

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

## **ПОВЫШЕНИЕ РАСТВОРИМОСТИ АНГИОПРОТЕКТОРА МЕТОДОМ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ**

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

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

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

В 1973 г. в ВНИХФИ в лаборатории синтеза сердечно-сосудистых средств было получено производное пиридина, обладающее выраженными антибрадикалиновыми свойствами. По химической структуре полученное соединение представляет собой бис-N-метилкарбаминовый эфир 2,6-бис-оксиметилпиридина или 2,6-пиридинил-бис-(метил-N-метилкарбамат) (рис. 1).

Было доказано, что данное вещество уменьшает или полностью устраняет основные фармакологические эффекты кининов — нарушение микроциркуляции и сосудистой проницаемости, бронхоспазм, болевые реакции. Были созданы лекарственные формы: таблетки пармидина 0,25 (комбинат Акрихин), показанные для терапии атеросклероза, лечения и профилактики заболеваний сосудов мозга, сердца, конечностей, диабетической ретинопатии, и 5 % мазь пармидина (ВНИХФИ) для лечения воспалительных заболеваний кожи. Данные препараты обладают доказанной клинической эффективностью и нетоксичны [1].

Однако они обладают низкой биологической доступностью, так как пармидин очень мало растворим в воде, а скорость абсорбции часто определяется скоростью растворения лекарственного вещества (ЛВ) в биологических жидкостях [2 – 4].

Для повышения биодоступности ЛВ с низкой растворимостью в воде может быть использован прием введения их в твердые дисперсии. Твердые дисперсии (ТД) — это би- или многокомпонентные системы, состоящие из ЛВ и носителя, представляющие собой высокодиспергированную твердую фазу ЛВ или молекулярно-дисперсные твердые растворы с частичным образованием комплексов переменного состава с материалом носителя [4].

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

Подробное обоснование модификации методики и отклонения от условий, указанных для теста “растворение” (ОФС 42-0003-04), приведено в предыдущих работах [3, 4].

На основании литературных данных и предварительных проведенных исследований [3 – 5] установлено оптимальное соотношение пармидин — полимер (по массе): для ТД с полиэтиленгликолем — 1:5, с поливинилпирролидоном — 1:2, с  $\beta$ -циклодекстрином — 1:2.

### *Экспериментальная часть*

В данной работе был использован пармидин (Анжеро-Судженский химико-фармацевтический завод), отвечающий требованиям нормативной документации. 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),  $\beta$ -циклодекстрин ( $\beta$ -ЦД) SIGMA-ALDRICH (США).

### **Технология приготовления твердых дисперсий**

Выбор технологии изготовления ТД обосновывается на физико-химических свойствах ЛВ и полимеров-носителей. При измельчении ПЭГ и ПВП плавятся, меняют свою консистенцию, и обрабатываемая масса становится трудно измельчаемой, кроме того, ПВП термолабилен, т.е. метод плавления для приготовления ТД с ПВП использовать нерационально, поэтому образцы ТД с ПЭГ и ПВП готовили методом удаления растворителя. Компоненты растворяли в хлороформе, затем растворитель выпаривали под вакуумом на водяной бане при температуре не более 40 °С.

В связи с трудностью подбора общего растворителя для пармидина и  $\beta$ -ЦД и термолабильностью последнего, ТД с  $\beta$ -ЦД готовили методом совместного измельчения рассчитанных количеств пармидина и  $\beta$ -ЦД в аналитической мельнице (Analytical mill) ИКА А 11basic при скорости помола 25000 об/мин. Время измельчения образцов — 1 мин.

### **Технология приготовления физических смесей**

Физические смеси (ФС) пармидина и полимеров готовились совместным измельчением компонентов в аптечной ступке в течение 1 мин в той же самой пропорции, что и соответствующие им ТД.

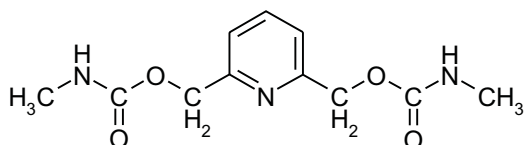


Рис. 1. Пармидин.

### Микронизация пармидина

Пармидин микронизировали в аналитической мельнице (Analytical mill) ИКА А 11basic при скорости помола 25000 об/мин. Время измельчения образцов — 1 мин.

