

**ВИВЧЕННЯ РОЗЧИННОСТІ ТВЕРДИХ ДИСПЕРСІЙ ЕРИТРОМІЦИНУ
З ПОЛІВІНІЛПІРОЛІДОНОМ**

Д. І. ДМИТРИЄВСЬКИЙ, І. М. ПЕРЦЕВ
Харків. держ. фармац. ін-т

Одним із шляхів підвищення ефективності малорозчинних лікарських засобів є одержання їх дисперсій у твердому стані.

З часу першої публікації Секігучі та Обі (10) в 1961 р. метод одержання твердих дисперсій лікарських речовин набув великої популярності. Численні роботи в цій галузі були узагальнені і теоретично розвинені Чоу і Ріджельменом (7) та А. І. Тенцовою і А. Е. Добротворським (3). Здебільшого одержані тверді дисперсії відрізнялися від вихідних лікарських речовин та їх фізичних сумішей з речовинами-носіями більш високою розчинністю у воді та біологічною доступністю. Як носії застосовували водорозчинні полімери (4,6), цукор (5), сечовину (10) та інші сполуки (9,11).

У цій роботі наведено результати вивчення розчинності твердих дисперсій та фізичних сумішей антибіотика еритроміцину з полівінілпіролідом (ПВП).

Експериментальна частина

Об'єктами дослідження були тверді дисперсії еритроміцин — ПВП у співвідношенні 1:2 та 1:5, одержані різними методами, а також їх фізичні суміші. Для їх виготовлення використано еритроміцин-основу з активністю 879/926 ОД/мг (ДФ Х, с. 248) і полівінілпіролідон низькомолекулярний (ФС42-1194-78).

Виготовлення твердих дисперсій з водного розчину. Розраховану кількість еритроміцину розчиняли в 0,1 н. розчині соляної кислоти, додавали водний розчин, що містив необхідну кількість ПВП, і перемішували. Для нейтралізації соляної кислоти додавали розраховану кількість 0,1 н. розчину їдкого натрію, перемішували, фільтрували через скляний фільтр з розміром пор 16 мкм і після заморожування при температурі -35°C протягом часу проводили за допомогою низькотемпературного стола НСЛ 250/70 ліофільне висушування при температурі -40°C на протязі доби. Одержаний продукт являє собою білий з жовтим відтінком гігроскопічний порошок.

Виготовлення твердих дисперсій осадженням. Розраховану кількість еритроміцину і ПВП послідовно розчиняли в суміші етилового спирту і хлороформу (2:8). Одержаний розчин фільтрували через скляний фільтр, розливали у чашки Петрі і висушували під витяжкою при кімнатній температурі на протязі доби. Висушену масу подрібнювали у ступці й одержували білий з жовтим відтінком порошок.

Виготовлення твердих дисперсій сушінням розпиленням. Розраховану кількість еритроміцину і ПВП послідовно розчиняли в суміші етилового спирту і хлороформу (2:8), фільтрували через скляний фільтр і висушували на лабораторній сушильці «Ап-гудго» ТИП Lab. S I (Копенгаген), розпилюючи розчин із швидкістю близько 1 л за годину під тиском $9,8 \cdot 10^4$ Па з температурою сухого повітря $+70 \pm 5^{\circ}\text{C}$ на вході. Одержаний продукт являє собою білий порошок, що збивається у грудочки.

Виготовлення фізичних сумішей проводили у фарфоровій ступці, послідовно подрібнюючи і змішуючи полімер та антибіотик, взяті у необхідній кількості.

Одержані тверді дисперсії та фізичні суміші зберігали під вакуумом в ексікаторі над порошком прожареного кальцію хлориду.

Вивчення розчинності дослідних зразків проводили у воді, використовуючи наважки порошку виготовлених дисперсій та фізичних сумішей, а також у буферних розчинах з рН 3,0 і 7,8, використовуючи зразки, спресовані в таблетки (тиск пресування 150 МПа/м²). При пресуванні таблетки не виділяли з матриці, а запресовували в них. Крім того, одна сторона матриці була герметизована за допомогою корка.

