



УДК: 615.276.07

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЯЗКОСТИ СМЕШАННЫХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ, СОСТОЯЩИХ ИЗ ВОДЫ, ЭТАНОЛА, N-МЕТИЛПИРРОЛИДОНА И РАСТВОРИМОСТИ В НИХ МЕЛОКСИКАМА

STUDY THE VISCOSITY OF THE MIXED SOLVENTS, CONSISTING OF WATER, ETHANOL, N-METHYLPYRROLIDONE, AS WELL AS MELOXICAM SOLUBILITY IN THESE SOLVENTS

А.Н. Ляпунов¹, Е.П. Безуглая¹, А.П. Краснопёрова²
A.N. Lyapunov¹, E.P. Bezuglaya¹, A.P. Krasnoporova²

¹Государственное научное учреждение «Научно-технологический комплекс «Институт монокристаллов»
Национальной академии наук Украины»

Украина, 61178, г. Харьков проспект. Ленина, 60

²Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина
Украина, 61022, г. Харьков, площадь Свободы, 4

¹State Scientific Institution «Institute for Single Crystals» of National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkov
Ukraine, 61178, Kharkov, Lenin Avenue, 60

²V.N. Karazin Kharkov National University, Kharkov
Ukraine, 61022, Kharkov, Svoboda Square, 4

E-mail: bezugla_o_p@mail.ru

Ключевые слова: мелоксикам, N-метилпирролидон, этанол, вода, кинематическая вязкость, растворитель, растворимость, структура растворителя

Key words: meloxicam, N-methylpyrrolidone, ethanol, water, kinematic viscosity, solvent, solubility, solvent structure

Аннотация. Исследована зависимость кинематической вязкости смешанных растворителей вода – N-метилпирролидон (N-МП), этанол – N-МП и вода – (этанол – N-МП) от их состава в определённых диапазонах температуры. На основании анализа изотерм избыточной кинематической вязкости в этих растворителях выделены три области составов с преобладанием разных структур. Исследована растворимость мелоксикама при температуре 25°C в воде и неводных растворителях; мелоксикам практически не растворим в воде, очень мало растворим в этаноле и растворим в N-МП (1:15). Введение в N-МП воды или этанола приводит к понижению растворимости мелоксикама с отрицательными отклонениями от аддитивных значений в области смешанных структур. Растворимость мелоксикама в смешанных растворителях резко возрастает с увеличением концентрации N-МП только в области составов со структурой смешанного растворителя, в которой преобладает структура N-МП или неводного растворителя (этанол – N-МП). При одинаковой концентрации N-МП растворимость мелоксикама в трёхкомпонентном растворителе вода – (этанол – N-МП) оказывается в несколько раз выше, чем в двухкомпонентном растворителе вода – N-МП вследствие отличия в структуре этих растворителей, обусловленного введением этанола. Данное явление может быть использовано при выборе составов растворителей на этапе разработки лекарственных средств.

Resume. The dependence of the kinematic viscosity of the mixed solvent water –N-methylpyrrolidone (N-MP), ethanol – N-MP and water – (ethanol – N-MP) on their composition in certain temperature ranges was studied. On the basis of analysis of the excess kinematic viscosity isotherms three composition ranges with a predominance of different structures were identified in these solvents. Solubility of meloxicam at temperature 25°C in water and non-aqueous solvents was investigated; meloxicam is practically insoluble in water, very slightly soluble in ethanol and soluble in N-MP (1:15). An incorporation of water or ethanol into N-MP leads to a decrease in the solubility of meloxicam with a negative deviations from the additive values in the composition ranges with mixed structures. The solubility of meloxicam in mixed solvents increases significantly with the increasing of N-MP concentration where the structure of the N-MP or non-aqueous solvent (ethanol – N-MP) dominates in the mixed solvent. In the case of the equal concentration of N-MP, the solubility of meloxicam in ternary solvent water – (ethanol – N-MP) might be higher in several times than in the binary solvent water – N-MP due to differences in the structure of these mixed solvents arising from the additional inclusion of ethanol. This phenomenon can be used to select the solvent compositions during pharmaceutical development.

Введение

При фармацевтической разработке должны быть исследованы физико-химические свойства лекарственных и вспомогательных веществ, которые могут влиять на функциональные характеристики препарата [Note for Guidance on Pharmaceutical Development, 2009]. Для лекарственных веществ одним из таких свойств является растворимость.

В составе мягких лекарственных средств (МЛС) в качестве растворителей и усилителей проникновения используют смешанные водно-органические растворители. В гелях для кожного применения наиболее часто применяют такой бинарный растворитель, как этанол – вода [Pharmaceutical Excipients, 2006; Martindale, 2009]. Большой интерес для использования в составе МЛС в качестве



растворителя и усилителя проникновения представляет *N*-метилпирролидон [Jouyban et al., 2010], стандартизованный в монографии «*N*-Methylpyrrolidone» Европейской Фармакопеи [European Pharmacopoeia, 2013].

