

УДК 615.2

ИЗУЧЕНИЕ РАСТВОРИМОСТИ КЕТОПРОФЕНА ИЗ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ С ПОЛИВИНИЛПИРРОЛИДОМ

А.В. Беляцкая^{1*}, И.И. Краснюк (мл.)¹, И.И. Краснюк¹, О.И. Степанова¹,
Ж.А. Абгарян¹, Т.П. Кудинова¹, А.Н. Воробьев², И.С. Нестеренко³

(¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); ² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; ³ ФГБУ «Всероссийский государственный центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов»; *e-mail: av.beliatskaya@mail.ru)

Изучена растворимость кетопрофена (нестероидного противовоспалительного средства) из твердых дисперсий на основе поливинилпирролидона (ПВП-10000, ПВП-12600 и ПВП-24000). Использование ТД повышает растворимость и скорость растворения. Растворимость кетопрофена из ТД увеличивается в 1,5–2,6 раза. Скорость растворения из ТД повышается в 1,5–3,2 раза. Исследования, проведенные комплексом физико-химических методов, позволяют предположить, что улучшение высвобождения кетопрофена из ТД происходит за счет получения твердого раствора действующего вещества в полимере, образования межмолекулярных водородных связей действующего вещества с поливинилпирролидоном и солибилизирующего действия полимера при растворении кетопрофена. Полученные результаты могут быть использованы при разработке быстрорастворимых твердых лекарственных форм кетопрофена с повышенной биодоступностью.

Ключевые слова: твердые дисперсии, растворимость, кетопрофен, поливинилпирролидон.

Кетопрофен – представитель группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Этот препарат широко используется при лечении воспалительных и дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата, ишиалгии, почечных коликов, радикулита, купировании болевого синдрома в послеоперационный и посттравматический период, часто применяется в гинекологической, стоматологической и онкологической практике [1, 2].

Кетопрофен представляет собой белый или почти белый порошок без запаха (рис. 1). Он не гигроскопичен, легко растворим в спирте, хлороформе, ацетоне, эфире, бензоле и сильных щелочах, но практически нерастворим в воде, что ограничивает возможности его применения, в частности в виде быстрорастворимых лекарственных форм (ЛФ) – гранул и таблеток [2, 3].

Для практически нерастворимых в воде действующих веществ (ДВ), скорость абсорбции часто определяется скоростью их растворения. Теоретически скорость растворения действующего вещества можно повысить, уменьшая размер его частиц, что не всегда приводит к увеличению скорости его растворения и абсорбции. При микронизации происходит резкое увеличение удельной поверхности частиц, усиливается притяжение Ван-

дер-Ваальса между неполярными молекулами, что способствует процессам агрегации и агломерации. Высокая дисперсность может привести к снижению фармакологической активности в результате сорбции ДВ на стенках аппаратуры (производственные потери), а также адсорбции из воздуха на поверхности частиц газов, влаги, пыли и т.д. [4, 5].

Получение солевых форм малорастворимых ДВ только отчасти позволяет решать проблему их растворимости. При растворении солевой формы ДВ в раствор переходит его ионизированная форма. Однако известно, что молекулы вещества в организме всасываются преимущественно в неионизированном виде. В связи с этим остается открытым вопрос совершенствования биодоступности таких

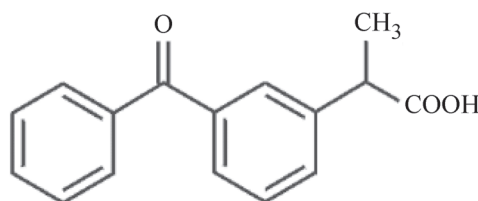


Рис. 1. Кетопрофен, $C_{16}H_{14}O_3$, (2RS)-2-(3-бензоилфенил) пропановая кислота (254,28 г/моль)

препаратов. Кроме того, получение солевых форм ДВ накладывает ряд дополнительных требований к изготовлению и хранению лекарственных препаратов (ЛП), например, возникает необходимость поддерживать определенный уровень pH. Одновременно могут возникать трудности, касающиеся фармацевтической несовместимости ингредиентов изготавливаемых ЛП, связанные с физико-химическими и химическими процессами взаимодействия ЛВ между собой, со вспомогательными веществами или биологическими жидкостями при изготовлении, хранении или приеме ЛП. Например, образование осадков исходной малорастворимой формы лекарственных веществ и т.п. [4, 5].

Для повышения растворимости и биодоступности ДВ используют метод получения твердых дисперсий (ТД). ТД – это би- или многокомпонентные системы, состоящие из ДВ и носителя. Они представляют собой высоко диспергированную твердую фазу ДВ или молекулярно-дисперсные твердые растворы с частичным образованием комплексов переменного состава с материалом носителя [6, 7]. В качестве носителя при получении ТД применяют различные полимеры.

