

УДК 615.2



ВЛИЯНИЕ Твёрдых дисперсий на растворимость метронидазола

И.И. Краснюк (мл.)¹, С.Р. Нарышкин¹, И.И. Краснюк¹, А.В. Беляцкая¹, О.И. Степанова¹,
И.С. Бобров¹, В.Г. Янкова¹, Д.В.Рау^{1,2}, А.Н. Воробьев³

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Институт структуры вещества Национального исследовательского совета (ISM-CNR) Виа дель Фоссо дель Кавальере, 100-00133, Рим, Италия

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

E-mail: krasnyuk.79@mail.ru

Получено 05.03.2021

Принята к печати 15.06.2021

Цель. В работе изучено влияние твёрдых дисперсий с применением полиэтиленгликолей различных молекулярных масс на растворимость метронидазола в воде. Метронидазол – противомикробное и противопротозойное лекарственное средство. Малая растворимость в воде ограничивает применение метронидазола, обуславливая технологические трудности и снижая биодоступность. Повысить растворимость и высвобождение действующего вещества из лекарственных форм можно с помощью метода твёрдых дисперсий. Твёрдые дисперсии – это би- или многокомпонентные системы, состоящие из действующего вещества и носителя (высокодиспергированная твёрдая фаза действующего вещества или молекулярно-дисперсные твёрдые растворы) с частичным образованием комплексов переменного состава с материалом носителя.

Материалы и методы. В работе использовали субстанцию метронидазола производства. Для получения твёрдых дисперсий применяли полиэтиленгликоли различных молярных масс: 1500, 2000 и 3000 г/моль. Твёрдые дисперсии готовили методом «удаления растворителя»: метронидазол и полимер растворяли в минимальном объёме спирта этилового 96% (ч.д.а.) при 65±2°C, затем растворитель выпаривали под вакуумом до постоянной массы. Использовали вакуумный насос и водяную баню, температура 40±2°C. Растворение образцов изучали, используя магнитную мешалку с подогревом и устройством термостатирования. Концентрацию метронидазола определяли на спектрофотометре, используя кварцевые кюветы, при длине волны 318±2 нм. Для фильтрации растворов использовали шприцевые насадки, поры – 0,45 мкм, фильтр – нейлон. Микрорентгенографию проводили на микроскопе с цифровой камерой. Оптические свойства растворов исследовали, используя кварцевую кювету и зеркальную камеру (экспозиция снимка 20 сек.).

Результаты. Получение твёрдых дисперсий увеличивает полноту и скорость растворения метронидазола. Растворимость метронидазола из твёрдых дисперсий повышается на 14–17% в сравнении с исходной субстанцией. Комплекс физико-химических методов анализа, включающий: УФ-спектрофотометрию, микрорентгенографию и изучение оптические свойства полученных растворов, позволяет утверждать, что повышение растворимости метронидазола из твёрдых дисперсий объясняется потерей кристалличности и образованием твёрдого раствора действующего вещества и солюбилизирующим действием полимера с образованием коллоидных растворов метронидазола при последующем растворении твёрдой дисперсии в воде.

Заключение. Получение твёрдых дисперсий с полиэтиленгликолями улучшает растворение метронидазола в воде. Полученные результаты планируется использовать при разработке быстрорастворимых твёрдых лекарственных форм метронидазола с ускоренным высвобождением и повышенной биодоступностью.

Ключевые слова: твёрдая дисперсия; растворимость; метронидазол; полиэтиленгликоль

Список сокращений: ТД – твёрдая дисперсия; ПЭГ – полиэтиленгликоль; НИР – научно-исследовательская работа

Для цитирования: И.И. Краснюк (мл.), С.Р. Нарышкин, И.И. Краснюк, А.В. Беляцкая, О.И. Степанова, И.С. Бобров, В.Г. Янкова, Д.В.Рау, А.Н. Воробьев. Влияние твёрдых дисперсий на растворимость метронидазола. *Фармация и фармакология*. 2021;9(3):195-204. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-3-195-204

© И.И. Краснюк (мл.), С.Р. Нарышкин, И.И. Краснюк, А.В. Беляцкая, О.И. Степанова, И.С. Бобров, В.Г. Янкова, Д.В.Рау, А.Н. Воробьев, 2021

For citation: I.I. Krasnyuk (Jr.), S.R. Naryshkin, I.I. Krasnyuk, A.V. Belyatskaya, O.I. Stepanova, I.S. Bobrov, V.G. Yankova, J.V. Rau, A.N. Vorobiev. Effect of solid dispersions on the solubility of metronidazole. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(3):195-204. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-3-195-204

EFFECT OF SOLID DISPERSIONS ON THE SOLUBILITY OF METRONIDAZOLE

I.I. Krasnyuk (Jr.)¹, S.R. Naryshkin¹, I.I. Krasnyuk¹, A.V. Belyatskaya¹, O.I. Stepanova¹,
I.S. Bobrov¹, V.G. Yankova¹, J.V. Rau^{1,2}, A.N. Vorobiev³

¹ Sechenov First Moscow State Medical University
Bldg. 2, 8, Trubetskaya St., Moscow, Russia, 119991

² Istituto di Struttura della Materia, Consiglio Nazionale delle Ricerche (ISM-CNR)
Via del Fosso del Cavaliere, 100-00133 Rome, Italy.

³ Peoples' Friendship University of Russia
6, Miklukho-Maclay St., Moscow, Russia, 117198

E-mail: krasnyuk.79@mail.ru

Received 5 March 2021

Accepted 15 June 2021

The aim of the work is to study the effect of solid dispersions using polyethylene glycols of various molecular weights on the solubility of metronidazole in water. Metronidazole is an antimicrobial and antiprotozoal drug. Its low solubility in water limits the use of metronidazole, causing technological difficulties and reducing its bioavailability. The solubility and release of the active substance from dosage forms can be increased using the solid dispersion methods. Solid dispersions are bi- or multi-component systems consisting of an active substance and a carrier (a highly dispersed solid phase of the active substance or molecular-dispersed solid solutions) with a partial formation of complexes of variable compositions with the carrier material.

