

УДК 615.214.3.07

ИНТЕРПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ КОМПЛЕКСЫ НА ОСНОВЕ EUDRAGIT® EPO КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СИСТЕМЫ ДЛЯ КОНТРОЛИРУЕМОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Буховец А.В., Николаева Э.В., Ситенков А.Ю., Гарипова В.Р.,
Салахова А.Р., Мустафин Р.И.

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»,
Казань, e-mail: mustaf@rambler.ru

Интерполиэлектродитные комплексы (ИПЭК) представляют собой новый класс полимерных соединений, которые находят все более широкое применение, в том числе и в фармацевтической технологии. В работе были исследованы диффузионно-транспортные свойства интерполиэлектродитных комплексов на основе Eudragit EPO и химически комплементарных сополимеров (Eudragit® L100 (L100), Eudragit® L100-55 (L100-55), Carbopol® 971 (C971), Carbopol® 2020 (C2020) и альгинат натрия (Alg)). Результаты оценки набухающей способности и высвобождения лекарственных веществ (ЛВ), относящихся к различным классам биофармацевтической классификационной системы, – теофиллина, диклофенака натрия и ацикловира, – показали перспективность применения интерполиэлектродитных комплексов на основе Eudragit EPO и полианионов различной природы – меняя комплементарный полианион, можно добиться существенного изменения диффузионно-транспортных свойств и получить системы с контролируемым высвобождением веществ различной природы.

Ключевые слова: интерполиэлектродитные комплексы, теофиллин, диклофенак натрия, ацикловир

INTERPOLYELECTROLYTE COMPLEXES BASED ON EUDRAGIT® EPO PROMISING SYSTEMS FOR CONTROLLED DRUG DELIVERY

Bukhovets A.V., Nikolaeva E.V., Sitenkov A.Y., Garipova V.R.,
Salakhova A.R., Mustafin R.I.

Kazan State Medical University, Kazan, e-mail: mustaf@rambler.ru

Interpolyelectrolyte complexes (IPEC) are a new class of polymeric compounds, which are becoming more widely used, including in pharmaceutical technology. In this paper we have investigated the diffusion-transport properties interpolyelectrolyte complexes based on Eudragit EPO and chemically complementary copolymers (Eudragit® L100 (L100), Eudragit® L100-55 (L100-55), Carbopol® 971 (C971), Carbopol® 2020 (C2020) and sodium alginate (Alg)). The evaluation results of the swelling ability and release of drugs, belonging to different classes of biopharmaceutical classification system – theophylline, diclofenac sodium and acyclovir, have shown promising applications interpolyelectrolyte complexes based on Eudragit EPO and polyanions different nature – changing complementary polyanion, can achieve significant change diffusion-transport properties and get a system with controlled release of substances of different nature.

Keywords: interpolyelectrolyte complexes, theophylline, diclofenac sodium, acyclovir

Интерполиэлектродитные комплексы (ИПЭК) представляют собой новый класс полимерных соединений, которые находят практическое применение в качестве полупроницаемых мембран, покрытий, эффективных флокулянтов, материалов медицинского назначения и носителей лекарственных веществ (ЛВ) [1].

В настоящее время подробно изучены реакции между химически комплементарными полимерами, т.е. такими полимерами, функциональные группы которых обладают сродством друг к другу, а геометрическое строение не создает препятствий для образования достаточно большого числа межмолекулярных связей в расчете на цепь [2].

Ранее в работах [3–5] были подобраны условия получения и изучены основные физико-химические и фармацевтические свой-

ства ИПЭК, одним из компонентов которых является сополимер катионного характера на основе диметиламиноэтилметакрилата и нейтральных эфиров метакриловой кислоты – Eudragit® EPO («Evonik Ind.», Германия).

Объектами настоящего исследования были выбраны ранее синтезированные ИПЭК на основе поликатиона Eudragit® EPO (EPO) и противоположно заряженных сополимеров, а именно Eudragit® L100 (L100), Eudragit® L100-55 (L100-55), Carbopol® 971 (C971), Carbopol® 2020 (C2020) и альгинат натрия (Alg). Следует отметить, что все образцы сравниваемых ИПЭК имели стехиометрический, близкий к эквимольному состав. Модельные лекарственные вещества – диклофенак натрия (ДН), теофиллин (ТФ), ацикловир (АЦ).

