

И. И. Краснюк (мл.)

## ВЛИЯНИЕ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ НА РАСТВОРИМОСТЬ АНТИБИОТИКОВ

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

Определено влияние твердых дисперсий (ТД) на растворимость антибиотиков. Были исследованы рифампицин, амоксициллина тригидрат и их ТД с полиэтиленгликолем-1500, поливинилпирролидоном-10000,  $\beta$ -циклодекстрином. Получение ТД повышает растворимость и скорость растворения антибиотиков. Растворимость рифампицина из ТД увеличилась в 2 – 2,7 раз. Скорость растворения из ТД повышается в 2 – 3 раза. Комплекс физико-химических методов исследования, проведенный ранее, позволяет предположить, что улучшение высвобождения антибиотиков из ТД происходит за счет снижения кристалличности и образования межмолекулярных комплексов.

**Ключевые слова:** твердые дисперсии, растворимость, антибиотик, рифампицин, амоксициллина тригидрат, полиэтиленгликоль-1500, поливинилпирролидон-1000,  $\beta$ -циклодекстрин.

Для практически нерастворимых в воде лекарственных веществ (ЛВ), скорость абсорбции часто определяется скоростью их растворения. Теоретически скорость растворения ЛВ может быть повышена уменьшением размера его частиц. Однако это не всегда ведет к увеличению скорости растворения и абсорбции ЛВ и может быть объяснено наличием процессов агломерации и агрегации, что связано с резким увеличением удельной поверхности частиц [1].

С целью повышения биологической доступности практически не растворимых в воде ЛВ и преодоления вышеперечисленных трудностей, связанных с использованием веществ сверхтонкого измельчения, целесообразно введение их в твердые дисперсии (ТД) [2].

ТД — это би- или многокомпонентные системы, состоящие из ЛВ и носителя, представляющие высокодиспергированную твердую фазу ЛВ или молекулярно-дисперстные твердые растворы с частичным образованием комплексов переменного состава с материалом носителя. В качестве носителя могут быть использованы различные полимеры [1, 3, 4].

Разработка ТД может быть связана с совершенствованием технологии лекарственных форм и получением лекарственных препаратов с оптимальной терапевтической активностью путем оптимизации высвобождения ЛВ за счет повышения растворимости и скорости растворения ЛВ (и как следствие снижения доз ЛВ и их побочных эффектов на организм) [2, 3].

Одной из трудностей, возникающих при разработке лекарственных препаратов с антибиотиками, является их малая растворимость в воде.

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о возможности повышения эффективности лечения путем введения в лекарственные формы антибиотиков в виде ТД с полимерными носителями [2].

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

Основная проблема эксперимента заключается в невозможности использования теста “растворение” согласно методике ОФС 42-0003-04 и связана с получением насыщенных растворов действующего вещества. Получен-

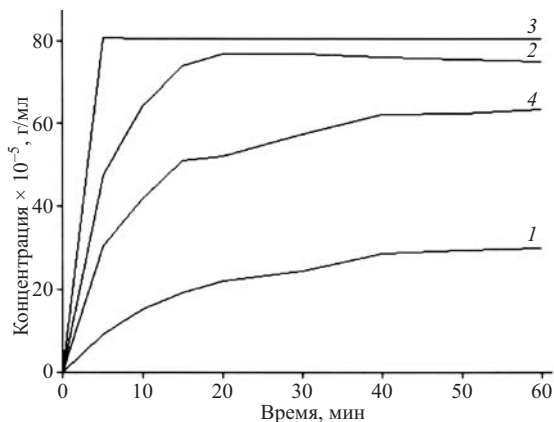
ные ТД могут представлять собой порошки или вязкие, липкие массы мягкой, воскообразной консистенции. Для изучения их растворимости и скорости растворения условия, описанные в ОФС 42-0003-04, не всегда приемлемы, и потому необходимо усовершенствование методических условий. Исследования динамики растворения, проведенные согласно ОФС 42-0003-04, показали, что предварительное изучение биодоступности ТД антибиотиков требует принципиальной модификации методики. В связи с этим была разработана модифицированная методика, и целью работы было изучение влияния ТД на растворимость и скорость растворения антибиотиков по модифицированной методике.

Для достижения поставленной цели ранее были проведены исследования по растворению на приборе типа “Вращающаяся корзинка”. Было проведено сравнительное изучение кривых растворения немикронизированных и микронизированных левомицетина, анестезина, стрептоцида, сульфадиметоксина, ацикловира, фурацилина и их ТД с ПЭГ и ПВП [2, 5]. Полученные результаты не противоречат результатам, полученным согласно модифицированной методике.

