

УДК 615.214.3.07

**СРАВНИТЕЛЬНОЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИКОМПЛЕКСНЫХ НОСИТЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ СОПОЛИМЕРОВ EUDRAGIT® EPO И EUDRAGIT® L 100-55**

**Мустафин Р.И., Рубцова Е.В., Ситенков А.Ю., Буховец А.В., Семина И.И.**

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

Большой интерес для фармацевтической технологии представляет поиск новых полимерных носителей, используемых при создании пероральных лекарственных форм с контролируемым высвобождением. Широкие возможности для этого предоставляют интерполиэлектrolитные комплексы (ИПЭК), интенсивные исследования в области физической химии которых позволили выделить их в самостоятельный класс носителей полимерной природы. Проведено сравнительное исследование интерполиэлектrolитных комплексов (ИПЭК) с участием сополимеров Eudragit® EPO и Eudragit® L100-55. Подобраны оптимальные условия образования ИПЭК между изучаемой парой сополимеров методом турбидиметрии; исследованы состав и структура полученных ИПЭК методами дифференциально-сканирующей калориметрии с модулируемой температурой (ДСК-МТ) и ИК-спектроскопии. Исследованы диффузионно-транспортные свойства поликомплексных систем на примере двух модельных лекарственных веществ – индометацина и теофиллина в средах, имитирующих продвижение по желудочно-кишечному тракту. Проведенное исследование позволяет наиболее полно подчеркнуть универсальность синтезированных ИПЭК и перспективность их применения в фармацевтической технологии.

**Ключевые слова:** интерполиэлектrolитные комплексы, сополимеры, индометацин, теофиллин

**COMPARATIVE PHYSICO-CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL EVALUATION OF POLYCOMPLEX CARRIERS BASED ON EUDRAGIT® EPO AND EUDRAGIT® L 100-55 COPOLYMERS**

**Mustafin R.I., Rubtsova E.V., Sitenkov A.Y., Bukhovets A.V., Semina I.I.**

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

Great interest to the pharmaceutical technology is search for new polymer carriers used to create oral dosage forms with controlled release. Opportunities for this provide interpolyelectrolyte complexes (IPEC), intensive research in the field of physical chemistry which allowed to distinguish them in a separate class of carriers of polymeric nature. The comparative study of IPEC with participation of copolymers Eudragit® EPO and Eudragit L100-55® was done. Optimal conditions for the formation of complexes between interpolyelectrolyte pair of copolymers studied by turbidimetry; the composition and structure of the obtained IPEC were studied by using differential scanning calorimetry with modulated temperature (DSC-MT) and FTIR-spectroscopy. The diffusion transport properties of polycomplex matrix systems were researched in media simulating the gastrointestinal tract using theophylline and indomethacin as model drugs. This study provides the most complete emphasize the universality of the synthesized IPEC and perspective of their application in pharmaceutical technology.

**Keywords:** interpolyelectrolyte complexes, copolymers, indomethacin, theophylline

На сегодняшний день создание лекарственных препаратов с улучшенными биофармацевтическими и фармакотерапевтическими свойствами – одна из важнейших задач фармацевтической технологии. Одной из главных проблем современной фармакологии и фармакотерапии остается непродолжительное нахождение большинства лекарственных веществ (ЛВ) в организме. Этим объясняется невозможность создания в крови и тканях равномерной терапевтической концентрации действующего вещества в течение длительного времени.

В этой связи одним из основных способов повышения эффективности фармакотерапии остается создание препаратов пролонгированного действия, которые в свою очередь имеют ряд преимуществ. Это прежде всего уменьшение частоты возникновения побочных эффектов, обеспечение поддержания

терапевтического уровня концентрации ЛВ в крови, возможность регулирования скорости высвобождения, а также удобство в применении такого рода препаратов. При этом одной из частных задач становится поиск полимерных носителей, регулирующих длительность действия лекарственного вещества и отвечающих медико-фармацевтическим требованиям [1–2]. На наш взгляд, наиболее интересными является использование носителей на основе интерполиэлектrolитных комплексов (ИПЭК), представляющих собой продукты взаимодействия химически комплементарных макромолекул – поликатионов и полианионов [3].