Materials and methods. The substance of metronidazole used in the experiment, was manufactured by Hubei Hongyuan Pharmaceutical Technology Co., Ltd. (China). To obtain solid dispersions, polyethylene glycols of various molar masses – 1500, 2000 and 3000 g/mol – were used. The solid dispersions were prepared by “the solvent removal method”: metronidazole and the polymer were dissolved in a minimum volume of 96% ethyl alcohol (puriss. p.a./analytical grade) at 65±2°C, and then the solvent was evaporated under vacuum to the constant weight. A vacuum pump and a water bath were used at the temperature of 40±2°C. The dissolution of the samples was studied using a magnetic stirrer with heating, and a thermostating device. The concentration of metronidazole was determined on a spectrophotometer using quartz cuvettes at the wavelength of 318±2 nm. To filter the solutions, syringe nozzles were used, the pores were 0.45 µm, the filter was nylon. Microcrystalloscopy was performed using a microscope with a digital camera. The optical properties of the solutions were investigated using a quartz cuvette and a mirror camera (the image exposure – 20 sec).

Results. Obtaining solid dispersions increases the completeness and rate of the metronidazole dissolution. The solubility of metronidazole from solid dispersions increases by 14–17% in comparison with the original substance. The complex of physical-chemical methods of the analysis, including UV spectrophotometry, microcrystalloscopy and the study of the optical properties of the obtained solutions, makes it possible to suggest the following. The increase in the solubility of metronidazole from solid dispersions is explained by the loss of crystallinity and the formation of a solid solution of the active substance and the solubilizing effect of the polymer with the formation of colloidal solutions of metronidazole at subsequent dissolution of the solid dispersion in water.

Conclusion. The preparation of solid dispersions with polyethylene glycols improves the dissolution of metronidazole in water. The results obtained are planned to be used in the development of rapidly dissolving solid dosage forms of metronidazole with an accelerated release and an increased bioavailability.

Keywords: solid dispersion; solubility; metronidazole; polyethylene glycol

Abbreviations: SD – solid dispersion; PEG – polyethylene glycol; R&D – research & development

ВВЕДЕНИЕ

Данная работа продолжает перспективное научное направление «твердые дисперсии в медицине и фармации».

На данный момент исследование твердых дисперсий (ТД) проводится в ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) на базе кафедр Института фармации им. А.П. Нелюбина: «фармацевтической технологии» и «аналитической, физической и коллоидной химии». Работа выполняется в рамках на-

учно-исследовательской работы (НИР): «Повышение биодоступности лекарственных средств с помощью твердых дисперсий». Ожидаемый социально-экономический эффект НИР – получение инновационных лекарственных препаратов с повышенной биодоступностью при минимальных экономических затратах, а также активное импортозамещение.

В рамках данного научного направления за прошедшие 20 лет на базе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова получены и изучены твердые дисперсии более 30 малорастворимых лекарственных субстанций из разных фармакологических групп: альбендазол,

амоксциллина тригидрат, ампициллина тригидрат, анестезин, ацетомепрегенол, ацикловир, бензонал, диклофенак (кислотная форма), индометацин, кверцетин, кетопрофен, левомецетин, липоевая кислота, мезапам, метилурацил, нафтифина гидрохлорид, нифидепин, нозепам, пармидин, протионамид, рибофлавин, рифампицин, рутин, синтомицин, стрептоцид, сульфадиметоксин, феназепам, фуразолидон, фурацилин, эритромицин, и т.д. [1–10].

Метронидазол – противомикробное и противопаразитарное лекарственное средство, успешно применяемое в терапии уже более 60-ти лет для лечения инфекционных заболеваний, вызванных анаэробными бактериями, а также для лечения протозойных инфекций (амёбиаз, лямблиоз, трихомониаз) [11]. Особый интерес для изучения метронидазол представляет, как типичный представитель группы производных имидазола (1,3-диазола). В качестве антибактериального средства метронидазол проявляет активность по отношению к грамотрицательным анаэробам *Bacteroides spp.*: (*B. fragilis*, *B. ovatus*, *B. distasonis*, *B. vulgatus*, *B. thetaiotaomicron*); *Fusobacterium spp.* и ряда грамположительных анаэробов (*Eubacterium spp.*; *Peptococcusniger*; *Clostridium spp.*; *Peptostreptococcus spp.*). Минимальная подавляющая концентрация для указанных штаммов – 6,250–0,125 мкг/мл.

Отдельное направление использования метронидазола это применение его для эрадикации *Helicobacter pylori* при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и/или желудка. Метронидазол используют при тройной терапии: препаратами на основе висмута; с использованием препаратов, блокирующих H₂-рецепторы; с использованием препаратов, ингибирующих протонный насос. В тех случаях, когда у пациента непереносимость кларитромицина или амоксициллина, терапию против хеликобактерий проводят, используя в качестве замены указанных антибиотиков метронидазолом (7 дней, 3–2 раза 0,5 г/сут) [11, 12].

В стоматологии метронидазол используют при различно локализованных инфекциях, вызванных анаэробами при заболевании пародонта и челюстно-лицевых воспалениях. Применяют в стоматологии гель, в состав которого входит комбинация хлоргексидина и метронидазола. Его показания: инфекционно-воспалительные заболевания слизистой оболочки рта и пародонта (острые и хронические: гингивит, пародонтит, язвенно-некротический гингивит Винченца, постэкстракционный альвеолит, афтозный стоматит). Метронидазол используют в стоматологии при системной фармакотерапии.

В дерматологии метронидазол используют для лечения розацеа [11–13]. Широкое применение метронидазола в гастроэнтерологии, стоматологии, дерматологии, гинекологии и др. обусловило появление различных лекарственных форм. Так, на российском

фармацевтическом рынке метронидазол представлен в виде таблеток, растворов, кремов; входит наряду с другими действующими компонентами в состав гелей и свечей. Субстанция метронидазола (рис. 1) представляет собой кристаллический порошок светло-жёлтого или белого цвета; малорастворим в воде, ацетоне и этаноле (1:100), что в некоторых случаях может ограничивать его применение, и обуславливает трудности технологического характера при создании новых лекарственных препаратов, а также снижает биодоступность.

Повысить растворимость и ускорить высвобождение веществ из лекарственной формы возможно «методом твёрдых дисперсий» (ТД) [1–10; 14–17]. ТД – это или многокомпонентные системы, включающие действующее вещество и носитель (твёрдая фаза лекарственного вещества, диспергированная в полимере), или твёрдые растворы лекарства в носителе. В некоторых случаях может наблюдаться образование комплексов различной природы действующего вещества с материалом носителя [1, 2, 13]. В роле носителя ТД используют различные вещества полимерной природы [17–19].

