

УДК 615.214.3.07

## ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТ-ЛЕКАРСТВЕННЫХ КОМПЛЕКСОВ, ОБРАЗОВАННЫХ EUDRAGIT® E PO И ДИКЛОФЕНАКОМ НАТРИЯ

Насибуллин Ш.Ф., Лосева Я.И., Мустафин Р.И.

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

С целью изучения возможности взаимодействия полимера и лекарственного вещества были получены комплексы между синтетическим полимером катионного характера Eudragit® E PO и диклофенаком натрия, в молекуле которой присутствует карбоксильная группа. Подобраны оптимальные условия для образования полиэлектролит-лекарственных комплексов в водных растворах при двух значениях pH (6,8; 7,4). Состав (соотношение – полимер/лекарственное вещество) определили методами вискозиметрии, УФ-спектрофотометрии и гравиметрии. Образование комплекса подтвердили методом ИК-спектроскопии. Полиэлектролит-лекарственные комплексы характеризуются появлением новой полосы поглощения, что свидетельствует об образовании межмолекулярных ионных связей между протонированными диметиламиногруппами Eudragit® E PO и ионизированными карбоксильными группами диклофенака натрия.

**Ключевые слова:** Eudragit® E PO, Диклофенак натрия (ДН), полиэлектролит (ПЭ), полиэлектролит-лекарственные комплексы (ПЛК)

## PREPARATION AND EVALUATION OF THE DRUG-POLYELECTROLYTE MATRIX FORMED BY EUDRAGIT® E PO AND DICLOFENAC SODIUM

Nasibullin S.F., Loseva Y.I., Mustafin R.I.

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

The objective of the study is to develop and characterize the drug-polyelectrolyte complexes (DPC). Solid complexes were prepared by mixing aqueous solutions of a cationic polymer Eudragit® E PO and an anionic drug Diclofenac Sodium at pH = 6,8 and 7,4. The compositions of the drug-polyelectrolyte complexes were determined by UV spectrophotometry, capillary viscosity and gravimetry analysis. To confirm the formation of the complex we carried out FT-IR spectroscopy of the samples. The drug-polyelectrolyte complexes are characterized by the appearance of a new absorption band. It indicates on the formation of intermolecular ionic bonds between the protonated dimethylamino Eudragit® E PO and the ionized carboxyl groups of diclofenac sodium.

**Keywords:** Eudragit® E PO, Diclofenac sodium (DS), polyelectrolyte (PE), Drug-Polyelectrolyte matrices (DPM)

Разработка управляемых систем доставки лекарственных веществ (ЛВ) позволяет решать ряд клинических проблем, связанных с эффективностью, безопасностью и переносимостью лекарственных средств, а также оптимизировать фармакотерапию. Большая часть исследований в этой области посвящена пероральным лекарственным формам с модифицированным высвобождением.

В последнее время большое внимание уделяется изучению ионных полимер-лекарственных комплексов [1–3, 5–7, 9, 10]. Такой тип взаимодействия дает возможность обратимо связать ЛВ с полимером, образуя «депо», что используется для модулирования доставки ЛВ, маскировки вкуса, совместимости ЛВ, увеличения лекарственной стабильности. В литературе описаны разные способы получения полиэлектролит-лекарственных комплексов, основными из которых являются удаление органического растворителя, лиофильная сушка и термоэкструзия. Первый способ заключается в растворении ЛВ и полимера в органическом растворителе, последующем

перемешивании и удалении органического растворителя. Второй – в смешении растворов полимера и ЛВ с последующим лиофильным осушением. Третий – в смешении сухих порошков полимера (с относительно невысокой температурой стеклования или плавления) и ЛВ, с последующим получением экструдатов (продукт, представляющий собой частицы, остывшего полимера между звеньями которого распределено ЛВ). В нашем исследовании мы получали комплексы в водной среде.

В ранних работах, связанных с набухающими полиэлектролит-лекарственными матрицами, в качестве носителя использовались полиэлектролиты (ПЭ) кислотного характера, такие как карбомер, альгиновая кислота и др. [2, 3, 5, 6, 9]. Новым подходом в данном направлении является получение полимер-лекарственного комплекса (ПЛК), где в качестве носителя выступает линейный ПЭ, обладающий основными свойствами [7, 10]. Более 40% новых ЛВ оцениваются как мало растворимые в воде. «Подключение» к поликатиону ЛВ

кислотного (анионного) характера, позволит не только изменить профиль его высвобождения, но и улучшить его растворимость, что является одним из основных факторов, влияющих на полноту абсорбции ЛВ из ЖКТ, и, следовательно, улучшить его биодоступность.

