

УДК 615.2

## ВЛИЯНИЕ ПОЛИМЕРОВ НА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БЕНЗОНАЛА В ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЯХ

И.И. Краснюк (мл.)<sup>1</sup>, А.В. Беляцкая<sup>1</sup>, И.И. Краснюк<sup>1</sup>, О.И. Степанова<sup>1</sup>,  
А.Н. Кузьменко<sup>1\*</sup>, С.В. Луценко<sup>1</sup>, Н.А. Касимовская<sup>1</sup>, А.А. Матюшин<sup>1</sup>,  
Е.В. Мазяркин<sup>1</sup>, А.Н. Воробьев<sup>2</sup>, Е.П. Нестеренко<sup>3</sup>

(<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); <sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; <sup>3</sup> Университет Дублина, Национальный центр сенсорных исследований, Ирландия; \*e-mail: kuzmenko.mma@mail.ru)

Изучено влияние твердых дисперсий (ТД) на некоторые физико-химические свойства бензонала. Исследованы: бензонал и его ТД с поливинилпирролидоном-10000 (ПВП), полиэтиленгликолем-1500 (ПЭГ), β-циклодекстрином (ЦД). Получение ТД методом «удаления растворителя» повышает растворимость и скорость растворения бензонала в воде. Растворимость увеличивается в 3,5–5,5 раз, скорость растворения – в 4,0–10,0 раз. Комплекс физико-химических методов исследования, позволяет предположить, что получение ТД с исследуемыми полимерами сопровождается потерей кристалличности и образованием твердого раствора бензонала в полимере, солюбилизацией и образованием коллоидных растворов бензонала при последующем растворении ТД в воде. Полученные результаты могут быть использованы при разработке быстрорастворимых таблеток бензонала с повышенным высвобождением и биодоступностью.

**Ключевые слова:** твердые дисперсии, растворимость, бензонал, поливинилпирролидон (ПВП), полиэтиленгликоль (ПЭГ), β-циклодекстрин.

Бензонал (рис. 1) – противоэпилептический препарат, производное барбитуровой кислоты. Обладает противосудорожной активностью, оказывает гипноседативное действие. Принимают внутрь. Выпускаются таблетки по 0,5 и по 0,1 г [1–3].

По физическим свойствам бензонал – белый кристаллический порошок горького вкуса, растворимый в хлороформе, эфире, трудно растворимый в 95%-м спирте и очень мало растворимый в воде, что ограничивает возможности его применения в виде быстрорастворимых лекарственных форм (ЛФ) – гранул и таблеток.

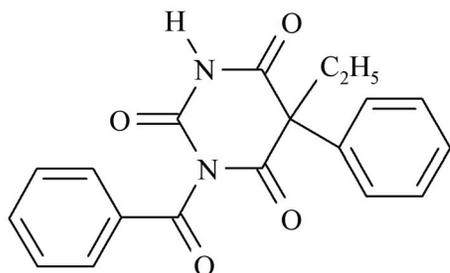


Рис. 1. Бензонал, C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 1-Бензоил-5-этил-5-фил-барбитуровая кислота

С 1961 г. и по настоящее время для повышения растворимости и высвобождения действующих веществ (ДВ) широко применяется метод, позволяющий модифицировать ряд физико-химических свойств. Это метод получения твердых дисперсий (ТД) [4–6] – систем, состоящих из ДВ и носителя. Они представляют собой диспергированную твердую фазу ДВ или молекулярно-дисперсный раствор (твердый) с возможным формированием описанных ранее в ряде работ [7, 8] комплексов ДВ – носитель, имеющих разные природу и состав. С помощью этого метода можно контролируемо модифицировать те или иные физико-химические свойства ДВ. В роли носителя часто используют различные полимеры. Наиболее часто ТД синтезируют для повышения скорости растворения малорастворимых в воде ДВ.

Цель работы – изучение возможности модификации растворения бензонала в воде, путем получения его ТД с различными полимерами-носителями.

### Методы и материалы исследования

В работе использован бензонал производства ООО «Асфарма» (РФ), отвечающий требова-

ниям нормативной документации (ГФ XIV). В качестве полимеров-носителей для получения ТД использовали ПВП с молекулярной массой:  $10000 \pm 2000$ ,  $\beta$ -циклодекстрин («Sigma-Aldrich», США) и ПЭГ с молекулярной массой 1500 («Merck», Германия).

**Технология приготовления твердых дисперсий с ПВП и ПЭГ.** Рассчитанные количества ДВ и полимера растворяли в 96%-м этаноле («ч.д.а.»), затем выпаривали растворитель под вакуумом на водяной бане при температуре  $40 \pm 2$  °С.

