

ТВЕРДЫЕ ДИСПЕРСИИ ФУМАРОВОЙ КИСЛОТЫ С ПОЛИВИНИЛПИРРОЛИДОМ К-12

© В. В. Тимофеева, О. Е. Лебедева

Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85
E-mail: viktoriiia.timofieieva@mail.ru

Поступила в Редакцию 11 сентября 2024 г.
После доработки 23 ноября 2024 г.
Принята к публикации 23 ноября 2024 г.

Предложено использовать для повышения растворимости fumarовой кислоты в воде подход, основанный на применении твердых дисперсий. Методом удаления растворителя получена твердая дисперсия fumarовой кислоты с поливинилпирролидоном К-12 и изучена ее растворимость. Применение данного технологического приема повысило растворимость fumarовой кислоты в 2.7 раза. Исследования, проведенные с помощью рентгенофазового анализа, инфракрасной спектроскопии и динамического светорассеяния, выявили предположительный механизм повышения растворимости, продемонстрировав возможность аморфизации fumarовой кислоты на стадии получения твердой дисперсии, солюбилизацию fumarовой кислоты полимером, наличие агрегатов в водном растворе дисперсии, свидетельствующих об образовании коллоидного раствора.

Ключевые слова: fumarовая кислота; поливинилпирролидон; твердые дисперсии; растворимость; солюбилизирующее действие; коллоидный раствор

DOI: 10.31857/S004446182407003X; EDN: EHSJME

Фумаровая кислота широко применяется в различных областях человеческой деятельности. Так, в пищевой и комбикормовой промышленности fumarовая кислота используется в качестве подкислителя. В последние годы появились новые направления применения этой кислоты: например, она служит сшивающим агентом для упаковочных материалов, обеспечивающим повышение прочности, в животноводстве в качестве пищевых добавок для скота, а также в фармации [1, 2].

Особенностью fumarовой кислоты является ее низкая растворимость в воде: $7.0 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$ при 25°C . * Малая растворимость fumarовой кислоты существенно замедляет процессы с ее участием, и поиск способов увеличения ее растворимости является актуальным направлением работы.

Использование fumarовой кислоты в медицинских и фармацевтических приложениях обуславливает

актуальность поиска систем, содержащих fumarовую кислоту, с различными параметрами высвобождения действующего вещества. Одним из технологических приемов, увеличивающих растворимость гидрофобных веществ, является метод твердых дисперсий [3–6]. Твердые дисперсии являются двух- или многокомпонентными коллоидными системами, состоящими из дисперсной фазы и дисперсионной среды.

В качестве компонентов твердых дисперсий, способствующих увеличению растворимости малорастворимых веществ, широко используются гидрофильные полимеры, такие как полиэтиленгликоли и поливинилпирролидоны с различной степенью полимеризации [3, 5].

Обзор доступных литературных источников показал отсутствие данных о введении fumarовой кислоты в состав твердых дисперсий.

Цель работы — получение твердых дисперсий fumarовой кислоты с поливинилпирролидоном К-12, изучение их свойств и сравнение со свойствами механических смесей аналогичного состава.

* Краткий химический справочник / Под ред. В. А. Рабиновича, З. Я. Хавина. М.: Химия, 1978. С.1 93.

Экспериментальная часть

Исходными материалами для исследования являлись фумаровая кислота (ч., ООО «КурскХимПром»), поливинилпирролидон К-12 (Kollidon® 12 PF, BASF), этанол (95%, ООО «БиоФармКомбинат»).

Для исследования выбраны твердая дисперсия фумаровой кислоты в поливинилпирролидоне К-12 в массовом соотношении компонентов 1:9 и механическая смесь фумаровой кислоты и поливинилпирролидона К-12 аналогичного состава.

Твердую дисперсию фумаровой кислоты готовили по следующей методике. Рассчитанные количества фумаровой кислоты и поливинилпирролидона К-12 растворяли в этаноле 95% при перемешивании на магнитной мешалке MS7-H550-Pro (DLAB Scientific). Этанол брали в количестве, достаточном для полного растворения компонентов. Полученный продукт высушивали в сушильном шкафу MS-80-01-СПУ (АО «Смоленское СКТБ СПУ») при температуре не более 75°C до постоянной массы твердой дисперсии. Механическую смесь компонентов готовили в ступке путем смешения сухих порошков.