В настоящее время растет число научных исследований, посвященных повышению растворимости кетопрофена, а следовательно, и его биодоступности. Так, в патенте РФ № 2353352 авторы описывают получение твердой лекарственной формы кетопрофена быстрого высвобождения в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Таблетки получают путем прямого прессования смеси ДВ и смеси лактозы с растворимым и нерастворимым поливинилпирролидоном (ПВП) (коллидон 30 и коллидон CL). Однако смесь порошков ДВ и полимера способна обеспечить процесс растворения кетопрофена только в ЖКТ в течение 1–8 ч [8]. Введение кетопрофена в ТД, позволяет растворить ДВ менее чем за 5 мин и получить на основе ТД быстрорастворимые ЛП, применяемые пациентами уже в растворенном виде.

В литературе описано создание композиционных материалов медицинского назначения на основе ПВП К-15, модифицированного кетопрофеном и наночастицами серебра в среде сверхкритического диоксида углерода. По результатам данного исследования установлено, что импрегнированный в сверхкритический диоксид углерода материал характеризуется более быстрым выходом ДВ [9]. Однако метод, описанный в данной статье, требует создания специальной установки для импрегнации ПВП кетопрофеном в среде сверхкритического диоксида углерода, в то время как полу-

чение ТД методом удаления растворителя проще с технологической точки зрения и требует меньших экономических затрат, поскольку позволяет объединить получение ТД со стадией влажного гранулирования, предшествующей таблетированию быстрорастворимых таблеток, и может быть осуществлено на доступном оборудовании.

На данный момент на фармацевтическом рынке не существует разработок ЛП, объединяющих в себе метод ТД и быстрорастворимые ЛФ. В литературе отсутствуют примеры получения и исследования ТД кетопрофена с ПВП с повышенной растворимостью в целях дальнейшего введения в быстрорастворимые ЛФ «шипучих» гранул и таблеток. Таким образом, повышение растворимости кетопрофена методом ТД представляет собой актуальную задачу фармацевтической технологии.

Цель работы – изучение растворимости ТД кетопрофена, полученных на основе поливинилпирролидона.

Материалы и методы

В работе использован кетопрофен производства «Siwei Development Group LTD» (Китай), отвечающий требованиям нормативной документации (USP 38). В качестве полимеров-носителей для изготовления ТД использовали поливинилпирролидон с разной молекулярной массой: 10000 ± 2000 и 24000 ± 2000 («Sigma-Aldrich», США), 12600 ± 2700 (ООО «АК Синтвита», Россия).

Технология приготовления твердых дисперсий. Выбор технологии изготовления ТД основан на физико-химических свойствах ДВ и полимеров. Метод плавления не может быть использован в связи с тем, что нагревание приводит к разрушению ПВП, поэтому образцы ТД с ПВП готовили методом удаления растворителя при температуре, не вызывающей деструкции полимера. В качестве общего растворителя использовали спирт этиловый. Рассчитанное количество ДВ и полимера растворяли в этаноле, затем растворитель выпаривали под вакуумом на водяной бане при температуре 40 ± 2 °С.

Технология приготовления смесей. Смесей кетопрофена и ПВП готовились путем совместного измельчения компонентов в ступке в течение 1 мин в той же пропорции, что и в соответствующих им ТД.

Изучение растворения кетопрофена. Полученные ТД представляют собой аморфные порошки желтоватого цвета, склонные к слипанию. Основная проблема эксперимента заключалась в невозможности использовать тест «растворение»,

согласно ОФС.1.4.2.0014.15. В связи с этим была разработана модифицированная методика. Предварительные испытания показали, что результаты теста «растворение», выполненного по методике на приборе «вращающаяся корзинка», аналогичны результатам, полученным по модифицированной методике. Изучение растворимости и скорости растворения ДВ и ТД проводили согласно разработанной модифицированной методике. Коническую колбу с образцом помещали на магнитную мешалку (200 об/мин) с термостатированием (37 ± 1 °С) «MSH basic» («ИКА», Германия), прибавляли 150 мл очищенной воды. Через 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 мин отбирали по 5 мл раствора и восполняли отобранный объем очищенной водой. Растворы фильтровали через шприцевые насадки «Minisart» с размером пор 0,45 мкм (фильтрующий материал – нейлон). При необходимости пробу разбавляли очищенной водой.

