

АДСОРБЦІЯ ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ ПОРИСТИМ КРЕМНЕЗЕМОМ

Досліджено адсорбцію пористим кремнеземом диклофенаку натрію із розчинів в етанолі та оцтової кислоти та особливості наступного вимивання активної сполуки водою.

Вступ

Створення пероральних лікарських препаратів пролонгованої дії, зокрема на основі ефективного протизапального анальгетика – диклофенаку натрію, здебільшого йде шляхом капсулювання активної речовини в рН-чутливі або біодеградуєчі полімерні оболонки [1]. Останніми роками зростає інтерес до використання пористих адсорбентів як контейнерів лікарських препаратів, що також може давати можливість пролонгувати дію активної речовини та забезпечити більш рівномірну її фармакологічну дію завдяки підтримці в крові й біологічних розчинах інших систем організму постійної концентрації протягом тривалішого часу [2]. В цьому сенсі суттєві переваги мають кремнеземні пористі матриці, для яких уже накопичено значний досвід геометричного і хімічного модифікування для створення необхідних структурних характеристик та надання поверхні специфічних властивостей. Даних щодо застосування пористих кремнеземів для капсулювання диклофенаку натрію практично немає.

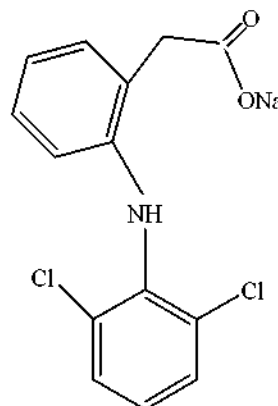
Мета цієї роботи – дослідити адсорбцію пористим кремнеземом диклофенаку натрію з розчинів в етанолі та оцтової кислоти і визначити особливості наступної десорбції активної речовини при вимиванні водою.

Матеріали та методи дослідження

Як носій використовували сілохром – пористий кремнезем, одержаний із концентрованих водних суспензій високочистого препарату пірогенного кремнезему (аеросилу). Аналіз ізотерми ад(де)сорбції азоту для сілохрому дає змогу отримати інформацію про його пористу структуру. Питома поверхня зразка ($S_{\text{пит}}$), визначена за лінійною частиною рівняння БЕТ при $p/p_s = 0,03-0,2$, дорівнює $114 \text{ м}^2/\text{г}$. Сумарний об'єм пор ($V_{\text{пор}}$), розрахований за десорбційною гілкою ізотерми, із використанням рівняння БЕТ, досягає величини $0,68 \text{ см}^3/\text{г}$ (при $p/p_s=0,98$). Серед-

ній діаметр пор, визначений за методом Barrett–Joyner–Halenda, становить 24 нм.

Диклофенак натрію, 2-[(2,6-дихлорфеніл)амінофеніл]ацетат натрію (Vaishali Pharmaceuticals, Індія, чистота 99,5 %) є похідним фенілоцтової кислоти і має структурну формулу:



Кількісне визначення диклофенаку натрію. Використано дві методики для кількісного визначення диклофенаку натрію [3]. В основу першої покладено фотометричне визначення реагенту після його окиснення $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$. Вивчення умов проведення реакції показало, що найбільш інтенсивне і стійке забарвлення спостерігається при дотриманні молярного співвідношення концентрацій водних розчинів речовини, що аналізується, і реагенту, близьких до 1:23. Реакцію проводили в лужному середовищі з концентрацією NaOH 0,06 моль/л. Оптичну густину визначали через 2 год після перемішування при $\lambda = 450 \text{ нм}$ на спектрофотометрі СФ-46 (ЛОМО, Росія) у кюветах із товщиною шару 1 см.

Паралельно використовувався спектрометричний метод в УФ-області поглинання при довжині хвилі 275 нм на спектрофотометрі СФ-46 (ЛОМО, Росія) у кюветах із товщиною шару 1 см [4].

Адсорбція диклофенаку натрію на сілохромі. Для порівняння адсорбцію проводили з розчинів диклофенаку натрію в спирті та оцтовій кислоті. Дослідження адсорбційних властивостей сілохрому щодо диклофенаку натрію було проведено в динамічних умовах. Для цього використовували 0,4 г адсорбенту на 1 мл відповідного розчину диклофенаку натрію при температурі 20 °С. Рівноважні концентрації диклофенаку натрію в розчині до та після адсорбції визначали спектрофотометричним методом.

