

УДК 614.615.14

## СОЛЮБІЛІЗАЦІЯ В ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ

Г. С. БАШУРА, Г. І. КАБАЧНИЙ, І. М. ПЕРЦЕВ

Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут,  
Харківський фармацевтичний інститут

Солюбілізація являє великий не тільки теоретичний, але й практичний інтерес, тому що відкриває нові можливості використання багатьох лікарських препаратів. Відомо, що розчинність лікарських речовин, особливо у воді, є важливою передумовою їх терапевтичного ефекту. У фармацевтичній технології розчинність гідрофобних лікарських засобів досягається застосуванням гідрофілізуючих комплексотворювачів, солюбілізаторів та різних співрозчинників (бензилбензоат, бензиловий спирт, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, диметилсульфоксид, етилцелозоль та ін.).

До гідрофобних речовин, здатних утворювати комплекси, відносяться бензоат та саліцилат натрію, сечовина, уретан, амінокислоти, аміни, протеїни, багатоосновні оксикислоти. В даному випадку розчинність здійснюється за допомогою сил Кулона з утворенням донорно-акцепторних зв'язків (85).

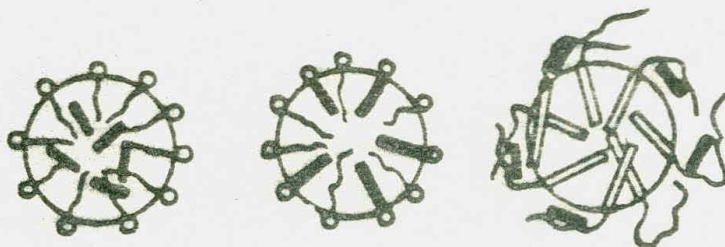
В останній час увагу дослідників привертають питання, пов'язані з механізмом розчинності лікарських засобів гідрофобної природи у водних розчинах поверхнево-активних речовин (ПАР), а також практичного застосування солюбілізованих ліків у фармації (27, 108). Солюбілізація сприяє одержанню лікарських засобів з високою дисперсністю, що призводить до швидкого та повного їх всисання. Крім того, деякі солюбілізатори мають здатність посилювати фармакологічну дію лікарських речовин (23, 73), що дозволяє знижувати їх дози.

У хімічному відношенні ПАР можна поділити на два класи — іоногенні та неіоногенні речовини, що являють собою органічні сполуки, які складаються з двох частин, протилежних за своєю природою та властивостями. На одному кінці молекули знаходиться гідрофільна (полярна) група, яка є джерелом сильних молекулярних взаємодій, що сприяють розчиненню ПАР у воді. Друга частина молекули має достатньо довгий вуглеводневий ланцюг, який є джерелом поверхневої активності. Остання тим вища, чим довший вуглеводневий ланцюг і чим менша гідрофільна (полярна) група.

У водних розчинах молекули ПАР мають тенденцію накопичуватися на поверхні. Вуглеводневий ланцюг молекули ПАР, попадаючи завдяки тепловому руху у водну фазу, розсуває молекули води. Але оскільки взаємне притягання останніх значно більше, ніж їх притягання до вуглеводневого ланцюга, то молекули води змикаються, витискуючи на поверхню вуглеводневий ланцюг, що виявився між ними. В міру збільшення кількості молекул ПАР на поверхні поверхневий натяг зменшується доти, поки поверхня не буде повністю покрита молекулами ПАР. Концентрація, після якої не відбувається дальшого зменшення поверхневого натягу, відома під назвою «критичної концентрації міцелотворення» (ККМ). При концентрації розчину ПАР вище ККМ надлишок ПАР утворює міцели, які являють собою нову (колоїдну) фазу. Міцели виникають внаслідок зчеплення вандервальсовими силами вуглеводневих ланцюгів, які утворюють неполярне ядро з гідрофільною оболонкою з полярних груп (див. рис.).



В неводних розчинах мицелярна структура «протилежна» по відношенню до структури мицел у воді: вуглеводневі ланцюги спрямовані назовні, до поверхні розділу мицела — вода, а полярні групи знаходяться всередині або в ядрі мицели. Отже, внутрішню частину мицели можна розглядати як своєрідну полярну мікрофазу. Такі системи здатні солюбілізувати полярні сполуки. Таким чином, крім прямої, відомі випадки і зворотної солюбілізації, яка використовується у фармацевтичній практиці для створення ліків з пролонгованою дією (масляний розчин ціанокобаламіну).



— солюбілізатор

ПАР

Можливі способи включення молекул солюбілізатору в мицелу сферичної форми.

Під терміном «солюбілізація» розуміють утворення стійкого розчину гідрофобної або гідрофільної речовини (солюбілізатору, який сам по собі в даному розчиннику нерозчинний або розчиняється дуже мало) у відповідних розчинах ПАР.

У фармацевтичній практиці частіше як солюбілізатори використовуються неіоногенні ПАР (НПАР), оскільки вони мають ряд переваг у порівнянні з іншими класами ПАР: абсолютну стійкість у жорсткій воді, в більшості вибірну емульгуючу, змочувальну та солюбілізуючу здатність, відносно низьку токсичність та інше.

До НПАР відносяться оксіетильовані похідні великого ряду органічних сполук (кислот, спиртів, ефірів сахарози та ін.), які часто використовуються як емульгатори і солюбілізатори у фармацевтичній практиці (40, 82). Ці речовини повинні швидко розкладатися в шлунково-кишковому тракті ліпазою з утворенням індеферентних продуктів розпаду і відносно швидко виводитися з організму (12, 104).