Оптическую плотность раствора измеряли на регистрирующем УФ-спектрофотометре «UNICO», модель 2800 (США) при длине максимума поглощения кетопрофена (260 ± 2 нм) в кварцевых кюветах с толщиной слоя 10,0 мм. В качестве раствора сравнения использовали очищенную воду. В условиях эксперимента установлено, что оптическая плотность растворов ПВП при выбранной длине волны равна нулю. Результаты измерений концентрации кетопрофена в изучаемых растворах представлены в таблице и на рис. 2–4.

ИК-спектры поглощения снимали с образцов в виде дисков с бромидом калия относительно воздуха (фоновый спектр) на ИК-Фурье-спектрофотометре «ФСМ 1201» (Россия).

Получение образцов. На аналитических весах отбирали навески ДВ, ТД и ПВП (~0,5 мг), содержащие одинаковое количество кетопрофена и/или полимера, к которым добавляли порошок бромида калия, доводя общую массу навески до ~300 мг. Полученную навеску измельчали в ступке в течение 2 мин и прессовали в пресс-форме (ПФ 13, ООО «Инфраспек») диаметром 13 мм, с предварительной откачкой воздуха в течение 5 мин при усилии 8 Тс.

Микрорентгенофлуоресцентный анализ проводили, используя цифровой микроскоп «Levenhuk D50LNG» (Китай). Кетопрофен исследовали в виде исходной субстанции, а также после перекристаллизации из этанольного раствора (в целях сравнения с результатами, полученными при использовании ТД). Образец субстанции кетопрофена для микроскопии готовили следующим образом: на поверхность предметного стекла наносили

небольшое количество изучаемого порошка, смешивали с каплей вазелинового масла и микроскопировали под покровным стеклом. В случае ТД кетопрофена на предметное стекло наносили каплю раствора ДВ и полимера (в соответствующих пропорциях) в общем растворителе (этиловом спирте) и микроскопировали после удаления растворителя. В случае перекристаллизованного кетопрофена каплю этанольного раствора ДВ наносили на предметное стекло и после удаления растворителя микроскопировали. Подобным образом были изучены и носители ТД. Исследованные микрокристаллические образцы представлены на рис. 5. Все фотографии получены при увеличении $\times 4$.

Результаты и их обсуждение

Твердые дисперсии кетопрофена с ПВП представляют собой склонные к слипанию аморфные порошки желтоватого цвета. Результаты измерений концентрации кетопрофена в растворах при изучении его растворимости в виде порошка (смеси ДВ с ПВП) и ТД представлены в таблице и на рис. 2–4. Навески образцов для изучения растворения брали с таким расчетом, чтобы получить насыщенные растворы ДВ. Относительная погрешность средних значений концентрации кетопрофена, приведенных в таблице, варьировала от 3,6 до 4,3%.

Повышение растворимости рассчитывали как отношение концентрации насыщенного раствора, полученного при растворении ТД, к концентрации насыщенного раствора, полученного при растворении субстанции кетопрофена через 60 мин от начала растворения.

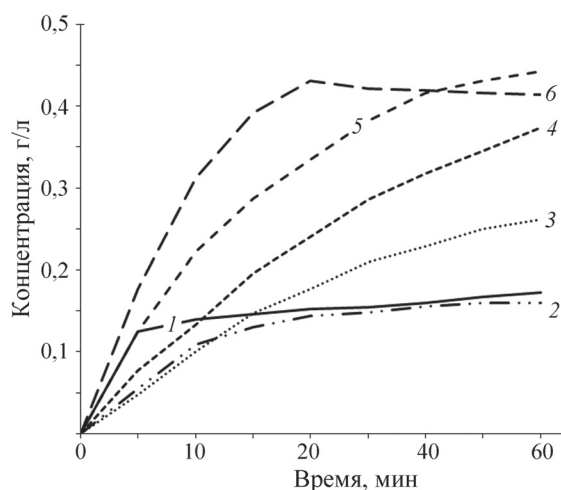


Рис. 2. Растворение кетопрофена: 1 – исходный порошок; 2 – перекристаллизованное ДВ (после удаления растворителя); 3 – ТД (ДВ с ПВП-12600) (0,6:0,6 по массе); 4 – ТД (ДВ с ПВП-12600) (0,6:1,2 по массе); 5 – ТД (ДВ с ПВП-12600) (0,6:1,8 по массе); 6 – ТД (ДВ с ПВП-12600) (0,6:2,4 по массе)