Одним из самых характерных свойств жидкого состояния является вязкость, по изменению которой можно судить об ассоциативном состоянии вещества и межмолекулярных взаимодействиях в растворе. По результатам исследования вязкости в зависимости от состава смешанных растворителей и температуры можно получить предварительное представление об особенностях их структуры [Безуглая и др., 2010], которые могут быть значимы для растворимости [Краснопёрова и др., 2011].

Цель работы

Исследование растворимости мелоксикама в двухкомпонентных и трёхкомпонентных растворителях, в состав которых входит *N*-метилпирролидон, во взаимосвязи с изучением структуры этих смешанных растворителей по результатам определения их избыточной кинематической вязкости в широком диапазоне составов и температур.

Материалы и методы

В качестве объектов исследований использовали мелоксикам («ULKAR KIMYA Sanayii Ve Ticaret A.S.», Турция); *N*-метилпирролидон (далее – *N*-МП) («Ashland Speciality Ingredients», США; чистота $\geq 99.95\%$), этанол для спектроскопии Uvasol® (далее – этанол) («Merck», Германия; Cat. №100980; чистота $\geq 99.9\%$) и воду для инъекций (далее – вода) [Pharmaceutical Excipients, 2006; European Pharmacopoeia, 2013]; смешанные растворители: *N*-МП – вода, *N*-МП – этанол, *N*-МП – этанол – вода в широком диапазоне составов; растворы мелоксикама в указанных растворителях. Качество *N*-МП контролировали по плотности ($\rho_{25^\circ\text{C}}=1028 \text{ кг/м}^3$) и диэлектрической проницаемости ($\epsilon_{25^\circ\text{C}}=32.2$) [Безуглая, 2010], качество этанола – по плотности ($\rho_{20^\circ\text{C}}\leq 789.76 \text{ кг/м}^3$), а качество воды – по удельной электрической проводимости ($\leq 1.1 \text{ мкСм}\cdot\text{см}^{-1}$) [European Pharmacopoeia, 2013], которые измеряли соответственно с помощью денситометра DMA 500 («Anton Paar», Австрия), универсального диэлькометра типа ОН 301 («Radelkis», Венгрия) и кондуктометра модели 712 Metrohm («Metrohm», Швейцария).

Смешанные растворители готовили гравиметрическим методом.

Растворимость мелоксикама исследовали изотермическим методом; концентрацию мелоксикама в насыщенном растворе определяли методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях по разработанной методике [European Pharmacopoeia, 2013]. С этой целью избыточное количество мелоксикама помещали в сосуды с притёртыми пробками, приливали растворитель соответствующего состава и термостатировали при температуре $(25\pm 0.1)^\circ\text{C}$ при периодическом перемешивании до наступления в системе термодинамического равновесия. Контроль за установлением равновесия осуществляли путём отбора проб надосадочной жидкости и измерения оптической плотности её растворов в метаноле для спектроскопии Uvasol® (далее – метанол) («Merck», Германия; Cat. № 106002; чистота $\geq 99.9\%$). Постоянство значений оптической плотности серии последовательно отобранных проб свидетельствовало о наступлении термодинамического равновесия в исследуемой системе. Затем растворы выдерживали 3-4 ч в состоянии покоя при температуре $(25\pm 0.1)^\circ\text{C}$, отфильтровывали от осадка при этой же температуре и отбирали пробы для анализа.

При исследовании растворимости мелоксикама в смешанных растворителях, состоящих из двух или трёх растворителей, избыточное количество мелоксикама растворяли в точно отweighенном количестве *N*-МП, а затем добавляли необходимое количество другого(их) растворителя(ей) для получения смешанного растворителя заданного состава. Далее поступали, как описано выше со слов:

«... термостатировали при температуре $(25\pm 0.1)^\circ\text{C}$ при периодическом перемешивании до наступления термодинамического равновесия ...».

Спектры поглощения снимали на спектрофотометре «Shimadzu PharmaSpec UV-1700» с программным обеспечением UVProbe версии 2.21; оптическую плотность измеряли на максимуме поглощения при длине волны 364 нм (рис. 1). Для этого прозрачный насыщенный раствор мелоксикама разбавляли метанолом так, чтобы значения оптической плотности полученных растворов находились в пределах от 0.1 до 1.6, в которых наблюдается соответствие закону Бугера-Ламберта-Бера (рис. 2).

