

Конденсированные среды и межфазные границы

<https://journals.vsu.ru/kcmf/>

Оригинальные статьи

Научная статья

УДК 615. 45

Научная специальность ВАК -1.4.4. Физическая химия

<https://doi.org/10.17308/kcmf.2025.27/13294>

Изучение влияния природы и концентрации солюбилизатора на процесс образования твердых дисперсий хлорнитрофенола

А. С. Беленова^{1✉}, Ю. А. Полковникова¹, А. И. Сливкин¹, В. Н. Семенов¹, С. И. Васильева¹, А. А. Головина¹, И. А. Саранов²

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»,
Университетская пл., 1, Воронеж 394018, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет инженерных технологий»,
пр. Революции, д. 19, Воронеж 394036, Российская Федерация

Аннотация

Цель статьи: Целью работы явилось изучение влияния ПАВ на высвобождение и растворимость хлорнитрофенола из твердых дисперсий в воде. Объект исследования – твердая дисперсия хлорнитрофенола с ПЭГ 1500.

Экспериментальная часть: Концентрацию фармацевтической субстанции в растворах определяли спектрофотометрически при длине волн 410 нм. Изучение растворимости и скорости растворения фармацевтических субстанций (ФС) в виде порошка и в составе твердых дисперсных систем (ТДС) осуществляли по методике, предложенной Краснюком И. И. Изучение оптических свойств растворов исходных соединений и твердых дисперсий проводили методике, описанной в работе Грих В. В. Для изучения ТДС использовались методы ИК-спектроскопии, дифференциальной сканирующей калориметрии, электронной микроскопии.

Выводы: Изучено влияние солюбилизаторов на процессование твердых дисперсий хлорнитрофенола. Показано, что присутствие солюбилизаторов позволяет использовать меньшие концентрации для носителя при получении твердых дисперсных систем хлорнитрофенола. Проведенный комплекс физико-химических методов анализа позволяет более точно объяснить феномен повышения растворимости и скорости растворения ФС из твердых дисперсий в присутствии солюбилизатора. На основании проведенных исследований можно заключить, что создание твердых дисперсий на основе полимера-носителя в присутствии солюбилизатора позволяет снизить или полностью устранить кристалличность фармацевтической субстанции, переводя ее в аморфное состояние. Наличие явления рассеивания света и опалесцирующего конуса Фарадея–Тиндаля в растворах, содержащих твердые дисперсии ХНФ, подтверждает предположение о коллоидно-дисперсном состоянии фармацевтической субстанции в воде при растворении ХНФ из твердых дисперсий.

Ключевые слова: хлорнитрофенол, твердые дисперсии, растворимость, кристалличность

Источник финансирования: Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-25-20015, <https://rscf.ru/project/24-25-20015/>

Благодарности: Исследования методом ИК-спектроскопии выполняли на базе Центра коллективного пользования научным оборудованием ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» (ЦКП «ВГУ»). Дифференциальную сканирующую калориметрию проводили на базе Центра коллективного пользования «Испытательный Центр» ВГУИТ.

Для цитирования: Беленова А. С., Полковникова Ю. А. Сливкин А. И., Семенов В. Н. Васильева С. И., Головина А. А. Саранов И. А. Изучение влияния природы и концентрации солюбилизатора на процессование твердых дисперсий хлорнитрофенола. *Конденсированные среды и межфазные границы*. 2025;27(4): 573–580. <https://doi.org/10.17308/kcmf.2025.27/13294>

✉ Беленова Алёна Сергеевна, e-mail: alenca198322@mail.ru

© Беленова А. С., Полковникова Ю. А. Сливкин А. И., Семенов В. Н. Васильева С. И., Головина А. А. Саранов И. А., 2025



Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.

For citation: Belenova A. S., Polkovnikova Yu. A., Slivkin A. I., Semenov V. N., Vasilieva S. I., Golovina A. A., Saranov I. A. Study of the influence of the nature and concentration of the solubilizer on the process of formation of solid dispersions of chloronitrophenol. *Condensed Matter and Interphases*. 2025;27(4): 573–580. <https://doi.org/10.17308/kcmf.2025.27/13294>

1. Введение

Хлорнитрофенол (ХНФ) – это лекарственное вещество, применяемое для лечения грибковых заболеваний кожи, а также микоза наружного слухового прохода. В высоких концентрациях ХНФ проявляет активность в отношении грам-положительных и грамотрицательных бактерий родов *Proteus* и *Pseudomonas* [1].

Из-за плохой растворимости в воде ХНФ представлен на фармацевтическом рынке только одной лекарственной формой – спиртовым раствором для наружного применения. Однако у данной формы есть существенные недостатки.

Для решения проблемы растворимости таких веществ, как хлорнитрофенол, можно использовать метод получения твёрдых дисперсий, который прост в исполнении, экономичен и универсален. Он применяется при создании лекарственных форм как для внутреннего, так и для наружного применения [2–13].