В качестве полимера выбран линейный терполимер Eudragit® E PO, выпускаемый концерном «Evonik». Согласно данным литературы, ПЭ растворяется при значениях pH, не превышающих 5,0 [4], однако, согласно нашим исследованиям, возможно, его растворение и при более высоких pH [8].

В качестве модельного лекарственного вещества использовался ДН, обладающий кислотными свойствами. Исходя из строения выбранных объектов, можно предположить, что между ними возможно протекание кислотно-основной реакции, обусловленной взаимодействием протонированного третичного атома азота Eudragit® E PO и ионизированной карбоксильной группы ДН.

**Цель данного исследования** – получение и исследование полимер-лекарственного комплекса, стабилизированного ионными связями.

#### Материалы и методы исследования

Eudragit® E PO – сополимер катионного характера на основе диметиламиноэтилметакрилата и нейтральных эфиров метакриловой кислоты (poly (butyl methacrylate, (2-dimethyl aminoethyl) methacrylate, methylmethacrylate) 1:2:1), «Evonik», Германия. Диклофенак натрия (Sodium Diclofenac), «Sigma-Aldrich», США.

**Вискозиметрия.** Готовили растворы диклофенака натрия и Eudragit® E PO при данном значении pH (6,8; 7,4). Полученные растворы смешивали в соотношениях согласно таблицы. Измерение вязкости надосадочной жидкости (после центрифугирования и отделения осадка фильтрованием) выполняли на капиллярном вискозиметре типа Убелоде (Schott, Германия) при термостатировании ( $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$ ).

Исследуемые соотношения полимеров методами вискозиметрии и гравиметрии

№ п/п	Молярное соотношение EPO/Рес	EPO, m.g	ДН, m.g
1	4:1	0,1244	0,0356
2	3:1	0,1158	0,0442
3	2:1	0,1018	0,0582
4	1,5:1	0,0908	0,0692
5	1:1	0,0746	0,0854
6	1:1,5	0,0589	0,1011
7	1:2	0,0487	0,1113
8	1:3	0,0361	0,1239
9	1:4	0,0287	0,1313

Относительную вязкость раствора определяли по формуле

$$\eta_{\text{отн}} = \frac{\tau}{\tau_0} - 1,$$

где  $\eta_{\text{отн}}$  – относительная вязкость раствора;  $\tau$  – время истечения раствора, с;  $\tau_0$  – время истечения растворителя (буфера), с.

**Гравиметрия.** Полученные осадки (данные в таблице) высушивали в вакуум-сушильном шкафу VL23 (Binder, Германия) при комнатной температуре  $45^\circ\text{C}$  в течение 2 дней до постоянной массы и взвешивали на аналитических весах с точностью до 0,0001.

**Спектрофотометрия в УФ-области спектра.** Содержание несвязавшегося диклофенака натрия в надосадочной жидкости определяли путем измерения оптической плотности при длине волны 276 нм (где наблюдается максимум поглощения ДН) на спектрофотометре Lamda 25 Perkin Elmer (расчет проводился по стандартному образцу). Для этого от полученных систем, выдержанных в течение 5 суток, отбирали ряд проб надосадочной жидкости и готовили разведения. Затем снимали спектры поглощения полученных разведений. В качестве раствора сравнения использовался фосфатный буфер с соответствующими значениями pH (6,8; 7,4). Содержание ДН рассчитывали по следующей формуле:

$$C_x = \frac{D_x \cdot C_{\text{ст}}}{D_{\text{ст}}} \cdot k,$$

где  $C_x$  – концентрация ДН;  $D_x$  – оптическая плотность исследуемого образца;  $C_{\text{ст}}$  – концентрация стандартного образца ДН;  $k$  – степень разведения;  $D_{\text{ст}}$  – оптическая плотность стандартного образца ДН.

**ИК – спектроскопия.** ИК-спектры с Фурье-преобразователем полимер-лекарственных комплексов в сравнении с физической смесью того же состава и индивидуальными полимерами снимали на приборе IR Affinity 1 (Shimadzu, Япония) в таблетках калия бромид в области  $500\text{--}4000\text{ см}^{-1}$ . Для этого точную навеску образца массой 1 мг растирали с 200 мг калия бромид и прессовали в таблетки на гидравлическом прессе для ИК-спектроскопии (Perkin Elmer, США) при давлении 10 атм.