У процесі розчинення матрицю з таблеткою занурювали у розчин, який завжди стикався з однією і тією ж поверхнею таблетки. Об'єм розчинника у склянці камери з водяною проточною сорочкою був 50 або 100 мл. Температуру експерименту ($37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$) підтримували циркуляцією води через водяну проточну сорочку за допомогою

ультратермостату. Розчинення дослідних зразків проводили при механічному перемішуванні зі швидкістю 10,4 рад/с. При розчиненні таблеток матриці з нержавіючої сталі закріплювали в спеціальному держаку з плексигласу, який був змонтований на кришці камери. Таким чином, фіксована позиція таблеток і мішалки, а також однакова швидкість перемішування забезпечували однакові гідродинамічні умови на протязі всього експерименту. Відбір проб проводили через спеціальний отвір у кришці камери на певний час, підтримуючи об'єм додаванням свіжих порцій розчинника. Відібрані розчини фільтрували і після необхідного розведення аналізували на вміст антибіотика. Концентрацію еритроміцину визначали спектрофотометрично при 236 нм після гідролізу антибіотика в лужному середовищі (8). Кількість розчиненого еритроміцину в мг (Me) визначали за формулою

$$Me = A \cdot Ci + Mo, \text{ де}$$

A — об'єм розчину в камері, 50 або 100 мл,

Ci — концентрація еритроміцину в пробі, мг/мл,

Mo — кількість еритроміцину у відібраних пробах, мг.

Швидкість розчинення (та розчинність) еритроміцину з твердих дисперсій та фізичних сумішей при співвідношенні антибіотик — полімер 1:2 і 1:5, а також кристалічного еритроміцину наведені на рис. 1.

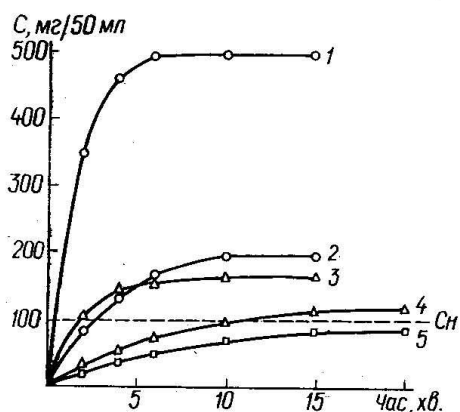


Рис. 1. Швидкість розчинення еритроміцину у воді при 37°C: 1 — тверді дисперсії (1:5), 2 — фізична суміш (1:5), 3 — тверді дисперсії (1:2), 4 — фізична суміш (1:2), 5 — еритроміцин кристалічний, Cн — концентрація насичення еритроміцину.

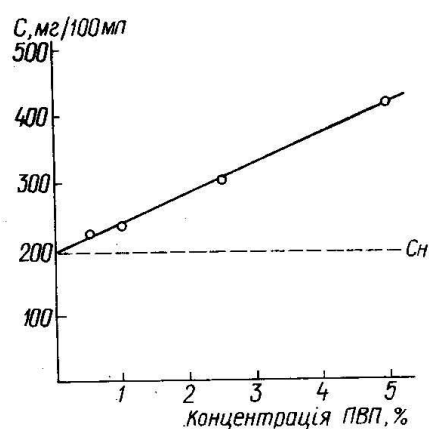


Рис. 2. Вплив концентрації полівінілпіролідону на розчинність еритроміцину при 37°C.

Як видно з даних, наведених на рис. 1, процес розчинення досліджуваних зразків у воді майже повністю завершується (за винятком еритроміцину кристалічного) через 15 хвилин від початку експерименту. Найбільшу швидкість розчинення мали тверді дисперсії із співвідношенням антибіотик — полімер 1:5. Основна кількість антибіотика з них розчинялась у перші 4 хвилини контакту з розчинником. При зменшенні вмісту ПВП у твердих дисперсіях швидкість їх розчинення уповільнюється.

Фізичне змішування еритроміцину з ПВП також приводить до підвищення (залежного від їх співвідношення) розчинності антибіотика (криві 2 і 4, рис. 1). Проте цей вплив проявляється в значно меншій мірі, ніж у твердих дисперсіях, що свідчить про різницю в механізмах, відповідальних за цей процес.