Также одним из путей повышения растворимости является солюбилизация – процесс самопроизвольного перехода в устойчивый раствор соединений, нерастворимых или трудно растворимых в данном растворителе, с помощью ПАВ. Натрия лаурилсульфат, альгинаты, белки, лецитины, сложные эфиры, образованные жирными кислотами и различными гликолями, являются эффективными ПАВ [14].

В этой связи целью данной работы явилось изучение влияния ПАВ на высвобождение и растворимость хлорнитрофенола из твёрдых дисперсий (ТД) в воде.

2. Экспериментальная часть

Объект исследования – твёрдая дисперсия хлорнитрофенола с ПЭГ-1500. В эксперименте использовался хлорнитрофенол и ПЭГ фирмы Sigma, а также лаурилсульфат натрия в качестве солюбилизатора. Для приготовления твёрдых дисперсий хлорнитрофенола с полимерами использовали метод удаления растворителя [15].

Концентрацию ФС в растворах определяли спектрофотометрически при длине волн 410 нм [16].

Изучение растворимости и скорости растворения фармацевтических субстанций в виде порошка и в составе твёрдых дисперсных систем

осуществляли по методике, предложенной Краснуком И. И. мл. [17].

Изучение оптических свойств растворов исходных соединений и твёрдых дисперсий проводили по методике, описанной в работе Грих В. В. [18].

ИК-спектроскопию выполняли на базе Центра коллективного пользования научным оборудованием ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» (ЦКП «ВГУ») на аппарате ИК-Фурье-спектрометра VERTEX 70 с приставкой для измерения поглощения/пропускания тонкопленочных образцов фирмы BRUKER.

Дифференциальную сканирующую калориметрию проводили на приборе синхронного термического анализа модели STA 449 F3 (NETZSCH (Нетч), Германия) на базе Центра коллективного пользования «Испытательный Центр» ВГУИТ. Исследования проводились при следующих режимах: давление – атмосферное, максимальная температура 473 К, скорость изменения температуры 5 К/мин.

Анализ морфологии и размеров полученных образцов твёрдых дисперсных систем (ТДС) проводили на сканирующем электронном микроскопе JEOL JSM-6380LV (JEOL Ltd., Япония) на базе ЦКП «ВГУ».

3. Результаты и обсуждение

На первом этапе работы изучалась растворимость твёрдых дисперсий хлорнитрофенола с ПЭГ-1500. Результаты измерений представлены на рис. 1.

Получение ТД в соотношении 1:1, 1:2, 1:5 не привели к увеличению растворимости хлорнитрофенола. Экспериментальные данные показывают, что в присутствии ПЭГ-1500 в соотношении 1:15, 1:20 концентрация высвободившегося хлорнитрофенола максимальна. ТДС с соотношением 1:10 также показали хорошие результаты по растворимости.

В ТД, изготовленных с использованием лаурилсульфата натрия, растворимость хлорнитрофенола была выше. Как видно (рис. 2), использование солюбилизатора позволило увеличить растворимость ТД ХНФ.

Исследования показали, что растворы твёрдых дисперсий с данным полимером обладают опалесценцией и демонстрируют эффект Тин-

