



DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2024.4.15055>

УДК 615.453:615.012.1:66.047

РОЗРОБКА ТА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛІМЕРНИХ ТВЕРДИХ ДИСПЕРСНИХ СИСТЕМ НІМЕСУЛІДУ, ОТРИМАНИХ МЕТОДОМ РОЗПИЛЮВАЛЬНОГО СУШІННЯ

В. Г. Костюк ¹, В. І. Бессарабов ^{1, 2}

¹ Київський національний університет технологій та дизайну

² Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії імені Л.М. Литвиненка НАН України
kostiuk.vh@knuutd.edu.ua

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
03.10.2024

Після доопрацювання / Revised:
20.11.2024

Прийнято до друку / Accepted:
26.11.2024

Ключові слова:

німесулід,
тверда дисперсна система,
розпилювальне сушіння,
покращення розчинності,
полімерний носій,
спектрофотометрія,
активний фармацевтичний інгредієнт.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи – розробка полімерних твердих дисперсних систем (ТДС) німесуліду методом розпилювального сушіння, дослідження їхніх фізико-хімічних характеристик та кінетики вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) із отриманих композитів *in vitro*.

Матеріали і методи. Тверді дисперсні системи німесуліду на основі фармацевтично прийнятного полімерного носія полівінілпіролідону (ПВП) різної молекулярної маси (ПВП К-12, ПВП К-17, ПВП К-25) отримували за допомогою розпилювальної сушарки Mini Spray Dryer B-290 (Büchi Labortechnik AG, Швейцарія). Фізико-хімічні характеристики розроблених твердих дисперсних систем досліджували за допомогою інфрачервоної спектроскопії з Фур'є перетворенням, використовуючи FTIR-спектрометр Nicolet IS50 з алмазним кристалом ATR (Thermo Fisher Scientific, США), а також методом диференційної скануючої калориметрії на приладі DSC Q2000 (TA Instruments, США). Дослідження кінетики вивільнення німесуліду зі складу ТДС виконували за методикою тесту «Розчинення» для твердих дозованих лікарських форм відповідно до вимог Державної Фармакопеї України (ДФУ) із використанням тестера для розчинення Vankel Varian VK 7000 із зовнішнім нагрівачем води VK 750D (Vankel, США).
Результати і обговорення. Встановлено, що молекулярна маса ПВП впливає як на ступінь покращення розчинності у воді німесуліду у складі твердих дисперсних систем, так і на вихід отриманих композитів. Доведено, що розчинність німесуліду у складі ТДС на основі ПВП, отриманих методом розпилювального сушіння, прямо пропорційно зростає у разі зниження молекулярної маси полімеру. Серед досліджуваних зразків найбільшим відсотковим виходом ТДС (82%) та найкращим показником підвищення розчинності німесуліду у воді (у 5,84 раза) характеризується тверда дисперсна система на основі ПВП К-12.

Результати диференціальної скануючої калориметрії підтвердили аморфізацію німесуліду у складі твердих дисперсних систем, отриманих методом розпилювального сушіння. За допомогою методу FTIR-спектроскопії доведено, що взаємодія німесуліду з полівінілпіролідом К-12 в отриманих ТДС здійснюється за рахунок утворення міжмолекулярних водневих зв'язків.

Під час досліджень кінетики вивільнення *in vitro* з використанням тесту «Розчинення» встановлено, що у всіх використовуваних буферних середовищах (рН=6,8; 7,5 та 7,8) ступінь розчинення АФІ у складі ТДС, отриманої методом розпилювального сушіння, є кращим порівняно із показниками оригінального лікарського засобу «Аулін», гранули для приготування оральної суспензії 100 мг/2г. Так, у буферному середовищі з рН = 6,8 через 30 хвилин проведення тесту ступінь розчинення німесулід у складі твердих дисперсних систем становив близько 14%, тоді як препарат порівняння «Аулін» показав лише 8% розчинення АФІ.

Висновки. Метод розпилювального сушіння є ефективним технологічним процесом для отримання твердих дисперсних систем німесулід з підвищеною розчинністю. Такий підхід відкриває нові можливості для розробки проти-запальних лікарських засобів на основі ТДС німесулід з покращеними фармакокінетичними характеристиками.

Вступ. Пероральний шлях введення лікарських засобів (ЛЗ) є одним із найпопулярніших і найбільш зручних завдяки простоті застосування, можливості самостійного прийому пацієнтом, а також широкому вибору лікарських форм, таких як таблетки, капсули, сиропи, розчини [1]. Однак часто під час розробки високоефективних пероральних лікарських форм виникають труднощі, які найбільшою мірою пов'язані із низькою розчинністю активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), що, відповідно, призводить до зниження біодоступності, необхідності використання високих доз та виникнення небажаних побічних ефектів [1; 2]. Саме тому протягом багатьох років одним із пріоритетних завдань фармацевтичної розробки є подолання труднощів, пов'язаних із низькою розчинністю та біодоступністю АФІ.

Відомо, що для підвищення розчинності АФІ у воді нині використовуються різні фізичні, хімічні методи та технологічні прийоми, наприклад, утворення комплексів з циклодекстринами та фосфоліпідами, співкристалізація, мікронізація, утворення твердих дисперсних систем (ТДС) тощо [3; 4]. У науково-літературних джерелах повідомляється, що застосування технології ТДС є однією із найцікавіших і найефективніших стратегій для підвищення розчинності великої кількості сполук, що мають низьку розчинність у воді. Тверді дисперсні системи являють собою композиційні матеріали, у яких важкорозчинний АФІ диспергований у полімерній гідрофільній матриці [5]. Частинки в ТДС мають зменшений розмір, здебільшого аморфний стан, а також більш високий ступінь пористості і змочуваності, що дозволяє значно підвищувати розчинність низькорозчинних АФІ [5; 6]. Натепер ТДС виготовляються з використанням широкого спектра фармацевтично прийнятних полімерів за різними методиками та мають комерційне застосування [6]. Оскільки ТДС в основному є двокомпонентними системами «активний фармацевтичний інгредієнт – полімер», то взаємодія між цими складниками зазвичай є визначальним фактором у стабільності та досягненні ефективності отриманих композитів. Часто використовуваними гідрофільними носіями для формування твердих дисперсних систем є полівінілпіролідон (ПВП) різної

молекулярної маси, поліетиленгліколь (ПЕГ), полівініловий спирт (ПВС), гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ) та гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ) [7]. Найпопулярнішим полімерним носієм для утворення ТДС вважається полівінілпіролідон, оскільки він нетоксичний, інертний, термостійкий, рН-стабільний, біосумісний і демонструє комплексну спорідненість як до гідрофільних, так і до гідрофобних АФІ [8]. Композиції ТДС, окрім полімерних носіїв, також можуть містити різні допоміжні речовини, такі як поверхнево-активні речовини, для додаткового посилення вивільнення та/або покращення стабільності отриманих композиційних матеріалів [7; 9].

