

Методы синтеза и технология производства лекарственных средств

© Коллектив авторов, 2010

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

ПОВЫШЕНИЕ РАСТВОРИМОСТИ МЕЗАПАМА ПУТЁМ ПОЛУЧЕНИЯ ЕГО Твёрдых ДИСПЕРСИЙ

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

Определено влияние твердых дисперсий (ТД) на растворимость мезапама. Исследованы мезапам и его ТД с полиэтиленгликолем-1500, поливинилпирролидоном-10000, β -циклодекстрином. Получение ТД повышает растворимость и скорость растворения мезапама. Растворимость мезапама из ТД увеличилась в 2 – 8 раз. Скорость растворения из ТД повышается в 2 – 4 раз. Комплекс физико-химических методов исследования, позволяет предположить, что улучшение высвобождения мезапама из ТД происходит за счет снижения кристалличности и образования межмолекулярных комплексов.

Ключевые слова: твердые дисперсии, растворимость, мезапам, полиэтиленгликоль-1500, поливинилпирролидон-10000, β -циклодекстрин.

Одной из основных биофармацевтических характеристик, во многом определяющей биодоступность лекарственных веществ (ЛВ), считается их растворимость в биоорганических жидкостях [1].

При малой растворимости на передний план выдвигается фактор времени, то есть скорость растворения, поскольку процесс растворения ограничен временем прохождения ЛВ через отдельные участки гастроэнтерального тракта (при приеме внутрь).

Повысить растворимость малорастворимых ЛВ можно с помощью образования твердых дисперсий. 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 [2, 3].

Мезапам широко применяется в медицине. В отличие от других транквилизаторов бензодиазепинового ряда он имеет относительно слабое миорелаксантное действие, в связи с чем более удобен для применения в дневные часы. Его назначают ослабленным больным, лицам пожилого возраста и детям [4]. Мезапам практически нерастворим в воде.

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

Экспериментальная часть

В работе использован мезапам производства ОАО “Органика” (Россия), отвечающий требованиям нормативной документации. В качестве носителей для изготовления ТД использовали полиэтиленгликоль (ПЭГ) с молекулярной массой 1500 фирмы “MERCCK” (Германия), поливинилпирролидон (ПВП) с молекулярной массой 10000 фирмы “SIGMA-ALDRICH”

(США), β -циклодекстрин (β -ЦД) фирмы “SIGMA-ALDRICH” (США).

На основании анализа данных литературы и предварительно проведенных исследований [4 – 7] было выбрано оптимальное соотношение компонентов в ТД — 1:5 (ПЭГ), 1:2 (ПВП), 1:2 (β -ЦД).

Методика приготовления твердых дисперсий мезапама с ПВП и ПЭГ (растворение компонентов в общем растворителе с его последующим удалением. Метод I). В коническую колбу вместимостью 250 мл помещали 0,171 г мезапама, 15,0 мл этанола и перемешивали на магнитной мешалке до полного растворения субстанции. Далее небольшими порциями добавляли 0,342 г ПВП или 0,855 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 твердых дисперсий мезапама с ПЭГ (растворение лекарственного вещества в расплавленном полимере. Метод II). В коническую колбу вместимостью 250 мл помещали 0,855 г ПЭГ и расплавляли при 105 °С. В расплавленный полимер добавляли 0,171 г мезапама и перемешивали на магнитной мешалке до полного растворения субстанции. Полученный раствор оставляли затвердевать при комнатной температуре. Температуру приготовления ТД с ПЭГ определяли на основании предварительно проведенных термоаналитических и хроматографических исследований, подтверждающих термическую устойчивость ЛВ в твердой фазе при данной температуре.