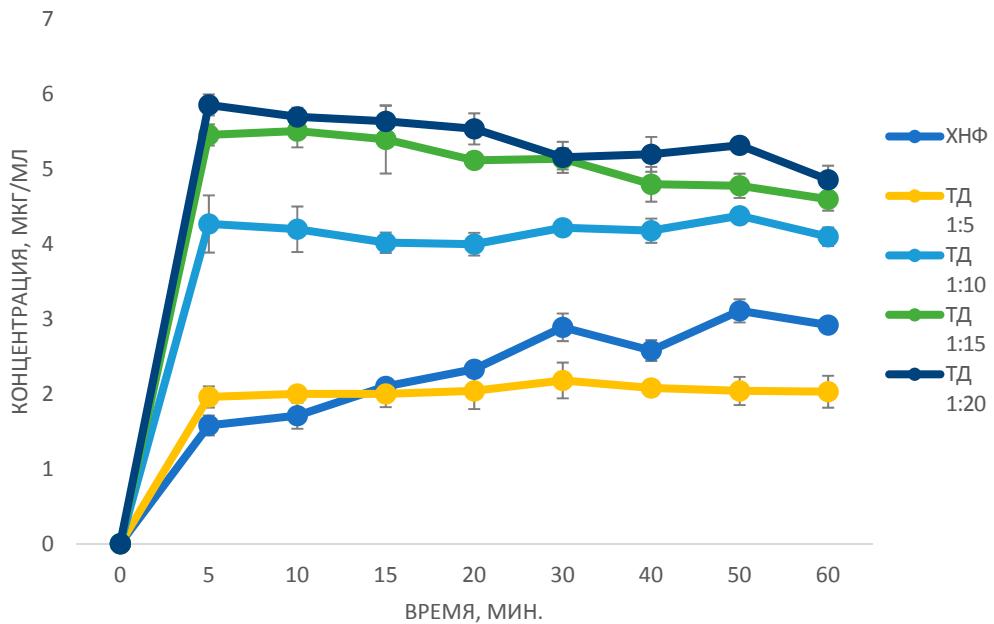


Рис. 1. Кинетика растворения твердых дисперсий хлорнитрофенола с ПЭГ- 1500

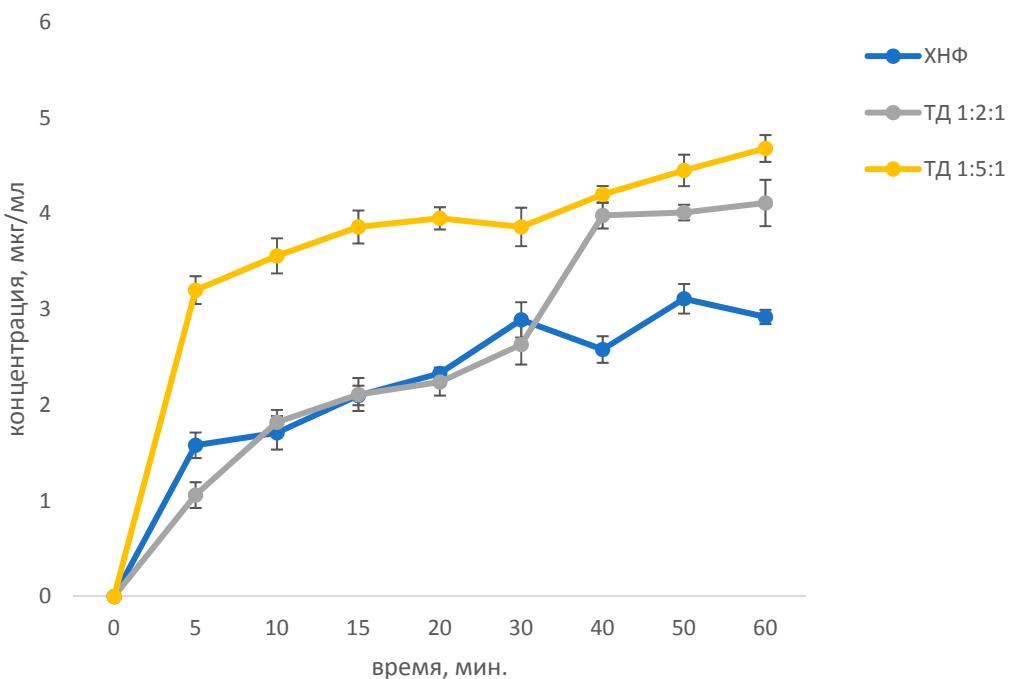


Рис. 2. Кинетика растворения твердых дисперсий хлорнитрофенола с ПЭГ- 1500 в присутствии солюбилизатора

даля–Фарадея. В отличие от растворов, содержащих только субстанцию хлорнитрофенола или полимера, а также их физическую смесь, при прохождении тонкого пучка света через раствор твёрдой дисперсии происходит рассеивание светового потока.

Эффект опалесцирующего конуса Тиндаля–Фарадея в растворах твёрдых дисперсий связан с их коллоидно-дисперсным состоянием.

Для выявления причин увеличения растворимости хлорнитрофенола в составе ТДС были использованы физико-химические методы исследования.

Согласно данным растровой электронной микроскопии (рис. 3) субстанция хлорнитрофенола состоит из кристаллов квадратной и прямоугольной формы примерно одинакового размера. ПЭГ-1500 представляет собой однородную,

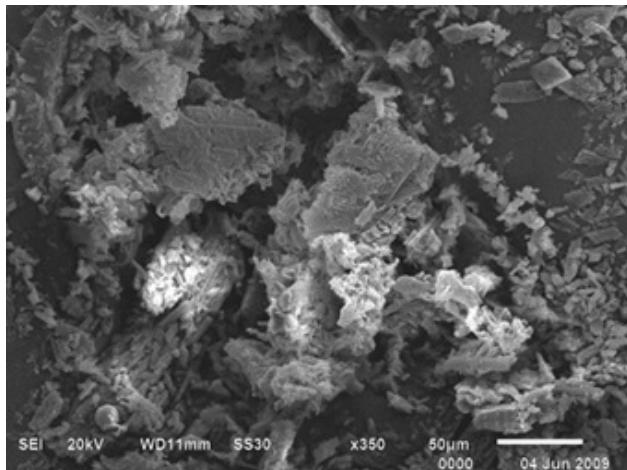


Рис. 3. Растворная электронная микроскопия субстанции хлорнитрофенола

прозрачную массу без выраженной внутренней структуры (рис. 4).

