ISSN 0023-1134

Химико-фармацевтический журнал

МОСКВА • ФОЛИУМ • 2014

11

© Коллектив авторов, 2014

И. И. Краснюк (мл.)[1], *Л. В. Овсянникова*[1], *О. И. Никулина*[1], *А. В. Беляцкая*[1], *И. И. Краснюк*[1], *Ю. Я. Харитонов*[1], *В. В. Грих*[1], *Л. А. Король*[1], *Ю. А. Обидченко*[2], *А. Н. Воробьев*[2]

ИЗУЧЕНИЕ РАСТВОРИМОСТИ КИСЛОТНОЙ ФОРМЫ ДИКЛОФЕНАКА ИЗ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ

[1] ГБОУ ВПО Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия;
[2] Центр коллективного пользования (Научно-образовательный центр) Российский Университет Дружбы Народов; Москва, Россия

Определено влияние твердых дисперсий (ТД) на растворимость диклофенака. Исследованы: диклофенак (кислотная форма) и его ТД с полиэтиленгликолем-1500 (ПЭГ), поливинилпирролидоном-10000 (ПВП). Получение ТД повышает растворимость и скорость растворения нестероидного противовоспалительного средства (НПВС). ТД с ПВП повышает растворимость диклофенака в 2,5 раза, ТД с ПЭГ (метод удаления растворителя) — в 8 раз в сравнении с субстанцией диклофенака. Комплекс физико-химических методов исследования позволяет предположить, что улучшение высвобождения диклофенака из ТД происходит за счет снижения кристалличности, получения твердых растворов ЛВ в матрице полимера, образования коллоидного раствора ЛВ.

Ключевые слова: твердые дисперсии; растворимость; НПВС; диклофенак; полиэтиленгликоль-1500; поливинилпирролидон-10000; кристалличность; биодоступность.

Диклофенак (тут и далее по тексту имеется в виду кислотная форма соединения) является хорошо изученным лекарственным веществом (ЛВ), относящимся к группе нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [1].

На фармацевтическом рынке широко применяется солевая форма — диклофенак натрия (торговое название — ортофен), входящая в следующие лекарственные формы (ЛФ): мази для наружного применения, растворы для внутримышечного введения, таблетки, покрытые оболочкой, ректальные суппозитории [1].

Применение солевых форм ЛВ позволяет решить проблему низкой растворимости в воде. Однако вещества в ионизированном состоянии в некоторых случаях хуже преодолевают биологические мембраны. В связи с этим актуальной является проблема повышения растворимости несолевых форм ЛВ [1 – 3].

Изучаемая в работе кислотная форма ЛВ — диклофенак относится к малорастворимым в воде ЛВ. Данное обстоятельство может значительно влиять на его биодоступность (БД) и приводить к нежелательным побочным эффектам со стороны желудочно-кишечного тракта в случае приема внутрь [2].

В настоящее время для повышения БД малорастворимых ЛВ используются метод получения твердых дисперсий различными способами [2 – 6].

Твердые дисперсии (ТД) — би- или многокомпонентные системы, состоящие из ЛВ и носителя, представляющие высокодисперсную твердую фазу ЛВ или твердые растворы с частичным образованием комплексов переменного состава с материалом носителя [2 – 5].

Для увеличения БД и фармакологического эффекта диклофенака целесообразно повышение его растворимости путем введения в ТД. Повышение растворимости ЛВ теоретически может значительно уменьшить его дозировку в ЛФ и, как следствие, снизить нежелательные побочные реакции на организм, что будет способствовать как высвобождению его из ЛФ, так и прохождению через биологические мембраны — всасыванию [2, 3].

Цель работы — изучение влияния состава и технологии изготовления ТД на растворимость диклофенака.

Экспериментальная часть

В работе была использована субстанция диклофенака Жухай Юнайтед Лабораториз Ко. Лтд. (Китай), отвечающая требованиям современной нормативной документации. В качестве полимеров-носителей для изготовления ТД использовали полиэтиленгликоль с молекулярной массой 1500 (ПЭГ), MERCK (Германия), поливинилпирролидон с молекулярной массой 10000 (ПВП), SIGMA-ALDRICH, (США).

