₅ H ₁₀ O ₇ ·xH ₂ O	0.18	0.84	0.33	0.84	-

Водные растворы образца кверцетина № 3 при различных pH анализировали на хроматографе «Милихром А-02» со спектрофотометрическим детектором (детектирование при длине волны 256 нм) с использованием колонки ProntoSil 120-5-C18 (75×2 мм, размер частиц сорбента 5 мкм) при комнатной температуре. Подвижная фаза А – бидистиллированная вода, дополнительно очищенная пропуская через деионизатор, В – ацетонитрил. Расход элюента 0.1 мл в минуту. Использовали изократический режим, содержание фазы В в элюенте 40 %. Объем дозируемых проб 15 мкл. Время анализа 8 минут.

Обработка результатов. Анализ растворов кверцетина при различных pH и при разном содержании ацетонитрила проводили в двукратных повторениях. Для вычисления параметров градуировочных уравнений использовали ПО Excel (Microsoft Office 2010); для вычисления растворимости и построения графиков – программное обеспечение Origin (версия 4.1).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Причинами аномально низкой межлабораторной воспроизводимости значений S кверцетина кроме различий в содержании гидратной и кристаллизационной воды можно полагать присутствие в нем примесей коэкстрактивных веществ. Основной способ получения (I) – выделение из природного растительного сырья, часто путем гидролиза гликозидов (наиболее распространенный из них – 3-О-рутинозид кверцетина – рутин). Из имеющихся в нашем распоряжении четырех образцов три (№№ 1-3) были отобраны для экспериментов, тогда как последний был забракован из-за неприемлемо высокого содержания примесей (контроль методом ВЭЖХ).

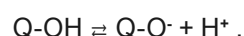
Уточнение содержания воды в образцах №№ 1 и 2 проводили по данным их элементного анализа, результаты которого представлены в табл. 2. Установлено, что оба образца не соответствуют дигидрату кверцетина, а их состав, оцениваемый по массовой доле водорода, отвечает молекулярной формуле $C_{10}H_{15}O_7 \cdot xH_2O$ при $x = 0.84$. Вычисления по массовой доле углерода дают меньшие значения

х (от 0.18 до 0.33). Далее мы использовали оценки по массовой доле водорода, так как они одинаковы для обоих образцов.

При рассмотрении данных элементного анализа особый интерес представляло наличие азота в образце № 2 (0.04 ± 0.01 % мас.). Можно полагать, что даже столь малая величина может существенно искажать свойства препарата, особенно его растворимость в воде; именно для этого образца мы ожидали наибольших аномалий по следующим причинам. Во-первых, присутствие в препаратах кверцетина даже незначительных количеств азота означает присутствие в них коэкстрактивных азотсодержащих компонентов, растворимость которых в воде может быть выше, чем самого кверцетина. Даже если примеси таких веществ и не мешают определению самого кверцетина, то они могут искажать его растворимость в воде.

Во-вторых, кверцетин как слабая кислота может образовывать если не соли, то, например, ионные пары с азотсодержащими органическими основаниями. Данных об их растворимости в воде нет, но в любом случае для таких ионных соединений она должна больше, чем для самого кверцетина.

Значительная часть коэкстрактивных примесей в природных соединениях, выделяемых из растительного сырья, может представлять собой вещества кислого характера, вследствие чего их водные растворы могут иметь $pH < 7$. Наиболее надежное значение $pK_a(1)$ кверцетина, определенное в работе [5] в условиях, исключающих контакт атмосферного воздуха с титруемым раствором, равно 6.62 ± 0.04 , что попадает в диапазон pH характеризуемых растворов (I). Именно в области $pH \approx pK_a$ зависимость $S(pH)$ может быть выражена в заметной степени из-за существования прототропного равновесия, представляющегося одной из причин разброса литературных значений $S(I)$ в области $pH \approx pK_a$:



Таким образом, результаты единичных определений растворимости (I) в воде могут быть искажены

Таблица 3

Зависимость растворимости кверцетина (S , мг/л) от pH водных растворов

Table 3

Dependence of the quercetin solubility (S , mg L⁻¹) vs. pH of water solutions

№ образца	№ 1			№ 2			№ 3	
	pH	S_1	S_2	pH	S_1	S_2	pH	S
Значения pH и площади пиков	5.03	2.8	-	4.59	5.7	5.3	3.8	1.3
	5.53	3.3	3.2	5.21	8.0	8.7	4.4	2.9
	7.11	4.8	5.3	5.9	11.0	11.1	5.8	4.5
				7.26	18.0	16.5	7.6	10.2
Параметры линейной регрессии (1)	$a = 1.11 \pm 0.11$ $b = -2.8 \pm 0.7$ $R = 0.986; S_0 = 0.2$			$a = 4.4 \pm 0.2$ $b = -14.6 \pm 1.1$ $R = 0.995; S_0 = 0.5$			$a = 2.3 \pm 0.3$ $b = -7.5 \pm 1.8$ $R = 0.980; S_0 = 0.9$	
Оценки растворимости образцов при pH = 7	5.0 ± 0.2			16.2 ± 0.5			8.6 ± 0.9	

трудно выявляемыми погрешностями. Суть же предлагаемого нами подхода состоит не в единичном определении величины S , а в выполнении серий ее измерений при различных рН (как меньше, так и больше 7, в нашем случае – в диапазоне 3.8 – 7.6) с последующей аппроксимацией результатов на величину рН = 7.0, соответствующую чистой воде. Такой прием позволяет контролировать правильность определяемых данных и легко выявлять их возможные аномалии. Дополнительно к этому предложено определять растворимость (I) независимым методом не в воде, а в серии водно-органических смесей [для (I) – с ацетонитрилом] с экстраполяцией на нулевую концентрацию органического растворителя, так же соответствующую чистой воде. Суть этого приема состоит в следующем: если причиной значительного разброса литературных данных по растворимости (I) в воде являются малые значения этой величины, то точность определения больших значений $S(I)$ в водно-органических растворителях должна быть выше. Следовательно, экстраполяция таких результатов на значение $C = 0$ может обеспечить их большую достоверность, чем прямые определения.

Количественное определение содержания (I) в растворах выполнено способом абсолютной градуировки, для которой были приготовлены градуировочные растворы с концентрациями кверцетина в водном растворе ацетонитрила в диапазоне от 0.22 до 22 мг/л.

Зависимость растворимости кверцетина от рН водных растворов. Результаты определения зависимости $S(pH)$ приведены в табл. 3. Из представленного на рис. 1 графика этой зависимости для образца № 2 можно заключить, что она вполне может быть аппроксимирована уравнением линейной регрессии:

$$S(\text{мг/л}) = a \cdot \text{pH} + b \quad (1)$$

Параметры уравнения (1) для всех образцов указаны в табл. 3 (коэффициенты корреляции R

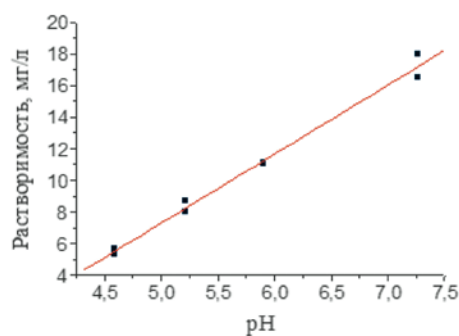


Рис. 1. Линейная зависимость растворимости кверцетина (мг/л) от рН, $S(I) = a \cdot \text{pH} + b$ (1) для образца № 2. Параметры уравнения линейной регрессии (1) приведены в табл. 3.

Fig. 1. Linear dependence of quercetin solubility (mg L⁻¹) vs. pH, $S(I) = a \cdot \text{pH} + b$ (1) for the sample № 2. The parameters of linear regression (1) are listed in Table 3.