Картина ТД с ПЭГ (рис. 5) представляет структуру некристаллического характера. Типичные кристаллы ХНФ не наблюдаются.

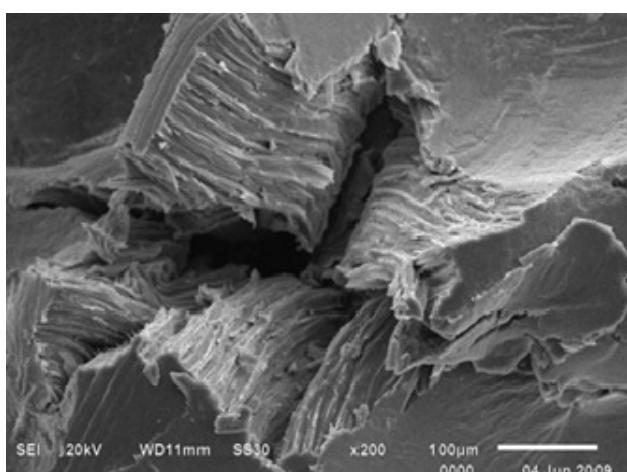
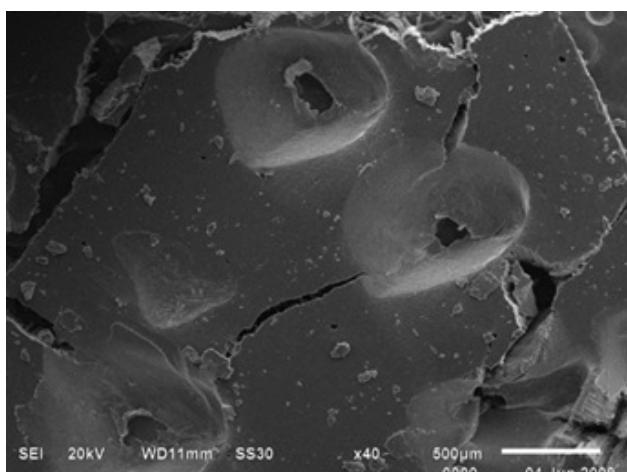


Рис. 4. Растворная электронная микроскопия ПЭГ-1500

Твердые дисперсии ХНФ с ПЭГ-1500 в присутствии солюбилизатора (1:5:1) также представляют собой аморфную структуру при отсутствии кристаллических структур (рис. 6).

Ряд исследований указывает на возможность использования термических методов, в том числе, метода дифференциальной сканирующей калориметрии для анализа твердых дисперсий [19, 20]. При проведении дифференциальной сканирующей калориметрии хлорнитрофенола наблюдался пик 112 °C, для ПЭГ-1500 – 51 °C (рис. 7, 8), что соответствует данным литературы. Для ТД ХНФ с ПЭГ-1500 наблюдается смещение пика плавления влево – 41 °C (рис. 9). Для ТД в присутствии солюбилизатора наблюдается еще большее смещение и расширение пика (до 38 °C) (рис. 10).

ИК-спектры субстанции хлорнирофенола, полимера, твердых дисперсий с ПЭГ-1500 показали, что для ТД не наблюдается новых полос поглощения по сравнению с ФС, что может свиде-

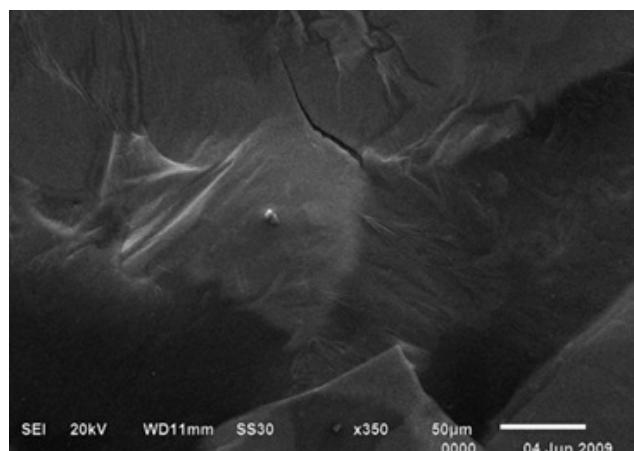


Рис. 5. Растворная электронная микроскопия твердых дисперсий ХНФ с ПЭГ-1500 (1:10)

