

ФАЗОВАЯ ДИАГРАММА БИНАРНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ КОНДЕНСИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ «КЕТОПРОФЕН – ФЕНИЛБУТАЗОН»; ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ДВОЙНОЙ ЭВТЕКТИКИ

А.Н. Серякова

ассистент, кафедра химии,
фармацевтический факультет, Самарский государственный медицинский университет
E-mail: seryakova_annet@mail.ru

М.Л. Ткаченко

к.х.н., доцент,
фармацевтический факультет, Самарский государственный медицинский университет
E-mail: tka-mikhail@yandex.ru

Ю.В. Мощенский

д.х.н., зав кафедрой радиотехнических устройств,
Самарский государственный технический университет,
E-mail: yvmos@yandex.ru

Цель работы – исследование фазовых равновесий в отношении конденсированной системы «кетопрофен – фенилбутазон» и доклинические испытания состава, отвечающего нонвариантной точке на диаграмме состояния (плавкости) указанной системы. Данные фазовых равновесий системы «кетопрофен – фенилбутазон» получены путем термического исследования бинарной системы на дифференциальном сканирующем калориметре ДСК-500 в интервале температур от 20 до 150° С в режиме нагревания со скоростью 8° С/мин в атмосфере воздуха. Установлено, что эвтектика реализуется при соотношении 60:40% моль с температурой плавления 68 °С. Противовоспалительная активность эвтектики оказалась почти в 2 раза выше активностей индивидуальных составляющих и их смеси 1:1 моль в сопоставимых дозах.

Ключевые слова: дифференциальная сканирующая калориметрия, фенилбутазон, кетопрофен, эвтектика, диаграмма фазовых равновесий, каррагенин, противовоспалительная активность.

для цитирования: Серякова А.Н., Ткаченко М.Л., Мощенский Ю.В. Фазовая диаграмма бинарной лекарственной конденсированной системы «кетопрофен – фенилбутазон»; противовоспалительная активность двойной эвтектики. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019;22(12):23–28. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-12-03>

Твердые фармацевтические препараты представляют собой гетерогенные системы, состоящие из одного или нескольких активных фармацевтических ингредиентов и определённого количества наполнителей. Некоторые компоненты этой смеси могут взаимодействовать, образуя, например, низкотемпературные эвтектические сплавы или стабильные химические соединения (со-кристаллы). Оба случая взаимодействия необходимо учитывать при разработке лекарств. Так, появление низкотемпературных эвтектик может усложнять некоторые стадии производства таблеток [1, 2], а формирование со-кристаллов может влиять на биодоступность некоторых активных фармацевтических ингредиентов [3].

Появление низкотемпературных эвтектик при производстве лекарственных форм часто является причиной считать такие композиции фармацевтическими несовместимостями. Тем не менее сами

эвтектики, как показано в [4], могут представлять интерес как самодостаточная форма доставки при создании новых лекарств с прогнозируемыми биофармацевтическими характеристиками. Некоторые из эвтектик были успешно применены ещё в 1889 г. Бонейном [5] в оториноларингологии. Приготовленная им оригинальная смесь состояла из фенола, кокаина и ментола в эквивалентных количествах. В настоящее время широко имеется в продаже EMLA-крем для предупреждения преждевременной эякуляции, главным действующим составом которого является эвтектическая смесь двух местноанестезирующих веществ: прилокаина и лидокаина. Сообщалось [6], что удивительно высокая проникающая способность его активных веществ через биологические мембраны, в том числе через неповрежденную кожу, связана как раз именно с тем, что действующие вещества его находятся в эвтектическом соотношении. Инфор-

мацию о возможности взаимодействия между компонентами лекарственных форм получают из фазовых диаграмм. Дифференциальная сканирующая калориметрия является одним из подходящих методов для определения равновесных фазовых диаграмм бинарных систем, в том числе и для органических веществ с относительно низкой температурой плавления [7], как например рассматриваемые кетопрофен и фенилбутазон.

Кетопрофен (синонимы: артрозилен, кетонал, фастум, флексен и др.) является одним из современных нестероидных противовоспалительных средств. Обладает противовоспалительной, анальгетической и умеренной жаропонижающей активностью. В то же время он относится к соединениям, практически нерастворимым в воде, что создает определенные проблемы в обеспечении биодоступности, в частности, в скорости достижения необходимой терапевтической концентрации в крови.