составляют 0.980 – 0.995). В этой же таблице приведены оценки S при рН = 7; для образцов №№ 1 и 3 они удовлетворительно согласуются между собой (5.0 и 8.6 мг/л), но для образца № 2 значение существенно больше (16.2 мг/л). Как отмечено выше, именно для этого образца мы ожидали наибольших аномалий из-за наличия в нем (по данным элементного анализа) следов азота и, следовательно, примесей веществе иной химической природы. Далее это значение при оценках растворимости мы не принимали во внимание.

Зависимость растворимости кверцетина от содержания ацетонитрила в водно-ацетонитрильных растворах. Результаты определения растворимости $S(I) = f[\text{CH}_3\text{CN}]$ образцов №№ 1 и 2 в диапазоне концентраций ацетонитрила от 5 до 30 % об. приведены в табл. 4. Из представленного на рис. 2 графика этой зависимости следует, что в отличие от предыдущей, она нелинейна. Аппроксимация этой зависимости полиномами разных степеней не может быть рекомендована, так как этот прием ведет к получению парадоксальных результатов. Наиболее

Таблица 4

Зависимость растворимости кверцетина (S , мг/л) от содержания ацетонитрила в водно-ацетонитрильных растворах

Table 4

Dependence of quercetin solubility (S , mg L⁻¹) vs. acetonitrile concentration in water-acetonitrile solutions

Параметр	C(CH ₃ CN), объемн. %	Образец № 1		Образец № 2	
		Концентрации CH ₃ CN и площади пиков	20	18	18
	10	34	38	33	38
	15	85	82	71	71
	20	168	165	175	169
	30	697	683	747	778
Параметры линейной регрессии (2)		$a = 0.0629 \pm 0.0011$ $b = 0.957 \pm 0.021$ $R = 0.9994; S_0 = 0.022$		$a = 0.0661 \pm 0.0013$ $b = 0.894 \pm 0.024$ $R = 0.9994; S_0 = 0.025$	
Оценки растворимости образцов при рН = 7		9.1 ± 0.5		7.8 ± 0.5	

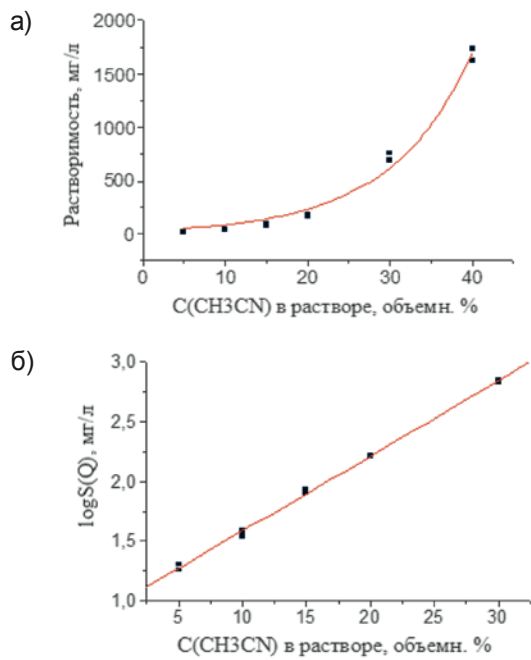


Рис. 2. а) Нелинейная зависимость растворимости кверцетина (мг/л) в водном растворе ацетонитрила от концентрации ацетонитрила, $S(l) = f[\text{CH}_3\text{CN}]$ для образца № 1, и б) линейная зависимость логарифма концентрации кверцетина в насыщенном водном растворе $[S(Q), \text{мг/л}]$ от содержания ацетонитрила, $\lg S(l) = aC + b$ (C , % об.). Параметры уравнения линейной регрессии (2) приведены в табл. 4. Соответствует растворимости кверцетина при $C(\text{CH}_3\text{CN}) = 0$: $\lg S = 0.957 \pm S_0$, $S = 9.1 \pm 0.5 \text{ мг/л}$.