Технология приготовления твердых дисперсий

Выбор технологии изготовления ТД основан на физико-химических свойствах ЛВ и полимеров. Диклофенак и ПЭГ термостабильны, ПВП — термолабилен, поэтому для приготовления ТД с данными веществами использовали как метод удаления растворителя, так и метод совместного плавления на водяной бане при температуре

100° С. С учетом вышесказанного образцы ТД с ПЭГ готовили методами удаления растворителя и совместного плавления, а ТД с ПВП — методом удаления растворителя. Принимая во внимание растворимость компонентов, в качестве общего растворителя при приготовлении ТД использовался спирт этиловый.

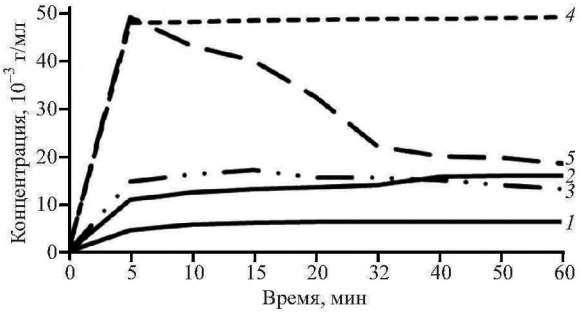

Рис. 1. Изменение концентрации диклофенака и его ТД во времени: *1* — субстанция диклофенака, *2* — ТД (диклофенак — ПВП), *3* — ТД (диклофенак — ПЭГ) (плавление), *4* — ТД (диклофенак — ПЭГ) (удаление растворителя), *5* — ФС (диклофенак — ПЭГ). Интервал и шаг съемки 2Θ (град).

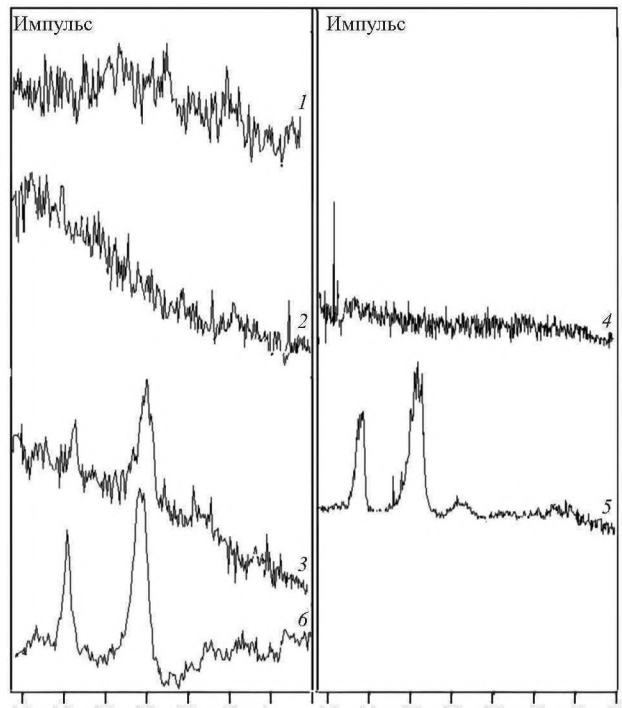

Рис. 2. Результаты рентгенофазового анализа образцов диклофенака, его ТД и ФС: *1* — субстанция диклофенака, *2* — ТД (диклофенак — ПВП), *3* — ТД (диклофенак — ПЭГ) (удаление растворителя), *4* — ПВП, *5* — ПЭГ, *6* — ФС (диклофенак — ПЭГ).

На основании литературных данных и предварительно проведенных исследований [2 – 5] установлено оптимальное соотношение и полимера (по массе) для ТД с ПЭГ — 1:2, с ПВП — 1:1.

Метод удаления растворителя

Рассчитанные количества ЛВ и ПВП или ПЭГ растворяли в этаноле, затем растворитель выпаривали под вакуумом на водяной бане.

Метод совместного плавления

Рассчитанные количества ЛВ и ПЭГ сплавляли в термостате при температуре 100 ± 2 °С. Далее сплаву позволяли застыть при комнатной температуре.

Технология приготовления физических смесей

Физические смеси (ФС) диклофенака и ПЭГ готовили совместным измельчением компонентов в аптечной ступке в течение 1 мин в той же пропорции, что и соответствующие им ТД.