Фенилбутазон (синонимы: бутадон, буталидон, бутапирозол и др.) оказывает анальгетическое, жаропонижающее и противовоспалительное действие. Является сильным ингибитором биосинтеза простагландинов. Он, как и кетопрофен, относится к соединениям, практически нерастворимым в воде, что так же сказывается на его биодоступности из-за невысокой способности его проникать через кожу, имея в виду его наиболее частое использование в различных формах для наружного применения (для лечения артритов, ревматизма, болезни Бехтерева, тромбозов, подагры и др.).

Ц е л ь р а б о т ы – исследование фазовых равновесий в конденсированной системе «кетопрофен – фенилбутазон» и доклинические испытания состава, отвечающего невариантной точке на диаграмме состояния (плавкости) указанной системы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Термические исследования бинарной системы проводили на дифференциальном сканирующем калориметре ДСК-500 [8] в интервале температур от 20 до 150 °С в режиме нагревания со скоростью 8 °С/мин в атмосфере воздуха.

В работе использованы: субстанция кетопрофена (CAS—22071–15–4, ВИРУД ГМБХ, Германия), соответствующая требованиям Европейской фармакопеи 6 и субстанция фенилбутазаона (CAS—50–33–9, NANTONG JINHUA PHARMACEUTICAL CO. LTD, Китай), соответствующая требованиям Спецификации по USP 32. Образцы

субстанций любезно предоставлены для исследований фирмой «OZON» (г. Жигулевск Самарской обл.). Смеси лекарственных веществ для термических исследований готовили в полном диапазоне соотношений через 10% моль, а вблизи предполагаемой эвтектической точки через 2–0,5 % моль. Рассчитанные массы исходных веществ растирали в ступке всухую. Масса навески опытных образцов составляла $20 \pm 0,5$ мг.

Противовоспалительную активность испытывали на лабораторных интактных беспородных крысах обоего пола массой 150–200 г, руководствуясь [11]. Были использованы: субстанции кетопрофена, субстанции фенилбутазаона, эквивалентной смеси «кетопрофен – фенилбутазон» 1:1 моль и эвтектического состава системы «кетопрофен – фенилбутазон». Для эксперимента крыс делили на пять групп (по 10 особей в каждой): одна контрольная и четыре опытных. Контрольная группа получала с помощью внутрижелудочного зонда только воду (2% от массы тела).

Результаты исследования обработаны с помощью программы Statistika 6.0 и представлены как $M \pm s$ (M – среднее значение, s – среднее квадратическое отклонение). Для оценки достоверности разницы между группами использовали критерий Манна–Уитни. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Острую воспалительную реакцию (отек) воспроизводили субплантарным введением 0,1 мл 1%-ного раствора каррагинина.

Выраженность воспалительной реакции оценивали через 3 ч после индукции воспаления путем измерения окружности отекающей лапы. Исследуемые вещества, а именно кетопрофен (в дозе 12 мг/кг), фенилбутазон (в дозе 12 мг/кг), эквивалентную смесь фенилбутазаона и кетопрофена в соотношении 1:1 (в дозе примерно по 6 мг/кг) а также эвтектическую смесь системы «кетопрофен – фенилбутазон» (примерно в такой же дозе) вводили зондом в желудок подопытным крысам в каждой из четырех соответствующих опытных групп за 1 ч до введения каррагинина. Эффективность противовоспалительного действия определяли по уменьшению отека, т.е. по уменьшению окружности отёкшей лапы у крыс. Измерения проводили с использованием широко применяющегося в технике индикатора часового типа с точностью до $\pm 0,01$ мм. Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета программ статистического анализа Statistica

10.0, достоверность различий между группами оценивали по критерию Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования 14 образцов системы, включая исходные субстанции кетопрофена и фенилбутазона, представлены в табл. 1. Конгру-

энтное (эвтектическое) равновесие для рассматриваемой системы реализуется при соотношении 60:40% моль (55,3:44,7% масс.) кетопрофена и фенилбутазона соответственно. Температура плавления эвтектического состава – 68 °С.

По данным табл. 1 построена фазовая диаграмма системы «кетопрофен – фенилбутазон» (рис. 1).

