

ИССЛЕДОВАНИЕ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ ТВЕРДОЙ ДИСПЕРСИИ МЕФЕНАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ С ПОЛИВИНИЛПИРРОЛИДОНОМ

Р. Альрухаие¹

Т.Ф. Шешко¹

Е.Б. Маркова¹

В.С. Болдырев^{2, 3, 4}

А.А. Разводова²

А.Г. Чередниченко¹

ranimalrouhayya@yahoo.com

sheshko-tf@rudn.ru

ebmarkova@gmail.com

boldyrev.v.s@bmstu.ru

razvodovaaa@student.bmstu.ru

cherednichenko-ag@rudn.ru

¹ РУДН, Москва, Российская Федерация

² МГТУ им. Н.Э. Баумана, Москва, Российская Федерация

³ НПО «ЛКП», Хотьково, Московская обл., Российская Федерация

⁴ РХТУ им. Д.И. Менделеева, Москва, Российская Федерация

Аннотация

Низкая растворимость биологически активного вещества в водной среде часто является основной причиной снижения терапевтического эффекта лекарственных препаратов. Наиболее распространенным подходом для решения этой задачи является получение водорастворимой соли действующего вещества и соответствующей препаративной формы на ее основе. При этом резко снижается растворимость полученного соединения в гидрофобных системах, что приводит к уменьшению скорости трансмембранного транспорта и изменяет фармакинетические закономерности процесса. Практически может наблюдаться не только зависимость терапевтического эффекта от свойств солевого соединения, но и полная потеря активности действующего начала препарата. Применение твердых дисперсий биологически активного соединения в водорастворимых полимерах является наиболее перспективным подходом для увеличения терапевтического эффекта лекарства при сохранении гидрофобной природы активного компонента, снижения дозовой нагрузки на организм пациента и получения пролонгированного действия. В экспериментах получены образцы твердых дисперсий мефенаминовой кислоты в поливинилпирролидоне

Ключевые слова

Фармацевтические препараты, мефенаминовая кислота, процессы растворения, твердые дисперсии, носители для лекарственных форм

и изучены кинетические закономерности растворимости этой перспективной лекарственной формы в водном растворе фосфатного буфера. Методами математического моделирования установлено, что исследуемое явление хорошо описывается с использованием модели Ритгера — Пеппаса (Ritger — Peppas), которая рассматривает диффузию биологически активного компонента в раствор по закону Фика с возможностью влияния на массоперенос при набухании и деградации полимерной матрицы

Поступила 20.05.2020

Принята 24.06.2020

© Автор(ы), 2021

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России (проект № 075-03-2020-223 (FSSF-2020-0017))

Введение. При разработке новых фармацевтических препаратов и их разнообразных препаративных форм важную роль играют физико-химические свойства биологически активного соединения [1, 2]. Одним из таких свойств является растворимость химического вещества в различных средах, прежде всего в воде и водных растворах. При этом растворимость в воде определяет возможность эффективного введения лекарственного препарата в организм пациента, а его растворимость в неполярных растворителях — способность прохождения через липидный барьер биологических мембран [3]. Таким образом, фактор растворимости в полярных и неполярных средах влияет на процессы введения, последующего трансмембранного переноса лекарственного препарата и его общую терапевтическую эффективность.

Большинство фармацевтических препаратов представляет собою плохо растворимые в воде органические соединения. Это может существенно повлиять на их дальнейшую коммерциализацию, несмотря на потенциально высокую фармакологическую активность. Например, недостаточная растворимость в водной среде мифенаминовой кислоты (МК) обуславливает низкую скорость растворения препарата в желудочно-кишечном тракте, что часто приводит к его недостаточной биодоступности и является критическим фактором, определяющим его клиническую эффективность [1–4]. Поэтому разработка водорастворимой формы лекарства является важным этапом его адаптации к практическому применению [5]. Среди наиболее простых и эффективных способов получения водорастворимой формы лекарственных препаратов следует отметить перевод действующего начала в состояние натриевой соли или соответствующего хлоргидрата [6]. Этот способ позволяет резко увеличить растворимость препарата в воде и водно-спиртовых растворах. При этом существенно снижается его растворимость

в липидах и уменьшается скорость трансмембранного переноса к биологической мышце. Улучшение растворимости препарата в водной среде при сохранении его гидрофобных свойств остается одной из самых сложных задач при разработке современных лекарств [7]. Для решения этой задачи было предложено несколько методов, одним из которых является приготовление лекарственных веществ в виде твердых дисперсий (ТД) с использованием водорастворимых полимерных матриц [8, 9]. В этом случае ТД может быть определена как система, состоящая из гидрофобного или малорастворимого материала, диспергированного в гидрофильной среде носителя. Первым является лекарственное средство, а роль второго часто выполняет водорастворимый полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон (ПВП), производные целлюлозы [10–12]. Для приготовления ТД могут использовать достаточно простые и технологичные методы, основанные на сплавлении, смешивании, измельчении и предварительном растворении [13, 14].