Изучение растворимости

Изучение растворимости ЛВ проводили на кафедре аналитической, физической и коллоидной химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова.

Подробное обоснование модификации методики и отклонения от условий указанных для теста "Растворение" (ОФС 42-0003-04), приведено в следующих работах [2 – 4].

Согласно разработанной модифицированной методике изучение растворимости и скорости растворения диклофенака и его ТД проводили при помощи магнитной мешалки MSH basic (IKA, Германия).

ТД диклофенака с ПВП внешне представляет собой аморфный порошок белого цвета, склонный к слипанию, ТД с ПЭГ — трудно-измельчаемую, вязкую, липкую массу.

Навески образцов (таблица) растворяли в 150 мл воды очищенной (отвечает требованиям ФС 42-0324-09 ГФ-XII "Вода очищенная") при перемешивании (скорость оборотов мешалки 200 оборотов/мин). Массы навесок выбраны с целью получения насыщенного раствора ЛВ при растворении данного образца с учетом его растворимости в присутствии полимера. Температура опыта — 37 ± 1 °С. Для исследования растворения через определенные интервалы времени (5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 мин) отбирали по 5 мл раствора. После отбора пробы проводилось восполнение среды водой очищенной до 150 мл. Для фильтрования отобранных проб использовали шприцевые насадки Minisart с размером пор 0,45 мкм. При необходимости перед измерением концентрации пробу разводили водой очищенной [2 – 4].

Определение концентрации диклофенака в растворе

Концентрацию диклофенака в растворах определяли спектрофотометрическим методом. Использовали спектрофотометр UNICO, модель 2800 из серии сканирующих спектрофотометров ЮНИКО 280X SpectroQuest (USA) и кварцевые кюветы с толщиной слоя 10,0 мм.

Оптическую плотность растворов-проб измеряли в максимуме поглощения ЛВ 276 ± 2 нм. В качестве раствора сравнения использовали воду очищенную (в случае субстанций ЛВ) или раствор носителя (ПЭГ, ПВП) в соответствующей для данного момента времени концентрации (в случае ТД или ФС) с учетом разведения измеряемого образца.

Результаты измерений концентрации ЛВ в изучаемых растворах представлены на рис. 1. Относительная

погрешность средних значений концентрации ЛВ в эксперименте колеблется в диапазоне от 5,00 до 5,80 %.

Рентгенофазовый анализ

Проводили на аппарате ДРОН-4 производства Сантк-Петербургского производственного объединения "Буревестник" (Россия) при следующих условиях: излучение Cu K_α; режим работы: U = 30 кВ, I = 25 мА; съемка без вращения; режим сканирования по программе EXPRESS: шаг 0,05 град/2Θ; время набора импульсов — 5 с; наполнитель при изготовлении образцов — приборное масло (рис. 2).

ИК-спектроскопия

Исследования проводились на базе Научно-исследовательского института Фармации ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова. В работе использовали двухлучевой интерференционный ИК-Фурье спектрометр "NICOLET 6700" ("Thermo Fisher Scientific", США). Параметры записи спектров: циклическая запись с количеством сканов — 64, разрешение — 4,000 $см^{-1}$, усиление — 4,0, скорость зеркала — 0,6329, диафрагма — 100,00, аподизация стандартная, диапазон от 4000 до 400 $см^{-1}$. Исследование проводилось по методике "нарушенного полного внутреннего отражения" (НПВО). Для снятия спектров НПВО использовали в качестве кристалла селенид цинка с алмазным окном, горизонтальные приставки, которые представлены металлическим столиком для образцов с алмазным окошком и прижимным устройством (винтом). Пробоподготовка включала в себя помещение образца в виде порошка на алмазное окно в центре приставки (если образец крупнодисперсный, необходимо его предварительное измельчение), создание прижимным винтом необходимого давления, производилась съемка спектра.