На ступінь солюбілізації можуть впливати температура, електроліти, природа ПАР, концентрація солюбілізатора та ін. Зокрема, при зайвій кількості ПАР в розчині молекули недостатньо гідратуються, отже, здатні утримувати меншу кількість молекул солюбілізатора.

Солюбілізація тісно пов'язана з утворенням мицел, оскільки розчинність, як правило, підвищується тільки тоді, коли концентрація ПАР вище ККМ, причому ріст розчинності солюбілізатору вище ККМ прямо пропорційний концентрації ПАР.

Вивчення фізико-хімічних властивостей (теплопровідність, поверхневий натяг, в'язкість, густина, рН, швидкість ультразвуку та ін.) водних розчинів ПАР дає можливість спостерігати стрибкоподібну зміну вищезазначених властивостей, що пояснюється асоціацією молекул ПАР в мицели. Головними факторами, що сприяють утворенню мицел, є зменшення вільної енергії, зумовлене агрегацією вуглеводневих ланцюгів, та електростатичне відштовхування дисоційованих полярних груп (42). Звичайно існують і інші пояснення термодинамічних закономірностей утворення мицел (22, 36, 37, 69, 109).



Експериментальні методи визначення ККМ розглянуті в деяких роботах (22, 112), автори яких зібрали більш як 4000 значень ККМ та розглянули Н спосіб їх визначення.

Величина ККМ залежить від багатьох параметрів. Чим більша поверхнева активність речовини, тим вона більш здатна до утворення міцел і тим менша величина ККМ, яка в залежності від розміру вуглеводневої групи знаходиться в інтервалі  $10^{-4} - 10^{-2}$  молей.

Для оксіетильованих похідних ККМ збільшується з ростом оксіетильованого ланцюга (30, 74), що зв'язано із збільшенням гідратації. Таку залежність виражають рівнянням

$$\ln KKM = BR + K, \text{ де}$$

$R$  — середнє число оксіетильних груп у ланцюгу;

$B$  — константа, що залежить від природи гідрофобної групи та зменшується з ростом довжини гідрофобного ланцюга;

$K$  — константа, що залежить від характеру присутнього електроліту та його концентрації.

При додаванні електроліту відбувається дегідратація і ККМ знижується (3, 17, 52, 120). Для НПАР встановлено, що зменшення довжини гідрофобного ланцюга на одну  $\text{CH}_2$ -групу приводить до подвійного збільшення ККМ (21).

Гідрофільні розчинники, такі як диметилсульфоксид та алкандіол, не виявляють значного впливу на ККМ (142).

В ряді робіт було встановлено, що для одного і того ж ПАР виявлено не одне, а кілька значень ККМ, що пов'язувалося з більшою складною залежністю процесу асоціації молекул від концентрації (48). П. І. Єрмілов (11) вважає, що перша область ККМ відповідає утворенню малих міцел сферичної форми, яка характеризується найбільшою ємкістю до солюбілізації. Друга область ККМ відповідно до поглядів Мак-Бена (113) та П. А. Ребіндера (125) є областю, де закінчується перехід основної маси міцел у більш стійку форму: пластинчасті, еліпсоїдальні міцели. Проте Л. М. Левитський (16) вважає, що в області ККМ та ККМ" існують тільки сферичні міцели, постульовані Гартлі (68), кількість міцел при ККМ менша, а при ККМ" — більша. Найімовірнішою формою міцел НПАР в області ваги міцел порядку 45 000 — 100 000 є сферична, а для більших порядків — диски та палички (130). Однак у будь-якому випадку міцели є дуже лабільними тілами. Стабільність міцел, яка вивчалася з врахуванням гідрофобних зв'язків (119), залежить від вільної енергії, яка повинна бути мінімальною. В деяких роботах (32, 92, 99) показано, що швидкість розпаду міцел у нерівноважних системах з мономерними молекулами дуже велика; час розпаду становить мільйонні частки секунди.

Розміри, форма міцел вивчалися, головним чином, методами світлорозсіювання та дифузії. Вимірюючи швидкість седиментації в момент наближення до рівноваги в ультрацентрифугі, можна визначити вагу міцел. Методи визначення ваги міцел та константи ультрацентрифуг докладно описані в літературі (139). Радіус міцел (до 48,1 А) можна визначити і за допомогою рівняння (129)

$$r = \frac{RT}{6\pi\eta ND}, \text{ де}$$

$r$  — радіус міцел,

$\eta$  — в'язкість розчину,

$D$  — коефіцієнт дифузії,

$N$  — число Авогадро,

$T$  — абсолютна температура,

$R$  — газова стала.



Р. В. Кучеп і А. І. Юрженко (15) дослідили дифузійну здатність ряду ПАР та визначили форму і розмір міцел.

Найефективнішим і відносно простим способом визначення розміру та форми міцел є метод світлорозсіювання, розвинутий Дебаєм (41, 43, 57, 75, 114, 115, 118), який докладно розглянув теорію світлорозсіювання не тільки для сферичних, але й для міцел циліндричної форми (44). Штауфф та Раснер (133), визначивши розміри міцел цим методом, відзначили, що із збільшенням довжини оксіетиленового ланцюга зменшується як міцелярна вага, так і коефіцієнт асоціації. Для визначення ваги міцел використовують і інші методи (47, 97).

Відповідно до експериментальних даних, міцели ПАР мають колоїдні розміри (40—500 Å), містять велику кількість молекул (до 200) і характеризуються об'ємною ємністю, тобто мають пустоти, які можуть бути заповнені іншими молекулами без порушення термодинамічної стійкості системи (110). Вивчення локалізації розчиненої речовини в міцелі являє інтерес для фармацевтичної технології, оскільки від неї залежить стабільність солюбілізату.