В области концентраций от 0.000214 масс./об.% до 0.003198 масс./об.% (от 2.14 мкг/мл до 31.98 мкг/мл) зависимость оптической плотности от содержания мелоксикама является линейной (рис. 2). Линейность этой зависимости подтверждается высоким значением коэффициента корреляции ($r=0.99995$) и тем, что в регрессионном уравнении ($Y_i=a+b\cdot X_i$) свободный член (a) не превышает свой доверительный интервал и статистически неотличим от нуля:

$$a=0.00335\leq t(95\%, n-2)\times S_a=|1.895\cdot S_a|=|1.895\times 0.00371|=0.00703.$$

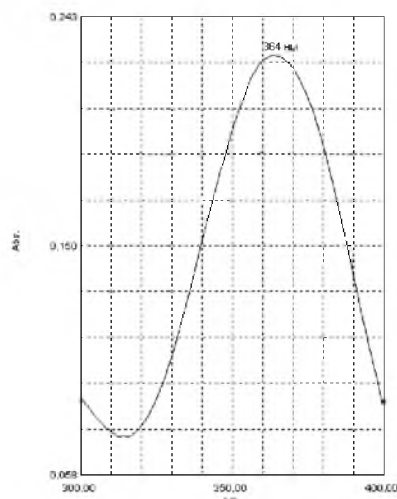
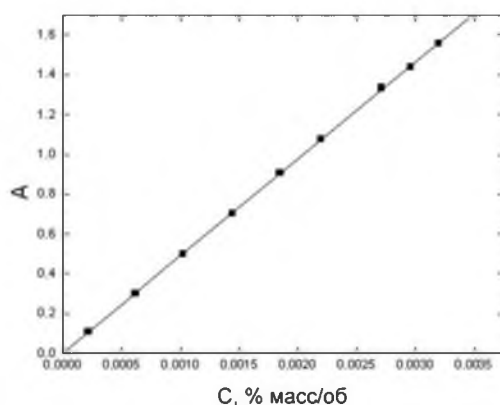


Рис. 1. Спектр поглощения раствора мелоксикама в метаноле
Fig. 1. The absorption spectrum of meloxicam in methanol



Linear Regression for Data1_B:

$$Y=a+b \times X$$

Param	Value	Sd
a	0.00335	0.00371
b	487.39487	1.80333
SD	0.0054, n=9	
r	0.99995	
P	2.5062E-15	

Рис. 2. Зависимость оптической плотности (A) растворов мелоксикама в метаноле от концентрации (C) мелоксикама

Fig. 2. The absorbance (A) of meloxicam solutions in methanol vs meloxicam concentration (C)

Методика количественного определения мелоксикама характеризуется достаточной сходимостью (прецизионностью) в указанном диапазоне концентраций, так как найденное значение относительного доверительного интервала средней величины Z , полученной из 9 определений, составляет всего 1.1547%. Методика также характеризуется достаточной правильностью, так как величина систематической погрешности ($\delta=0.29\%$) удовлетворяет требованиям критерия статистической незначимости ($1.1547\%:\sqrt{9}=0.39\%>0.29\%$) и является статистически неотличимой от нуля [Багирова и др., 2007].

Спектрофотометрическая методика определения мелоксикама является специфичной, так как в условиях анализа неводные растворители (этанол и N -МП) не вызывают смещения максимума оптического поглощения мелоксикама. Оптическая плотность метанола при длине волны 364 нм, а также разведённых метанолом указанных выше неводных растворителей не превышает 0,001, что меньше погрешности прибора и статистически незначимо.

Удельный показатель поглощения мелоксикама при длине волны 364 нм равен 490.26 ± 0.35 . Концентрацию (C) мелоксикама в растворе рассчитывали по формуле:

$$C = A \times r / A_{1\text{см}}^{1\%} \times b,$$

где C – концентрация мелоксикама, г/100 мл; A – оптическая плотность испытуемого раствора; $A_{1\text{см}}^{1\%}$ – удельный показатель поглощения мелоксикама; b – толщина поглощающего слоя, в сантиметрах; r – разведение.

Кинематическую вязкость (ν) измеряли с помощью капиллярных вискозиметров Уббелоде [European Pharmacopoeia, 2013]. При этом образцы растворителей термостатировали с помощью циркуляционного термостата F12-ED («Julabo», Германия) (стабильность температуры $\pm 0.03^\circ\text{C}$, разрешение 0.1°C). Избыточную кинематическую вязкость (ν^E) рассчитывали как отклонение экспериментально полученного значения ($\nu_{\text{эксп}}$) от аддитивного значения по формуле [Bezuglaya et al., 2013]:

$$\nu^E = \nu_{\text{эксп}} - \sum \nu_i \times X_i,$$

где ν_i – кинематическая вязкость i -го компонента; X_i – мольная доля i -го компонента.