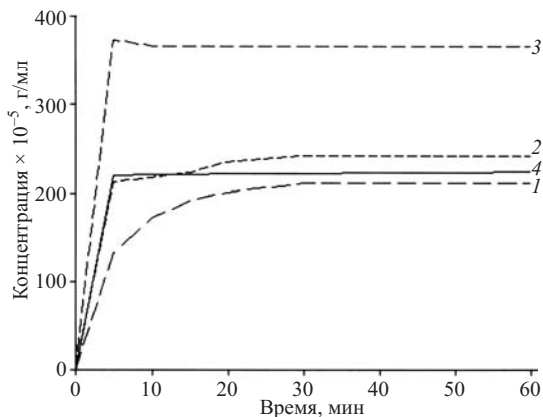
На основании литературных данных [1 – 5] и предварительно проведенных исследований было установлено оптимальное соотношение ЛВ — полимер (по массе). Для ТД рифампицина с ПЭГ — 1:5, с ПВП — 1:2, с  $\beta$ -ЦД — 1:2. Для ТД амоксициллина тригидрата с ПЭГ — 1:3, с ПВП — 1:2, с  $\beta$ -ЦД — 1:2.

### Экспериментальная часть

В работе были изучены следующие антибиотики: рифампицин, Polfa, Tarchominskie Zaklady Farmaceutyczne SA (Польша) и амоксициллина тригидрат, Acopharma (Египет), отвечающие требованиям НД. В качестве полимеров-носителей для изготовления ТД использовали полиэтиленгликоль (ПЭГ) с молекулярной массой 1500, MERCK (Германия), поливинилпирролидон (ПВП) с молекулярной массой 10000, SIGMA-ALDRICH, (США) и  $\beta$ -циклодекстрин ( $\beta$ -ЦД), SIGMA-ALDRICH (США).



**Рис. 1.** Изменение концентрации растворов рифампицина и его ТД во времени: 1 — Рифампицин; 2 — ТД (Рифампицин : ПЭГ); 3 — ТД (Рифампицин : ПВП); 4 — ТД (Рифампицин : бета-ЦД).



**Рис. 2.** Изменение концентрации растворов амоксициллина тригидрата и его ТД во времени: 1 — Амоксициллина тригидрат; 2 — ТД (Амоксициллина тригидрат: ПЭГ); 3 — ТД (Амоксициллина тригидрат: ПВП); 4 — ТД (Амоксициллина тригидрат: бета-ЦД).

### Технология приготовления твердых дисперсий

Технология изготовления ТД основана на физико-химических свойствах составляющих их ЛВ и полимер-носителей. Т.к. изучаемые антибиотики, ПВП и β-ЦД — термолabileльны, при измельчении ПЭГ и ПВП плавятся, меняют свою консистенцию, вследствие чего обрабатываемая масса становится трудно измельчаемой, образцы ТД с ПЭГ и ПВП готовили методом удаления растворителя, а ТД с β-ЦД — методом совместного измельчения на аналитической мельнице (Analytical mill) ИКА А 11basic при скорости помола 25000 оборотов в мин. Время измельчения образцов — 1 мин.

С учетом растворимости изучаемых ЛВ и полимеров в качестве общего растворителя при приготовлении ТД (рифампицин — ПЭГ) и (рифампицин — ПВП) использовался хлороформ. Для амоксициллина тригидрата аналогичные ТД готовились с использованием метанола. Рассчитанные количества ЛВ и полимера растворяли в хлороформе (или метаноле), затем растворитель выпаривали под вакуумом на водяной бане при температуре не более 40 °С.

Согласно разработанной модифицированной методике изучение растворимости и скорости растворения ЛВ и их ТД проводили при помощи “магнитной мешалки с подогревом”, оборудованной приспособлением для термостабилизации.

Спектрофотометрические исследования в УФ-области проводили на УФ-спектрофотометре Unico (Singl Beam Scanning UV/Visible Spectrophotometr) модель 2800. Использовали кварцевые кюветы с толщиной слоя 10,0 мм.

Для фильтрования отобранных проб использовали шприцевые насадки Minisart.