Объектом исследований являлась 2-(2,3-диметилфенил)аминобензойная кислота ($C_{15}H_{15}NO_2$) или МК, которую применяют как широко распространенный нестероидный противовоспалительный препарат, имеющий водорастворимую форму в виде соответствующей натриевой соли. Это химическое соединение является хорошим кандидатом для получения препаративной формы в виде ТД, поскольку обладает низкой растворимостью в воде [15, 16]. В качестве водорастворимого полимера был использован ПВП К30 с молекулярной массой $M = 10\,000\text{--}30\,000$, который является самостоятельным лекарственным веществом и используется в качестве препарата антитоксического действия. Этот полимер также хорошо растворим в спиртах, глицерине, легко образует комплексы с витаминами и многими биологически активными соединениями. Он может быть использован в качестве стабилизатора эмульсий и суспензий, как пролонгирующий компонент, наполнитель для таблеток и драже. Гели на основе ПВП применяют для приготовления мазей, в том числе предназначенных для нанесения на слизистые оболочки.

Экспериментальная часть. *Методика приготовления образцов ТД.* Приготовление образцов ТД осуществляли методом смешения [17]. Для этого полимерный носитель насыщали водой до состояния пасты. Затем в расчетное количество пасты добавляли требуемое количество МК, полученную смесь перемешивали в течение 15 мин и сушили в сушильном шкафу при температуре 100 °С. Образец ТД растирали в агатовой ступке и просеивали через сито с размером ячейки 0,25 мм. Состав приготовленных ТД (соотношения лекарственное средство : носитель) приведен в табл. 1.

Методика определения содержания лекарственного вещества в ТД. Для определения содержания лекарственного вещества в полученных образцах ТД брали навеску (около 50 мг) материала и растворяли в 5 мл этанола. Затем раствор фильтровали, помещали в мерную колбу объемом 100 мл и доводили содержимое до метки фосфатным буфером с рН = 8. Раствор анализировали методом УФ-спектрофотометрии с использованием однолучевого сканирующего спектрофотометра СФ-103 при длине волны 285 нм, которая соответствовала максимуму поглощения МК в УФ-области. Концентрацию лекарственного вещества рассчитывали с использованием заранее построенного калибровочного графика. Расчетные и экспериментальные значения содержания МК во всех приготовленных образцах показали хорошее совпадение. Результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1

Состав приготовленных ТД и содержание в них МК

Наименование образца	Соотношение компонентов МК : ПВП	Содержание МК в образцах, % (расчетное/экспериментальное)
T1	1 : 0,5	66,7 / 66,5
T2	1 : 1	50,0 / 50,3
T3	1 : 2	33,3 / 33,2
T4	1 : 3	25,0 / 25,2

Исследование процесса растворения образцов ТД. Исследование растворения проводили для ТД, содержащих около 0,1 г МК в 900 мл фосфатного буфера (рН = 8) при температуре $37,0 \pm 0,5$ °С. В процессе растворения отбирали пробы объемом 5 мл через 0, 15, 30, 45, 60, 90 и 120 мин, добавляли 5 мл этанола и определяли оптическую плотность раствора при $\lambda = 285$ нм методом спектрофотометрии. Для поддержания постоянного реакционного объема отобранную пробу каждый раз компенсировали добавлением 5 мл буферного раствора. Концентрацию МК в отобранных образцах определяли с использованием калибровочного графика и значения оптической плотности пробы.

Расчет кинетической модели процесса растворения образцов ТД. Экспериментальные данные по переходу МК из ТД в водный раствор фосфатного буфера проанализированы по стандартному алгоритму с использованием следующих кинетических моделей.

1. Для процесса с нулевым порядком:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_0,$$

где M_t — количество лекарственного вещества, высвобожденного за время t ; M_∞ — количество лекарственного вещества, выделившегося после завершения растворения при ∞ ; M_t / M_∞ — доля лекарственного вещества, высвобожденного за время t (K_0 — константа высвобождения нулевого порядка).

2. Для процесса с первым порядком:

$$\lg \frac{M_\infty}{M_\infty - M_t} = K_1 t,$$

где K_1 — константа высвобождения первого порядка.

3. С использованием модели Хиксона — Кроувелла (Hixson — Crowell) [18]:

$$M_0^{1/3} - M_t^{1/3} = K_{HC} t,$$

где M_0 — начальное количество лекарственного вещества в ТД (количество, оставшееся на момент времени $t = 0$); K_{HC} — константа высвобождения Хиксона — Кроувелла.

4. С помощью модели Хигучи (Higuchi) [19]:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_H t,$$

где K_H — константа высвобождения Хигучи.

5. С применением модели Ритгера — Пеппаса (Ritger — Peppas) [20]:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_{RP} t^n, \quad (1)$$

где K_{RP} — константа скорости высвобождения, учитывающая включения структурных модификаций и геометрических характеристик системы; n — степень высвобождения, связанная с механизмом высвобождения: при $n > 0,89$ перенос Case-II (транспорт молекул внутри полимера является результатом деградации полимерной матрицы); при $n \leq 0,45$ диффузия по закону Фика; при $0,45 < n < 0,89$ аномальная диффузия.

