

ИССЛЕДОВАНИЕ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ ИБУПРОФЕНА С ТРИСАМИНОМ В КАЧЕСТВЕ ГИДРОФИЛЬНОГО НОСИТЕЛЯ

М. Л. Ткаченко, Л. Е. Жнякина, Ю. В. Мощенский*, С. Г. Смелова

Самарский государственный медицинский университет,

** Самарский государственный технический университет*

Изучены фазовые равновесия некоторых составов твердой первичной конденсированной системы ибупрофена с трисамином, а также вторичной системы образованного соединения (ибутрис) с одним из исходных веществ — трисамином. По данным дифференциальной сканирующей калориметрии и визуально-политермического анализа построена фазовая диаграмма состояния. По типу физико-химического взаимодействия данная система относится к простым эвтектикам, которая реализуется при соотношении ибутрис : трисамин — 53 : 47% по массе с температурой плавления 134 °С. В пересчете на ибупрофен указанный состав содержит 33.4 % последнего по массе. Показано, что для эвтектического состава системы «ибутрис — трисамин» характерна экстремальная растворимость (более чем в 200 раз) и скорость растворения (примерно в 8 раз) ибупрофена, сравнимая с аналогичными свойствами его чистой субстанции.

ВВЕДЕНИЕ

Ибупрофен является современным эффективным нестероидным противовоспалительным средством, применяемым для лечения ревматических заболеваний, невралгий, миалгий и т.д. Ибупрофен относится к соединениям, практически нерастворимым в воде [1], что создает определенные проблемы в обеспечении биодоступности, в частности, в скорости достижения терапевтической концентрации в крови.

В последнее время в плане повышения биодоступности труднорастворимых лекарственных веществ (ЛВ) все больше привлекают внимание твердые дисперсные системы в качестве возможной формообразующей основы для разработки новых рациональных лекарственных форм. Твердые дисперсии (ТД) — это би- или многокомпонентные системы, состоящие из ЛВ и носителя, представляющие собой высокодиспергированную твердую фазу ЛВ или твердые растворы с частичным образованием комплексов переменного состава с материалом носителя. В качестве носителей для их получения применяются растворимые полимерные матрицы на основе поливинилпирролидона, полиэтиленгликолей, метилцеллюлозы и др., а также относительно простые вещества, например, мочевины, лактозы. В сложных твердых формах ЛВ также могут взаимодействовать между собой, с образованием физико-химических систем определенного вида. Как известно [2] ТД могут

быть различные по типу: твердые молекулярные растворы, стеклообразные растворы, аморфные суспензии лекарственного вещества в кристаллическом носителе, связанные или комплексные молекулярные растворы, простые эвтектические смеси и любые комбинации перечисленных групп.

Ранее было показано [3, 4], что если компоненты лекарственной системы находятся в эвтектическом соотношении, то происходит существенное изменение растворимости трудно растворимого активного составляющего по сравнению с аналогичными свойствами его исходной субстанции.

В настоящей работе проводится анализ взаимосвязи фазовой диаграммы состояния со скоростью растворения ибупрофена и его растворимостью из твердых дисперсий с гидрофильным компонентом, в качестве которого использован трисамин.

Трисамин — 2-Амино-2-(гидроксиметил)-1,3-пропандиол, применяется в качестве средства для внутривенного введения в 3,66 % растворах с целью коррекции кислотно-щелочного состава крови при ацидозах различной этиологии. При приеме внутрь в сопоставимых количествах он вызывает действие, аналогичное соевым слабительным [5, 6]. Указанное вещество обладает общей невысокой физиологической активностью и весьма низкой токсичностью, что дает основание считать его биосовместимым и безопасным при возможном использовании в композиции с ибупрофеном. Выбор указанного вещества в качестве составляющего бинарной системы обусловлен, прежде всего,

© Ткаченко М. Л., Жнякина Л. Е., Мощенский Ю. В., Смелова С. Г., 2007

его высокой растворимостью в воде, термической устойчивостью в исследуемом диапазоне температур, а также прозрачностью в УФ диапазоне длин волн, используемом для анализа ибупрофена. Кроме этого, обладая основными свойствами, трисамин способен давать соль с ибупрофеном, представляющим собой органическую кислоту, что позволяло надеяться на получение водорастворимых композиций последнего. Обсуждаемая в настоящей работе композиция ибупрофена с трисамином защищена авторскими правами [7].

