

# СПОСОБЫ УЛУЧШЕНИЯ РАСТВОРИМОСТИ ТРУДНОРАСТВОРИМЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

**Е.В. Блынская**<sup>1</sup>, кандидат фармацевтических наук, **Д.В. Юдина**<sup>1\*</sup>,  
**К.В. Алексеев**<sup>2</sup>, доктор фармацевтических наук, профессор,  
**А.И. Марахова**<sup>3</sup>, кандидат фармацевтических наук

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова;  
Российская Федерация, 125315, Москва, Балтийская ул., д. 8;

<sup>2</sup>Московский медицинский университет «Реавиз»;  
Российская Федерация, 107564, Москва, ул. Краснобогатырская, 2, стр. 2;

<sup>3</sup>Российский университет дружбы народов;  
Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

*Биодоступность лекарственных препаратов определяется физико-химическими свойствами фармацевтической субстанции (ФС) и технологическими свойствами выбранной лекарственной формы (ЛФ). Одной из важнейших характеристик ФС является ее растворимость в воде. В настоящее время до 40% синтезируемых фармацевтических субстанций (ФС) составляют вещества, характеризующиеся плохой растворимостью в воде, что создает определенные сложности при разработке ЛФ.*

*Рассмотрены 5 основных фармацевтических факторов, влияющих на растворимость ФС, которые можно отнести к одному из 3 основных направлений: модификация физических и химических свойств ФС, использование вспомогательных веществ (ВВ) и технологических приемов, способных повысить растворимость ФС.*

**Ключевые слова:** фармацевтическая субстанция, растворимость, фармацевтические факторы, твердые дисперсные системы, самоэмульгирующиеся системы.

**E-mail:** una\_1093@mail.ru

**Р**астворимость фармацевтической субстанции (ФС) – основной параметр, определяющий качество лекарственного средства (ЛС) и скорость высвобождения ФС из лекарственной формы (ЛФ). Растворимость ФС особенно важна при пероральном приеме лекарственного препарата (ЛП), который наиболее предпочтителен в связи с удобством и простотой применения, что обеспечивает комплаенс пациента. Но в этом случае ЛП обладает более низкой биодоступностью по сравнению с инъекционным способом введения. Снижение биодоступности ЛП связывают с воздействием сред и ферментов желудочно-кишечного тракта на структуру ФС, в результате часть молекул ФС инактивируется, что уменьшает количество субстанции, достигающей фармакологической мишени.

Способность ФС растворяться в воде является ограничивающим фактором при переходе из твердого состояния в раствор, из которого происходит дальнейшее всасывание ФС в кровоток. Лишь 5%

существующих ФС относится к классу I по Биофармацевтической классификационной системе. ФС II и IV классов представляют особую проблему, поскольку считаются плохо растворимыми веществами. Для улучшения биодоступности ЛП на основе таких ФС учитывают группу фармацевтических факторов, классификация которых приведена на схеме [1].

**Химические методы модификации.** Данная модификация ФС предполагает изменение химической структуры молекулы ФС с помощью получения солей, эфиров или комплексов [2]. На современном фармацевтическом рынке хорошо известны препараты флударбин (получение солевой формы), валтрекс (получение L-валинового эфира ацикловира), хинина гидрохлорид (получение солевой формы) и др. Введение в молекулу полярных групп увеличивает растворимость ФС за счет диполь-дипольных взаимодействий с молекулами растворителя, однако, это может увеличить нестабильность структуры и привести к наиболее частому ее проявлению – гидролизу фармакологически активной структуры молекулы.



**Физические методы** включают модификацию кристаллической решетки и изменение размера частиц ФС. Модификации кристаллической решетки – это полиморфные модификации веществ, отличающиеся физико-химическими свойствами, технологическими параметрами, растворимостью и биодоступностью. Кристаллографические свойства веществ могут изменяться при применении различных приемов, подразумевающих механическое воздействие: измельчение (микронизацию), образование гидратных форм при влажном гранулировании (переход ангидрат-гидрат), распылительную сушку (переход в кристаллическое – аморфное состояние) [3]. Аморфная структура характеризуется лучшей растворимостью в воде, что обусловлено отсутствием упорядоченности кристаллической решетки.

