

ИССЛЕДОВАНИЕ РАСТВОРИМОСТИ ИБУПРОФЕНА В СВЕРХКРИТИЧЕСКОМ ДИОКСИДЕ УГЛЕРОДА МЕТОДОМ ИК-ФУРЬЕ СПЕКТРОСКОПИИ

Е. Н. Антонов*, С. А. Минаева, В. К. Попов

Учреждение Российской академии наук Институт проблем лазерных и информационных технологий РАН, Троицк, Московская область, Россия

*e_n_antonov@mail.ru

Поступила в редакцию 11.11.2011 г.

В работе развита методика изучения растворимости фармацевтических субстанций в газах высокого давления и сверхкритических средах с помощью ИК-Фурье спектроскопии. Проведено исследование процесса растворения ибупрофена в сверхкритическом диоксиде углерода (СК-СО₂) в реальном масштабе времени. На основе анализа временных зависимостей интегральных интенсивностей выбранных аналитических полос ИК поглощения ибупрофена от величины исходных навесок получена величина растворимости (мольная доля) ибупрофена в СК-СО₂ при температуре 35 °С и давлении 15,0 МПа, составившая $(8,9 \pm 1,6) \cdot 10^{-3}$.

Ключевые слова: ИК-Фурье спектроскопия, растворимость, ибупрофен, сверхкритический диоксид углерода.

ВВЕДЕНИЕ

Ибупрофен относится к классу нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), обладающих анальгезирующим, противовоспалительным и жаропонижающим действием [1]. Готовые лекарственные формы на его основе для наружного и внутреннего применения (таблетки, капсулы, крем, гель и др.) широко представлены на фармацевтическом рынке многих стран уже более 40 лет [2, 3].

Ибупрофен представляет собой 2-(4-изобутилфенил)пропионовую кислоту. Его химическая формула — C₁₃H₁₈O₂. Структура хиральной молекулы ибупрофена, имеющей две оптически изомерные формы — S (+ энантиомер) и R (– энантиомер), приведена на рис. 1. Несмотря на то, что S-форма обладает большей противовоспалительной активностью по сравнению с R-формой [3], в фармацевтике обычно используется смесь его оптических изомеров (рацемат) RS-ибупрофен.

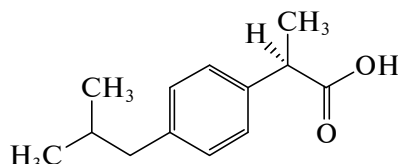


Рис. 1. Молекула ибупрофена

Ибупрофен является трудно растворимой в водных растворах субстанцией, что заметно снижает терапевтическую эффективность и безопасность использования его обычных таблетированных форм. Естественным способом повышения скорости растворения в физиологических средах является измельчение (микронизация) исходной субстанции. Обычно для этих целей используются механическое измельчение, сублимационная сушка, осаждение из органических растворов и отверждение из расплавов [4]. Механические нагрузки и термические пертурбации, которым подвергаются исходные субстанции при дроблении, механическом помоле, сушке при распылении из растворов или заморозке, могут приводить к снижению их терапевтического потенциала вследствие механо-химических трансформаций и появления следовых количеств токсичных примесей. Наряду с этим, несмотря на то, что по сравнению с другими НПВС ибупрофен считается мало-токсичным, он может оказывать раздражающее действие на слизистую оболочку желудка. Для решения этой проблемы его инкапсулируют в биорезорбируемые полимерные носители (матрицы и микрочастицы) [5, 6]. Помимо уменьшения раздражающего воздействия, инкапсуляция ибупрофена и создание его компози-тов с другими химическими соединениями позволяют стабилизировать для долго-срочного хранения саму лекарственную субстанцию, а также улучшить (за счет образования комплексных соединений) ее растворимость в физиологических средах [7]. В последние годы появились работы по применению для этих целей методов, в которых используются свойства сверхкритических (СК) флюидов (в частности, метода RESS [8, 9, 10]), обладающих рядом несомненных преимуществ:

- 1) более мягкие условия (температура процесса ~ 40 °C) по сравнению с традиционными физическими способами;
- 2) отсутствие следов токсичных растворителей, как в случае осаждения из растворов.