Методика приготовления твердой дисперсии мезапама с β -ЦД. В стакан аналитической мельницы

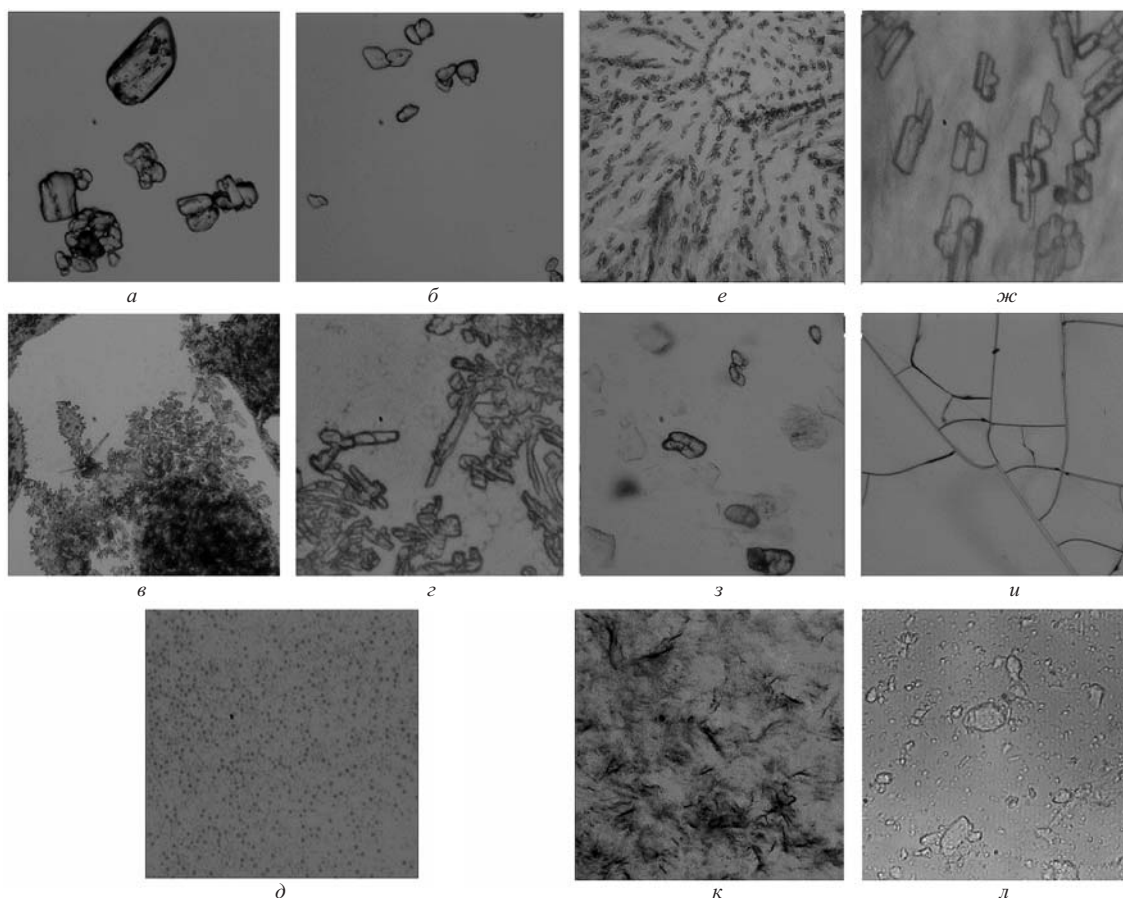


Рис. 1. Результаты микрокристаллографического анализа образцов мезапама и его ТД: *а* — немикронизированный мезапам (увеличение $\times 8$); *б* — микронизированный мезапам (увеличение $\times 8$); *в* — мезапам после удаления этанола (увеличение $\times 8$); *з* — мезапам после удаления этанола (увеличение $\times 40$); *д* — ТД (мезапам – ПВП) (увеличение $\times 40$); *е* — ТД (мезапам – ПЭГ) (увеличение $\times 8$); *ж* — ТД (мезапам – ПЭГ) (увеличение $\times 40$); *з* — ТД (мезапам – β -ЦД) (увеличение $\times 8$); *и* — ПВП после удаления этанола (увеличение $\times 8$); *к* — ПЭГ после удаления этанола (увеличение $\times 8$); *л* — микронизированный β -ЦД (увеличение $\times 8$).