Микрокристаллоскопический анализ

Исследования проводили на кафедре аналитической, физической и коллоидной химии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова. В работе использовали цифровой микроскоп STL-BL 900 ("QIDDYCOME"). Диклофенак использовали в виде исходной субстанции и после перекристаллизации из этанольного раствора в целях оптимального сравнения с картиной ТД, также полученной после удаления растворителя. Порошок немикронизированной субстанции диклофенака наносили на предметное стекло в вазелиновом масле и микроскопировали. В случае перекристаллизованного диклофенака на предметное стекло наносили каплю этанольного раствора ЛВ и микроскопировали после удаления растворителя. Аналогично были изучены носители ТД: на предметное стекло наносили каплю этанольного раствора соответствующего полимера. В случае ТД диклофенака с ПЭГ (метод удаления растворителя) и (ПВП) на предметное стекло наносили каплю раствора ЛВ и/или полимера (в соответствующих пропорциях) в общем растворителе (этиловом спирте) и микроскопировали после удаления растворителя.

Образцы диклофенака и его ТД для изучения растворимости и динамики растворения

Образец	Масса* образца (ЛВ — Полимер), г
Диклофенак субстанция	0,900
ТД (диклофенак — ПЭГ) (удаление растворителя)	9,000:18,000
ТД (диклофенак — ПЭГ) (плавление)	6,000:12,000
ТД (диклофенак — ПВП)	2,000:2,000
ФС (диклофенак — ПЭГ)	9,000:18,000

* Масса навески выбрана с учётом получения насыщенного раствора ЛВ в воде.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что получение ТД во всех случаях повышает растворимость и скорость растворения диклофенака (в сравнении с ЛВ-субстанцией).

Повышение растворимости определялось как отношение концентрации насыщенного раствора ЛВ, полученного при растворении ТД или ФС, к концентрации насыщенного раствора, полученного при растворении ЛВ-субстанции после 60 мин от начала растворения.

Из приведенных на рис. 1 данных видно, что получение ТД диклофенак — ПЭГ методом совместного плавления повышает растворимость более чем в 2 раза. В связи с этим более перспективным методом получения ТД с ПЭГ является метод удаления растворителя. При получении ТД методом удаления растворителя растворимость увеличивается в 8 раз (концентрация в растворе ТД с ПЭГ, полученной методом удаления растворителя, составляет $49{,}280 \pm 0{,}640 \cdot 10^{-3}$ г/мл, а концентрация в растворе ЛВ-субстанции — $6{,}230 \pm 0{,}131 \cdot 10^{-3}$ г/мл).

Увеличение растворимости диклофенака наблюдается также для ТД с ПВП, в растворе которой концентрация на момент времени 60 мин составляет $15{,}877 \pm 0{,}286 \cdot 10^{-3}$ г/мл, что более чем в 2,5 раза превышает растворимость субстанции ЛВ.

Исходя из полученных данных, в качестве наиболее перспективной матрицы ТД был отобран ПЭГ, как полимер, обеспечивающий наибольшее повышение растворимости.

Экспериментальным путем установлено, что полученные ТД значительно повышают также скорость растворения ЛВ.

Использование в качестве полимера ПВП позволяет уже в первые 5 мин от начала растворения добиться установления концентрации $10{,}975 \pm 0{,}977 \cdot 10^{-3}$ г/мл, что приблизительно в 2,5 раза больше, чем в растворе субстанции ЛВ на соответствующий момент времени. Далее концентрация в растворе ТД с ПВП плавно повышается до $15{,}877 \pm 0{,}286 \cdot 10^{-3}$ г/мл к концу эксперимента.

Наибольшее повышение скорости растворения наблюдается в случае использования ПЭГ. Например, через 5 мин от начала эксперимента концентрация в растворе ТД с ПЭГ, полученная методом удаления растворителя составляет $48{,}128 \pm 4{,}187 \cdot 10^{-3}$ г/мл, что приблизительно в 11 раз больше, чем концентрация ($4{,}510 \pm 0{,}410 \cdot 10^{-3}$ г/мл) в растворе субстанции ЛВ на данный момент времени.

ТД с ПЭГ, полученная методом плавления, повышает скорость растворения менее значительно — в 3,3 раза на момент времени 5 мин от начала растворения. Исходя из данных рис. 1, можно наблюдать незначительное снижение концентрации раствора ТД с ПЭГ (метод плавления), которая на момент 60 мин составляет $13{,}243 \pm 0{,}229 \cdot 10^{-3}$ г/мл до конца эксперимента, связанной с рекристаллизацией ЛВ.

