

<sup>1</sup>Н.О. Ветютнева, <sup>1</sup>М.В. Римар, <sup>2</sup>В.М. Мінарченко,  
<sup>1</sup>Г.В. Загорій, <sup>1</sup>Л.Б. Пилипчук, <sup>1</sup>Н.А. Марусенко, <sup>1</sup>Ш.А. Макіяна

## ДОСЛІДЖЕННЯ ТВЕРДИХ ДИСПЕРСНИХ СИСТЕМ ІБУ- ПРОФЕНУ З ВИСОКОМОЛЕКУЛЯРНИМИ СПОЛУКАМИ МЕТОДОМ ЕЛЕКТРОННОЇ МІКРОСКОПІЇ

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,

<sup>2</sup>Інститут ботаніки імені М.Г. Холодного НАН України

**Вступ.** Скануюча електронна мікроскопія (СЕМ) є важливим методом дослідження фармацевтичних субстанцій, що знаходяться в твердому стані. Використання цього методу має ряд переваг перед світовою мікроскопією і дозволяє визначити кристалічність або аморфність стану речовини, однорідність, розмір та форму частинок субстанції, що є одними з основних факторів в оцінці твердих дисперсних систем (ТДС).

**Матеріали та методи.** Субстанція ібупрофену, поліетиленгліколь (ПЕГ) 4000 та 6000, Колідон 25 (K25), β-циклодекстрин (β-ЦД). Тверді дисперсні системи та фізичні суміші ібупрофену з ПЕГ, K25, β-ЦД. Зразки субстанції, носіїв і твердих дисперсних систем фіксувались на алюмінієвих столиках за допомогою двосторонньої клейкої стрічки, покривались тонким шаром золота.

**Результати.** На СЕМ фізичних сумішей спостерігаються частинки субстанції ібупрофену на поверхні носія. У фізичних сумішах ібупрофен та носії зберігають свою структуру. Скануюча електронна мікроскопія ТДС з β-ЦД, K-25 і ПЕГ 4000 свідчить про утворення твердого розчину, оскільки майже всі частинки субстанції ібупрофену знаходяться розчиненими в носіях. В ТДС з ПЕГ 6000 утворення твердого розчину не відбувається.

**Висновки.** Утворення ТДС з високомолекулярними сполуками та циклодекстринами обумовлює модифікацію властивостей фармацевтичних субстанцій через утворення нової сполуки (твердого розчину) та/або зміни кристалічного стану компонентів. Проведене нами дослідження показало, що при приготуванні ТДС відбувається утворення твердого розчину ібупрофену в носії.

**Ключові слова:** ібупрофен, тверда дисперсна система, електронна мікроскопія.

**Вступ.** Тверді дозовані лікарські засоби широко використовуються в медичній практиці. Одним з важливих факторів, що впливає на їх якість, biodostupність, та терапевтичну активність є розчинність активного фармацевтичного інгредієнту. Підвищити розчинність фармацевтичної субстанції, що погано розчиняється у воді, можна за допомогою різних методів, таких як мікронізація, надання речовині аморфного стану, отримання комплексів включень та твердих дисперсних систем (ТДС) з використанням різних гідрофільних носіїв. Останній спосіб привертає увагу дослідників, що працюють у напрямку створення сучасних лікарських засобів [1, 2, 3]. В твердих дисперсних системах використовуються різні носії, серед яких широкого використання набули поліетиленгліколи (ПЕГ), полівінілпіролідони (ПВП) різних молекулярних мас та циклодекстрини [4, 5].

Ібупрофен, (2RS)-2-[4-(2-Метилпрофіль) феніл] пропанова кислота, володіє знеболювальною та жарознижуючою дією та широко використовується в

медичній практиці. Погана розчинність у воді (2 клас по БФКС) та незначна швидкість розчинення ібупрофену може обумовлювати біонееквівалентність твердих дозованих лікарських засобів на його основі [6]. Таким чином, підвищення розчинності субстанції ібупрофену в лікарських засобах є необхідною умовою для швидкого початку його фармакологічної дії.