Раніше відмічалось (19, 98), що розташування солюбілізату в міцелі залежить від співвідношення гідрофільних та гідрофобних груп в його молекулі. Солюбілізат може розташовуватись в ядрі міцели, орієнтуючись полярною групою у бік поверхні міцел, причому ця група може знаходитись у безпосередній близькості до поверхні або бути зануреною в глибочині міцел. У випадку НПАР місцем локалізації солюбілізату може бути поліоксіетиленовий шар. Результати, одержані з допомогою потенціометрії (45), УФ спектроскопії та ЯМР (46), дають можливість припустити, що бензойна кислота локалізується в міцелах НПАР (цетамакрогол) на границі між вуглеводневим ядром та поліоксіетиленовим шаром міцели. Причому гідрофобне бензолне кільце розташовується в ядрі міцели, а гідрофільна карбоксильна група — в полярному поліоксіетиленовому шарі.

При вивченні солюбілізації деяких ефірів *n*-гідроксибензойної кислоти в розчинах НПАР (38) була вирахована гідратація міцел, на основі якої наводиться механізм солюбілізації. Ця та інша робота (39) дозволяють припустити, що етил-*n*-гідроксибензойна кислота розчиняється повністю в глибині оксіетиленового шару міцели. *n*-Гідроксибензоат розташовується в оксіетиленовому шарі, але ближче до поверхні міцели. Автори роблять висновок, що локалізація розчиненої речовини залежить від співвідношення полярних і неполярних груп у молекулі солюбілізату. В літературі наводяться й інші методи по вивченню локалізації речовин (33, 55, 70, 111, 116, 124).

**Гідрофільно-ліпофільний баланс.** У фармацевтичній практиці при створенні ліків використовують гідрофільно-ліпофільний баланс (ГЛБ), що дає можливість швидко вибрати ПАР для тієї або іншої мети. Поняття ГЛБ було введено Гріффіном в 1949 році. Згідно з класифікацією Гріффіна кожна ПАР характеризується певним числовим значенням ГЛБ, яке показує взаємне співвідношення гідрофільних та гідрофобних властивостей в молекулі (107, 226). Числове значення ГЛБ може змінюватися в межах від 1 до 40. При використанні ПАР як солюбілізаторів необхідно, щоб вони мали високе числове значення ГЛБ — порядку 14—20 (62).

Величину гідрофільно-ліпофільного балансу можна визначити за допомогою експериментального методу, наведеного Гріффіном (62), та вирахувати за допомогою формули (63). Цей спосіб оцінки ПАР ще не зовсім досконалий, оскільки не характеризує полярності і хімічного характеру гідрофільної та гідрофобної груп молекули ПАР. Для практичних цілей слід брати до уваги ще й так званий «хімічний тип» ПАР, який має пряме відношення до їх властивостей.

Грінвальд та співробітники (58) для визначення ГЛБ використо-



ували коефіцієнт розподілу ПАР в системі вода — ізооктан. Із збільшенням оксіетильних груп, тобто з відносним зростанням гідрофільності та зниженням гідрофобності, збільшується і величина коефіцієнта розподілу.

Дати оцінку НПАР можна і за допомогою іншого методу, наприклад методу солюбілізаційного титрування (59), який полягає в тому, що ПАР титрують водою у відповідному розчиннику до помутніння. Витрата води характеризує так зване «водне число». Тагава (141) знайшов, що між величиною водного числа та кількістю оксіетильнових груп в молекулі ПАР існує лінійне відношення.

НПАР можна характеризувати за допомогою так званої точки помутніння (127), яка показує межу розчинності ПАР у воді при певній температурі. Суть методу полягає в тому, що розчинність ПАР знижується з ростом температури в результаті поступової дегідратації оксіетильного ланцюга. Повна дегідратація, а, отже, і виділення самого ПАР з розчину проходить фактично при температурі помутніння, коли молекули ПАР асоціюють у більш великі агрегати колоїдного характеру. При даній температурі розчинність ПАР пропорційна довжині оксіетильного ланцюга. Н. В. Коновалова з співробітниками (13) наводить спосіб оцінки ПАР, що ґрунтується на вимірюванні параметра розчинності Гільдебранда.

Величину ГЛБ можна визначити і сучасними інструментальними методами (14, 76), наприклад визначенням «індексів полярності» гідрофобної і гідрофільної частин молекули ПАР (методом газо-рідинної хроматографії) та зв'язаних з ними значень ГЛБ ПАР. Лінійна залежність логарифму «індексу полярності» від значень ГЛБ виражається рівнянням

$$\ln \delta = 1,719 + 0,022 \text{ ГЛБ}$$

Визначення ГЛБ різних НПАР можна провести за допомогою спектрів ЯМР (31, а). У роботі наведена формула розрахунку ГЛБ та числові значення для 23 зразків НПАР. Наводяться й інші методи визначення ГЛБ ПАР (4, 24).

Використання величин ГЛБ в практичній фармації та виробництві косметичних засобів набагато полегшує та спрощує пошук ПАР для відповідних цілей.

**Солюбілізація вітамінів.** Солюбілізація, як один із способів розчинення речовин, особливо виправдала себе при виготовленні ліків з вітамінами. Так, для пероральної і парентеральної терапії застосовуються солюбілізовані вітаміни А, Д, Е та К. Застосування цих вітамінів підвищує концентрації їх у крові та збільшує абсорбцію (86, 87).

Вітаміни А і Д в солюбілізованому стані за терапевтичною дією мають значну перевагу перед розчинами в олії (88, 136, 137).