В качестве объектов исследования были выбраны производные метакриловой кислоты, выпускаемые концерном «Evonik Röhm GmbH» (Германия) под торговым названием «Eudragit®». Дан-

ные сополимеры вот уже более 50 лет широко используются в фармацевтической промышленности и обладают доказанной эффективностью и безопасностью применения. В качестве сополимера катионного характера был выбран Eudragit® EPO (EPO) – поли(бутилметакрилат-со-(2-диметиламиноэтил) метакрилат-со-метил метакрилат) в соотношении 1:2:1. В качестве полианиона использовали Eudragit® L100-55 (L100-55) – поли(метакриловой кислоты-со-этилакрилат) в соотношении 1:1. Между данными сополимерами возможно протекание реакции с образованием поликомплекса, стабилизированного ионными связями [4]. Для того чтобы подчеркнуть универсальность полученных нами носителей в качестве модельных ЛВ, были выбраны индометацин ( $pK = 4,5$ ) и теофиллин ( $pK = 11,4$ ), обладающие соответственно кислотными и основными свойствами.

В ходе работы нами были синтезированы ИПЭК при различном составе реакционной среды в диапазоне pH от 6,0 до 7,0 и двух порядках смешивания растворов исследуемых полимеров.

### Синтез

Вначале готовили растворы сополимеров при различных концентрациях и значениях pH. Для этого навески EPO и L100-55 растворяли в 0,1 н. растворе уксусной кислоты и 0,1 н. растворе гидроксида натрия соответственно, а затем доводили pH полученных растворов до необходимого значения. Полученные растворы сополимеров добавляли друг к другу через делительную воронку при постоянном перемешивании на магнитной мешалке. В результате выделялся ИПЭК в виде рыхлого, объемного хлопье-

видного осадка, который оседал при стоянии с разделением системы на две равновесные фазы: прозрачный раствор избыточного сополимера, не участвующего в интерполиэлектролитной реакции (ИПЭР) и осадок поликомплекса. Прозрачный раствор сливали, а осадок промывали деионизированной водой и сушили в вакуум-сушильном шкафу при температуре 40°C до постоянной массы.

### Определение стехиометрии интерполиэлектролитной реакции

Учитывая, что в результате ИПЭР наблюдается изменение мутности раствора, для первоначального изучения состава образующегося поликомплекса нами был применен метод турбидиметрического анализа, который основан на фотометрическом определении мутности растворов при длине волны 600 нм, при которой отсутствует поглощение исследуемых сополимеров [4]. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре Lambda 25 (Perkin Elmer, США). Результаты данного метода представлены на рис. 1. Как видно из приведенных данных, наибольшее значение мутности растворов наблюдается при соотношениях исходных компонентов 1:1,5; 1,5:1 и 5:1 при pH 6,0; 6,5; 7,0 соответственно. Таким образом, можно сделать вывод о том, что по мере увеличения pH реакционной среды конечный продукт обогащается избытком поликатиона (EPO). При этом следует отметить, что порядок смешивания компонентов не влияет на результат эксперимента. Таким образом, соотношения исходных компонентов Eudragit® EPO/L100-55, приведенные выше, являются оптимальными для синтеза ИПЭК на основе изучаемой пары сополимеров.

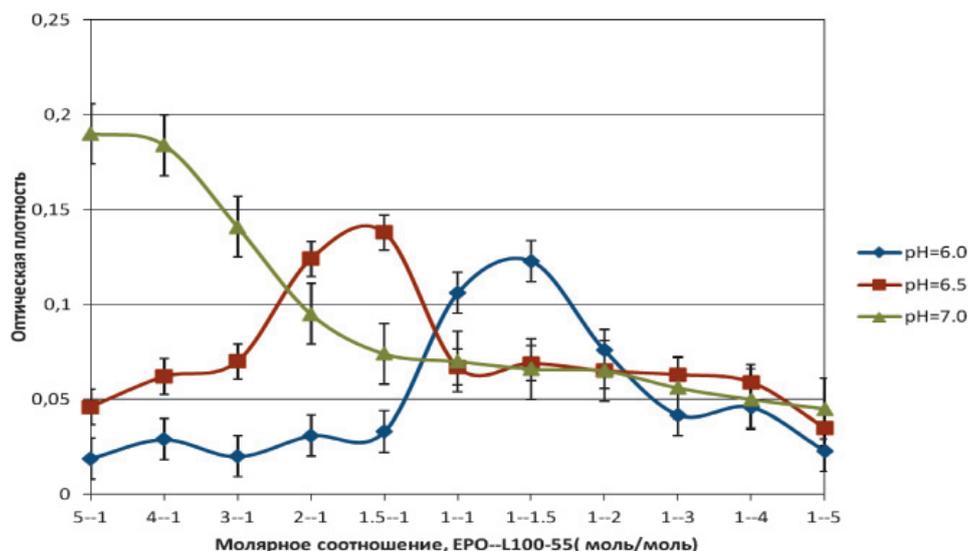


Рис. 1. Турбидиметрический анализ интерполиэлектролитной реакции между EPO и L100-55

