

Яременко В.В.

Київський національний університет технологій та дизайну

Чорний О.О.

Акціонерне товариство «Фармак»

Федоренко В.В.

Київський національний університет технологій та дизайну

Гой А.М.

Київський національний університет технологій та дизайну

Гурєва С.М.

Київський національний університет технологій та дизайну

Лісовий В.М.

Київський національний університет технологій та дизайну

ПОКРАЩЕННЯ РОЗЧИНЕННЯ МАЛОРОЗЧИННИХ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ МЕТОДОМ СПІЛЬНОГО ПОДРІБНЕННЯ З ПОЛІМЕРНИМИ НОСІЯМИ

Проблема низької розчинності у водному середовищі є ключовим бар'єром для терапевтичної ефективності багатьох активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), зокрема нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Метою даної роботи було покращення розчинення мефенамінової кислоти шляхом створення аморфних твердих дисперсних систем (ТДС) методом спільного подрібнення з різними полімерними носіями. Було виготовлено дев'ять композицій на основі мефенамінової кислоти з гідроксипропілметилцелюлозою (HPMC), гідроксипропілцелюлозою (HPC) та полівінілпіролідом (PVP), а також з додаванням допоміжних речовин. Отримані ТДС досліджували за допомогою спектрофотометрії, диференціальної скануючої калориметрії (DSC), ІЧ-спектроскопії з перетворенням Фур'є (FTIR) та оптичної мікроскопії. Всі отримані композиції продемонстрували значне підвищення розчинності порівняно з чистою субстанцією. Найвищий показник – збільшення розчинності в 71,24 рази – було зафіксовано для трикомпонентної системи «мефенамінова кислота : HPMC : цетилпіридинію хлорид». Аналіз DSC підтвердив повний перехід кристалічної мефенамінової кислоти в аморфний стан у всіх ТДС, що виражалось у зникненні її ендотермічного піка плавлення. Дані FTIR-спектроскопії засвідчили руйнування кристалічної ґратки АФІ та утворення нових водневих зв'язків між мефенаміновою кислотою та полімерами-носіями. Мікроскопія показала, що PVP формує гомогенні, склоподібні тверді розчини, тоді як похідні целюлози утворюють гетерогенні системи, де аморфна діюча речовина інкапсульована в полімерній матриці. Таким чином, метод спільного подрібнення є ефективною, економічною та екологічною технологією для підвищення розчинності мефенамінової кислоти. Встановлено, що гетерогенні системи інкапсульованого типу на основі похідних целюлози забезпечують вищий ступінь солюбілізації порівняно з гомогенними твердими розчинами на основі PVP.

Ключові слова: мефенамінова кислота, спільне подрібнення, аморфні тверді дисперсії, підвищення розчинності, диференціальна скануюча калориметрія, FTIR-спектроскопія.

Постановка проблеми. Проблема низької розчинності у водному середовищі залишається однією з найгостріших у сучасній фармацевтичній розробці, оскільки вона безпосередньо обмежує терапевтичну ефективність багатьох лікарських препаратів. Близько 70% нових кандидатів у лікарські засоби мають недостатню розчинність, що є головною причиною їх низької та варіабельної біодоступності [1, 2]. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), багато з яких належать до II класу Біофармацевтичної класифікаційної системи (BCS) (низька розчинність, висока проникність), є яскравим прикладом цієї проблеми.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Для подолання проблеми низької розчинності розроблено низку стратегій, таких як хімічна модифікація (утворення солей, співкристалів), використання комплексоутворювачів (циклодекстринів) та фізична модифікація, що включає зменшення розміру частинок (мікронізація, нанонізація) та аморфізацію. Серед цих підходів, формування аморфних твердих дисперсій (АТД) визнано однією з найефективніших та промислово застосовуваних технологій [3, 4].

Ідея твердих дисперсій полягає у диспергуванні однієї або декількох діючих речовин у інертному носії або матриці у твердому стані. Переведення кристалічного АФІ в аморфну форму значно підвищує його вільну енергію, що призводить до суттєвого збільшення уявної розчинності та швидкості розчинення. Технологічний прогрес перетворив методи отримання АТД: від класичних solvent-based методів (випаровування розчинника, розпилювальне сушіння) до сучасних solvent-free підходів, таких як екструзія гарячого розплаву (Hot Melt Extrusion, HME) та спільне подрібнення (co-milling) [5–7].

Спільне подрібнення (co-milling) є винятково привабливим методом у фармацевтичній промисловості завдяки його технологічній простоті, економічності та повній відсутності органічних розчинників. Це робить його екологічно чистим та безпечним варіантом порівняно з традиційними методами, що часто вимагають використання токсичних розчинників та складних етапів їх утилізації.

У цьому варіанті процесу, спільне подрібнення являє собою термо-механічний процес, де активна фармацевтична інгредієнта (АФІ) та полімер змішуються у твердому стані. Взаємодія між цими компонентами відбувається під впливом високої швидкості зсуву та значного тепла, що генерується тертям. Це інтенсивне механічне та

термічне навантаження створює унікальні умови для модифікації властивостей АФІ. Механізм підвищення розчинності при спільному подрібненні є багатофакторним і включає не лише зменшення розміру частинок та збільшення питомої площі поверхні, але й, що найважливіше, часткову або повну аморфізацію АФІ внаслідок високої механічної енергії. Це руйнує кристалічну ґратку речовини, а гідрофільний полімерний носій стабілізує утворену аморфну фазу, запобігаючи рекристалізації, та покращує змочуваність поверхні частинок [8].

Вибір полімерного носія має вирішальне значення. Наприклад, при спільному подрібненні мефенамінової кислоти меглумін забезпечує вищу швидкість розчинення порівняно з полівінілпіролідом (PVP), навіть без повної аморфізації [9]. Це вказує на те, що крім фазових переходів, важливу роль відіграють специфічні міжмолекулярні взаємодії, зокрема утворення солей *in situ*, що кардинально змінює фізико-хімічні властивості АФІ [10].

Різноманітність носіїв, що використовуються для мефенамінової кислоти, підкреслює гнучкість технології твердих дисперсій. Дослідження показують ефективність використання таких носіїв, як Avicel PH-101, що покращує розчинення за рахунок утворення водневих зв'язків та високої змочуваності [11]. Інші роботи демонструють успішне застосування поліетиленгліколю (PEG 4000) при отриманні твердих дисперсій методом замішування, що також значно прискорює вивільнення діючої речовини [12].

Молекулярні взаємодії між АФІ та носієм є фундаментальним фактором стабілізації системи. Дослідження, де вивчалися системи мефенамінової кислоти з PVP K12, отримані кріоподрібненням, за допомогою Фур'є-спектроскопії підтвердили утворення водневих зв'язків між компонентами [13]. Ця взаємодія є основою до запобігання рекристалізації та забезпечення стабільного підвищення розчинності.

Поряд із спільним подрібненням активно розвиваються й інші технології. Екструзія гарячого розплаву (HME) вже довела свою ефективність для мефенамінової кислоти, дозволяючи отримати стабільні аморфні дисперсії з гідроксипропілметилцелюлози як носієм [14].