Аналогично снижение концентрации наблюдается в случае ФС с ПЭГ. В первые 5 мин от начала эксперимента концентрация раствора данной ФС достигает $45{,}232 \pm 3{,}935 \cdot 10^{-3}$ г/мл, что в 11 раз больше, чем в растворе субстанции ЛВ на соответствующий момент времени. Разница в концентрациях на момент времени 5 мин при растворении ФС ($45{,}232 \pm 3{,}935 \cdot 10^{-3}$ г/мл) и ТД диклофенак — ПЭГ, полученная методом удаления растворителя ($48{,}128 \pm 4{,}187 \cdot 10^{-3}$ г/мл), статистически является недостоверной. Так как в начальный момент растворения концентрация зависит от ряда трудно контролируемых факторов, в частности от распределения изучаемого образца в объеме колбы (ТД — вязкая липкая масса, неравномерно выстилающая поверхность колбы), а ФС представляет собой порошок неоднородной дисперсности, склонный к слипанию из-за вязкой консистенции ПЭГ. Ввиду этого на первые 5 мин наблюдается наибольшее среднеквадратическое отклонение от среднего значения концентрации — 9 %: для ТД — $48{,}128 \pm 4{,}332 \cdot 10^{-3}$ г/мл, а для ФС — $45{,}232 \pm 4{,}429 \cdot 10^{-3}$ г/мл. Статистическая обработка результатов свидетельствует о снижении погрешности для более поздних интервалов времени до 1 % на момент времени от начала растворения 60 мин, то есть средняя погрешность значений концентраций эксперимента не более 6,0 %.

Разницу в средних значениях ТД и ФС ($48{,}128 \pm 4{,}187 \cdot 10^{-3}$ г/мл и $45{,}232 \pm 4{,}429 \cdot 10^{-3}$ г/мл) соответственно можно объяснить тем, что в первый момент времени (5 мин) порошок ФС контактирует с водой более интенсивно, чем гомогенный слой ТД. Относительно высокое значение концентраций в обоих случаях можно объяснить для ФС солюбилизирующим действием ПЭГ, а для ТД — высвобождением ЛВ из матрицы полимера в коллоидно-дисперсном виде. Однако в случае ТД концентрация ЛВ далее стабилизируется предположительно за счет коллоидной защиты полимером и далее плавно повышается до $49{,}280 \pm 0{,}640 \cdot 10^{-3}$ г/мл (60 мин), а в случае ФС, наоборот, снижается до $17{,}371 \pm 0{,}434 \cdot 10^{-3}$ г/мл (60 мин) за счет рекристаллизации.

В связи с этим ПЭГ в виде ФС с ЛВ не позволяет добиться столь выраженного, стабильного эффекта, как в случае с ТД. В соответствии с этим повышение растворимости из ТД на момент 60 мин больше, чем у субстанции, в 8 раз, а из ФС — в 3 раза.

Данные обстоятельства имеют принципиальную значимость введения ПЭГ в ТД методом удаления растворителя.

ТД в значительной мере повышают скорость растворения и/или растворимость ЛВ за счет того, что ЛВ в условиях ТД может утрачивать кристаллическую структуру еще до контакта с растворителем, и при растворении ТД полимерная матрица высвобождает ЛВ в молекулярно-дисперсном виде. ТД позволяют получать растворы с необходимой концентрацией ЛВ, минуя длительную фазу его диссоциации. Введение ЛВ в ФС с полимерами не приводит к аналогичному повышению растворимости и скорости растворения ЛВ.

В подтверждение этого могут служить изменения в рентгенограммах ТД и ЛВ (рис. 2). Так рентгенограммы ТД имеют значительные отличия в характере и интенсивности пиков максимумов адсорбции по сравнению с ЛВ субстанцией.

По результатам рентгенофазового анализа можно сделать следующие выводы:

1. Рентгенограмма диклофенака представляет собой последовательность пиков дифракции Х-лучей на кристаллической структуре ЛВ;

2. Рентгенограмма ТД с ПВП и с ПЭГ фиксирует дифракцию рентгеновских лучей на структуре полимера и снижение (или полное исчезновение) дифракции на кристаллической структуре ЛВ.

Данные микрокристаллоскопического анализа согласуются с результатами рентгенофазового анализа.