Одним із сучасних методів дослідження властивостей твердих речовин, у тому числі субстанцій для фармацевтичного застосування, а також ТДС на їх основі, є скануюча електронна мікроскопія (СЕМ), яка дозволяє визначити кристалічність або аморфність стану речовини, однорідність, розмір та форму частинок [7]. СЕМ є незамінним при дослідженні утворення нових сполук, якими є комплекси фармацевтичних субстанцій з високомолекулярними сполуками.

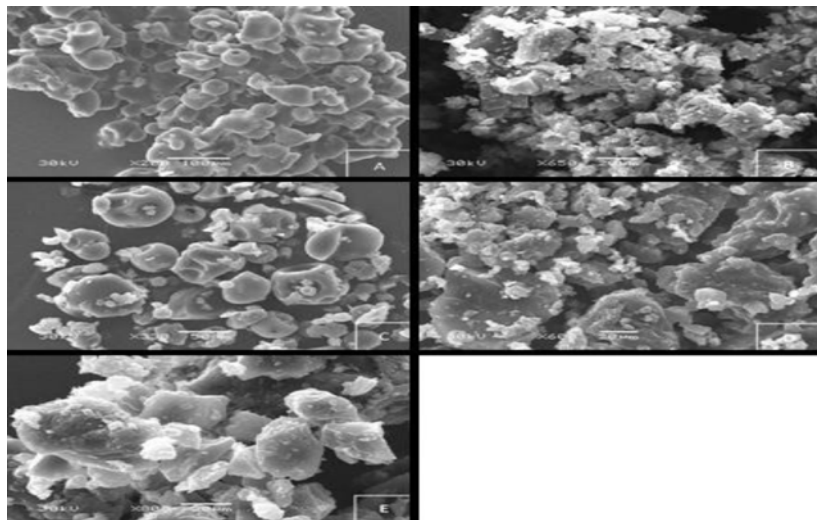
**Мета.** Дослідити зміни фази ібупрофену,  $\beta$ -ЦД, ПЕГ 4000, ПЕГ 6000 та Колідону 25 в твердих дисперсних системах, а також взаємодію між субстанцією і носієм за допомогою методу скануючої електронної мікроскопії.

**Матеріали та методи.** У дослідженнях використовували субстанцію ібупрофену (виробник – Hubei Granules-bioclause pharmaceutical CO., LTD, Китай), що відповідала вимогам МКЯ. ПЕГ 4000 та 6000 виробництва Sigma (Німеччина), Колідон 25 (К-25) виробництва BASF (Німеччина),  $\beta$ -циклодекстрин ( $\beta$ -ЦД) виробництва ISP (Швейцарія) відповідали вимогам нормативно-технічних документів. ТДС ібупрофену з ПЕГ, ПВП,  $\beta$ -ЦД були приготовані методом співсаджання в співвідношенні ібупрофен-носії 1:2. Фізичні суміші ібупрофену готували змішуванням в тих самих пропорціях що і ТДС.

Скануючу електронну мікроскопію проводили з використанням скануючого електронного мікроскопа моделі JSM 6060 LA, Jeol, Японія. Зразки субстанції, носіїв (ПЕГ, ПВП,  $\beta$ -ЦД) і твердих дисперсних систем фіксувались на алюмінієвих столиках за допомогою двосторонньої клейкої стрічки, покривались тонким шаром золота (20 нм). Дослідження проводились з використанням параметрів – напруга 30 кВ, робоча відстань (12-14 мм).