Вибір належного методу виготовлення ТДС є важливим етапом у розробці високорозчинних і ефективних лікарських форм, що охоплює всі етапи – від лабораторних досліджень до масштабного промислового виробництва. Сушіння розпиленням і екструзія гарячого розплаву вважаються одними із найбільш відомих та масштабованих технологій виробництва аморфних ТДС [7; 10].

Нині метод сушіння розпиленням є найпопулярнішим виробничим процесом отримання ТДС, який ґрунтується на процесі випаровування розчинника. За допомогою цього методу можна отримувати сухі порошки з рідких розчинів або суспензій за один етап. Основний принцип методу розпилювального сушіння полягає в розпиленні у установці розчину або суспензії через форсунку у вигляді дрібних крапель у потік гарячого повітря або інертного газу. Швидке випаровування розчинника з крапель призводить до утворення сухих порошкоподібних частинок мікро- або наномасштабу. Ці частинки потім збираються у спеціальному збірнику установки за допомогою циклону, який відокремлює їх від газу [11; 12].

Розпилювальне сушіння є технологічно оптимізованим методом, який характеризується безперервністю процесу, високою продуктивністю та можливістю легкого масштабування, що визначає його перспективність і привабливість для застосування у фармацевтичній промисловості. Ця технологія є також економічно вигіднішою і легшою в управлінні, ніж багато інших технологій інженерії частинок

твердих дисперсних систем із покращеною розчинністю гідрофобних АФІ [11–13].

З огляду на переваги методу розпилювального сушіння доцільно використати його для отримання твердих дисперсних систем, що містять важкорозчинний активний фармацевтичний інгредієнт німесулід з метою покращення його біодоступності.

Німесулід є відомим представником нестероїдних протизапальних АФІ, який належить до класу селективних інгібіторів циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) та характеризується вираженими анальгетичними та жарознижувачими властивостями [14]. Лікарські засоби на основі німесуліду часто застосовуються для лікування артритів, захворювань опорно-рухового апарату, зубного та головного болю тощо [15]. Такий АФІ має високу проникність у ліпофільні біологічні мембрани, однак його розчинність у воді досить низька (~0,01 г/л), через що він належить до II класу за біофармацевтичною системою класифікації (БСК) [16]. Низька розчинність у воді, відповідно, зумовлює знижену біодоступність, тому, власне, в медичній практиці для підтримки концентрації німесуліду в плазмі на терапевтичному рівні необхідне введення високих доз препарату. Лікарські засоби на основі німесуліду зазвичай застосовують перорально в дозі 100 мг двічі на день, що зумовлює виникнення небажаних ефектів, таких як шлунково-кишкові розлади та висока токсичність для печінки [17].

У науково-літературних джерелах повідомляється про декілька різних способів підвищення розчинності німесуліду, зокрема шляхом утворення комплексів з β -циклодекстринами [18], розробки ліофілізованих таблеток, що розпадаються у разі перорального застосування [19], модифікації кристалічних структур німесуліду [20], розробки коаморфних систем німесулід-індометацин [21], утворення твердих дисперсних систем методом гарячої екструзії [22] та методом випаровування розчинника [23]. Однак, згідно з аналізом наукової літератури, кількість досліджень щодо створення стабільних аморфних твердих дисперсних систем німесуліду досі залишається обмеженою, що підкреслює актуальність наукових розвідок у цьому напрямі.

Мета роботи – розробка полімерних твердих дисперсних систем німесуліду методом розпилювального сушіння, дослідження їхніх фізико-хімічних характеристик та кінетики вивільнення АФІ з отриманих композитів *in vitro*.

Матеріали і методи. Матеріали. Під час проведення експериментальних досліджень використовували такі матеріали: німесулід (Mangalam Drugs and Organics Ltd., Індія); полівінілпіролідон трьох різних типів: ПВП К-12 (середня молекулярна маса 2 500 Да), ПВП К-17 (середня молекулярна маса 10 000 Да) та ПВП К-25 (середня молекулярна маса 30 000 Да) від JRS PHARMA GmbH & Co. KG (Німеччина); гранули для приготування оральної суспензії «Аулін», 100 мг/2г (Angelini Francesco, Італія); натрію гідроксид дрібногранульований (Merck, Німеччина); калію дигідрофосфат (Merck, Німеччина), вода очищена 3 класу.

Отримання полімерних твердих дисперсних систем німесуліду методом розпилювального сушіння. На аналітичних вагах AS 60/220 R2 (Radwag, Польща) відважували необхідну кількість німесуліду (0,5 г) та полімерного носія полівінілпіролідону різної молекулярної маси (9,5 г), потім їх послідовно засипали у три різні колби. До цих фізичних сумішей додавали по 200,0 мл води, отриманої за допомогою лабораторної установки водопідготовки RO-4 (Werner, Німеччина), та ретельно перемішували. Після гомогенізації отримані суспензії по черзі сушили на розпилювальній сушарці Mini Spray Dryer B-290 (Büchi Labortechnik AG, Швейцарія). Параметри процесу сушіння були такими: температура на вході установки становила 150°C, на виході – 82°C, швидкість подачі потоку повітря – 33 м³/год, швидкість подачі розчину – 8 мл/хв. Отримані порошкоподібні тверді дисперсні системи німесуліду зберігали в ексікаторі.

Оцінка впливу молекулярної маси ПВП на вихід твердих дисперсних систем німесуліду та ступінь підвищення розчинності АФІ у воді у складі отриманих композитів. Розрахунки відсоткового виходу твердих дисперсних систем німесуліду, отриманих методом розпилювального сушіння, здійснювали відповідно до формули 1:

$$\text{Вихід}(\%) = \frac{m_{\text{(ТДС)}}}{m_{\text{(фізичної суміші)}}} \cdot 100\% \quad (1)$$

Кількісний вміст німесуліду у складі ТДС визначали спектрофотометричним методом за валідованою методикою на спектрофотометрі OPTIZEN POP (Mecasys, Південна Корея) та порівнювали із розчинністю чистого німесуліду у воді, яка становить 0,01 г/л. Спектрофотометричний метод кількісного визначення вмісту німесуліду у твердих дисперсних системах базується на якісній реакції німесуліду з 0,1 М розчином гідроксиду натрію, у результаті чого утворюється сполука жовтого кольору, абсорбційний максимум якої спостерігається за довжини хвилі 400 нм [24].

Коефіцієнт підвищення розчинності (К) німесуліду у складі ТДС у воді розраховували за формулою 2:

$$K = \frac{\text{Розчинність німесуліду у складі ТДС у воді, г / л}}{\text{Розчинність німесуліду у воді, г / л}} \quad (2)$$

На основі аналізу показників відсоткового виходу ТДС та коефіцієнта підвищення розчинності німесуліду у складі ТДС був вибраний зразок із найкращими характеристиками для подальшого вивчення його фізико-хімічних характеристик та кінетичних показників розчинення АФІ *in vitro* порівняно з оригінальним препаратом.