Fig. 2. а) Non-linear dependence of quercetin solubility (mg L^{-1}) in acetonitrile water solution vs. concentration of acetonitrile, $S(l) = f[\text{CH}_3\text{CN}]$ for the sample № 1, and б) linear dependence of the logarithm of quercetin concentration in saturated water solution $[S(Q), \text{mg L}^{-1}]$ vs. concentration of acetonitrile, $\lg S(l) = aC + b$ (C , vol. %). Parameters of linear regression (2) are listed in Table 4. The plot corresponds to the quercetin solubility at $C(\text{CH}_3\text{CN}) = 0$: $\lg S = 0.957 \pm S_0$, $S = 9.1 \pm 0.5 \text{ mg L}^{-1}$.

корректной представляется ее линеаризация в логарифмическом виде (коэффициенты корреляции R превышают 0.999):

$$\lg S(\text{мг/л}) = a \cdot [\text{CH}_3\text{CN}] + b \quad (2)$$

Параметры уравнения (2) для всех образцов приведены в табл. 4; в ней же указаны оценки S при $[\text{CH}_3\text{CN}] = 0$ (9.1 и 7.8 мг/л), вполне согласующиеся между собой и с данными табл. 3.

Учет содержания воды в образцах кверцетина. Приведенные в табл. 3 и 4 значения растворимости кверцетина, представляющие собой результаты экстраполяции экспериментальных данных по уравнениям (1) и (2), нельзя считать окончательными. Дело в том, что они относятся к образцам (I), содержащим различные количества воды. Растворимость же целесообразно относить к веществу фиксированного состава, то есть либо

к безводному (I), либо к гидрату с определенной молекулярной формулой. Поскольку второе условие для различных коммерческих образцов кверцетина вряд ли выполнимо, то все значения S должны быть пересчитаны на безводное соединение:

$$S^*(\text{мг/л}) = k \cdot S \quad (3)$$

где k – массовая доля (I) в гидрате (например, 0.944 в моногидрате).

Результаты пересчета растворимости в соответствии с уравнением (3) приведены в табл. 5.

В результате, общее среднее значение растворимости кверцетина в воде при $\text{pH} = 7$, определенное двумя независимыми методами для нескольких образцов, составляет $7.1 \pm 1.6 \text{ мг/л}$ (соответствует $\text{pS} = 4.63$). Сравнение этой величины с литературными данными (табл. 1) показывает, что в пределах погрешности она совпадает со значением ($S = 7.7 \text{ мг/л}$), определенным в единственной работе [11].

Таблица 5

Результаты пересчета растворимости кверцетина на безводные образцы

Table 5

Results of recalculation of quercetin solubility onto anhydrous samples

Исходное значение S , мг/л	Образец	Способ определения	k	Пересчитанная величина S^* , мг/л
9.1	№ 1	$f([\text{CH}_3\text{CN}])$	0.95	8.6
7.8	№ 2	$f([\text{CH}_3\text{CN}])$	0.95	7.4
5.0	№ 1	$f(\text{pH})$	0.95	4.8
8.6	№ 3	$f(\text{pH})$	0.90	7.7
Общее среднее				$7.1 \pm 1.6 \text{ мг/л}$
$\text{pS} = -\lg S$ (моль/л)				4.63

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования Ресурсного образовательного центра по направлению «Химия» Института химии Санкт-Петербургского государственного университета. Авторы благодарят сотрудников Центра за содействие. Часть работы в Самарском университете выполнена в рамках госзаданий 4.5883.2017 / 8.9 и 0777-2017-0005.