Для определения растворимости фумаровой кислоты в конические колбы с образцом фумаровой кислоты, ее твердой дисперсии и смеси компонентов в количестве, эквивалентном 2.5 г фумаровой кислоты, мерным цилиндром 1-100-2 (ООО «МиниМедПром») приливали по 100 мл дистиллированной воды, полученной посредством дистиллятора Liston A1210 (ООО «Листон»). Затем колбы помещали на магнитную мешалку с термостатированием MS7-H550-Pro (DLAB Scientific) и перемешивали при температуре 20°C при скорости оборотов мешалки 100 об·мин⁻¹. Через 24 ч дозатором ДПОП-1-100-1000 (АО «Термо Фишер Сайентифик») отбиралась проба раствора объемом 2 мл.

Содержимое проб центрифугировали при 5000 об·мин⁻¹ в течение 5 мин в центрифуге Armed CN 90-1S [Shanghai Medical Instruments (Group) Ltd. Corp. Surgical Instruments Factory] и определяли концентрацию исследуемого вещества в водной фазе методом капиллярного электрофореза посредством системы капиллярного электрофореза Капель-205 (ГК «Люмекс») со следующими параметрами: внутренний диаметр капилляра 75 мкм, эффективная длина капилляра 53 см, полная длина капилляра 60 см. Условия разделения: фоновый электролит содержал 80.45 ммоль·л⁻¹ Na₂HPO₄·12H₂O (NeoFroxx, кат. № LC-6084), 4.24 ммоль·л⁻¹ NaH₂PO₄·2H₂O (NeoFroxx, кат. № LC-4353), 0.09 ммоль·л⁻¹ цетилтриметиламмоний бромида (Fluka, кат. № 52369) и

13.5 об% изопропанола (х.ч., АО «ЭКОС.1»), детектирование производилось при 190 нм. Полученные результаты были проанализированы с помощью программного обеспечения Эльфоран версия 4.2.5.

Допустимое относительное стандартное отклонение аналитических параметров двух параллельных измерений (площадь пиков, время миграции) и результатов анализа составляло менее 3%.

Идентификацию фазового состава образцов осуществляли методом рентгенофазового анализа на дифрактометре Rigaku Ultima IV (CuK_α-излучение) (Rigaku Corporation) в диапазоне съемки 5°–60° 2θ с шагом сканирования по 0.02° со скоростью 3 град·мин⁻¹. Полученные результаты были проанализированы с помощью программного обеспечения Integral Intensity.

ИК-спектры регистрировали на ИК-Фурье-спектрометре ФСМ 2201 (ООО «Инфраспек»). Образцы готовили прессованием смеси КВг (ч.д.а., ООО «КурскХимПром») с изучаемым образцом в соотношении 1:0.04 соответственно. Прессование осуществляли в слабом вакууме при давлении 200 т·см⁻². Полученные результаты были проанализированы с помощью программного обеспечения FSpec 4.03.01.12 0.

Размер частиц в растворе твердой дисперсии бензойной кислоты определяли методом динамического светорассеяния с помощью анализатора размера частиц и дзета-потенциала серии Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments Ltd). Размер частиц определяли в 1.5 мл раствора, помещенного в одноразовую кювету, в трех повторах. Полученные результаты были проанализированы с помощью программного обеспечения Zetasizer версии 7.12.

Обсуждение результатов

Визуально твердая дисперсия фумаровой кислоты представляет собой прозрачную однородную аморфную массу желтоватого цвета. Смесь компонентов выглядит как неоднородный порошок, состоящий из частиц белого цвета различной морфологии. Очевидно, использованная методика приготовления твердой дисперсии позволяет добиться более однородного смешения компонентов.

Исследование растворимости фумаровой кислоты из ее твердой дисперсии показало увеличение высвобождения фумаровой кислоты в сравнении с чистым веществом в 2.72 раза. При растворении смеси компонентов аналогичного состава растворимость фумаровой кислоты увеличилась в 1.36 раза, однако это повышение не столь значительно, как в случае

твердой дисперсии. Данные, полученные в ходе изучения растворимости фумаровой кислоты, позволяют предположить, что фумаровая кислота в форме твердой дисперсии более растворима.

Механизмы растворения твердых дисперсий достаточно широко обсуждаются в литературе. Возможными причинами увеличения растворимости труднорастворимых в воде веществ из их твердых дисперсий считаются уменьшение размера частиц [7, 8], образование растворимого комплекса с носителем [9], солюбилизирующее действие носителя [10], а также переход кристаллической дисперсной фазы в аморфную форму [11]. На основании анализа литературных данных можно предположить, что механизм увеличения растворимости фумаровой кислоты из ее твердых дисперсий заключается в следующем: в процессе растворения полимера фумаровая кислота высвобождается в раствор в высокодисперсном виде, где солюбилизируется поливинилпирролидоном с образованием коллоидного раствора фумаровой кислоты в воде, который стабилизируется полимером [8, 12].