**Технология приготовления твердой дисперсии с ЦД и смеси с ПВП.** Рассчитанные количества ДВ и полимера (в тех же количествах, что и соответствующие им ТД) совместно измельчали на аналитической мельнице (Analytical mill) «КА А 11basic» при скорости помола 25 000 об/мин. Время измельчения образцов составляло 1 мин. В аналогичных условиях проводили микронизацию ДВ.

**Изучение растворения бензонала** проводили согласно методике, описанной в [5, 6], при длине максимума поглощения бензонала  $255 \pm 2$  нм. Результаты измерений концентрации бензонала в изучаемых растворах представлены в таблице и на рис. 2.

**Микрорентгенофлуоресцентный анализ** проводили с помощью цифрового микроскопа «Levenhuk D50LNG» (КНР), согласно методике, описанной в [5, 6].

Статистическую обработку данных проводили согласно ОФС.1.1.0013.15 (ГФ XIV)  $p = 95\%$ ,  $n = 5$ .

### Обсуждение результатов

ТД бензонала с ПВП и ПЭГ представляют собой твердые, стеклющиеся в процессе по-

лучения массы, белого цвета, склонные к слипанию. ТД бензонала с ЦД и смесь бензонала с ПВП представляют собой порошки, белого цвета. Для изучения растворения навески образцов брали в количествах, достаточных для получения насыщенных растворов ДВ. Относительная погрешность средних значений концентрации бензонала, приведенных в таблице и на рис. 2, варьировала от 4,8 до 5,5%.

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

Как видно из полученных данных, представленных в таблице и на рис. 2, бензонал лучше растворяется в виде ТД (в сравнении с субстанцией ДВ), в среднем его растворимость возрастает от 3,5–5,5 раз в зависимости от полимера в ТД.

Растворение субстанции ДВ как до, так и после микронизации сопровождается постепенным насыщением раствора в течение 50–60 мин (рис. 2). Использование ТД с ПЭГ позволяет максимально повышать скорость растворения ДВ. Для растворов ТД с ПЭГ наблюдается пересыщение. Концентрация резко (за первые 5–10 мин) повышается до своего максимального значения, ускоряя растворение почти в 10 раз. Далее (с 10 до 30 мин), предположительно, в результате рекристаллизации концентрация раствора ТД снижается и остается постоянной до конца эксперимента. При этом растворимость ДВ из ТД с ПЭГ повышается в 3,5 раза. Растворение ТД с ПВП проходит без пересыщения. Концентрация ДВ повышается

Результаты изучения растворения бензонала

Состав образца	Масса образца ДВ:полимер (г)	Среднее значение концентрации бензонала в растворе образца ( $\times 10^{-2}$ г/л) от начала растворения; $n = 5$							
		Время отбора пробы, мин							
		5	10	15	20	30	40	50	60
Бензонал (ДВ)	0,3	0,308	0,350	0,392	0,435	0,477	0,519	0,562	0,604
ДВ измельченное	0,3	0,368	0,507	0,595	0,675	0,746	0,814	0,858	0,891
ТД (ДВ:ПЭГ) (1:5)	0,3:1,5	2,806	3,453	3,005	2,558	2,114	2,114	2,114	2,114
ТД (ДВ:ПВП) (1:2)	0,3:0,6	0,852	1,487	1,984	2,408	2,844	3,152	3,226	3,300
Смесь (ДВ:ПВП) (1:2)	0,3:0,6	0,178	0,196	0,214	0,232	0,251	0,269	0,287	0,305
ТД (ДВ:ЦД) (1:2)	0,3:0,6	1,673	1,742	1,810	1,879	1,948	2,016	2,085	2,153