Согласно разработанной модифицированной методике изучение растворимости и скорости растворения пармидина и его ТД проводили при помощи магнитной мешалки MSH basic (ИКА, Германия), оборудованной приспособлением для термостатирования.

Спектрофотометрические исследования в УФ-области проводили на УФ-спектрофотометре UNICO, модель 2800 из серии сканирующих спектрофотометров ЮНИКО 280X SpectroQuest (USA) и кварцевые кюветы с толщиной слоя 10,0 мм.

ТД пармидина с ПЭГ внешне представляет собой вязкую, липкую массу воскообразной консистенции, непрозрачную, белого цвета. ТД с ПВП — липкая, прозрачная масса твердой консистенции. ТД с  $\beta$ -ЦД — тонкодисперсный порошок белого цвета. ФС с ПЭГ представляет собой белый с серым оттенком порошок, склонный к слипанию. ФС с ПВП и  $\beta$ -ЦД — белые порошки.

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

Образцы пармидина, его ТД и ФС растворяли в 150 мл воды очищенной при перемешивании (скорость оборотов мешалки 200 об/мин). Температура опыта  $37 \pm 1$  °С. Для исследования кинетики 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 Mini-

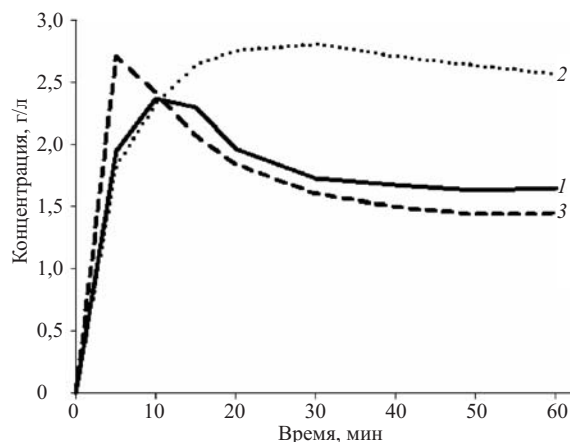


Рис. 2. Изменение концентрации растворов пармидина, его ТД и ФС с ПЭГ во времени: 1 — пармидин, 2 — ТД (пармидин — ПЭГ), 3 — ФС (пармидин — ПЭГ).

sart с размером пор 0,45 мкм. При необходимости перед измерением концентрации пробу развели водой очищенной.

Оптическую плотность раствора измеряли в максимуме поглощения исследуемого вещества (пармидин —  $263 \pm 2$  нм). В качестве раствора сравнения использовали воду очищенную (в случае субстанции пармидина) или раствор носителя (ПЭГ, ПВП,  $\beta$ -ЦД) в соответствующей для данного момента времени концентрации (в случае ТД), с учетом разведения измеряемого образца.

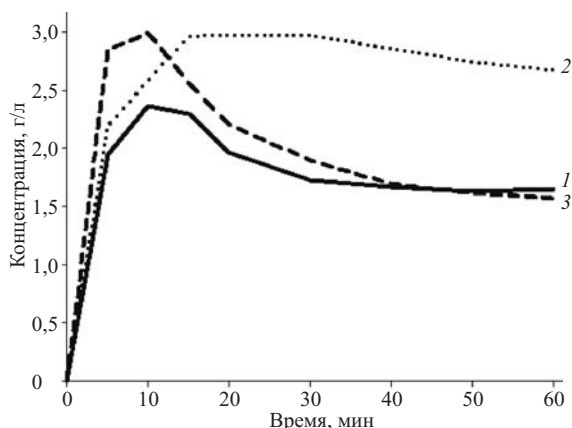
Результаты измерений концентрации пармидина в изучаемых растворах представлены в табл. 1 и на рис. 2 – 4. Относительная погрешность средних значений концентрации пармидина, приведенных в табл. 1, колеблется в диапазоне от 4,21 до 5,89 %.

