

Р. И. Мустафин<sup>1</sup>, В. Л. Бобылёва<sup>1</sup>, В. А. Кеменова<sup>2</sup>

## ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ НОСИТЕЛИ ДЛЯ КОНТРОЛИРУЕМОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ ИНТЕРПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫХ КОМПЛЕКСОВ С УЧАСТИЕМ EUDRAGIT® ТИПОВ EPO/L100 – 55. ЧАСТЬ 2. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДИФфуЗИОННО-ТРАНСПОРТНЫХ СВОЙСТВ

<sup>1</sup> Медицинский университет, Казань, Россия, mustaf@rambler.ru;

<sup>2</sup> НИЦ БМТ ВИЛАР, Москва, Россия

С целью поиска потенциальных носителей для пероральных систем доставки проведено исследование новых образцов интерполиэлектродитных комплексов (ИПЭК) между противоположно заряженными марками Eudragit® EPO и L100-55. Проведённый мониторинг поликомплексных матриц в процессе набухания в моделирующих желудочно-кишечный тракт средах свидетельствует о различной pH-чувствительности образцов ИПЭК. При оценке диффузионно-транспортных свойств с использованием диклофенака натрия обнаружена тесная корреляционная зависимость между характеристиками набухания и высвобождения. Выявлены основные механизмы, позволяющие контролировать доставку лекарственных веществ в заданные отделы желудочно-кишечного тракта.

**Ключевые слова:** интерполиэлектродитные комплексы, диффузионно-транспортные свойства, Eudragit® EPO и L100-55.

К числу наиболее активно применяемых в фармацевтической технологии сополимеров метил(мет)акрилового ряда, выпускаемых немецким концерном Evonik Ind., относится Eudragit® L100-55 (L100-55). Благодаря выраженным желудочно-резистентным свойствам, с одной стороны, и быстрым высвобождением в ближних отделах тонкого кишечника, с другой, L100-55 включен в Фармакопеи США, Японии, Европейскую Фармакопею. К настоящему времени L100-55, представляющий собой сополимер этилакрилата (ЭА) и метакриловой кислоты (МАК) в соотношении 1:1, производится и другими известными компаниями: Kollicoat® MAE 100 P (BASF, Германия), Acryl-EZE® (Colorcon®, США), Acrylcoat® L100-55, Drugcoat® L100-55 (Vikram Thermo (India) Ltd., Индия) [1 – 3]. Следует отметить, что индекс “55” в названии марки означает начало растворения сополимера со значения pH выше 5,5 вследствие гидратации ионизированных карбоксильных групп. Известно, что в виде 30 % водной дисперсии Eudragit® L30 D-55 чаще используется в качестве материала промежуточной оболочки в матричных системах доставки (пеллеты, таблетки), выступая в качестве влагопротектора и предотвращая тем самым возможные взаимодействия между ЛВ и компонентами покрытия [4, 5]. Кроме того, в комбинации с другими кишечнорастворимыми полимерами L100-55 не только усиливает желудочную резистентность, но и функционально увеличивает адгезию оболочки [6 – 10]. Особенно востребованным этот сополимер стал благодаря развитию и внедрению технологии при получении плёночных покрытий методом “сухого напыления” [1, 11, 12].

Другой достаточно широко применяемой маркой в ряду эудрагитов является Eudragit® EPO (EPO), представляющий собой терполимер, состоящий из 3 моно-

мерных звеньев: метилметакрилата (ММА), *n*-бутилметакрилата (БМА) и диметиламиноэтилметакрилата (ДМАЭМА) в соотношении 1:1:2. Благодаря растворимости в кислых средах до значения pH 5,5 и известным влагопротекторным свойствам EPO, включенный в те же Фармакопеи, в основном используется для маскировки вкуса в технологии защитных покрытий [12, 13]. Однако в последнее время вследствие выраженной пластичности, обусловленной низкой температурой стеклования, EPO находит применение в 2 сравнительно новых областях фармацевтической технологии: “сухое напыление” и гранулирование методом термоэкструзии [13, 14]. Причём весьма интересен положительный опыт использования бинарных смесей L100-55 и EPO в обоих технологических подходах [11, 12].

Синтезированные в результате смешивания водно-солевых растворов противоположно заряженных сополимеров Eudragit® интерполиэлектродитные комплексы (ИПЭК) были физико-химически охарактеризованы нами ранее [15 – 19].

