

УДК 544.723

## ВПЛИВ ПОРИСТОЇ СТРУКТУРИ КРЕМНЕЗЕМНИХ НОСІЇВ ТА СТАНУ ДИКЛОФЕНАКУ НА КІНЕТИКУ ВИВІЛЬНЕННЯ АКТИВНОЇ РЕЧОВИНИ

Р.Б. Козакевич \*, В.В. Янишпольський, В.А. Тьортіх

*Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка Національної академії наук України  
вул. Генерала Наумова, 17, Київ, 03164, Україна*

*Одержано композиції на основі диклофенаку і кремнеземів з різною пористістю та розміром частинок. Досліджено швидкість розчинення кристалічної форми диклофенаку і його вивільнення з поверхні кремнеземних носіїв. Встановлено, що при імпрегуванні диклофенаку в пористі кремнеземні матриці відбувається аморфізація структури активної речовини, що забезпечує збільшення швидкості розчинення. Швидкість вивільнення диклофенаку залежить від характеристик пористої структури носія і зменшується зі зменшенням діаметра пор.*

### ВСТУП

Для лікування запальних процесів в організмі широко застосовуються нестероїдні засоби, серед яких одне з провідних місць належить диклофенаку, що має виражену протизапальну, анальгетичну і жарознижуючу дію [1]. Проте даний лікарський засіб належить до важкорозчинних речовин і це викликає низку істотних проблем при його застосуванні. Для покращення ефективності медичних препаратів на основі диклофенаку при пероральному прийомі потрібно забезпечити оптимальну біодоступність та зменшити подразнюючу дію на організм [2].

Один із загальноживаних методів покращення фармакокінетичних властивостей лікарських препаратів полягає у збільшенні питомої поверхні малорозчинних речовин [3]. Це досягається шляхом використання дробарок і млинів різної конструкції, або інших апаратів, де тверді тіла подрібнюються, розтираються, а рідкі – збовтуються, енергійно перемішуються або вносяться в дисперсійне середовище під великим тиском. Серед інших відомих способів покращення біодоступності є введення в лікарські форми одного або декількох легкорозчинних у воді солубілізаторів. При цьому використовуються як гідрофільні (етанол, манітол, лактоза, поліетиленгліколь, полівінілпіролідон), так і гідрофобні сполуки (лецитин, полігліколеві або гліцин-полігліколеві ефіри жирних кислот) [4]. Широкого застосування набув спосіб створення швидкорозчинних форм (Aspirin UPSA, Panadol Extra, Solpadeine та інші), де покращення біодоступності відбувається

внаслідок внесення до складу лікарського препарату сполук, що забезпечують виділення вуглекислого газу при контакті з водою [5]. Введення активної сполуки в полімер або утворення комплексів із макромолекулами водорозчинного полімера також поліпшує біодоступність [6–8].

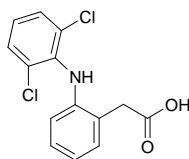
Для покращення розчинності таких препаратів як грізеофульвін, хлорамфенікол чи теофілін авторами [9] запропоновано спільне диспергування з неорганічними оксидами. При цьому механічну обробку проводили в атмосфері розчинників, що покращило однорідність суміші матеріалу-підкладки та активної речовини. Лікарські препарати на основі диклофенаку і неорганічних оксидів почали вивчатися лише в останні роки [10, 11]. Разом із тим суттєво зріс інтерес до пористих адсорбентів, як контейнерів лікарських препаратів, оскільки розвинена внутрішня структура матриці-носія здатна забезпечити більш рівномірну фармакологічну дію завдяки підтримці в крові і біологічних рідинах інших систем організму постійної концентрації активної речовини [12]. В цьому відношенні істотні переваги мають кремнеземні пористі матриці, яким властива хімічна інертність, однорідність, біологічна стійкість, фізіологічна безпечність, велика питома поверхня та адсорбційна ємність [13, 14].

У роботі розглядаються властивості одержаних композитів на основі диклофенаку і пористих кремнеземів. Основну увагу приділено дослідженню впливу пористої структури кремнеземних носіїв та стану диклофенаку на кінетику вивільнення активної речовини.