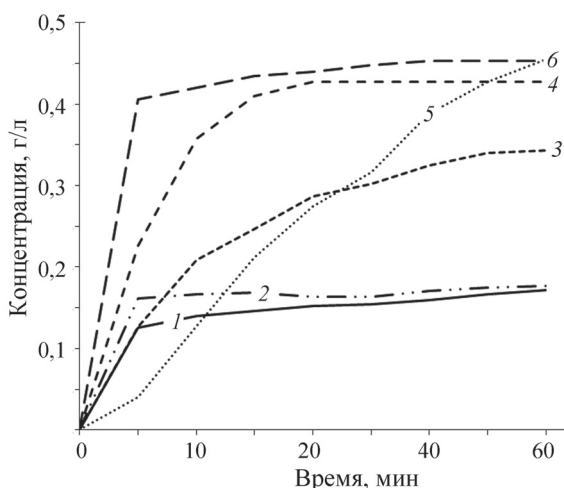


Рис. 3. Растворение кетопрофена: 1 – исходный порошок; 2 – смесь ДВ с ПВП-12600 (0,9:1,8 по массе); 3 – ТД (ДВ с ПВП-12600) (0,9:0,9 по массе); 4 – ТД (ДВ с ПВП-12600) (0,9:1,8 по массе); 5 – ТД (ДВ с ПВП-12600) (0,9:2,7 по массе); 6 – ТД (ДВ с ПВП-12600) (0,9:3,6 по массе)

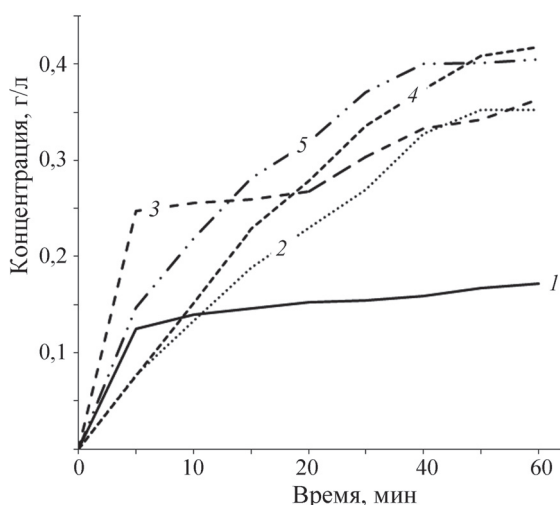


Рис. 4. Растворение кетопрофена: 1 – исходный порошок; 2 – ТД (ДВ с ПВП-10000) (0,9:1,8 по массе); 3 – ТД (ДВ с ПВП-24000) (0,9:1,8 по массе); 4 – ТД (ДВ с ПВП-12600) (1,2:2,4 по массе); 5 – ТД (ДВ с ПВП-12600) (1,2:3,6 по массе)

Как следует из полученных данных, представленных в таблице и на рис. 2–4, применение ТД во всех случаях повышает растворимость и скорость растворения ДВ.

Влияние соотношения ДВ и полимера, а также содержания кетопрофена в ТД было изучено на примере ПВП-12600. Наиболее выражено на скорости растворения и растворимость влияет соотношение между ДВ и полимером. При содержании кетопрофена в ТД в количестве 0,6 г при соотношении с полимером 1:1 растворимость ДВ повышается в 1,5 раза. Концентрация ДВ через 60 мин после начала растворения из субстанции

составила 0,1722 г/л, а концентрация ДВ в растворе ТД с ПВП-12600 (1:1 или 0,6:0,6 по массе) на тот же момент времени составила 0,2611 г/л. Растворимость кетопрофена увеличивается вместе с ростом содержания ПВП в ТД (рис. 2). При увеличении соотношения между ДВ и полимером с 0,6:0,6 до 0,6:1,2 растворимость увеличилась в 2,2 раза (концентрация кетопрофена после 60 мин от начала растворения ТД составила 0,3736 г/л). При повышении содержания ПВП в 3 раза до соотношения с ДВ 0,6:1,8 растворимость увеличивается в 2,5 раза (до 0,4423 г/л). Дальнейшее увеличение содержания ПВП до соотношения 1:4 (0,6:2,4 по массе) не приводит к более интенсивному увеличению растворимости, которая вырастает в 2,4 раза (до 0,4143 г/л).

Аналогичная зависимость получена при исследовании ТД с содержанием 0,9 г ДВ (рис. 3). Таким образом, растворимость кетопрофена из ТД 1:1 (0,9:0,9 по массе) выросла в 2 раза. Максимальная концентрация ДВ (0,3449 г/л) достигается через 50 мин с начала растворения и через 60 мин остается практически неизменной (0,3430 г/л). В ТД 1:2 (0,9:1,8 по массе) растворимость выросла в 2,5 раза (концентрация кетопрофена через 60 мин от начала растворения составила 0,4270 г/л). В ТД 1:3 (0,9:2,7 по массе) и ТД 1:4 (0,9:3,6 по массе) растворимость выросла в 2,6 раза (концентрация кетопрофена через 60 мин от начала растворения составила 0,4555 и 0,4535 г/л соответственно). В качестве подтверждения на рис. 3 приведены кинетические кривые растворения из ТД с содержанием 0,9 г ДВ.