На растворимость ФС влияют размер и площадь поверхности ее частиц. Механическое воздействие (измельчение, дробление, истирание) приводит к образованию частиц с большей площадью поверхности, доступной для контактирования со средой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что влияет на степень и скорость всасывания, а следовательно, на биодоступность. Для уменьшения размера частиц используют также микронизацию (механохимическая активация); при этом механическая энергия переходит в энергию химических связей. Существуют 2 основных способа получения микронизированной субстанции: микронизация *in situ* – получение микрокристаллов ФС в процессе синтеза без уменьшения их размера и микрони-

зация готовой ФС. Наиболее предпочтительным является 1-й способ, так как поверхность всех частиц «выращена» естественным путем, что обеспечивает относительное распределение частиц по размеру и отсутствие агломерации [4]. Использование приема микронизации позволило добиться улучшения биодоступности таких ФС, как ацетилсалициловая кислота, гризефульвин, ибупрофен и др. [5]. При уменьшении размера частиц ФС с узким терапевтическим индексом следует проявлять осторожность, так как это может повлиять на профиль безопасности ЛП. Проблему агломерации частиц решают измельчением ФС в присутствии гидрофильного агента.

Группа **физико-химических методов** включает следующие приемы:

- Изменение pH среды растворения с помощью буферных растворов (например, фосфаты, ацетаты и цитраты).
- Добавление соразворителей, смешивающихся с водой в различных соотношениях: этилового спирта, глицерина, пролиэтиленгликолей (ПЭГ), диметилсульфоксида (ДМСО), мочевины и др. Соразворители представляют собой чаще органические жидкости, которые в определенных соотношениях смешиваются с водой. Поэтому их добавление увеличивает полярность молекулы ФС, а значит, и растворимость в воде.
- Солюбилизация с помощью поверхностно-активных веществ (ПАВ) – солюбилизаторов. Наилучшими солюбилизующими свойствами обладают ПАВы со значением ГЛБ=15–20 по шкале Гриффина, способные образовывать прозрачные растворы. У каждого солюбилизатора – своя концентрация ПАВ, необходимая для образования мицелл, причем количество солюбилизированного вещества растет с увеличением в растворе концентрации пластинчатых мицелл, однако при этом возрастает вязкость раствора, что следует учитывать.
- Введение вспомогательных веществ (ВВ) липидной природы. Главный механизм действия липидного состава – мицеллообразование, которое происходит путем самоэмульгирования поверхностно-активных липидов или расще-

пления их солями желчной кислоты и панкреатическими ферментами, что улучшает текучесть мембран энтероцитов кишечника, способствующую лучшему проникновению ФС в кровоток [6].

Для получения разных ЛФ на основе плохо растворимых ФС применяют *технологические приемы*, цель которых – модификация растворимости ФС. К таким приемам можно отнести: использование ВВ, тем или иным образом влияющих на растворимость ФС; получение твердых дисперсных систем (ТДС); получение микроэмульсий (самоэмульгирующиеся СЭСД или самомикроэмульгирующиеся системы доставки СМЭСД).

Вспомогательные вещества используют для улучшения физико-химических и технологических свойств ФС и доставки ее к фармакологической мишени. Например, в качестве наполнителей лучше всего применять хорошо растворимые в воде вещества – лактозу, сахарозу, маннитол, глюкозу и др., способные образовывать капиллярную сеть в матриксе таблетки за счет быстрого взаимодействия с водой. Помимо растворимых наполнителей, используют дезинтегранты, обеспечивающие распадаемость таблетки за регламентированный промежуток времени. Распадаемость ЛФ определяет момент начала высвобождения ФС и ограничивает стадию абсорбции.

При включении в состав рецептуры дезинтегрантов следует обратить внимание на следующие ключевые свойства:

- *Механизм действия* (капиллярный эффект и эффект набухания). Так, для таблетки с нерастворимой матрицей преимущественно использование набухающего дезинтегранта – натрия крахмала гликолята. Для рецептур с хорошо растворимой матрицей – кроскармеллозы натрия, обладающей капиллярным эффектом [7].
- *Химическую структуру*. Неионогенные дезинтегранты (кросповидон) целесообразно использовать в рецептурах с катионогенными или анионогенными ФС во избежание взаимодействий между ними [8].
- *Способность к набуханию*. Наибольшей набухающей способностью обладают натрия крахмала гликолят и кроскармеллоза натрия, далее следует кросповидон [9]. Для дезинтегрантов с полимерной структурой способность к набуханию пропорциональна длине и разветвленности цепей. Кроме того, поглощающая емкость дезинтегрантов уменьшается при добавлении их в таблеточную смесь в технологии влажного гранулирования.