\* контактний автор [kozakevych@gmail.com](mailto:kozakevych@gmail.com)

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У роботі використовували кислотну форму диклофенаку



Даний препарат одержано при розчиненні диклофенаку натрію (Vaishali Pharmaceuticals, Індія з 99,5 % вмістом 2-[(2,6-дихлорфеніл)амінофеніл]ацетату натрію) в оцтовій кислоті з подальшим додаванням дистильованої води. Одержаний осад відфільтрували та висушили при 80 °С. Як носії активної речовини досліджено мезопористі кремнеземні матриці: силохром та сферичні кремнеземи із різними структурними характеристиками, які були синтезовані з концентрованих водних суспензій високочистого пірогенного кремнезему (аеросилу).

Введення диклофенаку в мезопористий кремнезем проводили наступним чином: у розчин активної речовини в оцтовій кислоті (33 мг/мл) об'ємом 1,5 мл додавали висушений кремнезем масою 1 г. Після повного поглинання розчину кремнеземом одержаний зразок промивали водою та висушували при 80 °С протягом 2 год.

Дослідження процесів десорбції активної речовини проводили згідно із стандартами Фармакопеї України в приладі з кошиком для розчинення твердих дозованих форм. Як середовище розчинення використовувався фосфатний буфер (рН=6,86) об'ємом 1000 мл при 37 °С. Швидкість обертання кошика становила 100 об/хв. Відбір проб здійснювався з ділянки посередині між поверхнею розчинника і верхньою частиною кошика на відстані не ближче 10 мм від стінки посудини. Відібраний для аналізу об'єм рідини компенсувався додаванням такого самого об'єму середовища розчинення.

Мезопористі кремнеземні матриці досліджували методом низькотемпературної адсорбції-десорбції азоту на приладі ASAP-2000 (Micromeritics, США). За адсорбційними даними розраховували питому поверхню, об'єм пор і розподіл пор за розміром. ІЧ-спектри зразків одержано на ІЧ фур'є-спектрометрі Thermo Nicolet Nexus FT-IR (Німеччина) в діапазоні 500–4000 см<sup>-1</sup>. Для цього зразки змішували з KBr у масовому співвідношенні 1:20. Для кількісного визначення диклофенаку натрію використовувався спектральний метод.

Реєстрацію спектрів здійснювали на довжині хвилі 275 нм на спектрофотометрі СФ-46 (ЛМО, Росія) у кюветках завтовшки 1 см. Структуру зразків досліджували методом рентгеноструктурного аналізу на автоматичному дифрактометрі ДРОН-4-07 (Росія) в області кутів  $2\theta = 1-7^\circ$  на  $\text{CuK}\alpha$ -випромінюванні.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Ізотерми низькотемпературної адсорбції азоту одержаних зразків пористих кремнеземів є ізотермами ІІІ типу за класифікацією ІУРАС. Наявність петлі гістерезису в області високих тисків свідчить про присутність в зразку мезопор (рис. 1).