Принципиально важной характеристикой вещества, определяющей успешное решение задачи его СК флюидной микронизации и инкапсуляции в полимерные матрицы, является растворимость этого соединения в СК флюиде. Растворимость ибупрофена в СК- CO_2 уже изучалась в работах [9, 10, 11]. Эти эксперименты проводились с использованием метода отбора проб (как в статическом, так и динамическом режимах) с последующим хроматографическим определением абсолютных значений равновесных концентраций растворенного в СКФ вещества. Как известно, эти методики требуют довольно много времени для проведения измерений и, как следствие, не позволяют проводить кинетических исследований процесса растворения в реальном масштабе времени. В то же время, методом ИК-Фурье спектроскопии в работе [8] определялась степень кристалличности и изучался изомерный состав ибупрофена, инкапсулированного в микрочастицы D,L-полилактида методом RESS.

В настоящей работе с помощью ИК-Фурье спектроскопии было проведено изучение процесса растворения ибупрофена в сверхкритическом диоксиде углерода в реальном масштабе времени и определена его концентрация насыщения при температуре 35 °C и давлении до 15 МПа.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы

В экспериментах использовалась фармацевтическая субстанция R-ибупрофена (CAS:51146-57-7, чистота 99 % HPLC Package) производства 3B Pharmachem

International Co., Ltd. (Вухан, КНР). Диоксид углерода марки ОСЧ (Балашихинский кислородный завод, ГОСТ 8050-85, 99,998 %) использовался во всех экспериментах без какой-либо дополнительной очистки. Для исследования ИК спектров поглощения ибупрофена в СК-СО₂ нами была создана экспериментальная установка, основным элементом которой являлась оптическая кювета высокого давления (до 30 МПа) из нержавеющей стали объемом 0,9 см³. Окна кюветы были изготовлены из CaF₂ толщиной 10 и диаметром 15 мм, а расстояние между ними составляло 3 мм. Уплотнение окон осуществлялось с помощью индиевых прокладок. Кювета с термостатом и датчиком давления размещалась непосредственно в ИК-Фурье спектрометре (Impact 410, Nicolet, США). Перед началом измерений в кювету помещалась определенная (5–40 мг) навеска ибупрофена. После уплотнения и удаления из нее атмосферного воздуха кювета нагревалась и термостабилизировалась при температуре 35 °С с тем, чтобы при заполнении ее диоксидом углерода температура системы превышала критическую. Затем кювета заполнялась СО₂ до давления 15,0 МПа. ИК спектры поглощения регистрировались через различные промежутки времени после заполнения кюветы СК-СО₂ и начала процесса растворения в нем ибупрофена. Анализируемый спектральный диапазон составлял 1000–4000 см⁻¹. Накопление спектра происходило за 16 сканов при спектральном разрешении 4 см⁻¹.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ИК спектр ибупрофена достаточно хорошо изучен, и полосы его поглощения полностью идентифицированы [12]. Характерный спектр поглощения ибупрофена, полученный в наших экспериментах для исходной навески 10 мг, представлен на рис. 2. Насыщенная полоса в области 2300 см⁻¹ принадлежит СО₂. Полоса поглощения в районе 2700–3300 см⁻¹ состоит из различных полос СН и СН₃ колебаний.

Характерная и наиболее часто используемая в качестве аналитической полоса поглощения ибупрофена находится в области ~1720 см⁻¹ и соответствует колеба-