марки “ИКА А 11 basic” фирмы “ИКА” (Германия) помещали 0,171 г мезапама, 0,342 г β -ЦД и измельчали при скорости 25000 об/мин в течение 1 мин.

Микронизацию мезапама осуществляли в аналитической мельнице марки “ИКА А 11 basic” фирмы “ИКА” (Германия).

Методика изучения растворимости мезапама.

Коническую колбу с образцом помещали на магнитную мешалку (200 об/мин) с термостатированием (37 ± 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 мезапама (455 ± 2 нм) в кварцевых кюветах с толщиной слоя 10,0 мм. В качестве раствора сравнения использовали воду очищенную (при анализе растворов мезапама) или растворов носителей ТД с учетом отбора проб и их разбавлений (предварительно установлено, что ис-

следуемые носители в описанных условиях полностью растворяются в течение 3 мин).

Рентгеноструктурный анализ образцов проводили на аппарате ДРОН-4 (ПО “Буревестник”, г. Санкт-Петербург, Россия), излучение $\text{Cu K}\alpha$; режим работы — $U = 30$ кВ, $I = 25$ мА; съемка без вращения; режим сканирования по программе EXPRESS: шаг 0,05 град/20; время набора импульсов — 5 с; наполнитель при изготовлении образцов — приборное масло.

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

Микрокристаллографический анализ проводили с помощью аппаратно-диагностического комплекса “Диаморф” (Россия). Образцы немикронизированной (рис. 1, *а*) и микронизированной (рис. 1, *б*) субстанции мезапама, ТД с β -ЦД (рис. 1, *з*) и порошка микронизированного β -ЦД (рис. 1, *л*) для микроскопии готовили следующим образом: на поверхность предметного стекла наносили небольшое количество изучаемого порошка, смешивали с каплей вазелинового масла, на-

крывали покровным стеклом и микроскопировали. В случае ТД с ПВП (рис. 1, д) и ТД с ПЭГ (рис. 1, е, ж) на предметное стекло наносили каплю раствора ЛВ и полимера в этаноле (в соответствующих пропорциях), удаляли растворитель и микроскопировали. Аналогичным образом были изучены субстанция мезапама (рис. 1, в, г), ПВП (рис. 1, и) и ПЭГ (рис. 1, к). На предметное стекло наносили каплю раствора мезапама, ПВП или ПЭГ в этаноле, удаляли растворитель и микроскопировали.

Результаты и их обсуждение

ТД мезапама с ПЭГ представляет собой липкую, воскообразную, непрозрачную, желтого цвета массу; ТД с ПВП — стеклообразную, прозрачную, желтого цвета массу твердой консистенции; ТД с β -ЦД — тонкодисперсный порошок светло-желтого цвета.

Результаты измерений концентрации мезапама в растворах при изучении его растворимости в виде порошка и ТД представлены в таблице и на рис. 2. Относительная погрешность средних значений концентрации мезапама варьировала от 4,91 до 5,54 % (таблица).

Как видно из полученных результатов (таблица, рис. 2) мезапам лучше растворяется в виде ТД, причем его растворимость из ТД с ПВП значительно выше, чем из ТД с другими носителями (ПЭГ и β -ЦД).

Уже через 5 мин концентрация мезапама в растворе ТД с ПВП достигла $2,453 \cdot 10^{-2}$ г/л против $0,025 \cdot 10^{-2}$ г/л для исходной субстанции, т.е. была в 98 раз выше. Как и следовало ожидать, наиболее интенсивное растворение мезапама из ТД с ПВП происходит в течение первых 10 мин, и максимальная концентрация вещества достигается через 20 мин ($2,752 \cdot 10^{-2}$ г/л), затем наблюдается незначительное снижение его концентрации ($2,518 \cdot 10^{-2}$ г/л). Снижение растворимости можно объяснить процессом рекристаллизации вещества, т.к. на этом участке профиля растворимости мезапама в растворе появляется мелкий, кристаллический осадок, и раствор становится более мутным. Через 60 мин растворимость мезапама из ТД с ПВП была выше растворимости из порошка в 8,2 раза.