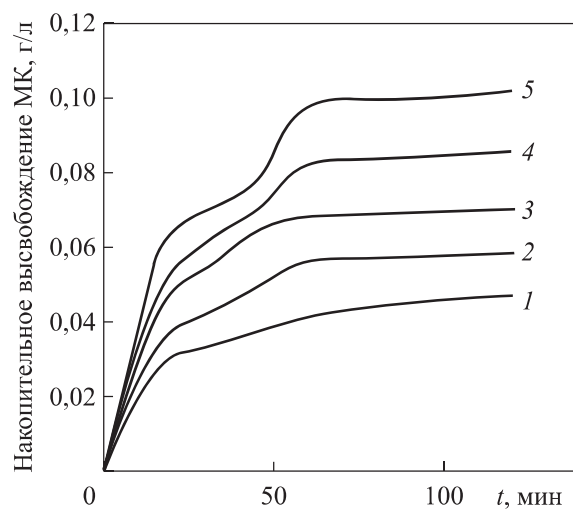
6. С использованием модели Пеппаса — Сахлина (Peppas — Sahlin) при аномальной диффузии [21]:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_1 t^m + K_2 t^{2m},$$

где K_1 , K_2 — константы, учитывающие вклад диффузии по Фиду и вклад эффекта Case-II, связанного с разложением полимерной матрицы; m — показатель диффузии Фика.

Экспериментальные данные обрабатывали нелинейным методом наименьших квадратов (NLSF) с использованием *Microsoft Excel* и *Excel Solver*. Для получения набора значений параметров, наилучшим образом описывающих экспериментальные данные в определенной модели, сумма квадратов отклонений минимизировалась с использованием программы *Excel Solver*. Выбор модели, наилучшим образом описывающей экспериментальные данные, осуществляли путем сравнительной оценки значений коэффициентов корреляции r^2 .

Обсуждение результатов. В исследованиях были получены кинетические зависимости процесса перехода МК из синтезированных образцов ТД в водный раствор фосфатного буфера. Результаты экспериментов приведены на рисунке. Для всех образцов ТД конечная концентрация выделившейся МК значительно выше, чем для чистого лекарственного вещества. При этом без использования ПВП количество растворенной МК соответствует предельной растворимости МК в фосфатном буфере. Таким образом, по мере увеличения доли водорастворимого полимера в ТД возрастает не только скорость перехода действующего вещества в раствор, но и значение предельной растворимости анализируемого компонента (см. рисунок). Полученный эффект не может быть объяснен солюбилизацией или высаливающим действием фосфатного буфера, поскольку концентрация его компонентов во всех случаях остается постоянной и ионная сила раствора не меняется. Не происходит также значительных изменений свойств среды, так как даже при полном растворении полимера его концентрация состав-



Кинетические зависимости растворения в МК (1) образцов Т1 (2), Т2 (3), Т3 (4) и Т4 (5) и в фосфатном буфере (рН = 8) с обработкой результатов по модели Ритгера — Пеппаса (уравнение (1))

ляет доли процента. Вероятно, зарегистрированный эффект связан с поверхностно-активными свойствами ПВП и его способностью образовывать водорастворимые комплексы с биологически активными соединениями. В результате наблюдается увеличение скорости растворения и общей растворимости МК в водных средах [22]. Кроме того, в процессе приготовления ТД может происходить нарушение кристалличности МК с изменением поверхностной энергии [23], что тоже приводит к увеличению скорости растворения лекарственного препарата.

Вид кинетических зависимостей перехода МК из ТД в фосфатный буфер указывает на наличие двух временных участков с различными скоростями массообменных процессов (в случае образцов Т3 и Т4 с высоким содержанием полимера наблюдается несколько таких участков). По тангенсу угла наклона касательной к начальному участку определена скорость W_1 , характеризующая быстрый период растворения. Аналогичным образом была определена скорость W_2 , соответствующая процессу медленного перехода МК в раствор. Полученные значения W_1 и W_2 приведены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты кинетических исследований процесса растворения МК

Наименование образца	$W_1 \cdot 10^3$, г/(л · мин)	$W_2 \cdot 10^3$, г/(л · мин)
Чистая МК	1,10	0,01
Т1	1,41	0,03
Т2	1,78	0,03
Т3	2,03	0,10
Т4	2,41	0,11

Результаты анализа экспериментальных данных показали, что увеличение доли гидрофильной полимерной матрицы в ТД приводит к росту скоростей массопереноса МК как на начальном этапе, так и на более медленной стадии. Наличие двух или нескольких временных участков с различной скоростью перехода компонентов в раствор свидетельствует о ненулевом кинетическом порядке процесса и обусловлено особенностями реализуемого механизма растворения. Так, на начальной стадии эксперимента, кроме процесса выхода МК в раствор, наблюдается интенсивное набухание матрицы ПВП, что приводит к образованию вязкого геля и замедлению процесса высвобождения МК вплоть до полного растворения полимерной матрицы. В результате уменьшение скорости диффузии биологически активного компонента связано с проявлением «клеточного эффекта» набухшего полимера. Именно с этим явлением связано антитоксическое действие чистого

ПВП [24–26]. Дальнейшее набухание полимера и переход его в раствор вызывает разрушение матрицы и резкое возрастание скорости растворения МК. Это хорошо видно при рассмотрении кинетической зависимости растворения ТД для образца Т4 (см. рисунок). Переходная точка от медленного растворения к быстрому в течение 45 мин характеризует момент полного разрушения полимерной матрицы. Второй быстрый участок заканчивается выходом на насыщение раствора МК, и полученное значение соответствует ее предельной растворимости в условиях эксперимента [27].