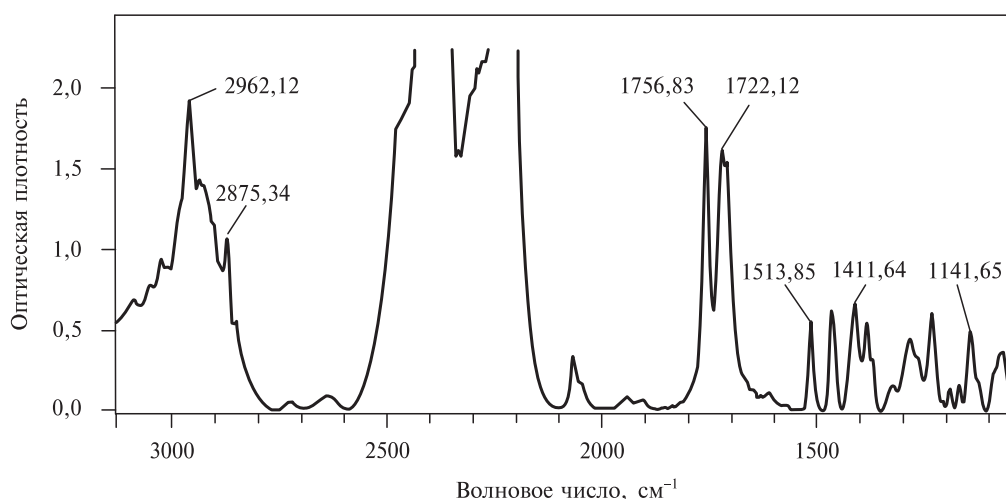


Рис. 2. ИК спектр поглощения ибупрофена в СК-СО₂ при 15,0 МПа и 35 °С

нию карбонильной группы [12]. Однако в нашем случае эта полоса не может быть выбрана в качестве аналитической. Ее сложная структура состоит из нескольких полос изомеров молекулы ибупрофена, которые сдвинуты и уширены в результате взаимодействия с молекулами CO_2 . Поэтому в качестве аналитических нами были выбраны полосы вблизи 1514 см^{-1} и 1190 см^{-1} . Эти полосы одиночные и связаны с $\text{C}-\text{C}$ связями атомов углерода бензольного кольца и атомов углерода примыкающих к ним заместителей [12]. Указанные полосы сдвинуты в сторону больших волновых чисел по сравнению с полосами спектров кристаллического ибупрофена.

Определение концентраций ибупрофена в СК- CO_2

Согласно закону Бугера — Ламберта — Бера оптическая плотность A_ν на частоте излучения ν определяется выражением

$$A_\nu = -\lg(I/I_0) = \epsilon l c, \quad (1)$$

где I_0 — интенсивность падающего излучения; I — интенсивность излучения, прошедшего через поглощающую среду; ϵ — экстинкция; l — длина оптического пути; c — концентрация растворенного (поглощающего) вещества.

Оптическая плотность среды пропорциональна концентрации поглощающих молекул. Измеряя интегральную площадь полос поглощения $\int A_\nu d\nu$, мы учитываем все молекулы, дающие вклад в поглощение излучения, и получаем величину, пропорциональную концентрации растворенного в СК- CO_2 ибупрофена.

Исследование кинетики растворения ибупрофена в СК- CO_2 проводилось на основе измерений временных зависимостей интегральных интенсивностей полос ИК поглощения для различных исходных навесок (5, 10, 20 и 40 мг) в областях 1514 см^{-1} и 1190 см^{-1} . Сравнительный анализ интегральных интенсивностей двух полос, амплитуды которых отличаются в несколько раз, позволяет точнее оценить величину концентрации насыщения ибупрофена при заданной температуре и давлении CO_2 .

На рис. 3 показано поведение полос поглощения 1514 см^{-1} и 1190 см^{-1} для различных промежутков времени с момента заполнения кюветы диоксидом углерода для исходной навески ибупрофена 40 мг. Первые 30 мин в обеих полосах наблюдается увеличение величины поглощения, которое постепенно (примерно через 60 мин) выходит на стационарное значение.

Временные зависимости концентрации ибупрофена, полученные для его навесок 5, 10, 20 и 40 мг, представлены на рис. 4. Из него следует, что во всех экспериментах величина ИК поглощения растворенного в СК- CO_2 ибупрофена выходила на стационарные значения за время ~60 мин.

По полученным максимальным значениям I_{max} интегральных интенсивностей указанных полос поглощения (1514 см^{-1} и 1190 см^{-1}) были построены их зависимости от величины исходной навески ибупрофена (рис. 5). Они соответствуют ожидаемым, т. е. представляют собой совокупность двух прямых, первая из которых отвечает полному растворению навески твердого вещества, а вторая — достижению насыщенной концентрации его раствора во флюидной фазе. Исходя из величин навески, при которых достигается насыщение, и измеренного объема кюветы, концентрация насыщения раствора ибупрофена в СК- CO_2 в выбранных условиях эксперимента была оценена величиной $33 \pm 6 \text{ г/л}$. Поскольку раствора-

