

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ С ПОЛИВИНИЛПИРРОЛИДОНОМ В МЕДИЦИНЕ И ФАРМАЦИИ

И.И. Краснюк (мл.)*, доктор фармацевтических наук,
А.В. Беляцкая, кандидат фармацевтических наук,
И.И. Краснюк, доктор фармацевтических наук, профессор,
О.И. Степанова, Л.В. Овсянникова, В.В. Грих, Т.М. Алленова, Е.Б. Одинцова
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова;
Российская Федерация, 119991, Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2

Одним из перспективных направлений оптимизации биофармацевтических свойств существующих лекарственных веществ является получение твердых дисперсий. Для их получения в качестве полимера-носителя широко используется поливинилпирролидон (ПВП) с разными молекулярными массами. Приведен обзор применения твердых дисперсий с поливинилпирролидоном в получении ряда лекарственных препаратов с оптимизированными биофармацевтическими характеристиками (повышение биодоступности эритромицина, амикацина, метронидазола, рутина, кверцетина, фурацилина, производных дигидропиридина и др.).

Ключевые слова: твердые дисперсии, поливинилпирролидон-10000, растворимость, таблетки, капсулы, фармацевтическая технология.

*E-mail: krasnyuk.79@mail.ru

Совершенствование фармакотерапии возможно не только путем создания принципиально новых химических соединений, но и при оптимизации ряда биофармацевтических свойств уже существующих лекарственных веществ (ЛВ) [1]. Одно из перспективных направлений – получение твердых дисперсий – ТД (solid dispersions), двух- или многокомпонентных систем, включающих ЛВ и носитель, содержащие высокодиспергированную твердую фазу ЛВ или твердые растворы ЛВ в матрице носителя с частичным образованием комплексов переменного состава с материалом носителя. Получение ТД перспективно по таким направлениям, как оптимизация высвобождения ЛВ из лекарственной формы (ЛФ); устранение нежелательных свойств ЛВ; совершенствование технологии ЛФ; наделение полимерного материала заданными фармакологическими свойствами; влияние на биотрансформацию ЛВ в организме и на биоконверсию в процессе получения ЛВ [2].

Поливинилпирролидон (ПВП) (*Polyvinylpyrrolidone*) разных молекулярных масс широко используется для получения ТД в качестве полимераносителя. ПВП – полимерное производное пирролидона (см. рисунок) – белый или слегка желтоватый порошок со слабым специфическим запахом, гигроскопичен. Легко растворим в воде,

этиловом спирте, хлороформе и большинстве органических растворителей, практически не растворим в эфире, алифатических и циклических углеводородах. Растворимость ПВП в органических растворителях в значительной степени зависит от содержания влаги в полимере. Чем больше содержание воды в ПВП, тем хуже он растворяется в органических растворителях, и, наоборот, в присутствии воды всегда преобладают гидрофильные свойства ПВП. Водные растворы ПВП имеют слабокислую реакцию ($\text{pH} \approx 5$), характеризуются относительной вязкостью, при испарении растворителя ПВП образует пленку.



ПВП широко применяется в медицине, в-первых как мощное дезинтоксикационное средство для лечения ряда патологических процессов, сопровождающихся интоксикацией организма, – в виде ЛФ низкомолекулярного ПВП (гемодез, неогемодез, энтеродез, энтеросорб); во-вторых, как плазмозамениТЕЛЬ – в виде инъекционных растворов среднемолекулярного ПВП; в-третьих, высокомолекулярные фракции ПВП служат пролонгатором действия других ЛВ [2].

На основе ПВП созданы продукты, востребованные современной фармацевтической технологией. Под общей маркой «Коллидон» фирма BASF выпускает большой ассортимент модификаций ПВП различного назначения (см. таблицу). В производстве твердых дозированных ЛФ наиболее широкое применение нашли: Plasdone K (Повидон USP), Polyplasdone (кросповидон) и Plasdone S630 (Повидон). Plasdone K используется как модификатор вязкости и солиubilизатор, а также как связующее средство для гранул и регулятор высвобождения ЛВ. Plasdone S630 обеспечивает возможность прямого прессования и сухой грануляции, может также использоваться в качестве пластификатора для пленочных покрытий.

Смесь моногидрата лактозы и 2 полимеров, Коллидона 30 и Коллидона CL (Лудипресс), представляющая собой гранулят определенного размера, применяется в качестве универсального вспомогательного вещества. Лудипресс может использоваться и как наполнитель, и как связующее средство, а также с целью улучшения сыпучести технологического материала и распадаемости таблеток [3]. Широко применяется ПВП при изготовлении ЛФ как связывающее средство. Изучено его влияние на получение гранул ряда ЛВ: сульфадиазина, беноксапрофена, парацетамола, фенацетина, крахмала, лактозы.