Як солюбілізатор для одержання водних розчинів вітамінів А, Д, Е, К (35, 89) застосовується оксіетильована рицинова олія з кількістю ланок окису етилену 40, відома у фармацевтичній практиці за кордоном під назвою «Кремофор EL». Водні розчини вітаміну А мають більшу стабільність, ніж в олії. Це пояснюється тим, що вітамін А знаходиться в гідрофобній частині міцели і кисень до нього не проникає.

В літературі є повідомлення і про те, що при внутрішньом'язових ін'єкціях водних розчинів кремофору концентрація вітаміну А в сироватці крові значно підвищується в порівнянні з розчинами цього ж вітаміну в олії без добавок ПАР (71, 89, 138, 143).

Для солюбілізації вітамінів можна з успіхом використовувати твін 40, 60 та 80 (56, 77, 90). Кількість твінів у лікарській формі при цьому становить 30—40% від ваги солюбілізата (72).

Для виготовлення водних розчинів А, Д, Е та К<sub>2</sub> для ін'єкції, крім твінів, використовують також кремофор (65). При вивченні стабіль-



ності цих розчинів при різних температурних умовах і різних рН було знайдено, що вона зменшується від твіну 80 до твіну 20.

Розчини вітамінів А, Д, Е та К можна також одержати шляхом розчинення їх в рідких тригліцеридах з наступним додаванням 1—10% твіну або поліетиленгліколевих ефірів (25). При цьому водний розчин вітаміну А з поліетиленгліколевим ефіром можна одержати без великої витрати часу, якщо ефір спочатку розчинити в суміші твіну та поліетиленгліколю (34). Є відомості й про те, що для виготовлення розчинів вітамінів для ін'єкцій можна використати як розчинник ефіри жирних кислот і сахарози (105, 106, 128). Виявлено, що солюбілізація вітамінів за допомогою НПАР поліпшується, якщо додати загущуючі засоби та полігидроксисполуки (гліцерин, сорбіт та ін.), що в ряді випадків дає змогу зменшити кількість ПАР (78, 91). Дія поліолів посилюється із збільшенням кількості гідроксильних груп, причому спирти через з'єднання водневих містків проникають у палисадний шар міцели і проявляють зміцнюючу дію. Цьому явищу автори дали назву «косолюбілізації», а відповідні речовини назвали «косолюбілізаторами».

Розроблена математична модель (64), яка дозволяє виявити оптимальні умови процесу розчинення вітаміну Д<sub>3</sub> у водному середовищі. Модель являє собою трикомпонентну систему, що включає твін 80, ПЕГ 400 та кремофор як солюбілізатори. Використання цієї моделі дозволяє розробити технологію виробництва рідких фармацевтичних препаратів вітаміну Д<sub>3</sub>.

**Солюбілізація гормонів.** Оскільки олії та масла не здатні розчинювати в необхідних кількостях гормони, в результаті чого не можна одержати високі їх концентрації, було розроблено способи підвищення розчинності гормонів за допомогою солюбілізаторів.

Використовуючи гексаметиленгліколь, дослідники одержали водні розчини гідрокортизону та кортизону ацетату (83). Солюбілізація слабкокислих та лужних лікарських речовин розроблена на прикладі метилпреднізолону та прокаїну при різних рН і концентраціях ПАР (122).

Вивчення солюбілізації кортизону, його похідних та екстрагенних гормонів показало, що кращу солюбілізуючу здатність мають НПАР (31, 132). Солюбілізуюча здатність водних розчинів твіну 20, 40, 60, 80, оксіетильованих спиртів (гексиловий, гептиловий і т. д.) по відношенню до метилтестостерону, преднізону та кортизону ацетату була різною (10). Кращий солюбілізуючий ефект щодо кортизону ацетату та преднізону мали оксіетильований гексиловий спирт з кількістю ланок окису етилену 10, а для метилтестостерону — твін 80. Було також досліджено солюбілізуючу здатність ряду НПАР щодо преднізолону, метилпреднізолону та фторметолону (67) і солюбілізацію стероїдних гормонів за допомогою твінів, кремофору та інших НПАР (26, 65, 66).

Для одержання водних розчинів тестостерону використовували л-алілполіоксіетилен (131), а метилтестостерону, тестостерону пропіонату і 10-нортестостерону — холієву та дезоксихолієву кислоти (28).

Являють інтерес також роботи, присвячені вивченню розчинності гормонів за допомогою співрозчинників. Як розчинник для естрогену була запропонована суміш, що складалася з 50% етиллактату та 50% рицинової олії (121), а для 17-гідроксипрогестерону та його ефірів — суміш з бензилбензоату (75%) і рослинної олії (79). Гідрокортисон для ін'єкцій можна виготовити, використовуючи водний етиловий спирт або спирт разом з пропіленгліколем (84).

Добрими розчинниками як в чистому стані, так і в комбінації із співрозчинниками типу бензилового спирту, пропіленгліколю та ін. є поліетиленгліколі (140).

**Солюбілізація барбітуратів.** При дослідженні солюбілізації барбітуратів: барбіталу, алілбарбіталу, циклобарбіталу та інших — у водних розчинах твінів 20, 40, 60, 80 та ряду інших НПАР методом УФ



спектрофотометрії було встановлено, що розчинність барбітуратів знаходиться в лінійній залежності від концентрації НПАР та властивостей радикалів у п'ятого вуглецевого атома барбітурової кислоти. Ступінь розчинності збільшується із збільшенням гідрофобного ланцюга ПАР (81, 144).

Вивчення сольобілізації фенобарбіталу водними розчинами твіну 80 при різних температурних умовах та в часі показало, що максимальна розчинність спостерігалася при температурі 28—31° після 2—4 діб зберігання, після чого вона падала (94).