Одной из важнейших характеристик полимеров является их способность к набуханию, которая определяет их физико-химические свойства и целесообразность применения в качестве полимерного носителя ЛВ. В данной работе была изучена кинетика набухания ИПЭК в средах, имитирующих продвижение по желудочно-кишечному тракту (ЖКТ): 1 час нахождения матрицы в среде, имитирующей

среду желудка (pH = 1,2), по 2 часа в средах фосфатных буферов со значениями pH = 5,8, pH = 6,8 и pH = 7,4, моделирующих нахождение поликомплексной матрицы в тонком и толстом кишечнике. Следует отметить, что набухающая способность поликомплексов характеризуется специфичностью. Характер набухания матриц на основе исследуемых ИПЭК представлен на рис. 1.

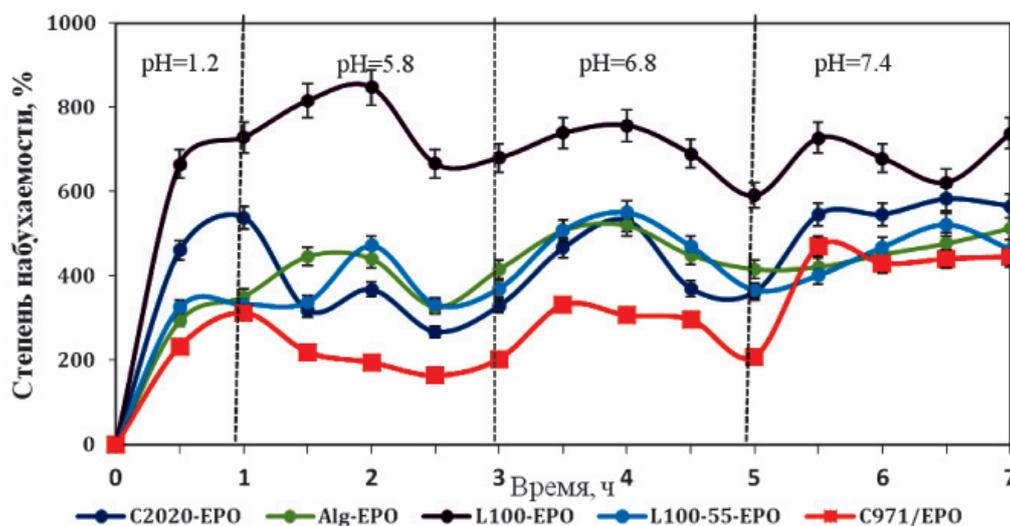


Рис. 1. Профили набухаемости поликомплексных матричных систем в условиях, имитирующих продвижение по ЖКТ

Согласно полученным результатам, матрицы на основе всех выбранных ИПЭК являются pH-чувствительными в средах, имитирующих ЖКТ, при этом большая набухающая способность из изучаемых нами комплексов – у образца ИПЭК EPO/L100, она составила около 87% при pH = 5,8, и в целом данный образец характеризуется более высокими показателями набухающей способности ($p < 0,05$). Самыми низкими значениями степени набухаемости характеризуется поликомплексный образец, одним из компонентов которого является C971, что позволяет судить об изменении свойств полимеров в результате протекания интерполимерного взаимодействия, поскольку известно, что Carborol как редкосшитый полимер, обладает большей набухающей способностью, чем сополимеры марки Eudragit.

Пероральная поликомплексная система, попадая в организм, подвергается воздействию сред с различным значением pH (от 1,2 до 7,4), что и оказывает влияние на скорость высвобождения ЛВ в различных отделах ЖКТ. Поэтому следующим этапом было определение кинетики высвобождения модельных ЛВ, относящихся к раз-

личным классам биофармацевтической классификационной системы (БКС) – диклофенака натрия (II класс), теофиллина (I класс) и ацикловира (III класс), из поликомплексных матриц.

Исследование высвобождения ЛВ проводилось методом «вращающейся корзинки» на тестере растворимости DT-626 (Erweka, Германия) в следующих условиях, аналогичных изучению кинетики набухания – в модельных средах с различным значением pH (от 1,2 до 7,4); объем среды растворения – 900 мл, скорость вращения корзинки – 100 об/мин, температура среды $-37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Количественно высвободившихся модельных ЛВ определяли УФ-спектрофотометрически на приборе Lambda 25 (Perkin Elmer, США) при аналитических длинах волн 276, 271 и 255 нм, в случае ДН, ТФ и АЦ соответственно.