ЦЕЛЬ. Изучить влияние твёрдых дисперсий с полиэтиленгликолями (ПЭГ) различных молекулярных масс на растворимость метронидазола в воде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали субстанцию метронидазола производства «Hubei Hongyuan Pharmaceutical Technology Co., Ltd.» (Китай), соответствующую нормативной документации (ГФ РФ XIV изд., ФС.2.1.0136.18). Для получения ТД в качестве носителей применяли ПЭГ различных молярных масс: 1500, 2000 и 3000 г/моль (Merck, Германия).

Технология приготовления твёрдых дисперсий с ПЭГ

Анализ литературы и накопленный собственный опыт позволяют утверждать, что из множества способов получения ТД, в случае ПЭГ, оптимальной технологией получения ТД является «удаление растворителя» [3, 5–7, 10, 20, 21–23]. Рассчитанные количества метронидазола и полимера растворяли в минимальном объёме спирта этилового 96% (ч.д.а.) при нагревании до 65±2°C, затем растворитель выпаривали под вакуумом до постоянной массы. Использовали вакуумный насос UED-Lab 115, (Китай) и водяную баню UT-4301E (Ulab, Китай), температура 40±2°C [1, 2, 16, 18, 22].

Изучение растворения метронидазола

Проводили согласно методике, описанной в работах Krasnyuk I.I. и соавт. [1] и Beliatskaya A.V. и соавт. [2]. Основную проблему составляла невозможность использования методики по ОФС 1.4.2.0014.15 «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Это связано с получением насыщенных растворов изучаемого метронидазола. Полученные в

работе ТД очень липкие, густые массы белого цвета или порошки мягкой консистенции склонные к слипанию. Условия, описанные в ОФС 1.4.2.0014.15 для изучения растворения данных объектов, не всегда приемлемы. В связи с этим в ходе работы использовали модифицированную методику. Предварительные исследования [6–8] доказывают, что тест на растворение на приборе «вращающаяся корзинка», представляет результаты аналогичные, полученным по модифицированной методике.

Таким образом растворение образцов изучали, используя магнитную мешалку с подогревом, оснащённую устройством термостатирования RCT BASIC (IKA, Германия). Навески образцов для растворения отбирали таким образом, чтобы добиться насыщенного раствора метронидазола. Температура среды для растворения $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Образцы погружали в 150 мл воды очищенной и непрерывно перемешивали (200 оборотов в мин.).

Для изучения динамики растворения метронидазола через промежутки времени 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 мин. отбирали пробы по 5 мл. Среду восполняли до 150 мл водой очищенной. Пробы фильтровали.

Измерение концентрации метронидазола

В работе использовали спектрофотометр UNICO2800 (Unitedproducts & instruments, США) и кюветы кварцевые (поглощающий слой 10 мм). При необходимости пробы разводили водой очищенной, измеряли оптическую плотность полученного раствора при длине волны 318 ± 2 нм (максимум поглощения метронидазола). Результаты представлены в табл. 1, на рис. 2, 3.

Фильтрация

Фильтрация проводили шприцевыми насадками с фильтрами Minisart® (Sartorius, Германия) с диаметром пор 0,45 мкм, фильтр – нейлон.

Микрорентгенография

Использовали микроскоп Levenhuk D50LNG (КНР для Levenhuk, Inc., США), с цифровой камерой. Исследование проводили согласно методике [1, 2, 6, 7, 9]. В случае субстанции метронидазола на предметное стекло помещали порошок, смешивали с каплей вазелинового масла, накрывали покровным стеклом, микроскопировали. В случае ТД – на предметное стекло наносили каплю раствора метронидазола и ПЭГ (в пропорциях, соответствующих ТД) в спирте этиловом 96%, дожидались полного удаления растворителя, микроскопировали. Отдельно, аналогично изучены ПЭГ. На предметное стекло наносили каплю раствора ПЭГ, дожидались полного удаления растворителя и затвердевания ПЭГ, микроскопировали.

Дополнительно исследовали рекристаллизованную субстанцию метронидазол после удаления

спирта. На предметное стекло помещали каплю раствора метронидазола в спирте этиловом 96%, микроскопировали после полного удаления растворителя. Микрофотографии изученных образцов с условием микроскопирования указаны на рис. 4.

Исследование оптических свойств растворов

Использовали кварцевую кювету (слой 50,0 мм) Заполняли кювету фильтрованным раствором изучаемого образца. Между стенкой кюветы и источником света помещали светонепроницаемую перегородку с отверстием (диаметр 1 мм). Сквозь отверстие на кювету направляли тонкий луч белого света. В затемнённом помещении снимали цифровые изображения явления Фарадея-Тиндаля. Использовали зеркальную камеру Canon 5D MarkII (экспозиция снимка 20 сек). Результаты на рис. 5.

Статистическая обработка

Статистическую обработку значений концентраций метронидазола в растворах проводили в соответствии с ОФС.1.1.0013.15 (ГФ РФ XIV): $n = 5$, $p = 95\%$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Перспективными носителями твёрдых дисперсий являются полиэтиленгликоли (ПЭГ) [10]. ПЭГ не имеют вкуса и запаха, легко растворяются в воде и спирте. Химически стабильны. Биологически безвредны. Устойчивы к действию высоких температур при стерилизации. Нечувствительны к колебаниям pH и наличию электролитов. Устойчивы к действию микроорганизмов благодаря наличию в молекуле первичных гидроксильных групп [3, 21]. Консистенция ПЭГ зависит от молекулярной массы. До 400 г/моль – вязкие бесцветные жидкости; с массой более 400 до 1000 г/моль – субстанции с консистенцией мягкого воска; с массой 1500 г/моль и более – твердые. В виду того, что полученные данные позднее планируется использовать при разработке твёрдых быстрорастворимых лекарственных форм метронидазола, в качестве актуальных объектов исследования были выбраны именно ПЭГ твёрдой консистенции с массами 1500, 2000 и 3000 г/моль. Выбранные полимеры часто используются, как вспомогательные вещества при производстве таблеток и гранул [5].

Применение препаратов на основе ТД с ПЭГ, перспективно из-за биоадгезивных качеств ПЭГ (как высокомолекулярных соединений). При контакте со слизистыми оболочками или кожей макромолекулы ПЭГ адсорбируются и, как правило, повышают проницаемость клеточных мембран, способствуя активному трансмукозному переносу действующего вещества. Анализ патентной и научной литературы не выявил информации о применении ПЭГ в технологии твердых лекарственных форм в качестве полимер-носителей для получения ТД с метронидазолом с целью повышения его растворимости в воде.

