

УДК 615.012.1:542.9 + 615.214

## ИЗУЧЕНИЕ БЕЗВРЕДНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИННОВАЦИОННЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ ИНТЕРПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫХ КОМПЛЕКСОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛИМЕРОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ CARBOPOL® И EUDRAGIT®

**Семина И.И., Буховец А.В., Протасова А.А., Ситенков А.Ю., Гарипова В.Р.,  
Макарова Е.А., Мустафин Р.И.**

*ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
Казань, e-mail: semina@mail.ru*

С целью поиска и разработки потенциальных носителей для пероральных систем доставки на основе интерполиэлектролитных комплексов (ИПЭК) между полимерами Carbopol® и Eudragit® в составе инновационной лекарственной формы проведено изучение безвредности применения носителей в сравнении с исходными сополимерами. Результаты экспериментов свидетельствуют об отсутствии токсического эффекта опытных образцов композиций при введении экспериментальным животным в максимальной дозе 3000 мг/кг. Проведенные исследования показали перспективность указанного направления, показывающего, что ИПЭК с использованием полимеров фармацевтического назначения эудрагит и карбопол могут быть безопасными системами для контролируемой доставки лекарственной субстанции в область толстого кишечника.

**Ключевые слова:** интерполиэлектролитные комплексы, сополимеры эудрагит и карбопол, направленная доставка, безвредность применения, токсичность

## HARMLESS USE STUDY OF THE INNOVATIVE ORAL DRUG DELIVERY SYSTEMS BASED ON INTERPOLYELECTROLYTE COMPLEXES WITH PHARMACEUTICAL POLYMERS – CARBOPOL® AND EUDRAGIT®

**Semina I.I., Bukhovets A.V., Protasova A.A., Sitenkov A.Y., Garipova V.R.,  
Makarova E.A., Mustafin R.I.**

*Kazan State Medical University, Kazan, e-mail: semina@mail.ru*

The study of harmless use of carriers in comparison with the media source copolymers has been carried out in order to find and develop potential carriers for oral delivery systems based on interpolyelectrolyte complexes (IPEC) between Carbopol® and Eudragit® polymers as a part of innovative dosage form. Acute toxicity test has shown no toxic effects of the compositions and individual copolymers when administered to experimental animals, even in a dose of 3000 mg/kg – the maximum dose which might be inserted. The studies carried out demonstrate the perspectives of the above mentioned field indicating that IPEC using pharmaceutical polymers Carbopol® and Eudragit® are safe systems for controlled drug delivery to the colon region.

**Keywords:** interpolyelectrolyte complex, polymers Eudragit® and Carbopol®, targeted delivery, harmless use, toxicity

Важнейшей задачей современной фармацевтической науки является разработка инновационных лекарственных форм, способных осуществлять направленную доставку лекарственного вещества в заданные области кишечника. Исследованиями в области создания пероральных носителей, обеспечивающих направленный транспорт лекарственных веществ (ЛВ) к месту, соответствующему оптимальной зоне их всасывания на всём протяжении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), занимаются многочисленные научные группы по всему миру [3, 5, 8].

Однако введение в состав лекарственной формы новых синтетических полимерных соединений, способных высвобождать лекарственные вещества в заданных отделах желудочно-кишечного тракта, сопряже-

но с риском их непредсказуемой токсичности в организме, что ограничивает реальное использование их в качестве самостоятельных носителей биологически активных соединений. Решением проблемы является поиск полимерных носителей, регулирующих длительность и локализованность действия лекарственных средств (ЛС) и отвечающих медико-фармацевтическим требованиям. С этих позиций модифицирование структуры широко используемых в фармацевтической промышленности полимерных вспомогательных веществ является одним из наиболее перспективных путей направленного изменения свойств полимеров. Вот уже пять десятилетий в фармацевтической технологии с целью локализации действия ЛС, включённых в состав пероральных ЛФ, успешно применяются (мет)акриловые со-

полимеры, выпускаемые под торговыми марками эудрагит (Eudragit®) и карбопол Carbopol® [4]. Они используются в технологии таблеток, гранул, микро- и наноразмерных частиц путём покрытия оболочками или в качестве связывающих веществ на этапе гранулирования при получении матричных таблеток. Получение интерполиэлектrolитных комплексов (ИПЭК) между парой химически комплементарных противоположно заряженных макромолекул поли(мет)акрилатов обеспечивает получение новых соединений, причём с возможностью направленного изменения их свойств.

