

И. И. Краснюк (мл.), О. В. Манахова, Р. У. Хабриев, В. А. Попков,  
В. Ю. Решетняк, О. И. Краснюк

## ПОВЫШЕНИЕ РАСТВОРИМОСТИ ФЕНАЗЕПАМА ПУТЁМ ПОЛУЧЕНИЯ ЕГО ТВЁРДЫХ ДИСПЕРСИЙ

ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Определено влияние твердых дисперсий (ТД) на растворимость феназепама. Были исследованы феназепам, его ТД с полиэтиленгликолем-1500, поливинилпирролидон-10000,  $\beta$ -циклодекстрином. Получение ТД с ПВП значительно повышает растворимость и скорость растворения феназепама. Комплекс физико-химических методов исследования позволяет предположить, что улучшение высвобождения феназепама из ТД с ПВП происходит за счет солюбилизации, аморфизации и достижения коллоидно-дисперсного состояния вещества.

**Ключевые слова:** твердые дисперсии, растворимость, феназепам, полиэтиленгликоль-1500, поливинилпирролидон-10000,  $\beta$ -циклодекстрин.

Феназепам (рис. 1) — производное 1,4-бензодиазепина, получен в России (1974 г.) и широко внедрён в медицинскую практику как высокоактивный транквилизатор. Существенным недостатком феназепама является его низкая биодоступность, обусловленная его практически нерастворимостью в воде [1 – 3].

Одним из способов повышения биодоступности лекарственных веществ (ЛВ) с низкой растворимостью в воде является введение их в твердые дисперсии.

Твердые дисперсии (ТД) — это би- или многокомпонентные системы, представляющие собой высокодиспергированную твердую фазу ЛВ или молекулярно-дисперсные твердые растворы с частичным образованием комплексов переменного состава с носителем [4, 5].

Целью работы является изучение влияния состава и технологии изготовления ТД феназепама на его растворимость.

### Экспериментальная часть

В работе был использован феназепам производства фирмы “Centaur Chemicals” (Индия), отвечающий требованиям нормативной документации. В качестве носителей для изготовления ТД использовали полиэтиленгликоль (ПЭГ) с молекулярной массой 1500 фирмы “MERCK” (Германия), поливинилпирролидон (ПВП) с молекулярной массой 10000 фирмы “SIGMA-ALDRICH” (США),  $\beta$ -циклодекстрин ( $\beta$ -ЦД) фирмы “SIGMA-ALDRICH” (США).

На основании анализа данных литературы и предварительно проведенных исследований [4 – 6] было выбрано оптимальное соотношение компонентов в ТД — 1:3 (ПЭГ), 1:2 (ПВП), 1:2 ( $\beta$ -ЦД).

**Методика приготовления твердых дисперсий феназепама с ПВП и ПЭГ.** В коническую колбу вместимостью 250 мл помещали 0,1 г феназепама, 15,0 мл смеси растворителей ацетон — ацетонитрил (1:1) и перемешивали на магнитной мешалке до полного растворения субстанции. Далее небольшими порциями

добавляли 0,20 г ПВП или 0,30 г ПЭГ и перемешивали до полного растворения полимера. Колбу помещали в водяную баню с температурой 40 °С, присоединяли к ней вакуумный насос и удаляли растворитель при перемешивании с помощью магнитной мешалки.

**Методика приготовления твердой дисперсии феназепама с  $\beta$ -ЦД.** В стакан аналитической мельницы марки “IKA A 11 basic” фирмы “IKA” (Германия) помещали 0,10 г феназепам, 0,20 г  $\beta$ -ЦД и измельчали при скорости 25000 об/мин в течение 1 мин.

**Методика приготовления физической смеси с ПВП.** В коническую колбу вместимостью 250 мл помещали 0,10 г феназепама, 0,20 г ПВП и перемешивали.