### Рентгеноструктурный анализ

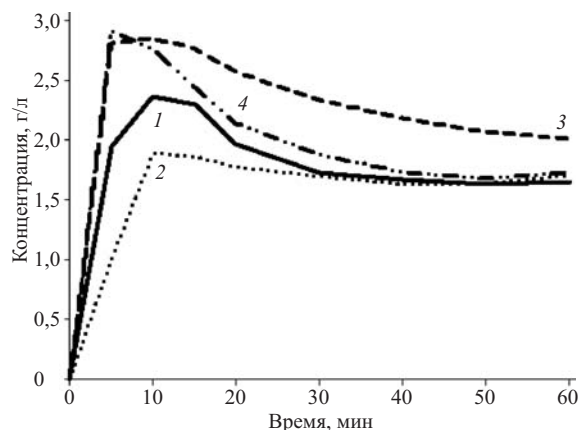
Рентгено-структурный анализ осуществлен в ФГУП “ВИАМ” (Всероссийский институт авиаматериалов), Москва. Исследования проводили на аппарате ДРОН-4 производства С.-Петербургского производственного объединения “Буревестник” (Россия) при следующих условиях: излучение  $\text{Cu } K_{\alpha}$ ; режим работы:  $U = 30$  кВ,  $I = 25$  мА; съемка без вращения; режим сканирования по программе EXPRESS: шаг 0,05 град/20; время набора импульсов — 5 с.; напол-

### Изменение концентрации растворов пармидина, его ТД и ФС во времени

Образец	Масса образца ЛВ: полимер, г	Среднее значение концентрации ЛВ в растворе образца(г/л) от начала растворения, число измерений равно 5							
		5 мин	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин	40 мин	50 мин	60 мин
Пармидин	0,5	1,945	2,367	2,292	1,959	1,725	1,670	1,630	1,648
Пармидин микронизированный	0,5	1,005	1,888	1,856	1,773	1,694	1,629	1,635	1,701
ТД (пармидин — ПЭГ)	0,5:2,5	1,821	2,329	2,639	2,754	2,805	2,706	2,613	2,564
ТД (пармидин — ПВП)	1,0:2,0	2,188	2,587	2,963	2,976	2,971	2,857	2,743	2,673
ТД (пармидин — $\beta$ -ЦД)	0,5:1,0	2,813	2,848	2,767	2,567	2,334	2,177	2,064	2,010
ФС (пармидин — ПЭГ)	0,5:2,5	2,706	2,409	2,065	1,835	1,601	1,496	1,441	1,447
ФС (пармидин — ПВП)	1,0:2,0	2,850	2,992	2,560	2,201	1,892	1,693	1,614	1,574
ФС (пармидин — $\beta$ -ЦД)	0,5:1,0	2,913	2,761	2,439	2,136	1,876	1,728	1,674	1,728



**Рис. 3.** Изменение концентрации растворов пармидина, его ТД и ФС с ПВП во времени: 1 — пармидин, 2 — ТД (пармидин — ПВП), 3 — ФС (пармидин — ПВП).



**Рис. 4.** Изменение концентрации растворов пармидина, его ТД и ФС с ЦД во времени: 1 — пармидин, 2 — пармидин микронизированный, 3 — ТД (пармидин —  $\beta$ -ЦД), 4 — ФС (пармидин —  $\beta$ -ЦД).

нитель при изготовлении образцов — приборное масло. Рентгенограммы образцов пармидина, его ТД и ФС представлены на рис. 5 и 6.

### ИК-спектроскопия

Исследования проводили на кафедре фармацевтической химии с курсом токсикологической химии фармацевтического факультета ГОУ ВПО ММА им. И. М. Сеченова Росздрава.

В работе использовали однолучевой интерференционный (с обратным преобразователем Фурье) ИК-спектрофотометр “Инфралом ФТ-02” (НПФ “Люмэкс”, Россия). Параметры записи спектров: циклическая запись с количеством сканов 20, разрешение  $1\text{ см}^{-1}$ , аподизация стандартная, диапазон от  $4000\text{ до }400\text{ см}^{-1}$ . Спектры образцов снимали в вазелиновом масле в дисках с калия бромидом относительно воздуха (фоновый спектр).

### Результаты и их обсуждение

Для доказательства ведущей роли процесса получения ТД в повышении растворимости и скорости растворения ЛВ в работе был проведен сравнительный анализ ТД и идентичных по составу ФС, а также микронизированного пармидина.