Особливий інтерес викликає інноваційна технологія KinetiSol® – високошвидкісний процес, що не використовує розчинників і базується на енергії тертя та зсуву. Завдяки надзвичайно короткому часу обробки (зазвичай менше 20 секунд)

KinetiSol дозволяє успішно аморфізувати термолабільні АФІ та речовини з високою температурою плавлення, які важко обробити методом НМЕ. Ця технологія сумісна з широким спектром полімерів (гідроксипропілметилцелюлоза, коповідон, Soluplus®) і дозволяє створювати унікальні комбінації АФІ-полімер, що відкриває нові горизонти для розробки препаратів з покращеною біодоступністю [15].

Для всебічної характеристики твердих дисперсій застосовують комплекс фізико-хімічних методів. Диференціальна скануюча калориметрія (DSC) є стандартом для оцінки фазового стану системи. Інфрачервона спектроскопія з перетворенням Фур'є (FTIR) незамінна для виявлення міжмолекулярних взаємодій. Мікроскопія візуалізує морфологічні зміни [16–18].

Таким чином, формування аморфних твердих дисперсій є однією з провідних та промислово реалізованих стратегій для вирішення проблеми низької розчинності лікарських засобів. Метод спільного подрібнення виділяється своєю економічністю, екологічністю та ефективністю, що підтверджено численними дослідженнями на прикладі НПЗЗ, зокрема мефенамінової кислоти. Успіх технології залежить від правильного вибору полімерного носія та глибокого розуміння фізико-хімічних взаємодій у системі, що вимагає залучення комплексу сучасних аналітичних методів.

Постановка завдання. Метою статті є підвищення розчинення малорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів протизапальної дії шляхом спільного подрібнення з полімерними носіями, а також характеристика отриманих композиційних матеріалів із застосуванням спектрофотометричного аналізу, FTIR-спектроскопії, диференціально-сканувальної калориметрії (DSC) та оптичної мікроскопії.

Для досягнення поставленої мети в рамках даного дослідження було визначено такі завдання:

1. Одержати композиційні матеріали на основі малорозчинного активного фармацевтичного інгредієнта протизапальної дії та полімерних носіїв методом спільного подрібнення.
2. Оцінити вплив спільного подрібнення на розчинення активного фармацевтичного інгредієнта за допомогою спектрофотометричного аналізу.
3. Дослідити можливі фізико-хімічні взаємодії між АФІ та полімерними носіями за допомогою FTIR-спектроскопії.
4. Визначити термічні характеристики композиційних матеріалів з використанням диференціально-сканувальної калориметрії.

5. Оцінити морфологічні зміни та однорідність сумішей за допомогою оптичної мікроскопії.

Виклад основного матеріалу. Мефенамінова кислота (МА) є діючою речовиною, що належить до групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) [19–21]. Білий або майже білий, мікрористалічний порошок, без запаху. Температура плавлення 230–231 °С. Практично не розчиняється у воді, слабо розчиняється в етанолі, хлороформі, ефірі. Розчиняється в розчинах гідроксидів лужних металів. В роботі використано мефенамінову кислоту виробника Shaanxi Baoxin Pharmaceutical co. Ltd, Китай.

Інші вихідні компоненти, що були використані для отримання ТДС: Полівінілпіролідон K12 (PVP K12) (ISP, США), Гідроксипропілметилцелюлоза Methocel E5 Premium LV (HPMC 5 мПа·с) (Nutrition & Biosciences (UK) Ltd., США), Гідроксипропілцелюлоза (HPC) (Nippon, Японія), Маніт (Манітол) (Pearlitol 160 C Roquette Freres, Франція), Полісорбат-80 (Twin-80) (Merck KGaA, Німеччина), Цетилпиридинію хлорид (CPC) (Unilab Chemicals & Pharmaceuticals PVT. Ltd, Індія).

Якість вихідних речовин відповідає монографіям Європейської Фармакопеї (ЄФ) та Державної Фармакопеї України (ДФУ) діючого видання.

Приготування твердої дисперсної системи мефенамінової кислоти на полімерних носіях. З метою підвищення розчинності практично нерозчинної у воді мефенамінової кислоти було розроблено серію твердих дисперсних систем (ТДС) методом спільного подрібнення. Як фармацевтично прийнятні полімерні носії було обрано гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC), гідроксипропілцелюлозу (HPC) та полівінілпіролідон (PVP). Для оптимізації технологічних властивостей та посилення ефекту солюбілізації до складу окремих композицій вводили допоміжні речовини: манітол, полісорбат 80 (Twin 80) та цетилпиридинію хлорид (CPC).

Загалом було виготовлено дев'ять композицій ТДС, у кожній з яких вміст активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) залишався незмінним. Базові складки включали бінарні системи АФІ з кожним із полімерів. Подальші варіації передбачали додавання манітолу до кожної з трьох базових систем, а також включення цетилпиридинію хлориду до систем на основі похідних целюлози та полісорбату 80 до системи з PVP.

Бінарні та трикомпонентні ТДС мефенамінової кислоти отримували шляхом спільного подрібнення на ультрацентрифужному млині Retsch ZM 200, що використовує принцип ударного та

зсувного подрібнення (рис. 1). Матеріал надходить у камеру подрібнення, де швидко обертається ротор. Частинки матеріалу відкидаються до кільцевого сита, де вони багаторазово ударяються об зуби ротора та внутрішню поверхню сита, подрібнюючись до тих пір, поки їх розмір не стане меншим за розмір отворів сита. Це забезпечує швидке та м'яке подрібнення, запобігаючи надмірному нагріванню зразка.



Рис. 1. Фото ультрацентрифужного млина Retsch ZM 200

Швидкість ротора – 8000 об/хв; діаметр отворів сітки – 200 мкм; час помелу – 60 с; кількість порошку для помелу – 150 г.

Для кожної отриманої системи було розраховано коефіцієнт підвищення розчинності мефенамінової кислоти у воді порівняно з чистою субстанцією.

Для дослідження розчинення композиційні матеріали, що містили мефенамінову кислоту, зважували у пробірки типу Eppendorf. До кожної проби додавали 1 мл очищеної води та проводили перемішування на термошейкері при температурі $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ зі швидкістю 1000 об/хв протягом 30 хвилин. Після цього зразки центрифугували протягом 20 хвилин за тієї ж частоти (1000 об/хв).

По завершенню центрифугування вміст мефенамінової кислоти у надосадовій рідині визначали за допомогою спектрофотометричного аналізу при довжині хвилі $\lambda = 282$ нм. Кількісний аналіз проводили з використанням попередньо побудованого калібрувального графіка. В якості розчину порівняння застосовували очищену воду.

Результати експериментальних досліджень представлені в табл. 1. Аналіз бінарних систем (АФІ : полімер) показав, що ТДС на основі НРМС та РVP продемонстрували порівнянне зростання розчинності – у 30,48 та 37,86 разів відповідно. Водночас система на основі НРС виявилася значно ефективнішою, забезпечивши збільшення розчинності у 60,75 разів, що майже вдвічі перевищує показники для НРМС та РVP.

Дослідження впливу манітолу на ефективність ТДС показало різноспрямовані результати. Його введення до систем на основі похідних целюлози не спричинило суттєвих змін у солубілізуючому ефекті, підвищивши розчинність у 36,29 та 59,33 разів відповідно. Натомість, у композиції з РVP додавання манітолу призвело до зниження показника підвищення розчинності субстанції до 23,22 разів.