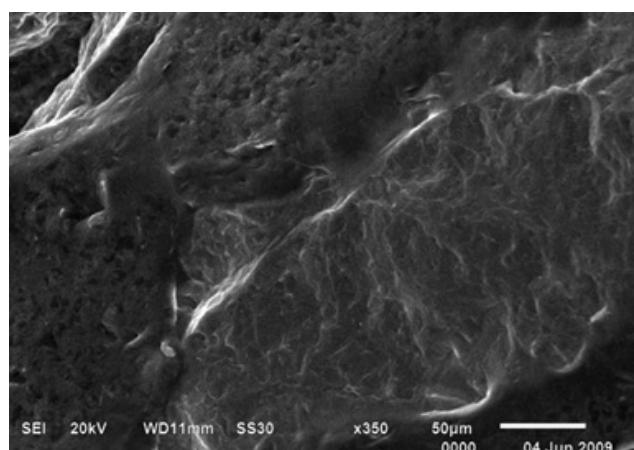


Рис. 6. Растворная электронная микроскопия твердых дисперсий ХНФ с ПЭГ-1500 в присутствии солюбилизатора (1:5:1)

А. С. Беленова и др. Изучение влияния природы и концентрации солюбилизатора на процесс образования...

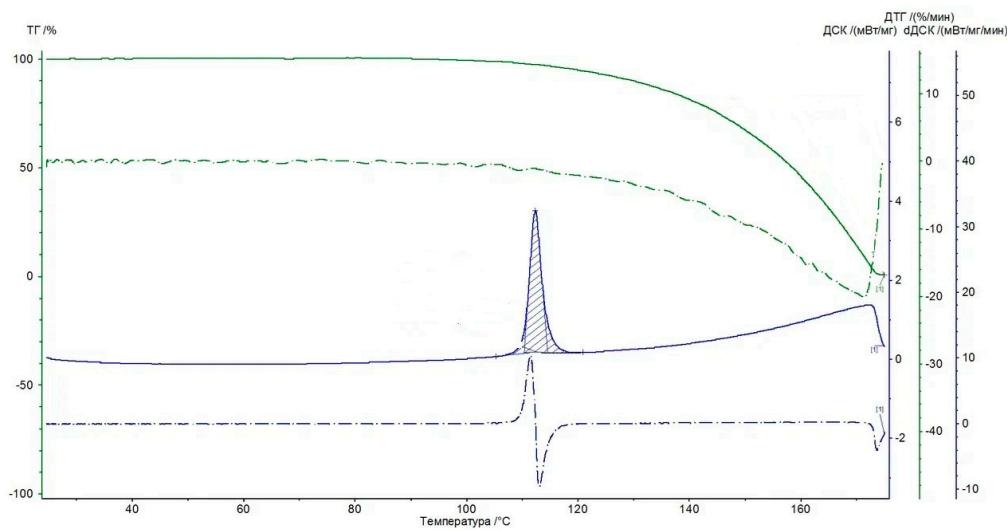


Рис. 7. Кривая ДСК хлорнитрофенола

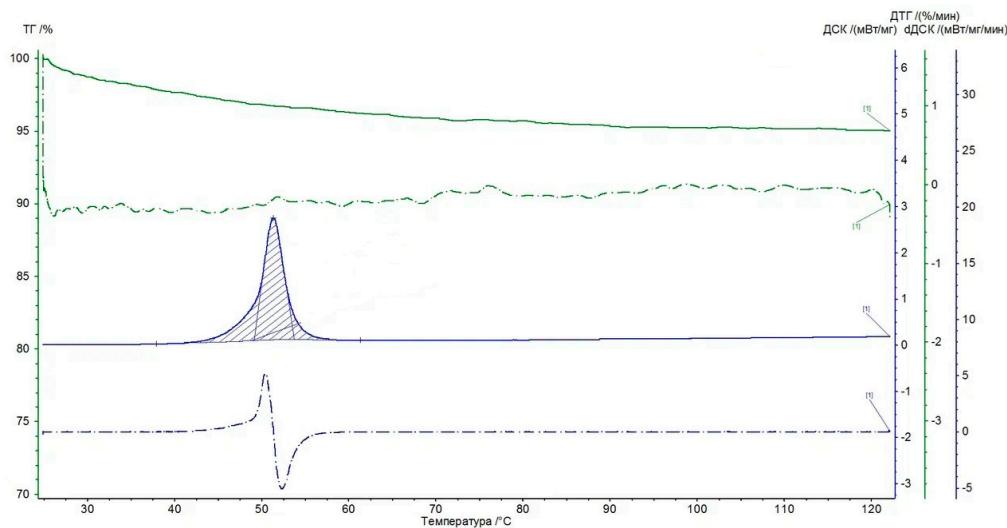


Рис. 8. Кривая ДСК ПЭГ-1500

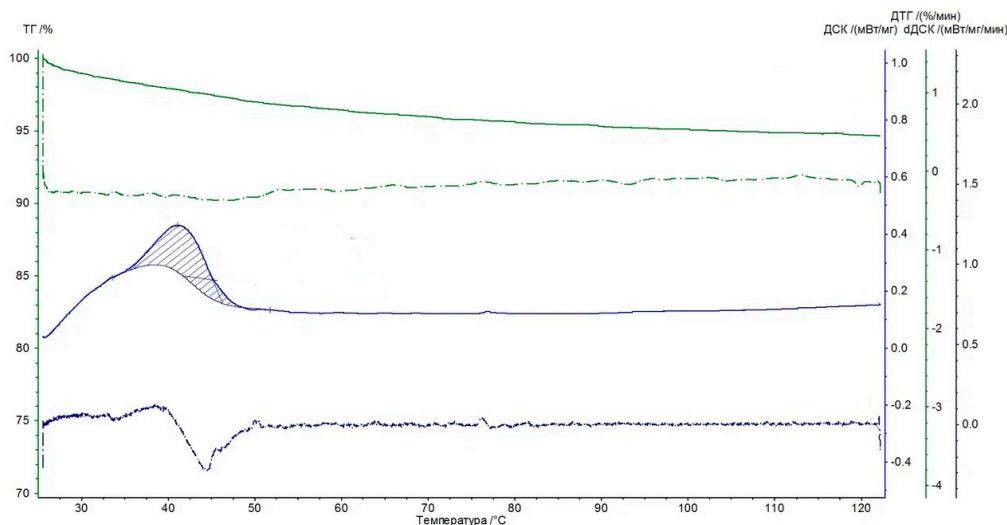


Рис. 9. Кривая ДСК твердых дисперсий хлорнитрофенола с ПЭГ-1500 (1:10)

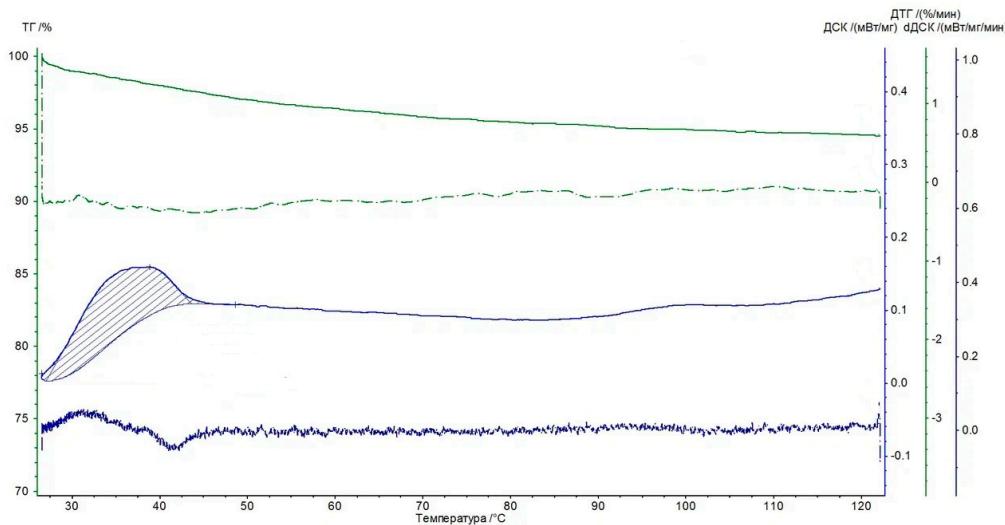


Рис. 10. Кривая ДСК твердых дисперсий хлорнитрофенола с ПЭГ-1500 в присутствии солюбилизатора (1:5:1)

тельствовать об отсутствии ковалентных связей между ФС и полимером в ТД (рис. 11).

4. Выводы

Таким образом, изучено влияние солюбилизаторов на процесс растворения хлорнитрофенола из ТД. Показано, что присутствие солюбилизаторов позволяет использовать меньшие концентрации носителя при получении ТДС.

На основе проведённых исследований можно сделать вывод о том, что при получении твердых дисперсий хлорнитрофенола с солюбилизатором происходит уменьшение кристалличности ФС, за счет чего увеличивается растворимость. При этом свойства хлорнитрофенола в присутствии солюбилизатора не меняются, но модифицируются его растворимость и скорость растворения.