Для математического описания выявленных в эксперименте закономерностей и представления возможного механизма растворения ТД, содержащих МК, был использован стандартный подход, включающий в себя рассмотрение нескольких возможных кинетических моделей. Моделирование позволяет выяснить особенности транспорта биологически активных веществ, а также предоставляет возможность оценки влияния строения и свойств матрицы на скорость их перехода в раствор [28]. Так, если выход вещества из ТД происходит с постоянной скоростью, для описания процесса можно использовать уравнение нулевого порядка. Эта ситуация часто реализуется в случае применения лекарственных препаратов пролонгированного действия, покрытых оболочкой. Результаты обработки экспериментальных данных с использованием различных кинетических моделей приведены в табл. 3. Исходя из полученных данных, модель нулевого порядка не может быть использована для описания исследуемого процесса, так как она предусматривает постоянную скорость перехода МК в раствор. В случае осуществления переноса МК по модели первого порядка количество лекарственного препарата, высвобождаемого в единицу времени, уменьшается, что соответствует виду получаемых зависимостей, особенно для образцов Т1 с низким содержанием полимера. Для процесса, лимитирующей стадией которого является диффузия вещества вследствие закона Фика, может быть использована модель Хигучи. Однако любая простая кинетическая модель не учитывает поведение полимерной матрицы и ее влияние на растворение ТД. Для описания кинетики высвобождения вещества из сильно набухающей гидрофильной полимерной матрицы использовано уравнение Ритгера — Пеппаса. Действительно, при гидролитической или ферментативной биодеградациии матрицы важно учитывать тот факт, что переход лекарственного вещества в раствор будет происходить не только по диффузионному механизму (модель Хигучи), но и за счет разрушения полимерной матрицы. Например, для описания такого процесса может быть использована модель Хиксона — Кроувелла, которая учитывает изменение геометрии частиц ТД.

**Константы скорости перехода в раствор МК и коэффициенты корреляции
для синтезированных образцов ТД**

Наименование образца	Нулевой порядок		Первый порядок		Модель Хиксона — Кроувелла		Модель Хигучи	
	r^2	K_0^*	r^2	$K_1, \text{мин}^{-1}$	r^2	K_{HC}^*	r^2	K_H^*
T1	0,926	0,77	0,960	0,011	0,949	0,015	0,995	6,47
T2	0,916	0,96	0,960	0,015	0,947	0,200	0,993	8,12
T3	0,923	1,09	0,977	0,020	0,962	0,025	0,995	9,19
T4	0,924	1,30	0,990	0,030	0,976	0,034	0,995	10,97

* Единица измерения мг/100мг/мин.

Результаты анализа показали, что независимо от используемой модели рассчитанные константы скорости растворения возрастают с увеличением доли гидрофильной матрицы в ТД. Это позволяет управлять процессом растворения путем изменения ее состава. Сравнение коэффициентов корреляции r^2 , определенных для различных моделей, показало, что наилучшая аппроксимация получается при использовании математических моделей Хигучи, Ритгера — Пеппаса и Пеппаса — Сахлина (табл. 4). Возможность применения модели Хигучи для описания исследуемого процесса показывает значительную роль диффузии МК в раствор из ТД. Несколько лучшее описание исследуемого процесса получено с использованием моделей Ритгера — Пеппаса и Пеппаса — Сахлина. Это свидетельствует о том, что кроме диффузии на общий ход процесса растворения МК влияет набухание и растворение полимерной матрицы.

Таблица 4

**Константы скорости перехода МК в раствор, рассчитанные по уравнениям
Ритгера — Пеппаса и Пеппаса — Сахлина**

Наименование образца	Модель Ритгера — Пеппаса			Модель Пеппаса — Сахлина		
	r^2	K_{RP}^*	n	r^2	K_1^{**}	K_2^{***}
T1	0,9999	10,28	0,39	0,9999	6,11	4,99
T2	0,9998	13,97	0,37	0,9990	7,50	7,41
T3	0,9991	15,04	0,38	0,9996	7,52	8,52
T4	0,9998	17,93	0,38	0,9997	8,17	10,84

* Единица измерения мг/100мг/ мин⁻ⁿ.
 ** Единица измерения мг/100мг/ мин^{-m}.
 *** Единица измерения мг/100мг/ мин^{-2m}.

Формальное сравнение результатов, полученных с использованием моделей Ритгера — Пеппаса и Пеппаса — Сахлина, показало, что они не имеют существенных различий. Следует отметить, что модель Пеппаса — Сахлина является расширенной версией модели Ритгера — Пеппаса и учитывает аномальное течение процесса массопереноса лекарственного вещества в случае набухающей гидрофильной матрицы. По-видимому, никаких аномальных явлений в изучаемом процессе не происходит. Применение модели Ритгера — Пеппаса показало возможность отличной линейаризации полученных результатов. Рассчитанное значение параметра $n = 0,37-0,39$ подтверждает влияние диффузии биологически активного компонента, подчиняющейся закону Фика, а также набухания и деградации полимерной матрицы на общие закономерности процесса массопереноса МК из ТД с ПВП в водный раствор.