Выявлено различие в растворимости мезапама из его ТД с ПЭГ, приготовленных различными методами.

Наиболее интенсивно растворимость мезапама происходит из ТД с ПЭГ, приготовленных методом I. В течение первых 5 мин насыщение растворов ТД с ПЭГ, приготовленных разными методами, протекает почти одинаково. Однако концентрация раствора ТД с ПЭГ, приготовленной методом II, за это время достигает максимума ($0,807 \cdot 10^{-2}$ – $0,808 \cdot 10^{-2}$ г/л) и далее незначительно снижается. Насыщение раствора ТД с ПЭГ, приготовленной методом II, происходит несколько позже — к 10 мин концентрация мезапама достигает $1,116 \cdot 10^{-2}$ г/л и далее плавно повышается до $1,221 \cdot 10^{-2}$ г/л (40 мин). В случае ТД с ПЭГ, приготовленной методом II, также наблюдается незначительное снижение концентрации ЛВ в растворе к концу опыта.

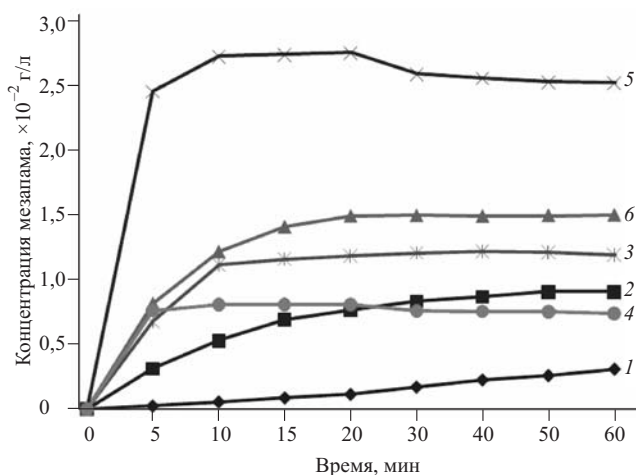


Рис. 2. Профиль растворимости мезапама из исходного порошка (1), микронизированного порошка (2), ТД с ПЭГ, полученных методом I (3) и методом II (4), ТД с ПВП (5), ТД с β -ЦД (6).

Таким образом, через 60 мин растворимость мезапама из ТД с ПЭГ, приготовленных методами I и II, была выше растворимости из порошка в 3,9 и 2,4 раза соответственно.

Профиль растворимости мезапама из ТД с β -ЦД имеет более плавный характер, чем ТД с ПЭГ и ПВП. Насыщение раствора ТД с β -ЦД происходит постепенно в течение первых 20 мин. Через 60 мин растворимость мезапама из ТД с β -ЦД ($1,504 \cdot 10^{-2}$ г/л) была выше, чем из порошка ($0,309 \cdot 10^{-2}$ г/л) и ТД с ПЭГ ($1,194 \cdot 10^{-2}$ и $0,741 \cdot 10^{-2}$ г/л — методы I и II соответственно). На основе анализа характера растворимости мезапама из ТД с β -ЦД можно сделать предположение об образовании комплекса включения между указанными соединениями.

В профилях растворимости ТД мезапама с ПЭГ и β -ЦД отсутствует столь выраженный эффект пересыщения раствора, наблюдаемый в профиле растворимости ТД мезапам — ПВП.

Микронизация мезапама приводит к увеличению растворимости вещества ($0,910 \cdot 10^{-2}$ г/л против $0,309 \cdot 10^{-2}$ г/л), но фактически не меняет характер профиля растворимости вещества. Очевидно, что измельчение субстанции может являться одним из факторов, влияющим на её растворимость.

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

На дифрактограмме ТД мезапама с ПВП (рис. 3) присутствуют пики кристаллического вещества. На основании этого можно предположить сохранение кристаллического состояния мезапама при образовании указанной ТД.

На дифрактограмме ТД мезапама с ПЭГ пики, характеризующие кристаллическую форму ЛВ, практически нивелируются спектром полимера, что можно объяснить преобладанием аморфной формы мезапама над кристаллической и общим снижением (до 17 % по массе) содержания ЛВ в анализируемом образце ТД с ПЭГ.