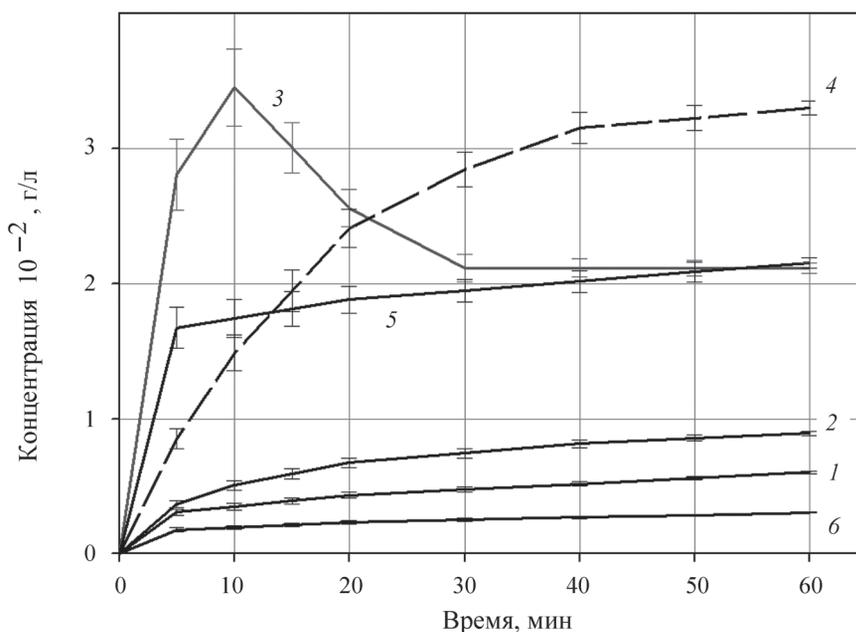


Рис. 2. Растворение бензонала: 1 – исходный порошок; 2 – измельченное ДВ; 3 – ТД (ДВ с ПЭГ); 4 – ТД (ДВ с ПВП); 5 – ТД (ДВ с ЦД); 6 – смесь ДВ и ПВП

плавно в течение всего эксперимента. Таким образом, через 10–40 мин скорость растворения ДВ из ТД с ПВП повышается в 4–6 раз. Присутствие ПВП в ТД существенно влияет на растворимость ДВ, повышая ее в 5,5 раз, что является максимальным результатом среди всех исследуемых полимеров.

Результаты эксперимента показывают преимущество получения ТД «методом удаления растворителя» над получением обычной смеси ДВ и полимера. При растворении смеси ДВ и ПВП растворение протекает даже несколько хуже, чем в случае субстанции. Указанное снижение, предположительно, связано с высаливающим действием полимера и сохранением кристалличности ДВ в смеси, в отличие от ТД, способствующей аморфизации ДВ.

Растворимость ДВ в случае ТД с ЦД увеличивается в 3,6 раза. При растворении ТД переосаждения раствора не наблюдается, а концентрация ДВ скачкообразно возрастает за первые 15–20 мин. Растворение из ТД ускоряется, примерно в 4 раза. Как показывают результаты исследования, микронизация ДВ при получении ТД с ЦД не является основным фактором, способствующим улучшению растворения ДВ. Кривая растворения микронизированного ДВ не совпадает с ТД + ЦД. Таким образом, измельчение незначительно повышает скорость растворения и растворимость ДВ примерно в

1,5 раза. Исходя из результатов микроскопического анализа можно сделать вывод о том, что причина наблюдаемого увеличения растворимости бензонала из ТД с ПВП и ПЭГ заключается в потере кристаллического строения – получении твердого раствора бензонала в полимере еще до стадии растворения в воде и солюбилизирующем действии ПВП и ПЭГ в процессе растворения.

Один из факторов, способствующих повышению растворения ДВ из ТД – образование коллоидного раствора ДВ. Изучены оптические свойства растворов. Для фильтрованного (поры 1,2 мкм) раствора ТД с ПВП наблюдается опалесценция и явление Фарадея–Тиндаля. В отличие от растворов ДВ и ПВП при пропускании тонкого пучка света через раствор ТД наблюдается конус Тиндаля.

### Выводы

Проведенный комплекс физико-химических методов исследования подтверждает возможность использования метода ТД для модификации растворения бензонала в воде. При этом ДВ в ТД частично теряет кристаллическую структуру, переходя в аморфное состояние. При растворении ТД наблюдаются солюбилизация бензонала и переход ДВ в коллоидно-дисперсное состояние. Результаты, полученные в ходе данного исследования, могут быть

использованы при разработке быстрорастворимых твердых таблеток бензонала, обладающих повышенной способностью к высвобождению и биодоступностью.

Исследование выполнено в рамках бюджетного финансирования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России  
Конфликта интересов нет.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М., 2016.
2. Vidal. Справочник лекарственных средств [https://www.vidal.ru/drugs/benzonal\\_\\_25614](https://www.vidal.ru/drugs/benzonal__25614) (дата обращения: 09.02.2020 г.).
3. Регистр лекарственных средств России: РЛС. [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_4242.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_4242.htm) (дата обращения: 09.02.2020 г.).
4. *Krasnyuk I.I. (Jr), Beliatskaya A.V., Krasnyuk I.I. et al.* // *BioNanoSci.* 2017. Vol. 7. № 2. P. 340 (DOI:10.1007/s12668-016-0342-6).
5. *Беляцкая А.В., Краснюк И.И. (мл.), Краснюк И.И. и др.* / Изучение растворимости кетопрофена из твердых дисперсий с поливинилпирролидоном // *Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия.* 2019. Т. 60. № 2. С. 124.
6. *Беляцкая А.В., Краснюк И.И. (мл.), Краснюк И.И. и др.* // *Химико-фармацевтический журнал.* 2018. Т. 52. № 12. С. 39 (DOI: 10.30906/0023-1134-2018-52-12-69-74) [*Belyatskaya A.V., Krasnyuk I.I., Krasnyuk I.I. et al.* // *Pharm. Chem. J.* 2019 (<https://doi.org/10.1007/s11094-019-01941-0>).
7. *Краснюк И.И.* Дис. ... докт. фармац. наук. М., 2010.
8. *Никулина О.И., Краснюк И.И., Беляцкая А.В. и др.* / Изучение высвобождения фурацилина из твердых дисперсий // *Химико-фармацевтический журнал.* 2012. Т. 46. № 12. С. 49.