Выводы. В результате исследования получены ТД на основе МК и ПВП. Показано, что полученные образцы ТД могут быть использованы для приготовления препаративных лекарственных форм, обладающих высокой растворимостью в водных средах при сохранении гидрофобных свойств биологически активного компонента. Скорость растворения и количество растворенной МК можно регулировать за счет изменения доли гидрофильного полимера в синтезируемой ТД. С использованием математического моделирования показано, что исследуемое явление хорошо описывается с помощью модели Ритгера — Пеппаса, в которой в качестве основного процесса рассматривается диффузия биологически активного компонента в раствор по закону Фика с возможностью влияния на массоперенос при набухании и деградации полимерной матрицы.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Khadka P., Ro J., Kim H., et al. Pharmaceutical particle technologies: an approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability. *Asian J. Pharm. Sci.*, 2014, vol. 9, iss. 6, pp. 304–316. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.05.005>
- [2] Шохин И.Е., Кулинич Ю.И., Раменская Г.В. и др. Важнейшие биофармацевтические свойства лекарственных веществ на стадии абсорбции в ЖКТ (обзор). *Химико-фармацевтический журнал*, 2011, т. 45, № 7, с. 37–40.
- [3] Головенко Н.Я., Борисюк И.Ю. Биофармацевтическая классификационная система — экспериментальная модель прогнозирования биодоступности лекарственных средств. *Биомедицинская химия*, 2008, т. 54, № 4, с. 392–407.
- [4] Яббаров Н.Г., Посыпанова Г.А., Воронцов Е.А. Мультифункциональные дендритные молекулы: перспективы применения в медицине и биологии. *Молекулярная медицина*, 2012, № 6, с. 37–45.

- [5] Алексеев К.В., Тихонова Н.В., Блынская Е.В. и др. Технология повышения биологической и фармацевтической доступности лекарственных веществ. *Вестник новых медицинских технологий*, 2012, т. 19, № 4, с. 43–47.
- [6] Шохин И.Е., Раменская Г.В., Василенко Г.Ф. и др. Изучение сравнительной кинетики растворения лекарственных средств ибупрофена. *Вестник ВГУ. Сер. Химия. Биология. Фармация*, 2009, № 2, с. 198–201.
- [7] Loftsson T., Brewster M.E. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: basic science and product development. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2010, vol. 62, iss. 11, pp. 1607–1621. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2010.01030.x>
- [8] Bonthagarala B., Dasari V., Kotra V. Enhancement of solubility and dissolution rate of BCS class II drug ritonavir using liquisolid technique. *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, 2019, vol. 10, iss. 5, pp. 2430–2438. DOI: [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.10\(5\).2430-38](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.10(5).2430-38)
- [9] Modica de Mohac L., Keating A.V., de Fátima Pina M., et al. Engineering of nanofibrous amorphous and crystalline solid dispersions for oral drug delivery. *Pharmaceutics*, 2019, vol. 11, iss. 7. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11010007>
- [10] Шмырева Ю., Schmalz D., Brunemann J. Повышение растворимости методом твердой дисперсии с использованием производных целлюлозы. *Фармацевтическая отрасль*, 2015, № 6, с. 52–55.
- [11] Ткаченко М.Л., Жнякина Л.Е., Мощенский Ю.В. и др. Исследование твердых дисперсий ибупрофена с трисамином в качестве гидрофильного носителя. *Вестник ВГУ. Сер. Химия. Биология. Фармация*, 2007, № 1, с. 53–60.
- [12] Kanikkannan N. Technologies to improve the solubility, dissolution and bioavailability of poorly soluble drugs. *J. Anal. Pharm. Res.*, 2018, vol. 7, iss. 1, art. 00198. DOI: <https://doi.org/10.15406/japlr.2018.07.00198>
- [13] Теслев А.А. К вопросу применения твердых дисперсных систем для улучшения биофармацевтических характеристик лекарственных средств. *Фармацевтические технологии и упаковка*, 2014, т. 3, № 2, с. 18–21.
- [14] Allawadi D., Singh N., Singh S., et al. Solid dispersions: a review on drug delivery system and solubility enhancement. *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, 2013, vol. 4, iss. 6, pp. 2094–2105. DOI: [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.4\(6\).2094-05](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.4(6).2094-05)
- [15] Nurhikmah W., Sumirtapura Y.C., Pamudji J.S. Dissolution profile of mefenamic acid solid dosage forms in two compendial and biorelevant (FaSSIF) media. *Sci. Pharm.*, 2016, vol. 84, iss. 1, pp. 181–190. DOI: <https://doi.org/10.3797/scipharm.ISP.2015.09>
- [16] Rao K.R., Nagabhushanam M.V., Chowdary K.P. *In vitro* dissolution studies on solid dispersions of mefenamic acid. *Indian J. Pharm. Sci.*, 2011, vol. 73, no. 2, pp. 243–247.
- [17] Singh A., Sharma P.K., Meher J.G., et al. Evaluation of enhancement of solubility of paracetamol by solid dispersion technique using different polymers concentration. *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, 2011, vol. 4, no. 1, pp. 117–119.