### Исследование структуры полученных ИПЭК

Для исследования структуры полученного нами ИПЭК был использован метод ИК-спектроскопии. ИК-спектры снимали на приборе Nicolet iS5 с приставкой однократного НПВО Smart iTR (Thermo Scientific, США).

Анализ образцов ИПЭК, полученных при различном составе реакционной среды и двух порядках смешивания, проводили в сравнении с физической смесью аналогичной по составу и индивидуальными сополимерами.

ИК-спектр L100-55 характеризуется наличием карбоксильных групп, на что указывает полоса при  $1705\text{ см}^{-1}$ , а также этерифицированных карбоксильных групп при  $1735$ ,  $1170$  и  $1270\text{ см}^{-1}$ . На ИК-спектре ЕРО проявляются характерные полосы эфирных групп при  $1190$ ,  $1240$  и  $1270\text{ см}^{-1}$ , а также

полосы на  $2820$  и  $2780\text{ см}^{-1}$ , соответствующие колебаниям диметиламиногруппы. Все это согласуется с материалами, изложенными в спецификации фирмы «Evonik» в отношении данных типов Eudragit®, а также нашими собственными исследованиями [4]. ИК-спектры полученных поликомплексов характеризуются наличием полосы при  $1560\text{ см}^{-1}$ , независимо от соотношения и порядка смешивания, интенсивность, которой возрастает по мере приближения к точке стехиометрии, что говорит об образовании межмолекулярных ионных связей между ионизированными карбоксильными группами L100-55 и протонированными диметиламиногруппами ЕРО и согласуется с данными литературы [3–4]. При этом усиление полос при  $2820$  и  $2780\text{ см}^{-1}$  по мере увеличения рН реакционной среды указывает на увеличение содержания Eudragit® ЕРО в конечном продукте.

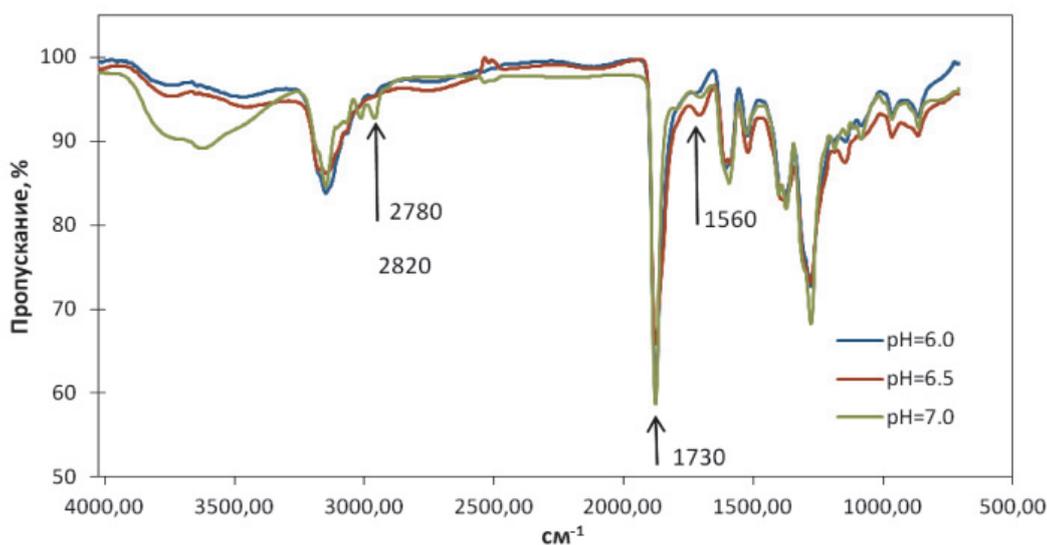


Рис. 2. ИК-спектры образцов ИПЭК, полученных при различных значениях рН реакционной среды

Для оценки химической однородности и совместимости компонентов ИПЭК нами был использован метод ДСК-МТ.

