

Н. О. Ветютнева¹, М. В. Римар¹, В. М. Мінарченко²,
Н. А. Марусенко¹, Ш. А. Макіяні¹

Дослідження твердих дисперсних систем мелоксикаму з високомолекулярними сполуками методами електронної мікроскопії та абсорбційної спектروفотометрії в ІЧ-області

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

²Інститут ботаніки імені М. Г. Холодного НАН України, м. Київ

Ключові слова: мелоксикам, тверда дисперсна система, Колідон 25, β-циклодекстрин, поліетиленгліколь 6000, ІЧ-спектроскопія, електронна мікроскопія, міжмолекулярна взаємодія

Сьогодні лікарські засоби у вигляді твердих дозованих лікарських форм широко застосовуються в медичній практиці. Однією з основних характеристик таких лікарських форм є розчинність активного фармацевтичного інгредієнта, яка зумовлює терапевтичну ефективність, безпечність та дозування лікарських засобів. Існує багато методів модифікації розчинності фармацевтичних субстанцій, проте широкого застосування набув метод отримання твердих дисперсних систем (ТДС) [1, 2] на основі високомолекулярних сполук, серед яких особливе місце займають полівінілпіролідони (ПВП), поліетиленгліколь (ПЕГ) різних молекулярних мас та циклодекстрини (ЦД) [3–5].

Серед представників групи нестероїдних протизапальних засобів мелоксикам, 4-гідрокси-2-метил-N-(5-метил-1,3-тіазол-2-іл)-2Н-1,2-бензотіазин-3-карбоксамід-1,1-діоксид пропанова кислота – є одним з найчастіше використовуваних препаратів, що зумовлено його знеболювальною та протизапальною дією. За біофармацевтичною класифікаційною системою (БФКС) мелоксикам відноситься до 2 класу (низька розчинність/висока проникність), тому вирішення проблеми модифікації розчинності субстанцій для фармацевтичного застосування, що від-

носяться за БФКС до 2 та 4 класу, є важливим завданням сучасної науки, яке розширить можливості створення сучасних лікарських засобів [6].

Скануюча електронна мікроскопія (СЕМ) є одним із сучасних методів дослідження властивостей твердих речовин, у тому числі субстанцій для фармацевтичного застосування, а також ТДС на їхній основі. До параметрів, які дозволяють вивчити СЕМ, відносяться кристалічність або аморфність стану речовини, однорідність, розмір та форма частинок [7, 8]. Основним методом вивчення механізмів взаємодії сполук є абсорбційна спектروفотометрія в ІЧ-області, що дозволяє виявити природу зв'язків та зміни в структурі при утворенні нових сполук і комплексів [9, 10]. Саме поєднання цих методів стало сучасною методологією дослідження ефективності методів модифікації розчинності та механізмів взаємодії фармацевтичних субстанцій з іншими сполуками.

Мета дослідження – вивчити механізми взаємодії мелоксикаму в ТДС з β-циклодекстрином, ПЕГ 6000, Колідон 25 (К-25) за допомогою методів скануючої електронної мікроскопії та абсорбційної спектروفотометрії в ІЧ-області.

Матеріали та методи. У дослідженнях використовували субстанцію мелоксикаму, що відповідала вимогам МКЯ виробника. ПЕГ 6000 (Sigma, Німеччина), Колідон 25 (BASF, Німеччина), β-циклодекстрин (ISP, Швейцарія) відповідали вимогам нормативно-технічних документів. ТДС мелоксикаму з ПЕГ, ПВП, β-ЦД були приготовані

методом співсаджання в співвідношенні мелоксикам – носій 1:2. Фізичні суміші мелоксикаму готували змішуванням у тих самих пропорціях, що й ТДС.