Десорбція диклофенаку натрію. Вимивання активної речовини проводили згідно зі стандартами Фармакопеї України в приладі з кошиком для розчинення твердих дозованих форм (рис. 1). Як середовище розчинення використовували

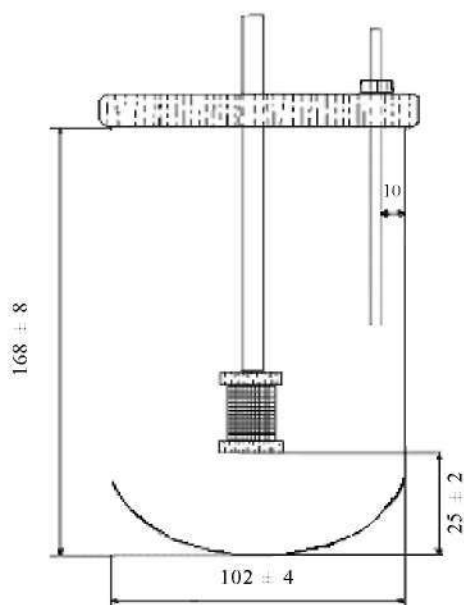


Рис. 1. Прилад із кошиком для розчинення твердих дозованих форм

воду об'ємом 1000 мл із температурою 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 об'єм рідини компенсувався додаванням такого самого об'єму середовища розчинення.

Результати і їх обговорення

Найбільша розчинність диклофенаку натрію, що становить приблизно 7,5 г на 100 г розчинника, досягається при розчиненні його етанолом. В оцтовій кислоті препарат розчиняється дещо гірше, всього 1,25 г на 100 г розчинника. Також диклофенак натрію слабо розчинний у воді – при кімнатній температурі 100 мл розчину містить 0,01 г солі. Слід враховувати також, що в кислому середовищі йде заміщення натрію на гідроксильну групу, тому фактично на поверхні адсорбується 2-[(2,6-дихлорфеніл)амінофеніл]-ацетат.

Максимальна величина адсорбції сілохромом диклофенаку натрію із оцтової кислоти (молярна концентрація вихідного розчину 0,026 моль/л) становить 0,09 ммоль/г, а з розчинів в етанолі (з аналогічною вихідною концентрацією диклофенаку натрію) дорівнює 0,004 ммоль/г. При збільшенні концентрації препарату в етанолі до 0,210 моль/л величина адсорбції зростає і становить 0,06 ммоль/г.

На рис. 2 зображено ізотерму адсорбції сілохромом диклофенаку натрію із його розчинів в етанолі. На початковому відрізку ізотерма вигнута відносно осі концентрацій, що свідчить про слабкий зв'язок диклофенаку натрію з поверхнею адсорбенту за рахунок вандерваальсових

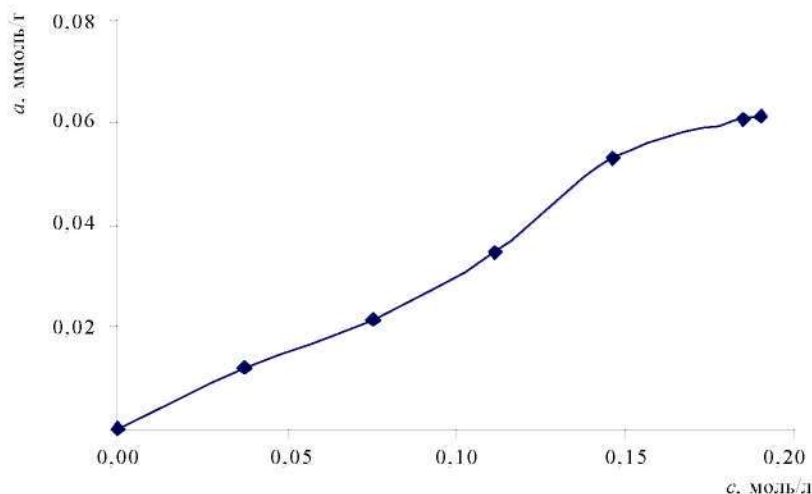


Рис. 2. Ізотерма адсорбції сілохромом диклофенаку натрію із його розчинів в етанолі (маса кремнезему 0,4 г; об'єм розчину 1 мл, температура 20 °С)