Результаты исследования

При температуре 25°C концентрация мелоксикама в насыщенных растворах составляет: в воде – 0.010%, в этаноле – 0.044%, а в *N*-МП – 6.75%. То есть, мелоксикам практически не растворим в воде (1:10000), мало растворим в этаноле (1:2273) и растворим в *N*-МП (1:15) [European Pharmacopoeia, 2013]. Была исследована растворимость мелоксикама в двухкомпонентных растворителях *N*-МП – этанол и *N*-МП – вода во взаимосвязи со структурой этих растворителей. На рисунках 3 и 4 приведены зависимости избыточных кинематических вязкостей (v^E) смешанных растворителей *N*-МП–вода и *N*-МП–этанол от их состава в определённых диапазонах температур.

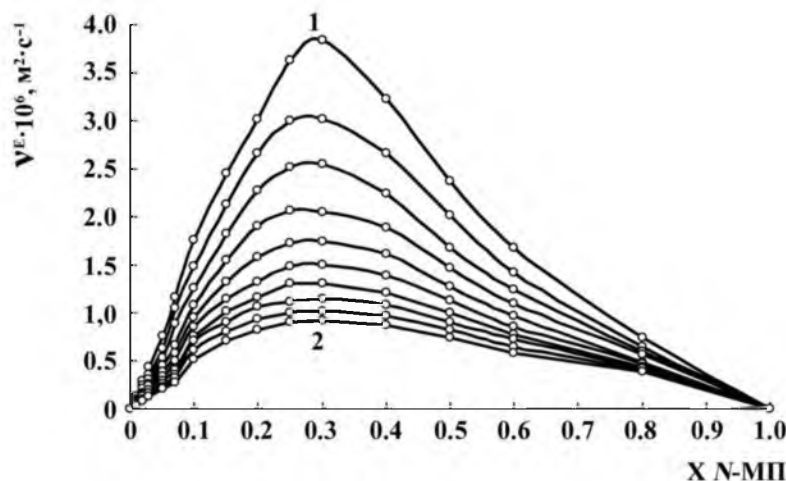


Рис. 3. Зависимость избыточных кинематических вязкостей (v^E) смешанного растворителя *N*-МП – вода от мольной доли (*X*) *N*-МП в диапазоне температур от 25°C (298.15K) (1) до 70°C (343.15K) (2)
 Fig. 3. The excess kinematic viscosities (v^E) of mixed solvent *N*-MP – water vs the mole fraction (*X*) of *N*-MP in a temperature range from 25°C (298.15K) (1) to 70°C (343.15K) (2)

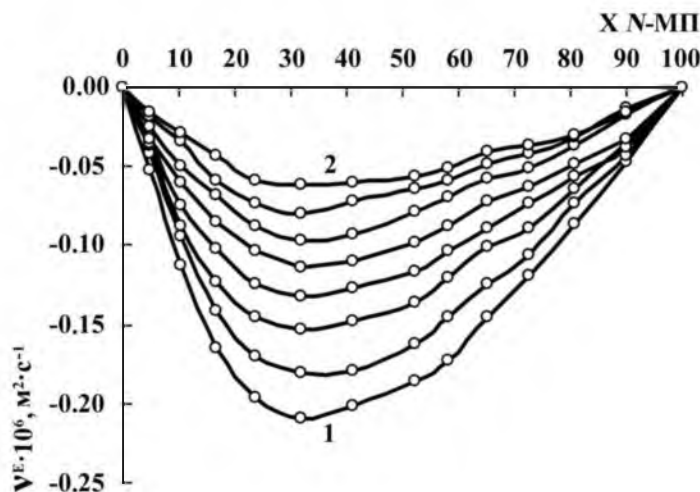


Рис. 4. Зависимость избыточных кинематических вязкостей (v^E) смешанного растворителя *N*-МП – этанол от мольной доли (*X*) *N*-МП в диапазоне температур от 20°C (293.15K) (1) до 55°C (328.15K) (2)
 Fig. 4. The excess kinematic viscosities (v^E) of mixed solvent *N*-MP – ethanol vs the mole fraction (*X*) of *N*-MP in a temperature range from 20°C (293.15K) (1) to 55°C (328.15K) (2)

Величины избыточной кинематической вязкости (v^E) положительны в системе *N*-МП – вода и отрицательны в системе *N*-МП – этанол. Изотермы v^E в системе *N*-МП – вода проходят через максимум в области составов, содержащих около 0.3 мольных долей *N*-МП (~30 мол.% или ~70 масс.%) (см. рис. 3), а в системе *N*-МП – этанол они проходят через минимум также в области содержания *N*-МП около 0.3 мольных долей (~30 мол.% или ~50 масс.%) (см. рис. 4). Хотя v^E и нельзя рассматривать как меру взаимодействия между молекулами компонентов, но чем больше абсолютное значение v^E , тем сильнее взаимодействие отражается на физико-химических свойствах системы. Отклонение кинематической вязкости от аддитивных значений в точках экстремумов для системы *N*-МП – вода при температуре 25°C оказываются примерно в 20 раз больше, чем для системы *N*-МП – этанол (см. рис. 3 и



4). В исследованных неводных смешанных растворителях наиболее оптимальным, видимо, является образование дигидрата *N*-МП и ассоциата, состоящего из одной молекулы *N*-МП и двух молекул этанола, соответственно.