Целью настоящего исследования явилась сравнительная диффузионно-транспортная оценка полученных образцов ИПЭК Eudragit® EPO/L100-55 в условиях моделирующих ЖКТ с помощью мониторинга структурных и композиционных изменений, происходящих в поликомплексных матричных системах в процессе набухания и высвобождения диклофенака натрия.

### Экспериментальная часть

В работе использовали Eudragit® марок EPO и L100-55 “Evonik Röhm GmbH” (Германия) со средними молекулярными массами 150000 и 250000 соответственно. В качестве модельного ЛВ использовали диклофенак натрия (ДН) “Sigma-Aldrich” (США).

Синтез и очистку полученных поликомплексов, а также приготовление матриц на их основе проводили по описанным ранее методикам [19]. Для удобства отличий образцам были присвоены условные наименования: ИПЭК-1, ИПЭК-2, ИПЭК-3 и ИПЭК-4. Следует отметить, что согласно ранее проведенным исследованиям (данным элементного анализа), синтезированные (мет)акриловые поликомплексы имеют состав  $Z = [EPO]/[L100-55]$ , равный 0,36, 0,68, 0,89 и 1,81 соответственно.

Изучение кинетики набухания в моделирующих ЖКТ средах проводили по следующей методике: в течение первого часа процесс вели в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты (рН 1,2), соответствующей искусственному желудочному соку. Далее через каждые 2 ч образцы матриц переносили в растворы фосфатных буферов с постепенно повышающимися значениями рН (5,8, 6,8 и 7,4), имитирующих среду различных отделов кишечника. Оценку высвобождения ЛВ проводили методом вращающейся корзинки на приборе "Erweka DT600" (Германия) при скорости вращения 100 об/мин в объеме 900 мл. Концентрацию ДН в отбираемых через каждые 30 мин пробах в течение 6 ч определяли УФ-спектрофотометрически при длине волны 276 нм на приборе "Perkin Elmer" Lamb-

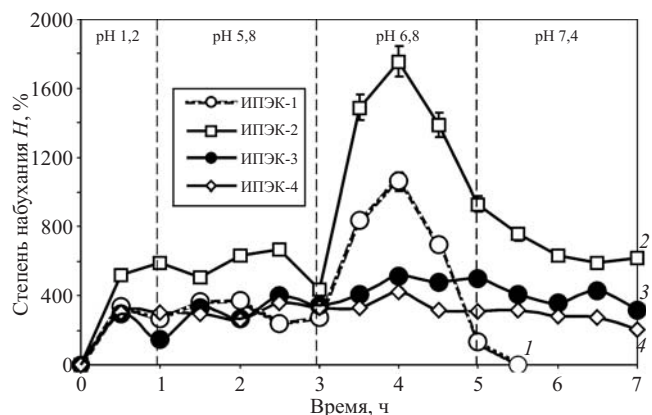


Рис. 1. Профили набухания поликомплексных матриц, в условиях, имитирующих различные отделы ЖКТ: 1 — ИПЭК-1; 2 — ИПЭК-2; 3 — ИПЭК-3; 4 — ИПЭК-4.

да 25 (США). Отбираемый в количестве 3 мл объем немедленно восполнялся чистым буферным раствором. Учитывая низкую растворимость ДН в кислой среде, оценку высвобождения проводили только в фосфатных буферных растворах. Математическое моделирование кривых высвобождения проводили по программе Origin® (Scientific Graphing & Analysis software, Version 7,5; OriginLab Corporation, США).