Таблица 1. Результаты термических исследований системы «Кетопрофен – фенилбутазон»

№ п/п	Кетопрофен – фенилбутазон (состав)		Температура термоэффекта, °С	
	% масс.	% моль	эвтектики	ликвидуса
1	100; 0	100 : 0	–	94,5
2		93 : 7	76; 56*	93
3	88,2; 11,8	90 : 10	73; 62,5*	92
4	85,8; 14,2	88 : 12	67	90,5
5	76,7; 23,3	80 : 20	67,5	89
6	57,4; 42,6	62 : 38	70	74
7	55,3; 44,7	60 : 40	68	–
8	45,2 : 54,8	50 : 50	66,4	85
9	35,5 : 64,5	40 : 60	68	
10	17,1 : 82,9	30 : 70	68	103,5
11	20,7 : 79,3	20 : 80	68,5	106,5
12	8,4 : 91,6	10 : 90	68	108,5
13		7 : 93	76; 62**	109
14	0 : 100	0 : 100	–	110

Примечание: * – термоэффекты соответствуют фигуративным точкам на кривых моновариантных равновесий K'F и FK'' соответственно; ** – термоэффекты соответствуют фигуративным точкам на кривых моновариантных равновесий P'G и GP'' соответственно.

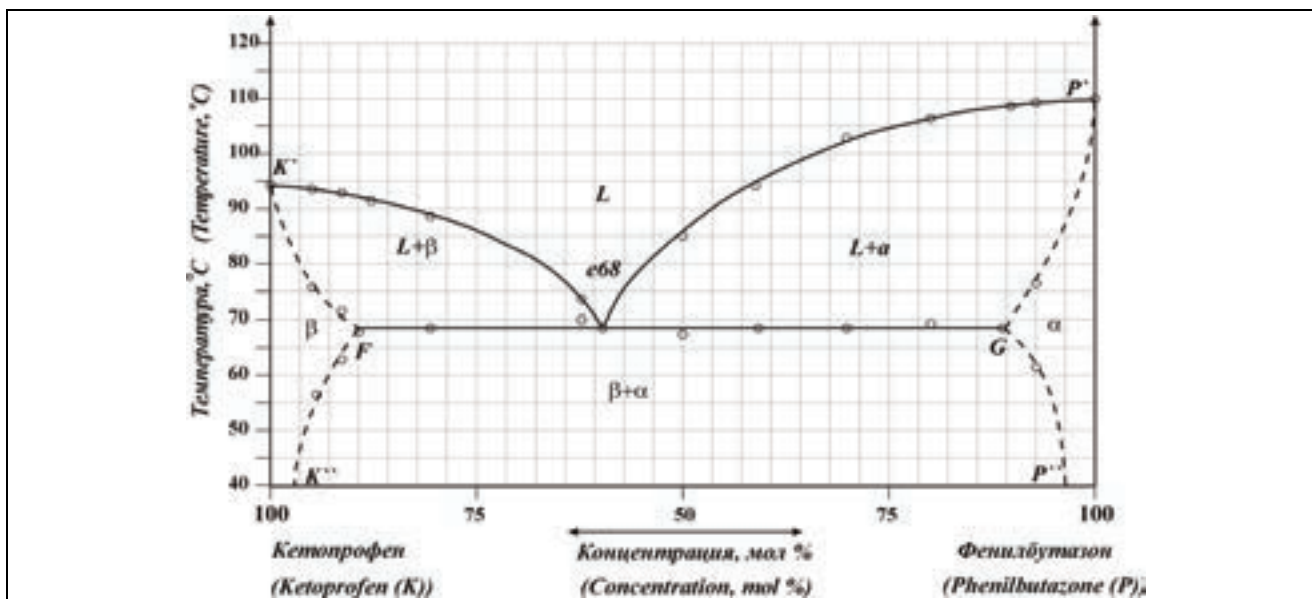


Рис. 1. Фазовая диаграмма системы «Кетопрофен – фенилбутазон» (по оси абсцисс – (барицентрическая) концентрация, мольные проценты, по оси ординат – температура, градусы Цельсия)

По общему виду диаграммы видно, что она имеет много признаков сходства с диаграммами, характерными для так называемых простых эвтектик, однако имеются и принципиальные отличия. Согласно классификации Розебома, систему «кетопрофен – фенилбутазон» следует относить к системам с ограниченной (частичной) взаимной растворимостью в твердом состоянии тип V [10].