Как показали результаты высвобождения ТФ (рис. 2), поликомплексные матрицы, одним из компонентов которых является редкосшитая полиакриловая кислота (марки Carborol) дезинтегрировались в течение 1 часа при pH = 1,2 (имитация желудка). Матрица на основе ИПЭК EPO/

Alg – в течение 3 часов, ИПЭК EPO/L100 и EPO/L100-55 обеспечивают высвобождение ТФ в течение всего эксперимента (7 часов), что говорит о перспективности данных ИПЭК в качестве носителей для

хорошо растворимых веществ I класса БКС с пролонгированным высвобождением.

Профили высвобождения ДН из матриц на основе изучаемых ИПЭК изображены на рис. 3.

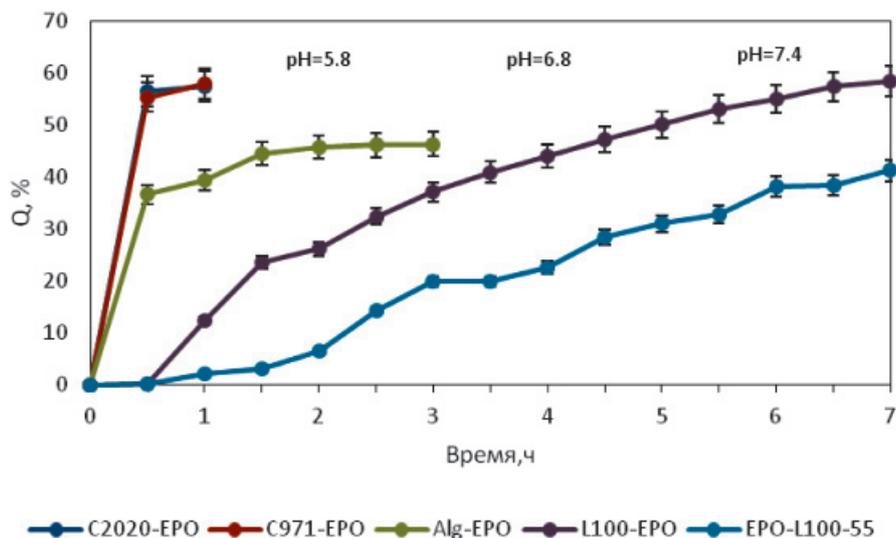


Рис. 2. Профили высвобождения теофиллина из поликомплексных матричных систем в условиях, имитирующих продвижение по ЖКТ

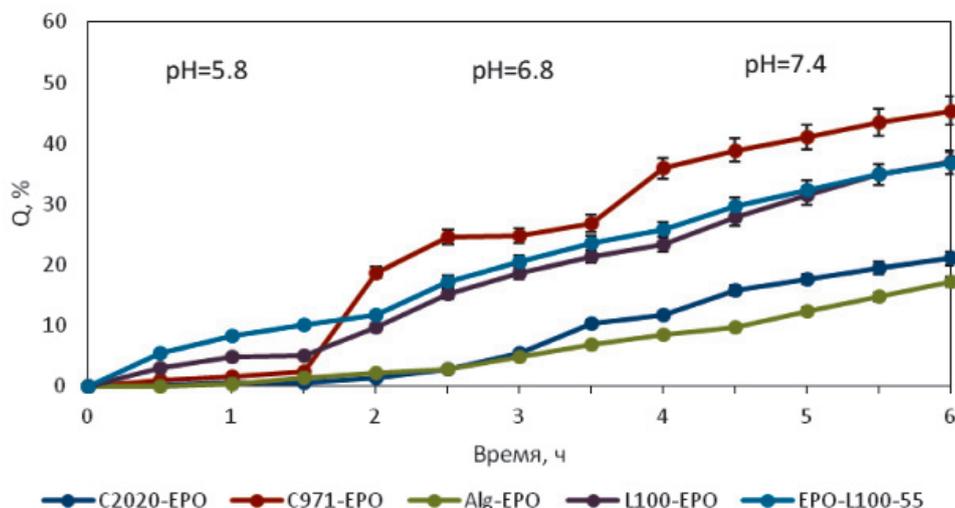


Рис. 3. Профили высвобождения ДН из поликомплексных матричных систем в условиях, имитирующих ЖКТ