- [18] Niebergall P.J., Milosovich G., Goyan J.E. Dissolution rate studies. II. Dissolution of particles under conditions of rapid agitation. *J. Pharm. Sci.*, 1963, vol. 52, iss. 3, pp. 236–241. DOI: <https://doi.org/10.1002/jps.2600520310>
- [19] Higuchi T. Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J. Pharm. Sci.*, 1963, vol. 52, iss. 12, pp. 1145–1149. DOI: <https://doi.org/10.1002/jps.2600521210>
- [20] Ritger P.L., Peppas N.A. A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-Fickian release from non-swelling devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. *J. Control Release*, 1987, vol. 5, iss. 1, pp. 23–36. DOI: [https://doi.org/10.1016/0168-3659\(87\)90034-4](https://doi.org/10.1016/0168-3659(87)90034-4)
- [21] Peppas N.A., Sahlin J.J. A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. *Int. J. Pharm.*, 1989, vol. 57, iss. 2, pp. 169–172. DOI: [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(89\)90306-2](https://doi.org/10.1016/0378-5173(89)90306-2)
- [22] Katti V.S., Kadam A.M., Honmane S.M., et al. Improvement of solubility and dissolution rate of candesartan cilexetil by solid dispersion in polyvinylpyrrolidone. *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, 2014, vol. 5, iss. 4, pp. 1550–1556. DOI: [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.5\(4\).1550-56](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.5(4).1550-56)
- [23] Guedes F.L., de Oliveira B.G., Hernandez M.Z., et al. Solid dispersions of imidazolinedione by PEG and PVP polymers with potential antischistosomal activities. *AAPS PharmSciTech*, 2011, vol. 12, no. 1, pp. 401–410. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-010-9556-z>
- [24] Zhao Y., Xin T., Ye T., et al. Solid dispersion in the development of a nimodipine delayed-release tablet formulation. *Asian J. Pharm. Sci.*, 2014, vol. 9, iss. 1, pp. 35–41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2013.11.006>
- [25] Фадеев Г.Н., Ермолаева В.И., Болдырев В.С. и др. Кинетика дестабилизации поливинилпирролидон-иода в поле низкочастотных воздействий. *Журнал физической химии*, 2016, т. 90, № 9, с. 1306–1310. DOI: <https://doi.org/10.7868/S0044453716090077>
- [26] Болдырев В.С., Ермолаева В.И., Синкевич В.В. и др. Дестабилизация соединений хелатной структуры поливинилпирролидон-иода в поле низкочастотных воздействий. *Вестник МГТУ им. Н.Э. Баумана. Сер. Естественные науки*, 2017, № 4 (73), с. 90–99. DOI: <https://doi.org/10.18698/1812-3368-2017-4-90-99>
- [27] Sharmal A., Jain C.P. Preparation and characterization of solid dispersions of carvedilol with PVP K30. *Res. Pharm. Sci.*, 2010, vol. 5, no. 1, pp. 49–56.
- [28] Варфоломеев С.Д., Гуревич К.Г. Биокинетика. Практический курс. М., Фаир-пресс, 1999.

Альрухаие Раним — студентка кафедры физической и коллоидной химии РУДН (Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

Шешко Татьяна Федоровна — канд. хим. наук, доцент кафедры физической и коллоидной химии РУДН (Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

Маркова Екатерина Борисовна — канд. хим. наук, старший преподаватель кафедры физической и коллоидной химии РУДН (Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

Болдырев Вениамин Станиславович — канд. техн. наук, доцент кафедры «Химия» МГТУ им. Н.Э. Баумана, заведующий отделом «Инжиниринг химико-технологических систем» инжинирингового центра «Автоматика и робототехника» МГТУ им. Н.Э. Баумана (Российская Федерация, 105005, Москва, 2-я Бауманская ул., д. 5, стр. 1); советник директора НИИ НПО «ЛКП» (Российская Федерация, 141370, Московская обл., Хотьково, Художественный проезд, д. 2е); студент магистратуры факультета цифровых технологий и химического инжиниринга РХТУ им. Д.И. Менделеева (Российская Федерация, 125047, Москва, Миусская пл., д. 9).

Разводова Анастасия Александровна — студентка кафедры «Ядерные реакторы и установки» МГТУ им. Н.Э. Баумана (Российская Федерация, 105005, Москва, 2-я Бауманская ул., д. 5, стр. 1).

Чередниченко Александр Генрихович — д-р хим. наук, заведующий кафедрой физической и коллоидной химии РУДН (Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

Просьба ссылаться на эту статью следующим образом:

Альрухаие Р., Шешко Т.Ф., Маркова Е.Б. и др. Исследование кинетики растворения твердой дисперсии мекфенаминовой кислоты с поливинилпирролидоном. *Вестник МГТУ им. Н.Э. Баумана. Сер. Естественные науки*, 2021, № 6 (99), с. 79–95. DOI: <https://doi.org/10.18698/1812-3368-2021-6-79-95>