Фазовая диаграмма системы представлена тремя однофазными и тремя двухфазными полями. Однофазное поле, ограниченное осью температур и кривой $K^{\prime}FK^{\prime\prime}$, – фаза β ; поле, ограниченное осью температур и кривыми $P^{\prime}GP^{\prime\prime}$, – фаза α . Поле, ограниченное кривыми $K^{\prime}F$, $P^{\prime}G$, эвтектической прямой FeG и осью состава, – фаза $\beta+\alpha$.

Кривым $K'e$ и $P'e$ отвечают моновариантные равновесные состояния $L \leftrightarrow \beta$ и $L \leftrightarrow \alpha$ соответственно. Эвтектике соответствует инвариантное равновесие $L \leftrightarrow \alpha + \beta$.

Как видно из фазовой диаграммы, в солидусе отмечается несколько бóльшая растворимость фенилбутазона в кетопрофене в твердом состоянии, чем кетопрофена в фенилбутазоне. С понижением температуры растворимость компонентов в твердой фазе снижается, и уменьшаются границы существования твердых растворов α и β .

Кристаллизация эвтектики для составов, близких к ней, вследствие образования так называемых переохлажденных расплавов занимала по продолжительности от нескольких десятков минут до нескольких часов или даже суток. По указанной причине для построения равновесной диаграммы системы потребовалось несколько недель, тогда как обычно для получения экспериментальных данных, минимально необходимых для построения бинарной фазовой диаграммы, требуется в среднем 2–3 ч рабочего лабораторного времени. Результаты эксперимента представлены в табл. 2.

Таблица 2. Противовоспалительная активность кетопрофена, фенилбутазона и их смесей

Группа	Окружность лап у крыс, см	
	до введения каррагинина	после введения каррагинина
Контроль	1,89±0,31	2,75± 0,35
Кетопрофен	1,87± 0,33	2,43± 0,17
Фенилбутазон	1,85 ± 0,25	2,35 ± 0,25
Кетопрофен – фенилбутазон 1:1 моль	1,85 ± 0,15	2,33± 0,17
Кетопрофен – фенилбутазон (эвтектика)	1,86 ± 0,24	2,13 ± 0,17*

П р и м е ч а н и е : число вариант $n = 9$; * – различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Из представленной таблицы видно, что окружность лапы у подопытных животных от действия каррагинина на фоне введенного ранее кетопрофена уменьшилась на 0,56 см по сравнению с соответствующими показателями, полученными до введения каррагинина. Вычисляя отношение разностей окружностей лап, полученных без препарата (в контрольной группе), к разности усредненных значений окружностей отекающих лап животных от введения каррагинина на фоне заблаговременно введенного кетопрофена, получим величину 1,54 ($0,86/0,56=1,54$). Это и есть показатель противовоспалительной активности кетопрофена. Иными словами, кетопрофен чуть более чем в 1,5 раза ослабляет индукцию воспаления, вызванного каррагином. Проводя аналогичные вычисления в отношении фенилбутазона, получим величину 1,72 ($0,86/0,50=1,72$). Такие же несложные вычисления по отношению к использованной в эксперименте

эквивалентной смеси «кетопрофен – фенилбутазон» 1:1 в сопоставимых дозах дают величину 1,8 ($0,86/0,48=1,79$). Точно так же находя отношение окружностей лап в случае примененной эвтектической смеси «кетопрофен – фенилбутазон» в сопоставимых дозах, получаем величину 3,2 ($0,86/0,27=3,2$), что почти в 2 раза больше, чем соответствующие значения, полученные в случае применения индивидуальных составляющих или даже смеси, но в другом, чем эвтектика, соотношении.