При исследовании ТД методом ИК-спектроскопии отмечено общее снижение интенсивности (вплоть до полного исчезновения) отдельных характеристических полос поглощения, отвечающих различным группам атомов в молекуле ЛВ в составе ТД, которое может быть объяснено значительным экранирующим действием полимеров.

Увеличение растворимости и скорости растворения ЛВ из ТД, пересыщение растворов ТД, отличия в рентгенограммах и микрокартинах ЛВ и ТД в некоторых случаях можно объяснить образованием комплекса ЛВ — полимер, предположительно, по типу водородной связи. Однако в случае ТД диклофенака признаков химического взаимодействия между ЛВ и полимерами не обнаружено.

Одной из возможных причин повышения растворимости и скорости растворения ЛВ из ТД может быть образование коллоидного раствора ЛВ, стабилизированного молекулами ПЭГ, при растворении ТД. В связи с этим было проведено дополнительное исследование раствора ТД с ПЭГ, полученной методом удаления растворителя на наличие явления Тиндаля-Фарадея. Наличие опалесценции раствора ТД диклофенака с ПЭГ в воде объясняется коллоидно-дисперсным состоянием ЛВ в воде. Данное предположение было под-

тверждено пропусканием пучка света через кювету с раствором ТД диклофенак —ПЭГ, предварительно профильтрованным через шприцевую насадку Minisart (диаметр пор 1,2 мкм), наблюдался светящийся конус (эффект Тиндаля).

Таким образом, полученные в работе результаты свидетельствуют об увеличении растворимости и скорости растворения в воде диклофенака из ТД с ПВП и ПЭГ. Наибольшее влияние на растворимость и скорость растворения ЛВ оказывает получение ТД с ПЭГ (метод удаления растворителя). С позиции проведенных физико-химических методов анализа повышение растворимости и скорости растворения ЛВ из ТД может быть объяснено рядом физико-химических взаимодействий компонентов ТД. На стадии приготовления и растворения ТД могут наблюдаться солюбилизирующее действие полимера, снижение кристаллличности ЛВ (аморфизация), получение твердых растворов ЛВ в матрице полимера, образование коллоидного раствора ЛВ в воде.

Работа выполнена при поддержке Министерства образования в рамках государственного задания на 2014 год.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства: пособие для врачей*, Новая Волна, Москва (2010).
2. И. И. Краснюк (мл.), В. А. Попков, В. Ю. Решетняк и др., *Рос. мед. ж.*, № 6, 34 – 37 (2005).
3. И. И. Краснюк (мл.), В. А. Попков, В. Ю. Решетняк и др., *Хим-фарм журн.*, **44**(11), 25 – 29 (2010); *Pharm. Chem. J.*, **44**(11), 611 – 615 (2011).
4. О. И. Никулина, И. И. Краснюк (мл.), А. В. Беляцкая и др., *Хим-фарм журн.*, **46**(12), 49 – 52 (2012); *Pharm. Chem. J.*, **46**(12), 745 – 749 (2013).
5. А. И. Тенцова, А. Е. Добротворский, *Фармация*, № 2, 65 – 69 (1981).
6. Shobit Kumar, *Rishabla Malviya and Pramod Kumar Sharma*, African J. Basic and App. Sci., **3**(4). 116 – 125 (2011).

Поступила 14.09.13

The study of the solubility of diclofenac acid form from solid dispersions

1 First Moscow State Medical University of I. M. Sechenov

2 Shared Research and Educational Center of the People's Friendship University of Russia

Resume

The aim of the study is to define the effect of solid dispersions (SD) on the solubility of diclofenac (acid form). Diclofenac and his SD with polyethyleneglycol-1500 (PEG), polyvinylpyrrolidone-10000 (PVP) were studied. SD production increases solubility and the rate of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) solubility. Diclofenac solubility from SD with PVP has increased 2,5 times, SD with PEG (evaporation method) — 8 times in comparison with the substance diclofenac. Complex physical and chemical methods of study suggest that the improvement of diclofenac release from SD occurs by the reducing crystalibility, the preparing solid solutions in the polymer matrix, formation of a colloidal solution of diclofenac.

Key words: solid dispersions; solubility; NSAID; diclofenac; polyethyleneglycol-1500; polyvinylpyrrolidone-10000; crystallinity; bioavailability.