

ОСОБЕННОСТИ РАСТВОРЕНИЯ В СИСТЕМЕ ПАРАЦЕТАМОЛ — КИСЛОТА АМИНОКАПРОНОВАЯ

Самарский государственный медицинский университет

С целью повышения биологической доступности плохо растворимых лекарственных веществ в 1961 г. Sekiguchi и Obi [1] впервые предложили метод введения лекарственных веществ в составе так называемых твердых дисперсий с физиологически инертными легко растворимыми носителями. Приготовленная особым способом смесь отличалась уменьшенным размером частиц, лучшей смачиваемостью, что привело к увеличению скорости растворения в желудочно-кишечном тракте, абсорбции и биологической доступности лекарства. В качестве инертных легко растворимых носителей использовались [2] как относительно простые вещества (мочевина, лактоза и др.), так и полимерные — поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, полиэтиленгликоли и др.

Представляется интересным применить в качестве солюбилизаторов в системах с трудно растворимыми объектами легко растворимые лекарственные вещества, как например, кислота аминокaproновая (ВФС 42-

2720-96), которая в используемых количествах биологически безвредна и биосовместима с тканями организма, а также не вызывает токсического действия. Система, составленная с применением такого вещества, обеспечивает проявление надлежащего фармакологического действия основного лекарственного средства. Другими требованиями к подбираемым компонентам являются: высокая растворимость в воде, возможность применения термических методов анализа (т.е. термическая устойчивость в исследуемом диапазоне температур), отличие спектральной характеристики наполнителя от УФ спектра основного вещества.

В настоящей работе приводятся результаты исследования фазовых равновесий в системе “парацетамол – кислота аминокaproновая”, в которой парацетамол (ФС 42-3292-96) характеризуется проблемной растворимостью. Исследовано взаимное влияние компонентов на растворимость и скорость высвобождения основного вещества для некоторых составов системы.

Экспериментальная часть

Фазовая диаграмма системы “парацетамол – кислота аминокaproновая” строилась по данным дифференциально-термического анализа (ДТА), полученным на установке термического анализа ДТАП-500 [3], в режиме нагревания (скорость нагрева 8 °С/мин). Бинарные смеси для экспериментального изучения формировались в полном диапазоне концентраций через 5 мол. %. Составы готовились путем перетирания в ступке расчетных количеств компонентов в присутствии небольшого количества спирта до его полного испарения.

Диаграмма состояния (рис. 1, а) характеризуется двумя ветвями кристаллизации (табл. 1), сходящимися в точке эвтектического равновесия с содержанием парацетамола 67 мол. % (70 % масс.) и 33 мол. % кислоты аминокaproновой (30 % масс.) с температурой плавления 157 °С.

В опытах *in vitro* проведено сравнительное определение скорости перехода в раствор парацетамола. Кинетические характеристики процесса высвобождения компонентов бинарной системы разных составов и чистой субстанции исследовались на приборе типа “вращающаяся корзинка” [4]. Исследуемые составы формировались в таблетки диаметром 12 мм прямым прессованием под давлением 200 кг/см² с содержанием 500 мг парацетамола в таблетке. В ходе эксперимента корзинка вращалась со скоростью 60 об/мин в среде растворителя, в качестве которого использовалась вода очищенная объемом 300 мл, термостатированная при 37 ± 1 °С. В пробах, отбираемых с интер-

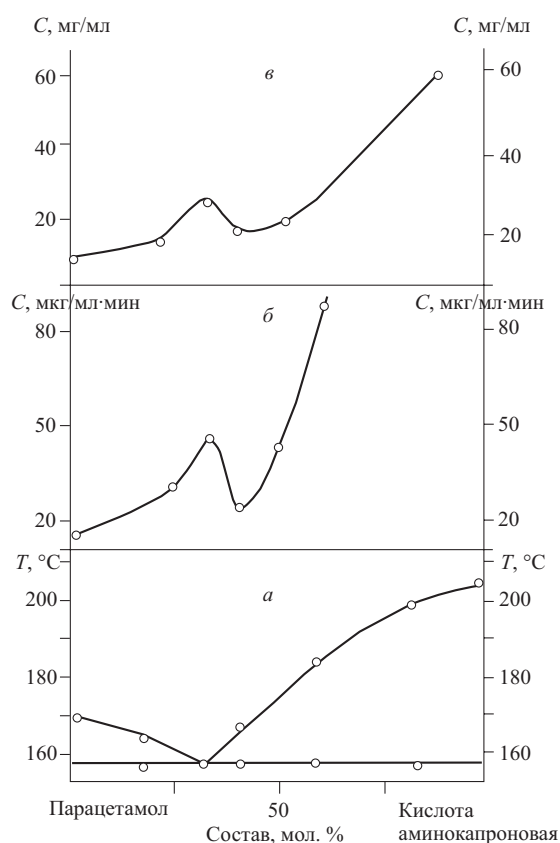


Рис. 1. Диаграмма плавкости (а), скорости растворения (б) и растворимости парацетамола (в) в системе “парацетамол – кислота аминокaproновая”. По оси абсцисс: состав, мол. %. По оси ординат: а — температура термоэффекта, °С; б — скорость растворения парацетамола, мкг/мл · мин; в — концентрация парацетамола, мг/мл