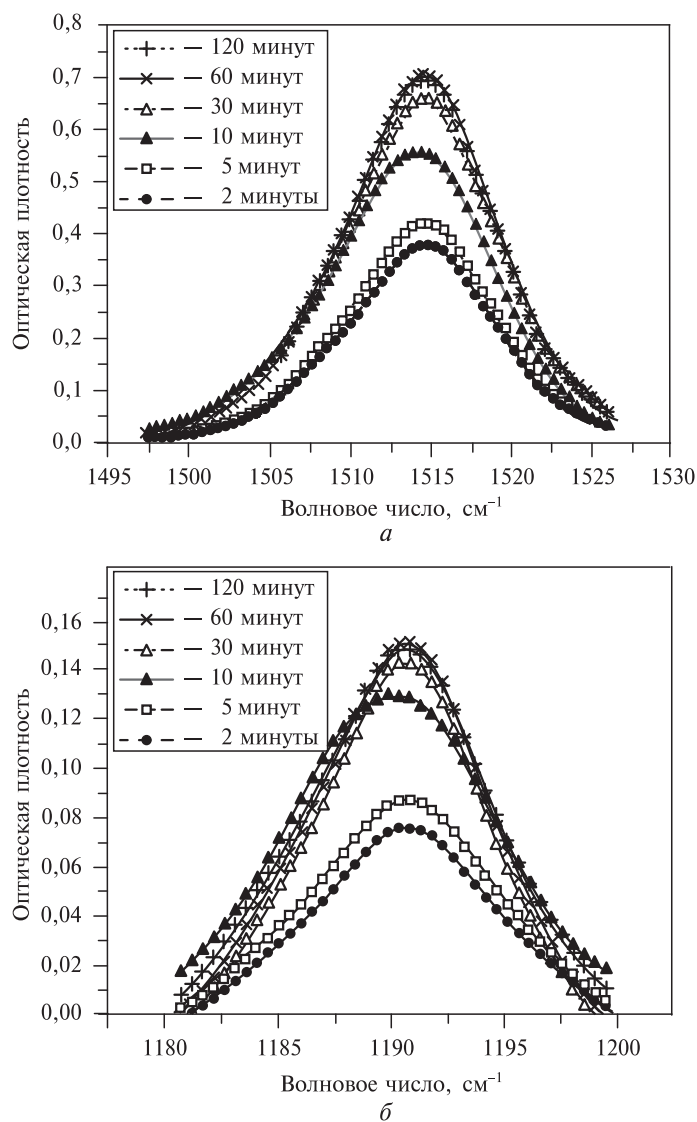


Рис. 3. Полосы ИК поглощения ибупрофена 1514 см⁻¹ (а) и 1190 см⁻¹ (б) для разных промежутков времени после начала заполнения кюветы диоксидом углерода

Ющая способность диоксида углерода зависит от его температуры и плотности, то концентрацию насыщенного раствора в этом случае удобнее выразить в мольных долях M . Плотность диоксида углерода при 35 °С и 15 МПа составляет 0,792 г/см³ [13]. Учитывая, что масса 1 моля CO₂ составляет 44 г, а 1 моля ибупрофена — 206 г, получим значение искомой мольной доли последнего в насыщенном растворе при этих условиях, равное $(8,9 \pm 1,6) \cdot 10^{-3}$. Эта величина находится в хорошем соответствии с данными работы [10] — $7,4 \cdot 10^{-3}$ для R-ибупрофена, полученными в аналогичных условиях методом отбора проб. Для сравнения укажем, что по литературным данным [9, 10, 11] растворимость рацемата ибупрофена (RS-форма) в СК-CO₂ при 35 °С и 15 МПа в 2–3 раза ниже приведенных выше значений — от $2,2 \cdot 10^{-3}$ до $3,5 \cdot 10^{-3}$.

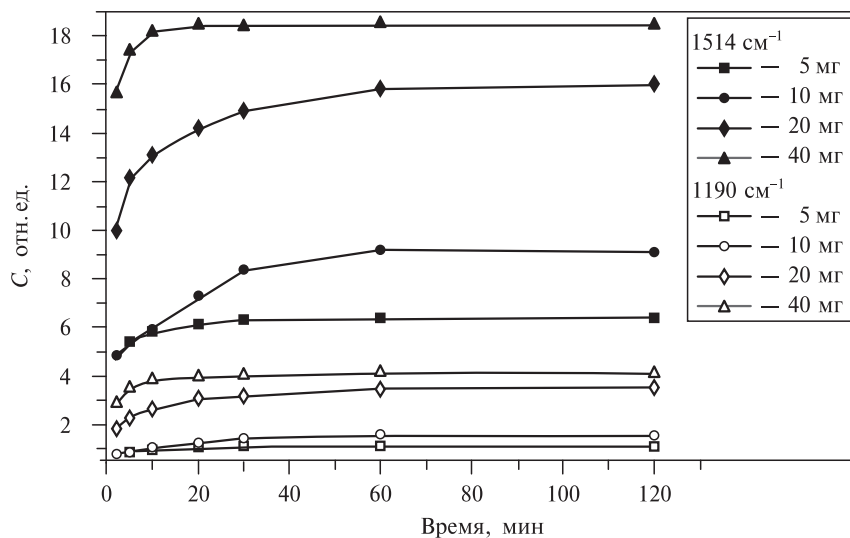


Рис. 4. Зависимости концентрации ибупрофена в СК-СО₂ от времени растворения различных навесок. Четыре нижние кривые принадлежат полосе 1190 см⁻¹, а четыре верхние — 1514 см⁻¹