З наведених на рис. 2 результатів розчинності еритроміцину в розчинах ПВП 0—5 % концентрації видно, що розчинність антибіотика в розчинах ПВП зростає з підвищенням концентрації полімеру в пропорціях, що збігаються з даними збільшення розчинності еритроміцину у фізичних сумішах (табл. 1), підтверджуючи цим участь одних і тих же механізмів у підвищенні розчинності в розчинах ПВП та фізичних сумішах. До таких механізмів, як було показано раніше (1, 2, 11), насамперед потрібно віднести підвищення змочування часток гідрофобного антибіотика під впливом макромолекул гідрофільного полімеру, а також деякого підкислення розчину за допомогою ПВП, в результаті чого підвищується розчинність еритроміцину основи. В підвищенні розчин-

Таблиця 1

Підвищення розчинності еритроміцину в розчинах ПВП (А) і у вигляді фізичних сумішей з ПВП (Б) при 37°C

| Концентрація ПВП, % | Підвищення розчинності, раз | |
|---------------------|-----------------------------|------|
| | А | Б |
| 1,0 | 1,12 | 1,10 |
| 2,5 | 1,50 | 1,43 |
| 5,0 | 2,05 | 1,94 |

Таблиця 2

Швидкість розчинення еритроміцину з твердих дисперсій 1:5, одержаних ліофільним сушінням (А), осадженням (Б) та сушінням розпиленням (В) у воді при 37°C

| Час розчинення, хв. | Концентрація еритроміцину в розчині, мг/50 мл | | |
|---------------------|---|-----|-----|
| | А | Б | В |
| 2 | 382 | 355 | 298 |
| 4 | 476 | 463 | 447 |
| 6 | 482 | 492 | 475 |
| 10 | 480 | 495 | 490 |

сил, що відповідають за їх прискорену розчинність.

Величина рН сильно впливає на швидкість розчинення досліджуваних зразків, що спресовані в таблетки. При рН 3,0 (цитратний буфер) швидше розчинялися таблетки, виготовлені з фізичних сумішей, ніж таблетки, спресовані з твердих дисперсій (рис. 3). Так, повне розчинення таблеток, виготовлених з фізичної суміші у співвідношенні 1:2, було досягнуто через 5,25 години, тобто на півгодини скоріше, ніж таблеток, одержаних з твердих дисперсій з таким же співвідношенням антибіотик — полімер, а повне розчинення таблеток з фізичної суміші 1:5 було досягнуто більш як на годину раніше, ніж таблеток з твердих дисперсій такого ж складу. При цьому збільшення концентрації ПВП в таблетках приводило до уповільнення їх розчинності. Таким чином, при рН 3,0 концентрація полімеру в таблетках є фактором, що затримує процес їх розчинення.

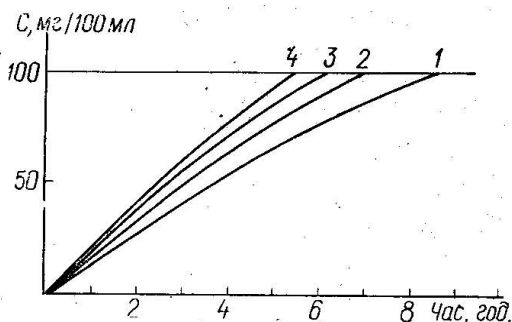


Рис. 3. Швидкість розчинення еритроміцину (100 мг) у буферному розчині з рН 3,0 з таблеток, виготовлених з твердих дисперсій у співвідношенні 1:5 (1) і 1:2 (3) та фізичних сумішей 1:5 (2) і 1:2 (4) при 37°C.

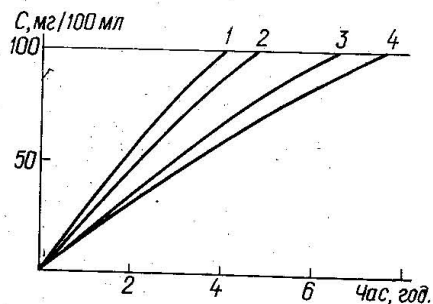


Рис. 4. Швидкість розчинення еритроміцину (100 мг) у буферному розчині з рН 7,8 з таблеток, виготовлених з твердих дисперсій у співвідношенні 1:5 (1) і 1:2 (3) та фізичних сумішей 1:5 (2) і 1:2 (4) при 37°C.

При рН 7, 8 (фосфатний буфер) спостерігалась протилежна картина — більш швидке розчинення таблеток, виготовлених з твердих дисперсій, у порівнянні з розчинністю таблеток з фізичними сумішами, а також підвищення швидкості розчинення при збільшенні концентрації

ПВП як у твердих дисперсіях, так і у фізичних сумішах (рис. 4), тобто при рН 7,8, спостерігалась та ж закономірність, що і при розчиненні порошкових зразків у воді.