сил, при цьому наявна конкуренція з розчинником за активні центри. Аналізуючи наступний відрізок ізотерми адсорбції диклофенаку натрію з етанолу, можна побачити, що, оскільки сформувались додаткові центри на поверхні кремнезему, величина адсорбції диклофенаку натрію зростає. Це може свідчити про те, що взаємодія між адсорбованими молекулами переважає сили взаємодії між розчиненою речовиною та адсорбентом, і загальна адсорбція описується ізотермою S-типу [5].

Було проведено також порівняльні дослідження кінетики десорбції диклофенаку натрію, попередньо адсорбованого на силохромі, та із промислових фармацевтичних препаратів – звичайних таблеток типу «Диклофенак» і капсул подов-

женої дії типу «Диклоберл ретард» (рис. 3). При порівнянні фармакокінетичних кривих можна бачити, що найінтенсивніше диклофенак натрію вимивається зі звичайних таблеток і за півгодини у розчин переходить приблизно 93 % препарату. Активна речовина, нанесена на силохром, вимивається дещо повільніше, через 30 хв у розчин зафіксовано приблизно 70 % диклофенаку натрію.

Таким чином, одержані результати свідчать про можливість успішного використання пористих кремнеземів як контейнерів для диклофенаку натрію та інших лікарських препаратів із метою створення нових систем спрямованого і контрольованого вивільнення активної речовини.

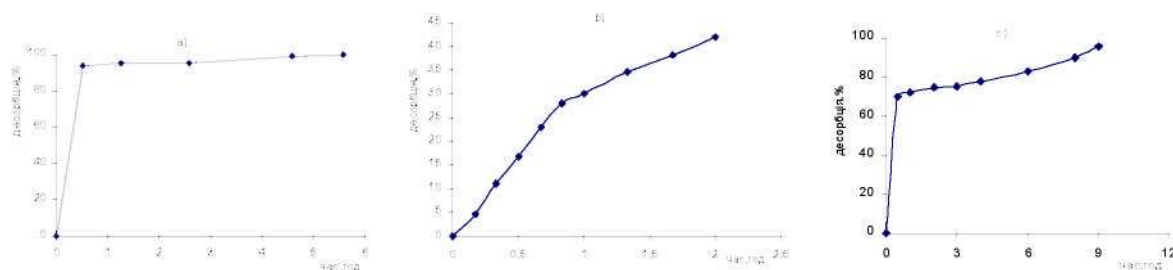


Рис. 3. Кінетичні криві десорбції диклофенаку натрію, попередньо адсорбованого на силохромі (с), із таблеток «Диклофенак» (а) та капсул пролонгованої дії «Диклоберл ретард» (б)

1. Chourasia M. K., Jain S. K. Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems // J. Pharm. Pharmaceut. Sci.— 2003.— V. 6, № 1.— P. 33–66.
2. Suzuki N., Nakamura Y., Watanabe Y., Kanzaki Y. Intercalation compounds of layered materials for drug delivery use. II. Diclofenac sodium // Chem. Pharm. Bull.— 2001.— V. 49, № 8.— P. 964–968.
3. Станиславчук Н. А., Пентюк А. А., Луцюк Н. Б. Мето-

ды определения вольтарена в биологическом материале // Хим.-фарм. журн.— 1989.— № 9.— С. 1131–1133.

4. Бобрицька Л. О. Розробка складу та технології капсул пролонгованої дії: Автореф. дис. канд. фармац. наук.— Харків, 2001.— 19 с.
5. Парфит Г., Рочестер К. (ред.) Адсорбция из растворов на поверхностях твердых тел.— М.: Мир, 1986.— 488 с.

R. Kozakevych, V. Yanishpolskii, V. Tertykh

DICLOFENAC SODIUM ADSORPTION ON POROUS SILICA

Adsorption of diclofenac sodium from solutions in ethanol or acetic acid on porous silica and peculiarities of the following washing out of active compound with water have been studied.