Принимая во внимание, что индивидуальные сополимеры имеют различающиеся температуры стеклования:  $52,1\text{ °C}$  (ЕРО) и  $124,4\text{ °C}$  (L100-55), была проведена сравнительная оценка образцов методом дифференциальной сканирующей калориметрии с моделируемой температурой (ДСК-МТ). Измерения проводились на приборе Discovery DSC (TA Instruments, США). Образцы в количестве  $10\text{--}15\text{ мг}$  в открытой алюминиевой капсуле помещали в термоячейку ДСК-МТ, предварительно откалиброванного по стандартным образцам

(бензойная кислота, октадекан и индий металлический), и сканировали в интервале температур от  $-20$  до  $180\text{ °C}$  со скоростью  $2\text{ °C/мин}$  и режиме модуляции  $0,212$ . Каждый эксперимент проводили в двукратной повторности.

Полученные результаты в виде рассчитанных по программе TRIUS™ (TA Instruments, США) температур стеклования ( $T_g$ ), приведены в таблице. Появление одной температуры стеклования в случае синтезированных образцов говорит о совместимости компонентов в составе поликомплексов, доказывает структурную однородность поликомплексов и свидетельствует об отсутствии макромолекулярных

включений индивидуальных сополимеров, что говорит о полноте протекания ИПЭР. Снижение температуры стеклования поликомплексов, по мере увеличения pH реакционной среды, доказывает увеличение содержания в конечном продукте Eudragit® EPO, обладающего более низкой по сравнению с Eudragit® L100-55 температурой стеклования.

Температуры стеклования индивидуальных сополимеров и ИПЭК

Образец	Температура стеклования, °C
Eudragit® L100-55	124,4 ± 0,2
EPO/L100-55, pH = 6,0	127,3 ± 0,7
L100-55/EPO, pH = 6,0	126,4 ± 0,2
EPO/L100-55, pH = 6,5	107,5 ± 0,3
L100-55/EPO, pH = 6,5	105,5 ± 0,6
EPO/L100-55, pH = 7,0	87,2 ± 0,5
L100-55/EPO, pH = 7,0	81,1 ± 0,4
Eudragit® EPO	52,1 ± 0,5

**Примечание.** Данные представлены для разных порядков смешивания исходных компонентов.

Принимая во внимание фармацевтическую направленность нашей работы, было проведено исследование высвобождения модельных ЛВ из таблетированных матриц на основе ИПЭК. Таблетирование поликомплексных матриц, в соотношении ЛВ – носитель 2:1, проводили на ручном гидравлическом прессе для ИК-спектроскопии (Perkin Elmer, США) при давлении 25 кгс/см<sup>2</sup>.

Исследование высвобождения ЛВ проводилось методом «вращающейся корзинки» на тестере растворимости DT-626 (Erweka, Германия) в следующих условиях: модельная среда, имитирующая продвижение таблетки по желудку – 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты, модельная среда (pH = 1,2), имитирующая продвижение таблетки по кишечнику – фосфатные буферные растворы с pH = 5,8 (2 часа), pH = 6,8 (2 часа), pH = 7,4 (2 часа); объем среды растворения – 900 мл, скорость вращения корзинки – 100 об/мин, температура среды – 37 ± 0,5 °C

Количество высвободившихся модельных ЛВ определяли УФ-спектрофотометрически на приборе Lambda 25 (Perkin Elmer, США) при аналитических длинах волн 270 и 271 нм в случае индометацина и теофиллина соответственно.