Как видно из рис. 4, увеличение содержания кетопрофена в ТД до 1,2 г не привело к статистически значимому росту растворимости, по сравнению с ТД, в которых содержание ДВ составляло 0,9 г. Так, при повышении содержания от 1:2 (1,2:2,4 по массе) до 1:3 (1,2:3,6 по массе) растворимость увеличивается в 2,4 раза (0,4177 г/л) и в 2,3 раза (0,4045 г/л) соответственно.

При повышении соотношения между ДВ и полимером от 1:1 до 1:2 растворимость увеличивается в среднем в 1,34 раза, при повышении соотношения от 1:2 до 1:3 растворимость увеличивается в среднем в 1,12 раза, при повышении от 1:3 до 1:4 – в среднем в 0,97 раза. Следовательно, оптимальными можно считать соотношения 1:2 и 1:3. Но ввиду того, что увеличение содержания ПВП зачастую может оказывать отрицательное влияние на показатели качества твердых ЛФ (прессуемость, прочность) в качестве наилучшего выбрано соотношение ДВ:ПВП-12600, равное 1:2.

Результаты изучения растворения кетопрофена ($n = 5$)

Состав образца	Масса образца ДВ:полимер (г)	Среднее значение концентрации кетопрофена в растворе образца (г/л) через определенный промежуток времени от начала растворения, мин							
		5	10	15	20	30	40	50	60
Кетопрофен (ДВ)	0,6	0,1251	0,1395	0,1459	0,1523	0,1547	0,1593	0,1670	0,1722
ДВ (перекристаллизо- ванный)	0,6	0,0550	0,1087	0,1304	0,1438	0,1477	0,1560	0,1595	0,1600
Смесь ДВ:ПВП-12600 (1:2)	0,9:1,8	0,1610	0,1666	0,1688	0,1631	0,1637	0,1706	0,1744	0,1770
ТД ДВ:ПВП-12600 (1:1)	0,6:0,6	0,0470	0,1001	0,1469	0,1764	0,2091	0,2291	0,2499	0,2611
ТД ДВ:ПВП-12600 (1:2)	0,6:1,2	0,0770	0,1334	0,1959	0,2401	0,2856	0,3179	0,3450	0,3736
ТД ДВ:ПВП-12600 (1:3)	0,6:1,8	0,1251	0,2225	0,2872	0,3343	0,3826	0,4166	0,4315	0,4423
ТД ДВ:ПВП-12600 (1:4)	0,6:2,4	0,1768	0,3122	0,3922	0,4314	0,4217	0,4196	0,4164	0,4143
ТД ДВ:ПВП-12600 (1:1)	0,9:0,9	0,1268	0,2088	0,2470	0,2866	0,3023	0,3245	0,3449	0,3430
ТД ДВ:ПВП-12600 (1:2)	0,9:1,8	0,2262	0,3581	0,4096	0,4270	0,4270	0,4270	0,4270	0,4270
ТД ДВ:ПВП-12600 (1:3)	0,9:2,7	0,0406	0,1274	0,2116	0,2745	0,3162	0,3888	0,4273	0,4555
ТД ДВ:ПВП-12600 (1:4)	0,9:3,6	0,4063	0,4207	0,4350	0,4394	0,4482	0,4535	0,4535	0,4535
ТД ДВ:ПВП-12600 (1:2)	1,2:2,4	0,0763	0,1517	0,2285	0,2786	0,3356	0,3736	0,4086	0,4177
ТД ДВ:ПВП-12600 (1:3)	1,2:3,6	0,1467	0,2190	0,2813	0,3194	0,3709	0,4007	0,4015	0,4045
ТД ДВ:ПВП-10 000 (1:2)	0,9:1,8	0,0771	0,1332	0,1880	0,2297	0,2692	0,3278	0,3520	0,3528
ТД ДВ:ПВП-24 000 (1:2)	0,9:1,8	0,2471	0,2559	0,2595	0,2673	0,3039	0,3328	0,3427	0,3638

При изучении твердых дисперсий с ПВП, имеющими другие молекулярные массы, при соотношении с ДВ, равном 2:1, отмечено следующее: в случае ПВП-10000 происходит повышение растворимости в 2 раза (0,3528 г/л), а в случае ПВП-24000 – в 2,1 раза (0,3638 г/л). Таким образом, наиболее целесообразно использовать в качестве полимера-носителя ПВП-12600, так как его применение приводит к росту растворимости ДВ из ТД в среднем в 2,4 раза.