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Калориметрические исследования проводили на отечественной установке — дифференциальном сканирующем калориметре ДСК-500 [8] с выводом результатов исследования на дисплей. Установка обеспечена пакетом прикладных программ для автоматической обработки результатов эксперимента [9]. Термическое исследование двойной системы проводилось в дифференциальном режиме нагревания в интервале температур от 20 до 250 °С. Запись термограмм предусмотрена как в простом, так и в дифференциальном режимах. Составы для термоаналитических исследований готовили во всем диапазоне соотношений через 5 массовых процентов путем растирания в ступке рассчитанных масс исходных веществ с добавлением небольшого количества спирта до его испарения с последующим высушиванием составов в сушильном шкафу при 105 °С для полного удаления остатков растворителя.

Другими способами приготовления исследуемых составов были совместная кристаллизация в процессе испарения растворителя из раствора рассчитанных количеств исходных веществ при нагревании под уменьшенным давлением или путем нагревания смеси веществ в тигле до 135 ± 2 °С и последующего растирания в порошок охлажденного плава. Идентичность образцов одинакового состава, полученных разными способами, доказывалась данными тонкослойной хроматографии и по результатам дифференциальной сканирующей калориметрии.

Для калибровки прибора ДСК-500 использовали высокочистый стандартный образец индия (температура плавления 156.6 °С), а также рабочие стандартные образцы бензойной (122 °С), салициловой (158 °С) кислот и фенацетина (135 °С). Масса навески опытных образцов составляла 10—20 мг. Пробы образцов помещались в плоские алюминиевые контейнеры с крышкой, которые

завальцовывались на специальном микропрессе. Эталонном служил такой же завальцованный алюминиевый контейнер с навеской оксида алюминия, равной по массе исследуемому образцу. Нагревание проводили в атмосферных условиях.

По кривым нагревания строили диаграммы состояния исследуемой системы. Для этого на график «состав — температура» наносили точки всех отмеченных на кривых нагревания изломов (при простой записи термограммы) или точки начала отклонений кривой (при дифференциальной записи) на перпендикуляры к барицентрической оси составов и затем соединяли их общей кривой.

Для уточнения точек ликвидуса и солидуса диаграммы использовались результаты визуальнополитермического анализа (ВПА) для аналогичных составов. Температура термоэффекта в этом случае определялась визуально в моменте начала плавления и в точке исчезновения последних кристаллов, что характеризовалось наступлением прозрачности плава. Измерения проводили в стандартном приборе для определения температуры плавления типа ПТП [10] в микро тиглях из прозрачного тонкостенного кварца цилиндрической формы. Размеры тигля подбирали эмпирическим путем с таким расчетом, чтобы ртутный шарик используемого для измерения термометра был полностью погруженным в тигель с превышением краев тигля на 3—5 мм выше верхнего уровня ртутного шарика. Зазор между стенками тигля и погруженным в него ртутным шариком термометра не превышал одного миллиметра.

Исследуемый порошкообразный состав массой около 80—100 мг помещали в тигель и вращательными движениями погружали в него ртутный шарик термометра, уплотняя и равномерно распределяя массу образца в промежутке между стенками тигля и термометром. После этого тигель закрепляли на термометре тонкой проволокой и погружали термометр со снаряженным образцом в двустенную колбу прибора ПТП. Нагревание осуществляли в строго регламентированном режиме, используя для этого электроплитку, снабженную лабораторным автотрансформатором, ось подвижного контакта которого была соединена через посредство понижающего механического редуктора с синхронным электродвигателем. Подъем температуры был обеспечен во всех сходных экспериментах со скоростью 4 °С в минуту. Полученные результаты ВПА хорошо согласовались с экспериментальными данными ДСК.

Изучение растворимости ибупрофена из приготовленных бинарных образцов с трисамином проводили на установке, описанной в работе [11], в изотермическом режиме при 37 ± 1 °С. Поскольку, как ожидалось, трисамин будет оказывать влияние на растворимость ибупрофена, критерием достижения равновесия являлось наличие минимального избытка твердой фазы в сосуде с растворяемой пробой с тем, чтобы обеспечить как можно большее соответствие соотношения компонентов в растворе составу сухой смеси. При постоянном перемешивании растворяемой среды равновесие гарантированно достигалось через 3 часа, критерием чего было постоянство концентрации ибупрофена в двух последних измерениях в 30-минутном интервале.

Концентрацию ибупрофена определяли спектрофотометрически по максимуму светопоглощения при длине волны 222 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Раствор сравнения — вода.