Інфрачервона спектроскопія з Фур'є перетворенням (FTIR). Цей метод було використано для встановлення потенційних молекулярних взаємодій між АФІ і полімерним носієм, що виникають у процесі утворення твердої дисперсної системи. FTIR-спектри досліджуваних зразків були отримані з використанням FTIR-спектрометра Nicolet IS50 з алмазним кристалом ATR (Thermo Fisher Scientific, США) у діапазоні хвильових чисел 4 000–400 см⁻¹.

Для кожного зразка було виконано 32 сканування зі спектральною роздільною здатністю 2 см^{-1} . З метою підвищення точності аналізу спектри трьох повторних вимірювань були усереднені.

Диференціальна скануюча калориметрія (ДСК). Термічні характеристики німесулід, полімерного носія та отриманих твердих дисперсних систем вивчали методом диференціальної скануючої калориметрії за допомогою приладу DSC Q2000 (TA Instruments, США). Зразки масою орієнтовно 5 мг поміщали в герметичні алюмінієві тиглі та піддавали програмованому нагріванню від 20 до 250°C зі швидкістю $10^\circ\text{C}/\text{хв}$ в інертній атмосфері сухого азоту. Порожній тигель був використаний як референс-зразок. Отримані термограми обробляли за допомогою програмного забезпечення TA Universal Analysis.

Дослідження кінетичних профілів вивільнення німесулід у ТДС in vitro. Дослідження кінетики вивільнення німесулід з складу ТДС здійснювали відповідно до методики з проведення тесту «Розчинення» для твердих дозованих форм за статтею 2.9.3 Державної Фармакопеї України (ДФУ) із використанням приладу 2 (прилад з лопаттю) [25]. Дослідження виконували за допомогою обладнання Vankel Varian VK 7000 із зовнішнім нагрівачем води VK 750D (Vankel, США).

Тверді дисперсні системи німесулід та препарат порівняння «Аулін», гранули для приготування оральної суспензії, $100 \text{ мг}/2\text{г}$ розчиняли у буферних середовищах з рН 6,8; 7,5 та 7,8. Оскільки німесулід є слабкою кислотою, то буферні середовища з низькими значеннями рН 1,2 та 4,5 не були придатними для вивчення профілів розчинення. Об'єм середовища розчинення становив 900 мл. Температуру середовища розчинення витримували при $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Швидкість обертання перемішуючого елемента (лопаті) становила 50 об/хв. Відбір проб проводили у зазначений час (через 5, 10, 15, 30, 45, 60 та 90 хв після початку випробування) з ділянки посередині між поверхнею середовища розчинення і верхньою частиною лопаті, що обертається, на відстані не ближче 1 см від стінки посудини. Відібрану аликвоту для аналізу (5 мл) компенсували рівним об'ємом свіжого середовища розчинення, підігрітого до температури $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Усі вимірювання проводили в трьох повторях.

Кількість німесулід, що вивільнилася зі складу досліджуваних зразків, у середовище розчинення характеризували величиною Q (ступінь розчинення), яка є кількістю діючої речовини, розчиненої за зазначений час, у відсотках від номінального вмісту, та розраховується за формулою 3:

$$Q(\%) = \frac{\text{Концентрація німесулід у зазначений час, г/л}}{\text{Номінальний вміст німесулід, г/л}} \cdot 100\% \quad (3)$$

Статистичний аналіз даних. Результати були виражені як середнє $\pm$ стандартне відхилення, оцінене у трьох незалежних повторях. Дані були проаналізовані на статистичну значущість за допомогою одностороннього дисперсійного аналізу з пост-факторним тестом Tukey HSD. Достовірними вважали значення $p \leq 0,05$.

Результати й обговорення. Оцінка впливу композиційного складу на вихід ТДС та розчинність німесулід у складі композитів, отриманих методом розпилювального сушіння. Розроблено тверді дисперсні системи німесулід методом розпилювального сушіння на основі фармацевтично прийнятного полімерного носія полівінілпіролідону різної молекулярної маси та здійснено порівняльну оцінку впливу різновиду полімеру на вихід ТДС та ступінь підвищення розчинності АФІ у воді у складі розроблених композитів. Результати дослідження представлено у таблиці 1.

Встановлено, що молекулярна маса ПВП впливає як на ступінь покращення розчинності у воді німесулід у складі твердих дисперсних систем, так і на вихід отриманих композитів. Доведено, що розчинність німесулід у складі ТДС, отриманих методом розпилювального сушіння, прямо пропорційна зменшенню молекулярної маси полівінілпіролідону. Максимальне значення підвищення розчинності німесулід спостерігається у системі з ПВП К-12 – у 5,84 раза. Незважаючи на незначні відмінності у показниках відсоткового виходу всіх трьох ТДС, саме система з ПВП К-12 має найкращі загальні характеристики. Зважаючи на це, таку тверду дисперсну систему було вибрано для подальших досліджень.

Результати FTIR-спектроскопії. Тверду дисперсну систему німесулід з ПВП К-12, отриману методом розпилювального сушіння, а також її окремі компоненти аналізували за допомогою методу інфрачервоної спектроскопії з Фур'є перетворенням. На рисунку 1 представлено FTIR-спектри німесулід, полівінілпіролідону К-12 та твердої дисперсної системи АФІ з полімером.

Згідно з графічними даними (рис. 1а), FTIR-спектр чистого німесулід містить характерні для такого АФІ максимуми поглинання. Перший пік спостерігається при 3285 см^{-1} , який вказує на присутність у сполучі груп $-\text{N}-\text{H}$. У діапазоні частот $3100-3000 \text{ см}^{-1}$ спостерігаються смуги поглинання валентних зв'язків ароматичних груп $-\text{C}-\text{H}$, з максимумами при 3086 та 3010 см^{-1} . У діапазоні хвильових

Таблиця 1

Результати розрахунків ступеня підвищення розчинності німесулід у складі ТДС та кінцевого виходу композитів, отриманих методом розпилювального сушіння

№ з/п	Склад ТДС	Коефіцієнт підвищення розчинності німесулід у воді, раз	Кінцевий вихід отриманих ТДС, %
1	Німесулід : ПВП К-12 (5%:95%)	$5,84 \pm 0,04$	$82,0 \pm 0,3$
2	Німесулід : ПВП К-17 (5%:95%)	$4,76 \pm 0,02$	$80,0 \pm 0,5$
3	Німесулід : ПВП К-25 (5%:95%)	$3,77 \pm 0,03$	$74,0 \pm 0,3$