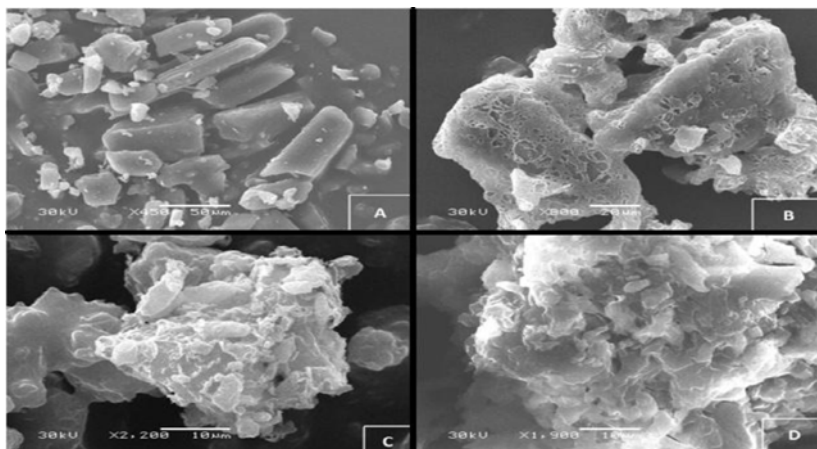
**Результати та обговорення.** СЕМ субстанції ібупрофену являє собою частинки округлої форми з гладкою поверхнею розміром 50-70 мкм, Колідон 25 – частинки округлої форми розмірами 50-90 мкм з нерівномірно розташованими на їх поверхні заглибленнями. ПЕГ 4000, ПЕГ 6000 та  $\beta$ -ЦД представлені кристалічними агрегатами різної форми та розміру,  $\beta$ -циклодекстрин, через високу аморфність і низьку, у порівнянні з іншими носіями, молекулярну масу, представлений більш дрібними агрегатами (рис. 1). В зразках фізичних сумішей ібупрофену з Колідонем 25 не спостерігається змін по відношенню до окремо субстанції та носія, оскільки обидва компоненти суміші чітко прослідковуються на зображенні (рис. 2).

В фізичних сумішах з ПЕГ 4000, ПЕГ 6000 та  $\beta$ -ЦД ібупрофен розташовується на їх поверхні, що можна пояснити механічним впливом та фізичними властивостями носіїв: високою аморфністю  $\beta$ -ЦД та пластичністю ПЕГ.



**Рис. 1. СЕМ знімки: А- ібупрофен (x200), В – β-ЦД (x650), С – Колідон 25 (x330), D – ПЕГ 4000 (x600), Е - ПЕГ 6000 (x800).**

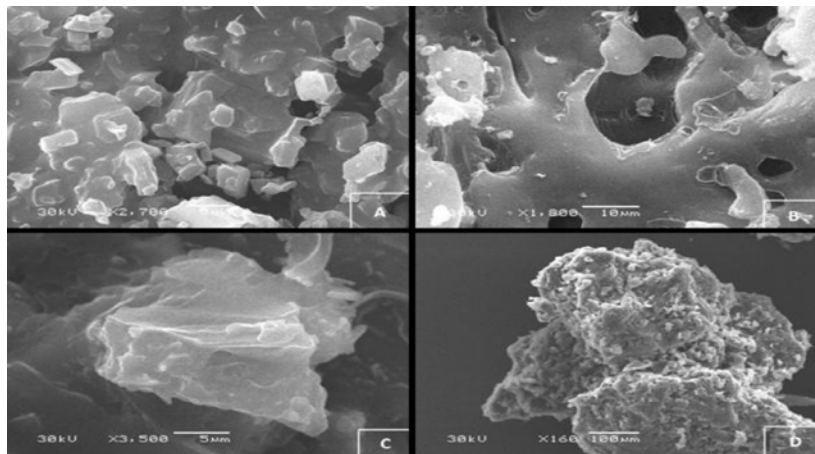
Ібупрофен та носії зберігають свою структуру у фізичних сумішах, про що свідчить відсутність нових утворень (рис. 2).



**Рис. 2. СЕМ знімки фізичних сумішей ібупрофену з: Колідон 25 - А (x450), ПЕГ 4000 – В (x800), ПЕГ 6000 – С (x2200), β-ЦД – D (x1900).**

За результатами попередньо проведеного нами комп'ютерного моделювання передбачається взаємодія між ібупрофеном та носіями: з β-ЦД прогнозувалось утворення комплексів включень по типу «гість-хазяїн», а з ПЕГ та ПВП – утворення комплексів за рахунок водневих зв'язків [8, 9].

Скануюча електронна мікроскопія ТДС з  $\beta$ -ЦД, К-25 і ПЕГ 4000 свідчить про утворення твердого розчину, оскільки майже всі частинки субстанції ібупрофену знаходяться розчиненими в носіях (рис. 3). В ТДС з ПЕГ 6000 утворення твердого розчину не відбувається, крім того, в даній ТДС відбулась зміна поверхні полімеру з гладкої (в чистому вигляді та фізичній суміші) на покриту сітчастою плівкою, яка може бути представлена ібупрофеном.