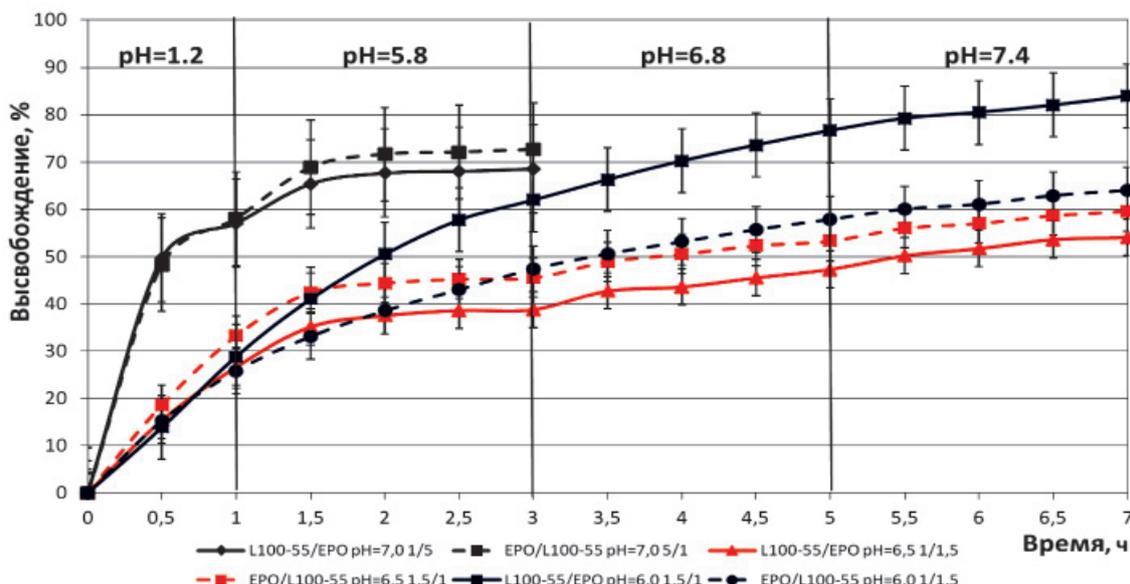


Рис. 3. Профили высвобождения теофиллина из таблетированных матриц ИПЭК, полученных при различных порядках смешивания и pH реакционной среды

В ходе проведения эксперимента оказалось, что поликомплексные матрицы, полученные из ИПЭК при pH реакционной среды 7,0, не выдержали условий эксперимента и распались к 3 часу, что можно объяснить избытком кислотно-растворимого EPO, находящегося в составе данных

поликомплексов. Остальные образцы имеют сходные профили высвобождения и характеризуются выходом от 52–62% теофиллина к концу эксперимента, за исключением таблетированных матриц ИПЭК L100-55/EPO, полученных при pH = 6,0, выход теофиллина из которых составил 83%.

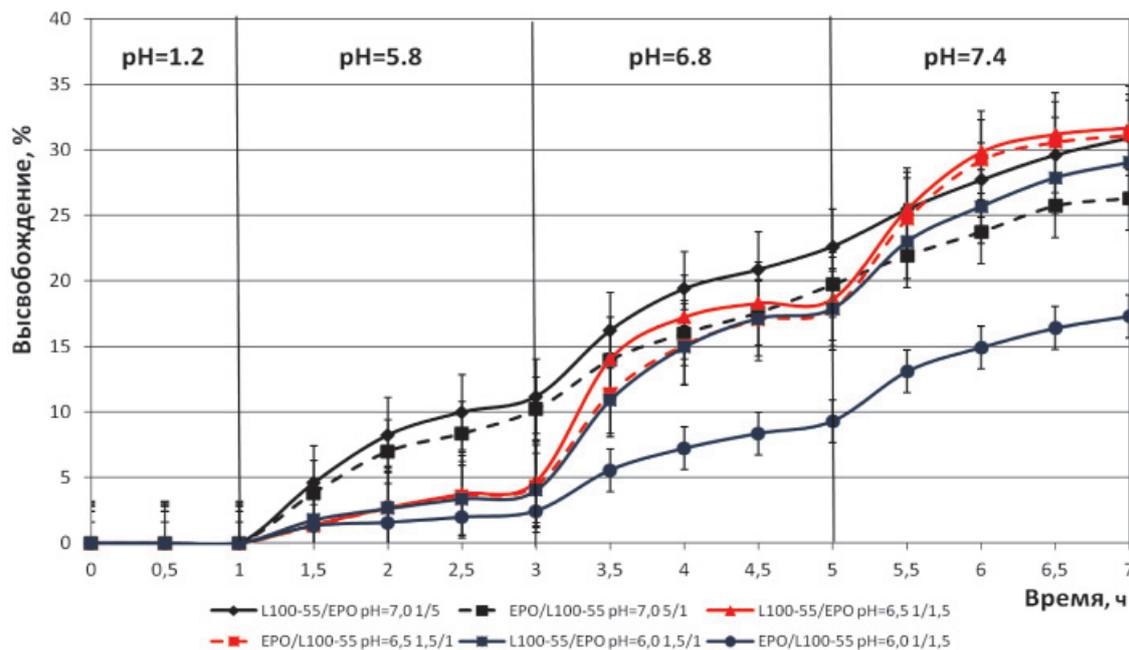


Рис. 4. Профили высвобождения индометацина из таблетированных матриц ИПЭК, полученных при различных порядках смешивания и pH реакционной среды