Найбільший приріст розчинності (у 71,24 рази) було зафіксовано для трикомпонентної системи МА : НРМС : НРС, що є найкращим результатом

Таблиця 1

Результати збільшення розчинності мефенамінової кислоти у спільно подрібнених композиціях твердих дисперсних систем

№	Компоненти ТДС	Співвідношення компонентів (мас.)	Коефіцієнт збільшення розчинності мефенамінової кислоти у воді для композицій ТДС, рази
1	МА : НРМС	5 : 95	30,48 $\pm$ 0,07
2	МА : НРМС : Manit	5 : 85 : 10	36,29 $\pm$ 0,06
3	МА : НРМС : CPC	5 : 94,9 : 0,1	71,24 $\pm$ 0,14
4	МА : НРС	5 : 95	60,75 $\pm$ 0,06
5	МА : НРС : Manit	5 : 85 : 10	59,33 $\pm$ 0,06
6	МА : НРС : CPC	5 : 94,5 : 0,5	46,09 $\pm$ 0,08
7	МА : РVP	5 : 95	37,86 $\pm$ 0,04
8	МА : РVP : Manit	5 : 85 : 10	23,22 $\pm$ 0,02
9	МА : РVP : Twin 80	5 : 94,9 : 0,1	4,86 $\pm$ 0,01

МА – мефенамінова кислота; НРМС – гідроксипропілметилцелюлоза (Е6); НРС – гідроксипропілцелюлоза; РVP – полівінілпіролідон (K12); CPC – цетипиридинію хлорид

у даному дослідженні. Проте, для системи з НРС додавання цетилпиридинію хлориду мало протилежний ефект, знизивши коефіцієнт підвищення розчинності до 46,09 разів порівняно з бінарною системою. Найменш ефективною виявилася система на основі PVP з полісорбатом-80, де розчинність зросла лише в 4,86 раза, що свідчить про ймовірні негативні взаємодії між компонентами у твердому стані.

Проведений порівняльний аналіз ефективності дев'яти розроблених ТДС мефенамінової кислоти дозволив обрати композиції, що забезпечили найбільше підвищення розчинності АФІ. До цієї групи увійшли всі досліджені системи на основі похідних целюлози, а також бінарна система МА : PVP.

Метод диференціальної скануючої калориметрії. Термічний аналіз методом диференціальної скануючої калориметрії (DSC), надає інформацію про процеси плавлення, кристалізації, розкладання або зміни кристалічної фази внаслідок впливу теплової енергії. Цей метод був використаний для відстеження змін теплових характеристик окремих компонентів.

Термічний аналіз зразків проводили за допомогою диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) (калориметр DSC Q2000, TA Instruments,

США). Зразки чистого активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ), носіїв, поверхнево-активних речовин та ТДС (~5 мг) зважували та поміщали в алюмінієві тиглі, які накривали кришкою та нагрівали в приладі зі швидкістю 10 °С/хв від 20 °С до 300 °С (400 °С для окремих зразків) в середовищі сухого азоту. Як контрольний зразок використовували порожній тигель, закритий кришкою. Дані аналізували за допомогою TA Universal.

DSC-термограми вихідних досліджуваних зразків мефенамінової кислоти, носіїв та допоміжних речовин показано на рис. 2. Термічний аналіз ТДС було проведено для відстеження фізичних та хімічних змін, що відбувалися під час процесу спільного подрібнення (рис. 3).

Згідно з графічними даними, кожна речовина демонструє унікальну термічну поведінку. Мефенамінова кислота показує дуже гострий та інтенсивний ендотермічний пік із максимумом приблизно при 232 °С. Такий різкий пік є характерним для плавлення висококристалічної речовини та вказує на високу енергію кристалічної ґратки, що узгоджується з літературними даними про її температуру плавлення.

Полівінілпіролідон демонструє дуже широкий ендотермічний перехід у діапазоні температур від

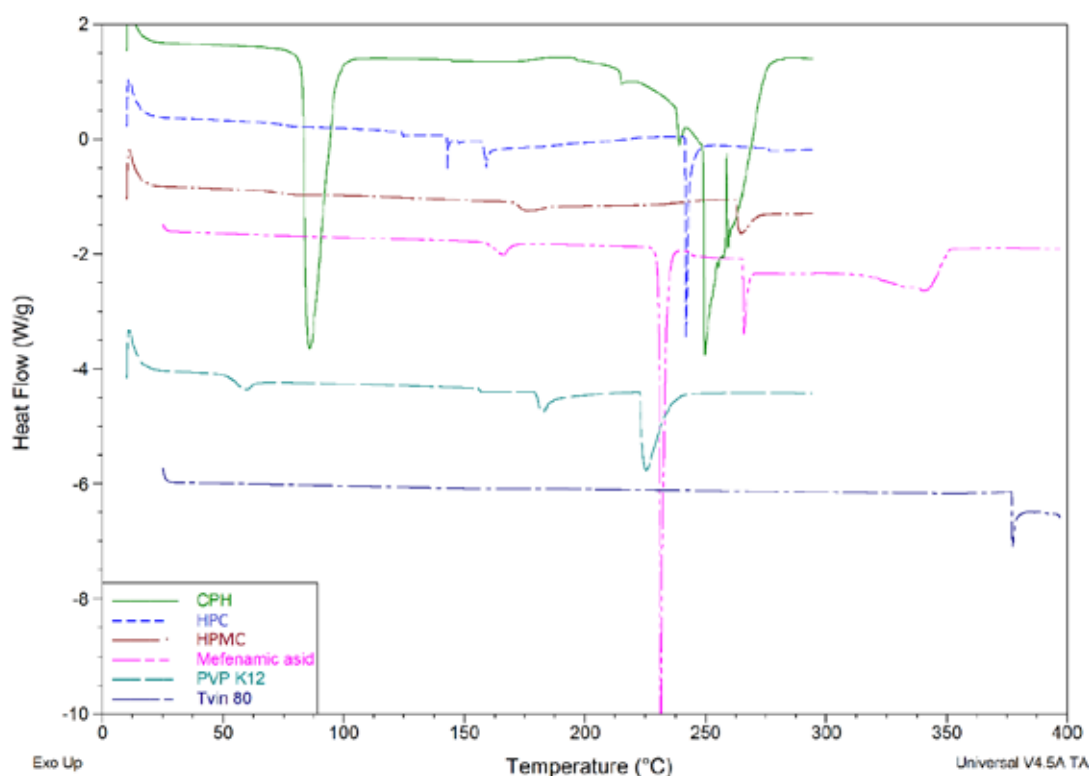


Рис. 2. Термограми вихідних компонентів, отриманих методом диференціальної скануючої калориметрії