**Рис. 3. СЕМ знімки ТДС ібупрофену з:  $\beta$ -ЦД – А (x2700), Колідоном 25 – В (x1800), ПЕГ 4000 – С (x3500), ПЕГ 6000 – Д (x330).**

**Висновки.** Утворення ТДС з високомолекулярними сполуками та циклодекстринами обумовлює модифікацію властивостей фармацевтичних субстанцій через утворення нової сполуки (твердого розчину) та/або зміни кристалічного стану компонентів. Проведене нами дослідження показало, що при приготуванні ТДС відбувається утворення твердого розчину ібупрофену в носії, що свідчить про взаємодію між компонентами системи та підвищення розчинності субстанції ібупрофену. Спосіб співсадження є перспективним для приготування ТДС ібупрофену з К-25,  $\beta$ -ЦД, ПЕГ 4000 та подальшого створення сучасних лікарських засобів.

## **Література**

1. Shanmugam S., Sohn T., Kim YI., Park J., Park E., Woo J. Development of a modified - solid dispersion in an uncommon approach of melting method facilitating properties of a swellable polymer to enhance drug dissolution // Int J Pharm. - 2015.- №16.- P. 1-13.
2. M. Zhang, H. Li, B. Lang, K. O'Donnell, H. Zhang, Z. Wang, Y. Dong, C. Wu, R.O.Williams III, Formulation and delivery of improved amorphous fenofibrate solid dispersions prepared by thin film freezing // Eur. J. Pharm. Biopharm.- 2012. - №82. - P. 534–544.
3. Anmar Adham Issa, Daniela Marchidan, Victor Cojocar, Valentina Anuța, Preparation and evaluation of meloxicam solid dispersion by melting method // Farmacia.- 2013. - Vol. 61. - P. 1213 – 1232.
4. M. Saquib Hasnain, Amit Kumar Nayak, Solubility and dissolution

enhancement of ibuprofen by solid dispersion technique using peg 6000-pvp k 30 combination carrier // Bulgarian Journal of Science Education.- 2012.- Vol. 21, N 1. - P. 118-132.

5. Farzana S. Bandarkar, Pradeep R. Vavia, Physico-chemical characterization and in vivo pharmacodynamic evaluation of lyophilized meloxicam:  $\beta$ -cyclodextrin inclusion complexes // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.- 2013. - Vol. 5, Is. 3. - P.159-165.

6. М.Я. Головенко, О.П. Баула, І.Ю. Борисюк Біофармацевтична класифікаційна система. – К.–2010.– 300 с.

7. Lariza Darlene Santos Alves, Mônica Felts de La Roca Soares Solid dispersion of efavirenz in PVP K-30 by conventional solvent and kneading methods // Carbohydrate Polymers. - 2014. - №104.– P. 166 – 174.

8. Ветютнева Н.О., Римар М.В. Дослідження механізмів взаємодії ібупрофену з полівінілпірролідом та поліетиленгліколем методами квантово – хімічних розрахунків // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика – 2013.– Вип. 22, кн. 4. – С. 241-250.

9. Дослідження комплексів ібупрофен –  $\beta$  – циклодекстрин напівемпіричними методами квантово – хімічних розрахунків // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – №2 (12). – С. 83-86.

**Н.А. Ветютнева, М.В. Римар, В.М. Минарченко, Г.В. Загорий, Л.Б. Пилипчук, Н.А. Марусенко, Ш.А. Макиян**

## **Исследование твердых дисперсных систем ибупрофена с высокомолекулярными соединениями методом электронной микроскопии**

**Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика,**

**Институт ботаники им. Н.Г. Холодного НАН Украины**

**Введение.** Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ) является важным методом исследования фармацевтических субстанций, находящихся в твердом состоянии. Использование этого метода имеет ряд преимуществ перед световой микроскопией и позволяет определить кристалличность или аморфность состояния вещества, однородность, размер и форму частиц субстанции, которые являются одними из основных факторов в оценке твердых дисперсных систем (ТДС). **Материалы и методы.** Субстанция ибупрофена, полиэтиленгликоль (ПЭГ) 4000 и 6000, Колидон 25 (K25),  $\beta$  - циклодекстрин ( $\beta$  - ЦД). Твердые дисперсные системы и физические смеси ибупрофена с ПЭГ, K25,  $\beta$  - ЦД. Образцы субстанции, носителей и твердых дисперсных систем фиксировались на алюминиевых столиках с помощью двусторонней клейкой ленты, покрывались тонким слоем золота.