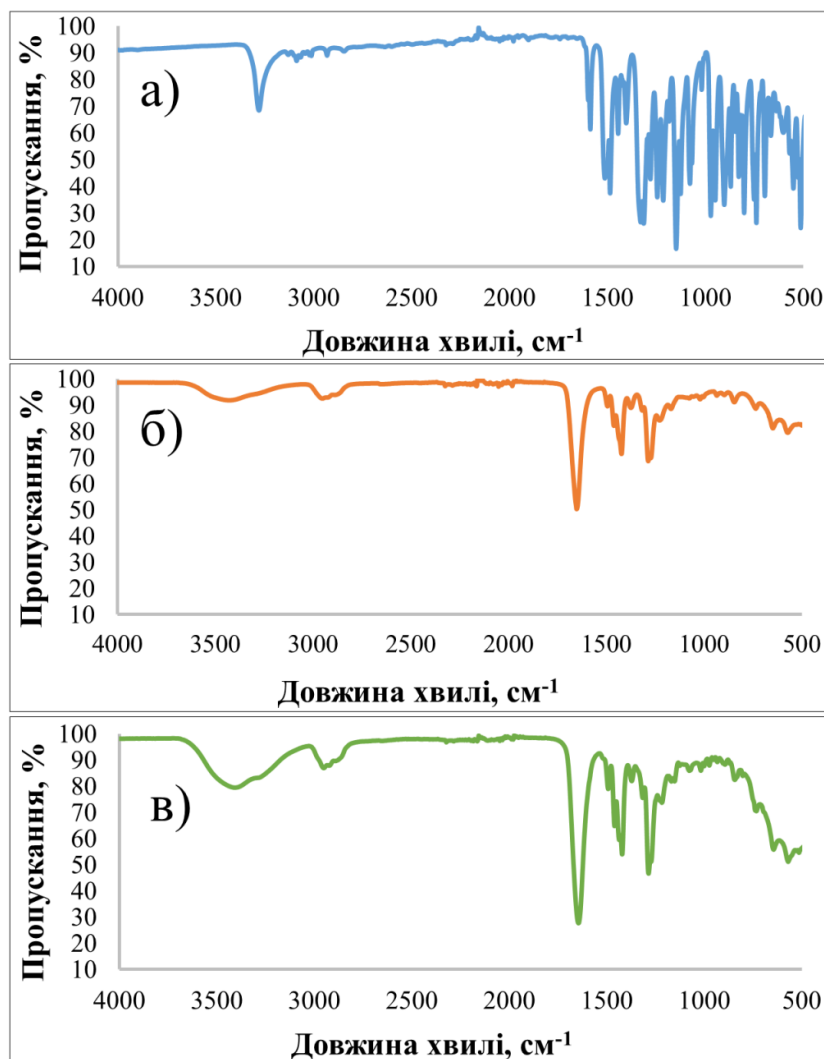


Рис. 1. FTIR-спектри німесуліді (а), полівінілпіролідону К-12 (б) та твердої дисперсної системи, отриманої методом розпилювального сушіння (в)

чисел 3000–2750 cm^{-1} наявні характерні максимуми поглинання при 2931 та 2846 cm^{-1} , що вказує на наявність аліфатичних груп –C–H. Максимум на частоті 1589 cm^{-1} вказує на зв'язки груп –C=C. Смоги поглинання в інтервалі 1560–1350 cm^{-1} з максимумом поглинання при 1521 cm^{-1} підтверджують наявність функціональної нітрогрупи –NO₂. При 1153 cm^{-1} спостерігається пік поглинання –S=O. Крім того, помітна характерна смуга коливання зв'язку –S–N у сульфаніламідній групі з максимумом при 952 cm^{-1} . Ці спостереження корелюють із даними у науково-літературних джерелах, у яких також повідомляється про подібні висновки [26].

У FTIR-спектрі ПВП К-12 (рис. 16) наявна широка смуга у діапазоні хвильових чисел 3500–3000 cm^{-1} , що підтверджує наявність груп –O–H. Максимуми поглинання при 2954 cm^{-1} для ПВП К-12 підтверджують зв'язки аліфатичних груп –C–H, а смуга поглинання груп –C=O відповідає максимуму на частоті 1651 cm^{-1} . На деформаційні коливання зв'язків груп –C–H вказують максимуми при 1439

та 1374 cm^{-1} . Наявність груп –C–N у піролідоновому кільці відображені смугами середньої інтенсивності з максимумами при 1285 cm^{-1} та 1018 cm^{-1} [27].

Аналізуючи FTIR-спектр зразка ТДС німесуліді, отриманої методом розпилювального сушіння (рис. 1в), можна спостерігати, що характерні для окремих компонентів системи максимуми поглинання зазнають невеликого зсуву в бік більших довжин хвиль, мають змінену форму та інтенсивність. Також у FTIR-спектрі ТДС німесуліді можемо відзначити збільшення площі смуги валентних коливань груп –O–H у діапазоні хвильових чисел 3500–3000 cm^{-1} , що вказує на зміну кількості водневих зв'язків. Ймовірно, що взаємодія між полімером та АФІ відбувається за рахунок утворення міжмолекулярних водневих зв'язків між –N–H групою німесуліді та –O–H або/та –C=O групами у піролідоновому фрагменті ПВП.

Результати диференціальної скануючої калориметрії. Термограми ДСК німесуліді, ПВП К-12 та твердої дисперсної системи представлено на рисунку 2.

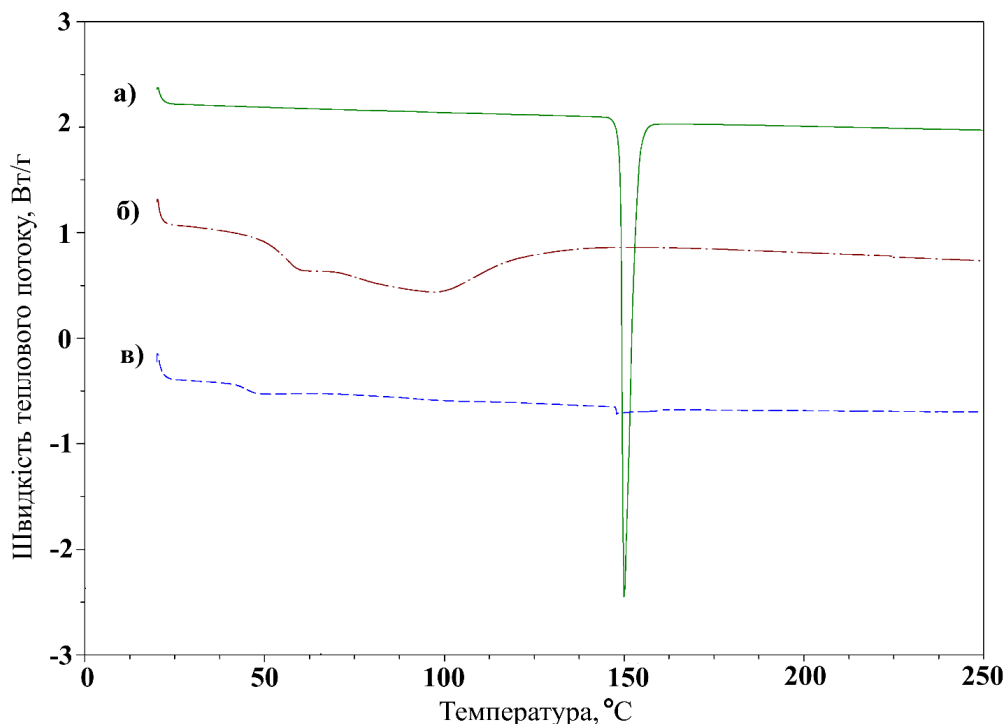


Рис. 2. ДСК-термограми німесуліді (а), ПВП К-12 (б) та ТДС німесуліді, отриманої методом розпилювального сушіння (в)