ПВП входит в состав ряда ЛП. Йодопирон (*Iodopironum*) – комплекс йода с калия йодидом и ПВП – применяется в виде растворов как бактерицидное средство для обработки рук хирурга и операционного поля, а также для лечения гнойных ран. Кроме хирургии, йодопирон используют для лечения урологических болезней. Ведутся разработки новых ЛФ йодопирона, например, создана мазь йодопирона на водорастворимой основе, оказывающая комплексное лечебное действие на гнойно-воспалительный процесс. Йодовидон (*Iodovidonum*) – комплекс йода с ПВП – оказывает бактерицидное действие на кишечную палочку, золотистый стафилококк, протей, применяется для лечения инфицированных ран и ожогов. Сульйодопирон (*Suliodopironum*) – комбинированный препарат, содержащий йодопирон (или йодовидон) в сочетании с ПАВ, используется для обеззараживания рук хирурга и операционного поля, первичной обработки ран и лечения инфицированных ран и ожогов [4].

Изучено и внедрено в практику еще одно интересное действие ПВП, которое основано на свойствах ПВП, сходных с синовиальной жидкостью, и может служить искусственным заменителем при отсутствии ее в суставе. ПВП улучшает скольжение суставных поверхностей, увеличивая амплитуду движений, препятствует развитию спаек. С этой целью ПВП с молекулярной массой 35000 ± 5000 применяется в виде 15% водного раствора в ампулах для внутрисуставного введения. Препарат эффективен при лечении деформирующего остеоартроза крупных суставов [2]. Таким образом, ПВП, его ЛФ и модификации являются весьма перспективными соединениями.

Один из распространенных способов получения ТД – «метод удаления растворителя», заключается в растворении ЛВ и носителя в общем растворителе с последующим его удалением [2,5]. В качестве растворителей для приготовления ТД могут применяться вода и различные органические растворители: этиловый и метиловый спирты, хлороформ и т.д. В литературе приводятся многочисленные примеры использования данного способа для получения ТД. Например, для повышения биодоступности (БД) эритромицина его ТД с ПВП получали распылительной сушкой хлороформных и лиофильной сушкой водных растворов, содержащих антибиотик и полимер [2].

Представитель группы 1,4-дигидропиридина препарат ИОС-394 обладает антигипертензивной активностью и выраженными лиофобными свойствами. В связи с этим данное ЛВ имеет очень низкую БД при пероральном приеме в кристаллической форме. Для повышения БД препарата получали его ТД с ПВП. Компоненты ТД растворяли в смеси этилового спирта и хлороформа с последующей отгонкой растворителя на водяной бане и сушкой остатка в вакуум-сушильном шкафу. В итоге полученная ТД ИОС-394 с ПВП обеспечивала повышение высвобождения в сравнении с исходной субстанцией в 8,4 раза, за счет улучшения растворения ЛВ в воде [2].

Установлено противовирусное действие водорастворимых комплексов фуллерена C_{60} , практически не растворимого в полярных растворителях, с ПВП [5]. В литературе описан способ получения ТД ПВП-K25 и ПЭГ-6000 с НПВС. ТД малорастворимого в воде препарата «Метронидазол» имеет высокую БД в условиях *in vitro*. Скорость высвобождения метронидазола из ТД, содержащей метилцеллюлозу, ПВС и твин-80, приблизительно в 2 раза выше, чем скорость растворения кристаллического ЛВ [2].

Амикацин, полусинтетический аминогликозидный антибиотик, отличается высокой активностью в отношении грамотрицательных бактерий и широко применяется при различных инфекциях. Но амикацин обладает рядом побочных эффектов, в том числе