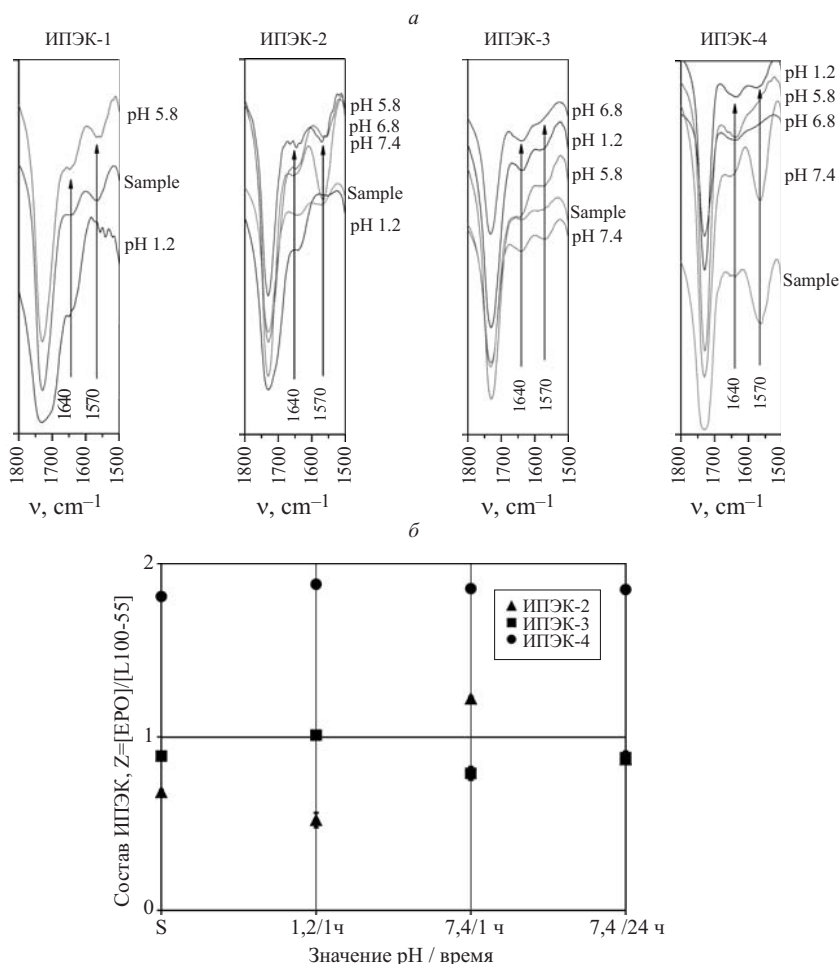
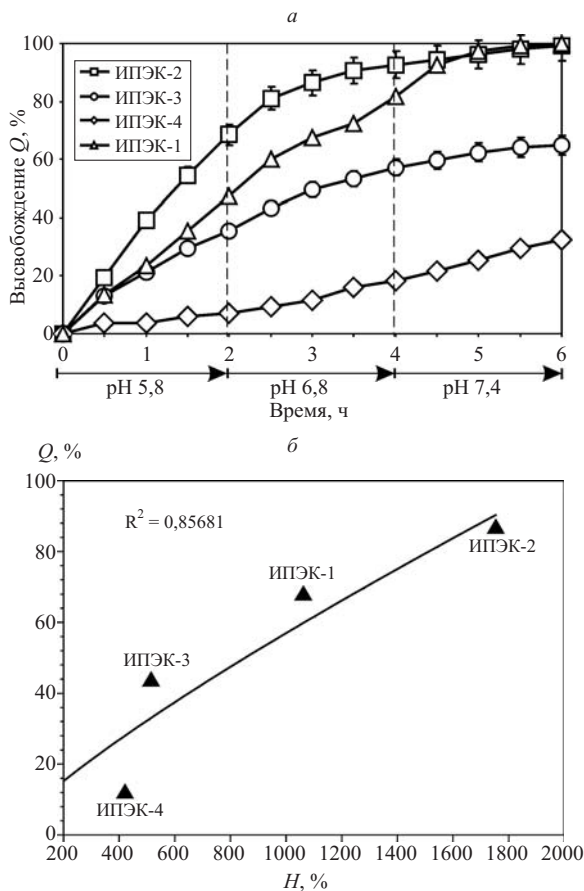


Рис. 2. Мониторинг структурных (а) и композиционных (б) изменений в процессе набухания поликомплексных матриц в имитирующих желудочно-кишечный тракт средах: S (Sample) – ИК-спектр (а) или состав (б) исходных образцов поликомплексов.



**Рис. 3.** Профили высвобождения диклофенака натрия из поликомплексных матриц (а) и корреляционная зависимость степени высвобождения ( $Q$ , %) диклофенака натрия из поликомплексных матриц от степени их набухания ( $H$ , %) по результатам первых 4 ч эксперимента (б).

ИК-спектры образцов высушенных поликомплексных матриц после каждой из тестируемых сред в процессе набухания анализировали в таблетках KBr на приборе “Bruker” FT-IR Vector 22 (Германия).