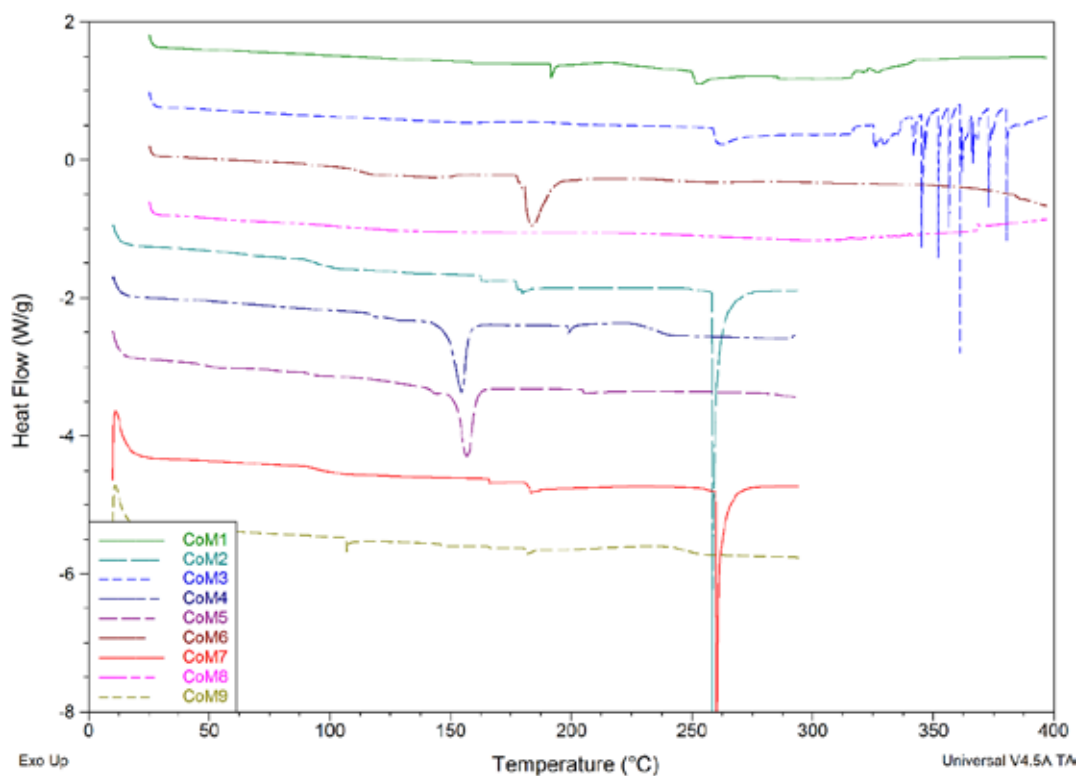


Рис. 3. Термограми твердих дисперсних систем, отриманих методом диференціальної скануючої калориметрії

40 °C до 120 °C. Це типова поведінка для аморфних гігроскопічних полімерів, де широкий пік відповідає процесу дегідратації (втраті зв'язаної води), а не плавленню. Відсутність гострого піку плавлення підтверджує аморфну природу полівінілпіролідону.

Полівінілпіролідон демонструє дуже широкий ендотермічний перехід у діапазоні температур від 40 °C до 120 °C. Це типова поведінка для аморфних гігроскопічних полімерів, де широкий пік відповідає процесу дегідратації (втраті зв'язаної води), а не плавленню. Відсутність гострого піку плавлення підтверджує аморфну природу полівінілпіролідону.

Цетилпіридинію хлорид має виражений ендотермічний пік плавлення при температурі близько 90 °C, що свідчить про його кристалічну структуру. Другий, менш інтенсивний ендотермічний ефект спостерігається при ~250 °C, що, ймовірно, пов'язано з термічним розкладанням речовини.

Гідроксипропілцелюлоза показує складний термічний профіль. Спочатку спостерігається широкий ендотермічний ефект при низьких температурах (ймовірно, дегідратація), після чого слідує серія гострих ендотермічних піків у діапазоні 230–250 °C. Така поведінка може свідчити

про плавлення, яке супроводжується одночасним розкладанням, що характерно для складних органічних сполук.

Гідроксипропілметилцелюлоза також демонструє складну термічну поведінку з кількома ендотермічними подіями, зокрема з піками біля 175 °C та 250 °C. Це може вказувати на наявність кількох фазових переходів або на те, що зразок є сумішшю чи напівкристалічним полімером.

Полісорбат-80 показує відносно пласку криву без значних ендотермічних піків у досліджуваному діапазоні до ~350 °C. Це очікувано, оскільки полісорбат-80 є рідиною за кімнатної температури і не має точки плавлення. Невеликий ендотермічний зсув при високих температурах (вище 370 °C) свідчить про початок термічної деградації.

Загальною рисою усіх досліджених твердих дисперсій є відсутність характерного гострого ендотермічного піка плавлення чистої кристалічної мефенамінової кислоти при 232 °C. Це може бути результатом її перетворення в аморфний стан або рівномірного молекулярного диспергування (розчинення) в полімерній матриці.

У більшості багатокомпонентних твердих дисперсій (манітолвмісні ТДС, а також система МА : PVP) спостерігається поява нового ендотер-

мічного переходу, пов'язаного з температурою склування (T_g). Цей пік є характерним для аморфних матеріалів і вказує на перехід від склоподібного (жорсткого) до високорухомого (гумоподібного) стану при нагріванні.

У зразку МА : PVP спостерігається важлива особливість: невелика екзотермічна подія близько 260–270 °С. Цей пік є проявом холодної кристалізації, що свідчить про те, що аморфна мефенамінова кислота, сформована в дисперсії, починає рекристалізуватися при нагріванні. Це критичний момент, оскільки холодна кристалізація вказує на те, що аморфна форма є кінетично стабільною, але термодинамічно нестабільною і схильна повертатися до більш стабільного кристалічного стану при певних умовах (у даному випадку – при підвищенні температури). Після екзотермічного піка холодної кристалізації може слідувати ендотермічний пік плавлення новоутворених кристалів, що підтверджує цей процес. Така поведінка є попередженням щодо довгострокової фізичної стабільності даної ТДС.

У деяких твердих дисперсіях при високих температурах спостерігаються термічні події, пов'язані з розкладанням компонентів: для МА : НРС : СРС помітні дрібні, гострі ендотер-

мічні піки, що починаються приблизно з 340 °С і продовжуються до 380 °С.

Метод інфрачервоної спектроскопії з перетворенням Фур'є. Метод ІЧ-спектроскопії з Фур'є-перетворенням (FTIR) дозволяє ідентифікувати функціональні групи в молекулах та аналізувати взаємодії між ними.

Спектри інфрачервоної спектроскопії з перетворенням Фур'є (FTIR) чистої мефенамінової кислоти, носіїв, поверхнево-активних речовин та утворених ТДС були отримані за допомогою алмазно-кристалічного ATR FTIR спектрометра Nicolet IS50 (Thermo Fisher Scientific, США). FTIR-спектри ТДС та їх компонентів були записані в діапазоні хвильових чисел 4000–400 cm^{-1} з 32 скануваннями з роздільною здатністю 2 cm^{-1} .

Порівнюючи спектр твердої дисперсної системи зі спектрами вихідних компонентів (мефенамінової кислоти, полімерів тощо), можна зробити висновок про наявність або відсутності хімічних взаємодій. На спектрі окремих речовин можна виділити ключові піки для аналізу (рис. 4).