**Микронизацию феназепама** осуществляли в аналитической мельнице марки “IKA A 11 basic” фирмы “IKA” (Германия).

**Методика изучения растворимости феназепама.** Коническую колбу с образцом помещали на магнитную мешалку (200 об/мин) с термостатированием ( $37 \pm 1$  °С) MSH basic (ИКА, Германия), прибавляли 150,0 мл воды очищенной. Через 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 мин отбирали по 5,0 мл раствора и восполняли отобранный объем водой очищенной. Растворы фильтровали через шприцевые насадки Minisart с размером пор 0,45 мкм. При необходимости пробу разбавляли водой очищенной.

Оптическую плотность раствора измеряли на регистрирующем УФ-спектрофотометре UNICO, модель 2800 (USA) при длине максимума поглощения феназепама ( $231 \pm 2$  нм) в кварцевых кюветах с толщиной слоя 10,0 мм. В качестве раствора сравнения использовали воду очищенную (при анализе растворов феназепама) или растворов носителей ТД с учетом отбора проб и их разбавлений (предварительно было установлено, что исследуемые носители в описанных условиях полностью растворяются в течение 3 мин).

**Рентгеноструктурный анализ** образцов проводили на аппарате ДРОН-4 (ПО “Буревестник”, Санкт-Петербург, Россия), излучение  $\text{Cu K}_\alpha$ ; режим работы:  $U = 30$  кВ,  $I = 25$  мА; съемка без вращения; режим ска-

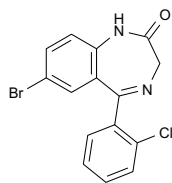


Рис. 1. Феназепам.

нирования по программе EXPRESS: шаг 0,05 град/20; время набора импульсов — 5 с; наполнитель при изготовлении образцов — приборное масло.

**ИК-спектры поглощения** образцов в масле вазелиновом снимали на однолучевом интерференционном ИК-спектрометре “Инфралюм ФТ-02” (НПФ “Люмэкс”, Россия). Параметры записи спектров: циклическая запись с количеством сканов 20, разрешение  $1 \text{ см}^{-1}$ , аподизация стандартная, диапазон измерения от  $4000$  до  $400 \text{ см}^{-1}$ . Фоновый спектр — воздух.

### Результаты и их обсуждение

ТД феназепам с ПЭГ представляет собой липкую воскообразную непрозрачную, белого цвета массу; ТД с ПВП — стеклообразную, прозрачную массу твердой консистенции; ТД с  $\beta$ -ЦД — тонкодисперсный порошок белого цвета. Физическая смесь феназепам и ПВП представляет собой белый порошок.

Результаты измерений концентрации феназепам в растворах при изучении его растворимости в виде порошка, ТД и физической смеси представлены в таблице и на рис. 2 и 3. Относительная погрешность средних значений концентрации феназепам, приведенных в таблице, варьировала от 3,7 до 4,9 %.

Как видно из полученных результатов (таблица, рис. 1, 2), феназепам лучше растворяется в виде ТД, причем его растворимость из ТД с ПВП значительно выше, чем из ТД с другими носителями (ПЭГ и  $\beta$ -ЦД). Уже через 5 мин концентрация феназепам в растворе ТД с ПВП достигла  $327,4 \cdot 10^{-4} \text{ г/л}$  против  $7,4 \cdot 10^{-4} \text{ г/л}$  для исходной субстанции, т.е. была в 44 раза выше. Как и следовало ожидать, наиболее интенсивное растворение феназепам из ТД с ПВП происхо-