Для подтверждения возможных причин, определяющих увеличение растворимости фумаровой кислоты из ее твердой дисперсии, были проведены исследования полученных образцов методами рентгенофазового анализа, ИК-Фурье-спектроскопии и динамического светорассеяния.

Порошковая рентгеновская дифрактограмма исходной фумаровой кислоты (рис. 1, *а*) свидетельствует о том, что вещество находится в кристаллическом состоянии: на дифрактограмме присутствуют все рефлексы, характерные для данного вещества. Поливинилпирролидон рентгеноаморфен, на дифрактограмме рефлексы не наблюдаются (рис. 1, *б*).

На дифрактограмме твердой дисперсии наблюдается снижение интенсивности рефлексов, характерных для фумаровой кислоты, что может быть связано как с большой массовой долей полимера в твердой

дисперсии, так и с образованием гомогенной аморфной системы [4, 13]. Таким образом, на основании данных рентгенофазового анализа тип дисперсии строго определить не удастся. Твердая дисперсия фумаровой кислоты в поливинилпирролидоне может быть отнесена к типу «кристаллическое вещество, диспергированное в аморфном носителе», но не исключена и аморфизация фумаровой кислоты с образованием твердой дисперсии по типу «аморфное вещество, диспергированное в аморфном носителе».

При сравнении ИК-спектров твердой дисперсии со спектрами исходных компонентов (рис. 2) отмечается ожидаемое снижение интенсивности характеристических полос поглощения фумаровой кислоты, которое объясняется относительно небольшим содержанием фумаровой кислоты в твердой дисперсии, а также, возможно, экранирующим действием полимера [3, 4]. Поливинилпирролидон известен своей высокой способностью к комплексообразованию [14], поэтому можно было ожидать образования водородных связей и возникновения его комплексов с фумаровой кислотой, однако подтверждения этому в ИК-спектре твердой дисперсии не обнаружено. Как правило, наиболее чувствительны к образованию связей положения полос поглощения, отвечающие колебаниям во фрагменте N—C=O молекулы поливинилпирролидона. В спектре твердой дисперсии по отношению к ИК-спектру поливинилпирролидона не меняются частоты ни карбонильной группы (1660 см^{-1}), ни связи C—N (1290 см^{-1}) (рис. 2). По всей вероятности, имеет место явление солюбилизации, т. е. проникновение фумаровой кислоты внутрь полимерных клубков, локализация в них, приводящая в итоге к стабилизации коллоидного раствора солюбилизированной фумаровой кислоты в воде.

В пользу высказанного предположения свидетельствуют данные анализа размеров частиц, которые подтверждают, что в растворе твердой дисперсии фумаровой кислоты с поливинилпирролидоном К-12

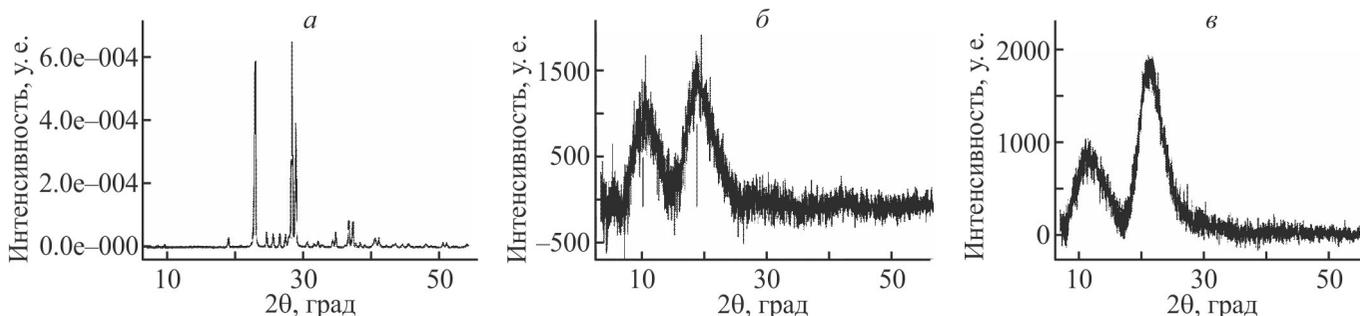


Рис. 1. Порошковые рентгеновские дифрактограммы фумаровой кислоты (*а*), поливинилпирролидона К-12 (*б*), твердой дисперсии фумаровой кислоты с ПВП К-12 (*в*).