При дослідженнях іншими авторами сольобілізації барбіталу та фенобарбіталу водними розчинами твінів 20, 40, 60, 80 було досягнуто збільшення розчинності в 2—3 рази (5, 27).

Вивчення міцелярної сольобілізації похідних барбітурової кислоти водними розчинами поліоксіетиленлаурату показало, що розчинність досліджуваних речовин залежить від температури, хімічної будови, а також, що основна кількість сольобілізату локалізується в ядрі міцели (80).

Сольобілізація інших лікарських речовин. Методом визначення поверхневого натягу було вивчено сольобілізацію терпінгідрату та анетолу водними розчинами твінів 20, 40, 60, 80, концентрація яких коливалася від 0,01 до 10% (223). Було встановлено, що найпридатнішим сольобілізатором є твін 20. Відзначається, що стабільність утворених асоціатів у системі вода — твін 20 — терпінгідрат більша, ніж стабільність асоціатів у системі вода — твін 20, що пояснюється впливом терпінгідрату на поверхневий натяг.

Для розчинності таких лікарських речовин, як кофеїн, ментол, бензокаїн, у водних розчинах твінів 20, 60, 80 найпридатнішим виявився твін 80 (95). Крім того, був розроблений спосіб визначення необхідної кількості твіну та води для сольобілізації лікарських засобів.

Розчинність синтоміцину, кодеїну в 5% розчинах поліетиленгліколю з молекулярною вагою 600, 1500, 4000 збільшувалась в 1,1—1,7 раз у порівнянні з водою, причому ефективнішими сольобілізаторами були поліконденсати з більшою молекулярною вагою (7).

Вивчаючи можливість використання НПАР та поліетиленгліколю 400, як сольобілізаторів синтоміцину, Б. І. Дашевська із співробітниками (8, 9) використала змішаний сольобілізатор (10% спену 80 та 90% твіну 80), який дозволяє значно збільшити концентрацію лікарської речовини у водному розчині. З допомогою малих концентрацій інших ПАР вони збільшили концентрацію дибазолу та фурациліну.

Методом УФ спектроскопії досліджена сольобілізація гризеофульвіну (53) у водних розчинах поліетиленгліколю 200, 400, 1000 та цетомакроголу при різних температурних умовах (15—45°). Розчинність збільшувалась з подовженням поліоксіетиленового ланцюга в ПЕГ.

При дослідженні сольобілізації пеніциліну і стрептоміцину водними розчинами твіну 80 відзначається, що присутність останнього збільшує бактеріостатичну активність антибіотиків (29, 54, 101). Досліджувалась також антибактеріальна активність 14 антибіотиків у присутності 1,2% та 4% розчинів поліоксіетиленової рицинової олії. Остання пригнічувала активність стрептотрицину, не впливала на активність бацитрацину, неоміцину, олеандоміцину і дигідрострептоміцину та дещо підвищувала дію пеніциліну і тетрациклінів.

В. П. Гусяков із співробітниками (5, 6), вивчаючи сольобілізацію багатьох лікарських речовин під впливом твінів, з'ясував, що розчинність бензойної, саліцилової, ацетилсаліцилової, 5,5-діетилбарбітурової кислот, синтоміцину, рибофлавіну, кодеїну, стрептоциду і сульфацилу зростає в 2—5% розчинах твіну 20, 40, 60 та 80 і 1,2—2,3 рази. Найбільш активним сольобілізатором є твін 80. Встановлено, що розчин-



ність кофеїну та нікотинової кислоти у присутності твінів практично не змінюється, а розчинність глютамінової кислоти знижується.

Вплив НПАР на швидкість розчинення бензойної, саліцилової кислоти та інших лікарських засобів за допомогою гідродинамічного і дифузійного методів вивчали Гібальді Міло та ін. (61).

В іншій роботі (60) проведено експериментальне дослідження кінетики розчинення саліцилової кислоти в мицелярних розчинах поліоксіетилен лаурилової кислоти.

Спектрофотометричне вивчення розчинності метил-, етил-, пропілгалатів у розчинах ПЕГ з молекулярною вагою 722, 1074, 1338 показало хорошу розчинність усіх вивчених галатів. Однак етилгалат не розчинявся в поліоксіетиленових ефірах ацетилового спирту у зв'язку з утворенням гелеподібного продукту, кількість якого збільшувалась з підвищенням концентрації ПАР (145).

За допомогою аніонних, катіонних та НПАР були одержані розчини камфори (134), кількість якої визначали УФ спектроскопією.

Для одержання водного розчину резорпіну для ін'єкцій (100) запропоновано використовувати одночасно розчинник і солюбілізатор (твін 80), який до того ж сприяє стабільності розчину.

Г. С. Башура, Е. В. Лабунський та Г. В. Цагерейшвілі (1) вивчили солюбілізуючу дію твіну 80, оксіетилованих спиртів шерстного воску з кількістю ланок окису етилену 30 і 50 на фталазол, норсульфазол та етазол. Мазі, що містили розчинні в основі діючі речовини, мали більш резорбтивні властивості, ніж мазі, в яких ці ж лікарські засоби були суспендовані.

За допомогою водних розчинів твінів 20, 40, 60, 80 виготовлені розчини сульфаніламідних препаратів (5, 93, 96).

Методами УФ, ЯМР спектроскопії та віскозиметрії (39, 103) було вивчено розчинність похідних бензойної кислоти, сульфадіазину за допомогою водних розчинів НПАР. Мицелярна солюбілізація цих лікарських речовин залежить від присутності в їх молекулах груп, що утворюють водневі зв'язки.

У 2% розчинах твінів розчинність бензойної, саліцилової та ацетилсаліцилової кислот збільшується в 1,6—2,3 раза (117).