**STUDY OF DISSOLUTION KINETICS
OF MEFENAMIC ACID SOLID DISPERSION
WITH POLYVINYLPIRROLIDONE**

R. Alrouhayya¹

ranimalrouhayya@yahoo.com

T.F. Sheshko¹

sheshko-tf@rudn.ru

E.B. Markova¹

ebmarkova@gmail.com

V.S. Boldyrev^{2, 3, 4}

boldyrev.v.s@bmstu.ru

A.A. Razvodova²

razvodovaaa@student.bmstu.ru

A.G. Cherednichenko¹

cherednichenko-ag@rudn.ru

¹ RUDN University, Moscow, Russian Federation

² Bauman Moscow State Technical University, Moscow, Russian Federation

³ NPO “Lakokraspokrytie”, Khotkovo, Moscow Region, Russian Federation

⁴ D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russian Federation

Abstract

The low solubility of a biologically active substance in an aqueous medium is often the main reason for the reduced therapeutic effect of drugs. The most common approach to solve this problem is to obtain a water-soluble salt of the active substance and an appropriate preparatory formulation based on it. In this case, the solubility of the obtained compound in hydrophobic systems decreases dramatically, which decreases the rate of transmembrane transport and changes the pharmacokinetic laws of the process. In practice, not only the dependence of the therapeutic effect on the salt compound properties, but also a complete loss of the drug active ingredient activity can be observed. The use of biologically active compound solid dispersions in water-soluble polymers is the most promising approach to increase the therapeutic effect of drugs while maintaining the hydrophobic nature of the active component, to reduce the dose load on the patient's body and obtain prolonged action. In experiments we obtained solid dispersions of mefenamic acid in polyvinylpyrrolidone and studied kinetic regularities of solubility of this promising drug form in aqueous solution of phosphate buffer. By means of mathematical modelling it was found that the phenomenon under study is well described by Ritger — Peppas model, which considers diffusion of biologically active component into solution according to Fick's law with possible influence on mass transfer at swelling and degradation of polymer matrix

Keywords

Pharmaceuticals, mefenamic acid, dissolution processes, solid dispersions, carriers for dosage forms

Received 20.05.2020

Accepted 24.06.2020

© Author(s), 2021

Funding for this research was provided by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (project no. 075-03-2020-223 (FSSF-2020-0017))

REFERENCES

- [1] Khadka P., Ro J., Kim H., et al. Pharmaceutical particle technologies: an approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability. *Asian J. Pharm. Sci.*, 2014, vol. 9, iss. 6, pp. 304–316. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.05.005>
- [2] Shokhin I.E., Kulinich Yu.I., Ramenskaya G.V., et al. Essential biopharmaceutical properties of drugs at the gastrointestinal absorption stage (review). *Pharm. Chem. J.*, 2011, vol. 45, no. 7, pp. 415–418. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11094-011-0645-4>
- [3] Golovenko N.Ya., Borisyuk I.Yu. Biopharmaceutical classification system — experimental model of the prediction of drug bioavailability. *Biochem. M. Suppl. Ser. B*, 2008, vol. 2, no. 3, pp. 235–244. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1990750808030037>

- [4] Yabbarov N.G., Posypanova G.A., Vorontsov E.A. Application prospects of multi-functional dendritic molecules in medicine and biology. *Molekulyarnaya meditsina* [Molecular Medicine], 2012, no. 6, pp. 37–45 (in Russ.).
- [5] Alekseev K.V., Tikhonova N.V., Blynskaya E.V., et al. Technology of raising the availability of biologic and pharmaceutical drugs. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* [Journal of New Medical Technologies], 2012, vol. 19, no. 4, pp. 43–47 (in Russ.).
- [6] Shokhin I.E., Ramenskaya G.V., Vasilenko G.F., et al. *In vitro* dissolution kinetic study of ibuprofen preparations. *Vestnik VGU. Ser. Khimiya. Biologiya. Farmatsiya* [Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy], 2009, no. 2, pp. 198–201 (in Russ.).
- [7] Loftsson T., Brewster M.E. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: basic science and product development. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2010, vol. 62, iss. 11, pp. 1607–1621. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2010.01030.x>
- [8] Bonthagarala B., Dasari V., Kotra V. Enhancement of solubility and dissolution rate of BCS class II drug ritonavir using liquisolid technique. *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, 2019, vol. 10, iss. 5, pp. 2430–2438. DOI: [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.10\(5\).2430-38](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.10(5).2430-38)
- [9] Modica de Mohac L., Keating A.V., de Fátima Pina M., et al. Engineering of nanofibrous amorphous and crystalline solid dispersions for oral drug delivery. *Pharmaceutics*, 2019, vol. 11, iss. 7. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11010007>
- [10] Shmyreva Yu., Schmalz D., Brunemann J. Increasing solubility by solid dispersion using cellulose derivatives. *Farmatsevticheskaya otrasl'*, 2015, no. 6, pp. 52–55 (in Russ.).
- [11] Tkachenko M.L., Zhnyakina L.E., Moshchenskiy Yu.V., et al. Ibuprofen hard dispersions research with trisamin as the hydrophilic carrier. *Vestnik VGU. Ser. Khimiya. Biologiya. Farmatsiya* [Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy], 2007, no. 1, pp. 53–60 (in Russ.).
- [12] Kanikkannan N. Technologies to improve the solubility, dissolution and bioavailability of poorly soluble drugs. *J. Anal. Pharm. Res.*, 2018, vol. 7, iss. 1, art. 00198. DOI: <https://doi.org/10.15406/japlr.2018.07.00198>
- [13] Teslev A.A. On the use of solid dispersed systems to improve the biopharmaceutical characteristics of medic. *Farmatsevticheskie tekhnologii i upakovka*, 2014, vol. 3, no. 2, pp. 18–21 (in Russ.).
- [14] Allawadi D., Singh N., Singh S., et al. Solid dispersions: a review on drug delivery system and solubility enhancement. *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, 2013, vol. 4, iss. 6, pp. 2094–2105. DOI: [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.4\(6\).2094-05](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.4(6).2094-05)
- [15] Nurhikmah W., Sumirtapura Y.C., Pamudji J.S. Dissolution profile of mefenamic acid solid dosage forms in two compendial and biorelevant (FaSSiF) media. *Sci. Pharm.*, 2016, vol. 84, iss. 1, pp. 181–190. DOI: <https://doi.org/10.3797/scipharm.ISP.2015.09>
- [16] Rao K.R., Nagabhushanam M.V., Chowdary K.P. *In vitro* dissolution studies on solid dispersions of mefenamic acid. *Indian J. Pharm. Sci.*, 2011, vol. 73, no. 2, pp. 243–247.