Солюбилизирующим свойством обладают циклодекстрины (ЦД). Наиболее изучены свойства

3 гомологов, состоящих из 6 ( $\alpha$ -циклодекстрины), 7 ( $\beta$ -циклодекстрины) и 8 ( $\gamma$ -циклодекстрины) d-глюкопиранозных звеньев, связанных 1,4-гликозидной связью [10]. Свойства ЦД обусловлены особенностью стерической структуры их молекул, которая способна образовывать комплексы включения «клатраты» по типу «гость-хозяин» с большим количеством субстратов за счет гидрофобной полости внутри молекулы. Природа взаимодействия ЦД с «гостевой» молекулой до сих пор не установлена и является предметом исследований и дискуссий [11].

Каждый тип ЦД имеет свои преимущества и недостатки:  $\alpha$ -ЦД обладают низкой способностью к комплексообразованию с большинством ФС, что, вероятно, обусловлено довольно небольшой вместимостью полости внутри молекулы относительно остальных 2 ЦД;  $\beta$ -ЦД хорошо образуют комплексы с ФС, однако имеют плохую растворимость в воде, что требует дополнительного нагревания;  $\gamma$ -ЦД имеют низкую комплексообразующую способность, но предпочтительные токсикологические свойства [12]. Производные ЦД с заместителями в 2, 3 и 6 положениях обладают широким спектром свойств, позволяющих применять их с различными целями.

Перечисленные группы ВВ применяются в разных технологиях, позволяющих получать ЛФ, обладающие высокой биодоступностью. Наиболее интересны: получение твердых дисперсных систем (ТДС) и микроэмульсий.

Твердые дисперсные системы – это многокомпонентные системы, включающие высокодиспергированную твердую фазу ФС или твердые растворы ФС в матрице носителя с частичным образованием комплексов переменного состава с материалом носителя, впервые полученные Sekiguchi и Obib (1961). Выделяют 4 основных способа получения ТДС: удаление растворителя, совместное плавление, соосаждение из растворов ФС и полимера, метод совместного диспергирования [13, 14]. В качестве носителей могут выступать различные полимеры и их комбинации: поливиниловый спирт или поливинилпирролидон; полиэтиленгликоль различной молекулярной массы; янтарная кислота; производные целлюлозы;  $\beta$ -циклодекстрины [15].

Vasconcelots и соавт. (2007) выделяют следующие преимущества ТДС: увеличение биодоступности за счет уменьшения размера и увеличения площади поверхности частиц ФС; улучшение смачиваемости ФС за счет присутствия носителя; высокую пористость частиц ТДС, что способствует ускорению высвобождения ФС из ЛФ. ТДС представляет собой перенасыщенный раствор ФС, где последняя находится в метастабильном состоянии, что проявляется увеличением степени аморфности ФС, а значит, улучшением биодоступности.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖИДКИХ МИКРОЭМУЛЬСИЙ СМЭСД И СЭСД

СЭСД	СМЭСД
СЭСД могут быть простыми бинарными системами, включающими липофильную фазу и ЛС, либо липофильную фазу, ПАВ и ЛВ	Приготовление СМЭСД требует введения со-ПАВ или со-растворителя для образования микроэмульсии
Размер липидных капель в дисперсии СЭСД <i>in vitro</i> варьируется от 200 нм до 500 мкм, дисперсия непрозрачная	Размер липидных капель дисперсии СМЭСД – менее 200 нм, дисперсия оптически прозрачная
Обе системы характеризуются образованием большой площади поверхности, обеспечивающей оптимальные условия для увеличения всасывания труднорастворимых в воде ЛВ	
СЭСД термодинамически нестабильны.	СМЭСД термодинамически стабильны
Для разработки и оптимизации СЭСД необходимо построение троичных фазовых диаграмм	Для разработки и оптимизации СМЭСД необходимо построение псевдотроичных фазовых диаграмм

Serajuddin (1999) отметил несколько моментов, ограничивающих промышленное применение ТДС: сложную технологию получения; трудную воспроизводимость физико-химических характеристик ТДС; необходимость перевода ТДС в дозированную ЛФ, удобную для применения; масштабирование процесса получения ТДС. Особенностораживает такое отрицательное свойство ТДС, как ее нестабильность, а именно, возможность перехода аморфной ФС в кристаллическое состояние в процессе хранения.