Таблица 1 – Изменение концентрации растворов метронидазола и твёрдых дисперсий во времени

№	Состав образца	Масса образца (г)	Среднее значение концентрации метронидазола (мг/мл) в растворе образца от начала растворения; n=5							
			Время отбора проб (мин)							
			5	10	15	20	30	40	50	60
1	метронидазол – субстанция	3,0	7,767	7,944	8,221	8,400	8,734	8,846	8,950	9,003
2	ТД метронидазол:ПЭГ-1500 (1:1)	2,0:2,0	8,342	10,473	12,885	11,773	10,661	9,789	9,444	9,402
3	ТД метронидазол:ПЭГ-1500 (1:3)	2,0:6,0	8,156	9,267	9,590	10,083	10,343	10,602	10,423	10,244
4	ТД метронидазол:ПЭГ-1500 (1:5)	2,0:10,0	2,971	4,180	5,408	6,383	7,875	9,112	10,303	10,534
5	ТД метронидазол:ПЭГ-2000 (1:1)	2,0:2,0	8,165	9,272	10,114	9,415	9,721	10,026	10,214	10,402
6	ТД метронидазол:ПЭГ-2000 (1:5)	2,0:10,0	5,969	6,980	7,711	8,667	9,144	9,499	9,683	9,686
7	ТД метронидазол:ПЭГ-3000 (1:1)	2,0:2,0	4,757	6,984	8,156	8,601	8,717	8,973	9,457	9,639
8	ТД метронидазол:ПЭГ-3000 (1:5)	4,0:20,0	4,460	7,698	9,127	8,950	9,190	9,370	9,549	9,751

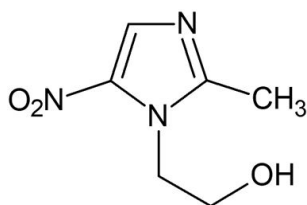
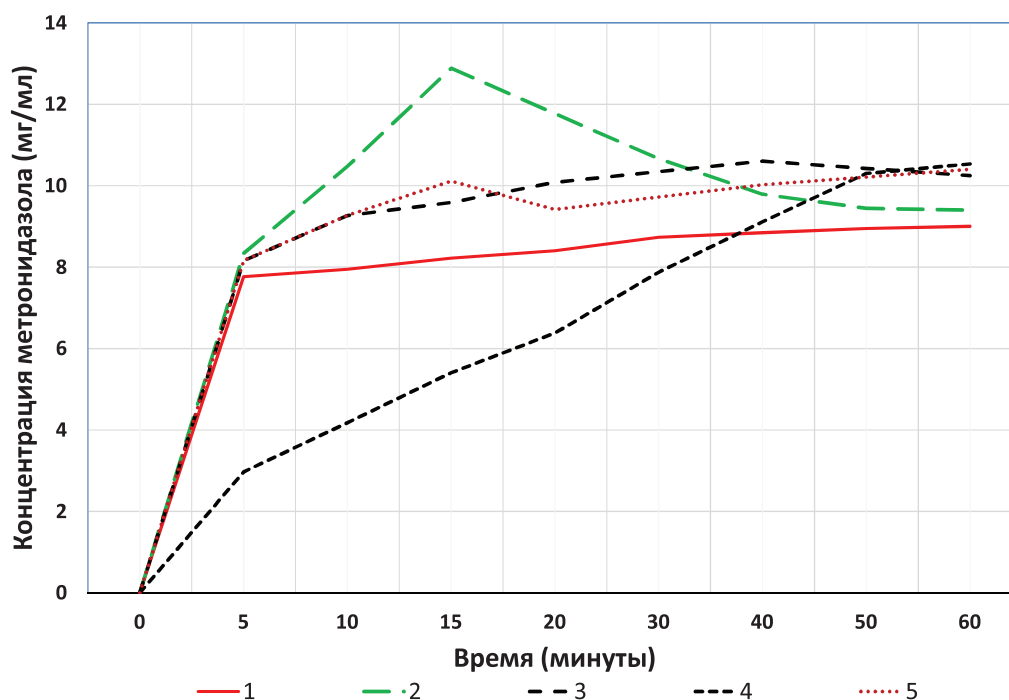
Рисунок 1 – Структурная формула метронидазола $C_6H_9N_3O_3$, 2-(2-Метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил)этанол, (171,15 г/моль)

Рисунок 2 – Изменение концентрации растворов метронидазола и ТД с ПЭГ-1500 и с ПЭГ-2000 во времени

Примечание: 1 – метронидазол (субстанция); 2 – ТД метронидазол : ПЭГ-1500 (1:1); 3 – ТД метронидазол : ПЭГ-1500 (1:3); 4 – ТД метронидазол : ПЭГ-1500 (1:5); 5 – ТД метронидазол : ПЭГ-2000 (1:1)

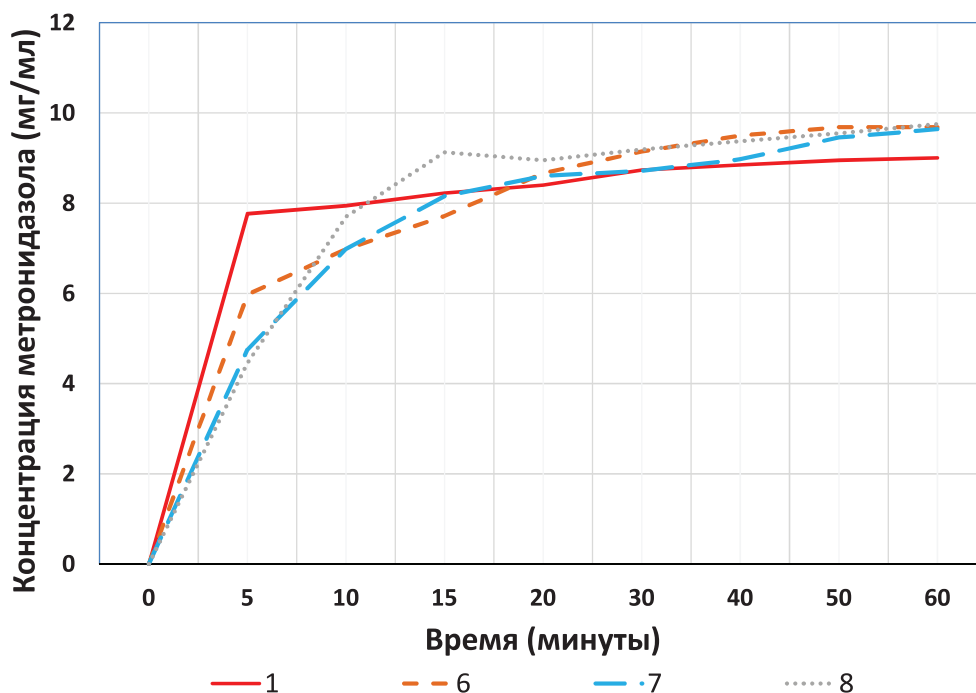


Рисунок 3 – Изменение концентрации растворов метронидазола и ТД с ПЭГ-2000 и с ПЭГ-3000 во времени