Скануючу електронну мікроскопію проводили з використанням скануючого електронного мікроскопа JSM 6060 LA, Jeol, Японія. Зразки субстанції, носіїв (ПЕГ, ПВП, β -ЦД) і твердих дисперсних систем фіксували на алюмінієвих столиках за допомогою двосторонньої клейкої стрічки, й на них наносили тонкий шар золота (20 нм). Дослідження проводили з використанням параметрів – напруга 30 кВ, робоча відстань (12–14 мм).

ІЧ-спектри досліджуваних зразків були отримані за допомогою ІЧ-спектрофотометра Specord-75 (Німеччина). Зразки були приготовані у вигляді таблеток КВг.

Результати та їх обговорення. Скануюча електронна мікроскопія (СЕМ). СЕМ субстанції мелоксикаму являє собою частинки неправильної форми розміром 20–50 мкм, Колідон 25 – частинки округлої форми розмірами 50–90 мкм з нерівномірно розташованими на їхній поверхні заглибленнями. ПЕГ 6000 та β -ЦД представлені кристалічними агломератами різної форми, розмір частинок – 40–80 мкм та 20–60 мкм відповідно (рис. 1).

У зразках фізичних сумішей спостерігали розташування частинок субстанції мелоксикаму на поверхні носіїв, які утворюють «підложку», що можна пояснити фізичними властивостями носіїв – високою аморфністю β -ЦД та

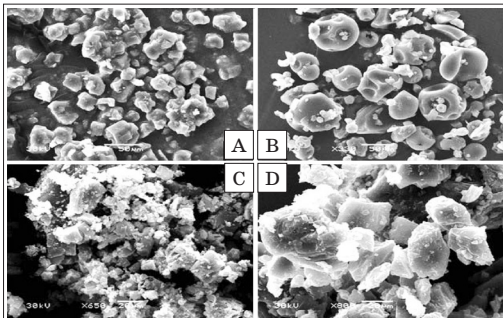


Рис. 1. Скануюча електронна мікроскопія:
 А – мелоксикаму ($\times 200$),
 В – Колідону 25 ($\times 330$), С – β -ЦД ($\times 650$),
 D – ПЕГ 6000 ($\times 800$)

пластичністю ПЕГ (рис. 2). Тобто у фізичних сумішах мелоксикам і носії зберігають свою структуру та не взаємодіють між собою.

У роботі [11] методами комп'ютерного моделювання спрогнозовано утворення в ТДС комплексів між мелоксикамом та ПЕГ 6000, К-25, β -ЦД. СЕМ твердої дисперсної системи з ПЕГ 6000 представляє собою твердий розчин, про що свідчить відсутність окремих частинок фармацевтичної субстанції (рис. 3). ТДС з β -ЦД перебуває у вигляді округлих частинок розміром 1–5 мкм, що не є характерним для СЕМ субстанції та носія. ТДС з К-25 представлена частинками неправильної форми розміром 20–60 мкм і відрізняється як від частинок мелоксикаму, так і від частинок полімеру. Усі ТДС є частинками з характерними відмінностями від субстанції та носія, що свідчить про взаємодію між компонентами системи.

Абсорбційна спектрофотометрія в ІЧ-області. Взаємодія між фармацевтичною субстанцією та носієм призводить до змін в ІЧ-спектрах речовин. ІЧ-спектр мелоксикаму характеризується смугами поглинання при 3288 см^{-1} (валентні коливання N-H), 3091 см^{-1} (валентні коливання C-H, ароматичні), 1608 см^{-1} (валентні коливання NH_2), 1536 см^{-1} (валентні коливання C=N) і