Результати вивчення розчинності таблеток, виготовлених з твердих дисперсій і фізичних сумішей еритроміцину з полівінілпіролідом, наведені на рис. 3 і 4, свідчать про те, що розчинність досліджуваних зразків залежить від характеру розподілу антибіотика в полімері, їх співвідношення і рН середовища, а також про можливість впливати на біологічну доступність еритроміцину, використовуючи його тверді дисперсії з різним співвідношенням антибіотик — полімер та регулюючи місце розчинення лікарської форми.

В и с н о в к и

1. Вивчено розчинність твердих дисперсій еритроміцину з полівінілпіролідом із співвідношенням 1:2 і 1:5, одержаних трьома методами: ліофільним сушінням, осадженням і сушінням розпиленням.

2. Встановлено збільшення розчинності еритроміцину у воді з підвищенням вмісту полівінілпіролідону у твердих дисперсіях.

3. Розчинність таблеток, одержаних з твердих дисперсій еритроміцину з полівінілпіролідом та їх фізичних сумішей, залежить від характеру розподілу антибіотика в полімері, їх співвідношення і рН середовища.

1. Дмитриевский Д. И. Исследование влияния высокомолекулярных вспомогательных веществ на биологическую доступность антибактериальных средств в готовых лекарственных формах: Автореф. дис. ...канд. фармац. наук.— Харьков, 1979.— 24 с.; 2. Добротворский А. Е., Выровщикова С. М. Исследование скорости растворения дигоксинсодержащих твердых дисперсных систем.— Фармация, 1982, № 6, с. 40—42; 3. Тенцова А. И., Добротворский А. Е. Твердые дисперсные системы в фармации.— Фармация, 1981, № 2, с. 65—68.

4. Graf E., Beyer C., Abdallah O. Feststoffdispersionen von Acetohexamid. Teil 3. Acetohexamid — Polyvinylpyrrolidon: Herstellmethoden und verwendete Lösemittel.— Acta Pharm. Technol., 1982, Bd. 28, N 3, S. 225—230; 5. Ghanem A., Meshali M., Ibrahim Y. Dissolution rates of sulfamethoxazole utilizing sugar glass dispersions.— J. Pharm. Pharmacol., 1980, v. 32, N 10, p. 675—677; 6. Hargreaves B. J., Pearson J. T., Connor P. Physical properties of betamethasone alcohol-polyethylene glycol 6000 solid dispersions.— Ibid., 1979, v. 31, Suppl., p. 47; 7. Chiou W. L., Riegelman S. Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems.— J. Pharm. Sci., 1972, v. 60, p. 1281—1302; 8. Kuzel N. R., Woodside J. M., Comer J. P., Kennedy E. E. Spectrophotometric Determination of Erythromycin in Pharmaceutical Products.— Antibiotics and Chemotherapy, 1954, v. 4, N 12, p. 1234—1241; 9. Reddy R. K., Khalil S. A., Gouda M. W. Dissolution characteristics and oral absorption of digitoxin and digoxin coprecipitates.— J. Pharm. Sci., 1976, v. 65, N 12, p. 1753—1758; 10. Sekiguchi K. Obi N. Studies on Absorption of Eutectic Mixture. 1. A comparison of the Behavior of Eutectic Mixture of Sulfathiazole and that Ordinary Sulfathiazole in Man.— Chem. pharm. Bull., 1961, v. 9, p. 866—872; 11. Takayama K., Nambu N., Nagai T. Factors Affecting the Dissolution of Ketoprofen from Solid Dispersions in Various Water-soluble Polymers.— Ibid., 1982, v. 30, N 8, p. 3013—3016.

Надійшла в редакцію 22.02.84.

A STUDY OF THE SOLUBILITY OF HARD DISPERSIONS OF ERYTHROMYCIN WITH POLYVINYLPIRROLIDONE

D. I. DMITRIYEVSKY, I. M. PERTSEV
Kharkov Pharmaceutic Institute

SUMMARY

The authors established an increase of erythromycin solubility in water with an increase of the content of polyvinylpyrrolidone (PVU) in hard dispersions obtained by the method of lyophilic drying, sedimentation and spraying drying. It is shown that the solubility of tablets obtained by direct pressing of hard dispersions and physical mixtures of erythromycin with PVP depends on their ration and pH medium.