Для одержання водних розчинів вуглекислих екстрактів ромашки, хмелю, нагідків, деревію, звіробою (18) використовували як солюбілізатор поліоксипохідні окису етилену — ПП-40.

У фармацевтичній практиці за кордоном широко використовують водні розчини ПАР, з допомогою яких одержують прозорі розчини масел. З використанням твіну 20 (102) було одержано водний розчин м'ятного та водно-спиртовий розчин суміші апельсинового, лимонного, коріандрового та анісового масел. Для солюбілізації ананасового, лавандового і трояндового масел використовувались твіни 20, 40, 60 та 80 (49—51).

М. Х. Глузман із співробітниками (4, а) вивчав солюбілізуючу здатність восьми ПАР щодо ряду ефірних масел. Солюбілізуюча здатність ПАР у великій мірі залежить від природи ПАР та масел. Твін 20 та етилстеарат-40 розчиняють усі досліджені масла; твін 40 та етилпальмітат-40 — лавандове, трояндове та м'ятне; твін 60 — трояндове та м'ятне і твін 80 — трояндове та лавандове.

Г. С. Башура із співробітниками (2) при розробці технології аерозольного препарату «інгаліпт» для інгаляційної терапії використали водний розчин ефірних масел м'яти та евкаліпту, одержаний за допомогою твіну 80.

З допомогою солюбілізаторів можна усунути несумісність інгредієнтів у композиціях, що містять ефірні масла (135). Т. Трандафілов та ін. (20) з цією ж метою використали твін 80 при виготовленні ряду лікарських форм, в яких містилися різні лікарські речовини.



Вивчення фізико-хімічних властивостей та солюбілізуючої здатності ПАР дає можливість розробити оптимальну рецептуру ліків, що містять солюбілізовані лікарські речовини, та створити стійкі дисперсні системи таких лікарських форм, як розчини емульсії, аерозолі та ін.

Наведені приклади показують, що солюбілізація дає можливість значно розширити асортимент ліків, замінити олійні та спиртові розчини ряду цінних лікарських засобів водними, що в свою чергу позбавить медичну практику від емболії, некрозів, абсцесів, денатурації білків, зневоднення тканин та інших небезпечних явищ.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Башура Г. С., Лабунский Э. В., Цагарейшвили Г. В. Сооб. АН Гр. ССР, 1967, 1, 91.—2. Башура Г. С., Хаджай Я. И., Лабунский Э. В., Оболенцева Г. В., Фармация, 1971, № 5, 23.—3. Бережной Г. Д., Автореферат канд. диссертации, МИТХТ им. Ломоносова, М., 1962.—4. Глузман М. Х., Башура Г. С., Цагарейшвили Г. В. Поверхностно-активные вещества и их применение в фармации, Тбилиси, изд-во «Мецниереба», 1972.—4, а. Глузман М. Х. и др., Фармация, 1968, № 4, 11.—5. Гусяков В. П., Лихольот Н. М., Кутна І. М., Фармацевтичний журнал, 1967, № 3, 34.—6. Гусяков В. П., Лихольот Н. М., там же, 1960, № 3, 21.—7. Гусяков В. П., Лихольот Н. М., Кутна І. М., там же, 1968, № 6, 56.—8. Дашевська Б. І., Глузман М. Х., там же, 1971, № 2, 15.—9. Дашевская Б. И. и др., Фармация, 1970, № 6, 26.—10. Дликман И. Б., Глузман Е. М., там же, 1972, № 3, 45.—11. Ермилов П. И., Коллоидн. журнал, 1965, № 1, 42.—12. Жогло Ф. А., Автореферат канд. диссертации, Львов, 1967.—13. Коновалова Н. В., Панич К. М., Снежко А. Г., Рогова Н. И., ДАН СССР, 1972, 204, 6, 1385.—14. Кривич В. С., Кочуровская Г. Г., Глузман М. Х., Ж. физ. хим., 1972, № 4, 973.—15. Кучер Р. В., Юрженко А. И., Коллоидн. ж., 1953, № 6, 442.—16. Левитский Л. М., Никитина С. А., Таубман А. Б., ДАН СССР, 1963, 149, 633.—17. Медвед С. С. и др., Проблемы физической химии, вып. I. Госхимиздат, 1958.—18. Меев Я. С., Новожилова Т. К., Масло-жировая промышл., 1971, № 1, 27.—19. Перцев И. М., Башура Г. С., Алюшин М. Т., Дмитриевский Д. И., Фармация, 1973, № 5, 67.—20. Трандафилов Т., Станева-Стойчева Д., Рецептурен сборник, София, 1969, 39.—21. Хомиковский П. М., Успехи химии, 1959, 28, 547.—22. Шинода К. и др., Коллоидные поверхностно-активные вещества, М., «Мир», 1966.—23. Шварц А. М., Перри Дж., Берч Дж., Поверхностно-активные вещества и моющие средства, Лондон, 1960.—24. Эмульсии, Под ред. А. А. Абрамзона, «Химия», 1972.
25. Aiello K. E., Bauerfeind J. Ch., D. P. (DDR) 45 809, von 17. 8. 1963.—26. Ansel J., Drug Cosmet. Ind., 1966, 99, 70.—27. Applewhite R. W., Buskley A. P., Nobles L. W., Am. Pharm. Assoc., Pract. Pharm. Ed., 1954, 15, 164.—28. Arvind L., Thakkar, J. Pharm. Sci., 1970, 10, 1499.—29. Barr M., Tice L., Am. J. Pharm., 1955, 127, 269.—30. Becher P., J. Coll. Sci., 1962, 17, 325.—31. Blomquist U., Sjöblom L., Acta Chem. Scand., 1964, 18, 2404.—32. Bennion B. C., Tong L. K., Holmes L. P., Euring E. M., J. Phys. Chem., 1969, 73, 3258.—33. Bunton C. A., Robinson L., J. Org. Chem., 1969, 34, 780.—34. Chas Pfizer E. Co., E. P. 996 207, von 31. 1. 1963.—35. Coles C., Thomas D., J. Pharm. Pharmacol., 1952, 12, 898.—36. Chung H. S., Heiweil I. I., J. Phys. Chem., 1970, 74, 488.—37. Corkil I. M. et al., Trans Faraday Soc., 1967, 63, 240.—38. Corby T. C., Elworthy P. H., J. Pharm. Pharmacol., 1971, 23, 49.—39. Idem, ibid., 1971, 23, 39.—40. Czeisch-Lindenwald H., Fiedler H. P., Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete, 2. Aufl., Editio Cantor K. G., Aulendorf i. Württ 1963.—41. Debye P., Ann. N. Y. Acad. Sci., 1949, 51, 575.—42. Debye P., J. Phys. a. Colloid Chem., 1949, 53, 1.—43. Debye P., Annaker E. W., Ibid, 1951, 55, 644.—44. Debye P., Ann. d. Phys., 1909, 30, 57.—45. Donbrow M., Rhodes C. T., J. Chem. Soc., 1964, 6166.—46. Idem, J. Pharm. Pharmacol., 1966, 18, 424.—47. Dwiggin C. W., Bolen Ir., Dunning K. I., J. Phys. Chem., 1960, 9, 1175.—48. Ekwall P., Koll. Zs., 1954, 136, 37.—49. Ellö J., Pharmazie, 1961, 16, 415.—50. Idem, ibid, 1962, 17, 444.—51. Ellö J., Arch. Pharm., 1964, 34, 193.—52. Elworthy P. H., Macfarlane C. B., J. Chem. Soc., 1963, 907.—53. Elworthy P. H., Lipsomb T. J., J. Pharm. Pharmacol., 1968, 20, 817.—54. Erlanson H., Lawrence C., Science, 1953, 118, 274.—55. Eriksson J. C., Acta Chem. Scand., 1963, 18, 1478.—56. Fallenpeaker M. S., Ramasarma C. B., C. A. 57, 1962, 12, 15247.—57. Goddard E. D., Haave C. A. I., Benson G. C., J. Phys. Chem., 1957, 61, 539.—58. Greenwald H. L. et al., Anal. Chem., 1961, 33, 465.—59. Greenwald H. L. et al., ibid., 1956, 28, 1693.—60. Gibaldi Milo et al., J. Pharm. Sci., 1969, 1, 132.—61. Gibaldi Milo et al., Chem. and Pharm.