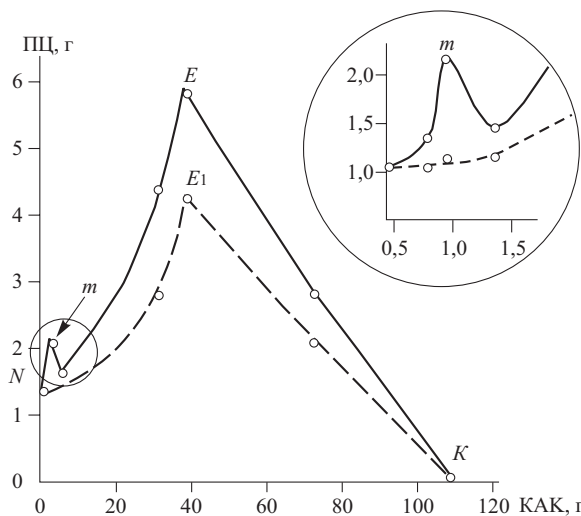


Рис. 2. Диаграмма тройной системы “парацетамол – кислота аминокaproновая – вода” по Схрейнемакерсу при 37 °С. (Сплошная линия — концентрация парацетамола (ПЦ) при растворении сухой смеси; прерывистая — то же при последовательном растворении ПЦ в растворах кислоты аминокaproновой (КАК). По оси абсцисс: концентрация КАК, в граммах на 100 г воды. По оси ординат — концентрация ПЦ, в граммах на 100 г воды.

валом через 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 и 60 мин, определяли концентрацию парацетамола спектрофотометрически по максимуму поглощения при длине волны 243 нм в кювете толщиной 10 мм. Раствор сравнения — вода. По линейным участкам кинетических кривых концентраций парацетамола для составов, с содержанием последнего 40, 50, 60, 67, 75 и 100 %, построена диаграмма “состав – скорость растворения” (рис. 1, б). Скорость высвобождения парацетамола из бинарных составов с аминокaproновой кислотой имеет тенденцию к резкому увеличению (примерно в 2 раза по сравнению с чистой субстанцией) в области эвтектики. Далее, при увеличении в составах аминокaproновой кислоты скорость снижается практически до исходной величины, а затем плавно повышается.

Растворимость определялась для образцов смесей посредством получения насыщенных растворов в воде при 37 ± 1 °С. Критерием достижения равновесия являлось постоянство концентрации в двух измерениях с 60-минутным интервалом после 24 ч выдерживания при постоянном перемешивании и наличие минимального избытка твердой фазы в растворяемой пробе. Результаты измерений концентрации парацетамола отражены на рис. 1, в. Растворимость парацетамола при увеличении доли аминокaproновой кислоты возрастает и имеет максимальную величину 5,9 г на 100 г воды при содержании в составе смеси 90 мол.% аминокaproновой кислоты. Особенностью кривой насыщения парацетамола является наличие небольшого максимума растворимости для эвтектического состава (2,25 г/100 г воды).

Следует акцентировать внимание на то обстоятельство, что повышение растворимости парацетамола происходит только при растворении хорошо гомогени-

Результаты ДТА системы “парацетамол – кислота аминокaproновая”

№ п/п	Состав, мол. %		Термоэффект, °С	
	Парацетамол	Кислота аминокaproновая	Первичный	Вторичный
1	100	-	171	-
2	80	20	158	162
3	70	30	157	160
4	67	33	157	157
5	65	35	157	157
6	63	37	157	157
7	60	40	157	162
8	50	50	158	174
9	40	60	157	187
10	20	80	158	196
11	0	100	208	-

зированного состава эвтектики, приготовленной по приведенной в работе методике. При растворении чистой субстанции парацетамола в аналогичном объеме раствора кислоты аминокaproновой с содержанием, равном содержанию ее в растворяемой навеске эвтектического состава, увеличения растворимости парацетамола для этого соотношения практически не наблюдается.

Для подтверждения полученного нами парадоксального результата существования при одинаковых условиях одних и тех же бинарных растворов с разной концентрацией насыщения по отношению к трудно растворимому веществу в зависимости от способа их приготовления, построены изотермы растворимости парацетамола в системе “парацетамол – кислота аминокaproновая – вода” при 37 °С. Для графического отображения равновесных кривых использовалась диаграмма Схрейнемакерса (рис. 2). Как показали исследования, кривая насыщенных растворов парацетамола, приготовленных по первому способу заканчивается в эвтонике (E), с содержанием парацетамола 5,9 г/100 г воды, и лежит выше равновесной кривой, построенной по второму способу, с эвтоникой (E₁), содержащей 4,1 г парацетамола на 100 г воды. Следует отметить, что в области эвтектического состава на первой кривой имеет место максимум (m), свидетельствующий о двукратном увеличении концентрации парацетамола по сравнению с таковой для субстанции, отсутствующей во втором случае.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 00-04-48-607а.

ЛИТЕРАТУРА

1. K. Sekiguchi and N. Obi, *Chem. Pharm. Bull.*, 9, 866 – 872 (1961).
2. А. И. Тенцова, А. Е. Добротворский, *Фармация*, XXX(2), 65 – 69 (1981).
3. А.с. № 1376019 (СССР).
4. *Государственная фармакопея СССР*, 11-е изд., Т. 2, Медицина, Москва (1989), сс. 159 – 160.

Поступила 23.07.02