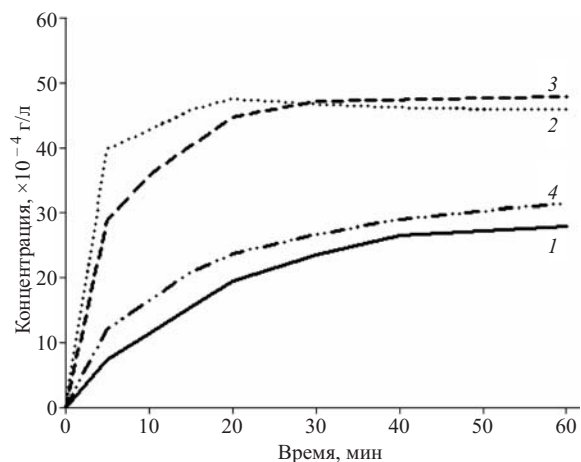


Рис. 2. Профиль растворимости феназепам из исходного порошка (1), ТД с ПЭГ (2), ТД с  $\beta$ -ЦД (3), микронизированного порошка (4).

дит в течение первых 15 мин, но максимальная концентрация вещества достигается через 40 мин ( $701,5 \cdot 10^{-4} \text{ г/л}$ ), затем наблюдается постепенное снижение его концентрации ( $359,1 \cdot 10^{-4} \text{ г/л}$ ). Снижение растворимости можно объяснить процессом рекристаллизации вещества, т.к. на этом участке профиля растворимости феназепам слегка опалесцирующий раствор становится более мутным. Через 60 мин растворимость феназепам из ТД с ПВП была выше растворимости из порошка в 12,8 раз.

Выявлено значительное различие в растворимости феназепам из ТД и физической смеси его с ПВП (рис. 3).

Растворимость феназепам из ТД с ПЭГ (рис. 2) наиболее интенсивно происходит в течение первых 5 мин ( $39,8 \cdot 10^{-4} \text{ г/л}$ ), достигает максимума уже через 20 мин ( $47,5 \cdot 10^{-4} \text{ г/л}$ ) и далее практически не меняется ( $45,9 \cdot 10^{-4} \text{ г/л}$ ).

Профиль растворимости феназепам из ТД с  $\beta$ -ЦД имеет более плавный характер, чем ТД с ПЭГ и ПВП (рис. 1, 2). Можно выделить 3 участка изменения характера профиля растворимости феназепам из указанной ТД: 0 – 5, 5 – 20 и 20 – 60 мин. На первом участке концентрация феназепам в растворе достигает

### Изменение концентрации феназепам в растворах субстанций, твердых дисперсий и физической смеси во времени

Состав образца	Навеска, г	Концентрация феназепам ( $\cdot 10^{-4} \text{ г/л}$ ) *							
		Время отбора пробы, мин							
		5	10	15	20	30	40	50	60
Феназепам	0,10	7,4	11,4	15,4	19,5	23,5	26,5	27,2	28,0
Феназепам микронизированный	0,10	12,1	16,5	20,8	23,7	26,7	29,1	30,3	31,4
ТД феназепам — ПЭГ	0,10:0,30	39,8	42,7	45,8	47,5	46,7	46,2	46,0	45,9
ТД феназепам — ПВП	0,10:0,20	327,4	511,1	620,3	636,5	668,3	701,5	572,8	359,3
ТД феназепам — $\beta$ -ЦД	0,10:0,20	28,8	35,7	40,2	44,7	47,1	47,4	47,6	47,9
Физическая смесь феназепам — ПВП	0,10:0,20	12,5	23,1	25,7	28,2	29,6	30,7	31,7	32,6

\* среднее значение 5 определений.

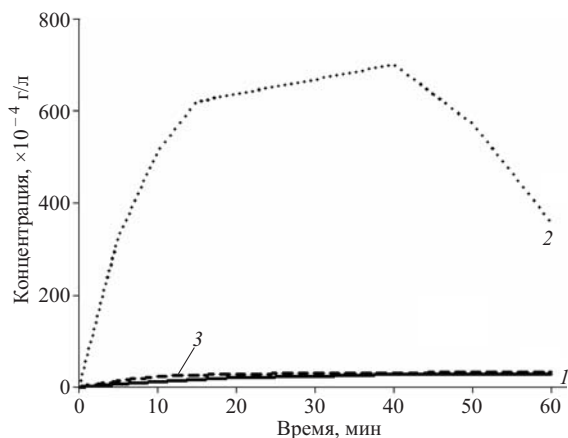


Рис. 3. Профиль растворимости феназепам из исходного порошка (1), ТД с ПВП (2), физической смеси с ПВП (3).