Bull., 1970, 4, 715.—62. Griffin W. C., J. Soc. Cosmet. Chemists, 1949, 1, 311.—  
 63. Idem, *ibid.*, 1954, 5, 249.—64. Gouchev A. et al., J. Pharm. Belg., 1972, 2, 221.—  
 65. Gstirner F., Tata Ph. S., Mitt. dtsh. Pharmaz. Ges. u. Pharmaz. Ges., 1958,  
 8, 191.—66. Gstirner F., Jagtap A. B., *ibid.*, 1962, 32, 65.—67. Gutman D. E.,  
 Mittarb T., J. Pharm. Sci., 1961, 50, 395.—68. Hartley G. S., Trans Faraday Soc.,  
 1934, 30, 444.—69. Hall D. C., Pethica B. A., Nonionic Surfactants, v. 2, Marcel  
 Dekker, New York, 1967, 516.—70. Hiskey C. F., Downey T. A., J. Phys. Chem.,  
 1954, 58, 835.—71. Hilman P. W., Becker N. H., Gastroenterologia (Basel), 1957,  
 32, 738.—72. Hochberg M., Mac Millan M. I., PЖХим, 1959, N 19,  
 18851.—73. Horsch W., Gentzsch. Pharmazie, 1962, 11, 650.—74. Hsiao L. et al.,  
 J. Phys. Chem., 1956, 60, 657.—75. Hutchinson E., J. Colloid Sci., 1954, 9, 191.—  
 76. Huebner V. K., Anal. Chem., 1962, 34, 488.—77. Hüttenrauch R., Klotz L.,  
 PЖХим, 1964, 13H300: — 78. Hüttenrauch R., Klotz L., Arch. Pharm., 1963,  
 226, 145.—79. Huber R. C., U S Patent, 3. 164. 52.—80. Ikedo Ken, Kato Kazuo,  
 Chem. and Pharm. Bull., 1971, 12, 2510.—81. Ismail A. A. et al., J. Pharm.  
 Sci., 1970, 2, 220.—82. Janistyn H., Taschenbuch der modernen Parfümerie und Kos-  
 metik, 3. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, m. b. H. Stuttgart, 1966.—84.  
 Johnson R. H., U S Patent, 2. 793. 159.—85. Krasnec L., Acta pharmac. bohemo-  
 sloven., 1965, 11, 7.—86. Kramer B., Sobel A. E., Goofried S. P., Amer. J. Di-  
 seases Children 1947, 77, 543.—87. Kramer B., J. Nutrit., 1948, 35, 225.—88. Kra-  
 mer B. et al., Amer. J. Diseases Children, 1951, 81, 17.—89. Kern C. J., Anto-  
 shkiw T. Ind. Eng. Chem., 1950, 42, 709.—90. Krowczynski L., Farm. Polska,  
 1962, 15—16, 351.—91. Kläni H., DAS 1. 210. 127, von 9, 10. 1964.—92. Kres-  
 neck G. E. et al., J. Am. Chem. Soc., 1966, 88, 246.—93. Khawam M. et al.,  
 Scientia Pharm., 1966, 34, 209.—94. Küttel D., Pharm. Zhalle, 1964, 2, 109.—95.  
 Idem, *ibid.*, 1963, 2, 115.—96. Idem, *ibid.*, 1963, 3, 112.—97. Kushner L. M.,  
 Hubbard W. P., J. Phys. Chem., 1954, 12, 1163.—98. Lawrence A. S. C., Trans  
 Faraday Soc., 1937, 33, 815.—99. Idem, *ibid.*, 1958, 25, 70.—100. Leyden A., J. Am.  
 Pharm. Assoc. Sci. Ed., 1956, 45, 771.—101. Lehman H., Grob Y., Schweiz. Apoth.  
 Zeitung, 1957, 19, 351.—102. Mattonn R. W. et al., J. Phys. Chem., 1947, 15,  
 209.—103. Macfarlane C. B., Elworthy P. H., Gyane D. E., J. Pharm. Phar-  
 macol., 1971, 23, 33.—104. Maccimescu N., Grigoriw E., Farmacia (RCR), 1962,  
 11, 657.—105. Mima H., J. Pharm. Soc. Japan, 1958, 78, 988.—106. Mima H., J.  