При сравнении характер высвобождения пармидина из ФС и ТД (табл. 1, рис. 2 – 4), можно сделать вывод, что ФС, как и ТД, увеличивают скорость растворения пармидина. При растворении ФС пармидина (для всех полимеров) в первые 5 – 10 мин наблюдается образование пересыщенного раствора ЛВ, и концентрация растворов ФС достигает максимальных значений. Однако далее концентрация пармидина понижается (вероятно, за счет процессов рекристаллизации) и к концу опыта (60 мин) достигает уровня концентрации, присущего насыщенному (60 мин) раствору субстанции пармидина.

Необходимо отметить тот факт, что при растворении немикронизированной субстанции пармидина в условиях опыта в первые 30 мин наблюдается аналогичная картина пересыщения и рекристаллизации ЛВ

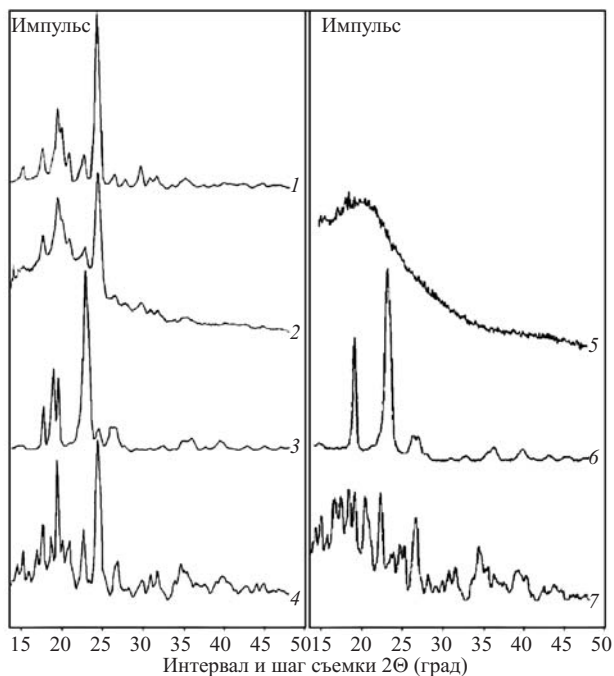
из пересыщенного раствора (рис. 2 – 4). Но в случае ФС эти процессы имеют более выраженный и сжатый по срокам характер. Так, концентрация растворов ФС с ПЭГ, ПВП и  $\beta$ -ЦД (рис. 2 – 4) за первые 5 мин достигает 2,706, 2,850 и 2,913 г/л соответственно, и далее резко снижается. В случае субстанции пармидина пересыщенный раствор образуется только к 10 – 15 мин, и его максимальная концентрация (2,367 – 2,292 г/л) ниже, чем у раствора ФС.

Установлено, что получение ТД в отличие от ФС почти во всех случаях повышает не только скорость растворения, но и растворимость пармидина (в сравнении с ЛВ-субстанцией и ФС).

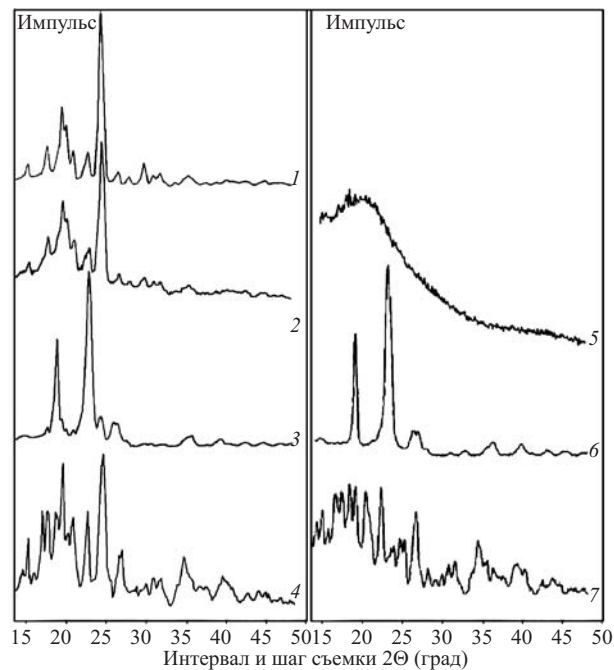
Повышение растворимости определялось как отношение концентрации насыщенного раствора, полученного при растворении ТД или ФС, к концентрации насыщенного раствора, полученного при растворении субстанции ЛВ в момент времени 60 мин от начала растворения.