Композиционные изменения образцов поликомплексных матриц в процессе набухания определяли по данным элементного анализа по содержанию C:N на приборе “CHN-3 анализатор” (Россия).

### Результаты и их обсуждение

Для сравнительной оценки ранее полученных поликомплексных в качестве носителей ЛВ предварительно изучили набухание полимерных матриц на их основе в средах, имитирующих различные отделы ЖКТ.

**Таблица 1**  
**Интерпретация механизма транспорта по величине экспоненты высвобождения ( $n$ ) в уравнении Корсмайера-Пеппаса**

Экспонента высвобождения ( $n$ )	Механизм транспорта	Временная характеристика скорости высвобождения
0,5	Диффузия по закону Фика	$t^{-0,5}$
$0,5 < n < 1,0$	Аномальный	$t^{n-1}$
1,0	Case-II	$t^1$ Нулевой порядок
$> 1,0$	Super Case-II	$t^{n-1}$

Согласно представленным на рис. 1 зависимостям степени набухания от времени полученные профили можно разделить на 2 группы. Поликомплексы ИПЭК-1 и ИПЭК-2, содержащие избыточные карбоксильные группы L100-55, ранее не участвующие в интерполимерном взаимодействии, обеспечивают значительный скачок в набухаемости при значении pH 6,8, причём ИПЭК-1, содержащий тройной избыток карбоксильных ионов, при данном значении pH, растворяется.

Вторая группа поликомплексов (ИПЭК-3, ИПЭК-4) характеризуется равномерным набуханием во всех тестируемых средах, слабо зависящим от значения pH.

Учитывая известный факт перемещения ионных связей внутри структурных фрагментов ИПЭК в зависимости от значений pH и ионной силы среды, мониторинг возможных изменений структуры был проведён с использованием метода ИК-спектроскопии (рис. 2, а). Отсутствие характеристической полосы при  $1570\text{ см}^{-1}$ , ответственной за качественное подтверждение наличия межмакромолекулярных ионных связей у образца ИПЭК-1, свидетельствует о его неустойчивости в модельной имитирующей желудок среде. Избыточное содержание звеньев карбоксилсодержащего сополимера (L100-55) в общей структуре изначально “дефектного” ИПЭК-1, по-видимому, приводит к кластерному сегрегированию гидрофобных участков цепей полианиона, с последующим разрушением поликомплекса. Однако при переносе в среду фосфатного буфера (pH 5,8) наблюдается восстановление ионных связей.

В то же время у другого образца (ИПЭК-2) с увеличением значения pH тестируемых сред наблюдается усиление интенсивности полосы при  $1570\text{ см}^{-1}$ . Поликомплекс эквимольного состава (ИПЭК-3) оказался наименее чувствительным к изменениям pH. Образец ИПЭК-4, содержащий избыточное количество интерполимерно-связанных звеньев ЕРО, несмотря на видимые структурные преобразования в процессе набухания, характеризуется полным самовосстановлением к концу эксперимента, обеспечивая равномерный профиль набухания.

Проведённая оценка возможных композиционных различий в составах поликомплексов в каждой из тестируемых сред свидетельствует о том, что за исключением ИПЭК-1, анализируемые образцы относятся к саморегенерирующимся системам (рис. 2, б).

Однако наиболее pH-нечувствительным, а следовательно, устойчивым, как к структурным, так и к композиционным перестройкам в процессе набухания, оказался эквимольный состав (ИПЭК-3).

Дальнейшую оценку диффузионно-транспортных свойств проводили по высвобождению модельного ЛВ — диклофенака натрия из полимерных матриц, полученных на основе изучаемых образцов ИПЭК (рис. 3, а).

Сравнительный анализ приведенных кривых свидетельствует о том, что процесс высвобождения ДН хорошо коррелирует с характеристиками набухания поликомплексных систем (рис. 3, б). Чем выше степень

## Результаты математического моделирования процессов высвобождения диклофенака натрия из изучаемых поликомплексных матриц

Характеристика матриц	ИПЭК-1	ИПЭК-2	ИПЭК-3	ИПЭК-4
Экспонента высвобождения ( $n$ )	0,74233 0,0435	0,47633 0,03703	0,58836 0,03549	1,04957 0,03703
Константа высвобождения ( $k$ )	28,52407 1,84172	45,98741 3,70698	24,15813 1,23988	4,28957 0,43907
Коэффициент корреляции ( $R^2$ )	0,98156	0,91802	0,97848	0,99004
Механизм транспорта	Аномальный	Диффузия по закону Фика	Аномальный	Case-II

набухания тестируемого поликомплекса, тем выше и количество высвобождающегося ЛВ, что согласуется с литературными данными [20]. При очевидном снижении степеней набухания по всем средам в ряду образцов ИПЭК-2 – ИПЭК-1 – ИПЭК-3 – ИПЭК-4 степень высвобождения ДН соответственно уменьшается в той же последовательности.