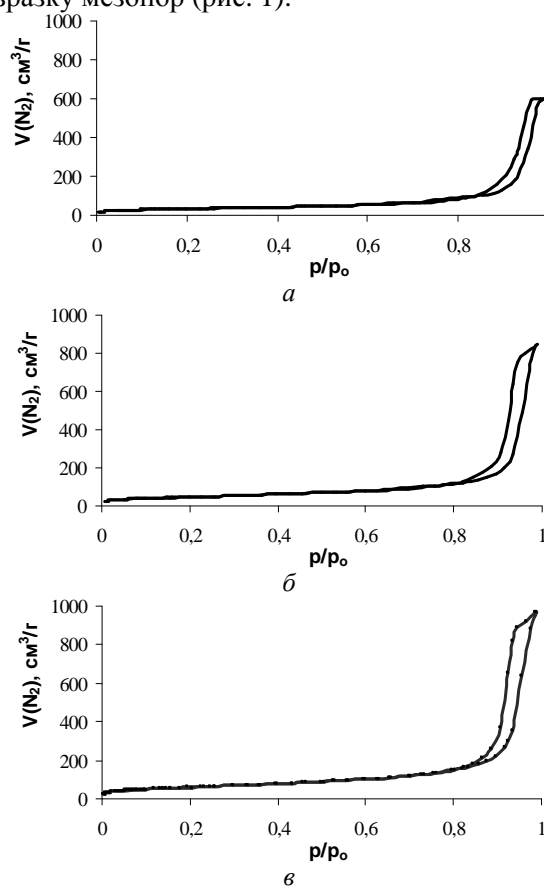


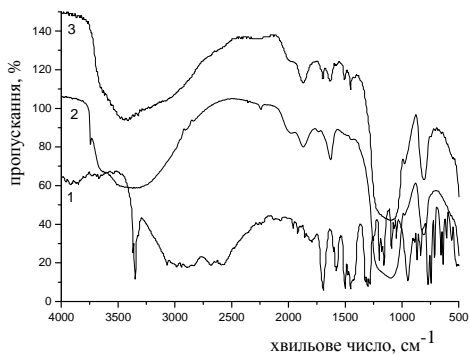
Рис. 1. Ізотерми ад(де)сорбції азоту для силохрому (а), сферичних кремнеземів із розміром частинок 0,25 (б) та 0,50 мм (в)

У табл. 1 наведено величини питомої поверхні зразків ( $S_{\text{пнт}}$ ), визначеної за лінійною частиною рівняння ВЕТ, сумарний об'єм пор ( $V_{\text{пор}}$ ), розрахований за десорбційною гілкою ізотерми за рівнянням ВЕТ (при  $p/p_0=0,98$ ), та середній діаметр пор, визначений ВН-методом. Із досліджених матриць найбільший діаметр пор має силохром. Сферичний кремнезем (СК-1), розмір

частинок якого складає 0,25 мм, має більш розвинену пористу структуру із середнім діаметром пор 14,6 нм. Сферичний кремнезем із розміром частинок 0,50 мм (СК-2) характеризується найбільшою питомою поверхнею та найменшим діаметром пор (12,1 нм).

**Табл. 1.** Структурні характеристики досліджених кремнеземних носіїв за результатами ад(де)сорбції азоту

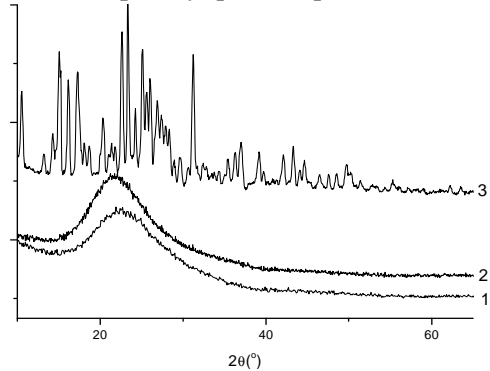
Кремнезем	Питома поверхня зразків, м <sup>2</sup> /г	Об'єм пор, см <sup>3</sup> /г	Діаметр пор, нм	Розмір частинок, мм
силохром	143	0,95	17,0	0,25
сферичний кремнезем-1 (СК-1)	207	1,34	14,6	0,25
сферичний кремнезем-2 (СК-2)	252	1,52	12,1	0,50