С ростом температуры максимумы на изотермах избыточной кинематической вязкости исследованных неводных смешанных растворителей остаются при тех же молярных соотношениях компонентов, но величины ν^E уменьшаются (см. рис. 3 и 4), что характерно для ассоциированных жидкостей и связано с уменьшением энергии межмолекулярного взаимодействия в системах *N*-МП – вода и *N*-МП – этанол [Безуглая и др., 2010; Краснопёрова и др., 2013].

В системе вода – *N*-МП можно выделить три концентрационные области [Безуглая и др., 2010]. В области составов с содержанием *N*-МП от 0 до ~30 мол.% (~70 масс.%) происходит разрушение пространственной сетки водородных связей воды с образованием ассоциатов вода – *N*-МП переменного состава. В этой области доминирует структура смешанного растворителя с преобладанием структуры воды. Наблюдаемые экстремумы на изотермах ν^E при концентрации *N*-МП ~30 мол.% обусловлены образованием максимального количества гетероассоциатов $C_5H_9NO \cdot 2H_2O$. В области составов с содержанием *N*-МП от 30 мол.% до 60-80 мол.% (от ~70 масс.% до ~90-95 масс.%) вода преимущественно в виде отдельных мономерных молекул входит в состав гетероассоциатов $C_5H_9NO \cdot H_2O$ и $2C_5H_9NO \cdot H_2O$. При этом доминирует структура смешанного растворителя с преобладанием структуры *N*-МП. При концентрации *N*-МП от 60-80 мол.% до 100 мол.% (от ~90-95 масс.% до 100 масс.%) преобладает структура неводного растворителя, в которой среди молекул *N*-МП распределяются отдельные гидраты *N*-МП.

На рис. 5 представлена зависимость растворимости мелоксикама в смешанных растворителях от их состава.

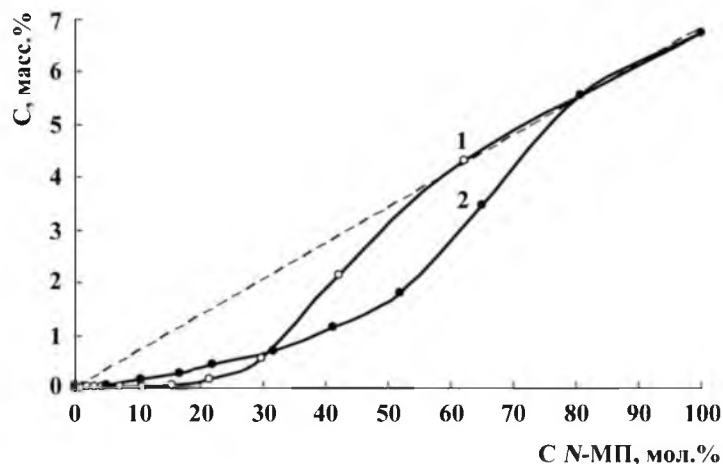


Рис. 5. Зависимость концентрации (С) мелоксикама в насыщенных растворах при температуре 25°C от содержания (С) *N*-МП в смешанных растворителях вода – *N*-МП (1) и этанол – *N*-МП (2). Пунктирная линия характеризует растворимость мелоксикама в бинарном растворителе, рассчитанную как аддитивная сумма его растворимости в каждом из растворителей

Fig. 5. The meloxicam concentration (C) in saturated solutions at 25°C vs the *N*-MP content (C) in the mixed solvent water – *N*-MP (1) and ethanol – *N*-MP (2). The dashed line represents the solubility of meloxicam in a binary solvent that was calculated as the additive sum of its solubility in each solvent

С повышением концентрации *N*-МП растворимость мелоксикама в бинарных растворителях *N*-МП – вода увеличивается незначительно в области составов, где доминирует структура смешанного растворителя с преобладанием структуры воды. Резкое увеличение концентрации мелоксикама в насыщенных растворах с повышением концентрации *N*-МП происходит, начиная приблизительно с 30 мол.% (70 масс.%), то есть при переходе к структуре смешанного растворителя с преобладанием структуры *N*-МП. В области составов с содержанием *N*-МП от 62 мол.% до 100 мол.% (от 90 масс.% до 100 масс.%) преобладает структура неводного растворителя, и растворимость мелоксикама в бинарном растворителе представляет собой аддитивную сумму его растворимости в воде и *N*-МП (см. рис. 5).