Кинетические характеристики процесса высвобождения ибупрофена из бинарной системы разных составов и чистой субстанции исследовались в опытах *in vitro* на приборе типа «вращающаяся корзинка» [12] из порошкообразных образцов, предварительно спрессованных в таблетки диаметром 12 мм под давлением 200 кг/см² прямым пресованием. Таблетки могли быть разными по массе, но одинаковыми по содержанию ибупрофена, которое лимитировалось 200 мг последнего.

Определение скоростей высвобождения ибупрофена из образцов индивидуальной субстанции и бинарных смесей, а также из таблеток некоторых образцов продажных препаратов, содержащих ибупрофен, проводили в 6 повторностях для каждого объекта. В ходе эксперимента корзинка вращалась со скоростью 60 об./мин. в среде растворителя, взятого в объеме 300 мл и термостатированного при 37 ± 1 °С. В качестве растворителя использовалась вода очищенная, — в одной серии экспериментов и 0,1 М раствор соляной кислоты — в другой. В пробах объемом по 1 мл, отбираемых с интервалом через 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 30, 40 и 50 минут, после соответствующего разведения определяли концентрацию ибупрофена как указано выше. Раствор сравнения — вода или 0,1 М раствор соляной кислоты соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как было отмечено выше, трисамин, обладая основными свойствами, способен давать соль с ибупрофеном. По этой причине исследуемая кон-

денсированная физико-химическая система «трисамин — ибупрофен» может быть отнесена к системам с образующимся соединением, диаграмма состояния которых обычно представляют собой комплекс как минимум двух простых диаграмм каждого из исходных веществ и нового образовавшегося соединения. В обсуждаемом случае образующееся соединение ибупрофена и трисамина (условно «Ибутрис») в свою очередь способно к определенному виду физико-химического взаимодействия как с трисамином, так и с ибупрофеном, что может быть описано соответствующими фазовыми диаграммами состояния. Поскольку изначально нами была поставлена задача получения водорастворимых композитов ибупрофена, система «ибутрис — ибупрофен» в этом отношении для нас не представляла особого интереса и поэтому в данном сообщении не обсуждается. В то же время физико-химическая система с участием образовавшейся соли и таким гидрофильным компонентом, каким является трисамин, безусловно, может представлять интерес в качестве формообразующей основы для получения водорастворимых препаратов ибупрофена.

На рис. 1 приведена термограмма ДСК бинарной смеси ибупрофен — трисамин в мольном соотношении 1 : 1. Площадь каждого из пиков рассчитана в Джоулях на грамм. На выносках указаны дифференциальные температуры, и температуры в градусах Цельсия начала каждого из термоэффектов.

Как видно из приведенной термограммы, при 76 °С проявляется эндотермический максимум плавления ибупрофена, резко переходящий в экзотермический вследствие протекающей с этого момента химической реакции солеобразования ибупрофена с трисамином, которая сопровождается выделением тепла. Предусмотренное программой DSC Tool [9] вычисление частичных площадей пика (более интенсивная штриховка) позволяет получить информацию об энергетике этого химического процесса (61,3 Дж/г).

Далее наблюдаемый эндотермический максимум с началом при 131,5 °С отвечает энантиотропному переходу трисамина, обычно проявляющемуся весьма интенсивно, а в данном случае — очень умеренно, очевидно вследствие наличия небольшого количества вещества трисамин в образце как остатка не до конца прошедшей реакции. Интенсивный максимум при 151,3 °С (теплота плавления 128,7 Дж/г) является индивидуальными характеристиками образовавшейся соли ибупрофена и