Микроэмульсии самоэмульгирующиеся (СЭСД) или самомикроэмульгирующиеся (СМЭСД) представляют собой коллоидные системы из изотропной смеси масел (чистые триглицеридные масла, смешанные глицериды), ПАВ (гидрофильные или липофильные), растворимых в воде соразвителей и трудно растворимых в воде ЛВ [16]. В мягких желатиновых капсулах, наполненных жидкими микроэмульсиями, происходит перемешивание компонентов с образованием эмульсии «масло-в-воде» за счет моторики кишечника. Небольшой размер капель (от 1 до 100 нм) способствует равномерному распределению препарата в кишечнике, а соотношение компонентов рецептуры повышает растворимость и проницаемость плохорастворимых ФС [17]. Сравнительная характеристика СМЭСД и СЭСД представлена в таблице.

Жидкие СМЭСД/СЭСД могут быть переведены в твердое состояние с помощью нескольких методик солидификации: наполнение мягких желатиновых капсул; распылительная сушка; адсорбция на твердом носителе; гранулирование из расплава; экстракция плавлением или сферонизацией; технология сверхкритических флюидов.

К основным преимуществам этой ЛФ относят: увеличение биодоступности при пероральном приеме; возможность максимально уменьшить эффективную дозу ФС; направленность действия; базовое оборудование для получения; простота процесса масштабирования. Но несмотря на серьезные преимущества, существует и довольно значимый недостаток – сложность моделирования условий моторики

кишечника при исследованиях *in vitro* и валидация методов. Помимо этого, рецептуры СМЭСД/СЭСД содержат 30–60% ПАВ, что может неблагоприятно воздействовать на эпителий ЖКТ [18].

На фармацевтическом рынке уже присутствует много ЛС на основе СМЭСД/СЭСД, применяемых в терапии ВИЧ-инфекций, противоопухолевой терапии, в качестве иммуномодуляторов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выделяются 5 фармацевтических факторов, использование которых помогает решить проблему недостаточной растворимости ФС на разных стадиях разработки ЛП. Если возникает необходимость улучшить растворимость ФС несколькими перечисленными способами, то при выборе метода следует руководствоваться правилом «от простого к сложному». Так, наиболее рациональным следует считать применение химических модификаций ФС и физических воздействий на ФС на стадии ее синтеза в случае, если это приведет к заметному улучшению растворимости, поскольку эти подходы сократят время и количество производственных стадий. При невозможности скорректировать растворимость ФС на стадии синтеза необходимо рассмотреть возможные варианты использования ВВ, влияющих на растворимость и выбрать наиболее оптимальную технологию получения ЛП. Выбор технологии получения ЛФ и введение ВВ с целью повышения растворимости ФС должны быть обоснованы с учетом свойств ФС, так как известны примеры химической несовместимости компонентов рецептуры, что приводит к инактивации ФС, а следовательно, – к отсутствию фармакологического эффекта ЛП.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Алексеев К.В., Тихонова Н.В., Бlynская Е.В., Карбушева Е.Ю., Турчинская К.С., Михеева А.С., Алексеев В.К., Уваров Н.А. Технологии повышения биологической и фармацевтической биодоступности лекарственных веществ. Вестник медицинских технологий, 2012; 19 (4): 43–47. (Alekseev K.V., Tihonova N.V., Blynskaja E.V., Karbusheva E.Ju., Turchinskaja K.S., Miheeva A.S., Alekseev V.K., Uvarov N.A. Technology of raising the availability of biologicand pharmaceutical drugs. Vestnik medicinskij tehnologij, 2012; 19 (4): 43–47(in Russian)).