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ КОЛЛИДОНА

Тип коллидона	Функция	Область применения, концентрация
<i>Растворимые коллидоны (повидоны)</i>		
Коллидон 12 PF повидон (2000–3000)	Повышение растворимости и стабилизация	Растворы и суспензии для парентерального применения
Коллидон 17 PF повидон (7000–11000)	Повышение растворимости и стабилизация	Растворы и суспензии для парентерального применения
Повидон 8000 повидон (7000–11000)	Действующее вещество для гемодеза	Продукт производится специально для России в соответствии со статьей ГФ РФ
Коллидон 25 повидон (28000–34000)	Связующее	Таблетки и шипучие таблетки (2–5%)
	Маскировка вкуса	Таблетки, капсулы, препараты в оболочке, препараты с контролируемым высвобождением, гранулы
	Стабилизатор и солюбилизатор	Суспензии и растворы для орального и местного применения, сухие сиропы
Коллидон 30 повидон (44000–54000)	Скользящее, связующее	Таблетки (2–5%), капсулы, препараты в оболочке
	Маскировка вкуса	Растворы для орального применения, жевательные таблетки
	Улучшение биодоступности	Трансдермальные системы
Коллидон 90 F повидон (1000000–1500000)	Стабилизатор	Суспензии и растворы для орального и местного применения, сухие сиропы
	Связующее	Таблетки, в том числе для прямого прессования (1–2%)
	Повышение вязкости	Офтальмологические растворы и растворы для орального применения
	Регулятор высвобождения	Препараты с пролонгированным высвобождением
	Стабилизатор	Суспензии и растворы для орального и местного применения, сухие сиропы
	Улучшение биодоступности (склеивающий эффект)	Трансдермальные системы
<i>Нерастворимые коллидоны</i>		
Коллидон CL Кросповидон	Разрыхлитель, маскировка вкуса	Таблетки (2–5%), капсулы
	Оптимизация биодоступности	Суппозитории (1–10%)
Коллидон CL-M Кросповидон	Стабилизатор без повышения вязкости	Суспензии (<10%)
	Улучшение биодоступности, маскировка вкуса, разрыхлитель	Таблетки
Кросповидон M Кросповидон	Активное вещество	При диареях, колитах, гастритах; адсорбция токсинов
<i>Сополимер с винилацетатом</i>		
Коллидон VA 64 Кополивидон	Сухое связующее	Таблетки (2–5%)
	Пленочные покрытия (в комбинации с другими пленкообразователями)	Аэрозоли, таблетки, капсулы, препараты с контролируемым высвобождением
	Улучшение механических свойств (пластичности)	Таблетки
<i>Физическая смесь полимеров</i>		
Коллидон SR поливинилацетат 80% повидон 19%	Средство для контролируемого высвобождения действующего вещества	Таблетки, пелетты, гранулы (20–50%)

Примечание. F (fein) – мелкодисперсный; PF (pyrogenfrei) – беспиогенный; VA – винилацетат; M – микронизированный; CL (crosslinked) – сшитый полимер; SR (sustainedrelease) – контролируемое высвобождение

иммуносупрессорным действием. Уменьшить такого рода побочное действие можно путем совместного применения амикацина и препаратов, обладаю-

щих антитоксическими свойствами, к числу которых относится ПВП. Изучение физико-химического взаимодействия ПВП и амикацина при их совместном

присутствии в условиях эксперимента не выявило существенного взаимодействия амикацина сульфата с ПВП. Применение ПВП для детоксикации при передозировке амикацина неэффективно, для этого необходим гемодиализ. Однако применение ПВП вместе с амикацином при инфекционных заболеваниях может быть достаточно эффективным, так как подобная комбинация позволяет использовать антитоксические свойства ПВП и не увеличивать дозу антибиотика [2].

Кверцетин — один из наиболее распространенных флавоноидов, применяющийся в медицинской практике как Р-витаминное средство. Однако из-за плохой растворимости в воде создание биодоступных и эффективных ЛФ на его основе весьма затруднено. С целью модификации свойств кверцетина были получены его молекулярные комплексы с ПВП. Их исследование выявило значительное увеличение растворимости ЛВ в воде, что имеет большое практическое значение для создания новых ЛФ — растворов кверцетина [2].

Биотрансформация ЛВ, а также их БД в значительной степени зависят от такого биофармацевтического фактора, как вид и количество вспомогательного вещества. Известно, что на метаболизм ЛВ оказывают влияние вещества различной природы. В то же время в доступной литературе практически отсутствуют данные о влиянии ВМС на биотрансформацию ЛС. Проводилось изучение влияния твина-80, ПЭГ-400, ПВП низкомолекулярного медицинского в разных концентрациях, а также крахмала на БД гизапепама и его активного метаболита. Увеличение количества этих ВМС в растворах гизапепама приводит к усилению процесса дезалкилирования ЛВ в организме животных после их перорального введения. С практической точки зрения установленные закономерности могут представлять интерес при создании ЛФ гизапепама с заданными свойствами. Варьируя природу и количество ВМС, добавляемых в ЛФ, можно регулировать соотношения концентрации исходного соединения и метаболита в организме животных и человека, изменять степень и скорость всасывания препарата.