Установлено, что влияние ТД на скорость растворения кетопрофена также весьма существенно. Например, в сравнении с субстанцией при растворении ТД ДВ:ПВП-12600 (1:2 или 0,9:1,8 по массе

и 1:4 или 0,6:2,4 по массе) в первые 15–30 мин растворение ДВ ускоряется в 2,8 раза – со среднего значения 0,1510 г/л (ДВ) до 0,4151 г/л (ТД).

В целях доказательства преимуществ использования технологического приема ТД была изучена кинетика растворения ДВ из его смеси с ПВП-12600 в соотношении 0,9:1,8 по массе. Смешивание ДВ и ПВП практически не повышает растворимость кетопрофена (статистически незначимо увеличивается в 1,07 раза), и лишь незначительно ускоряет процесс растворения в первые 15 мин. Однако к 20 мин концентрация ДВ в смеси с ПВП составляет 0,1631 г/л, тогда как в растворе субстанции она равна 0,1523 г/л.

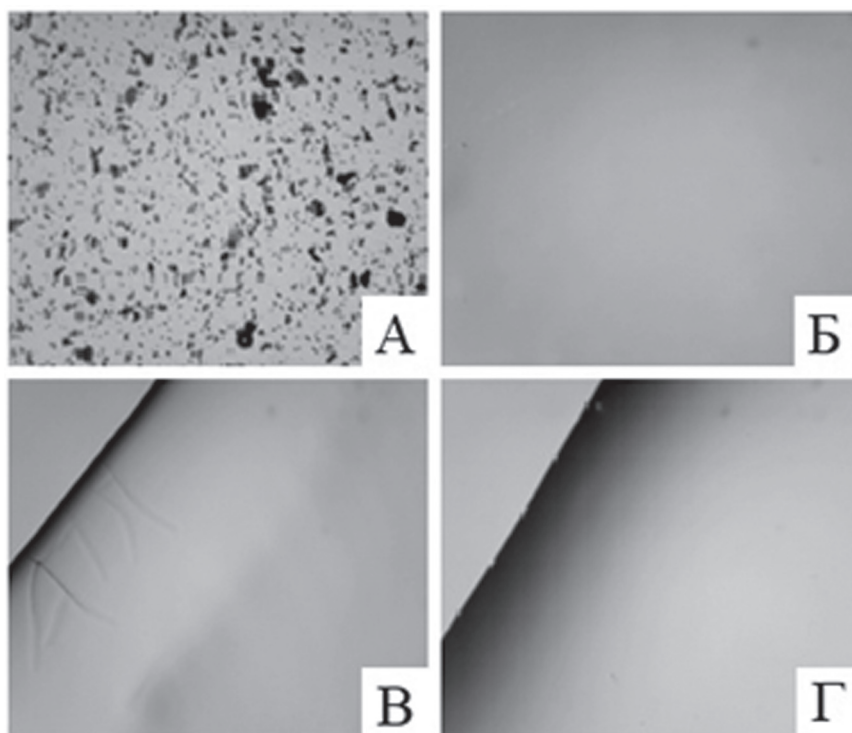


Рис. 5. Результаты микрокристаллографии: А – исходный порошок ДВ, Б – перекристаллизованное ДВ, В – ПВП-12600, Г – ТД (ДВ:ПВП-12600 = 0,9:1,8 по массе)

Установлено, что перекристаллизация ДВ не влияет на скорость растворения и растворимость. Для этого была изучена кинетика растворения кетопрофена, предварительно перекристаллизованного из этилового спирта. Как следует из данных, представленных в таблице и на рис. 2, максимальная концентрация в растворе перекристаллизованного ДВ была достигнута через 60 мин после начала растворения и составила 0,1600 г/л, что практически идентично концентрации раствора исходной субстанции ДВ через такой же промежуток времени (0,1722 г/л).

По результатам исследования можно сделать вывод о том, что повышение скорости растворения и растворимости кетопрофена обусловлено технологией получения ТД методом удаления растворителя, а не присутствием полимера (в смеси) или процессом рекристаллизации.

Для выявления механизмов, лежащих в основе повышения растворимости кетопрофена из ТД, были использованы такие методы анализа, как микрокристаллография и ИК-спектроскопия.