Изучение ИПЭК в качестве потенциальных носителей для контролируемой доставки ЛВ в определенные отделы ЖКТ является весьма перспективным [1, 6].

Нами впервые в мире разрабатывается технология создания принципиально новых носителей на основе ИПЭК, образованных сополимерами Eudragit®, и Carbopol® с контролируемым высвобождением ЛВ в заданных отделах ЖКТ, соответствующих оптимальным условиям всасывания для каждого лекарственного вещества, что позволяет существенно улучшить фармакокинетические параметры лекарственных средств, повысить эффективность лечения многих заболеваний и расширить рынок полимерных носителей для разработки систем пероральной доставки ЛВ с контролируемым высвобождением. Ранее нами было показано, что ИПЭК с использованием различных марок эудрагитов и карбополов, в зависимости от состава комплексов способны обеспечивать направленную доставку диклофенака натрия в область толстого кишечника или пролонгировать его действие, обеспечивая постепенное высвобождение лекарственного вещества [7].

**Целью настоящей работы** явилось исследование безрецидивности применения ИПЭК с использованием сополимеров эудрагит и карбопол как инновационных систем направленной доставки лекарственных веществ в область толстого кишечника в сравнении с индивидуальными сополимерами.

#### **Материалы и методы исследования**

Фармакологические исследования по определению «острой» токсичности и токсикологических характеристик полученных лабораторных образцов композиций эудрагитов с карбополами проведены на 145 белых беспородных мышах-самцах массой 17–25 г. До начала экспериментов все животные содержались в стандартных условиях вивария с естественным световым режимом на полнорационной сбалансированной диете (ГОСТ Р 50258-92) с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых

при экспериментальных исследованиях (1997), а также правил лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 3 51000.3-96 и 51000.4-96). Все исследования были согласованы с комитетом по этической экспертизе.

Было исследовано 4 образца: образец № 1 (Eudragit EPO + Carbopol 940), образец № 2 (Eudragit EPO + Carbopol 971), образец № 3 (Eudragit EPO + Carbopol 974), образец № 4 (Eudragit EPO + Pemulen). Для сравнительной оценки токсичности были использованы индивидуальные сополимеры (Eudragit EPO, Carbopol 940, Carbopol 971, Carbopol 974, Pemulen), которые вводились в тех же дозах и объемах.

Опытные образцы композиций и индивидуальные сополимеры сравнения вводили в дозах 1000, 2000 и 3000 мг/кг в желудок в крахмальной слизи с использованием специального зонда. Каждая доза вводилась 6 мышам. Одновременно контрольным группам из 6 мышей вводили крахмальную слизь в том же объеме. Проводили анализ картины общего действия (наличие угнетающего или возбуждающего действия со стороны центральной нервной системы, отличительные особенности в поведении в сравнении с животными контрольной группы).

Картину общего действия комплексов на мышей определяли по адекватности ориентировочно-исследовательской реакции и двигательной активности.

Для изучения ориентировочно-исследовательской реакции и двигательной активности использовали «открытое поле», которое представляет камеру круглой формы с диаметром 50 см с отверстиями. В «открытом поле» в течение 3 мин регистрировали:

а) количество пересечений линий и вертикальных стоек, что отражает неспецифический уровень возбуждения;

б) количество заглядываний в отверстия как показатель исследовательской активности животного.

Результаты экспериментов обрабатывали статистически с вычислением t-критерия Стьюдента.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Результаты проведенных исследований показали, что при введении всех исследуемых доз как комплексов так и индивидуальных сополимеров, животные оставались живы и их поведение не отличалось от такового у контрольной группы. 3000 мг/кг – максимальная доза, которую возможно было ввести экспериментальным животным, поэтому ЛД-50 (основной показатель, характеризующий «острую» токсичность, определить не удалось. Результаты экспериментов представлены в табл. 1 и 2.

Все мыши были живы. Не отмечалось каких-либо отклонений в поведении по сравнению с животными контрольной группы как в группах с исследуемыми образцами, так и в группах мышей, которыми вводились индивидуальные сополимеры: не было отмечено выраженного угнетения и со стороны центральной нервной системы, рефлекторная возбудимость аналогична

таковой у животных контрольной группы. Не отмечалось нарушений дефекации и мочеиспускания. Таким образом, характер

картины общего действия комплексов у мышей практически не отличался ни в одной из исследуемых групп.