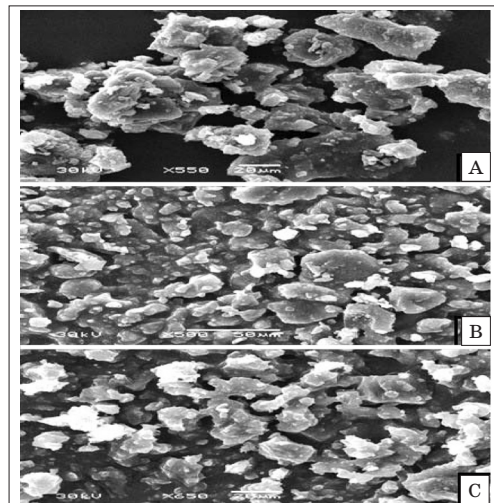


Рис. 2. Скануюча електронна мікроскопія фізичних сумішей мелоксикаму:
 А – з ПЕГ 6000 ($\times 550$),
 В – з Колідон 25 ($\times 500$),
 С – з β -ЦД ($\times 650$)

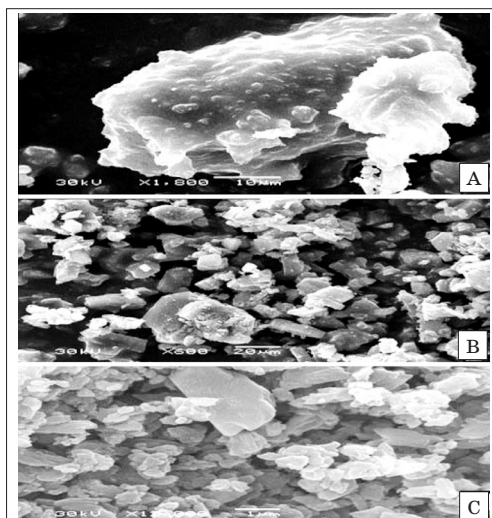


Рис. 3. Сканююча електронна мікроскопія твердих дисперсних систем мелоксикаму: А – з ПЕГ 6000 ($\times 2700$), В – з Колідоном 25 ($\times 1800$), С – з β -ЦД ($\times 3500$)

1150 см^{-1} (валентні коливання S=O). ІЧ-спектр ПЕГ 6000 характеризується смугами поглинання при 3448 см^{-1} (валентні коливання OH), 2890 см^{-1} (валентні коливання C-H), 1100 см^{-1} (валентні коливання C-O-H). ІЧ-спектр фізичної суміші є аналогічним окремим спектрам мелоксикаму та носія, що свідчить про відсутність взаємодії між компонентами. У ІЧ-спектрі ТДС спостерігається значне зниження інтенсивності смуг поглинання, які відповідають коливанням NH (3286 см^{-1} і 1620 см^{-1}), що підтверджує утворення водневих зв'язків (рис. 4).

ІЧ-спектр К-25 характеризується вираженою смугою поглинання при

1672 см^{-1} (валентні коливання C=O), 1287 см^{-1} (валентні коливання C-N), 2896 см^{-1} та 1460 см^{-1} (валентні та деформаційні коливання C-H, відповідно), 3480 см^{-1} (валентні коливання OH). У фізичній суміші взаємодії між мелоксикамом та К-25 не відбувається, що відображає її ІЧ-спектр, у той час як в ІЧ-спектрі ТДС спостерігали зниження інтенсивності смуг поглинання, що відповідають аміногрупам мелоксикаму, крім того, значно знижена інтенсивність смуг поглинання при 1672 см^{-1} , 2896 см^{-1} та 3480 см^{-1} , що свідчить про утворення міжмолекулярних водневих зв'язків між субстанцією та носієм (рис. 5).

Для ІЧ-спектру β -ЦД характерні смуги поглинання при 3388 см^{-1} (валентні коливання OH), 2924 см^{-1} (валентні коливання C-H), 1028 см^{-1} (деформаційні коливання C-O-C). ІЧ-спектр фізичної суміші повторює ІЧ-спектри мелоксикаму та β -ЦД. В ІЧ-спектрі ТДС спостерігали зниження інтенсивності смуг поглинання при 3288 см^{-1} та при 1608 см^{-1} , причому при 1608 см^{-1} спостерігали значне зниження інтенсивності поглинання, внаслідок чого вона злилася зі смугою поглинання при 1536 см^{-1} . Також видно зниження інтенсивності поглинання в області $3000\text{--}3500\text{ см}^{-1}$, що відповідає валентним коливанням C-H молекули β -ЦД. Вище зазначені зміни в ІЧ-спектрі ТДС мелоксикам- β -ЦД свідчать про утворення водневих зв'язків та можливість утворення комплексу включення, враховуючи просторову структуру β -ЦД (рис. 6).