Ход кривых растворения ТД с ПЭГ и ПВП (рис. 2, 3) свидетельствует о постепенном насыщении раствора пармидином. Пересыщенный раствор в случае ТД образуется к 20 – 30 мин. Концентрация растворов ТД достигает максимальных значений: 2,805 г/л (ТД с ПЭГ) и 2,976 г/л (ТД с ПВП) (в 1,6 раза выше, чем аналогичные по времени для субстанции) и далее незначительно снижается. К 40 – 50 мин от начала растворения концентрация растворов ТД с ПЭГ и ПВП стабилизируется, а кривые растворения ТД “выходят на плато”. В отличие от ФС, ТД с ПЭГ и ПВП в состоянии поддерживать достаточно высокий и стабильный уровень концентрации ЛВ в растворе. Получение ТД с  $\beta$ -ЦД не приводит к значительной стабилизации раствора полимером. Кривая растворения ТД с  $\beta$ -ЦД (рис. 4) во многом идентична ФС с  $\beta$ -ЦД.

Через 60 мин от начала растворения (к концу опыта) концентрация пармидина в растворе ТД с ПЭГ составила 2,564 г/л (в 1,56 раза выше, чем у субстанции (1,648 г/л) и в 1,77 раза выше, чем у ФС (1,447 г/л)), в ТД с ПВП — 2,673 г/л (в 1,62 раза выше, чем у суб-



**Рис. 5.** Результаты рентгеноструктурного анализа образцов пармидина и его ТД: 1 — пармидин немикронизированный, 2 — ТД (пармидин — ПВП), 3 — ТД (пармидин — ПЭГ), 4 — ТД (пармидин —  $\beta$ -ЦД), 5 — ПВП, 6 — ПЭГ, 7 —  $\beta$ -ЦД.



**Рис. 6.** Результаты рентгеноструктурного анализа образцов пармидина и его ФС: 1 — пармидин немикронизированный, 2 — ФС (пармидин — ПВП), 3 — ФС (пармидин — ПЭГ), 4 — ФС (пармидин —  $\beta$ -ЦД), 5 — ПВП, 6 — ПЭГ, 7 — ЦД.

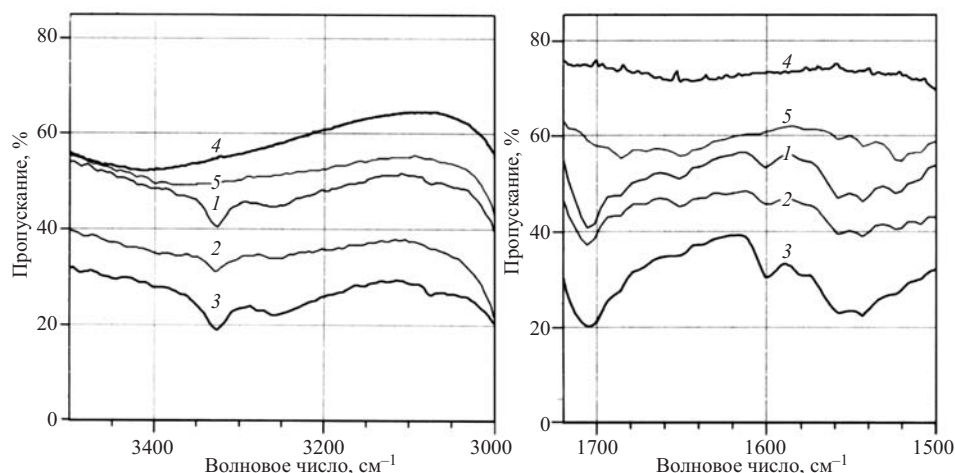
станции и в 1,70 раза выше, чем у ФС (1,574 г/л). ТД с  $\beta$ -ЦД практически не влияет на растворимость пармидина. К 60 мин концентрация раствора ТД с  $\beta$ -ЦД составляет 2,010 г/л (только в 1,2 раза выше, чем для субстанции и ФС).