Для понимания механизмов, лежащих в основе высвобождения модельного ЛВ из поликомплексных матричных систем набухающего типа, из множества существующих математических моделей, нами было выбрано уравнение Корсмайера-Пеппаса, объединяющее 2 независимо протекающих процесса: диффузию по закону Фика и Case-II-перенос [21 – 23]:

$$M_t/M = kt^n,$$

где  $M_t$  — количество ЛВ, высвободившегося ко времени  $t$ ,  $M$  — максимальное количество высвободившегося ЛВ,  $k$  — константа высвобождения, включающая в себя структурные и геометрические характеристики матрицы,  $n$  — экспонента высвобождения, отражающая механизм транспорта ЛВ,  $M_t/M$  — доля высвободившегося ЛВ за единицу времени.

Известно, что механизм транспорта определяется величиной показателя степени в уравнении высвобождения [22]. При  $n = 0,5$  процесс высвобождения является диффузионно-контролируемым, что соответствует время-зависимым матричным системам. В случае, когда  $n = 1$ , превалирует контролируемый набуханием механизм транспорта с независимым от времени высвобождением по кинетике нулевого порядка. Значения в интервале  $0,5 < n < 1$  свидетельствуют о смешанном механизме, трактуем как “аномальный” перенос. Показатель  $n > 1$  характеризует высвобождение в соответствии с super Case-II-переносом. Связь показателей экспоненты высвобождения с предполагаемым механизмом транспорта представлена в табл. 1; применительно к исследуемым образцам — в табл. 2.

Высвобождение ДН из поликомплексных матриц в зависимости от образца используемого ИПЭК описывается различным механизмом переноса. Матрица на основе ИПЭК-4, содержащая двукратный избыток эудрагита ЕРО, высвобождает ЛВ с постоянной скоростью, т.е. по уравнению нулевого порядка ( $n = 1$ ) и соответствует Case-II транспортному механизму. Поликомплексные системы, полученные с использованием ИПЭК-1 и ИПЭК-3, характеризуются аномальным механизмом переноса. Образец ИПЭК-2 обеспечивает высвобождение ДН по диффузионному типу в соот-

ветствии с законом Фика ( $n = 0,5$ ). Соответствие выбранной математической модели считается адекватным, если  $R^2 > 0,96$ . Учитывая характерный профиль и сравнительно низкий коэффициент корреляции для образца ИПЭК-2 ( $R^2 = 0,91802$ ), обсчёт кривой был проведен в соответствии с кинетикой первого порядка ( $R^2 = 0,99463$ ).

Согласно известной классификации профилей модифицированного высвобождения (9 типов), представленной на сайте компании Colorcon® [24], поликомплексные матрицы обеспечивают высвобождение по нулевому (ИПЭК-4) и первому (ИПЭК-2) порядкам; ИПЭК-1 соответствует восходящему (ascending) профилю, а ИПЭК-3 относится к замедленному (delay+sustained) типу.