$28,7 \cdot 10^{-4}$  г/л, на втором (20 мин)  $44,7 \cdot 10^{-4}$  г/л, на третьем (60 мин) —  $47,9 \cdot 10^{-4}$  г/л. Через 60 мин растворимость феназепам из ТД с ПЭГ и  $\beta$ -ЦД была практически одинаковой ( $45,9 \cdot 10^{-4}$  и  $47,9 \cdot 10^{-4}$  г/л соответственно). На основе анализа характера растворимости феназепам из ТД с  $\beta$ -ЦД можно сделать предположение об образовании комплекса включения между указанными соединениями.

В профилях растворимости ТД феназепам с ПЭГ и  $\beta$ -ЦД отсутствует эффект пересыщения раствора, наблюдаемый в профиле растворимости ТД феназепам — ПВП.

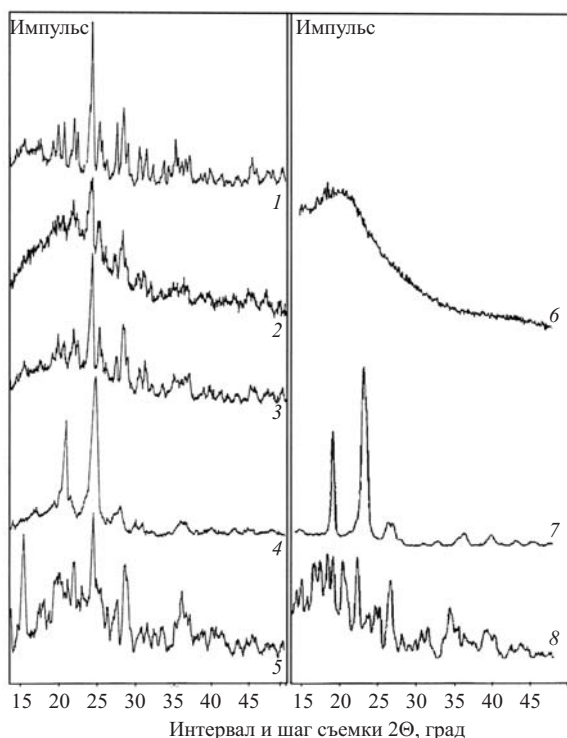


Рис. 4. Результаты рентгеноструктурного анализа образцов феназепам, его ТД и ФС: 1 — феназепам, 2 — ТД (феназепам:ПВП), 3 — физическая смесь (феназепам:ПВП), 4 — ТД (феназепам:ПЭГ), 5 — ТД (феназепам: $\beta$ -ЦД), 6 — ПВП, 7 — ПЭГ, 8 —  $\beta$ -ЦД.

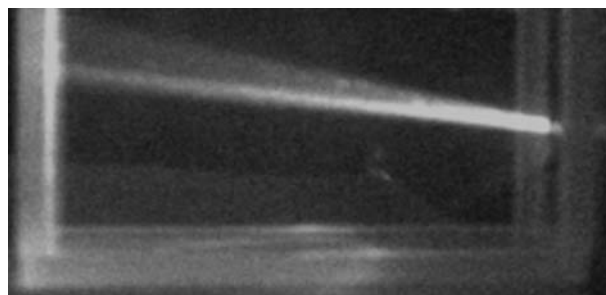


Рис. 5. Рассеивание света раствором ТД феназепам с ПВП.

Микронизация феназепам приводит к незначительному увеличению растворимости вещества ( $31,4 \cdot 10^{-4}$  г/л против  $28,0 \cdot 10^{-4}$  г/л) и не меняет характер профиля растворимости вещества (рис. 2). Очевидно, что измельчение субстанции не является принципиальным фактором, влияющим на её растворимость.