2. Sandeep K., Pritam S. Solubility enhancement by various techniques: an Overview. *The Pharm. Innovation Journal*, 2016; 5 (1): 23–8.
3. Florence A.T., Attwood D. *Physicochemical Principles of Pharmacy*. Pharmaceutical Press, 2011; 492.
4. Chaudhari P.D., Uffecakar P.S., Desai U.S. Formulation and Evaluation of Microparticles Formed by In situ Micronization Technique: Optimization of Process Parameters. *American Journal of Pharm. Tech. Research.*, 2013; 4: 877–99.
5. Лобанов Н.Н., Хучуа Н.С., Обидченко Ю.А., Абрамович Ю.А. Исследование структурных особенностей субстанций ибупрофена и влияния микронизации. *Антибиотики и химиотерапия*, 2012; 57 (3–4): 3–8. (Lobanov N.N., Huchua N.S., Obidchenko Ju.A., Abramovich Ju.A. Investigation of structural characteristics of initial substances of ibuprofen and micronization impact. *Antibiotiki i himioterapiya*, 2012; 57(3–4): 3–8 (in Russian)).
6. Фармацевтическая отрасль: Ингредиенты для фармации. Вспомогательные вещества: расширение возможностей применения новых слаборастворимых АФС. 2016; 4 (57). (Pharmaceutical Industry Review: Pharmaceutical Ingredients: ability extension for new AFIs. 2016, (4) 57 (in Russian)).
7. Тобиан Хесс, Морозов А. Быстрая дезинтеграция – задача при разработке рецептур. *Фармацевтическая отрасль*, 2014; 1 (42): 72–4. (Tobian H., Morozov A. Rapid disintegration – the task in the development of recipes. *Farmaceuticheskaya otrasl'*, 2014;1 (42): 72–4 (in Russian)).
8. Джагдиш Баласубраманиам, Тим Би. Технологии: фармацевтические ингредиенты. *Фармацевтическая отрасль*, 2010; 4 (21): 92–9. (Dzhagdish Balasubramaniam, Tim Bi. Technologies: Pharmaceutical Ingredients. *Farmaceuticheskaya otrasl'*, 2010; 4 (21): 92–9 (in Russian)).
9. John R., Santiago G., Vanesa R. Functional Assessment of Four Types of Disintegrants and their Effect on the Spironolactone Release Properties, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 2012; 4 (13): 1054–62.
10. Szejtli J. Cyclodextrin properties and applications. *Drug Invest.*, 1990; 2: 11–21.
11. Bodor N., Buchwald P. Theoretical insights into the formation, structure, and energetics of some cyclodextrin complexes. *J. of Incl. Phen. and Macrocyclic Chem.*, 2002; 44 (1–4): 9–14.
12. Brewster M.E. Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2007; 7 (59): 645–66.
13. Dahlberg C., Millqvist-Fureby A., Schuleit M. Surface composition and contact angle relationships for differently prepared solid dispersions. *Eur. J. of Pharm. & Biopharm.*, 2008; 70: 478–85.
14. Dionysios D., Nikolaos B., Alfred F. Physicochemical characterization of solid dispersions of three antiepileptic drugs prepared by solvent evaporation method. *J. of Pharm. & Biopharm.*, 2007; 59: 645–53.
15. Williams R.O. III, Sykora M.A., Mahaguma V. Method to recover a lipophilic drug from hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 2001; 2(2): E8.
16. Fatouros D.G., Karpf D.M., Nielsen F.S. Clinical studies with oral lipid based formulations of poorly soluble compounds. *Theapeutics and Clinical Risk Management*, 2007; 3 (4): 591–604.
17. Алексеев К.В., Турчинская К.Г., Блынская Е.В., Тихонова Н.В. Технология самоэмульгирующихся систем доставки лекарственных веществ. *Вестник новых медицинских технологий*, 2014; 21 (1): 128–33. (Alekseev K.V., Turchinskaja K.G., Blynskaja E.V., Tihonova N.V. The technology of self-emulsifying drug delivery systems. *Vestnik novykh medicinskih tehnologiy*, 2014; 21 (1): 128–33 (in Russian)).
18. Pallavi M.N., Swapnil L.P., Shradha S.T. Self-emulsifying drug delivery system (SEDDS): a Review. *Pharmaceutical Sciences*, 2012; 26 (2): 42–5.

*Поступила 29 марта 2017 г.*

## PROCEDURES FOR IMPROVING THE SOLUBILITY OF POORLY WATER-SOLUBLE PHARMACEUTICAL SUBSTANCES

**E.V. Blynskaya<sup>1</sup>, PhD; D.V. Yudina<sup>1</sup>; Professor K.V. Alekseev<sup>2</sup>, PhD; A.I. Marakhova<sup>3</sup>, PhD**

<sup>1</sup>*V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology; 8, Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russian Federation;*

<sup>2</sup>*Moscow Medical University «REAVIZ»; 2, Krasnobogatyrskaya St., Build. 2, Moscow 107564, Russian Federation;*

<sup>3</sup>*Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198, Russian Federation*

### SUMMARY

Drug bioavailability is determined by the physicochemical properties of a pharmaceutical substance (PS) and the technological properties of a selected formulation. At present, poorly water-soluble substances are as high as 40% of synthesized PSs, which creates certain difficulties for the design of formulations.

The paper considers 5 major pharmaceutical factors affecting the solubility of PSs, which can be attributed to one of 3 main areas: modification of the physical and chemical characteristics of PS, use of excipients, and that of techniques that can enhance PS solubility.

**Key words:** pharmaceutical substance, solubility, pharmaceutical factors, solid dispersion systems, self-emulsifying systems.