Как видно, существенных различий в высвобождении модельного ЛВ из матриц на основе ИПЭК различного состава не наблюдается, однако характер профилей высвобождения ДН существенно отличается от профилей ТФ. Согласно классификации компании Colorcon (США), высвобождение ДН из всех поликомплексных матричных систем происходит согласно уравнению нулевого порядка, то есть выход ЛВ из ма-

трицы не зависит от времени. Кроме того, учитывая низкий процент выхода ДН на протяжении первых трех часов с последующим ускорением, данные системы вполне могут быть рекомендованы в качестве пероральных систем доставки с замедленным высвобождением ЛВ II класса БКС.

Данные оценки высвобождения ацикловира, относящегося к III классу БКС, представлены на рис. 4.

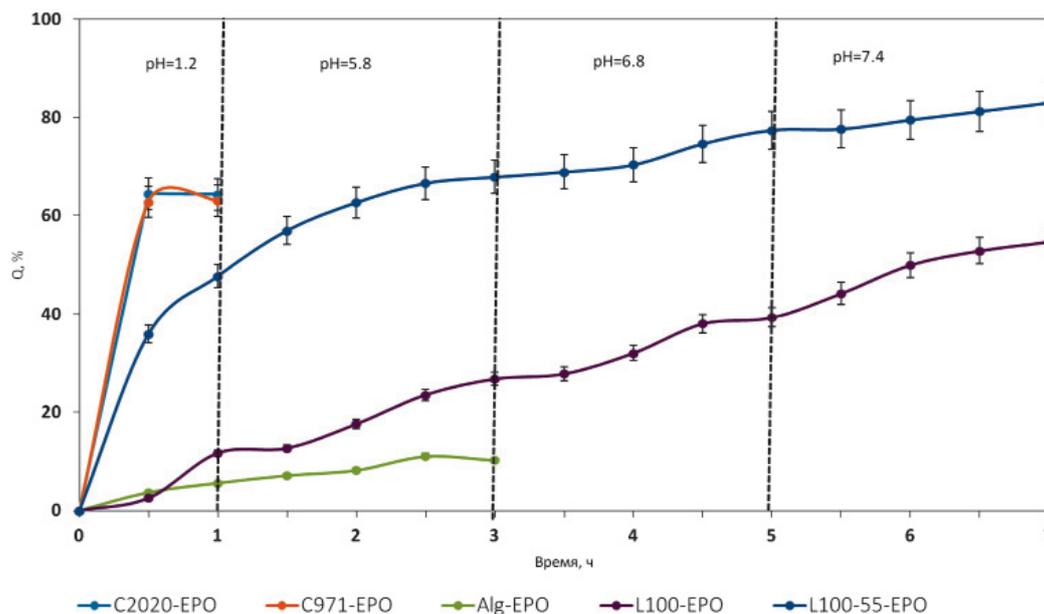


Рис. 4. Профили высвобождения ацикловира из поликомплексных матриц в условиях, имитирующих ЖКТ

Как видно, матрицы EPO/C971 и EPO/C2020 распались в течение 1 часа при pH = 1,2, EPO/Alg – в течение 3 часов. Лишь матрицы на основе сополимеров Eudragit, как и в случае высвобождения обладающего высокой растворимостью ТФ, обеспечивают пролонгированное высвобождение ЛВ на протяжении всего эксперимента. Таким образом, оптимальное пролонгированное высвобождение хорошо растворимых веществ (I и III классы БКС) обеспечивается из матриц на основе химически комплементарных сополимеров Eudragit.

Для понимания механизмов, лежащих в основе высвобождения модельных ЛВ из поликомплексных матричных систем, из множества существующих математических моделей, нами было выбрано уравнение Korsmeyer-Peppas, объединяющее два независимо протекающих процесса: диффузию по закону Фика и Case-II транспорт:

$$M_t/M_\infty = kt^n,$$

где M_t – количество ЛВ, высвободившегося ко времени t ; M_∞ – количество ЛВ, высвободившегося полностью; k – константа высвобождения, включающая в себя структурные и геометрические характеристики матрицы; n – экспонента высвобождения, показывающая механизм транспорта ЛВ; M_t/M_∞ – совокупная концентрация высвободившегося ЛВ за единицу времени (дробное высвобождение).