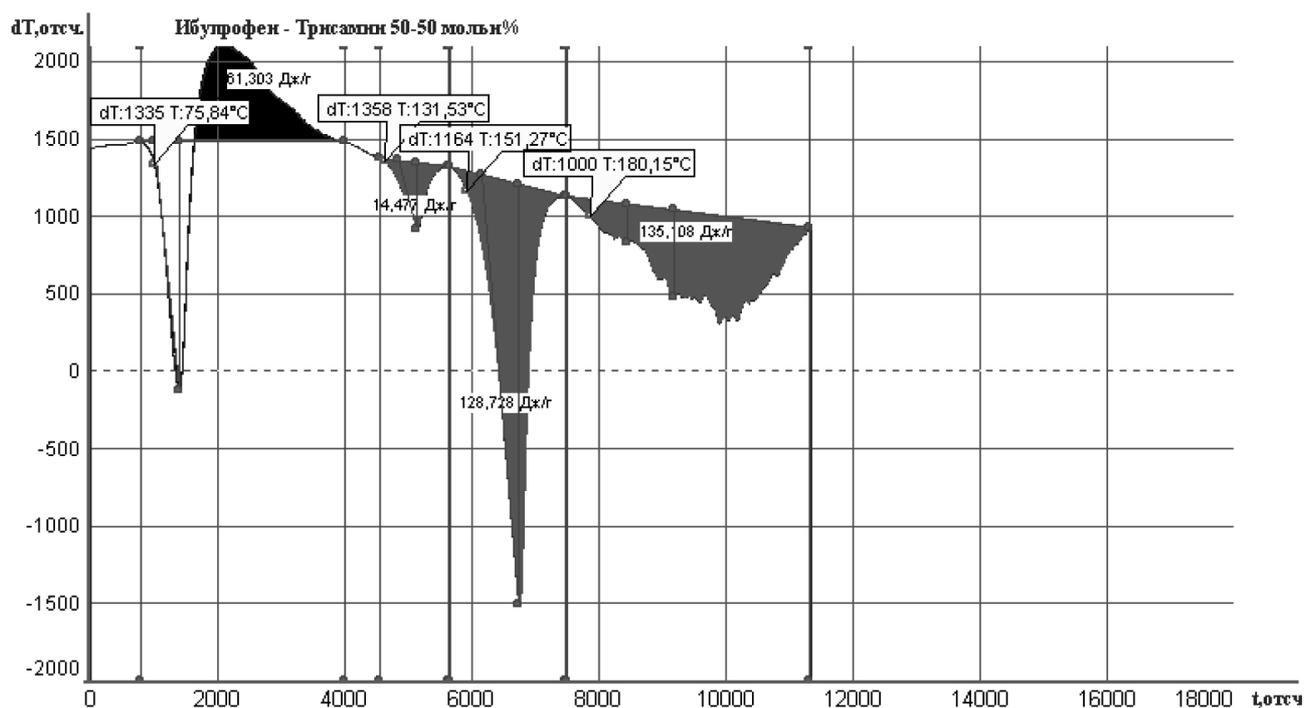


Рис. 1. ДСК-термограмма системы «Ибупрофен-Трисамин» 50 : 50 мол %; масса образца 18,4 мг; скорость сканирования 8 градусов в минуту

трисамина, названной нами «ибутрисом», и, наконец, размытый пик начиная от 180 и, примерно, до 240 °С, соответствует процессу разложения образовавшегося вещества.

Как и следовало ожидать, термограмма образца такого же состава, но предварительно проплавленного в тигле путем нагревания его до 150 ± 2 °С, последующего охлаждения до нормальной температуры и растирания полученного сплава в порошок, не содержит никакого возмущения дифференциальной кривой на участке от начала нагревания (25 °С) и вплоть до 130 °С. Лишь после этого она практически ничем не отличается от изображенной на рисунке. Точно такую же термограмму имеет образец, полученный по способу совместной кристаллизации из раствора такого же состава путем испарения досуха воды при нагревании под уменьшенным давлением.

По экспериментальным данным термоаналитической калориметрии (табл. 1) была построена фазовая диаграмма состояния вторичной системы «трисамин — ибутрис», представленная на рис. 2.

Как следует из приведенной диаграммы, данная вторичная конденсированная система по типу физико-химического взаимодействия относится к простым эвтектикам, один из компонентов которой,

в частности трисамин, подвергается обратимому полиморфному превращению.

Особенностью данной системы является то, что трисамин обладает аномально высоким значением величины теплоты энантиотропного перехода (311.7 Дж/г) при относительно низкой величине теплоты плавления этого вещества (всего 28.02 Дж/г). Из приведенной термограммы трисамина (рис. 3) видно, что эндотермический сигнал энантиотропного перехода по интенсивности более чем на порядок превосходит сигнал плавления этого вещества, о чем свидетельствуют соответствующие величины ΔH .

Отмеченная особенность при исследовании указанной бинарной системы выразилась в том, что относительно слабые термоэффекты так называемого вторично кристаллизующегося компонента на термограммах доэвтектических составов (левая часть диаграммы от эвтектической точки) перекрывались мощным не смещающимся термоэффектом полиморфного перехода трисамина. Более того, температура начала этого перехода лежит несколько ниже температуры эвтектики, характерной для данной системы, что так же не позволяло наблюдать в виде отдельных сигналов и эти термоэффекты вследствие их перекрывания.