Полученные ТД с ПЭГ внешне представляют собой вязкие, липкие массы мягкой воскообразной консистенции, непрозрачные, белого цвета в случае амоксициллина, и красно-коричневого — в случае рифампицина. ТД с ПВП, липкие массы консистенции парафина, прозрачные, неокрашенные для амоксициллина, и прозрачные, красно-коричневого цвета — для рифампицина. ТД с β-ЦД — тонкодисперсные порошки белого цвета в случае амоксициллина, и розового — в случае рифампицина.

Изучение растворимости ЛВ проводили на кафедре общей химии стоматологического факультета ГОУ ВПО ММА им. И. М. Сеченова Росздрава.

Образцы ЛВ и ТД растворяли в 150 мл воды очищенной при перемешивании (скорость оборотов мешалки 200 об. в мин). Для исследования динамики 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. Пробу фильтровали, при необходимости развели водой очищенной до получения раствора необходимой концентрации, и измеряли оптическую плотность раствора в максимумах поглощения исследуемых веществ (рифампицин — 256 ± 2 нм, амоксициллина тригидрат — 229 ± 2 нм). В качестве раствора сравнения использовали воду очищенную (в случае субстанций ЛВ) или раствор носителя (ПЭГ, ПВП, β-ЦД) в соответствующую

### Изменение концентрации растворов ЛВ-субстанций и ТД во времени

Образец	Масса образца ЛВ — полимер, г	Среднее значение концентрации ЛВ в растворе образца (· 10 <sup>-5</sup> г/мл) от начала растворения (мин), число измерений равно 5							
		5 мин	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин	40 мин	50 мин	60 мин
Рифампицин	0,1	9,07	15,25	19,22	22,09	24,44	28,65	29,64	30,05
ТД (Рифампицин : ПЭГ)	0,2:1,0	47,5	64,07	73,85	76,89	76,83	76,06	75,44	74,82
ТД (Рифампицин : ПВП)	0,2:0,4	80,75	80,59	80,59	80,59	80,59	80,59	80,59	80,59
ТД (Рифампицин : β-ЦД)	0,2:0,4	30,68	41,91	51,01	51,95	57,24	61,93	62,14	63,43
Амоксициллин тригидрат	0,5	219,06	220,53	220,53	221,27	222,01	222,78	223,52	224,25
ТД (Амоксициллин : ПЭГ)	0,5:1,5	132,15	172,24	191,33	201,26	210,81	210,81	210,81	210,81
ТД (Амоксициллин : ПВП)	1,0:2,0	373,3	366,2	366,2	366,2	366,2	366,2	366,2	366,2
ТД (Амоксициллин : β-ЦД)	0,5:1,0	212,4	217,6	222,8	235,2	242,1	242,1	242,1	242,1

щей для данного момента времени концентрации (в случае ТД), с учетом разведения измеряемого образца.

Результаты эксперимента представлены в таблице. Относительная погрешность средних значений концентрации ЛВ, приведенных в таблице, колеблется в диапазоне от 4,33 до 5,92 %. На рис. 1 и 2 показано изменение во времени концентрации растворов рифампицина (рис. 1), амоксициллина (рис. 2) и их твердых дисперсий.

### Результаты и их обсуждение

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

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

Из данных таблицы видно, что растворимость ЛВ из ТД возросла в среднем от 1,5 до 2,7 раза.

Наиболее ярко повышение этого показателя выражено у ТД рифампицина. Растворимость рифампицина из ТД с ПЭГ увеличилась в 2,5 раза, из ТД с ПВП — в 2,7 раза, из ТД с  $\beta$ -ЦД — в 2,1 раза.

Менее выраженное влияние ТД оказывают на растворимость амоксициллина тригидрата. Его растворимость из ТД с ПВП увеличивается на 63,3 %, а растворимость из ТД с  $\beta$ -ЦД почти не изменилась (повышается в 1,08 раз). ТД с ПЭГ не повышает растворимость амоксициллина тригидрата. Предположительно в данном случае ПЭГ оказывает на антибиотик высаливающее действие. Концентрация насыщенного раствора ТД (амоксициллина тригидрат — ПЭГ) к моменту времени 60 мин не превышает  $210,81 \cdot 10^{-5}$  г/мл (в аналогичном случае для субстанции ЛВ концентрация —  $224,25 \cdot 10^{-5}$  г/мл).

Более значительное влияние получение ТД (ЛВ — полимер) оказывает на повышение скорости растворения ЛВ в воде.

При этом растворы ТД с ПВП и ПЭГ вышеописанных ЛВ в течение первых 5 мин оставались почти прозрачными (у субстанций в течение всего времени эксперимента — мутные с кристаллическим осадком).