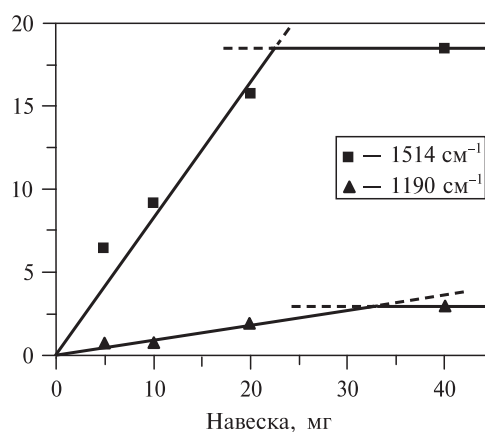


Рис. 5. Зависимость максимальных значений I_{\max} интегральных интенсивностей полос ИК поглощения ибупрофена, растворенного в СК-СО₂, от величины исходной навески

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана методика изучения процесса растворения и измерения концентраций лекарственной субстанции ибупрофена в газах высокого давления в реальном масштабе времени, основанная на ИК-Фурье спектроскопии. На основе анализа временных зависимостей интегральных интенсивностей аналитических полос ИК поглощения ибупрофена от величины исходных навесок определена его предельная мольная доля во флюидной фазе при температуре 35 °С и давлении 15,0 МПа, составившая $(8,9 \pm 1,6) \cdot 10^{-3}$.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 09-02-12258).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Государственный реестр лекарственных средств. Ремедиум. Т. 1. 2008. С. 230.
 2. *Roberts II L.J., Morrow J.D.* Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: *The Pharmacological basis of therapeutics* / By ed. J.G. Hardman, L.E. Limbird, A.G. Gilman. 10 ed. New York: McGraw-Hill, 2001. P. 703.
 3. *Davies N.M.* Clin. Pharmacokinet. 1998. Vol. 34. № 2. P. 101.
 4. *Kamble R., Kumar A., Mahadik K., Paradkar A.* Int. J. of Pharmacy and Pharmaceutical Sci. 2010. № 2. P. 100.
 5. *Gavrilin M.V., Pogrebnyak A.V.* Pharm. Chem. J. 2001. Vol. 35. P. 395.
 6. *Wu C., McGinity J.W.* AAPS Pharm. Sci. Tech. 2001. Vol. 2. No. 4. Art. 24.
 7. *Hussein K., Tuerk M., Wahl M.A.* Pharmaceutical Research. 2007. No. 2. P. 585.
 8. *Hermsdorf D., Jaue S., Signorell R.* Molecular Physics. 2007. No. 105. P. 951.
 9. *Yoganathan R., Mammucari R., Foster N.R.* J. Physics: Conference Series. 2010. No. 215. P. 1.
 10. *Charoenchaitrakool M., Dehghani F., Foster N.R., Chan H.K.* Ind. Eng. Chem. Res. 2000. No. 39. P. 4794.
 11. *Mirzajanzadeh M., Zabihi F., Ardjmand M.* Iranian J. of Chem. Eng. 2010. No. 7. P. 42.
 12. *Vueba M.L., Pina M.E., Batista de Carvalho L.A.E.* J. Pharm. Sci. 2008. No. 97. P. 845.
 13. *Stryjek R., Vera J.H.* The Canadian Journal of Chemical Engineering. 1986. No. 64. P. 323.
-

FTIR SPECTROSCOPY STUDY OF IBUPROFEN SOLUBILITY IN SUPERCRITICAL CARBON DIOXIDE

E.N. Antonov, C.A. Minaeva, V.K. Popov

Institute of Laser and Information Technologies, RAS, Troitsk, Moscow Region, Russia

A new approach to study the solubility of pharmaceutical substances in pressurized gases and supercritical (SC) media by FTIR spectroscopy is developed. The process of ibuprofen dissolution in supercritical carbon dioxide (SC-CO₂) in real time is studied. Two analytical IR-absorbance bands suitable for build-up of ibuprofen solubility calibration curves in SC-CO₂ are found. Saturation concentration (mole fraction) of ibuprofen in carbon dioxide at 35 °C and 15 MPa equal to $(8,9 \pm 1,6) \cdot 10^{-3}$ is determined.

Key words: FTIR spectroscopy, solubility in SCF, ibuprofen.