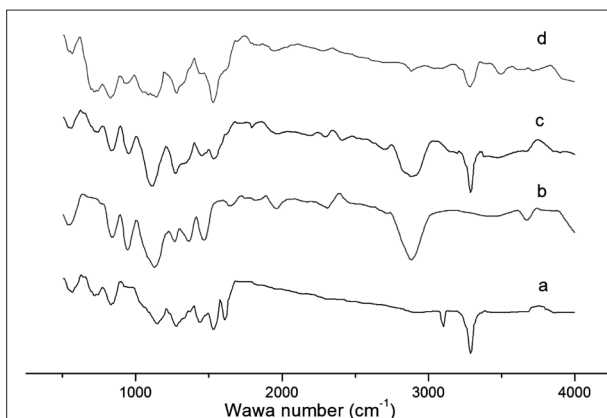
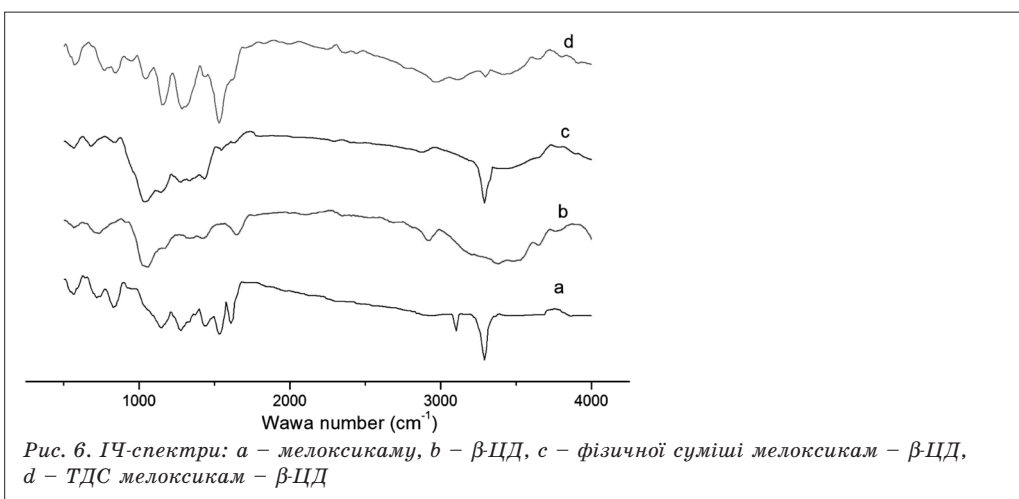
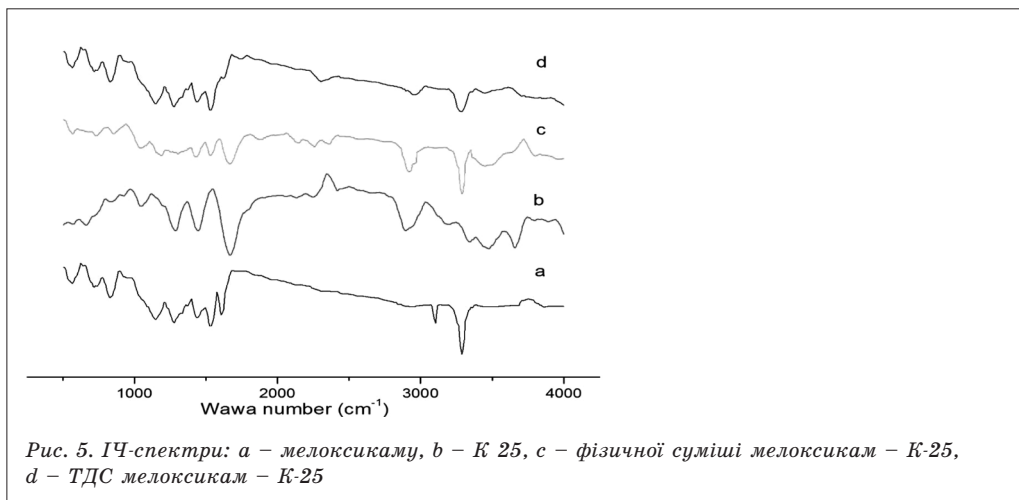