Мефенамінова кислота має чіткий, гострий пік ($\sim 3300 \text{ cm}^{-1}$), що відповідає валентним коливанням зв'язку (N-H) у вторинній аміногрупі; дуже інтенсивний пік від валентних коливань

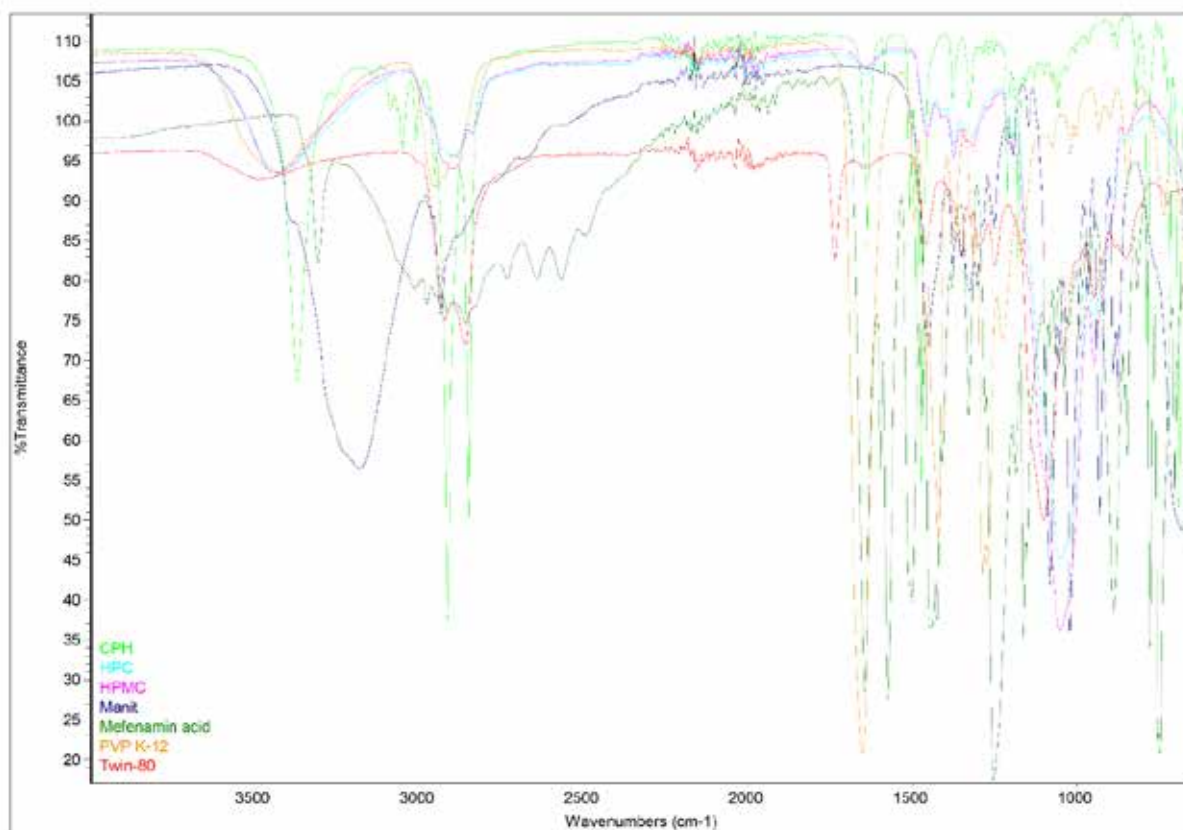


Рис. 4. FTIR-спектри вихідних компонентів

карбонільної групи ($\text{C}=\text{O}$) в карбоксильній кислоті ($\sim 1650 \text{ cm}^{-1}$); дуже широку смугу поглинання, характерну для водневих зв'язків ($\text{O}-\text{H}$) у димерах карбонових кислот ($\sim 3300\text{--}2500 \text{ cm}^{-1}$).

Полімери НРМС та НРС мають дуже широку смугу в області $\sim 3450 \text{ cm}^{-1}$, що відповідає коливанням гідроксильних груп ($-\text{OH}$), а також інтенсивні піки ($\text{C}-\text{O}$) зв'язків в області $1200\text{--}1000 \text{ cm}^{-1}$.

Полімер РVP характеризується відсутністю смуги ($-\text{OH}$) груп, але має дуже сильний пік поглинання карбонільної групи аміду ($\text{C}=\text{O}$) приблизно при 1650 cm^{-1} .

При порівнянні спектрів твердих дисперсних систем зі спектром чистої мефенамінової кислоти спостерігаються ключові зміни у всіх дев'яти зразках. Характерний гострий пік зв'язку ($\text{N}-\text{H}$) мефенамінової кислоти при $\sim 3300 \text{ cm}^{-1}$ зникає (рис. 5). Він розширюється і зливається із загальною широкою смугою поглинання ($-\text{OH}$) груп полімерів. Це є прямим доказом того, що група ($\text{N}-\text{H}$) мефенамінової кислоти утворює водневий зв'язок з полімером.

Широка смуга поглинання карбоксильних димерів мефенамінової кислоти ($3300\text{--}2500 \text{ cm}^{-1}$) повністю зникає у всіх спектрах твердих дисперсій. Це означає, що водневі зв'язки між молеку-

лами самої кислоти були розірвані. Пік карбонільної групи мефенамінової кислоти ($\sim 1650 \text{ cm}^{-1}$) або зсувається, або його інтенсивність змінюється, або він перекривається інтенсивним піком ($\text{C}=\text{O}$) від РVP.

Спостережувані зміни у спектрах (зникнення піків ($\text{N}-\text{H}$) та ($\text{O}-\text{H}$) димерів мефенамінової кислоти) свідчать про те, що відбулася руйнація кристалічної ґратки субстанції та утворилися нові зв'язки. Групи ($-\text{COOH}$) та ($-\text{NH}-$) мефенамінової кислоти (які є донорами протона) утворюють водневі зв'язки з атомами кисню в полімерах (які є акцепторами протона). У целюлозовмісних системах зв'язки утворюються з киснем гідроксильних ($-\text{OH}$) та етерних ($-\text{O}-$) груп. У системах з РVP зв'язки утворюються переважно з киснем карбонільної групи ($\text{C}=\text{O}$).

Метод оптичної мікроскопії. Мікрофотографії вихідних компонентів та твердих композицій отримували за допомогою мікроскопу BX51 (Olympus, Японія).

Частинки субстанції мефенамінової кислоти мають неправильну, кутасту форму (рис. 6). Вони не є гладкими чи сферичними, що вказує на кристалічну або аморфно-кристалічну природу порошку. Спостерігається широкий розподіл час-