**Рис. 2.** ІЧ-спектри диклофенаку (1), силохрому до (2) та після імпрегнування диклофенаком (3)

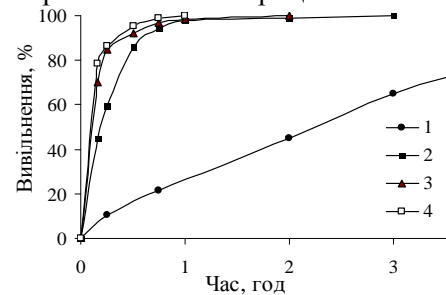
На рис. 2, крива 1 представлено ІЧ-спектр кислотної форми диклофенаку, в якому спостерігається смуга поглинання NH-зв'язку 3323 см<sup>-1</sup>, карбоксильної групи 1684 см<sup>-1</sup>, область спектру 2580–2900 см<sup>-1</sup>, що відповідає смугам поглинання C–H-зв'язків в метильних та метиленових групах, і характеристичні смуги ароматичних кілець в області 1460–1578 см<sup>-1</sup> [15]. В ІЧ-спектрі вихідного силохрому (рис. 2, крива 2) наявне широке поглинання в діапазоні 3200–3700 см<sup>-1</sup> в результаті накладення смуг валентних коливань гідроксильних груп і адсорбованих молекул води. Пік 3750 см<sup>-1</sup> відноситься до коливань вільних силанольних груп поверхні [16]. До характерних смуг поглинання кремнезему належать широка смуга при 1090 см<sup>-1</sup>, яка відповідає антисиметричному коливанню зв'язків Si–O в групах Si–O–Si тетрадрів, смуга 803 см<sup>-1</sup>, що відповідає симетричним коливанням тетраедра SiO<sub>4</sub>. Смуга при 970 см<sup>-1</sup> відноситься до коли-

вання зв'язків Si–O в групі Si–O–H [17]. Після імпрегнування диклофенаком присутність активної речовини в кремнеземних матрицях ідентифікували за смугами коливань ароматичних кілець 1460–1578 см<sup>-1</sup> та характеристичної смуги валентних коливань карбоксильної групи (1684 см<sup>-1</sup>), що наявна в ІЧ-спектрі кислотної форми диклофенаку (рис. 2, крива 3).



**Рис. 3.** Дифрактограми вихідного силохрому (1), силохрому із введеним диклофенаком (2) та диклофенаку (3)

Згідно з даними рентгенофазового аналізу (рис. 3, крива 3) вихідний диклофенак має кристалічну структуру. Спектр зразка кремнезему із імпрегнованою активною сполукою не містить характерних для кристалічної ґратки рефлексів (рис. 3, крива 2). Це свідчить про аморфізацію структури диклофенаку при його нанесенні на поверхню кремнеземної матриці. Слід зазначити, що аморфізація структури активної сполуки відзначається на всіх досліджених кремнеземних матрицях.



**Рис. 4.** Кінетичні криві розчинення кислотної форми диклофенаку (1) та його десорбції із композитів з кремнеземами СК-2 (2), СК-1 (3) та силохромом (4)

Вплив пористої структури носіїв на швидкість вивільнення активної речовини оцінювали відповідно до результатів дослідження розчинення кристалічної форми диклофенаку. Дані з кінетики розчинення кислотної форми диклофенаку та його вивільнення із пористих кремнеземних матеріалів наведені в табл. 2 та на рис. 4.

**Табл. 2.** Кінетичні характеристики ( $k$  – константа швидкості десорбції,  $n$  – характеристична експонента) розчинення кислотної форми диклофенаку та його десорбції із кремнеземних носіїв

Зразок	Модель Хігучі	Модель Піппаса	
	$k, \text{хв}^{-0,5}$	$k, \text{хв}^{-n}$	$n$
кислотна форма диклофенаку	0,04	0,014	0,72
сферичний кремнезем-2/ диклофенак	0,16	0,13	0,56
сферичний кремнезем-1/ диклофенак	0,22	0,28	0,42
силохром/диклофенак	0,23	0,48	0,22

Встановлено, що вивільнення 78 % маси диклофенаку зі зразку силохром/диклофенак досягається вже на 10 хв. експерименту (рис. 4, крива 4). Слід зазначити, що одержаний результат виявився несподіваним, оскільки швидкість вивільнення речовини з адсорбованого стану, як правило, зменшується. У випадку дослідженої нами системи кремнезем/диклофенак, навпаки, швидкість вивільнення активної речовини із синтезованого композиту у 8 разів перевищує швидкість розчинення її кристалічної форми (рис. 4 крива 1). До кінця першої години вся кількість активної речовини повністю переходить з композиту в розчин. Підвищення розчинності диклофенаку може бути пояснено зниженням кристалічності введеної в пори носія лікарської речовини. Швидкість вивільнення диклофенаку із кремнезему СК-1 дещо менша і за 10 хв. у розчин вивільняється близько 70 % імпрегнованої речовини. Для кремнезему СК-2 кількість розчиненого препарату за той самий час складає вже 45 %. Зменшення швидкості вивільнення відповідає зменшенню розміру пор кремнеземних матриць. Отже, пролонгування дії диклофенаку можна досягти, варіюючи структурні характеристики носія.