Известно, что механизм транспорта определяется величиной экспоненты высво-

бождения. При $n = 0,5$ процесс высвобождения является диффузионно-контролируемым, что соответствует время-зависимым (time-dependent) матричным системам. В случае, когда $n = 1$, превалирует контролируемый набуханием механизм транспорта с не зависящим от времени (time-independent) высвобождением по кинетике нулевого порядка.

Значения в интервале $0,5 < n < 1$ свидетельствуют о смешанном механизме, трактуемом как «аномальный» транспорт. Показатель $n > 1$ характеризует высвобождение в соответствии с super case-II транспортом.

Согласно проведенным расчетам, высвобождение ТФ из матриц на основе ИПЭК EPO/L100 и EPO/L100-55 происходит по механизму Super-Case II транспорта ($R^2 = 0,9714$), АЦ из тех же образцов по механизму аномального транспорта ($R^2 = 0,9830$), и наконец ДН из всех исследуемых систем высвобождается в соответствии с диффузией по закону Фика ($R^2 = 0,9744 - 0,9968$).

Таким образом, высвобождение ДН, АЦ и ТФ из поликомплексных матричных систем происходит по-разному, что обусловлено различием физико-химических свойств ЛВ, а также различием диффузионно-транспортных свойств поликомплексов. Пролонгированное высвобождение хорошо растворимых веществ (I и III класс БКС) обеспечивается из матриц на основе химически комплементарных сополимеров

Eudragit, а плохо растворимых (II класс) – из ИПЭК, имеющих в своем составе Carborol и альгинат натрия.

Весь спектр проведенных исследований позволяет судить о перспективности использования поликомплексных систем на основе полимера катионного характера Eudragit EPO, при этом, меняя лишь один параметр – комплементарный полианион, можно добиться существенного изменения диффузионно-транспортных свойств и получить системы с контролируемым высвобождением веществ различной природы.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ в рамках научного проекта № 14-15-01059.

Список литературы

1. Зезин А.Б., Луценко В.В., Рогачева В.Б. и др. Кооперативное взаимодействие синтетических полиэлектролитов в водных растворах // Высокомолекул. соед. – 1972. – № 4. – С. 772–779.
2. Зезин А.Б., Рогачева В.Б. Полиэлектролитные комплексы // Успехи химии и физики полимеров. – 1973. – С. 3–30.
3. Мустафин Р.И., Захаров И.М. Изучение диффузионно-транспортных свойств поликомплексных матричных систем на основе эудрагита Е и альгината натрия // Хим.-фарм. журн. – 2004. – Т. 38, № 8. – С. 46–48.
4. Мустафин Р.И., Кабанова Т.В. Получение и исследование интерполиэлектролитного комплекса, образованного эудрагитами марок E100 и L100 // Хим.-фарм. журн. – 2004. – Т.38, № 11. – С. 39–41.
5. Moustafine R.I., Zaharov I.M., Kemenova V.A. Physicochemical characterization and drug release properties of Eudragit® E PO/ Eudragit® L100-55 interpolyelectrolyte

complexes // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 2006. – Vol. 63. – P. 26–36.

References

1. Zezin A.B., Lutsenko V.V., Rogachev V.B. et. al. Cooperative interaction of synthetic polyelectrolytes in aqueous solutions // Polymer Science USSR. 1972. no. 4. pp. 772–779.
2. Zezin A.B., Rogachev V.B. Polyelectrolyte complexes // Adv. Chem. Phys. Polym. Chem. 1973. pp. 3–30.
3. Mustafin R.I., Zakharov I.M. Diffusion transport properties of polymeric complex matrix systems based on Eudragit and sodium alginate // Pharm. Chem. J. 2004. Vol. 38, no. 8. pp. 456–458.
4. Mustafin R.I., Kabanova T.V. Synthesis and characterization of an interpolyelectrolyte complex based on Eudragit E100 and L100 copolymers // Pharm. Chem. J. 2004. Vol. 38, no. 11. pp. 625–627.
5. Moustafine R.I., Zaharov I.M., Kemenova V.A. Physicochemical characterization and drug release properties of Eudragit® E PO/ Eudragit® L100-55 interpolyelectrolyte complexes // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2006. Vol. 63. pp. 26–36.

Рецензенты:

Камаева С.С., д.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической технологии, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань;

Егорова С.Н., д.фарм.н., профессор, заведующая кафедрой фармации факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 19.12.2014.