На термограмі ДСК німесуліді (рис. 2а) спостерігається гострий ендотермічний пік при 150°C, що відповідає температурі плавлення досліджуваної речовини у кристалічній формі [28]. Крива ДСК-термограми ПВП К-12 (рис. 2б) має характерну широку ендотерму, що відповідає процесу дегідратації гігроскопічного полімеру і вказує на його аморфну природу, про що також є інформація у науково-літературних джерелах [29]. Аналізуючи ДСК-термограму ТДС німесуліді (рис. 2в), можна відзначити відсутність гострого ендотермічного піку АФІ. Це, ймовірно, свідчить про включення німесуліді в полімерну матрицю полівінілпіролідону К-12 та перехід з кристалічного стану в аморфний під час формування твердої дисперсної системи [28]. До того ж у діапазоні досліджуваних температур не спостерігається інших ендотермічних піків, які не характерні для компонентів твердої дисперсної системи, що, певною мірою, також вказує на стабільність отриманого композиційного матеріалу.

Результати проведення тесту «Розчинення» *in vitro*. Результати дослідження кінетичних профілів розчинення німесуліді у складі твердих дисперсних систем та препаратів порівняння «Аулін», гранули для приготування оральної суспензії 100мг/2г у буферних середовищах з рН 6,8; 7,5 та 7,8 представлено на рисунку 3.

Графічні дані свідчать, що під час проведення тесту «Розчинення» у буферному середовищі з рН=6,8 (рис. 3а) починаючи із 10 хвилини експерименту спостерігається кращий кінетичний профіль розчинення німесуліді у складі ТДС порівняно

з оригінальним препаратом. У складі ТДС ступінь розчинення німесуліді на 10 хв становив близько 11%, тоді як препарат порівняння показав лише 8% розчинення АФІ. На 30 хв проведення тесту ступінь вивільнення німесуліді із ТДС зріс до 14%, а показники ЛЗ «Ауліну» залишилися на тому ж рівні. Наприкінці проведення дослідження ступінь розчинення німесуліді, який вивільнився з полімерної ТДС, становив 15%, а «Ауліну» – 11%.

Встановлено, що кінетичний профіль вивільнення німесуліді з полімерної ТДС у буферному середовищі з рН=7,5 (рис. 3б) теж є кращим порівняно з оригінальним препаратом. Так, на 20 хв проведення тесту розчинення ступінь розчинення німесуліді у складі ТДС становив 65%, а оригінального препарату «Аулін» – 51%.

За результатами проведення тесту «Розчинення» у буферному середовищі рН=7,8 (рис. 3в) встановлено, що показники ступеня розчинення німесуліді з ТДС також кращі, ніж у «Ауліну». Із початку проведення тесту і до закінчення ступінь розчинення німесуліді у складі ТДС збільшився із 62% (5 хв) до 85% (90 хв). Тоді як кінетичний профіль вивільнення німесуліді з оригінального засобу «Аулін» у буферному середовищі з рН=7,8 впродовж усього часу проведення дослідження зріс із 52% (5 хв) до 81% (90 хв).

Отже, введення німесуліді у тверду дисперсну систему на основі фармацевтично прийнятного полімерного носія ПВП К-12 методом розпилювального сушіння призводить до покращення ступеня розчинення АФІ у всіх досліджуваних буферних середовищах порівняно з оригінальним лікарським засобом.

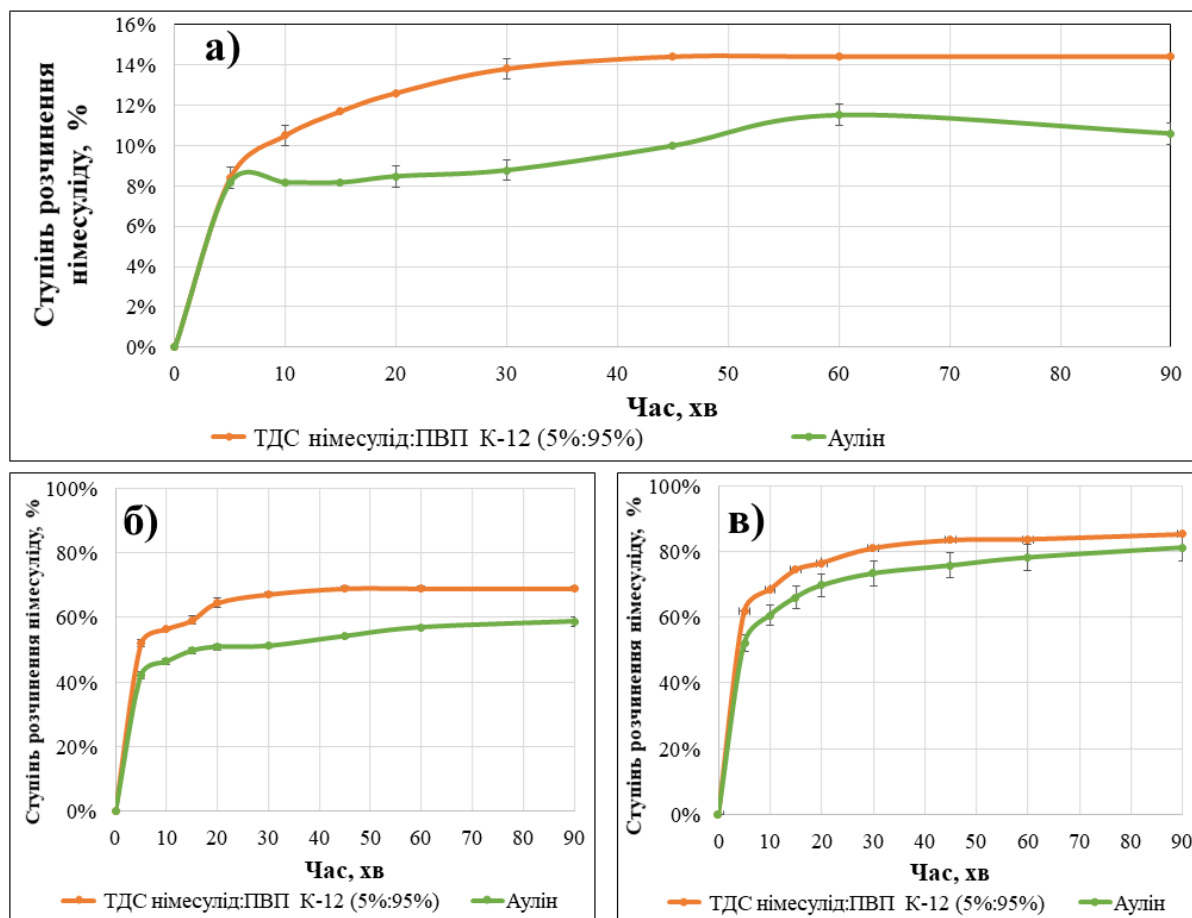


Рис. 3. Кінетичні профілі розчинення німесуліду у складі ТДС, отриманої методом розпилювального сушіння, та оригінального ЛЗ «Аулін» у буферних середовищах з рН 6,8 (а), 7,5 (б) та 7,8 (в)