#### Результаты исследования и их обсуждение

С учетом предположения, что ПЭ образует комплекс с ДН и выводится из реакционной смеси в виде осадка, определение относительной вязкости жидкости, находящейся в равновесии с осадком, позволяет определить состав образующегося комплекса. Минимум вязкости на вискозиметрической кривой соответствует точке состава смеси, где наибольшее количество полимера связалось с ЛВ, с образованием поликомплекса характеристического состава. Результаты вискозиметрического исследования представлены на графической зависимости относительной вязкости надосадочных жидкостей от состава реакционной смеси при различных значениях pH (рис. 1).

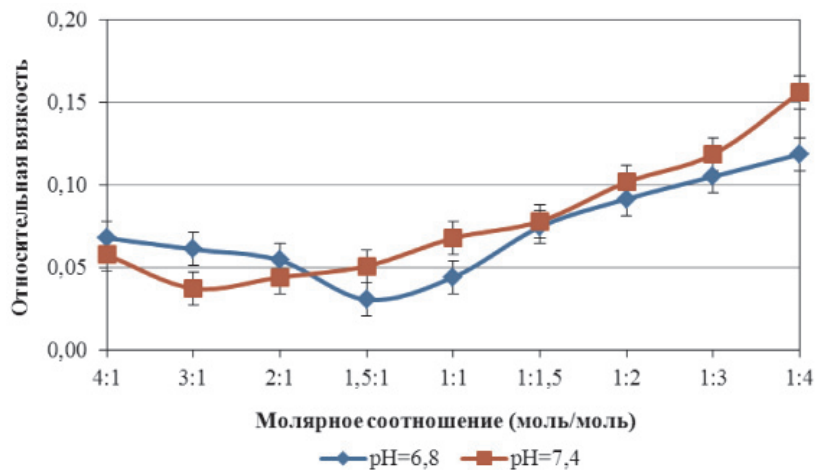
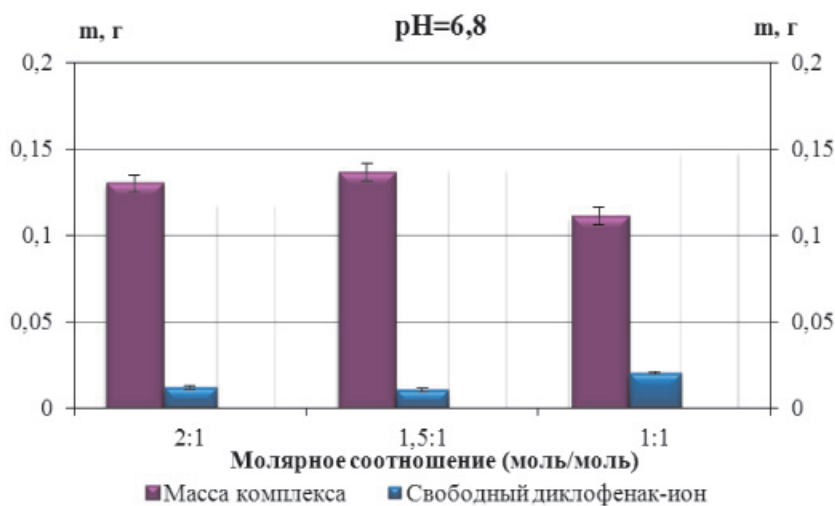
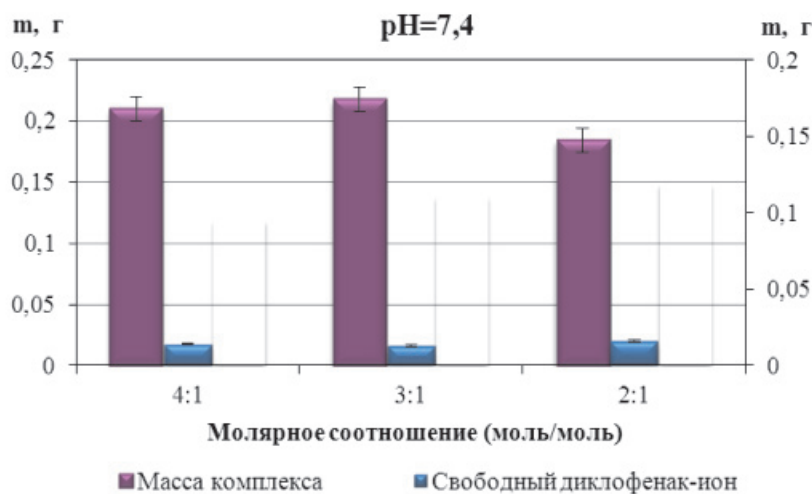