Исходя из изотерм ν^E (см. рис. 4), можно предположить, что в системе этанол – *N*-МП существуют три концентрационные области. В области составов с содержанием *N*-МП от 0 до ~30 мол.% (~50 масс.%) происходит разрушение пространственной сетки водородных связей этанола с образованием ассоциатов этанола и *N*-МП переменного состава. В этой области доминирует структура смешанного растворителя с преобладанием структуры этанола. Экстремумы на изотермах ν^E при содержании *N*-МП ~30 мол.% обусловлены образованием максимального количества гетероассоциатов $C_5H_9NO \cdot 2C_2H_5OH$. В области составов с содержанием *N*-МП от ~30 мол.% до ~80 мол.% (от ~50 масс.% до ~90 масс.%) доминирует структура смешанного растворителя с преобладанием структуры

N-МП. При концентрации *N*-МП от ~80 мол.% до 100 мол.% (от ~90 масс.% до 100 масс.%) доминирует структура *N*-МП.

С повышением концентрации *N*-МП растворимость мелоксикама в бинарных растворителях этанол – *N*-МП увеличивается меньше всего в области составов, где доминирует структура смешанного растворителя с преобладанием структуры этанола (см. рис. 5). Более существенно увеличивается концентрация мелоксикама в насыщенных растворах с повышением концентрации *N*-МП, начиная приблизительно с 30 мол.% (50 масс.%), то есть, при переходе к структуре смешанного растворителя с преобладанием структуры *N*-МП. В области составов с содержанием *N*-МП от 80 мол.% до 100 мол.% (от 90 масс.% до 100 масс.%), при котором преобладает структура *N*-МП, растворимость мелоксикама в бинарном растворителе представляет собой аддитивную сумму его растворимости в этаноле и *N*-МП (см. рис. 5).

В системах вода – *N*-МП и этанол – *N*-МП в области смешанных структур имеет место отрицательное отклонение от аддитивных значений (см. рис. 5). То есть, и этанол, и вода вследствие взаимодействия с *N*-МП ухудшают растворимость мелоксикама. Существенное повышение растворимости имеет место при переходе к смешанным структурам с преобладанием структуры *N*-МП и к структуре *N*-МП, который и вносит основной вклад в растворимость мелоксикама.

Исследована растворимость мелоксикама при температуре 25°C в тройной системе вода – *N*-МП – этанол. Для этого был приготовлен смешанный растворитель, содержащий 38.5 масс.% (22.55 мол.%) *N*-МП и 61.5 масс.% (77.45 мол.%) этанола. Суммарная молекулярная масса этого смешанного неводного растворителя составила 58.03. Был приготовлен ряд трёхкомпонентных растворителей вода – (*N*-МП – этанол), в котором варьировали содержание смешанного неводного растворителя (*N*-МП – этанол) от 0% до 100%. Для смешанных растворителей в этом ряду было проведено политермическое исследование кинематической вязкости и построены изотермы избыточной кинематической вязкости (v^E) (рис. 6).

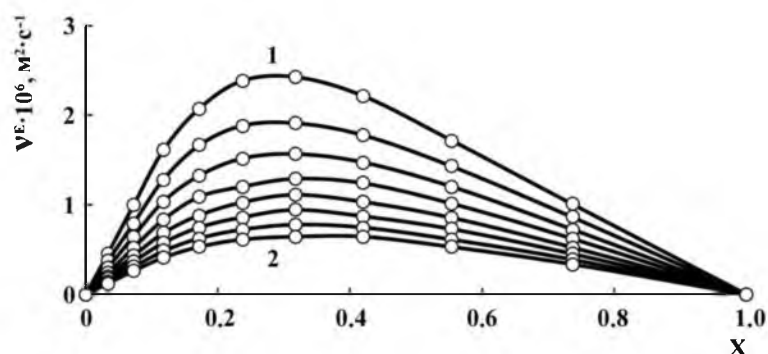


Рис. 6. Зависимость избыточных кинематических вязкостей (v^E) смешанного растворителя вода – (этанол – *N*-МП) от мольной доли (*X*) неводного растворителя (этанол – *N*-МП) в диапазоне температур от 20°C (293.15K) (1) до 55°C (328.15K) (2)

Fig. 6. The excess kinematic viscosities (v^E) of mixed solvent water – (ethanol – *N*-MP) vs the mole fraction (*X*) of non-aqueous solvent (ethanol – *N*-MP) in a temperature range from 20°C (293.15K) (1) to 55°C (328.15K) (2)

Величины v^E положительны, а изотермы v^E проходят через максимум в области составов ~0.24-0.32 мольных долей неводного растворителя (~24-32 мол.% или ~50-60 масс.%) (см. рис. 6). Можно предположить, что до концентрации неводного растворителя ~24 мол.% доминирует структура смешанного растворителя с преобладанием структуры воды, а при более высоких концентрациях – вначале структура смешанного растворителя с преобладанием структуры неводного растворителя, а затем структура неводного растворителя. При содержании ~24 мол.% смешанного неводного растворителя содержание *N*-МП в тройной системе составляет ~5.4 мол.%.