- [17] Singh A., Sharma P.K., Meher J.G., et al. Evaluation of enhancement of solubility of paracetamol by solid dispersion technique using different polymers concentration. *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, 2011, vol. 4, no. 1, pp. 117–119.
- [18] Niebergall P.J., Milosovich G., Goyan J.E. Dissolution rate studies. II. Dissolution of particles under conditions of rapid agitation. *J. Pharm. Sci.*, 1963, vol. 52, iss. 3, pp. 236–241. DOI: <https://doi.org/10.1002/jps.2600520310>
- [19] Higuchi T. Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J. Pharm. Sci.*, 1963, vol. 52, iss. 12, pp. 1145–1149. DOI: <https://doi.org/10.1002/jps.2600521210>
- [20] Ritger P.L., Peppas N.A. A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-Fickian release from non-swelling devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. *J. Control Release*, 1987, vol. 5, iss. 1, pp. 23–36. DOI: [https://doi.org/10.1016/0168-3659\(87\)90034-4](https://doi.org/10.1016/0168-3659(87)90034-4)
- [21] Peppas N.A., Sahlin J.J. A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. *Int. J. Pharm.*, 1989, vol. 57, iss. 2, pp. 169–172. DOI: [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(89\)90306-2](https://doi.org/10.1016/0378-5173(89)90306-2)
- [22] Katti V.S., Kadam A.M., Honmane S.M., et al. Improvement of solubility and dissolution rate of candesartan cilexetil by solid dispersion in polyvinylpyrrolidone. *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, 2014, vol. 5, iss. 4, pp. 1550–1556. DOI: [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.5\(4\).1550-56](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.5(4).1550-56)
- [23] Guedes F.L., de Oliveira B.G., Hernandez M.Z., et al. Solid dispersions of imidazolinedione by PEG and PVP polymers with potential antischistosomal activities. *AAPS PharmSciTech*, 2011, vol. 12, no. 1, pp. 401–410. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-010-9556-z>
- [24] Zhao Y., Xin T., Ye T., et al. Solid dispersion in the development of a nimodipine delayed-release tablet formulation. *Asian J. Pharm. Sci.*, 2014, vol. 9, iss. 1, pp. 35–41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2013.11.006>
- [25] Fadeev G.N., Ermolaeva V.I., Boldyrev V.S., et al. Destabilization kinetics of polyvinylpyrrolidone-iodine in a field of low frequency impacts. *Russ. J. Phys. Chem.*, 2016, vol. 90, no. 9, pp. 1724–1728. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0036024416090077>
- [26] Boldyrev V.S., Ermolaeva V.I., Sinkevich V.V., et al. Destabilization of polyvinylpyrrolidone-iodine chelate structure in low-frequency field. *Herald of the Bauman Moscow State Technical University, Series Natural Sciences*, 2017, no. 4 (73), pp. 90–99 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18698/1812-3368-2017-4-90-99>
- [27] Sharmal A., Jain C.P. Preparation and characterization of solid dispersions of carvedilol with PVP K30. *Res. Pharm. Sci.*, 2010, vol. 5, no. 1, pp. 49–56.
- [28] Varfolomeev S.D., Gurevich K.G. Биокинетика. Практический курс [Biokinetics: a practical course]. Moscow, Fair-press Publ., 1999.

Alrouhaya Ranim — Student, Department of Physical and Colloidal Chemistry, RUDN University (Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russian Federation).

Sheshko T.F. — Cand. Sc. (Chem.), Assoc. Professor, Department of Physical and Colloidal Chemistry, RUDN University (Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russian Federation).

Markova E.B. — Cand. Sc. (Chem.), Senior Lecturer, Department of Physical and Colloidal Chemistry, RUDN University (Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russian Federation).

Boldyrev V.S. — Cand. Sc. (Eng.), Assoc. Professor, Department of Chemistry, Bauman Moscow State Technical University, Head of the Department of Engineering of Chemical and Technological Systems, Engineering Center Automation and Robotics, Bauman Moscow State Technical University (2-ya Baumanskaya ul. 5, str. 1, Moscow, 105005 Russian Federation); Director's Adviser, Research Institute, NPO "Lakokraspokrytie" (Khudozhestvennyy proezd 2e, Moscow Region, Khotkovo, 141370 Russian Federation); Masters Student, Faculty of Digital Technology and Chemical Engineering, D. Mendeleev University Technology of Russia (Miusskaya ploshchad 9, Moscow, 125047 Russian Federation).

Razvodova A.A. — Student, Department of Nuclear Reactors and Plants, Bauman Moscow State Technical University (2-ya Baumanskaya ul. 5, str. 1, Moscow, 105005 Russian Federation).

Cherednichenko A.G. — Dr. Sc. (Chem.), Head of Department of Physical and Colloidal Chemistry, RUDN University (Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russian Federation).

Please cite this article in English as:

Alrouhayya R., Sheshko T.F., Markova E.B., et al. Study of dissolution kinetics of mefenamic acid solid dispersion with polyvinylpyrrolidone. *Herald of the Bauman Moscow State Technical University, Series Natural Sciences*, 2021, no. 6 (99), pp. 79–95 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18698/1812-3368-2021-6-79-95>