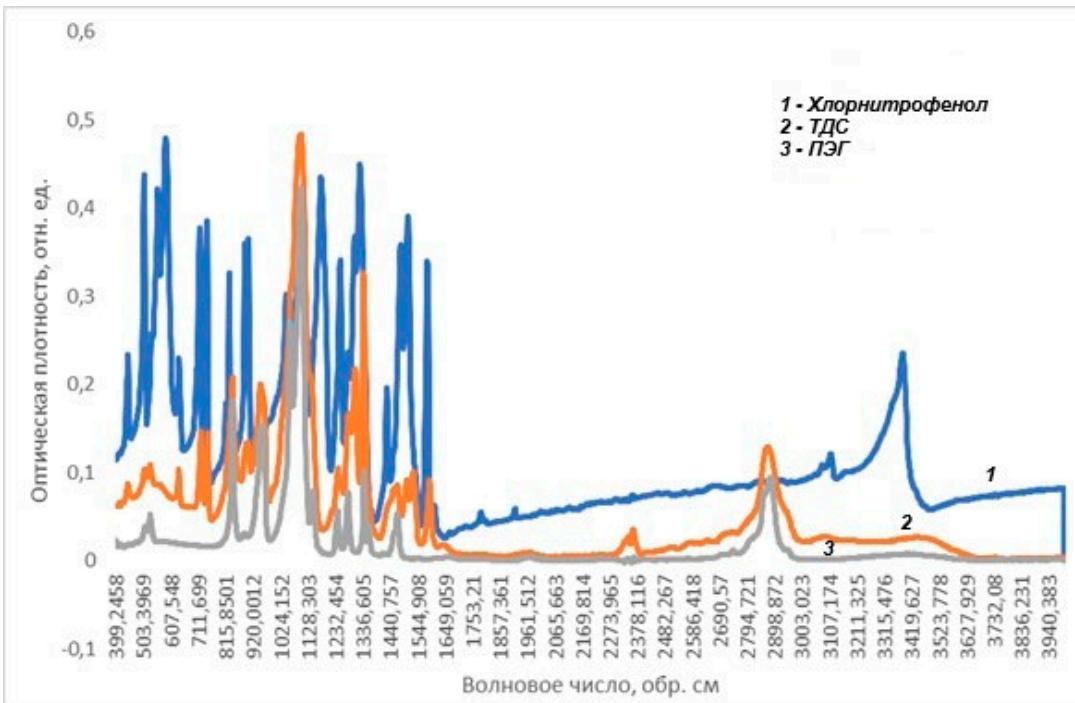


Рис. 11. ИК-спектрофотометрия субстанции хлорнитрофенола, ПЭГ-1500, твердых дисперсий хлорнитрофенола с ПЭГ-1500 в присутствии солюбилизатора (1:5:1)

Заявленный вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет известных финансовых конфликтов интересов или личных отношений, которые могли бы повлиять на работу, представленную в этой статье.