Рис. 4. ІЧ-спектри: а – мелоксикаму, б – ПЕГ 6000, с – фізичної суміші мелоксикам – ПЕГ 6000, d – ТДС мелоксикам – ПЕГ 6000



Висновки

Сучасним методом модифікації властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів є отримання твердих дисперсних систем з високомолекулярними сполуками (ПЕГ, ПВП) та циклодекстринами.

За допомогою скануючої електронної мікроскопії встановлено, що в ТДС мелоксикаму з ПЕГ 6000 відбувається утворення твердого розчину, а в ТДС з К-25 та β-ЦД утворюються частинки, які за формою та розмірами значно відрізняються від чистої

субстанції та носіїв. Характерні зміни на СЕМ свідчать про взаємодію між компонентами системи та підвищення розчинності субстанції мелоксикаму.

За допомогою абсорбційної спектроскопії в ІЧ-області встановлено утворення водневих зв'язків між мелоксикамом та полімерами в ТДС.

Отримання ТДС мелоксикаму методом співосадження з використанням як носіїв К-25, β-ЦД та ПЕГ 6000 є перспективним для створення сучасних лікарських засобів.

1. Dissolution rate enhancement of loratadine in polyvinylpyrrolidone K-30 solid dispersions by solvent methods / Fernando F., Josimar O., Carmen M. [et al.] // Powder Technology. – 2013. – № 235. – P. 532–539.
2. Formulation and delivery of improved amorphous fenofibrate solid dispersions prepared by thin film freezing / M. Zhang, H. Li, B. Lang [et al.] // Eur. J. Pharm. Biopharm. – V. 82 (2012). – P. 534–544.
3. Preparation and evaluation of meloxicam solid dispersion by melting method / A. Adham Issa, D. Marchidan, V. Cojocar, V. Anuța // Farmacia. – 2013. – V. 61. – P. 1213–1232.

4. Optimizing the ability of PVP/PEG mixtures to be used as appropriate carriers for the preparation of drug solid dispersions by melt mixing technique using artificial neural networks: I / Sofia A. Papadimitriou, Panagiotis Bampalexis, Evangelos Karavas, Dimitrios N. Bikiaris // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2012. – № 82. – P. 175–186.
5. Saquib Hasnain M. Solubility and dissolution enhancement of ibuprofen by solid dispersion technique using peg 6000-pvp k 30 combination carrier / M. Saquib Hasnain, Amit Kumar Nayak // *Bulgarian Journal of Science Education*. – 2012. – V. 21, № 1, – P. 118–132.
6. Головенко М. Я. Біофармацевтична класифікаційна система / М. Я. Головенко, О. П. Баула, І. Ю. Борисюк. – Київ, 2010. – 300 с.
7. Rossmanna M. Supercritical antisolvent micronization of PVP and ibuprofen sodium towards tailored solid dispersions / M. Rossmanna, A. Braeuer // *J. of Supercritical Fluids*. – 2014. – № 89. – P. 16–27.
8. Saritha A. Enhancement of Dissolution and Anti-inflammatory activity of meloxicam by spherical agglomeration technique / Alladi Saritha, Nalini Shastri, Sadanandam, Anantha lakshmi // *J. Pharm. Sci. & Res.* – 2012. – V. 4 (1). – P. 1657–1661.
9. Barzegar-Jalali M. Development and characterization of solid dispersion of piroxicam for improvement of dissolution rate using hydrophilic carriers / M. Barzegar-Jalali, S. Ghanbarzadeh // *Biolm-pacts*, – 2014. – V. 4 (3). – P. 141–148.
10. Analysis of co-spray-dried meloxicam–mannitol systems containing crystalline microcomposites / A. Pomazi, R. Ambrus, P. Sipos, P. Szabo-Revesz // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2011. – № 56. – P. 183–190.
11. Ветютнева Н. А. Сравнительное исследование механизмов взаимодействия нимесулида, мелоксикама и ибупрофена с β -циклодекстрином, поливинилпирролидоном и полиэтиленгликолем полумпирических методами квантовой химии / Ветютнева Н. А., Рымар М. В., Марусенко Н. А. // *Научный информационно-аналитический журнал «Фармация Казахстана»*. – 2014. – № 7. – С. 44–47.