На базе Первого МГМУ им. И. М. Сеченова активно исследуются ТД лекарственных веществ с различными полимерами-носителями, изучается возможность создания на их основе ЛФ с повышенной БД. За более чем 15 лет получены и изучены ТД с ПВП более 20 ЛВ из разных фармакологических групп. Повышение скорости растворения и растворимости из ТД в сравнении с субстанцией ЛВ составляет соответственно для: анестезина — 3,0 и 1,3; ацикловира — 1,1 и 1,3; стрептоцида — 2,0 и 2,0; сульфадиметоксина — 56,0 и 6,7; левомецетина — 3,0-4,0 и 2,6-3,5; бензонала — 4,3-5,5 и 5,5; рифампицина — 5,3 и 2,7; ампициллина тригидрата — 3,4 и 1,3; синтомицина — 2,7 и 1,8;

пармидина — 1,3 и 1,6; нозепама — 4,7 и 1,9; протионамида — 4,0 и 2,6; эритромицина — 3,3-4,7 и 1,8; амоксицилатригидрата — 1,7 и 1,6; феназепам — 44,8 и 14,1; мезапама — 98,0 и 8,2; рутина — 58,7 и 52,0; фурацилина — 11,8 и 1,9 и т.д.

Исследованы твердые ЛФ, полученные на основе ТД с ПВП. Доказано, что введение ТД с ПВП в таблетки и капсулы значительно повышает высвобождение изучаемых ЛВ. Сравнительный анализ высвобождения ЛВ из ЛФ показал, что высвобождение эритромицина из таблеток с ТД превышало высвобождение ЛВ из таблеток, выпускаемых в настоящее время промышленностью. Используя ТД с ПВП, можно получить растворимые в кишечнике таблетки или капсулы эритромицина с высокой БД [2,7].

На примере рифампицина также исследовалась возможность введения гранулята, содержащего ТД с ПВП, в состав капсул. Одним из преимуществ использования гранулятов с ТД в капсулированном виде является отсутствие стадии прессования. Полученные составы с ТД рифампицина не просто удовлетворяли требованиям нормативной документации (НД) — через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75% ЛВ, а увеличивали этот показатель до 97%. Введение ТД с ПВП в гранулят приводило к значительному ускорению высвобождения. В течение всего эксперимента высвобождение рифампицина из разработанных капсул было выше, чем из заводских. Так, в первые 5 мин из капсул с ТД высвобождается ЛВ почти в 50 раз больше (29,1%), чем из заводских (0,6%), а к 20-й минуте растворяется уже 92% рифампицина. Возможно, введение ТД рифампицин-ПВП и в таблетки способствует высвобождению из ЛФ в раствор не менее 98% ЛВ за регламентируемые 45 мин (по НД — не менее 75%) [2].

Предложены таблетки с ТД рутин-ПВП, при растворении которых уже за 20 мин растворяется около 67%, а к 45-й минуте — 88% ЛВ, что превышает аналогичные показатели для существующих промышленных ЛФ [8]. Положительное влияние ТД на биофармацевтические свойства ЛП показано на примере разработанных «шипучих» таблеток фурацилина, содержащих ТД с ПВП и не имеющих мировых аналогов. В Роспатент подана заявка на изобретение № 2014153661/15 от 19.01.2015 г. «Способ получения быстрорастворимых лекарственных форм фурацилина». Таблетки фурацилина, имеющиеся на фармацевтическом рынке, предназначены для долгого и порой неудобного растворения ЛВ в кипящей воде. Насыщение раствора проходит крайне медленно, при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$ через 1 ч достигает уровня 0,021 г/л, что согласуется с низким пределом растворимости фурацилина — 1:5000. Разработанная ЛФ, содержащая ТД фурацилина, обеспечивает быстроту приготовления раствора, а разработанные составы с ТД фурацилина в тех же условиях насыща-

ли раствор до терапевтической концентрации 0,2 г/л менее, чем за 2 мин, образуя 0,02% раствор ЛВ, готовый к употреблению.

Таким образом, разработка ЛП с использованием ТД с ПВП является перспективным направлением современной фармацевтической науки и практики, как в направлении оптимизации биофармацевтических характеристик ЛП, создания новых ЛП, так и совершенствования фармацевтической технологии в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Николаенко Н.С., Эльтанова М.И., Трегубова Н.И. и др. Способ получения мази для местного лечения гнойных ран. Патент РФ №2097023. МКИ А61К 9/06 /- №95118865/14. Заявлен 15.11.1995; опубликован 27.11.1997; 5.
2. Краснюк И.И. (мл.). Повышение биодоступности лекарственных форм с применением твердых дисперсий. Дис. ... доктора фармацевтических наук. М., 2010; 200.
3. Воскобойников А.В., Авакян С.Б., Сокольская Т.А. и др. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток.

Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса. Химико-фарм. журн., 2005; 39 (1): 22–28.

4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15-е изд. М.: Новая волна, 2007; 1206.
5. Сироткин А.К., Пиотровский Л.Б., Познякова Л.Н. и др. Влияние комплексов фуллерена С60 с поливинилпирролидоном на морфологию вирусов гриппа. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии, 2005; 3: 21–4.
6. Тихобаева А.А. Трансдермальная система доставки ацетилсалициловой кислоты на основе биосовместимой полимерной матрицы (экспериментальное исследование). Автореф. дис. ... канд. биол. наук М., 2005; 24.
7. Краснюк И.И., Краснюк И.И. (мл.), Попков В.А. и др. Способ получения таблеток эритромицина Патент РФ № 2403049. МКИ А61К31/7048, А61К47/00, А61К9/20, А61J3/10, А61P31/04/-№ 2009121316/15. Заявлено 04.06.2009; опубликовано 10.11.2010; 5.
8. Ковальский И.В., Краснюк И.И., Краснюк И.И. (мл.) и др. Способ получения таблеток рутина. Патент РФ № 2523562. МКИ А61К31/7048, А61К47/30, А61К9/20, А61J3/10/-№ 2013123463/15. Заявлено 23.05.2013; опубликовано 20.07.2014; 5.

Поступила 11 декабря 2015 г.

PROSPECTS FOR USING SOLID POLYVINYLPIRROLIDONE DISPERSIONS IN MEDICINE AND PHARMACY

I.I. Krasnyuk, Jr., PhD; A.V. Belyatskaya, PhD; Professor I.I. Krasnyuk, PhD; O.I. Stepanova; L.V. Ovsyannikova; V.V. Grikh; T.M. Allenova; E.B. Odintsova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russian Federation

SUMMARY

To obtain solid dispersions is one of the promising areas for optimizing the biopharmaceutical properties of currently available drugs. To prepare them, polyvinylpyrrolidone with different molecular weights is widely used as a polymer carrier. The paper reviews the use of solid polyvinylpyrrolidone dispersions to prepare a number of drugs with optimized biopharmaceutical characteristics (the increased bioavailability of erythromycin, amikacin, metronidazole, rutin, quercetin, furacilin, derivatives of dihydropyridine, etc.).

Key words: solid dispersions, polyvinylpyrrolidone-10000, solubility, tablets, capsules, pharmaceutical technology.

REFERENCES

1. Nikolenko .S., Eltanova M.I., Tregubova N.I. et al. Way to obtain local ointments for the treatment of purulent wounds. Patent RF №2097023. ICI A61K 9/06 /- №95118865/14. Pending 15.11.1995; published 27.11.1997; 5. (in Russian)
2. Krasnyuk I.I. (junior). Enhancing the bioavailability of dosage forms using solid dispersions. Dees. ... doctor of pharmaceutical science. Moscow, 2010; 200. (in Russian)
3. Voskobojnikov A.V., Avakian S.B., Sokolskaja T.A. et al. Modern auxiliary substances in the production of tablets. The use of high-molecular compounds for improving dosage forms and process optimization. Chemical-pharmaceutical journal, 2005; 39 (1): 22–8. (in Russian)
4. Mashkovskij M.D. Medicinal drugs. 15ed. Moscow: Novajavolna, 2007; 1206. (in Russian)
5. Sirotkin A.K., Piotrovskij L.B., Poznjakova L.N. et al. Effect of complexes of Fullerene C60 polyvinylpyrrolidone on morphology of influenza viruses. Voprosy biologicheskoi, medicinskoj i farmacevticheskoi chimii, 2005; 3: 21–4. (in Russian)
6. Tikhobaeva A.A. Transdermal delivery system based on acetylsalicylic acid polymer matrix biosovmestimoj (experimental study). Synopsis of the Dis. ... cand. biol. Sciences Moscow, 2005; 24. (in Russian)
7. Krasnyuk I.I., Krasnyuk I.I. (junior), Popkov V.A. et al. Way of getting pills erythromycin. Patent RF № 2403049. ICI A61K31/7048, A61K47/00, A61K9/20, A61J3/10, A61P31/04/-№ 2009121316/15. Pending 04.06.2009; published 10.11.2010; 5. (in Russian)
8. Kovalskij I.V., Krasnyuk I.I., Krasnyuk I.I. (junior) et al. Способ получения таблеток рутина. Patent RF № 2523562. ICI A61K31/7048, A61K47/30, A61K9/20, A61J3/10/-№ 2013123463/15. Pending 23.05.2013; published 20.07.2014; 5. (in Russian)