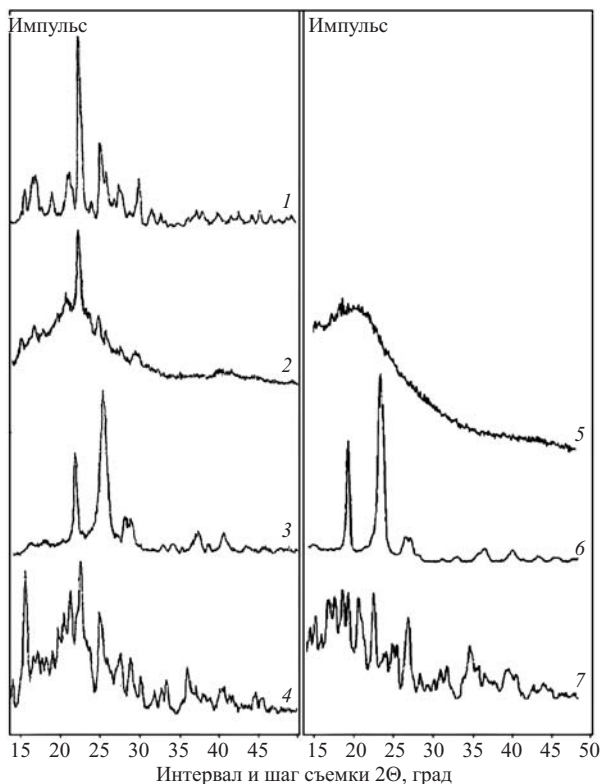


Рис. 3. Результаты рентгеноструктурного анализа образцов мезапама и его ТД: 1 — мезапам, 2 — ТД (мезапам – ПВП), 3 — ТД (мезапам — ПЭГ), 4 — ТД (мезапам — β-ЦД), 5 — ПВП, 6 — ПЭГ, 7 — β-ЦД.

Дифрактограмма ТД мезапама с β-ЦД представляет собой сумму спектров вещества и полимера.

На ИК-спектрах пропускания субстанции мезапама ТД с изучаемыми полимерами не выявлено четких признаков образования комплексов ЛВ — полимер по типу водородной связи, что подтверждает отсутствие химических взаимодействий между ними (рис. 4). Можно отметить сильное экранирующее действие полимеров, приводящее к общему снижению (вплоть до полного исчезновения) интенсивности полос поглощения, отвечающих различным группам атомов в молекуле ЛВ в составе ТД. Например, на ИК спектре ТД с ПЭГ значительно снижена (вплоть до полного исчез-

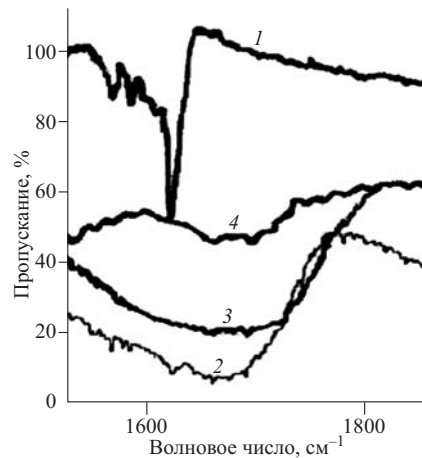


Рис. 4. Фрагмент ИК-спектров мезапама (1), ТД (мезапам — ПВП) (2), ПВП (3), вазелинового масла (4).

новения) интенсивность полос 1610, 1338, 1177, 1125, 1110 см^{-1} . На ИК-спектре ТД с ПВП (рис. 3) аналогичные изменения происходят с полосами 1611, 1299, 1258, 1177 см^{-1} . В случае ТД с β-ЦД методом ИК-спектроскопии никаких значимых физико-химических взаимодействий ЛВ и полимера не выявлено.

Наглядное представление о состоянии, в котором мезапам находится в ТД, позволяет получить микрокристаллоскопическое исследование образцов порошка ЛВ и его ТД (рис. 1). Полученные данные согласуются с результатами рентгеноструктурного анализа.