**Результаты.** На СЭМ физических смесей наблюдаются частицы субстанции ибупрофена на поверхности носителя. В физических смесях ибупрофен и носители сохраняют свою структуру. Сканирующая электронная микроскопия ТДС с  $\beta$  - ЦД, K25 и ПЭГ 4000 свидетельствует об образовании твердого раствора, так как почти все частицы субстанции ибупрофена находятся растворенными в носителях. В ТДС с ПЭГ 6000 образования твердого раствора не происходит.

**Выводы.** Образование ТДС с высокомолекулярными соединениями и циклодекстринами обуславливает модификацию свойств фармацевтических

субстанцій из-за образования новых соединений (твердого раствора) и/или изменения кристаллического состояния компонентов. Проведенное нами исследование показало, что при приготовлении ТДС происходит образование твердого раствора ибупрофена в носителе.

**Ключевые слова:** ибупрофен, твердая дисперсная система, электронная микроскопия.

**N. Vetutneva, M. Rymar, V. Minarchenko, H. Zahoriy,  
L. Pylypchuk, N. Marusenko, S. Makian**

## **Investigation of solid dispersions of ibuprofen with high-molecular compounds by electron microscopy**

**Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education,**

**M. Kholodny Institute of Botany**

**Introduction.** Scanning electron microscopy (SEM) is an important method for investigation of solid pharmaceutical substances. This method has several advantages over light microscopy and allows defining crystalline or amorphous state of the substance, uniformity, size and shape of the particles of substance, which are among main factors in the evaluation of solid dispersions (SD). **Materials and methods.** Substance of ibuprofen, polyethyleneglycol (PEG) 4000 and 6000, Kolidon 25 (K25),  $\beta$  - cyclodextrin ( $\beta$  - CD). Solid dispersions and physical mixtures of ibuprofen with PEG K25,  $\beta$  - CD. Samples of the substance, carriers and solid dispersions were fixed on aluminum tables with double-sided adhesive tape coated with a thin layer of gold.

**Results.** SEM of physical mixtures shows particles of ibuprofen substance on the carrier surface. In physical mixtures, ibuprofen and carriers save their native structure. Scanning electron microscopy of SD with  $\beta$  - CD, K25 and PEG 4000 evidences the solid solution formation as almost all the particles of the ibuprofen substance are dissolved in a carrier. In SD with PEG 6000 solid solution does not occur.

**Conclusions.** Formation of SD with high-molecular compounds and cyclodextrins results in a modification of the properties of pharmaceutical substances due to the formation of new compounds (solid solution) and / or changes in the crystalline state components. Our study showed that in SD formation there was seen ibuprofen solid solution of in the carrier.

**Key words:** ibuprofen, solid dispersion, electron microscopy.

### **Відомості про авторів:**

**Ветютнева Наталія Олександрівна** – д. фарм. н., професор, завідувач кафедри контролю якості і стандартизації лікарських засобів, декан медико-профілактичного і фармацевтичного факультету НМАПО імені П.Л. Шупика.

Адреса: Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел.: (044) 205-49-69.

**Римар Максим Вікторович** – аспірант кафедри контролю якості і стандартизації лікарських засобів Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. Адреса: Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел.: (044) 205-49-69.

**Мінарченко Валентина Миколаївна** - д. б. н., професор Інституту ботаніки імені М.Г. Холодного НАН України. Адреса: Київ, вул. Терещенківська 2, тел.: (044) 2345157.

**Загорій Гліб Володимирович** – д. фарм. н., доцент кафедри організації та економіки фармації НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел.: (044) 205-49-89.

**Пилипчук Л. Б.** – к. фарм. н., доцент Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. Адреса: Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел.: (044) 205-49-69.

**Марусенко Н.А.** - к. фарм. н., доцент кафедри контролю якості і стандартизації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

Адреса: Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел.: (044) 205-49-69.