Отмечалось также заметное отличие в поведении подопытных животных после введения препаратов в различных опытных группах. Так, подопытные крысы в контрольной группе после введения каррагинина вели себя чрезвычайно беспокойно, они всё время облизывали отекшую лапу и всячески избегали на неё опираться при передвижениях по клетке. Заметно более спокойно вели

себя крысы в аналогичном эксперименте на фоне введенных кетопрофена или в группе с фенилбутазоном. После введения каррагинина на фоне введенной эвтектической смеси «кетопрофен : фенилбутазон» поведение животных практически ничем не отличалось от обычного поведения животных, не подвергавшихся воздействию каррагинина.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что система «кетопрофен – фенилбутазон» относится к эвтектическим системам с ограниченной взаимной растворимостью в твердом состоянии. Конгруэнтное равновесие реализуется при соотношении 60:40% моль (55,3:44,7% масс.) кетопрофена и фенилбутазона соответственно с температурой плавления эвтектического состава 68 °С.
2. Противовоспалительная активность эвтектической смеси «кетопрофен – фенилбутазон» в сопоставимых дозах почти в 2 раза больше, чем индивидуальных составляющих или такой же смеси, но в другом, чем эвтектика, соотношении, введенных в сопоставимых дозах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Žalac S., Zahirul M., Khan I., Gabelica V., Tudja M., Meštrović E., Romih M. Paracetamol–propyphenazone inter-

- action and formulation difficulties associated with eutectic formation in combination solid dosage forms. *Chem. Pharm. Bull.* 1999; 47:302–307.
2. Hwang M. Bi, S.-J., Morris K.R. Mechanism of eutectic formation upon compaction and its effects on tablet properties. *Thermochim. Acta.* 2003; 404:213–226.
 3. Chiarella R.A., Davey R.J., Peterson M.L. Making co-crystals – the utility of ternary phase diagrams. *Cryst. Growth Des.* 2007; 7:1223–1226.
 4. Ткаченко М.Л., Жнякина Л.Е., Мощенский Ю.В., Лосева М.А., Леванюк И.А. Термические исследования и некоторые технологические свойства тройной лекарственной системы «кофеин-парацетамол-мочевина» // *Фармация.* 2008. № 2. С. 29–32.
 5. Bonain A. Note au sujet de l’anesthésique local employé en oto-rhinolaryngologie sous la domination liquide de Bonain. *Ann Malad Oreille Larynx.* 1907; 33:216–217.
 6. Fiala Sarah, Jonesa Stuart A., Brown Marc B. A fundamental investigation into the effects of eutectic formation on transmembrane transport. *International Journal of Pharmaceutics.* 2010; 393:68–73.
 7. Matsuoka M., Ozawa R. Determination of solid–liquid phase equilibria of binary organic systems by differential scanning calorimetry. *J. Cryst. Growth* 1989; 96:96–604.
 8. Мощенский Ю.В. Дифференциальный сканирующий калориметр ДСК-500 // *Приборы и техника эксперимента.* 2003. № 6. С. 143–144.
 9. Аносов В.Я., Озерова М.И., Фиалков Ю.Я. Основы физико-химического анализа. М.: Наука. 1976. С. 125–127.
 10. Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ // Под ред. чл.-корр. РАМН проф. П.У. Хабриева. М.: Медицина. 2005.

Поступила после доработки 3 сентября 2019 г.

THE PHASE DIAGRAM OF THE BINARY MEDICINAL CONDENSED SYSTEM «KETOPROFEN–PHENYLBUAZONE»; ANTIINFLAMMATORY ACTIVITY OF THE BINARY EUTECTIC SYSTEM

© Authors, 2019

A.N. Seryakova

Assistant,

Department of Chemistry of Pharmaceutical Faculty, Samara State Medical University (Samara)

E-mail: seryakova_annot@mail.ru

M.L. Tkachenko

Ph.D. (Chem.), Associate Professor,

Department of chemistry of Pharmaceutical Faculty, Samara State Medical University (Samara)

E-mail: tka-mikhail@yandex.ru

Y.V. Moschenskyi

Dr.Sc. (Chem.), Professor, Head of Department of Radio Engineering Devices,

Samara State Technical University

E-mail: yvmos@yandex.ru

The data of phase equilibria of the condensed system «Ketoprofen – Phenylbutazone » are represented according to the results of measurements by the method of the differential scanning calorimetry (DSC) in the heating mode. It is established that the eutectic system refers to the eutectic systems with restricted (partial) mutual solubility in the solid state. Congruent equilibrium for this system is implemented at a ratio of 60:40% mol. (55,3:44,7% of mass.) of Ketoprofen and Phenylbutazone respectively. Melting point of the eutectic structure is 68 °С. Data shows the phase diagram of a system melting state.