Примечание: 1 – метронидазол (субстанция); 6 – ТД метронидазол : ПЭГ-2000 (1:5); 7 – ТД метронидазол : ПЭГ-3000 (1:1); 8 – ТД метронидазол : ПЭГ-3000 (1:5)

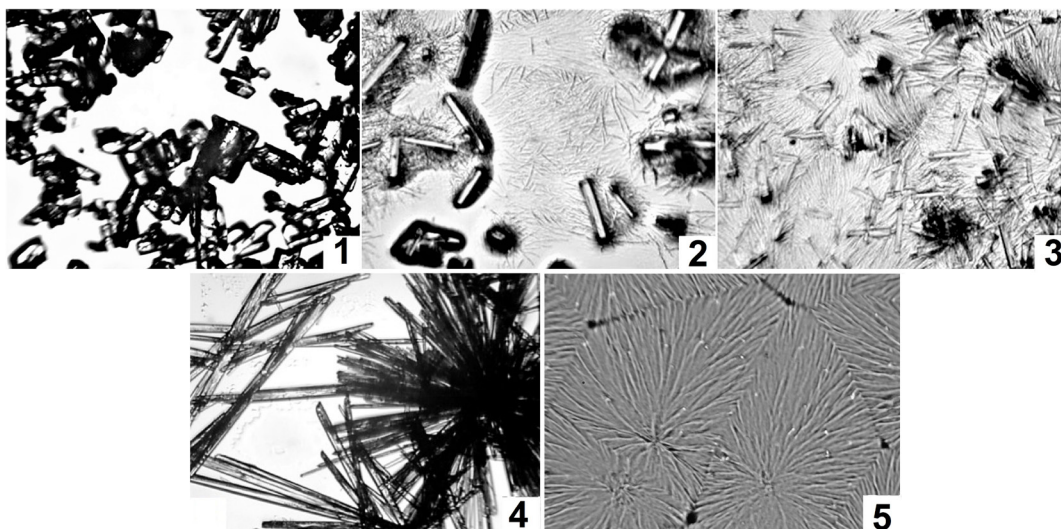


Рисунок 4 – Микросталлоскопический анализ (ув. × 64)

Примечание: 1 – метронидазол (субстанция); 2 – ТД метронидазол : ПЭГ-1500 (1 : 1); 3 – ТД метронидазол : ПЭГ-1500 (1 : 3); 4 – перекристаллизованная субстанция метронидазола; 5 – ПЭГ-1500 после удаления растворителя

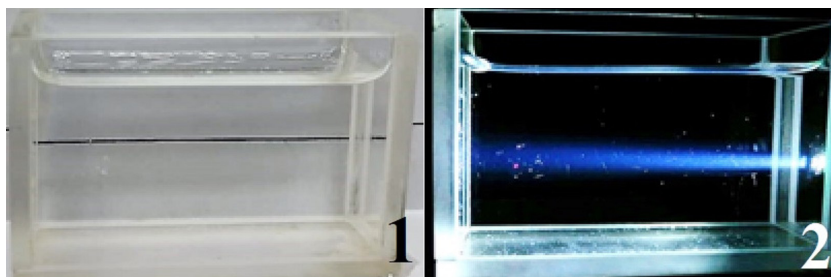


Рисунок 5 – Оптические свойства растворов ТД метронидазол

Примечание: ПЭГ-1500 (1 : 1): 1 – внешний вид раствора при дневном освещении; 2 – тот же раствор, наблюдение конуса Фарадея-Тиндала

Из анализа научной литературы и предварительных собственных исследований, определен диапазон оптимальных соотношений метронидазол: ПЭГ – от 1:1 до не более 1:5 (по массе) [1–9]. С учётом физико-химических свойств ПЭГ (как вспомогательного вещества) и его влияния на технологические характеристики твёрдых лекарственных форм (например, на их прочность), указанный диапазон соотношений является оптимальным для будущего включения ТД метронидазола с ПЭГ в состав твёрдых лекарственных форм.

Для изучения растворения навески исследуемых образцов ТД брали в избытке по отношению к растворителю (воде очищенной). Относительная погрешность для средних значений концентрации $\approx 4,79\%$. Изменение растворимости рассчитывали, как отношение концентрации насыщенного раствора изучаемого образца к концентрации насыщенного раствора субстанции метронидазола спустя 60 мин от начала процесса растворения. К концу эксперимента растворы всех изучаемых образцов были мутные, насыщенные. Исходная субстанция метронидазола растворяется достаточно медленно (рис. 2). Через 5 мин от начала эксперимента концентрация метронидазола достигает 7,767 мг/мл и далее незначительно увеличивается, достигая к 30-ти минутам почти постоянное значение ≈ 9 мг/мл.

Исходя из полученных данных (таблица 1; рис. 2, 3), видно, что метронидазол в некоторых случаях лучше растворяется из ТД, а растворимость его зависит от выбранного полимера и от массового отношения метронидазол: ПЭГ в ТД.

При использовании ПЭГ-1500 наибольшее увеличение растворимости метронидазола наблюдается в случае ТД метронидазол: ПЭГ-1500, полученных в массовом соотношении 1:3 и 1:5 – на 14–17%. Концентрация метронидазола в растворах данных ТД к концу эксперимента достигает 10,244 и 10,534 мг/мл, соответственно. При использовании ПЭГ-2000 наибольшее влияние на растворение метронидазола наблюдается в случае ТД метронидазол: ПЭГ-2000, полученной в массовом соотношении 1:1. Концентрация метронидазола в растворе данной ТД к моменту времени 60-ти минут достигает 10,402 мг/мл, что выше на 16%, чем у раствора субстанции в аналогичный момент времени. Повышение содержания ПЭГ-2000 в ТД не приводит к какому-либо выраженному повышению растворимости метронидазола.

Таким образом, для ТД метронидазол ПЭГ-2000 (1:5) растворимость метронидазола составляет 9,686 мг/мл, при этом превышая растворимость субстанции на 7,6% (рис. 3). Использование ПЭГ-3000 для получения ТД как в соотношении 1:1, так и 1:5, аналогично увеличивает, растворимость метронидазола незначительно – до 9,639 и 9,751 мг/мл, соответственно (на 7,1 и 8,3%). Использование ТД не во всех случаях повышает скорость растворения метронида-

зола. Скорость растворения метронидазола при этом может, как повышаться, так и понижаться, в первые 20–30 мин.