По результатам микрокристаллоскопического анализа можно сделать следующие выводы.

Мезапам до микронизации (рис. 1, а) — на светлом фоне поля видны светло-желтые, прозрачные кристаллы, не имеющие четкой геометрической формы (возможно ранее подвергались измельчению), с неровными краями и ровной поверхностью, встречаются глыбки. Средний размер частиц ЛВ и отклонение от него — $46,0 \pm 2,6$ мкм. Минимальный и максимальный размер частиц — 11,3 и 162,0 мкм соответственно.

Мезапам после микронизации (рис. 1, б) — картина по форме и цвету близка немикронизированному образцу ЛВ (рис. 1, а). Наблюдается значительно больше мелких, трудно измеряемых обломков ЛВ. Сред-

Изменение концентрации мезапама в растворах субстанций и твердых дисперсий во времени

Состав образца	Навеска, г	Концентрация мезапама ($\times 10^{-2}$ г/л)*							
		Время отбора пробы							
		5 мин	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин	40 мин	50 мин	60 мин
Мезапам	0,171	0,025	0,056	0,088	0,115	0,171	0,226	0,260	0,309
Мезапам микронизированный	0,171	0,315	0,532	0,694	0,769	0,836	0,872	0,908	0,910
ТД мезапам – ПЭГ (получена методом I)	0,171:0,855	0,676	1,116	1,162	1,185	1,209	1,221	1,213	1,194
ТД мезапам – ПЭГ (получена методом II)	0,171:0,855	0,765	0,807	0,808	0,810	0,7601	0,758	0,756	0,741
ТД мезапам – ПВП	0,171:0,342	2,453	2,724	2,738	2,752	2,588	2,556	2,524	2,518
ТД мезапам – β-ЦД	0,171:0,342	0,819	1,222	1,412	1,496	1,501	1,496	1,500	1,504

* Среднее значение 5 определений.

ний размер частиц ЛВ и отклонение от него — $34,4 \pm 1,6$ мкм. Минимальный и максимальный размер частиц — 11,1 и 87,7 мкм соответственно.

ТД с ПЭГ (при увеличении $\times 8$, рис. 1, е) — сквозь толщу полимера (нефокусируемая среда, схожая с рис. 1, к — ПЭГ после удаления этанола) можно увидеть мелкие окрашенные в бледно-желтый цвет прозрачные кристаллы, расположенные отдельно и скоплениями. При увеличении $\times 40$ (рис. 1, ж) видны продолговатые объекты, напоминающие по форме иглы, которые могут быть результатом перекристаллизации вещества (возможно изменение кристаллической структуры или получение аморфной формы). Средний размер частиц ЛВ и отклонение от него — $13,1 \pm 0,6$ мкм. Минимальный и максимальный размер частиц — 3,2 и 28,7 мкм соответственно. Возможно, часть ЛВ содержится в растворенном состоянии. ТД представляют собой комбинированную систему — твердый раствор ЛВ в полимере и мелкодисперсная, твердая (возможно аморфная) фракция ЛВ, образовавшаяся в результате перекристаллизации.

ТД с ПВП не содержит ранее отмеченных характерных частиц ЛВ. Выявлен ряд трудно измеряемых, нехарактерных, очень мелких, зернистых структур округлой формы с нечеткими краями (объект не поддается фокусировке), расположенных скоплениями, предположительно кристаллического характера, являющихся, по-видимому, полиморфными модификациями или продуктами взаимодействия ЛВ и ПВП (рис. 1, д). Микрорекристаллическая картина ТД с ПВП принципиально отличается от таковой для ЛВ и ПВП после удаления этанола (рис. 1, в, з, и).