ACKNOWLEDGEMENTS

Current work was carried out using the equipment of the "Chemistry" Resource Educational Centre at the Chemistry Institute of St. Petersburg State University. The authors are grateful to the staff of this Center for assistance. The part of this work fulfilled in Samara University corresponds to the state programs 4.5883.2017/8.9 and 0777-2017-0005.

ЛИТЕРАТУРА

- Mabry T.J., Markham K.R., Thomas M.B. *The Systematic Identification of Flavonoids*. New York: Springer-Verlag, 1970. 354 p.
- Read M.A. Flavonoids: naturally occurring anti-inflammatory agents // *Amer. J. Pathol.* 1995. V. 147, № 2. P. 235-237.
- Viktor A., David A. Overviews of biological importance of quercetin: a bioactive flavonoid // *Pharmacogn. Rev.* 2016. V. 10, № 20. P. 84-89.
- Physicochemical properties and thermal stability of quercetin hydrates in the solid state / G.S. Borghetti [et al.] // *Thermochim. Acta.* 2014. V. 539. P. 109-114.
- Зенкевич И.Г., Гущина С.В. Определение констант диссоциации соединений, окисляющихся кислородом воздуха в водных растворах (на примере кверцетина) // *Журн. аналит. химии.* 2010. Т. 65, № 4. С. 382-387.
- Kasikci M.B., Bagdatlioglu N. Bioavailability of quercetin // *Curr. Res. Nutr. Food Sci.* 2016. V. 4, № 2. P. 146-151.
- Althans D., Schader P., Enders S. Solubilisation of quercetin: comparison of hyperbranched polymer and hydrogel // *J. Mol. Liquids*, 2014, V. 196. P. 86-93.
- Abraham M.Y., Acree W.E. On the solubility of quercetin // *J. Mol. Liquids*, 2014. V. 197. P. 157-159.
- Encapsulation and release of hydrophobic bioactive components in nanoemulsion-based delivery systems: impact of physical form on quercetin bioaccessibility / H. Pool [et al.] // *Food Func.* 2013. V. 4. P. 162-174.
- Solubility and solution thermodynamic properties of quercetin and quercetin dehydrate in subcritical water / K. Srinivas [et al.] // *J. Food Eng.* 2010. V. 100. P. 208-218.
- Fast- and slow-release tablets for oral administration of flavonoids: rutin and quercetin / M.R. Lauro [et al.] // *Drug Devel. Ind. Pharm.* 2002. V. 28, № 4. P. 371-379.
- Solubilities inferred from the combination of experiment and simulation. Case study of quercetin in a variety of solvents / L. Chebil [et al.] // *J. Phys. Chem. B.*, 2010. V. 114. P. 12308-12313.
- In vitro solubility and permeability of novel quercetin-amino acid conjugates / M.K. Kim [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* 2009. V. 17. P. 1164-1171.
- DRUG BANK: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB04216> (дата обращения: август 2019 г.)
- Razmara R.S., Daneshfar A., Sahraei R. Solubility of quercetin in water + methanol and water + ethanol from (292.8 to 333.8) K // *J. Chem. Eng. Data.* 2010. V. 55. P. 3934-3936.
- Aguda R., Chen C.-C. Solubility of nutraceutical compounds in generally recognized as safe solvents at 298 K // *Int. J. Chem. Eng. Applic.* 2016. V. 7, № 5. P. 291-29.
- King J.W., Srinivas K. Measurement of aqueous solubility of compounds at high temperature. Using a dynamic flow apparatus and a Teledyne Isco syringe pump // *Teledyne Isco. Syringe Pump Application Note AN27*, 2012. 7 p.