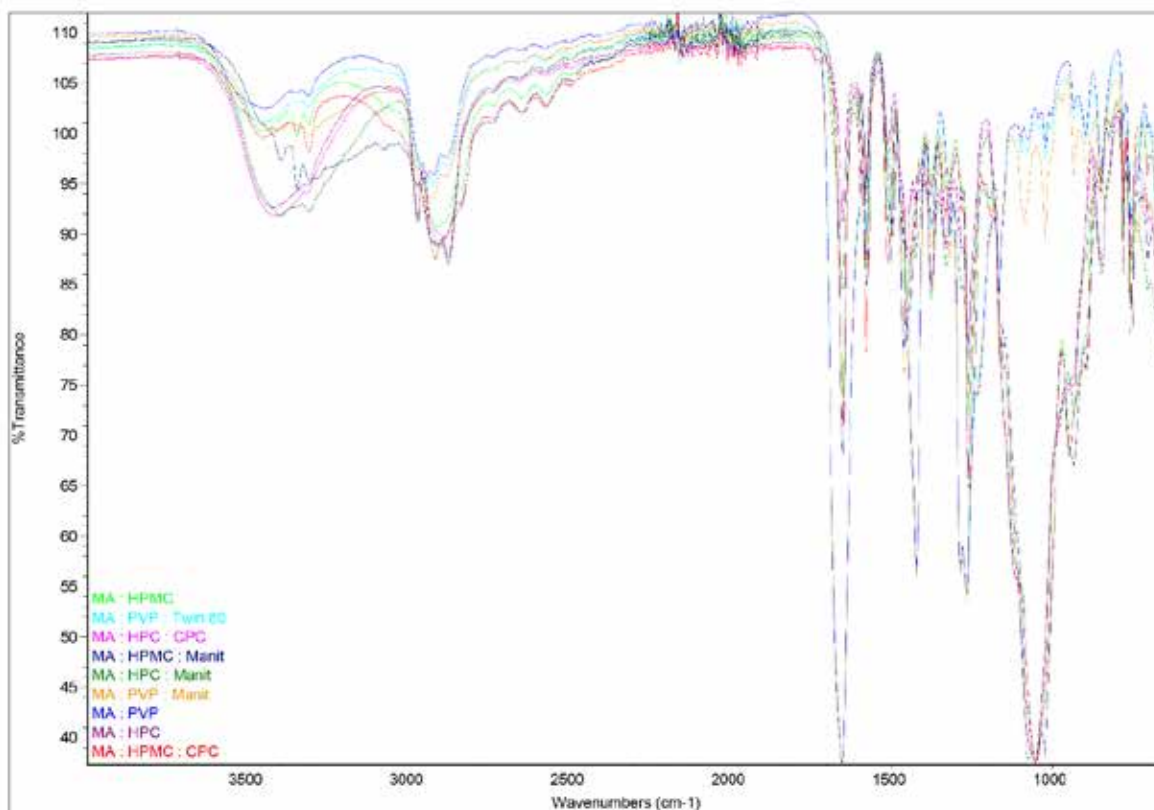


Рис. 5. FTIR-спектри твердих дисперсних систем

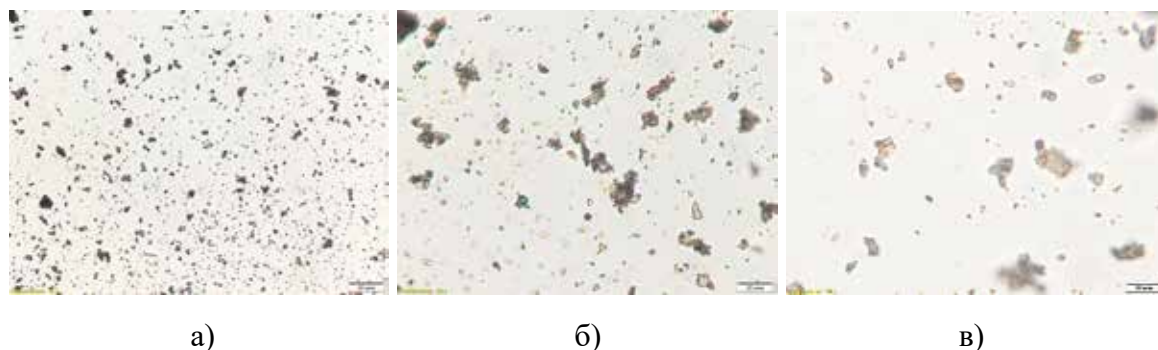


Рис. 6. Мікрофотографії мефенамінової кислоти в полях зору:
а) 565х425 мкм; б) 226х170 мкм; в) 113х85 мкм

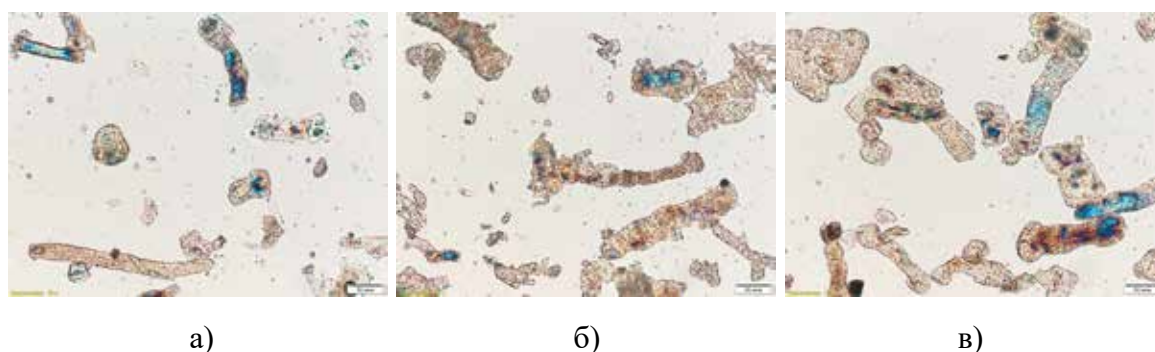


Рис. 7. Мікрофотографії твердих дисперсних систем в полі зору 565х425 мкм:
а) МА : НРМС; б) МА : НРМС : Manit; в) МА : НРМС : СРС

тинок за розміром. Присутні як дуже дрібні частинки (кілька мікрометрів), так і значно більші агрегати. Розмір найбільших скупчень приблизно в 50–70 мкм. Частинки схильні до сильної агрегації та агломерації. Вони утворюють численні скупчення різного розміру, що складаються з менших індивідуальних кристалів.

При використанні в якості носіїв похідних целюлози (НРМС та НРС) – були отримані ТДС зі складною гетерогенною структурою. Це свідчить про обмежену змішуваність мефенамінової кислоти з даними полімерами на молекулярному рівні. У всіх випадках лікарська речовина існує у вигляді окремої фази, розподіленої в полімерній матриці.

ТДС на основі НРМС демонструють унікальну та стабільно відтворювану морфологію у вигляді великих (часто >100 мкм) видовжених, волокнистих або «червоподібних» композитних частинок (рис. 7). Структура є двофазною: напівпрозора матриця та чітко видимі включення мефенамінової кислоти у вигляді інтенсивно забарвлених скупчень. Важливо зазначити, що введення до системи третіх компонентів – манітолу чи цетилпіридинію хлориду – не справило суттєвого

впливу на загальну морфологію та гетерогенність системи. Мефенамінова кислота, як і раніше, залишалася у вигляді окремих доменів. Це вказує на те, що в даних умовах ці допоміжні речовини не змогли подолати термодинамічну несумісність компонентів та виступити в ролі ефективних гомогенізаторів.

ТДС на основі НРС також є гетерогенними, однак їхня морфологія відрізняється від систем з НРМС (рис. 8). Частинки мають вигляд пластівчастих уламків неправильної форми. Як і у випадку з НРМС, спостерігається чіткий поділ на фази: світла матриця та розподілені в ній темні включення мефенамінової кислоти. Це підтверджує, що субстанція переважно інкапсульована в полімері, а не розчинена в ньому. Додавання манітолу чи цетилпіридинію хлориду не призвело до утворення гомогенної системи.