Висновки. З метою покращення розчинності нестероїдного протизапального АФІ німесуліду зроблено тверді дисперсні системи з використанням методу розпилювального сушіння на основі фармацевтично прийнятного полімерного носія полівінілпіролідону різної молекулярної маси. Встановлено, що молекулярна маса ПВП впливає як на ступінь покращення розчинності німесуліду у воді, так і на вихід твердих дисперсних систем. Дослідження показали, що розчинність німесуліду у воді у складі ТДС, отриманих методом розпилювального сушіння, зростає пропорційно до зниження молекулярної маси полівінілпіролідону. Серед досліджуваних зразків найбільший відсотковий вихід ТДС (82%) та найкращий показник підвищення розчинності німесуліду у воді (у 5,84 раза) спостерігається у складі твердої дисперсної системи на основі ПВП К-12.

Результати диференціальної скануючої калориметрії підтвердили аморфізацію німесуліду у складі твердих дисперсних систем, отриманих методом розпилювального сушіння. З використанням методу FTIR-спектроскопії доведено, що взаємодія німесуліду з полівінілпіролідом К-12 у складі твердих дисперсних систем виникає в результаті утворення міжмолекулярних водневих зв'язків.

За результатами дослідження кінетики вивільнення німесуліду із ТДС з використанням тесту «Розчинення» встановлено, що введення німесуліду у тверду дисперсну систему на основі фармацевтично прийнятного полімерного носія ПВП К-12 методом розпилювального сушіння призводить до покращення ступеня розчинення АФІ у всіх досліджуваних буферних середовищах порівняно з оригінальним лікарським засобом. Так, ступінь розчинення німесуліду у складі ТДС у буферному середовищі з рН = 6,8 на 30 хв проведення тесту становив близько 14%, тоді як препарат порівняння «Аулін» показав лише 8% розчинення АФІ.

Отже, метод розпилювального сушіння є ефективним для отримання твердих дисперсних систем німесуліду з підвищеною розчинністю. Результати проведеного дослідження доводять перспективу використання запропонованого підходу для створення протизапальних фармацевтичних композицій на основі ТДС німесуліду з покращеними фармакокінетичними характеристиками.

Дані щодо конфлікту інтересів. Конфлікт інтересів відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

DEVELOPMENT AND CHARACTERIZATION OF POLYMERIC SOLID DISPERSED SYSTEMS OF NIMESULIDE OBTAINED BY SPRAY DRYING

V. G. Kostiuk¹, V. I. Bessarabov^{1,2}

¹ Kyiv National University of Technologies and Design

² L. M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine

The aim of the work – development of polymeric solid dispersed systems (SDS) of nimesulide by spray drying, study of their physicochemical characteristics and kinetics of release of the active pharmaceutical ingredient (API) from the obtained composites *in vitro*.

Materials and Methods. Solid dispersed systems of nimesulide based on pharmaceutically acceptable polymeric carrier polyvinylpyrrolidone (PVP) of different molecular weights (PVP K-12, PVP K-17, PVP K-25) were obtained using a Mini Spray Dryer B-290 (Büchi Labortechnik AG, Switzerland). The physicochemical characteristics of the developed solid dispersed systems were studied by Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy using a Nicolet IS50 FTIR spectrometer with an ATR diamond crystal (Thermo Fisher Scientific, USA), as well as by differential scanning calorimetry using a DSC Q2000 device (TA Instruments, USA). The release kinetics of nimesulide from SDS was studied according to the dissolution test method for solid dosage forms in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine using a Vankel Varian VK 7000 dissolution tester with an external water heater VK 750D (Vankel, USA).

Results and Discussion. It has been established that the molecular weight of PVP affects both the degree of improvement of the water solubility of nimesulide in solid dispersed systems and the yield of the resulting composites. It was proved that the solubility of nimesulide in SDS based on PVP obtained by spray drying increases directly proportionally with a decrease in the molecular weight of the polymer. Among the studied samples, the solid dispersed system based on PVP K-12 is characterized by the highest percentage yield of SDS (82%) and the best indicator of increasing the solubility of nimesulide in water (5.84 times).

The results of differential scanning calorimetry confirmed the amorphization of nimesulide in the composition of solid dispersed systems obtained by spray drying. Using FTIR spectroscopy, it was proved that the interaction of nimesulide with polyvinylpyrrolidone K-12 in the obtained SDS is carried out through the formation of intermolecular hydrogen bonds.

In vitro release kinetics studies using the "Dissolution" test showed that in all buffer media used (pH=6.8, 7.5 and 7.8) the degree of dissolution of the API in the composition of the spray-dried SDS is better compared to the original drug product "Aulin", granules for oral suspension 100 mg/2g. Thus, in a buffered medium with pH=6.8, after 30 minutes of the test, the degree of dissolution of nimesulide in solid dispersed systems was about 14%, while the comparison drug "Aulin" showed only 8% dissolution of the API.

Conclusions. The spray drying method is an effective technological process for obtaining solid dispersed systems of nimesulide with increased solubility. This approach opens up new opportunities for the development of anti-inflammatory drugs based on nimesulide SDS with improved pharmacokinetic characteristics.

Key words: nimesulide, solid dispersed system, spray drying, solubility improvement, polymer carrier, spectrophotometry, active pharmaceutical ingredient.