Таблица 1

Результаты ДСК и ВПА системы «Трисамин — Ибутрис»

| № п/п | Состав, % масс. | | Термоэффект, °С | |
|-------|-----------------|---------|-----------------|-----------|
| | Трисамин | Ибутрис | Первичный | Вторичный |
| 1 | — | 100 | 153 | — |
| 2 | 20 | 80 | 134 | 150 |
| 3 | 30 | 70 | 135 | 148 |
| 4 | 35 | 65 | 134 | 145 |
| 5 | 40 | 60 | 134 | 141 |
| 6 | 43 | 57 | 134 | 138 |
| 7 | 45 | 55 | 133 | 136 |
| 8 | 47 | 53 | 134 | 134 |
| 9 | 50 | 50 | 134 | 136 |
| 10 | 60 | 40 | 134 | 145 |
| 11 | 70 | 30 | 133 | 149 |
| 12 | 80 | 20 | 134 | 153 |
| 13 | 90 | 10 | 135 | 159 |
| 14 | 100 | — | — | 165 |

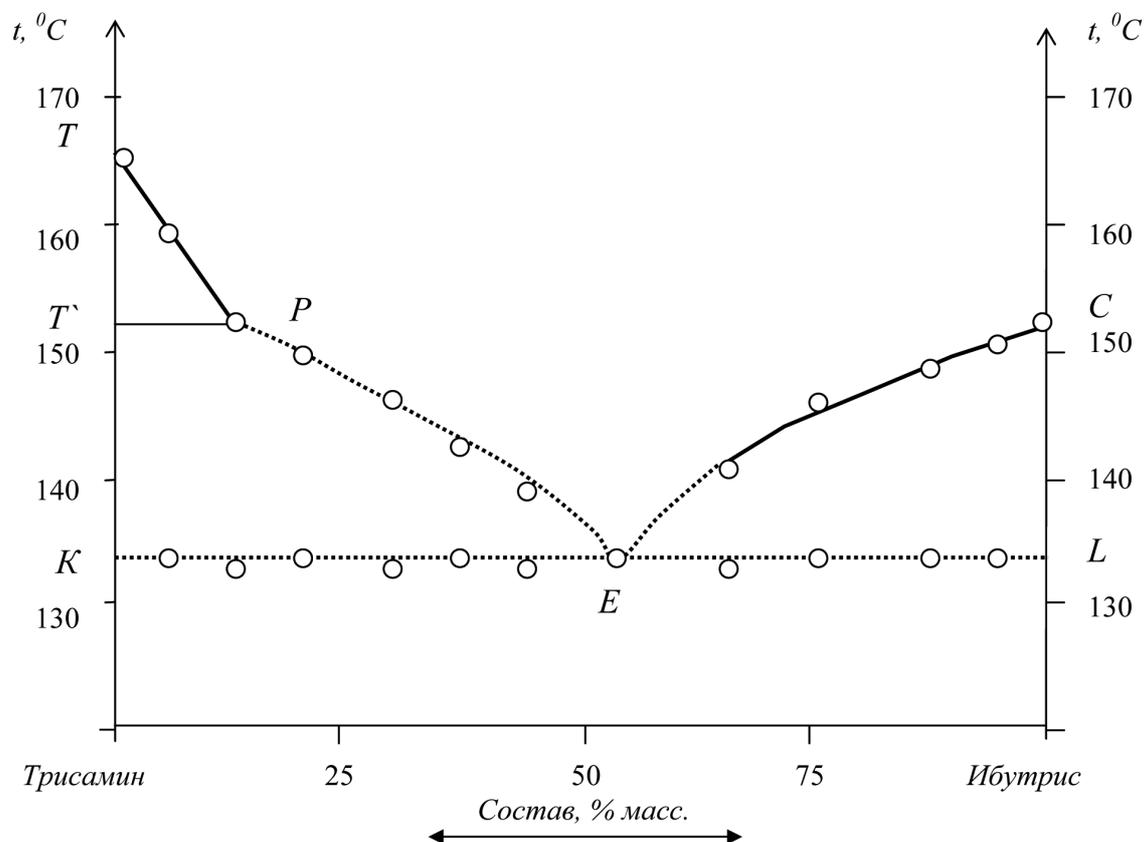


Рис. 2. Фазовая диаграмма состояния вторичной системы «Трисамин — Ибутрис»