Кардинально інша картина спостерігалася при використанні PVP як полімеру-носія. У всіх випадках були отримані гомогенні системи, що свідчить про високу спорідненість та добру змішуваність полівінілпіролідону з мефенаміновою кислотою. Частинки ТДС на основі PVP мають вигляд прозорих, склоподібних уламків з гострими краями,

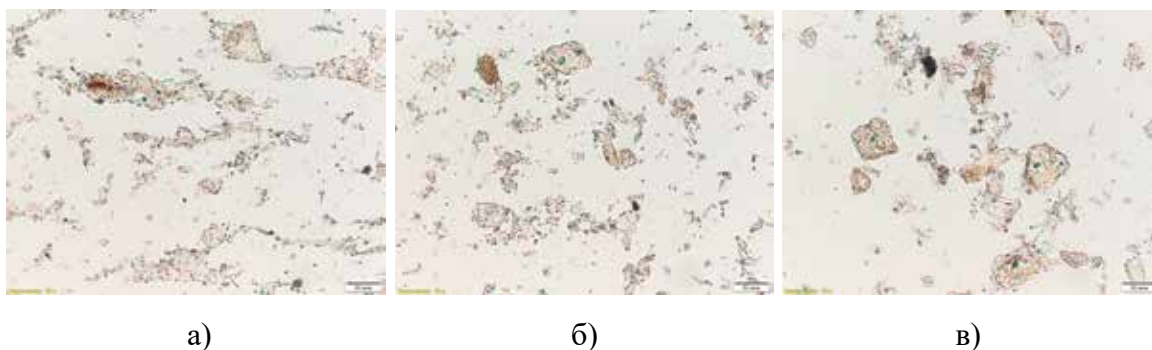


Рис. 8. Мікрофотографії твердих дисперсних систем в полі зору 565x425 мкм:
а) MA : HPC; б) MA : HPC : Maniit; в) MA : HPC : CPC

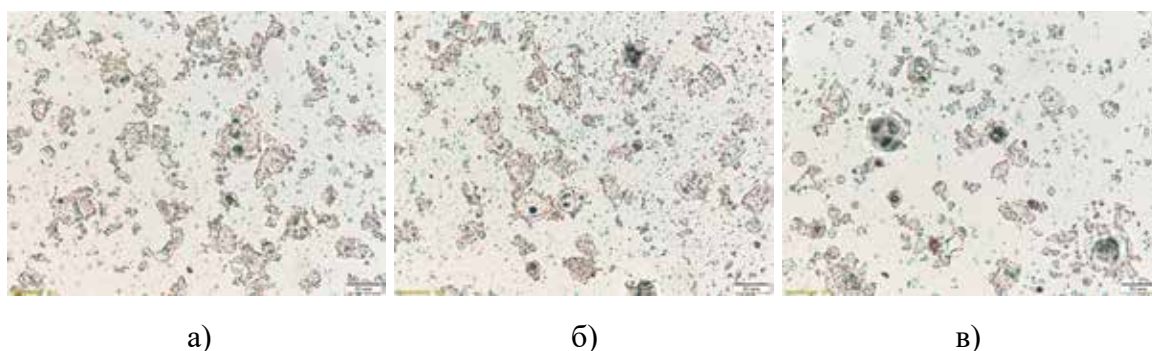


Рис. 9. Мікрофотографії твердих дисперсних систем в полі зору 565x425 мкм:
а) MA : PVP; б) MA : PVP : Maniit; в) MA : PVP : Twin 80

що є характерною ознакою аморфного твердого тіла (рис. 9). Відсутність видимих кристалів чи окремих фаз лікарської речовини вказує на те, що відбулася ефективна аморфізація мефенамінової кислоти та формування твердого розчину, де молекули лікарської речовини розподілені в полімерній матриці на молекулярному рівні. Ймовірно, це зумовлено утворенням міцних міжмолекулярних зв'язків (наприклад, водневих) між карбонільними групами PVP та функціональними групами мефенамінової кислоти.

Введення манітолу або полісорбату-80 не порушило однорідності системи, а лише інтегрувалося в загальну аморфну матрицю.

Проведене мікроскопічне дослідження показало, що вибір полімеру-носія є вирішальним фактором, що визначає фізичний стан та структуру ТДС мефенамінової кислоти. Похідні целюлози формують гетерогенні системи, де мефенамінова кислота інкапсульована у вигляді окремої фази. При цьому морфологія частинок залежить від типу полімеру (видовжена для НРМС та пластівчаста для НРС). Полівінілпіролідон виступає як ефективний носій для повної аморфізації мефенамінової кислоти з утворенням гомогенного твер-

дого розчину, що має вигляд прозорих склоподібних частинок.

Таким чином, для отримання аморфної форми мефенамінової кислоти з метою потенційного підвищення її розчинності та біодоступності, PVP є значно ефективнішим носієм порівняно з НРМС та НРС.

Висновки. У ході дослідження було успішно отримано дев'ять композицій твердих дисперсних систем (ТДС) на основі мефенамінової кислоти методом спільного подрібнення, що дозволило значно підвищити її розчинність у водному середовищі. Комплексний аналіз із застосуванням DSC, FTIR та оптичної мікроскопії виявив, що вибір полімерного носія є вирішальним фактором, який визначає фізичну структуру, стабільність та ефективність ТДС. Усі системи можна умовно розділити на дві основні групи залежно від їх морфології та фізико-хімічних властивостей – гомогенні аморфні системи на основі полівінілпіролідону та гетерогенні системи інкапсульованого типу на основі похідних целюлози (НРМС та НРС).

Дані оптичної мікроскопії показали, що PVP виступає як ефективний гомогенізатор, утворюючи прозорі, склоподібні частинки без видимих

включень кристалічної мефенамінової кислоти. Це свідчить про повну аморфізацію та формування молекулярно-дисперсної системи (твердого розчину). Результати DSC підтвердили це, продемонструвавши повне зникнення ендотермічного піка плавлення мефенамінової кислоти (~232 °C) та появу температури склування (Tg). Однак для бінарної системи МА : PVP було зафіксовано пік холодної кристалізації, що вказує на її потенційну фізичну нестабільність при зберіганні. Дані ІЧ-спектроскопії підтвердили розрив водневих зв'язків у димерах кислоти та утворення нових, міцних водневих зв'язків між функціональними групами субстанції та карбонільними групами PVP, що є рушійною силою аморфізації. Попри досягнення повної гомогенності, приріст розчинності для цих систем був помірним (від 4,86 до 37,86 разів).

На відміну від полівінілпіролідону, похідні целюлози утворювали гетерогенні, двофазні системи, що було чітко видно на мікрофотографіях. Мефенамінова кислота існувала у вигляді

окремих доменів, інкапсульованих у полімерній матриці, яка мала характерну морфологію: видовжену, «червоподібну» для НРМС та пластівчасту для НРС. Попри візуальну гетерогенність, дані DSC для цих систем також показали повне зникнення піка плавлення АФІ, що свідчить про її перехід в аморфний стан всередині полімерної матриці. ІЧ-спектроскопія підтвердила утворення водневих зв'язків між мефенаміновою кислотою та гідроксильними/етерними групами целюлозних полімерів. Парадоксально, але саме в цій групі гетерогенних систем були досягнуті найвищі показники підвищення розчинності. Найкращий результат продемонструвала композиція МА : НРМС : СРС, збільшивши розчинність у 71,24 рази, а бінарна система МА : НРС – у 60,75 разів. Це вказує на те, що механізм підвищення розчинності в даних системах є комплексним і включає не лише аморфізацію, але й ефективну інкапсуляцію, запобігання агрегації частинок та покращення змочуваності завдяки гідрофільній полімерній матриці.