Перелік бібліографічних посилань

1. Bashir S., Fitaihi R., Abdelhakim H.E. Advances in formulation and manufacturing strategies for the delivery of therapeutic proteins and peptides in orally disintegrating dosage forms. *Eur J Pharm Sci.* 2023. Vol. 182. P. 106374.
2. Boyd B.J., Bergström C.A.S., Vinarov Z., et al. Successful oral delivery of poorly water-soluble drugs both depends on the intraluminal behavior of drugs and of appropriate advanced drug delivery systems. *Eur J Pharm Sci.* 2019. Vol. 137. P. 104967.
3. Patel B.B., Patel J.K., Chakraborty S., Shukla D. Revealing facts behind spray dried solid dispersion technology used for solubility enhancement. *Saudi Pharm J.* 2015. Vol. 23(4). P. 352–365.
4. Paudwal G., Rawat N., Gupta R., Baldi A., Singh G., Gupta P.N. Recent Advances in Solid Dispersion Technology for Efficient Delivery of Poorly Water-Soluble Drugs. *Curr Pharm Des.* 2019. Vol. 25(13). P. 1524–1535.
5. Tekade A.R., Yadav J.N. A Review on Solid Dispersion and Carriers Used Therein for Solubility Enhancement of Poorly Water Soluble Drugs. *Adv Pharm Bull.* 2020. Vol. 10(3). P. 359–369.
6. Tran P., Pyo Y.C., Kim D.H., Lee S. E., Kim J.K., Park J.S. Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs. *Pharmaceutics.* 2019. Vol. 11(3). P. 132.
7. 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. Vol. 21(8). P. 309.
8. Franco P., De Marco I. The Use of Poly (N-vinyl pyrrolidone) in the Delivery of Drugs: A Review. *Polymers (Basel).* 2020. Vol. 12(5). P. 1114.
9. Лісовий В.М., Лижнюк В.В., Костюк В.Г., Пашченко І.О., Смішко Р.О., Гой А.М., ... & Бессарабов В.І. Технології отримання високорозчинних полімерних композиційних матеріалів з активними фармацевтичними інгредієнтами. *Технології та інжиніринг.* 2023. № 3(14). С. 26–35.

10. Zhang J., Guo M., Luo M., Cai T. Advances in the development of amorphous solid dispersions: The role of polymeric carriers. *Asian J Pharm Sci.* 2023. Vol. 18(4). P. 100834.
11. Vehring R. Pharmaceutical particle engineering via spray drying. *Pharm Res.* 2008. Vol. 25(5). P. 999–1022.
12. Singh A., Van den Mooter G. Spray drying formulation of amorphous solid dispersions. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016. Vol. 100. P. 27–50.
13. Paudel A., Worku Z.A., Meeus J., Guns S., Van den Mooter G. Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: formulation and process considerations. *Int J Pharm.* 2013. Vol. 453(1). P. 253–284.
14. Rainsford K.D. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology.* 2006. Vol. 14(3–4). P. 120–137.
15. Singla A.K., Chawla M., Singh A. Nimesulide: some pharmaceutical and pharmacological aspects – an update. *J Pharm Pharmacol.* 2000. Vol. 52(5). P. 467–486.
16. Dallegri F., Ottonello L. Are there any differences among non-steroidal anti-inflammatory drugs? Focus on nimesulide. *Clin Drug Investig.* 2007. Vol. 27 Suppl 1. P. 15–22.
17. Catarro M., Serrano J.L., Ramos S.S., Silvestre S., Almeida P. Nimesulide analogues: From anti-inflammatory to antitumor agents. *Bioorg Chem.* 2019. Vol. 88. P. 102966.
18. Chowdary K.P., Nalluri B.N. Nimesulide and beta-cyclodextrin inclusion complexes: physicochemical characterization and dissolution rate studies. *Drug Dev Ind Pharm.* 2000. Vol. 26(11). P. 1217–1220.
19. Shoukri R.A., Ahmed I.S., Shamma R.N. In vitro and in vivo evaluation of nimesulide lyophilized orally disintegrating tablets. *Eur J Pharm Biopharm.* 2009. Vol. 73(1). P. 162–171.
20. Di Martino P., Censi R., Barthélémy C., et al. Characterization and compaction behaviour of nimesulide crystal forms. *Int J Pharm.* 2007. Vol. 342(1–2). P. 137–144.
21. Wang M., Liu S., Jia L., Zhang J., Du S., Gong J. Exploring the physical stability of three nimesulide-indomethacin co-amorphous systems from the perspective of molecular aggregates. *Eur J Pharm Sci.* 2020. Vol. 147. P. 105294.
22. Zhao Y.M. Preparation of nimesulide solid dispersion by hot melt extrusion technology. *Chinese Pharmaceutical Journal.* 2013. P. 185–190.
23. Ranendra S., Sajeev C., Priya K., Sreekanth G. Solubility enhancement of nimesulide and ibuprofen by solid dispersion technique. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2002. Vol. 64. P. 529–534.
24. Костюк В.Г., Бессарабов В.І. Валідація спектрофотометричної методики визначення кількісного вмісту німесулід у твердих дисперсних системах, одержаних методом відцентрового формування волокон. *Фармацевтичний журнал.* 2024. № 4. С. 39–51.
25. Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм. 2.9.3. *Державна Фармакопея України.* 2-ге вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2015. Т. 1. С. 399–409.
26. Georgescu M., Meltzer V., Stănculescu I., Pincu E. Thermal Behavior of the Nimesulide-Salicylic Acid Eutectic Mixtures Prepared by Mechanochemistry and Recrystallization. *Materials (Basel).* 2021. Vol. 14(24). P. 7715.
27. Koczur K.M., Mourdikoudis S., Polavarapu L., Skrabalak S.E. Polyvinylpyrrolidone (PVP) in nanoparticle synthesis. *Dalton Trans.* 2015. Vol. 44(41). P. 17883–17905.
28. Abdelkader H., Abdallah O.Y., Salem H.S. Comparison of the effect of tromethamine and polyvinylpyrrolidone on dissolution properties and analgesic effect of nimesulide. *AAPS PharmSciTech.* 2007. Vol. 8(3). P. E65.
29. Gradišar Centa U., Mihelčič M., Bobnar V., Remškar M., Slemenik Perše L. The effect of PVP on thermal, mechanical, and dielectric properties in PVDF-HFP/PVP thin film. *Coatings.* 2022. Vol. 2(9). P. 1241.