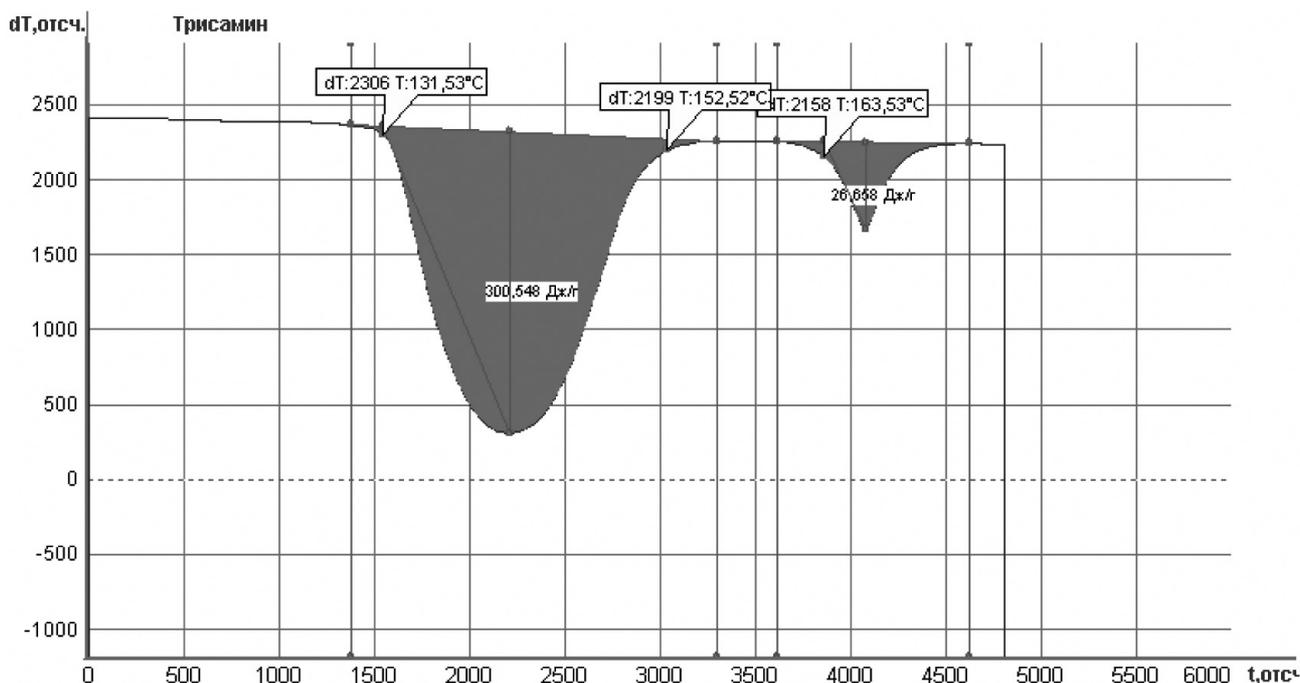


Рис. 3. ДСК-термограмма трисамина; навеска образца — 10 мг; скорость сканирования — 8 градусов в минуту

По указанной причине средствами ДСК проследить всю линию ликвидуса отмеченной выше части диаграммы, а также линию солидуса конденсированной системы не представлялось возможным.

В данном случае единственно приемлемым для наблюдения за некоторыми фазовыми переходами оказался метод так называемого визуально-политермического анализа, широко использовавшимся еще акад. Н.С. Курнаковым — основателем термоанализа. На рис. 2 пунктирная часть линии ликвидуса *TRPC* и линия точек плавления эвтектики *KEL* исследованных составов были построены именно при помощи указанного метода по температурным точкам момента начала плавления (солидус) и наступления полного просветления расплавов (ликвидус), связанного с исчезновением последних кристаллов соответствующих составов.

Таким образом установлено, что для исследуемой вторичной системы конгруэнтно плавящегося соединения ибупрофена с трисамином (при температуре его плавления — 153 °С) эвтектика реализуется при соотношении ибутрис : трисамин — 53 : 47 % по массе с температурой плавления 134 °С. Данный состав в пересчете на ибупрофен содержит 33.4 % последнего. Эта система характеризуется способностью к образованию растворов только в жидком (расплавленном) состоянии и, скорее всего, не образует твердых растворов.

Дополнительно к указанному необходимо особо отметить фигуративную точку *P* на доэвтектической линии ликвидуса, являющуюся центром излома указанной линии поскольку эта точка является перитектической (переход α - β форм трисамина), а прямая *TP*, параллельная оси состава, отделяет область диаграммы, лежащую выше нее, как условно неинвариантную.