 Pharm. Soc. Japan, 1958, 78, 983.—107. Mayhew R. L., Hyatt R. C., J. Am. Oil  
 Chemists Soc., 1952, 29, 357.—108. Münzel K., Amman R., Pharm. Acta Helvet.,  
 1956, 31, 40.—109. Mukerjee P., Adv. in Colloid Interface Sci., 1967, 1, 241.—110.  
 Moore C. D., Bell M., Amer. Perfume a. Aromatics, 1959, 6, 25.—111. Mulley B. A.,  
 Metcaef A. D., J. Pharm. Pharmacol., 1956, 8, 774.—112. Musels K. J., Mu-  
 kerjee P., National Standard Reference Data System Compilation of CMC, 1969.—113.  
 Mac Bain J. W., Colloid Sci., USA, Boston, 1950, 263.—114. Musels K. J., J. Phys.  
 Chem., 1954, 58, 304.—115. Musels K. J., J. Colloid Sci., 1955, 10, 507.—116. Naka-  
 gawa T., Tori K., Kolloid—Z., 1964, 194, 143.—117. Olberg H., Zbl. Bacteriol. Pa-  
 rasitenkunde, Injektionskrankh., 1. Abt-Orig., 1958, 1—2, 141.—118. Philips J. N.,  
 Musels K. J., J. Phys. Chem., 1955, 59, 325.—119. Poland D. C., Scheraga H. A.,  
 J. Phys. Chem., 1965, 69, 2431.—120. Püschel F., Ztschr. Chemie., 1963, 9, 338.—121.  
 Richter H., US Patent, 2.829.216.—122. Rippie E. G. et al., J. Pharm. Sci., 1964,  
 53, 1346.—123. Regdon-Kiss E., Mester L., Pharmazie, 1966, 2, 109.—124.  
 Rhodes C. T., Donbrow M., J. Pharm. Sci., 1965, 54, 1069.—125. Rhebinder  
 P. A., Tenside, 1966, 3, 191.—126. Rossi C., Baldacci R., Ann. Chim., 1951, 41,  
 534.—127. Rosen M. J., Goldschmith H. A., Systematic Analysis of Surface  
 Active Agent, Interscience Publishers Inc., New-York, 1960.—128. Scholtan W.,  
 DAS 10. 655. 69. (1959); ref. Chem. Zbl., 1960, 6588.—129. Scholtan W., Lie S. Y.,  
 Arzneimittel-Forsch., 1966, 16, 680.—130. Schick M. J., Atlas S. M.,  
 Eirich F. R., J. Phys. Chem., 1962, 66, 1326.—131. Simons K. J., Rhodes C. T.,  
 Pharmazie, 1971, 10, 623.—132. Sjöblom L., Sundblom N. O., Acta  
 Chem. Scand., 1964, 18, 1996.—133. Stauff J., Rasper J., Koll. Ztschr., 1957,  
 151, 148.—134. Steven G., Nathan A., Arwind L., J. Pharm. Sci., 1965, 10,  
 1529.—135. Stoklosa M. J., Ohmart L. M., J. Am. Pharm. Assoc. Pract. Ed., 1950,  
 11, 23.—136. Sobel A. E. et al., Amer. J. Diseases Children, 1949, 79, 576.—137.  
 Sobel A. E. et al., *ibid.*, 1950, 80, 932.—138. Stüttgen G., Wüst H., Arzneimittel-  
 Forsch., 1958, 8, 161.—139. Swedberg T., Pedersen K. E., Die Ultrazentrifuge,  
 Handbuch der Kolloidwissenschaft in Einzeldarstellungen, Bd. 7, Verlag Theodor Stein-  
 kopf, Dresden und Leipzig, 1940.—140. Taylor G. C., Neathery C. S. US Patent,  
 2.856.329.—141. Tagawak K., Jino S., Oba N., J. Am. Oil Chemists Soc., 1962,  
 10, 35.—142. Vogt H., Dilmann R., Pharmaz. Ind. 1966, 28, 146.—143. Wag-  
 ner K. H., Klin. Wschr., 1954, 32, 87.—144. Wafic Gonda M. et al., J. Pharm. Sci.,  
 1972, 61, 145.—145. Wan Lucy S. C., Can. J. Pharm. Sci., 1972, 1, 25.