Для растворов некоторых ТД наблюдается явление пересыщения. При растворении ТД метронидазол: ПЭГ-1500 (1:1) и ТД метронидазол: ПЭГ-2000 (1:1) в течение первых 15 мин концентрация метронидазола резко повышается до максимального значения. Затем, вероятно, в результате рекристаллизации, концентрация снижается, с выходом значений «на плато» (50–60 мин.). Таким образом, наибольшее повышение скорости растворения метронидазола наблюдается из ТД с ПЭГ-1500 (1:1). В момент времени 15-ти мин. от начала растворения концентрация метронидазола в растворе данной ТД достигает своего наивысшего значения – 12,885 мг/мл, что на 57% превышает значение концентрации в растворе субстанции в аналогичный момент времени. Однако далее к 40 мин. уровень концентрации метронидазола в растворе ТД снижается до значения $\approx 9,8$ г/мл. Вышеописанные колебания концентрации метронидазола в растворах ТД, на наш взгляд, связаны с рядом взаимно противоположных процессов. С одной стороны, это процессы высвобождения метронидазола и матрицы ПЭГ при растворении ТД, и переход его в водную среду в молекулярно-коллоидном виде. В этом случае ПЭГ играет функции солилизатора (при невысоком содержании в ТД) и/или коллоидной защиты, стабилизируя ранее достигнутый высокий уровень концентрации метронидазола. С другой стороны, протекают процессы рекристаллизации метронидазола, коагуляция его коллоидных частиц, и может сказываться высаливающее действие ПЭГ. Особенно это заметно в случае ТД с большим содержанием полимера. Баланс этих процессов и их результат в достижении, какого-либо уровня концентрации метронидазола в растворе его ТД, носит сложно описываемый характер и является темой для отдельного исследования.

Исходя из результатов микроскопии (рис. 4), исходная субстанция метронидазола – частицы вещества с чётко выраженным кристаллическим строением. Обломки кристаллов, а именно бесцветные, прозрачные, продолговатой формы, слоистые, в большинстве случаев достаточно однотипные. Прослеживаются ровные параллельные грани, в форме прямоугольного параллелепипеда. Предположительно, порошок субстанции ранее не подвергался интенсивной микронизации. Рекристаллизованный метронидазол отличается от начальной субстанции. Выраженные игольчатые, прозрачные кристаллы. Грани ровные, иногда собранные в звёздчатые скопления. Полимерный носитель (ПЭГ) – бесцветная, прозрачная, масса, располагающаяся по поверхности предметного стекла плёнкой без внутренней структуры. Поверхность складчатая. С большой долей вероятности можно утверждать, что это некристалличе-

ская, аморфная структура. ТД с ПЭГ – представляют собой гетерогенные системы, состоящие минимум из 3-4 фаз. Некоторые структуры имеют частично игольчатое строение – вероятно рекристаллизованная субстанция. Отмечены очень мелкие (предположительно аморфные), трудно идентифицируемые объекты, представляющие собой, или остановившийся начальный этап рекристаллизации субстанции в вязком полимере, или (возможно) её полиморфную модификацию, или продукт комплексообразования с ПЭГ. Учитывая, что содержание метронидазола в ТД от 30 до 50% по массе, прозрачный фон, скорее всего, твёрдый раствор метронидазола в ПЭГ.

Таким образом, ТД метронидазол : ПЭГ – сложная микрокристаллическая картина, сочетающая признаки исходной субстанции метронидазола (кристаллической и аморфной природы), ПЭГ, их твёрдого раствора, и, возможно, продукты комплексообразования. При изучении ТД весьма распространены термо-методы. Применительно к ТД они основаны на том, что плавление или термическая деструкция включенной в полимерный матрикс молекулы действующего вещества происходит во время термической деструкции полимера носителя или после него. Основным критерий формирования комплекса – это исчезновение термических эффектов, типичных для действующего вещества, как индивидуальной фазы. В данном случае при исследовании ТД метронидазола использование, например, дифференциальной сканирующей калориметрии может носить вспомогательный характер. Однако информации полученной методом микроскопии, на наш взгляд вполне достаточно, чтобы сделать предположение о влиянии кристалличности метронидазола в ТД на повышение растворимости действующего вещества из полимерной матрицы ПЭГ.

Часто в ряде работ, посвящённых получению и исследованию ТД, используется метод ИК-спектроскопии, который на основании анализа сдвига характеристических полос действующего вещества в ТД позволяет предположить возникновение водородных связей в комплексе между молекулами носителя и лекарства. Наши предыдущие исследования позволяют утверждать, что данный метод исследования не всегда возможно использовать при изучении таких многокомпонентных систем, как ТД [1–10]. В первую очередь, это связано с выраженным экранирующим эффектом полимеров (в данном случае – ПЭГ), из-за которого часто невозможно получить настоящую картину взаимодействия компонентов ТД. ИК-спектр ТД с ПЭГ почти полностью идентичен ИК-спектру изучаемого полимера и почти не содержит характеристических полос самого действующего вещества. Однако, в абсолютном большинстве случаев даже, если взаимодействие с ПЭГ и наблюдалось, то носило оно не ковалентный характер и представляло собой слабое взаимодействие на уровне возникновения во-

дородных связей. Косвенно отсутствие какого-либо взаимодействия между компонентами изучаемой ТД подтверждает УФ-спектроскопия изучаемых образцов.

УФ-спектр метронидазола в составе ТД с ПЭГ полностью идентичен УФ-спектру исходной субстанции метронидазола. Микроскопия позволяет сделать вывод, что одной из причин повышения растворимости метронидазола из ТД с ПЭГ, является потеря его кристаллического строения ещё до растворения ТД в воде. На стадии получения ТД при удалении общего растворителя под вакуумом метронидазол частично растворяется в матрице ТД в среде носителя ПЭГ с образованием твёрдого раствора. Затем при растворении в воде ТД по мере растворения полимера высвобождает действующее вещество в молекулярно-коллоидном виде. При этом ПЭГ, возможно, дополнительно оказывает солюбилизирующее действие, стабилизируя концентрацию метронидазола. Кроме того, по ряду источников [17, 19, 20, 23 – 25], важным фактором, способствующим повышению растворения действующих веществ из ТД, является образование их коллоидных растворов.