Список літератури:

1. Shukla S., Sivakumar M., Srinivasan K. et al. Improving Bioavailability and Solubility of Poorly Soluble Drugs – A systematic review. *Journal of Neonatal Surgery*. 2025. Vol. 14. № 32s. P. 2678-2684.
2. Challener C.A., Enhancing Solubility and Bioavailability with Nanotechnology. *Pharmaceutical Technology*. 2025. Vol. 49. № 3. P. 16-19.
3. Patel, K., Shah, S., & Patel, J. Solid dispersion technology as a formulation strategy for the fabrication of modified release dosage forms: A comprehensive review. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022. Vol. 30 No. 1. P. 165-189. DOI: 10.1007/s40199-022-00440-0.
4. Bhujbal S. V., Mitra B., Jain U. et al. Pharmaceutical amorphous solid dispersion: A review of manufacturing strategies. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2021. Vol. 11. № 8. P. 2505-2536. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.05.014.
5. Giri B. R., Kwon J., Vo A. Q. et al. Hot-melt extruded amorphous solid dispersion for solubility, stability, and bioavailability enhancement of telmisartan. *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 14. № 1. DOI: 10.3390/ph14010073.
6. Mahmoud, A. A. K., Regdon, G., Jr., & Kristó, K. Cutting-Edge Approaches in the Co-Amorphization Process. *Pharmaceutics*. 2025. Vol. 17. No 7. DOI: 10.3390/pharmaceutics17070850.
7. Shi Q., Li F., Yeh S., et al. B. Recent advances in enhancement of dissolution and supersaturation of poorly water-soluble drug in amorphous pharmaceutical solids: A review. *Aaps Pharmscitech*. 2021. Vol. 23, No. 1. DOI: 10.1208/s12249-021-02137-0.
8. Slámová M., Prausová K., Epikaridisová et al. Effect of co-milling on dissolution rate of poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021. Vol. 597. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120312.
9. Kim D., Kim Y., Tin Y. Y. et al. Recent technologies for amorphization of poorly water-soluble drugs. *Pharmaceutics*. 2021, Vol. 13. No 8. DOI: 10.3390/pharmaceutics13081318.
10. Tambe S., Jain D., Meruva S. K. et al. Recent advances in amorphous solid dispersions: preformulation, formulation strategies, technological advancements and characterization. *Pharmaceutics*. 2022. Vol. 14. No 10. DOI: 10.3390/pharmaceutics14102203.
11. Putranti W., Widiyastuti L., Ulfani F. Enhancing the dissolution rate of mefenamic acid with solid dispersion system using avicel PH-101. *Pharmaciana*. 2019. Vol. 9. No 1. P. 119-128. DOI: 10.12928/pharmaciana.v%vi%i.10809.
12. Farsiya F., Fakeha F., Lavanya A. Formulation and evaluation of glibenclamide solid dispersions using kneading method. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*. 2019. Vol. 8, No 3. P. 1047-1062. DOI: 10.20959/wjpps20193-13293.
13. Dwi U., Ilma N., Slamet I. Formation and Characterization of Mefenamic acid-Nicotinamide Cocrystal during Co-milling based on X-ray Powder Diffraction Analysis. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2016. Vol. 6. No 6. P. 75-81. DOI: 10.7324/JAPS.2016.601010.

14. Shukla A. Mefenamic Acid–HPMC AS HG Amorphous Solid Dispersions: Dissolution Enhancement Using Hot Melt Extrusion Technology. *Electronic Theses and Dissertations*. 2019.
15. AustinPx. Kinetisol – Next Generation Amorphous Dispersions. URL: <https://www.austinpx.com/kinetisol/> (дата звернення: 23.07.2025).
16. Karagianni A., Kachrimanis K., Nikolakakis I. Co-amorphous solid dispersions for solubility and absorption improvement of drugs: Composition, preparation, characterization and formulations for oral delivery. *Pharmaceutics*. 2018. Vol. 10. No 3. DOI: 10.24198/ijdp.v2i2.27123.
17. Ma X., & Williams III R. O. Characterization of amorphous solid dispersions: An update. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2019. Vol. 50. P. 113-124. DOI: 10.1016/j.jddst.2019.01.017.
18. Sakhiya D. C., Borkhataria C. H. A review on advancement of cocrystallization approach and a brief on screening, formulation and characterization of the same. *Heliyon*. 2024. Vol. 10. No 7. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e29057.
19. Mustafa H., Daud S., Sheraz S., et al. The Chemistry and Bioactivity of Mefenamic Acid Derivatives: A Review of Recent Advances. *Archiv der Pharmazie*. 2025 Vol. 358 No 5. DOI: 10.1002/ardp.70004.
20. Panchal N. K., & Sabina E. P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): A current insight into its molecular mechanism eliciting organ toxicities. *Food and Chemical Toxicology*. 2023. Vol. 172. DOI: 10.1016/j.fct.2022.113598.
21. Cristiano C., Cavanagh R. J., Crucitti V. C., et al. Multiple drug-delivery strategies to enhance the pharmacological and toxicological properties of Mefenamic acid. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2024. Vol. 175. DOI: 10.1002/ardp.70004.

Yaremenko V.V., Chorny O.O., Fedorenko V.V., Goy A.M., Gureyeva S.M., Lisovyi V.M.
ENHANCEMENT OF DISSOLUTION OF POORLY SOLUBLE ANTI-INFLAMMATORY ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS BY CO-GROUNDING WITH POLYMERIC CARRIERS

Low aqueous solubility is a key barrier to the therapeutic effectiveness of many active pharmaceutical ingredients (APIs), particularly non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The aim of this work was to improve the dissolution of mefenamic acid by creating amorphous solid dispersion systems (SDS) using a co-grinding method with various polymeric carriers. Nine compositions based on mefenamic acid with hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), hydroxypropyl cellulose (HPC), and polyvinylpyrrolidone (PVP), as well as with the addition of excipients, were prepared. The obtained SDS were investigated using spectrophotometry, differential scanning calorimetry (DSC), Fourier-transform infrared (FTIR) spectroscopy, and optical microscopy. All prepared compositions demonstrated a significant increase in solubility compared to the pure substance. The highest increase – a 71.24-fold increase in solubility – was recorded for the three-component system: «mefenamic acid : HPMC : cetylpyridinium chloride». DSC analysis confirmed the complete transition of crystalline mefenamic acid into an amorphous state in all SDS, evidenced by the disappearance of its endothermic melting peak. FTIR spectroscopy data indicated the disruption of the API's crystal lattice and the formation of new hydrogen bonds between mefenamic acid and the polymeric carriers. Microscopy showed that PVP forms homogeneous, glassy solid solutions, while cellulose derivatives create heterogeneous systems where the amorphous active substance is encapsulated within the polymeric matrix. Thus, the co-grinding method is an effective, economical, and environmentally friendly technology for enhancing the solubility of mefenamic acid. It was established that heterogeneous encapsulated systems based on cellulose derivatives provide a higher degree of solubilization compared to homogeneous solid solutions based on PVP.

Key words: mefenamic acid, co-grinding, amorphous solid dispersions, dissolution enhancement, differential scanning calorimetry, FTIR spectroscopy.

Дата надходження статті: 25.07.2025

Дата прийняття статті: 07.08.2025

Опубліковано: 27.10.2025