Таблетированные матрицы поликомплексов, содержащие индометацин, в отличие от теофиллина не распались и имеют сходные профили высвобождения, характеризующие выходом 25–30% индометацина к концу эксперимента. Исключением явились матрицы L100-55/EPO, полученные при pH = 6,0, выход индометацина из которых составил всего 17%. Интересно отметить, что наблюдается четко выраженная обратная зависимость, согласно которой наименьший выход индометацина характеризуется максимальным высвобождением теофиллина, при сравнении одних и тех же образцов ИПЭК, что обусловлено различием химических свойств ЛВ и их принадлежностью к разным классам соединений в соответствии с биофармацевтической классификационной системой (БКС) [5]. Кроме того, согласно характерным профилям высвобождения механизм транспорта исследуемых ЛВ различен. Так, в случае теофиллина высвобождение происходит по уравнению первого порядка (классический профиль пролонгированного высвобождения), тогда как транспорт индометацина осуществляется в соответствии с уравнением нулевого порядка (выход ЛВ, мало зависящий от времени с постоянной скоростью), что соответствует ранее опубликованным нами результатам [6].

Таким образом, можно сделать следующие выводы – согласно результатам

тубридиметрического анализа, независимо от порядка смешивания, стехиометрическим является соотношение Eudragit® EPO/L100-55 при pH = 6,0 1:1,5, при pH = 6,5 1,5:1, при pH = 7,0 5:1; по результатам ИК-спектроскопии синтезированные поликомплексы стабилизированы кооперативной системой ионных связей, возникающих между карбоксилсодержащим L100-55 и ионизированными диметиламиногруппами Eudragit® EPO (появление характеристической полосы при 1560 см<sup>-1</sup>); поликомплексы не содержат микродоменов свободных сополимеров и представляют собой индивидуальные соединения, на что указывает наличие единственной температуры стеклования; согласно полученным результатам сравнительной оценки высвобождения индометацина и теофиллина, носители на основе изучаемых ИПЭК могут быть рекомендованы к использованию в пероральных системах с контролируемой доставкой ЛВ, в соответствии с их принадлежностью к соответствующему классу БКС.

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

#### Список литературы

1. Анурова М.Н., Демина Н.Б., Кеменова В.А. и др. Биофармацевтические аспекты создания пролонгированной пероральной лекарственной формы аллизарина // Вопросы

биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2008. – № 1. – С. 51–55.

2. Коржавых Э.А., Румянцев А.С. Разновидности таблетированных лекарственных форм с модифицированным высвобождением // Российские аптеки. – 2003. – № 12. – С. 30–32.

3. 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.

4. Moustafine R.I., Zaharov I.M., Kemenova V.A., Physicochemical characterization and drug release properties of Eudragit E PO/Eudragit L 100-55 interpolyelectrolyte complexes // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 2006. – Vol. 63. – P. 26–36.

5. Amidon G.L., Lennernas H., Shah V.P., Crison J.R. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability // Pharm. Res. – 1995. – Vol. 12. – P. 413–420.

6. Moustafine R.I., Bukhovets, A.V., Sitenkov A.Y. et al. 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. – 2006. – Vol. 10, № 7. – P. 2630–2641.

### References

1. Anurova M.N., Demin N.B., Kemenova V.A. et al. Biopharmaceutical aspects of prolonged oral dosage form al-pizarin // Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2008. no. 1. pp. 51–55.

2. Korzhavykh E.A., Romyantsev A.S. Varieties of tablet dosage forms with modified release // Russian pharmacies. 2003. no. 12. pp. 30–32.

3. Mustafin (Moustafine) R.I. Interpolymer combinations of chemically complementary grades of Eudragit® copolymers: a new direction in the design of peroral solid dosage forms of drug delivery systems with controlled release (review) // Pharm. Chem. J. 2006. Vol. 45, no. 5. pp. 285–295.

4. Moustafine R.I., Zaharov I.M., Kemenova V.A. Physicochemical characterization and drug release properties of Eudragit E PO/Eudragit L 100-55 interpolyelectrolyte complexes // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2006. Vol. 63. pp. 26–36.

5. Amidon G.L., Lennernas H., Shah V.P., Crison J.R. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability // Pharm. Res. 1995. Vol. 12. pp. 413–420.

6. Moustafine R.I., Bukhovets, A.V., Sitenkov A.Y. et al. 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. 2006. Vol. 10, no. 7. pp. 2630–2641.

### 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.