Список литературы

1. Регистр лекарственных средств. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/xlornitrofenol-819>
2. Censi R., Gigliobianco M. R., Dubbini A., Malaj L., Di Martino P. New nanometric solid dispersions of glibenclamide in neusilin® UFL2. *AAPS PharmSciTech*. 2016;17(5): 1204-1212. <https://doi.org/10.1208/s12249-015-0457-z>
3. Хабриев Р. У., Попков В. А., Решетняк В. Ю., Краснюк И. И. (мл.), Манахова О. В. Повышение растворимости ангиопротектора методом твердых дисперсий. *Химико-фармацевтический журнал*. 2009;43(8): 45–49. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2009-43-8-45-49>
4. Краснюк И. И. (мл.), Манахова О. В., Хабриев Р. У., Попков В. А., Решетняк В. Ю., Краснюк О. И. Повышение растворимости феназепама путём получения его твёрдых дисперсий. *Химико-фармацевтический журнал*. 2010;44(5): 42–45. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23152641>
5. Терентьева О. А., Теслев А. А., Логинов К. Ю. Современные подходы к повышению биологической доступности малорастворимых лекарственных средств. *Sciences of Europe*. 2016;7(7): 27–31. Режим доступа: <https://www.europe-science.com/wp-content/uploads/2020/10/VOL-2-No-7-7-2016.pdf>
6. Колпаксиди А. П., Дмитриева М. В., Орлова О. Л., Эктоя Л. В., Краснюк И. И. Применение технологии твердой дисперсии для получения модели инъекционной лекарственной формы производного индолокарбазола. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(4):73–78. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-73-78>
7. Краснюк (мл.) И. И., Нарышкин С. Р., Краснюк И. И., ... Воробьев А. Н. Влияние твёрдых дисперсий на растворимость метронидазола. *Фармация и фармакология*. 2021;9(3): 195–204. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-3-195-204>
8. Гулякин И. Д., Николаева Л. Л., Оборотова Н. А., ... Бунятян Н. Д. Основные методы повышения растворимости гидрофобных и труднорастворимых веществ. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016;(2): 52–59. Режим доступа: <https://www.pharmjournal.ru/jour/article/view/83>
9. Силаева С. Ю., Беленова А. С., Сливкин А. И., Чупандина Е. Е., Нарышкин С. Р., Краснюк И. И. Применение твердых дисперсных систем в фармации. *Конденсированные среды и межфазные границы*. 2020;22(2): 173–181. <https://doi.org/10.17308/kcmf.2020.22/2820>
10. Dmitrieva M. V., Kolpaksidi A. P., Orlova O. L., ... Krasnyuk I. I. Development of a technology for producing a stable injectable dosage form of a hydrophobic indolocarbazole derivative. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2021;13(6): 232–235. <https://doi.org/10.22159/ijap.2021v13i6.42685>
11. Nair A. R., Lakshman Y. D., Anand V. S. K., Sree K. S. N., Bhat K., Dengale S. J. Overview of extensively employed polymeric carriers in solid dispersion technology. *AAPS PharmSciTech*. 2020;21(8): 309. <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01849-z>
12. Dahiya S. Studies on formulation development of a poorly water-soluble drug through solid dispersion technique. *The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010;34: 77–87. <https://doi.org/10.56808/3027-7922.2171>
13. Akiladevi D., Shanmugapandian P., Jebasingh D., Sachinandan B. Preparation and evaluation of paracetamol by solid dispersion technique. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2011;3(1): 188–191.
14. Гладышев В. В., Давтян Л. Л., Дроzdov А. Л., Бирюк И. А., Кечин И. Л. Биофармация. Днепр: ЧМП «Экономика». 2018. 250.
15. Измерение концентраций вредных веществ в воздухе. Сборник методических указаний МУК 4.1.1706-03 «Спектрофотометрическое измерение массовых концентраций 4-нитро-2-хлорфенола (нихлофен, нитрофунгин, хлорнитрофенол) в воздухе рабочей зоны». рабочей зоны. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2007. 287 с. Режим доступа: <http://libnorm.ru/Files2/1/4293755/4293755416.pdf>
16. Силаева С. Ю., Беленова А. С., Звягинцева Т. К., Цивилка М. В. Подбор носителей для получения твердых дисперсий хлорнитрофенола. *Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Актуальные вопросы разработки и исследования новых лекарственных средств. Сборник трудов 8-й Международной научно-методической конференции, 31 марта – 02 апреля 2022. Воронеж. Издательский дом ВГУ; 2022. с. 476-479.*
17. Краснюк И. И. Повышение биодоступности лекарственных форм с применением твердых дисперсий. Диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук. М.: 2010. 298 с. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/povyshenie-biodostupnosti-lekarstvennykh-form-s-primeneniem-tverdykh-dispersii>
18. Грих В. В. Разработка лекарственных форм нифедипина с применением твердых дисперсий. Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук. М.: 2018. 151 с. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/razrabotka-lekarstvennykh-form-nifedipina-s-primeneniem-tverdykh-dispersii>
19. Karolewicz B., Gajda M., Pluta J., Gorniak A. Dissolution study and thermal analysis of fenofibrate-Pluronic F127 solid dispersions. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2016;125(2): 751–757. <https://doi.org/10.1007/s10973-015-5013-2>
20. Gorniak A., Gajda M., Pluta J., Czapor-Irzabek, H., Karolewicz B. Thermal, spectroscopic and dissolution studies of lovastatin solid dispersions with acetylsalicylic acid. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2016;125(2): 777–784. <https://doi.org/10.1007/s10973-016-5279-z>

Информация об авторах

Беленова Алёна Сергеевна, к. б. н., доцент, доцент кафедры фармацевтической технологии, Воронежский государственный университет (Воронеж, Российская Федерация).

<https://orcid.org/0000-0002-9036-7302>
alenca198322@mail.ru

Полковникова Юлия Александровна, д. фарм. н., доцент, доцент кафедры фармацевтической технологии и фармацевтической химии фармацевтического факультета, Воронежский государственный университет (Воронеж, Российская Федерация).

<https://orcid.org/0000-0003-0123-9526>
juli-polk@mail.ru

Сливкин Алексей Иванович, д. фарм. н., профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии фармацевтического факультета, Воронежский государственный университет (Воронеж, Российская Федерация).

<https://orcid.org/0000-0001-6934-0837>
slivkin@pharm.vsu.ru

Васильева Светлана Ильинична, к. фарм. н., доцент, доцент кафедры фармацевтической технологии, Воронежский государственный университет (Воронеж, Российская Федерация).

<https://orcid.org/0000-0002-7592-5097>
provotorova-svetlana@mail.ru

Семенов Виктор Николаевич, д. х. н., профессор, заведующий кафедрой общей и неорганической химии, Воронежский государственный университет (Воронеж, Российская Федерация).

<https://orcid.org/0000-0002-4247-5667>
office@chem.vsu.ru

Головина Анастасия Андреевна, студентка 5 курса фармацевтического факультета, Воронежский государственный университет (Воронеж, Российская Федерация).

<https://orcid.org/0009-0005-4763-7038>
golovina.anas2013@gmail.com

Саранов Игорь Александрович, к. т. н., доцент, доцент кафедры Информационной безопасности, Воронежский государственный университет инженерных технологий (Воронеж, Российская Федерация).

<https://orcid.org/0000-0002-9510-5168>
mr.saranov@mail.ru

Поступила в редакцию 11.02.2025; одобрена после рецензирования 10.03.2025; принята к публикации 15.04.2025; опубликована онлайн 25.12.2025.