В связи с этим были изучены оптические свойства полученных в работе растворов. Для фильтрованных растворов всех исследуемых в работе ТД с ПЭГ наблюдается конус Фарадея-Тиндаля – рассеивание света синеватого оттенка, обусловленное коллоидно-дисперсным состоянием растворённого метронидазола (рис. 5).

При этом, аналогично подготовленные к исследованию растворы вспомогательных веществ (ПЭГ) и насыщенные растворы субстанции метронидазола или его смесей с исследуемыми полимерами, эффекта Фарадея-Тиндаля не демонстрировали. Полученные результаты подчёркивают принципиальную значимость получения ТД описанным в работе методом «удаления растворителя» для повышения растворимости метронидазола в воде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что улучшение процесса растворения метронидазола из ТД, полученных методом «удаления растворителя» с использованием в качестве общего растворителя спирта этилового 96%, связано со снижением кристалличности метронидазола при получении его ТД и солюбилизации, а также с образованием коллоидных растворов метронидазола, стабилизированных ПЭГ при растворении ТД. Оптимальным ПЭГ для получения ТД является ПЭГ с молекулярной массой не более, чем 1500 г/моль, а наилучшим соотношением компонентов ТД (метронидазол : ПЭГ) является соотношение 1:1 по массе. Полученные результаты будут использованы при разработке технологии «шипучих» таблеток и гранулятов метронидазола, содержащих его ТД с ПЭГ.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

И.И. Краснюк (мл.) – общее руководство и планирование эксперимента; С.Р. Нарышкин и И.С. Бобров – изучение растворения метронидазола; И.И. Краснюк – измерение концентрации метронидазола в растворах; А.В. Беляцкая – приготовления твердых дисперсий; О.И. Степанова – сбор и обработка данных литературы; А.Н. Воробьев – исследование оптических свойств растворов; В.Г. Янкова – анализ, обработка и подготовка графического материала; Д.В. Рау – микрокристаллоскопические исследования.

Все авторы участвовали в обсуждении результатов и написании статьи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Krasnyuk I.I., Beliatskaya A.V., Krasnyuk I.I. et al. Influence of Polymers on the Physicochemical Properties of Benzonal in Solid Dispersions // *Moscow University Chemistry Bulletin*. – 2020. – Vol. 75, No.6. – P. 388–390. DOI: 10.3103/S0027131420060127.
2. Beliatskaya A.V., Krasnyuk I.I., Elagina A.O., et al. Study of the Solubility of Furazolidone from Solid Dispersions with Polyvinylpyrrolidone // *Moscow University Chemistry Bulletin*. – 2020. – Vol. 75. – P. 43–46. DOI: 10.3103/S0027131420010046
3. Kosenkova S.I., Krasnyuk I.I., Krasnyuk Jr. I.I., et al. Antimycotic Activity of Naftifine Hydrochloride Solution in Combination with Poly(Ethylene Glycols) // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2020. – Vol. 54, No.3. – P. 310–311. DOI: 10.1007/s11094-020-02196-w.
4. Belyatskaya A.V., Kashlikova I.M., Krasnyuk I.I. Krasnyuk I.I.(Jr.), Stepanova O.I., Vorob'ev A.N. Development of compositions and production technology for gels with a solid dispersal of nitrofurazone // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2020. – Vol. 53, No.10. – P. 981–985. DOI: 10.1007/s11094-020-02109-x.
5. Krasnyuk I.I. (Jr.), Ovsyannikova L.V., Stepanova O.I., Belyatskaya A.V., Krasnyuk I.I., Grikh V.V., Kosheleva T.M., Kozin D.A., Skovpen Y.V. Development of dosage forms containing solid dispersion of diclofenac // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2018. – Vol. 52, No.4. – P. 357–360. DOI: 10.1007/s11094-018-1821-6.
6. Krasnyuk I.I. (Jr.), Beliatskaya A.V., Krasnyuk I.I., Stepanova O.I., Korol L.A., Valeeva A.M., Grikh V.V., Ovsyannikova L.V., Kosheleva T.M. Effect of solid dispersions on the dissolution of ampicillin // *BioNanoScience*. – 2017. – Vol. 7. – No.2. – P. 340–344. DOI: 10.1007/s12668-016-0342-6.
7. Krasnyuk I.I. (Jr.), Kosheleva T.M., Belyatskaya A.V., Krasnyuk I.I., Stepanova O.I., Skovpen Y.V., Grikh V.V., Ovsyannikova L.V. Effect of solid dispersions with polyethylene glycol 1500 on the solubility of indomethacin // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2018. – Vol. 52, No.3. – P. 241–244. DOI: 10.1007/s11094-018-1799-0.
8. Belyatskaya A.V., Krasnyuk I.I. (Jr.), Krasnyuk I.I., Stepanova O.I., Kosheleva T.M., Kudinova T.P., Vorob'ev A.N., Maryanyan M.M. Dissolution of ketoprofen from poly(ethylene glycol) solid dispersions // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2019. – Vol. 52, No.12. – P. 1001–1006. DOI: 10.1007/s11094-019-01941-0.
9. Belyatskaya A.V., Krasnyuk I.I. (Jr.), Krasnyuk I.I., Stepanova O.I., Abgaryan Z.A., Kudinova T.P., Vorob'yov A.N., Nesterenko I.S. Study on the solubility of ketoprofen from solid dispersions with polyvinylpyrrolidone // *Moscow university chemistry bulletin*. – 2019. – Vol. 74, No.2. – P. 93–99. DOI: 10.3103/S0027131419020056.
10. Silaeva S.Yu., Belenova A.S., Slivkin A.I., Chupandina E.E., Naryshkin S.R., Krasnyuk I.I. (Jr.), Krasnyuk I.I. Use of solid dispersion systems in pharmacy // *Condensed Matter and Interphases*. – 2020. – Vol. 22, No.2. – P. 173–181. DOI: 10.17308/kcmf.2020.22/2820.
11. Троянова С.Ю., Корсунская И.М., Соркина И.Л., Соболев В.В. Обоснование эффективности метронидазола в терапии розацеа // *Клиническая дерматология и венерология*. – 2017. – Vol. 16, No.5. – P. 45–48. DOI: 10.17116/klinderma201716545-48.
12. Feres M., Retamal-Valdes B., Mestnik M.J., de Figueiredo L.C., Faveri M., Duarte P.M., Fritoli A., Faustino E., Souto M.L.S., de Franco Rodrigues M., Giudicissi M., Nogueira B.C.L., Saraiva L., Romito G.A., Pannuti C.M. The ideal time of systemic metronidazole and amoxicillin administration in the treatment of severe periodontitis: study protocol for a randomized controlled trial // *Trials*. – 2018. – Vol. 19, No.1. – P. 201. DOI: 10.1186/s13063-018-2540-8.
13. Buddenkotte J, Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosacea // *F1000Res*. – 2018. – Vol. 7. – F1000 Faculty Rev-1885. DOI: 10.12688/f1000research.16537.1.
14. Singh N., Sarangi M.K., Solid Dispersion – a Novel Approach for Enhancement of Bioavailability of Poorly Soluble Drugs in Oral Drug Delivery System // *Global Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. – 2017. – Vol. 3, No.2. – P. 30–37. DOI: 10.19080/GJPPS.2017.03.555608.
15. Huang S., Mao C., Williams R.O. 3rd, Yang C.Y. Solubility Advantage (and Disadvantage) of Pharmaceutical Amorphous Solid Dispersions // *J Pharm Sci*. – 2016. – Vol. 105, No.12. – P. 3549–3561. DOI: 10.1016/j.xphs.2016.08.017.
16. Huang Y., Dai W.G. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs // *Acta Pharmaceutica Sinica B*. – 2013. – Vol. 4. – No.1. – P. 18–25. DOI: 10.1016/j.apsb.2013.11.001.
17. Chen X., Partheniadis I., Nikolakakis I., Al-Obaidi H. Solubility Improvement of Progesterone from Solid Dispersions Prepared by Solvent Evaporation and Co-milling // *Polymers (Basel)*. – 2020. – Vol. 12, No.4. – P. 854. DOI: 10.3390/polym12040854.
18. Teodorescu M., Bercea M., Morariu S. Biomaterials of PVA and PVP in medical and pharmaceutical applications: Perspectives and challenges // *Biotechnol Adv*. – 2019. – Vol. 37, No.1. – P. 109–131. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2018.11.008.