Для аналізу одержаних кінетичних кривих було застосовано дві моделі, що зазвичай використовуються для опису процесів десорбції активних речовин в розчинах [18]. Розрахунок проводили для початкових ділянок кривих. Зокрема, модель Піппаса має вигляд:

$$\frac{M}{M_{\infty}} = k \cdot t^n,$$

де  $M$  – маса диклофенаку, що перейшла в розчин за час  $t$ , год;  $M_{\infty}$  – маса диклофенаку, що знаходиться у вихідному зразку;  $t$  – час проведення процесу, год;  $k$  – константа швидкості десорбції;  $n$

– константа, що характеризує механізм вивільнення.

У випадку, коли процес вивільнення має дифузійний характер, процес можна описати моделлю Хігучі

$$\frac{M}{M_{\infty}} = k \cdot \sqrt{t}.$$

Як відомо [19], швидкість вивільнення імпрегнованої речовини обумовлюється пористістю матриці та коефіцієнтом дифузії. Процес десорбції активного компонента крізь пори носія є складним. Його можна умовно розділити на дві стадії, що мають свої характерні особливості. На першій стадії, коли зразок вноситься до об'єму розчинника, масовий потік рідини спрямований до центру частинки. Після проникнення розчинника в пори адсорбенту відбувається перехід активного компонента у рідку фазу. Всередині пор виникає градієнт концентрацій, спрямований в протилежний до потоку розчинника бік. У результаті цього відбувається перехід активного компонента з частинки адсорбента в середовище розчинника. Аналізуючи механізм вивільнення диклофенаку із кремнеземних пористих матеріалів, можна зробити висновок, що десорбція активного компонента має дифузійний характер. Швидкість вивільнення, як свідчать результати, залежить від структурних характеристик кремнеземних носіїв.

## ВИСНОВКИ

Синтезовано зразки препарату на основі кислотної форми диклофенаку та кремнеземних матриць із різними параметрами структури та розміру частинок. Встановлено, що при імпрегнуванні диклофенаку в пористі кремнеземні матриці відбувається аморфізація структури активної речовини, що забезпечує збільшення швидкості розчинення. Швидкість вивільнення диклофенаку залежить від характеристик пористої структури носія і зменшується зі зменшенням діаметра пор.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Lai F., Sinico C., Ennas G. et al. Diclofenac nanosuspensions: influence of preparation procedure and crystal form on drug dissolution behaviour // Int. J. Pharm. – 2009. – V. 373. – P. 124–132.
2. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарственных средств. – Москва: Литтерра, 2005. – 288 с.
3. Болдырев В.В., Душкин А.В. Механохимический метод получения твердых дисперсных систем как основы новых лекарственных средств //