ЛВ после удаления этанола (при увеличении $\times 8$ (рис. 1, в) — мелкие объекты, расположенные преимущественно скоплениями, при увеличении $\times 40$ (рис. 1, з) — удлиненные кристаллы иной формы, чем у исходной субстанции, возникшие, предположительно, вследствие перекристаллизации вещества. Указанные изменения свидетельствуют, что в ТД с ПВП значительно снижен размер частиц мезапама — образуется высокодисперсная твердая фаза кристаллического (и/или аморфного) характера и, возможно, твердый раствор ЛВ в полимере. Можно предположить образование объекта с индивидуальной кристаллической структурой или продукта химического взаимодействия (предположительно по типу водородной связи) мезапама с ПВП. Одним из факторов, способствующих снижению размера частиц ЛВ в ТД с ПВП, может

быть высокая вязкость ПВП, препятствующая росту частиц при перекристаллизации в процессе удаления общего растворителя на стадии изготовления ТД.

ПВП после удаления этанола (рис. 1, и) представляет прозрачную, бесцветную пленку без внутренней структуры, растрескивающуюся при высыхании в произвольных направлениях на фрагменты различного размера.

ТД с β -ЦД — механическая смесь измельченных частиц ЛВ и β -ЦД (рис. 1, з). Форма и размер кристаллов соизмеримы с измельченными ЛВ (рис. 1, б) и β -ЦД (рис. 1, л). Кристаллы бесформенные, большинство — ломаные. Средний размер частиц смеси и отклонение от него — $49,3 \pm 2,2$ мкм. Минимальный и максимальный размер частиц — 17,1 и 84,0 мкм соответственно.

Таким образом, полученные в работе результаты свидетельствуют о значительном увеличении растворимости в воде мезапама из ТД с ПЭГ, β -ЦД и особенно с ПВП по сравнению с его порошком. На основании результатов комплекса проведенных исследований можно предположить, что увеличение растворимости мезапама из ТД с ПВП связано с его супермикронизацией и, возможно, образованием комбинированной ТД, в которой ЛВ частично также содержится и в виде твердого раствора. Увеличение растворимости мезапама из ТД с β -ЦД, вероятно, связано с образованием комплекса-включения непосредственно в процессе растворения и снижения размера частиц ЛВ. В случае ТД с ПЭГ возможно также происходит микронизация и/или аморфизация ЛВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. А. Астахова, Н. Б. Демина, *Хим.-фарм. журн.*, **38**(2), 46 – 49 (2004).
2. Г. С. Бабакина, Г. П. Гайдукова, А. Е. Гуляев и др., *Хим.-фарм. журн.*, **25**(4), 62 – 65 (1991).
3. Г. В. Цагарейшвили, *Технологические аспекты повышения биологической доступности веществ из лекарственных средств*, Мецниереба, Тбилиси (1986).
4. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Ч. I, Медицина, Москва (1993).
5. И. И. Краснюк (мл.), В. А. Попков, В. Ю. Решетняк и др., *Рос. мед. журн.*, № 6, 34 – 37 (2005).
6. Ю. В. Сковпень, *Автореф. дис. канд. фарм. наук*, Москва (2002).
7. И. И. Краснюк, *Автореф. дис. канд. фарм. наук*, Москва (2003).

Поступила 01.10.09

THE INCREASING OF THE SOLUBILITY OF MEZAPAM BY FORMING SOLID DISPERSIONS

I. I. Krasnyuk, Jr., A. S. Lapshova, R. U. Khabriev, V. A. Popkov, V. Yu. Reshetnyak, S. O. Zvereva and O. I. Krasnyuk¹

Setchenov State Medical Academy, Moscow, Russia

The aim of the study is define the effect of solid dispersions (SD) on the solubility of mezapam. Mezapam and his SD with polyethyleneglycol-1500, polyvinylpyrrolidone-10000, β -cyclodextrin were studied. SD production increases solubility and the rate of mezapam solubility. Mezapam solubility from SD has increased 2 – 8 time. The rate of solubility from SD increases 2 – 4 times. Complex physical and chemical methods of study suggest that the improvement of mezapam release from SD takes place at the expense of crystallibility decrease and intermolecular complex formation.

Key words: solid dispersions, solubility, mezapam, polyethyleneglycol-1500, polyvinylpyrrolidone-10000, β -cyclodextrin.