Для выявления механизмов, лежащих в основе увеличения растворимости феназепам из ТД, был использован рентгенофазовый анализ и ИК-спектроскопия пропускания.

На дифрактограмме ТД феназепам с ПВП (рис. 4) интенсивность пиков кристаллического вещества существенно ниже, чем на дифрактограмме физической смеси указанных соединений. На основании этого можно предположить наличие аморфизации феназепам при образовании указанной ТД. Не выявлены различия в ИК-спектрах ТД и физической смеси феназепам с ПВП, что подтверждает отсутствие химических взаимодействий между ними.

На дифрактограмме ТД феназепам с ПЭГ пики, характеризующие кристаллическую форму ЛВ, практически нивелируются спектром полимера, что можно объяснить преобладанием аморфной фазы феназепам над кристаллической.

Дифрактограмма ТД феназепам с  $\beta$ -ЦД представляет собой сумму спектров вещества и полимера.

На ИК-спектрах пропускания ТД и физических смесей феназепам с носителями не выявлено четких признаков образования комплексов ЛВ-полимер по типу водородной связи.

Наличие опалесценции раствора при растворении ТД феназепам с ПВП в воде объясняется коллоидно-дисперсным состоянием феназепам-ПВП. Данное предположение было подтверждено пропусканием пучка света через кювету с раствором ТД феназепам — ПВП, фильтрованным через шприцевую насадку Minisart (диаметр пор 1,2 мкм): наблюдался светящийся конус (эффект Тиндаля) (рис. 5).

Таким образом, полученные в работе результаты свидетельствуют о значительном увеличении растворимости в воде феназепам из ТД с ПВП по сравнению с его ТД с ПЭГ и  $\beta$ -ЦД. На основании рентгеноструктурного анализа и ИК-спектроскопии можно предположить, что увеличение растворимости феназепам из ТД с ПВП связано с его аморфизацией. В растворе

ТД феназапама с ПВП вещество находится в коллоидно-дисперсном состоянии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. С. Б. Середин, *Феназепам. 25 лет в медицинской практике*, (Научное издание), Наука, Москва (2007).
2. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, РИА “Новая волна”, Москва (2007), сс. 76 – 77.
3. В. А. Попков, В. Ю. Решетняк, И. И. Краснюк (мл.) и др., *Фармация*, **3**, 39 – 42 (2005).
4. Ю. В. Сковпень, *Автореф. дис. канд. фарм. наук*, Москва (2002).
5. И. И. Краснюк, *Автореф. дис. канд. фарм. наук*, Москва (2003).
6. И. И. Краснюк (мл.), В. А. Попков, В. Ю. Решетняк и др., *Рос. мед. журн.*, № 6, 34 – 37 (2005).

Поступила 18.09.09

## INCREASING SOLUBILITY OF PHENAZEPAM BY FORMING SOLID DISPERSIONS

I. I. Krasnyuk, Jr., O. V. Manakhova, R. U. Khabriev, V. A. Popkov, V. Yu. Reshetnyak, and O. I. Krasnyuk

Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russia

The effect of solid dispersion (SD) formation on the solubility of phenazepam has been studied. Phenazepam and its SDs with poly(ethylene glycol)-1500 (PEG), poly(vinyl pyrrolidone)-10000 (PVP), and  $\beta$ -cyclodextrin were studied. SD with PVP increases both the solubility and the solubility rate of phenazepam. Results obtained by a complex of physical and chemical methods suggest that the improved release of phenazepam from SD with PVP is due to solubilization, amorphization and colloid-dispersion state formation of the parent drug substance.

**Key words:** Solid dispersions, solubility, phenazepam, poly(ethylene glycol)-1500, poly(vinyl pyrrolidone)-10000,  $\beta$ -cyclodextrin