References

1. Bashir S, Fitaihi R, Abdelhakim HE. Advances in formulation and manufacturing strategies for the delivery of therapeutic proteins and peptides in orally disintegrating dosage forms. *Eur J Pharm Sci.* 2023;182:106374. DOI: 10.1016/j.ejps.2023.106374
2. Boyd BJ, Bergström CAS, Vinarov Z, et al. Successful oral delivery of poorly water-soluble drugs both depends on the intraluminal behavior of drugs and of appropriate advanced drug delivery systems. *Eur J Pharm Sci.* 2019;137:104967. DOI: 10.1016/j.ejps.2019.104967
3. Patel BB, Patel JK, Chakraborty S, Shukla D. Revealing facts behind spray dried solid dispersion technology used for solubility enhancement. *Saudi Pharm J.* 2015;23(4):352-65. DOI: 10.1016/j.jsps.2013.12.013
4. Paudwal G, Rawat N, Gupta R, Baldi A, Singh G, Gupta PN. Recent Advances in Solid Dispersion Technology for Efficient Delivery of Poorly Water-Soluble Drugs. *Curr Pharm Des.* 2019;25(13):1524-35. DOI: 10.2174/1381612825666190618121553
5. Tekade AR, Yadav JN. A Review on Solid Dispersion and Carriers Used Therein for Solubility Enhancement of Poorly Water Soluble Drugs. *Adv Pharm Bull.* 2020;10(3):359-69. DOI: 10.34172/apb.2020.044
6. Tran P, Pyo YC, Kim DH, Lee SE, Kim JK, Park JS. Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs. *Pharmaceutics.* 2019;11(3):132. DOI: 10.3390/pharmaceutics11030132
7. Nair AR, Lakshman YD, Anand VSK, Sree KSN, Bhat K, Dengale SJ. Overview of Extensively Employed Polymeric Carriers in Solid Dispersion Technology. *AAPS PharmSciTech.* 2020;21(8):309. DOI: 10.1208/s12249-020-01849-z
8. Franco P, De Marco I. The Use of Poly(N-vinyl pyrrolidone) in the Delivery of Drugs: A Review. *Polymers (Basel).* 2020;12(5):1114. DOI: 10.3390/polym12051114
9. Lisovyi VM, Lyzhniuk VV, Kostyuk VG, Pashchenko IO, Smishko RO, Goy AM, Povshedna IO, Ishchenko OV, Yaremenko VV, Bessarabov VI. Technologies for the obtaining highly soluble polymer composite materials with active pharmaceutical ingredients. *Technologies and Engineering.* 2023;3(14):26-35. DOI: 10.30857/2786-5371.2023.3.3
10. Zhang J, Guo M, Luo M, Cai T. Advances in the development of amorphous solid dispersions: The role of polymeric carriers. *Asian J Pharm Sci.* 2023;18(4):100834. DOI: 10.1016/j.ajps.2023.100834
11. Vehring R. Pharmaceutical particle engineering via spray drying. *Pharm Res.* 2008;25(5):999-1022. DOI: 10.1007/s11095-007-9475-1
12. Singh A, Van den Mooter G. Spray drying formulation of amorphous solid dispersions. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016;100:27-50. DOI: 10.1016/j.addr.2015.12.010

13. Paudel A, Worku ZA, Meeus J, Guns S, Van den Mooter G. Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: formulation and process considerations. *Int J Pharm*. 2013;453(1):253-84. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.07.015
14. Rainsford KD. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology*. 2006;14(3-4):120-137. DOI: 10.1007/s10787-006-1505-9
15. Singla AK, Chawla M, Singh A. Nimesulide: some pharmaceutical and pharmacological aspects--an update. *J Pharm Pharmacol*. 2000;52(5):467-86. DOI: 10.1211/0022357001774255
16. Dallegri F, Ottonello L. Are there any differences among non-steroidal anti-inflammatory drugs? Focus on nimesulide. *Clin Drug Investig*. 2007;27 Suppl 1:15-22. DOI: 10.2165/00044011-200727001-00004
17. Catarro M, Serrano JL, Ramos SS, Silvestre S, Almeida P. Nimesulide analogues: From anti-inflammatory to antitumor agents. *Bioorg Chem*. 2019;88:102966. DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.102966
18. Chowdary KP, Nalluri BN. Nimesulide and beta-cyclodextrin inclusion complexes: physicochemical characterization and dissolution rate studies. *Drug Dev Ind Pharm*. 2000;26(11):1217-20. DOI: 10.1081/ddc-100100995
19. Shoukri RA, Ahmed IS, Shamma RN. In vitro and in vivo evaluation of nimesulide lyophilized orally disintegrating tablets. *Eur J Pharm Biopharm*. 2009;73(1):162-71. DOI: 10.1016/j.ejpb.2009.04.005
20. Di Martino P, Censi R, Barthélémy C, et al. Characterization and compaction behaviour of nimesulide crystal forms. *Int J Pharm*. 2007;342(1-2):137-44. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.05.009
21. Wang M, Liu S, Jia L, Zhang J, Du S, Gong J. Exploring the physical stability of three nimesulide-indomethacin co-amorphous systems from the perspective of molecular aggregates. *Eur J Pharm Sci*. 2020;147:105294. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105294
22. Zhao YM. Preparation of nimesulide solid dispersion by hot melt extrusion technology. *Chinese Pharmaceutical Journal*. 2013;185-90. DOI: 10.11669/cpj.2013.03.007
23. Ranendra S, Sajeev C, Priya K, Sreekhara C, Shashikanth G. Solubility enhancement of nimesulide and ibuprofen by solid dispersion technique. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2002;64:529-34.
24. Kostiuk VG, Bessarabov VI. Validation of the spectrophotometric method for the quantitative determination of nimesulide in solid dispersions systems obtained by centrifugal fiber formation. *Farmatsevtichnyi Zhurnal*. 2024;4:39-51. DOI: 10.32352/0367-3057.4.24.04
25. Dissolution test for solid dosage forms. 2.9.3. State Pharmacopoeia of Ukraine. 2nd edition. Kharkiv: State Enterprise «Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for the Quality of Medicinal Products», 2015;1:399-409. Ukrainian.
26. Georgescu M, Meltzer V, Stănculescu I, Pincu E. Thermal Behavior of the Nimesulide-Salicylic Acid Eutectic Mixtures Prepared by Mechanochemistry and Recrystallization. *Materials (Basel)*. 2021;14(24):7715. DOI: 10.3390/ma14247715
27. Koczur KM, Mourdikoudis S, Polavarapu L, Skrabalak SE. Polyvinylpyrrolidone (PVP) in nanoparticle synthesis. *Dalton Trans*. 2015;44(41):17883-905. DOI: 10.1039/c5dt02964c
28. Abdelkader H, Abdallah OY, Salem HS. Comparison of the effect of tromethamine and polyvinylpyrrolidone on dissolution properties and analgesic effect of nimesulide. *AAPS PharmSciTech*. 2007;8(3):E65. DOI: 10.1208/pt0803065
29. Gradišar Centa U, Mihelič M, Bobnar V, Remškar M, Slemenik Perše L. The effect of PVP on thermal, mechanical, and dielectric properties in PVDF-HFP/PVP thin film. *Coatings*. 2022;12(9):1241. DOI: 10.3390/coatings12091241

Відомості про авторів

Костиук В. Г. – аспірант кафедри промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, Україна. E-mail: kostiuk.vh@knu.edu.ua, ORCID: 0000-0001-5454-4247.

Бессарабов В. І. – доктор технічних наук, професор, професор кафедри промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну; Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії імені Л.М. Литвиненка НАН України, Київ, Україна. E-mail: v.bessarabov@kyivpharma.eu, ORCID: 0000-0003-0637-1729.

Information about the authors

Kostiuk V. G. – Postgraduate of Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Kyiv, Ukraine. E-mail: kostiuk.vh@knu.edu.ua, ORCID: 0000-0001-5454-4247.

Bessarabov V. I. – DSc (Technical Sciences), Professor, Professor of Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design; L. M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine. E-mail: v.bessarabov@kyivpharma.eu, ORCID: 0000-0003-0637-1729.