Как было отмечено выше, основным недостатком применяющихся в настоящее время препаратов на основе ибупрофена является чрезвычайно низкая растворимость последнего в воде (около 50 мкг в одном миллилитре при 37 °С). Продукт, получаемый согласно описанным выше способам и отвечающий эвтектическому составу соединения «ибутрис» с трисамином, обладает растворимостью в пересчете на ибупрофен до 1.20 г на 100 г воды при 37 °С, что более чем в 200 раз выше растворимости ибупрофена из чистой субстанции в аналогичных условиях.

Результаты исследования кинетических параметров растворения представлены в таблице 2 и на рисунке 4. В качестве кинетической характеристики растворимости использовались абсолютные усредненные значения, выраженные в мкг/мл · мин, определяемых на относительно прямолинейных участках кинетических кривых до выхода на «плато».

Кинетика выхода ибупрофена из образцов таблеток чистой субстанции, как для воды, так и для

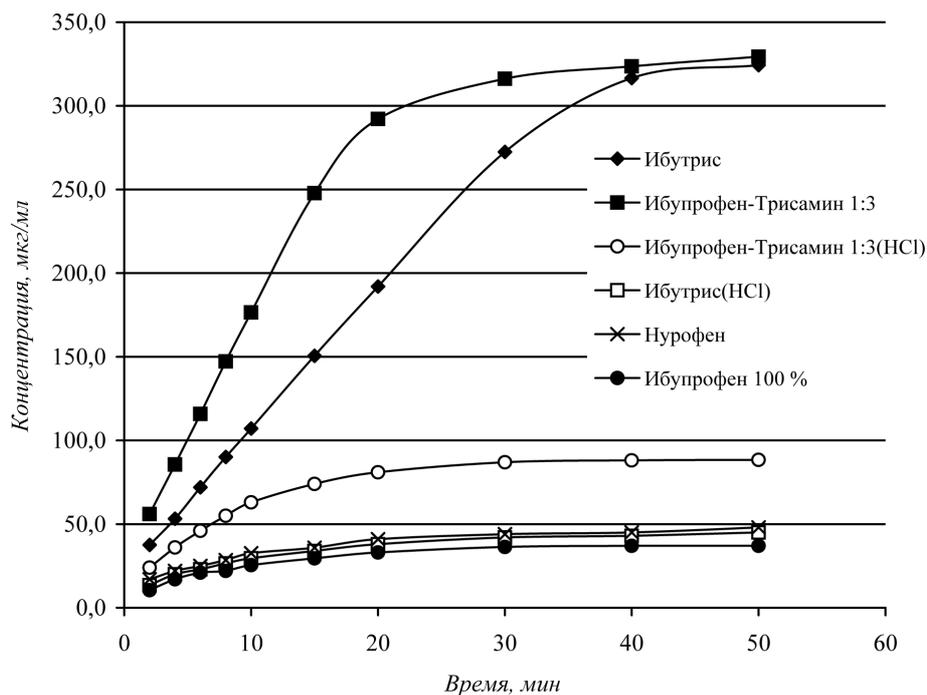


Рис. 4. Кривые высвобождения ибупрофена из субстанции и его дисперсий с трисамином

Таблица 2

Экспериментальные данные исследования динамики высвобождения ибупрофена из таблеток его твердых дисперсий (ТД)

| Исследуемый образец | Содержание ибупрофена в образце ТД, масс. % | Средняя скорость растворения ибупрофена, мкг/мл · мин | Кратность изменения скорости выхода по отношению к образцу субстанции |
|-------------------------------|---|---|---|
| Субстанция | 100.0 | 1.2 ± 0.06 | 1.00 |
| ТД (эвтектика) | 33.4 | $10.5 \pm 0.04^*$ | 8.75 |
| ТД (эвтектика) | 33.4 | $2.9 \pm 0.03^{**}$ | 2.40 |
| Ибутрис | 63.0 | $9.1 \pm 1.20^*$ | 7.60 |
| Ибутрис | 63.0 | $1.4 \pm 0.08^{**}$ | 1.16 |
| «Нурофен», таблетки по 200 мг | > 90.0 | 1.3 ± 0.08 | 1.00 |

• — растворяющая среда — вода очищенная;

** — растворяющая среда — 0.1 М раствор кислоты соляной

0.1 М раствора соляной кислоты практически ничем не отличается. Точно так же почти идентичные результаты (в пределах ошибки эксперимента) по динамике высвобождения ибупрофена получены в отношении продажных таблеток «Нурофен», содержащих по 200 мг ибупрофена, как в случае использования воды, так 0.1 М раствора соляной кислоты в качестве растворяющей среды. В табл. 2 эти объекты по указанной причине представлены

по одной строке так же, как и на рисунке соответственно — по одной кривой.