Н. О. Ветютнева, М. В. Римар, В. М. Мінарченко, Н. А. Марусенко, Ш. А. Макіяв
Дослідження твердих дисперсних систем мелоксикаму з
високомолекулярними сполуками методами електронної мікроскопії
та абсорбційної спектроскопії в ІЧ-області

Мелоксикам – нестероїдний протизапальний засіб, що широко використовується в медичній практиці та характеризується низькою розчинністю. Одним з методів модифікації розчинності фармацевтичних субстанцій є отримання твердих дисперсних систем на основі високомолекулярних сполук.

Мета дослідження – вивчити механізми взаємодії мелоксикаму в твердих дисперсних системах з β -циклодекстрином, поліетиленгликолем 6000, Колідон 25 за допомогою методів скануючої електронної мікроскопії та абсорбційної спектроскопії в ІЧ-області.

Методи дослідження – скануюча електронна мікроскопія, абсорбційна спектроскопія в ІЧ-області.

Фізичні суміші на зображеннях, отриманих за допомогою скануючої електронної мікроскопії, характеризуються частинками субстанції мелоксикаму на поверхні носія. Скануюча електронна мікроскопія твердої дисперсної системи мелоксикаму з поліетиленгликолем 6000 свідчить про утворення твердого розчину, а в твердих дисперсних системах з β -циклодекстрином та Колідон 25 утворюються частинки, за розміром та формою відмінні від чистої субстанції та носіїв. ІЧ-спектри фізичних сумішей аналогічні спектрам мелоксикаму та носіїв. У ІЧ-спектрах твердих дисперсних систем спостерігається зниження інтенсивності смуг поглинання, що відповідають коливанням аміногруп мелоксикаму, які беруть участь в утворенні міжмолекулярних водневих зв'язків.

Проведене дослідження за допомогою скануючої електронної мікроскопії показало зміну кристалічного стану субстанції мелоксикаму та носіїв, у той час як у фізичних сумішах мелоксикам та носії зберігають свою структуру. У ІЧ-спектрах твердих дисперсних систем спостерігали зменшення інтенсивності відповідних смуг поглинання, що свідчить про утворення водневих зв'язків між мелоксикамом і полімерами.

Ключові слова: мелоксикам, тверда дисперсна система, Колідон 25, β -циклодекстрин, поліетиленгликоль 6000, ІЧ-спектроскопія, електронна мікроскопія, міжмолекулярна взаємодія

Н. А. Ветютнева, М. В. Рымар, В. Н. Минарченко, Н. А. Марусенко, Ш. А. Макіяв
Исследование твердых дисперсных систем мелоксикама
с высокомолекулярными соединениями методами электронной
микроскопии и абсорбционной спектроскопии в ИК-области

Мелоксикам – нестероидный противовоспалительный препарат, который широко используется в медицинской практике и характеризуется низкой растворимостью. Одним из методов модификации растворимости фармацевтических субстанций является получение твердых дисперсных систем на основе высокомолекулярных соединений.