Повышение скорости растворения обуславливает скачкообразный подъем концентрации ЛВ в первые 10 – 15 мин на кривых растворения ТД (рис. 1, 2).

Растворы твердых дисперсий рифампицина с ПВП, ПЭГ и  $\beta$ -ЦД к моменту времени 10 мин имеют концентрации соответственно:  $80,59 \cdot 10^{-5}$ ,  $64,07 \cdot 10^{-5}$  и  $41,91 \cdot 10^{-5}$  г/мл, в то время как раствор субстанции рифампицина —  $15,25 \cdot 10^{-5}$  г/мл, т.е. примерно в 3 раза меньше.

Концентрация раствора ТД амоксициллина тригидрата с ПВП, в первые 5 мин достигает величины  $373,3 \cdot 10^{-5}$  г/мл и превышает аналогичную по времени концентрацию раствора субстанции в 1,7 раза ( $219,06 \cdot 10^{-5}$  г/мл).

При этом отмечена незначительная рекристаллизация ЛВ из пересыщенных растворов ТД с ПВП. Дальнейший выход концентрации на “плато” связан с кристаллизацией ЛВ, визуально наблюдаемой как помутнение растворов и выпадение мелкокристаллического осадка.

Для раствора ТД рифампицина с ПВП концентрация, возросшая за первые 5 – 10 мин до  $80,75 \cdot 10^{-5}$ , позднее составила  $80,59 \cdot 10^{-5}$  г/мл (60 мин).

Для исследования ТД используют ряд физико-химических методов. Ранее изучалась возможность взаимодействия ЛВ с полимером в ТД [1 – 5]. Проведенный комплекс физико-химических методов исследования для аналогичных ТД пармидина, ортофена, бензонала, левомицетина, анестезина, стрептоцида, сульфадиметоксина, ацикловира, фурацилина, оксазепамы и бензобарбитала позволяет предположить, что улучшение высвобождения ЛВ из ТД происходит за счет снижения кристалличности и повышения аморфизации ЛВ, фиксированного взаимодействия с полимером по типу водородной связи с образованием межмолекулярных комплексов.

Таким образом, полученные в работе результаты свидетельствуют об увеличении растворимости и скорости растворения в воде рифампицина и амоксициллина тригидрата из ТД с ПЭГ, ПВП и  $\beta$ -ЦД. Для ТД с ПВП установлено образование пересыщенных растворов с последующей кристаллизацией ЛВ через 10 – 15 мин от начала растворения. Полученные данные могут быть использованы при разработке новых и совершенствовании имеющихся лекарственных форм с антибиотиками с применением их ТД в качестве эквивалента субстанций с улучшенными биофармацевтическими свойствами.

### ЛИТЕРАТУРА

1. В. А. Попков, В. Ю. Решетняк, Ю. В. Сковпень и др., *Фармация*, № 1, 17 – 21 (2004).
2. И. И. Краснюк, *Автореф. дис. канд. фарм. наук*, Москва (2003).
3. И. И. Краснюк (мл.), В. А. Попков, В. Ю. Решетняк и др., *Рос. мед. журн.*, № 6, 34 – 37 (2005).
4. В. А. Попков, В. Ю. Решетняк, И. И. Краснюк (мл.) и др., *Фармация*, № 3, 39 – 42 (2005).
5. Ю. В. Сковпень, *Автореф. дис. канд. фарм. наук*, Москва (2002).

Поступила 27.03.08

## EFFECT OF SOLID DISPERSIONS ON THE SOLUBILITY OF ANTIBIOTICS

I. I. Krasnyuk, Jr.

Sechenov Medical Academy, Moscow, Russia

The effect of solid dispersions (SDs) on the solubility of antibiotics has been determined. Rifampicin, amoxicillin trihydrate and their SDs with poly(ethylene glycol) (PEG-1500), poly(vinylpyrrolidone) (PVP-10000), and  $\beta$ -cyclodextrin were studied. It is established that the SD formation increases the solubility and the rate of solubility of these antibiotics. For rifampicin, the solubility from SD was increased 2 – 2.7 times and the rate of solubility was increased 2 – 3 times. The results of a complex study using physical and chemical methods suggest that the improved release of antibiotics from SDs takes place due to a decrease in the degree of crystallinity and due to the formation of intermolecular complexes.

**Key words:** solid dispersions, solubility, antibiotic, rifampicin, amoxicillin trihydrate, polyethyleneglycol-1500, polyvinylpyrrolidone-10000,  $\beta$ -cyclodextrin.