Исследована растворимость мелоксикама при температуре 25°C в трёхкомпонентных растворителях вода – (этанол – *N*-МП) в зависимости от содержания смешанного неводного растворителя и концентрации в них *N*-МП; результаты представлены на рис. 7.

После превышения концентрации *N*-МП 5.4 мол.%, что соответствует ~24 мол.% смешанного неводного растворителя (этанол – *N*-МП) и переходу к структуре смешанного растворителя с преобладанием структуры неводного растворителя, растворимость мелоксикама в трёхкомпонентном растворителе вода – (этанол – *N*-МП) с увеличением содержания *N*-МП резко повышается и превосходит повышение растворимости мелоксикама при увеличении содержания *N*-МП в двухкомпонентном растворителе вода – *N*-МП (см. рис. 7). Причина более интенсивного повышения растворимости мелоксикама в трёхкомпонентном растворителе обусловлена наличием в его составе дополнительного неводного растворителя этанола, который способствует переходу к структуре смешанного растворителя с преобладанием структуры неводного растворителя при сравнительно небольших концентрациях *N*-МП. В то же время в двухкомпонентном растворителе вода – *N*-МП в этой области концентраций



N-МП продолжает доминировать структура смешанного растворителя с преобладанием структуры воды. При одинаковой концентрации *N*-МП около 16 мол.% растворимость мелоксикама в трёхкомпонентном растворителе оказывается приблизительно в 4.5 раза больше, чем в смешанном растворителе вода – *N*-МП. Это обусловлено не способностью этанола к растворению мелоксикама, а указанными отличиями в структуре этих смешанных растворителей.

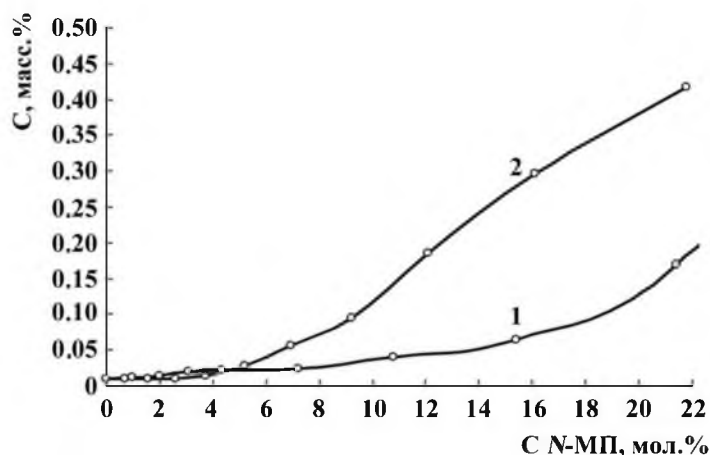


Рис. 7. Зависимость концентрации (С) мелоксикама в насыщенных растворах при температуре 25 °С от содержания *N*-МП в смешанных растворителях вода – *N*-МП (1) и вода – (этанол – *N*-МП) (2)

Fig. 7. The meloxicam concentration (C) in saturated solutions at 25°C vs the *N*-MP content in the mixed solvents water – *N*-MP(1) and water – (ethanol – *N*-MP) (2)

Использование трёхкомпонентных систем, состоящих из воды и двух неводных растворителей, один из которых обладает хорошей растворяющей способностью, а другой способствует в основном изменению структуры смешанного растворителя, может быть эффективным приёмом для растворения гидрофобных лекарственных веществ особенно в тех случаях, когда концентрация неводного растворителя, вносящего основной вклад в растворимость, должна быть ограничена, например, для предотвращения побочных эффектов.

Результаты исследований явились частью фармацевтической разработки препарата Амелотекс® (Мелоксикам) гель для наружного применения 1% (рег. удостоверение ЛП-002479; заявитель – ЗАО «ФармФирма «Сотекс», РФ), внедрённого в серийное производство в августе 2014 г. (производитель – ООО «Озон», РФ).

Выводы

1. Исследована зависимость кинематической вязкости бинарных растворителей вода – *N*-МП и этанол – *N*-МП, а также трёхкомпонентного растворителя вода – этанол – *N*-МП от их состава в определённых диапазонах температур. На основании анализа изотерм избыточной кинематической вязкости показано, что исследованные смешанные растворители являются ассоциированными жидкостями, в каждой из которых можно выделить три концентрационные области составов с доминирующей структурной организацией: структурой смешанного растворителя с преобладанием структуры воды или этанола (для системы этанол – *N*-МП), структурой смешанного растворителя с преобладанием структуры *N*-МП или смешанного неводного растворителя (для системы вода – этанол – *N*-МП) и структурой *N*-МП или смешанного неводного растворителя.