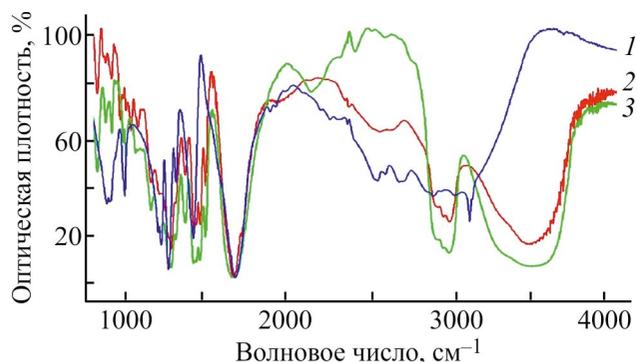


Рис. 2. ИК-спектры (800–4000 см⁻¹) fumarовой кислоты (1), твердой дисперсии fumarовой кислоты и поливинилпирролидона К-12 (2), поливинилпирролидона К-12 (3).

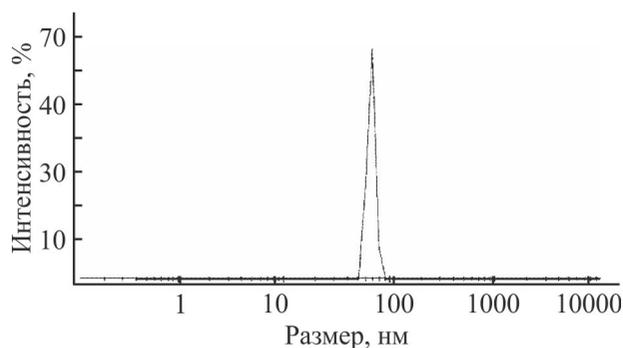


Рис. 3. Распределение частиц по размерам в растворе твердой дисперсии fumarовой кислоты с поливинилпирролидоном К-12.

образуются агрегаты с узким распределением частиц по размерам (рис. 3). Средний диаметр составляет 67 нм, что указывает на образование коллоидной системы при растворении [15].

Выводы

Показано, что fumarовая кислота образует с поливинилпирролидоном К-12 твердые дисперсии, растворение которых в воде обеспечивает более высокое содержание fumarовой кислоты в растворе по сравнению с растворением индивидуальной кислоты. По результатам проведенного комплекса исследований сделано предположение, что причинами увеличения растворимости fumarовой кислоты из ее твердой дисперсии с поливинилпирролидоном являются: формирование системы с высокодисперсной фазой fumarовой кислоты в полимере еще до стадии растворения в воде, солюбилизующее действие полимера и образование коллоидного раствора, содержащего агрегаты fumarовой кислоты и поливинилпирролидона, при растворении твердой дисперсии.

Полученные результаты могут быть использованы в разработке продуктов, содержащих fumarовую кислоту с повышенной биологической доступностью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Информация о вкладе авторов

О. Е. Лебедева — постановка задач, анализ и обработка полученных результатов, анализ литературных данных; В. В. Тимофеева — выбор объектов исследования, анализ литературных данных, проведение экспериментов по получению и исследованию твердых дисперсий.

Информация об авторах

Тимофеева Виктория Вячеславовна
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8279-2527>
Лебедева Ольга Евгеньевна, д.х.н., проф.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5021-028X>

Список литературы

- [1] Das R. K., Brar S. K., Verma M. Fumaric acid: Production and application aspects // Platform Chemical Biorefinery, Elsevier, 2016. P. 133–157. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802980-0.00008-0>
- [2] Unver T. A preliminary study of fumaric acid, called allomaleic acid, as a pharmaceutical antimicrobial compound // Med. Sci. 2024. V. 13. N 2. P. 383–387. <https://doi.org/10.5455/medscience.2024.04.031>
- [3] Беляцкая А. В., Краснюк (мл.) И. И., Краснюк И. И., Степанова О. И., Абгарян Ж. А., Кудинова Т. П., Воробьев А. Н., Нестеренко И. С. Изучение растворимости кетопрофена из твердых дисперсий с поливинилпирролидоном // Вестн. Моск. ун-та. 2019. Т. 60. № 2. С. 124–131. <https://www.elibrary.ru/vtpmys> <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2018-52-12-39-44> [Beliatskaya A. V., 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 Univ. Chem. Bull. 2019. V. 74. N 2. P. 93–99. <https://doi.org/10.3103/S0027131419020056>].
- [4] Ковальский И. В., Краснюк И. И., Краснюк (мл.) И. И., Никулина О. И., Беляцкая А. В., Харитонов Ю. Я., Фельдман Н. Б., Луценко С. В., Грих В. В. Изучение растворимости рутина из твердых дисперсий // Хим.-фарм. журн. 2013. Т. 47. № 11. С. 42–45. <https://www.elibrary.ru/rqbeoh>