Как видно из рисунка скорость выхода ибупрофена из образцов таблеток чистой субстанции также мало отличается от таковой для образцов композиции ибупрофена с трисамином в мольном соотношении 1 : 1 (ибутрис) в случае, если в качестве растворяющей среды использовался 0.1 М раствор соляной кислоты, имитирующий кислую

среду желудочного сока. В тех же условиях состав, соответствующий эвтектическому, характеризуется скоростью выхода активного вещества ибупрофен в 2.4 раза выше.

Если в качестве растворяющей среды использовалась вода очищенная, то скорость выхода ибупрофена из образцов таблеток «ибутрис» и образца ТД трисамина с ибутрисом, отвечающей эвтектическому составу, была выше соответственно в 7.60 и 8.75 раза.

Именно эвтектика как особое структурное образование обеспечивает экстремальные значения по растворимости и кинетике растворения ибупрофена из его композиции с трисамином. Полученный эффект объясняется достижением максимальной степени дисперсности совместно закристаллизованных компонентов, что обычно характерно для эвтектических смесей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методами дифференциальной сканирующей калориметрии и визуально-политермического анализа изучены фазовые равновесия некоторых составов первичной твердой конденсированной системы ибупрофена с трисамином (условно «Ибутрис»), а также вторичной системы образованного соединения и одного из исходных веществ — трисамином. Недиссоциированное при его температуре плавления соединение ибутрис способно к физико-химическому взаимодействию с трисамином по типу простых эвтектик.

По экспериментальным данным термоаналитической калориметрии построена фазовая диаграмма состояния вторичной системы и определены точки неинвариантного равновесия. Эвтектика указанной системы реализуется при соотношении ибутрис : трисамин — 53 : 47% по массе с температурой плавления 134 °С. В пересчете на ибупрофен указанный состав содержит 33.4 % последнего.

Особенностью данной бинарной системы является то, что один из ее компонентов, в частности

трисамин, подвергается полиморфному превращению, начало перехода которого лежит несколько ниже температуры плавления эвтектики, причем интенсивность термоэффекта полиморфного перехода многократно превышает величину сигнала плавления вторично кристаллизующегося компонента.

Показано, что для эвтектического состава характерна экстремальная растворимость и скорость растворения ибупрофена.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Машиковский М.Д.* Лекарственные средства. — М., 2001. — Т.1. — С. 169—170.
2. *Тенцова А.И., Добротворский А.Е.* Твердые дисперсные системы в фармации (обзор) // Фармация. — 1981. — № 2. — С. 65—69.
3. *Жнякина Л.Е., Ткаченко М.Л. и др.* Влияние парацетама на растворимость и скорость растворения анестезина // Фармация. — 2001. — № 4. — С. 28—29.
4. *Ткаченко М.Л., Жнякина Л.Е., Космынин А.С.* Особенности растворения в системе «парацетамол — кислота аминаокапроновая» // Хим.-фарм. журн. — 2002. — № 36 (11). — С. 55—56.
5. «Трисамин», ВФС 42-2478-92.
6. Регистр лекарственных средств России. Вып. 11. — М., ООО «РЛС — 2004». — 2004. — С. 883.
7. *Ткаченко М.Л., Жнякина Л.Е., Смелова С.Г.* Водорастворимая форма ибупрофена. — Заявка на изобретение. — Приоритет РФ № 2004126893(029036) от 06.09.2004.
8. *Мощенский Ю.В.* Дифференциальный сканирующий калориметр ДСК-500 // Приборы и техника эксперимента. — 2003. — № 6. — С. 143—144.
9. *Федотов С.В.* Интерфейсное программное обеспечение DSC Tool. (Руководство пользователя). — Самара, Самарский гос. техн. университет. — 2002.
10. Государственная фармакопея СССР 11-е изд. — М., 1987. — Т. 1. — С.16.
11. *Бергман А.Г., Лужная Н.П.* Физико-химические основы изучения и использования соляных месторождений хлорид-сульфатного типа. — М., 1951. — С. 24—26.
12. Государственная фармакопея СССР. 11-е изд. — М., 1989. — Т. 2. — С. 159.