- Фундаментальные науки – медицине: тез. докл. науч. конф. (10–11 дек. 2003, Москва, Россия). – С. 167.
- Crowley M., Zhang F., Repka M., Thumma S. Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion // Drug Devel. Ind. Pharmacy. – 2007. – V. 33, N 9. – P. 909–926.
  - Дмитрієвський Д.І., Басакина І.І. Фармакотехнологічні аспекти створення шипучих таблеток комбінованого складу для застосування у пульмонологічній практиці // Запорозж. мед. журн. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 74.
  - Краснюк И.И., Лапишова А.С. Влияние полимеров на растворимость эритромицина из твердых дисперсий // Молодые ученые в медицине: тез. докл. XIII Всерос. науч.-практич. конф. (29–30 апр. 2008, Казань, Россия). – С. 181.
  - Morgan M.T., Nakanishi Y., Kroll D.J. et al. Dendrimer-encapsulated camptothecins // Cancer Res. – 2006. – V. 66. – P. 11913–11921.
  - Pose-Vilarnovo B., Rodriguez-Tenreiro C., Santos J. et al. Modulating drug release with cyclodextrins in hydroxypropylmethylcellulose gels and tablets // J. Control. Release. – 2004. – V. 94. – P. 351–363.
  - Bindu M.B., Kusum B., Banji D. Novel strategies for poorly water soluble drugs // Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. – 2010. – V. 4, N 3 – P. 76–84.
  - Козакевич Р.Б., Больбух Ю.М., Тьортих В.А. Кремнеземні носії для контролюваного виділення активної речовини // Хімія, фізика і технологія поверхності. – 2008. – Вып. 14. – С. 325–331.
  - Bui T.X., Choi X. Adsorptive removal of selected pharmaceuticals by mesoporous silica SBA-15 // J. Hazard. Mat. – 2009. – V. 168. – P. 602–608.
  - Zhang Y., Zhi Z., Jiang T. et al. Spherical mesoporous silica nanoparticles for loading and release of the poorly water-soluble drug telmisartan // J. Control. Release. – 2010. – V. 145, N 3. – P. 257–263.
  - Salonen J., Laitinen L., Kaukonen A.M. et al. Mesoporous silicon microparticles for oral drug delivery: loading and release of five model drugs // J. Control. Release. – 2005. – V. 108, N 2–3. – P. 362–363.
  - Akkil T., Salonen J., Tuura J. et al. Mesoporous silica material TUD-1 as a drug delivery system // Int. J. Pharm. – 2007. – V. 331. – P. 133–138.
  - Palomo M.E., Ballesteros M.P., Frutos P. Analysis of diclofenac sodium and derivatives // J. Pharm. Biomed. Anal. – 1999. – V. 21. – P. 83–94.
  - Chukin G.D., Malevich V.I. Infrared spectra of silica // J. Appl. Spectrosc. – 1977. – V. 26, N 2. – P. 223–229.
  - Efimov A.M., Pogareva V.G. IR absorption spectra of vitreous silica and silicate glasses: the nature of bands in the 1300 to 5000  $\text{cm}^{-1}$  region // Chem. Geol. – 2006. – V. 229. – P. 198–217.
  - Huang X., Brazel C. On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems // J. Control. Release. – 2001. – V. 73. – P. 121–122.
  - Kato T.J., Nauman E.B. A density-functional model for controlled release // J. Control. Release. – 2003. – V. 93, N 3. – P. 301–308.

Надійшла 27.05.2011, прийнята 06.06.2011

## Влияние пористой структуры кремнеземных носителей и состояния диклофенака на кинетику высвобождения активного вещества Р.Б. Козакевич, В.В. Янишпольский, В.А. Тертых

Институт химии поверхности им. А.А. Чуйко Национальной академии наук Украины  
ул. Генерала Наумова, 17, Киев, 03164, Украина, kozakevych@gmail.com

Получены композиты на основе диклофенака и кремнеземов с разной пористостью и размером частиц. Исследована скорость растворения кристаллической формы диклофенака и кинетика его высвобождения из кремнеземных носителей. Установлено, что при импрегнировании диклофенака в пористые кремнеземные матрицы происходит аморфизация структуры активного вещества, приводящая к увеличению скорости растворения. Скорость высвобождения диклофенака зависит от характеристик пористой структуры носителя и уменьшается с уменьшением диаметра пор.

### Effect of porous structure of silica carriers and diclofenac state on kinetics of active substance release

R.B. Kozakevych, V.V. Yanishpolskii, V.A. Tertykh

Chuiiko Institute of Surface Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine  
17 General Naumov Str., Kyiv, 03164, Ukraine, kozakevych@gmail.com

The composites based on diclofenac and silicas with various porosity and particle size have been obtained. The dissolution rate of the crystalline form of diclofenac and its release rate from the silica carriers have been investigated. When impregnating diclofenac into porous silica matrices, the structure of active compound has been found to transform into amorphous state what provides an increase of its dissolution rate. The diclofenac release rate depends on the porous structure of carriers and decreases with pore diameter decreasing.