По данным микрокристаллографии на светлом фоне поля микроскопа, изучаемые объекты представляют собой следующее:

порошок исходной субстанции кетопрофена – множество мелких прозрачных бесформенных кристаллов (можно предположить, что ДВ ранее подвергалось измельчению, так как обломки

не характерны и трудно измеряемы, рис. 5, А);

перекристаллизованный кетопрофен – после удаления растворителя кетопрофен теряет кристаллическую структуру и образуется аморфная прозрачная пленка (рис. 5, Б);

ПВП-12600 – после удаления растворителя представляет собой волнистый слой прозрачной пленки, лопающийся по краям, без каких-либо кристаллов (рис. 5, В);

ТД с ПВП – отсутствуют видимые признаки кетопрофена в виде отдельной твердой фазы; ТД – прозрачная однородная пленка, представляющая собой 33%-й раствор ДВ в полимере (рис. 5, Г).

Таким образом, на основании результатов микрокристаллографического анализа можно сделать вывод, что причиной наблюдаемого увеличения растворимости кетопрофена из ТД с ПВП-12600 является не потеря кристаллической структуры (которой, вероятно, и не было, так как исходный кетопрофен более похож на твердое аморфное вещество), а сольбилизирующее действие ПВП и дезинтеграция молекул ДВ в ПВП – получение твердого раствора кетопрофена в ПВП еще до стадии растворения в воде.

Анализ изменений в микроструктуре исследуемых систем ДВ-ПВП при разной концентрации компонентов для описания процессов высвобождения ДВ из ТД несомненно пред-

ставляет собой отдельную тему будущего исследования.

Для подтверждения предположения образования водородной связи ДВ-ПВП были получены и проанализированы ИК-спектры ПВП-12600, кетопрофена и его ТД с ПВП-12600 в соотношении 1:2 (0,9:1,8 по массе). Предварительно методом ИК-спектроскопии было исследовано влияние растворителей на ПВП в процессе приготовления ТД. Значимых отличий в характеристических частотах между ИК-спектрами полимера до и после удаления растворителя не обнаружено.

Характерная особенность ИК-спектров ТД с ПВП заключается в уменьшении интенсивности значительного количества характеристических полос ДВ в составе ТД. Данное явление многократно отмечалось в ряде других работ [7, 10] и связано, вероятно, со значительным экранирующим действием полимера. За счет мощного экранирующего действия полимера ИК-спектр твердой дисперсии кетопрофена и ПВП, представляющей собой 33%-й твердый раствор ДВ в ПВП, по внешнему виду почти идентичен ИК-спектру ПВП, что позволяет утверждать, что никаких значительных ковалентных химических взаимодействий между компонентами ТД, приводящих к изменению химической структуры ДВ в процессе получения ТД, не происходит. Любые взаимодействия носят нековалентный характер, что позволяет исключить химическую модификацию кетопрофена и гарантировать сохранность терапевтического действия ДВ в условиях ТД.

При растворении ТД возможен следующий механизм: высвобождаясь из матрицы полимера по мере ее растворения, молекулы малорастворимого гидрофобного кетопрофена сольбилизируются ПВП, образуется устойчивая система по типу

коллоидного раствора ДВ в воде. Поэтому при растворении ТД наблюдается значительное повышение растворимости и скорости растворения кетопрофена в воде, благодаря чему становится возможным получение его насыщенных растворов со стабильно высоким уровнем концентрации, превосходящей концентрацию раствора исходной субстанции ДВ.

Выводы

Исследования проводились в рамках развиваемого в нашей стране перспективного научно-практического направления – ТД в медицине и фармации. Впервые исследованы ТД кетопрофена с ПВП, полученные методом удаления растворителя. Результаты исследования свидетельствуют об увеличении растворимости и скорости растворения в воде кетопрофена из твердых дисперсий с ПВП, полученных методом удаления растворителя. В качестве оптимального носителя для получения ТД кетопрофена был выбран ПВП-12600 при соотношении с ДВ, равном 2:1 (1,8:0,9 по массе). Данное соотношение обеспечивает наибольшее повышение растворимости и скорости растворения ДВ. С позиции проведенного комплекса исследований можно предположить, что увеличение растворимости кетопрофена из ТД с ПВП связано с получением твердого раствора ДВ в полимере, образованием межмолекулярных водородных связей ДВ с ПВП и с сольбилизирующим действием полимера при растворении кетопрофена.