2. Исследована растворимость мелоксикама при температуре 25°C в неводных растворителях и показано, что мелоксикам практически не растворим в воде (1:10000), очень мало растворим в этаноле (1:2273) и растворим в *N*-МП (1:15).

3. Исследована растворимость мелоксикама в смешанных растворителях вода – *N*-МП, этанол – *N*-МП и вода – этанол – *N*-МП и установлено, что растворимость мелоксикама резко возрастает с увеличением концентрации *N*-МП только в области составов со структурой смешанного растворителя с преобладанием структуры *N*-МП или смешанного неводного растворителя (этанол – *N*-МП). Введение в *N*-МП воды или этанола приводит к понижению растворимости мелоксикама с отрицательными отклонениями от аддитивных значений в области смешанных структур.

4. Показано, что в определённой области составов при одинаковой концентрации *N*-МП растворимость мелоксикама в трёхкомпонентном растворителе вода – этанол – *N*-МП оказывается в несколько раз выше, чем в двухкомпонентном растворителе вода – *N*-МП, имеющем смешанную структуру с преобладанием структуры воды. Наличие этанола, в котором мелоксикам мало растворим, обуславливает преобладание в смешанной структуре трёхкомпонентного растворителя струк-



туры неводного растворителя, вследствие чего и возрастает растворимость мелоксикама. Данное явление может быть использовано при выборе составов растворителей на этапе разработки лекарственных средств.

Список литературы References

- Багирова В.Л. и др. 2007. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств. Методические рекомендации. М., Спорт и Культура – 2000. Ч. I: 3-92.
- Bagirova V.L. i dr. 2007. Rukovodstvo po validatsii metodik analiza lekarstvennykh sredstv. Metodicheskie rekomendatsii. Moscow, Sport i Kul'tura – 2000. 3-92 (in Russian).
- Безуглая Е.П. и др. 2010. Исследование вязкости и термодинамики вязкого течения водных растворов *N*-метилпирролидона. Фармаком. (1): 92-97.
- Bezuglaya E.P. i dr. 2010. Issledovanie vyazkosti i termodinamiki vyazkogo techeniya vodnykh rastvorov *N*-metilpirrolidona. Farmakom.] (1):92-97 (in Russian).
- Краснопёрова А.П. и др. 2011. Растворимость мометазона фууроата в смешанном растворителе вода – гексилэтиленгликоль. Вестник Харьковского национального университета. Химия. 976 (20 (43)): 147-155.
- Krasnoperova A.P. i dr. 2011. Rastvorimost' mometazona furoata v smeshannom rastvoritele voda – geksilenglikol'. Vestnik Khar'kovskogo natsional'nogo universiteta. Khimiya. []. 976 (20(43)): 147-155 (in Russian).
- Краснопёрова А.П. и др. 2013. Объёмные свойства двухкомпонентной системы *N*-метилпирролидон – этанол. Вестник Харьковского национального университета. Химия. 1085 (22 (45)): 142-149.
- Krasnoperova A.P. i dr. 2013. Ob'emnye svoystva dvukhkomponentnoy sistemy *N*-metilpirrolidon – etanol. Vestnik Khar'kovskogo natsional'nogo universiteta. Khimiya. 1085 (22(45)): 142-149 (in Russian).
- Bezuglaya E.P. i dr. 2013. Water – hexylene glycol system as potential medicinal base. Pharmaceutical Chemistry Journal. 47 (5): 281-286.
- Bezuglaya E.P. i dr. 2013. Water – hexylene glycol system as potential medicinal base. Pharmaceutical Chemistry Journal. 47 (5): 281-286.
- European Pharmacopoeia. 8th Edition. 2013. Strasbourg, 3655.
- Jouyban A., Fakhree M.A.A., Shayanfar A. 2010. Review of Pharmaceutical Applications of *N*-Methyl-2-Pyrrolidone. J. Pharm. Pharmaceut. Sci. 13 (4): 524-535.
- Martindale: The Complete Drug Reference. 36th Edition. 2009. / Ed. Sweetman S.C. London: Pharmaceutical Press, 3694.
- Note for Guidance on Pharmaceutical Development (ICH Topic Q 8). 2009. EMEA/CHMP/167068/2004 (R2). Part I. 25. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500059258.pdf
- Pharmaceutical Excipients. 2006. Eds. R.C. Rowe, P.J. Sheskey, S.C. Owen. London: Pharmaceutical Press (Electronic version).