- [Koval'skii I. V., Krasnyuk I. I., Krasnyuk I. I., Nikulina O. I., Belyatskaya A. V., Kharitonov Y. Y., Fel'dman N. B., Lutsenko S. V., Grikh V. V. Studies of the solubility of rutin from solid dispersions // *Pharm. Chem.* 2014. V. 47. N 11. P. 612–615.
<https://doi.org/10.1007/s11094-014-1020-z>].
- [5] *Malkawi R., Malkawi W. I., Al-Mahmoud Y., Tawalbeh J.* Current trends on solid dispersions: Past, present, and future // *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences.* 2022. P. 1–17.
<https://doi.org/10.1155/2022/5916013>
- [6] *Силаева С. Ю., Беленова А. С., Сливкин А. И., Чупандина Е. Е., Нарышкин С. Р., Краснюк (мл.) И. И., Краснюк И. И.* Применение твердых дисперсных систем в фармации // *Конденс. среды и межфаз. границы.* 2020. Т. 22. № 2. С. 173–181.
<https://doi.org/10.17308/kcmf.2020.22/28207>
- [7] *Kumari L., Choudhari Y., Patel P., Gupta G. D., Singh D., Rosenholm J. M., Bansal K. K., Kurmi B. D.* Advancement in solubilization approaches: A step towards bioavailability enhancement of poorly soluble drugs. // *Life.* 2023. V. 13. N 5. P. 1099.
<https://doi.org/10.3390/life13051099>
- [8] *Bikiaris D., Papageorgiou G. Z., Stergiou E., Pavlidou E., Karavas E., Kanaze F., Georgarakis M.* Physiological studies on solid dispersions of poorly water soluble drugs: Evaluation of capabilities and limitations of thermal analysis technique // *Thermochim. Acta.* 2005. V. 439. N 1–2. P. 58–67.
<https://doi.org/10.1016/j.tca.2005.09.011>
- [9] *Loftsson T., Duchene D.* Cyclodextrins and their pharmaceutical applications // *Int. J. Pharm.* 2007. V. 329. N 1–2. P. 1–11.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.10.044>
- [10] *Sancheti P. P., Karekar P., Vyas V. M., Shah M., Pore Y. V.* Preparation and physicochemical characterization of surfactant based solid dispersions of ezetimibe // *Pharmazie.* 2009. V. 64. N 4. P. 227–231.
<https://doi.org/10.1691/ph.2009.8331>
- [11] *Edueng K., Mahlin D., Larsson P., Bergström C. A. S.* Mechanism-based selection of stabilization strategy for amorphous formulations: Insights into crystallization pathways // *J. Control. Release.* 2017. V. 256. P. 193–202.
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.04.015>
- [12] *Meng F., Gala U., Chauhan H.* Classification of solid dispersions: Correlation to (I) stability and solubility (II) preparation and characterization techniques // *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 2015. V. 41. N 9. P. 1401–1415.
<https://doi.org/10.3109/03639045.2015.1018274>
- [13] *Chokshi R. J., Zia H., Sandhu H. K., Shah N. H., Malick W. A.* Improving the dissolution rate of poorly water soluble drug by solid dispersion and solid solution: Pros and cons // *Drug. Deliv.* 2007. V. 14. N 1. P. 33–45.
<https://doi.org/10.1080/10717540600640278>
- [14] *Курш Ю. Э.* Поли-N-винилпирролидон и другие поли-N-виниламиды. М.: Наука, 1998. С. 155–164.
- [15] *Abdellatif A. A. H., El-Telbany D. F. A., Zayed G., Al-Sawahli M. M.* Hydrogel containing PEG-coated fluconazole nanoparticles with enhanced solubility and antifungal activity // *J. Pharm. Innov.* 2019. V. 14. P. 112–122.
<https://doi.org/10.1007/s12247-018-9335-z>
-