Таблица 1

Характер общего действия при введении индивидуальных сополимеров мышам

№ п/п	Наименование образца	Картина общего действия при введении мышам дозы 1000 мг/кг	Картина общего действия при введении мышам дозы 2000 мг/кг	Картина общего действия при введении мышам дозы 3000 мг/кг
1	Carbopol 940	Все мыши живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы	Все мыши живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы	Все мыши живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы
2	Carbopol 971	Все мыши живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы	Все мыши живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы	Все мыши живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы
3	Eudragit EPO	Все мыши живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы	Все мыши живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы	Все мыши живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы
4	Pemulen	Все мыши живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы	Все мыши живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы	Все мыши живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы

Таблица 2

Характер общего действия при введении экспериментальных образцов композиций мышам

№ п/п	Наименование образца	Картина общего действия при введении мышам дозы 1000 мг/кг	Картина общего действия при введении мышам дозы 2000 мг/кг	Картина общего действия при введении мышам дозы 3000 мг/кг
1	Образец № 1 Carbopol 940/Eudragit EPO	Все мыши живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы	Все мыши живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы	Все мыши живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы
2	Образец № 2 Carbopol 971/Eudragit EPO	Все мыши живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы	Все мыши живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы	Все мыши живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы
3	Образец № 3 Carbopol 974/Eudragit EPO	Все мыши живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы	Все мыши живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы	Все мыши живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы
4	Образец № 3 Pemulen/Eudragit EPO	Все мыши живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы	Все мыши живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы	Все мыши живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы

Была проведена поведенческая оценка комплексов в тесте «открытое поле». Лабораторные образцы вводили белым мышам в течение 10 дней в дозе

2000 мг/кг. Определяли показатели исследовательской и двигательной активности. Результаты исследований представлены в табл. 3 и 4.

**Таблица 3**

Исследовательская активность белых мышей в «открытом поле» после введения лабораторных образцов в течение 10 дней

№ п/п	Состав комплексов	Доза, мг/кг	Исследовательская активность (число заглядываний в отверстия за 3 мин) $M \pm m$	P
1	Образец № 1 Carbopol 940/Eudragit EPO	2000 мг/кг	36 ± 14	> 0,05
2	Образец № 2 Carbopol 971/Eudragit EPO	2000 мг/кг	41 ± 18	> 0,05
3	Образец № 3 Carbopol 974/Eudragit EPO	2000 мг/кг	29 ± 15	> 0,05
4	Образец № 3 Pemulen/Eudragit EPO	2000 мг/кг	38 ± 12	> 0,05
5	Контроль		33 ± 17	

**Таблица 4**

Двигательная активность белых мышей в «открытом поле» после введения лабораторных образцов в течение 10 дней

№ п/п	Состав комплексов	Доза, мг/кг	Двигательная активность (число пересеченных линий за 3 мин) $M \pm m$	P
1	Образец № 1 Carbopol 940/Eudragit EPO	2000 мг/кг	25 ± 11	> 0,05
2	Образец № 2 Carbopol 971/Eudragit EPO	2000 мг/кг	19 ± 13	> 0,05
3	Образец № 3 Carbopol 974/Eudragit EPO	2000 мг/кг	18 ± 16	> 0,05
4	Образец № 3 Pemulen/Eudragit EPO	2000 мг/кг	31 ± 17	> 0,05
5	Контроль		28 ± 16	

Таким образом, проведенные исследования показали перспективность указанного направления, показывающего, что ИПЭК с использованием полимеров фармацевтического назначения эудрагит и карбопол могут быть безопасными системами для контролируемой доставки лекарственной субстанции.

**Выводы**

1. Токсичность систем направленной пероральной доставки лекарственных веществ с использованием сополимеров эудрагит и карбопол не превышает токсичность самих сополимеров.

2. Интерполиэлектролитные сочетания сополимеров эудрагит и карбопол могут

быть с успехом использованы в составе инновационных лекарственных форм для направленной доставки лекарственных веществ в область толстого кишечника.