Preclinical tests of antiinflammatory activity were carried out on model of acute exudative inflammation (carrageenan edema of rats paw) on white outbred rats in comparative option with the use of: substances of Phenylbutazone, substance of Ketoprofen, mix of

Phenylbutazone and Ketoprofen in the ratio 1:1 mol. and the eutectic system «Ketoprofen — Phenylbutazone». The results of experiments showed that the anti-exudative and antiinflammatory activity of the eutectic structure is twice higher than activities of individual components and their mix 1:1 mol. in comparable doses.

Key words: the differential scanning calorimetry, Phenylbutazone, Ketoprofen, the eutectic system, the phase diagram, carrageenan, anti-inflammatory activity.

For citation: Seryakova A.N., Tkachenko M.L., Moschenskiy Y.V. The phase diagram of the binary medicinal condensed system «Ketoprofen–Phenylbutazone»; anti-inflammatory activity of the binary eutectic system. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2019;22(12):23–28. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-12-03>

REFERENCES

1. Žalac S., Zahirul M., Khan I., Gabelica V., Tudja M., Meštrović E., Romih M. Paracetamol–propyphenazone interaction and formulation difficulties associated with eutectic formation in combination solid dosage forms. Chem. Pharm. Bull. 1999; 47:302–307.
2. Hwang M. Bi, S.-J., Morris K.R. Mechanism of eutectic formation upon compaction and its effects on tablet properties. Thermochim. Acta. 2003; 404:213–226.
3. Chiarella R.A., Davey R.J., Peterson M.L. Making co-crystals – the utility of ternary phase diagrams. Cryst. Growth Des. 2007; 7:1223–1226.
4. Tkachenko M.L., Zhnyakina L.E., Moshhenskij Yu.V., Loseva M.A., Levanyuk I.A. Termicheskie issledovaniya i nekoto-ry`e tehnologicheskie svojstva trojnoj lekarstvennoj sistemy` «kofein-paracetamol-mochevina» // Farmaciya. 2008. № 2. S. 29–32.
5. Bonain A. Note au sujet de l'anesthésique local employé en oto-rhinolaryngologie sous la domination liquide de Bonain. Ann Malad Oreille Larynx. 1907; 33:216–217.
6. Fiala Sarah, Jonesa Stuart A., Brown Marc B. A fundamental investigation into the effects of eutectic formation on transmembrane transport. International Journal of Pharmaceutics. 2010; 393:68–73.
7. Matsuoka M., Ozawa R. Determination of solid–liquid phase equilibria of binary organic systems by differential scanning calorimetry. J. Cryst. Growth 1989; 96:96–604.
8. Moshhenskij Yu.V. Differencial`ny`j skaniruyushhij kalorimetr DSK-500 // Pribory` i tehnika e`ksperimenta. 2003. № 6. S. 143–144.
9. Anosov V.Ya., Ozerova M.I., Fialkov Yu.Ya. Osnovy` fiziko-ximicheskogo analiza. M.: Nauka. 1976. S. 125–127.
10. Rukovodstvom po e`ksperimental`nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novy`x farmakologicheskix veshhestv» / Pod red. chl.-korr. RAMN prof. R.U. Xabrieva. M.: Medicina. 2005.



Лекарственные препараты, разработанные ВИЛАР

Алпизарин (таблетки, мазь), рег. №№ 85/507/2; 85/507/10; 85/507/16 – противовирусное средство, получаемое из травы копеечника альпийского (*Hedysarum alpinum* L.) или копеечника желтеющего (*Hedysarum flavescens* Rerel et Schmalh).

По сравнению с ацикловиром обладает более широким спектром действия.

Аммифурин (таблетки, спиртовой раствор), рег. №№ 83/914/9; 70/151/47; 70/151/48 – фотосенсибилизирующее средство, получаемое из плодов амми большой (*Ammi majus* L.).

Анмарин (линимент, гель, лосьон (раствор)), рег. №№ 90/248/1; 95/178/5; 90/248/4 – антифунгальное, противогрибковое средство, получаемое из плодов амми большой (*Ammi majus* L.).

Тел. контакта: 8(495)388-55-09; 8(495)388-61-09; 8(495)712-10-45

Факс: 8(495)712-09-18;

e-mail: vilarnii.ru; www.vilarnii.ru