Одной из основных задач исследования было выявление механизмов, лежащих в основе увеличения растворимости и скорости растворения пармидина из ФС и ТД.

Из полученных данных (табл. 1, рис. 4) видно, что микронизация пармидина не оказывает существенного влияния на скорость растворения и растворимость по сравнению с исходной субстанцией, ФС и ТД. Для микронизированного препарата наблюдается даже не-

которое снижение скорости растворения, из-за уплотнения мелкодисперсной массы, образования комочков и ухудшения смачиваемости порошка. Следовательно, на повышение растворимости пармидина из ТД влияют иные физико-химические процессы, чем процессы, обусловленные увеличением удельной поверхности ЛВ в процессе образования ТД.

По результатам рентгено-структурного анализа можно предположить, что при образовании ТД и ФС пармидин сохраняет кристаллическую структуру. На всех дифрактограммах образцов ТД и ФС присутствуют пики, характерные для кристаллического пармидина (рис. 5, 6).



**Рис. 7.** Фрагменты ИК-спектров пармидина, его ТД и ФС с ПЭГ: 1 — пармидин, 2 — ТД (пармидин — ПЭГ), 3 — ФС (пармидин — ПЭГ), 4 — ПЭГ, 5 — вазелиновое масло.



На ИК-спектрах пармидина, его ФС и ТД с изучаемыми полимерами не выявлено четких признаков образования комплексов ЛВ-полимер по типу водородной связи. На рис. 7 представлены фрагменты ИК-спектров пармидина, его ТД и ФС с ПЭГ в области амидной группы пармидина — наиболее вероятного участка образования водородной связи с изучаемыми полимерами [3, 4].

Таким образом, полученные в работе результаты свидетельствуют об увеличении растворимости и скорости растворения в воде пармидина из ТД с ПЭГ, ПВП, и в меньшей степени — с  $\beta$ -ЦД. Получение ТД, в отличие от ФС, носит принципиальный характер в повышении растворимости пармидина. Для ТД с ПЭГ и ПВП установлено образование пересыщенных растворов с дальнейшей стабилизацией концентрации на уровне, превышающем аналогичные по времени концентрации растворов субстанции и ФС. Исходя из данных рентгеноструктурного анализа и ИК-спектроскопии, можно предположить, что повышение скорости растворения и растворимости пармидина из ФС и ТД

происходит за счет солюбилизирующего действия полимера. При образовании ТД, в отличие от ФС, создаются предпосылки физической сорбции пармидина на полимере и улучшается физический контакт ЛВ с полимером. При растворении ТД пармидин, по-видимому, может переходить в раствор в коллоиднодисперсном состоянии, что интенсифицирует процесс солюбилизации, повышает не только скорость растворения, но и растворимость ЛВ в воде.

## ЛИТЕРАТУРА

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, РИА “Новая волна”, Москва (2007), сс. 457 – 458.
2. В. А. Попков, В. Ю. Решетняк, И. И. Краснюк (мл.) и др., *Фармация*, № 3, 39 – 42 (2005).
3. Ю. В. Сковпень, *Автореф. дис. канд. фарм. наук*, Москва (2002).
4. И. И. Краснюк, *Автореф. дис. канд. фарм. наук*, Москва (2003).
5. И. И. Краснюк (мл.), В. А. Попков, В. Ю. Решетняк и др., *Рос. мед. журн.*, № 6, 34 – 37 (2005).

Поступила 29.09.08

## INCREASING THE SOLUBILITY OF ANGIOPROTECTOR BY THE METHOD OF SOLID DISPERSIONS

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

Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russia

The effect of solid dispersions (SDs) on the solubility of parmidin has been studied by comparing the solubility of parmidin, its SDs, and physical mixtures with polyethyleneglycol-1500, polyvinylpyrrolidone-10000, and  $\beta$ -cyclodextrin. It is established that the formation of SDs increases the solubility and the dissolution rate of parmidin. Data obtained using a complex of physical and chemical methods suggest that improvement of the drug release from SDs is due to the solubilization and the formation of a colloidal-dispersion state of the given substance.

**Key words:** Solubility, parmidin, solid dispersions, polyethyleneglycol-1500, polyvinylpyrrolidone-10000,  $\beta$ -cyclodextrin