Результаты, полученные в ходе данного исследования, могут быть применены при разработке быстрорастворимых (шипучих) твердых ЛФ кетопрофена с повышенной биодоступностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mudit Dixit, Parthasarathi K. Kulkarni, Panner Selvam // *Ind. J. Pharm. Edu. Res.* 2012. Vol. 46. Iss. 4. P. 296.
2. Беляцкая А.В., Краснюк И.И. (мл.), Краснюк И.И., Мачикина Т.Е., Коростелева Ю.А., Степанова О.И., Сквонень Ю.В., Воробьев А.Н. // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2017. № 2. С. 102.
3. *European Pharmacopoeia.* 8 th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2014. Vol. 2. P. 2569.
4. Краснюк И.И. (мл.) // *Химико-фармацевтический журнал.* 2009. Т. 43. 3 4. С. 48.
5. Хабриев Р.У., Попков В.А., Решетняк В.Ю., Краснюк И.И. (мл.), Лапинова А.С. // *Российский медицинский журнал.* 2009. № 2. С. 42.
6. Краснюк И.И. (мл.), Беляцкая А.В., Краснюк И.И., Степанова О.И., Овсянникова Л.В., Грих В.В., Алленова Т.М., Одинцова Е.Б. // *Фармация.* 2016. № 6. С. 7.
7. Krasnyuk I.I. (Jr.), Beliatskaya A.V., Krasnyuk I.I., Stepanova O.I., Korol L.A., Valeeva A.M., Grikh V.V., Ovsyanikova L.V., Kosheleva T.M. // *Bio Nano Sci.* 2017. Vol. 7. Iss. 2. P. 340. doi:10.1007/s12668-016-0342-6.
8. Пат. РФ № 2353352 9/20, 31/192, 29/00 // Пат. России № 2353352. 2007. Бюл. № 12.
9. Никитин Л.Н., Васильков А.Ю., Banchemo M., Manna L., Наумкин А.В., Подшибихин В.Л., Абрамчук С.С., Бузин М.И., Корлюков А.А., Хохлов А.Р. // *Журнал физической химии.* 2011. Т. 85. № 7. С. 1296.
10. Краснюк И.И. Дис. ... докт. фарм. наук. М., 2010.

Поступила в редакцию 12.04.2018

Получена после доработки 15.05.2018

Принята к публикации 15.11.2018

THE STUDY OF THE SOLUBILITY OF KETOPROFEN FROM SOLID DISPERSIONS WITH POLYVINYLPIRROLIDONE

A.V. Beliatskaya¹, I.I. Krasnyuk (Jr.)¹, I.I. Krasnyuk¹, O.I. Stepanova¹, Z.A. Abgaryan¹, T.P. Kudinova¹, A.N. Vorob'yov², I.S. Nesterenko³

¹ *Sechenov First Moscow State Medical University*; ² *The RUDN University*; ³ *The All-Russian State Center for Quality and Standardization of Veterinary Drugs and Feed (VGNKI)*; e-mail: av.beliatskaya@mail.ru

The effect of solid dispersions (SD) on the solubility of ketoprofen was determined. We investigated ketoprofen and its SD with polyvinylpyrrolidone (PVP) –10,000, –12600 and –24000. The preparation of SD increases the solubility and dissolution rate of a non-steroidal anti-inflammatory agent. The solubility of Ketoprofen from SD increases by 1,5–2,6 times. Dissolution rate of SD increases by 1,5–3,2 times. The complex of physicochemical methods of investigation suggests that an improvement in the release of ketoprofen from SD occurs through the preparation of a solid solution of the active substance in the polymer, the formation of intermolecular hydrogen bonds of SD and PVP, and with the solubilizing effect of the polymer upon dissolution of ketoprofen. The results can be used in the development of rapidly soluble solid dosage forms of ketoprofen with increased bioavailability.

Key words: solid dispersions, solubility, ketoprofen, polyvinylpyrrolidone (PVP).

Сведения об авторах: *Беляцкая Анастасия Владимировна* – доцент Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт фармации, кафедра фармацевтической технологии, канд. фарм. наук (av.beliatskaya@mail.ru); *Краснюк Иван Иванович (мл.)* – доцент Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт фармации, кафедра аналитической, физической и коллоидной химии, докт. фарм. наук (krasnyuk.79@mail.ru); *Краснюк Иван Иванович* – профессор Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт фармации, кафедра фармацевтической технологии, докт. фарм. наук (krasnyuki@mail.ru); *Степанова Ольга Ивановна* – науч. сотр. Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт фармации, кафедра фармакологии, канд. фарм. наук (o.i.nikulina@mail.ru); *Абгарян Женья Акоповна* – студентка Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт фармации, кафедра фармацевтической технологии (zhenyaabgaryan@mail.ru); *Кудинова Татьяна Павловна* – ординатор Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт фармации, кафедра фармацевтической технологии (kudi-tanya@yandex.ru); *Воробьев Александр Николаевич* – науч. сотр. Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации ФГАОУ ВО РУДН, лаборатория промышленной фармацевтической технологии, канд. фарм. наук (alek_san2007@mail.ru); *Нестеренко Ирина Сергеевна* – сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Всероссийский государственный центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов» ФГБУ «ВГНКИ», отдел безопасности кормов и кормовых добавок, канд. хим. наук (Nesterenko@vgnki.ru).