19. Hou H.H., Rajesh A., Pandya K.M., Lubach J.W., Muliadi A., Yost E., Jia W., Nagapudi K. Impact of Method of Preparation of Amorphous Solid Dispersions on Mechanical Properties: Comparison of Coprecipitation and Spray Drying // *J Pharm Sci.* – 2019. – Vol. 108, No.2. – P. 870–879. DOI: 10.1016/j.xphs.2018.09.008.
20. Parker A.S., Gilpin C.J., Stewart A.A., Beaudoin S.P., Taylor L.S. Dissolution of indomethacin crystals into a polymer melt: role of diffusion and fragmentation // *Crystal growth and design.* – 2019. – Vol. 19, No.6. – P. 3315–3328. DOI: 0000-0001-6986-8252.
21. Siepman J., Faham A., Clas S.D., Boyd B.J., Jannin V., Bernkop-Schnürch A., Zhao H., Lecommandoux S., Evans J.C., Allen C., Merkel O.M., Costabile G., Alexander M.R., Wildman R.D., Roberts C.J., Leroux J.C. Lipids and polymers in pharmaceutical technology: Lifelong companions // *Int J Pharm.* – 2019. – Vol. 558. – P. 128–142. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.12.080.
22. Younis M.A. Solid dispersion technology, a contemporary overview on a well-established technique // *Universal Journal of Pharmaceutical Research.* – 2017. – Vol. 2, No.3. – P. 15–19. DOI: 10.22270/ujpr.v2i3.RW1.
23. Luebbert C., Klanke C., Sadowski G. Investigating phase separation in amorphous solid dispersions via Raman mapping // *Int J Pharm.* – 2018. – Vol. 535, No.1–2. – P. 245–252. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.11.014.
24. Okada K., Hirai D., Hayashi Y., Kumada S., Kosugi A., Onuki Y. A Novel Approach to Evaluate Amorphous-to-Crystalline Transformation of Active Pharmaceutical Ingredients in Solid Dispersion Using Time-Domain NMR // *Chem Pharm Bull (Tokyo).* – 2019. – Vol. 67, No.3. – P. 265–270. DOI: 10.1248/cpb.c18-00887.
25. Singh A., Van den Mooter G. Spray drying formulation of amorphous solid dispersions // *Adv Drug Deliv Rev.* – 2016. – Vol. 100. – P. 27–50. DOI: 10.1016/j.addr.2015.12.010.

АВТОРЫ

Краснюк Иван Иванович (мл.) – доктор фармацевтических наук, профессор, Институт фармации им. А.П. Нелюбина, кафедра аналитической, физической и коллоидной химии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0001-8557-8829. E-mail: krasnyuk.79@mail.ru

Нарышкин Савва Русланович – аспирант, Институт фармации им. А.П. Нелюбина, кафедра аналитической, физической и коллоидной химии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0003-1775-4805. E-mail: savva.naryshkin@gmail.com

Краснюк Иван Иванович – доктор фармацевтических наук, профессор, Институт фармации им. А.П. Нелюбина кафедра фармацевтической технологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-7242-2988. E-mail: krasnyuki@mail.ru

Беляцкая Анастасия Владимировна – кандидат фармацевтических наук, доцент, Институт фармации им. А.П. Нелюбина, кафедра фармацевтической технологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-8214-4483. E-mail: av.beliatskaya@mail.ru

Степанова Ольга Ивановна – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармакологии, Институт фармации им. А.П. Нелюбина, кафедра фармакологии ФГАОУ ВО «Первый

Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-9885-3727. E-mail: o.i.nikulina@mail.ru

Бобров Иван Сергеевич – студент, Институт фармации им. А.П. Нелюбина, кафедра аналитической, физической и коллоидной химии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0001-8263-5541. E-mail: bobrov2602@yandex.ru

Янкowa Виктория Германовна – кандидат фармацевтических наук, доцент, Институт фармации им. А.П. Нелюбина, кафедра аналитической, физической и коллоидной химии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-8233-5087. E-mail: yankowa@rambler.ru

Джyльетта В. Рау – кандидат химических наук, доцент кафедры аналитической, физической и коллоидной химии, Институт фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Dr, PhD, Институт структуры вещества Национального исследовательского совета (ISM-CNR), Италия. ORCID ID: 0000-0002-7953-1853. E-mail: giulietta.rau@ism.cnr.it

Воробьев Александр Николаевич – кандидат фармацевтических наук, заведующий лабораторией промышленной фармацевтической технологии ЦКП (НОЦ) ФГАОУ «Российский университет дружбы народов». ORCID ID: 0000-0002-7182-9911. E-mail: alek_san2007@mail.ru