*Исследования поддержаны грантом Российского научного фонда № 14-15-01059.*

**Список литературы**

1. Мустафин Р.И. Интерполимерные сочетания химически комплементарных типов сополимеров Eudragit® как новое направление в создании пероральных систем доставки и лекарственных форм с модифицированным высвобождением (обзор) // Хим.-фарм. журн. – 2011. – Т. 45, № 5. – С. 28–39.  
 2. Мустафин Р.И. Роль межмакромолекулярных взаимодействий полимеров фармацевтического назначения в функционировании пероральных систем доставки лекарств // Росс. хим. журн. – 2012. – Т. LVI, № 3–4. – С. 97–101.

3. Basit A.W. Advances in colonic drug delivery // *Drugs*. – 2005. – Vol. 65, № 14. – P. 1991–2007.
4. Dittgen M., Durrani M., Lehmann K. Acrylic polymers. A review of pharmaceutical applications // *STP Pharma. Sci.* – 1997. – Vol. 7. – P. 403–437.
5. Friend D.R. New oral delivery systems for treatment of inflammatory bowel disease // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2005. – Vol. 57, № 2. – P. 247–265.
6. Moustafine R.I., Kabanova T.V., Kemenova V.A., Van den Mooter G. Characteristics of interpolyelectrolyte complexes of Eudragit E 100 with Eudragit L100 // *J. Control. Release*. – 2005. – Vol. 103. – P. 191–198.
7. Moustafine R.I., Bukhovets A.V., Sitenkov A.Y., Kemenova V.A., Rombaut P., Van den Mooter G. Eudragit® E PO as a complementary material for designing oral drug delivery systems with controlled release properties: comparative evaluation of new interpolyelectrolyte complexes with countercharged Eudragit® L100 copolymers // *Mol. Pharm.* – 2013. – Vol. 10, № 7. – P. 2630–2641.
8. Van den Mooter, G. Colon drug delivery // *Exp. Opin. Drug Deliv.* – 2006. – Vol. 3, № 1. – P. 111–125.
3. Basit A.W. Advances in colonic drug delivery // *Drugs*. 2005. Vol. 65, no. 14. pp. 1991–2007.
4. Dittgen M., Durrani M., Lehmann K. Acrylic polymers. A review of pharmaceutical applications // *STP Pharma. Sci.* 1997. Vol. 7. pp. 403–437.
5. Friend D.R. New oral delivery systems for treatment of inflammatory bowel disease // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2005. Vol. 57, no. 2. pp. 247–265.
6. Moustafine R.I., Kabanova T.V., Kemenova V.A., Van den Mooter G. Characteristics of interpolyelectrolyte complexes of Eudragit E 100 with Eudragit L100 // *J. Control. Release*. 2005. Vol. 103. pp. 191–198.
7. Moustafine R.I., Bukhovets A.V., Sitenkov A.Y., Kemenova V.A., Rombaut P., Van den Mooter G. Eudragit® E PO as a complementary material for designing oral drug delivery systems with controlled release properties: comparative evaluation of new interpolyelectrolyte complexes with countercharged Eudragit® L100 copolymers // *Mol. Pharm.* 2013. Vol. 10, no. 7. pp. 2630–2641.
8. Van den Mooter, G. Colon drug delivery // *Exp. Opin. Drug Deliv.* 2006. Vol. 3, no. 1. pp. 111–125.

### References

1. Mustafin R.I. Interpolimernye sochetaniya himicheskii komplementarnykh tipov sopolimerov Eudragit® kak novoe napravlenie v sozdanii peroral'nykh sistem dostavki i lekarstvennykh form s modifitsirovannym vysvobozhdeniem (obzor) // *Him.-farm. zhurn.* 2011. T. 45, no. 5. pp. 28–39.
2. Mustafin R.I. Rol' mezhmakromolekuljarnykh vzaimodejstvij polimerov farmacevticheskogo naznachenija v funkcionirovanii peroral'nykh sistem dostavki lekarstv // *Russ. him. zhurn.* 2012. T. LVI, no. 3–4. pp. 97–101.

### Рецензенты:

Гараев Р.С., д.м.н., профессор, академик РАН РТ, заведующий кафедрой фармакологии, ГБОУ ВПО «Казанский ГМУ» Минздрава России, г. Казань;

Валева И.Х., д.б.н., старший научный сотрудник, ГБОУ ВПО «Казанский ГМУ» Минздрава России, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 19.12.2014.