Таким образом, проведённое тестирование синтезированных ИПЭК в качестве полимерных носителей не только выявило их различия в механизме транспорта модельного ЛВ, но и позволило отнести их к различным типам, лежащим в основе получения пероральных систем с контролируемым высвобождением в заданные отделы ЖКТ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. B. Skalsky and H.-U. Peterreit, in: *Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms*, J. W. McGinity and L. A. Felton (eds.), Informa Healthcare, New York (2008), pp. 237 – 279.
2. D. Gallardo, B. Skalsky, and P. Kleinebudde, *Pharm. Dev. Technol.*, **13**(5) 413 – 423 (2008).
3. M. Dittgen, M. Durrani, K. Lehmann, *STP Pharma Sci.*, **7**, 403 – 437 (1997).
4. L. A. Felton, M. M. Haase, N. H. Shah, et al., *Int. J. Pharm.*, **113**, 17 – 24 (1995).
5. S. Bozdog, S. Calis, M. Sumnu, *STP Pharma Sci.*, **9**, 321 – 327 (1999).
6. S. Obara, N. Maruyama, Y. Nishiyama, and H. Kokubo, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **47**, 51 – 59 (1999).
7. L. D. Bruce, J. J. Koleng, J. W. McGinity, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **29**, 909 – 924 (2003).
8. G. Crotts, A. Sheth, J. Twist, and I. Ghebre-Sellassie, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **51**, 71 – 76 (2001).
9. H. X. Guo, J. Heinamaki, J. Yliruusi, *Int. J. Pharm.*, **235**, 79 – 86 (2002).
10. D. Sauer, W. Zheng, L. B. Coots, and J. W. McGinity, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **67**, 464 – 475 (2007).
11. D. Sauer, A. B. Watts, L. B. Coots, et al., *Int. J. Pharm.*, **367**, 20 – 28 (2009).
12. D. Sauer and J. W. McGinity, *Pharm. Dev. Technol.*, **16**(6) 632 – 641 (2009).
13. M. Cerea, W. Zheng, C. R. Young, and J. W. McGinity, *Int. J. Pharm.*, **279**, 127 – 139 (2004).



14. J. Albers, R. Alles, K. Matthée, et al., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **71**, 387 – 394 (2009).
15. Р. И. Мустафин, Т. В. Кабанова, *Хим.-фарм. журн.*, **38**(11), 39 – 41 (2004).
16. Р. И. Мустафин, Т. В. Кабанова, *Хим.-фарм. журн.*, **39**(2) 34 – 38 (2005).
17. R. I. Moustafine and O. L. Bobyleva, *Proc. 5<sup>th</sup> World Meeting (APV / APGI) on Pharm. Biopharm. & Pharm. Technol.*, Geneva (2006), Abstr. 20.
18. R. I. Moustafine and O. L. Bobyleva, *J. Control. Rel.*, **116**(2), e35 – e36 (2006).
19. R. I. Moustafine, I. M. Zaharov, and V. A. Kemenova, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **63**, 26 – 36 (2006).
20. K. A. Mehta, M. S. Kislalioglu, W. Phuapradit, et al., *Int. J. Pharm.*, **213**, 7 – 12 (2001).
21. R. W. Korsmeyer, R. Gurny, E. Docler, et al., *Int. J. Pharm.*, **15**, 25 – 35 (1983).
22. J. Siermann and F. Siermann, *Int. J. Pharm.*, **264**, 328 – 343 (2008).
23. А. П. Арзамасцев, Н. П. Садчикова, Т. Ю. Лутцева, *Фармация*, № 1, 7 – 9 (2003).
24. [www.colorcon.com/formulation/app/tailoring-release-profiles](http://www.colorcon.com/formulation/app/tailoring-release-profiles).

Поступила 18.01.10

## POTENTIAL CARRIERS FOR CONTROLLED DRUGS DELIVERY BASED ON EUDRAGITR EPO/L100-55 INTERPOLYELECTROLYTE COMPLEXES. PART 2: COMPARATIVE EVALUATION OF DIFFUSION TRANSPORT PROPERTIES

R. I. Mustafin<sup>1\*</sup>, V. L. Bobyleva<sup>1</sup>, V. A. Kemenova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Tatarstan, Russia

<sup>2</sup> Scientific Center for Biomedical Technologies, State Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russia

\* e-mail: [mustaf@rambler.ru](mailto:mustaf@rambler.ru)

Design of new interpolyelectrolyte complexes (IPECs) between countercharged types of EudragitR EPO and EudragitR L100-55 has been investigated with a view to their application in oral controlled drug delivery systems. The monitoring of microenvironmental changes of polycomplex matrices in simulated gastro-intestinal fluids showed that all IPECs could have different pH-sensitivity characteristics. Evaluation of the diffusion transport properties of investigated IPECs with diclofenac sodium confirmed close correlation between their swellability and release characteristics. The main possible mechanisms of control over the delivery of drugs to desired regions of the gastro-intestinal tract are revealed. The results confirm that the proposed IPEC matrices have great potential to be used for controlled drug delivery.

**Key words:** interpolyelectrolyte complexes, diffusion transport properties, EudragitR EPO and L100-55