Цель исследования – изучить механизмы взаимодействия мелоксикама в твердых дисперсных системах с β -циклодекстрином, полиэтиленгликолем 6000, Колидоном 25 с помощью методов сканирующей электронной микроскопии и абсорбционной спектрофотометрии в ИК-области.

Методы исследования – сканирующая электронная микроскопия, абсорбционная спектрофотометрия в ИК-области.

Физические смеси на изображениях, полученных с помощью сканирующей электронной микроскопии, характеризуются частицами субстанции мелоксикама на поверхности носителя. Сканирующая электронная микроскопия твердой дисперсной системы мелоксикама с полиэтиленгликолем 6000 свидетельствует об образовании твердого раствора, а в твердых дисперсных системах с β -циклодекстрином и Колидоном 25 образуются частицы, которые по размеру и форме отличаются от чистой субстанции и носителей. ИК-спектры физических смесей аналогичны спектрам мелоксикама и носителей. В ИК-спектрах твердых дисперсных систем наблюдается снижение интенсивности полос поглощения, соответствующих колебаниям аминогрупп мелоксикама, участвующих в образовании межмолекулярных водородных связей.

Проведенное исследование с помощью сканирующей электронной микроскопии показало изменение кристаллического состояния субстанции мелоксикама и носителей, в то время как в физических смесях мелоксикама и носители сохраняют свою структуру. В ИК-спектрах твердых дисперсных систем наблюдается уменьшение интенсивности соответствующих полос поглощения, что свидетельствует об образовании водородных связей между мелоксикамом и полимерами.

Ключевые слова: мелоксикам, твердая дисперсная система, Колидон 25, β -циклодекстрин, полиэтиленгликоль 6000, ИК-спектроскопия, электронная микроскопия, межмолекулярное взаимодействие

N. A. Vetitneva, M. V. Ryman, V. N. Minarchenko, N. A. Marusenko, S. A. Makiyan
Research of meloxicam solid dispersions with macromolecular compounds by electron microscopy method and absorption spectrophotometry in IR-region

Meloxicam is non-steroidal anti-inflammatory drug that is widely used in medical practice and characterized by low solubility. One of solubility modifying method for pharmaceutical substances is preparation of solid dispersions based on macromolecular compounds.

The purpose of the study is to explore the mechanisms of interaction of meloxicam in solid dispersions with β -cyclodextrin, polyethylene glycol 6000, Kolidon 25 using the methods of scanning electron microscopy and absorption spectrophotometry in IR-region.

Research methods – scanning electron microscopy, absorption spectroscopy in the IR-region.

The physical mixture on the pictures obtained by scanning electron microscopy, characterized particles of meloxicam on the surface of the carrier. Scanning electron microscopy of the solid dispersion of meloxicam with polyethylene glycol 6000 showed the formation of a solid solution. In solid dispersions with β -cyclodextrin and Kolidon 25 formed particles that have different size and shape from pure substances and carriers. IR spectra of physical mixtures are similar to spectra of meloxicam and carriers. In the IR spectra of solid dispersions decreased the intensity of the absorption bands that corresponding to stretching of amino groups of meloxicam involved in the formation of intermolecular hydrogen bonds.

Study with scanning electron microscopy has showed changes in crystalline state of substance meloxicam and carriers, while in physical mixtures meloxicam and carriers save their structure. In the IR spectra of solid dispersions the intensity of the respective absorption bands decreased that indicates the formation of hydrogen bonds between meloxicam and polymers.

Key words: meloxicam, solid dispersion, Kolidon 25, β -cyclodextrin, polyethylene glycol 6000, IR spectroscopy, electron microscopy, molecular interaction

Надійшла: 12.05.2015 р.

Контактна особа: Римар М. В., аспірант, кафедра контролю якості і стандартизації лікарських засобів, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, буд. 9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112. Тел.: + 38 0 96 948 22 74. Електронна пошта: maximon1@list.ru