REFERENCES

- Mabry T.J., Markham K.R., Thomas M.B. *The Systematic Identification of Flavonoids*. Springer-Verlag, New York, 1970. 354 p.
- Read M.A. Flavonoids: naturally occurring anti-inflammatory agents. *Amer. J. Pathol.* 1995, vol. 147, no. 2, pp. 235-237.
- Viktor A., David A.. Overviews of biological importance of quercetin: a bioactive flavonoid. *Pharmacogn. Rev.* 2016, vol. 10, no. 20, pp. 84-89. doi: 19.4103/0973-7847.194044.
- Borghetti G.S., Carini J.P., Honorato S.B., Ayala A.P., Moreira J.C.F., Bassani V.L. Physicochemical properties and thermal stability of quercetin hydrates in the solid state. *Thermochim. Acta.* 2014, vol. 539, pp. 109-114. doi: 10.1016/j.tca.2012.04.015.
- Zenkevich I.G., Guschina S.V. Determination of dissociation constants of species oxidizable in aqueous solutions by air oxygen on an example of quercetin. *J. Analyt. Chem. (Russ.)*, 2010, vol. 65, no. 4. pp. 371-375. doi: 10.1134/S1061934810040064.
- Kasikci M.B., Bagdatlioglu N. Bioavailability of quercetin. *Curr. Res. Nutr. Food Sci.*, 2016, vol. 4, no. 2, pp. 146-151.
- Althans D., Schader P., Enders S. Solubilisation of quercetin: comparison of hyperbranched polymer and hydrogel. *J. Mol. Liquids*, 2014, vol. 196, pp. 86-93. doi: 10.1016/j.molliq.2014.03.028.
- Abraham M.H., Acree W.E. On the solubility of quercetin. *J. Mol. Liquids*, 2014, vol. 197. pp. 157-159. doi: 10.1016/j.molliq.2014.05.006.
- Pool H., Mendoza S., Xiao H., McClements D.J. Encapsulation and release of hydrophobic bioactive components in nanoemulsion-based delivery systems: impact of physical form on quercetin bioaccessibility. *Food Func.* 2013, vol. 4, pp. 162-174.
- Srinivas K., King J.W., Howard L.R., Monrad J.K. Solubility and solution thermodynamic properties of quercetin and quercetin dehydrate in subcritical water. *J. Food Eng.* 2010, Vol. 100, pp. 208-218. doi: 10.1016/j.jfoodeng.2010.04.001.
- Lauro M.R., Torre M.L., Maggi L., De Simone F., Conte U., Aquino R.P. Fast- and slow-release tablets for oral administration of flavonoids: rutin and quercetin. *Drug Devel. Ind. Pharm.* 2002, Vol. 28, no. 4, pp. 371-379.
- Chebil L., Chipot C., Archambault F., Humeau C., Engasser J.M., Ghouil M., Dehez F. Solubilities inferred from the combination of experiment and simulation. Case study of quercetin in a variety of solvents. *J. Phys. Chem. B.*, 2010, vol. 114, pp. 12308-12313. doi: 10.1021/jp.104596k.
- Kim M.K., Park K.-S., Yeo W.-S., Choo H., Chong Y. In vitro solubility and permeability of novel quercetin-amino acid conjugates. *Bioorg. Med. Chem.* 2009, vol. 17, pp. 1164-1171. doi: 10.1016/j.bmc.2008.12.043.
- DRUG BANK: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB04216> (дата обращения: август 2019 г.)
- Razmara R.S., Daneshfar A., Sahraei R. Solubility of quercetin in water + methanol and water + ethanol from (292.8 to 333.8) K. *J. Chem. Eng. Data.* 2010, vol. 55, pp. 3934-3936. doi: 10.1021/je9010757.
- Aguda R., Chen C.-C.. Solubility of nutraceutical compounds in generally recognized as safe solvents at 298 K. *Int. J. Chem. Eng. Applic.* 2016, vol. 7, no. 5, pp. 291-294. doi: 10.18178/ijcea.2016.7.5.591.
- King J.W., Srinivas K. Measurement of aqueous solubility of compounds at high temperature. Using a dynamic flow apparatus and a Teledyne Isco syringe pump. *Teledyne Isco. Syringe Pump Application Note AN27*, 2012. 7 p.