Поступила в редакцию 10.01.2020

Получена после доработки 12.01.2020

Принята к публикации 20.01.2020

## EFFECT OF POLYMERS ON THE PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF BENZONAL IN SOLID DISPERSIONS

**I.I. Krasnyuk (Jr.)<sup>1</sup>, A.V. Beliatskaya<sup>1</sup>, I.I. Krasnyuk<sup>1</sup>, O.I. Stepanova<sup>1</sup>, A.N. Kuzmenko<sup>1\*</sup>, S.V. Lucenko<sup>1</sup>, N.A. Kasimovskaya<sup>1</sup>, A.A. Matyushin<sup>1</sup>, E.V. Mazyarkin<sup>1</sup>, A.N. Vorob'yov<sup>2</sup>, E. Nesterenko<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> *Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University);*  
<sup>2</sup> *The RUDN University;* <sup>3</sup> *The National Centre for Sensor Research, Research & Engineering Building, Dublin City University, Glasnevin, Dublin 9, Ireland;*  
*\*e-mail: kuzmenko.mma@mail.ru)*

**The influence of solid dispersions (SD) on some physical and chemical properties of benzonol was studied. Studied: benzonol and its SD with polyvinylpyrrolidone-10000 (PVP), polyethylene glycol-1500 (PEG),  $\beta$ -cyclodextrin (CD). Obtaining SD by the «solvent removal» method increases the solubility and dissolution rate of benzonol in water. The solubility increases by 3.5–5.5 times, the speed of dissolving – in the 4.0 to 10.0 times. The complex of physical and chemical research methods suggests that the preparation of SD with the studied polymers is accompanied by loss of crystallinity and formation of a solid solution of benzonol in the polymer, solubilization and formation of colloidal solutions of benzonol during subsequent dissolution of SD in water. The results obtained can be used in the development of fast-soluble benzonol tablets with increased release and bioavailability.**

**Key words:** solid dispersions, solubility, benzonol, polyvinylpyrrolidone (PVP), polyethylene glycol (PEG),  $\beta$ -cyclodextrin.

**Сведения об авторах:** *Краснюк Иван Иванович (мл.)* – профессор ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Институт фармации им. А.П. Нелюбина, кафедра аналитической, физической и коллоидной химии, докт. фарм. наук ([krasnyuk.79@mail.ru](mailto:krasnyuk.79@mail.ru)); *Беляцкая Анастасия Владимировна* – ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Институт фармации им. А.П. Нелюбина, кафедра фармацевтической технологии, канд. фарм. наук

(av.beliatskaya@mail.ru); *Краснюк Иван Иванович* – ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Институт фармации им. А.П. Нелюбина, кафедра фармацевтической технологии, докт. фарм. наук (krasnyuki@mail.ru); *Степанова Ольга Ивановна* – ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Институт фармации им. А.П. Нелюбина, кафедра фармакологии, канд. фарм. наук (o.i.nikulina@mail.ru); *Кузьменко Алексей Николаевич* – профессор ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), кафедра аналитической, физической и коллоидной химии, докт. фарм. наук (kuzmenko.mma@mail.ru); *Луценко Сергей Викторович* – профессор ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Институт фармации им. А.П. Нелюбина, кафедра биотехнологии, докт. биол. наук, (svlutsenko57@mail.ru); *Касимовская Наталия Алексеевна* – доцент ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Институт психолого-социальной работы, кафедра управления сестринской деятельностью и социальной работы, канд. фарм. наук (kasim0307@mail.ru); *Матюшин Алексей Аркадьевич* – доцент Институт трансляционной медицины и биотехнологии, кафедра аналитической токсикологии, фармацевтической химии и фармакогнозии, канд. фарм. наук (foralan79@mail.ru); *Воробьев Александр Николаевич* – зав. лабораторией промышленной фармацевтической технологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки РФ, канд. фарм. наук (alek\_san2007@mail.ru); *Мазяркин Егор Владимирович* – студент ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Институт фармации им. А.П. Нелюбина, кафедра аналитической, физической и коллоидной химии (jeick.long@yandex.ru); *Нестеренко Екатерина Павловна* – науч. сотр. Университета Дублина, Национальный центр сенсорных исследований, Ирландия, кад. хим. наук (ekaterinanesterenko@gmail.com).