Рис. 1. Относительная вязкость надосадочных жидкостей систем ЕРО/ДН при различных значениях рН



а



б

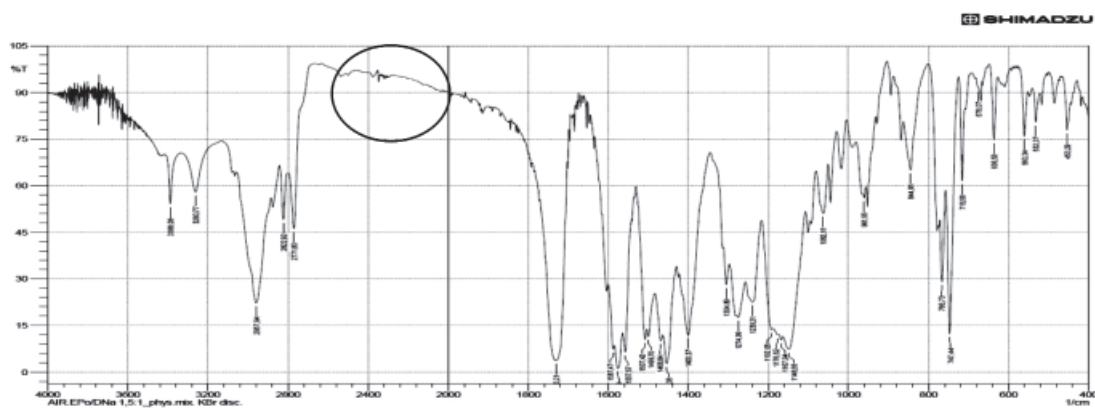
Рис. 2. Результаты гравиметрического анализа осадков ПЛК и УФ-спектрофотометрического исследования надосадочных жидкостей: а – при рН = 6,8; б – при рН = 7,4

Из графика видно, что наименьшая вязкость соответствует составу системы при  $\text{pH} = 6,8$  1,5:1 (ПЭ-ЛВ1), а при  $\text{pH} = 7,4$  3:1 (ПЭ-ЛВ2).

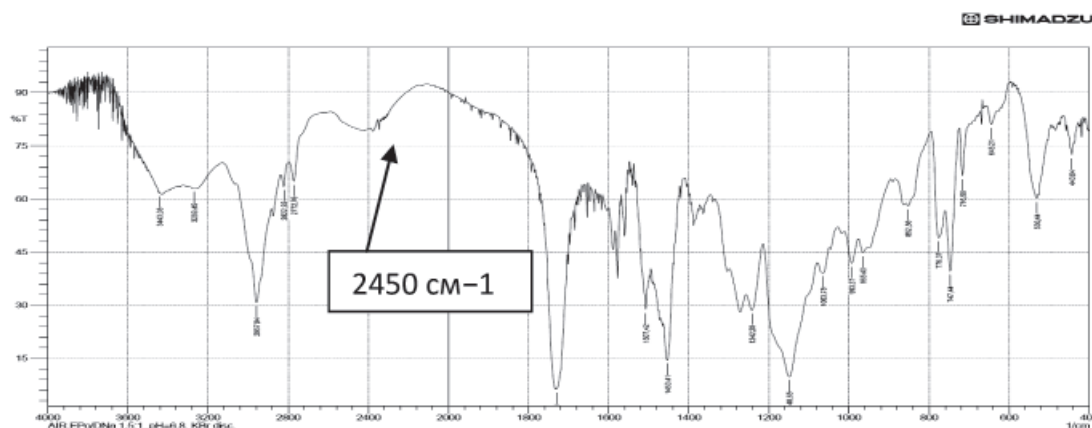
Метод гравиметрии использовали для подтверждения результатов вискозиметрического исследования и УФ-спектрофотометрии. Наибольшая масса осадков ПЛК наблюдается при соотношении ЕРО/ДН 1,5:1 для значения  $\text{pH} = 6,8$  и 3:1 для  $\text{pH} = 7,4$  и соответствует наименьшей концентрации ДН в надосадочной жидкости (рис. 2). Снижение оптической плотности исследуемых образцов относительно стандарта, обусловлено связыванием ЛВ с ПЭ. Минимальная концентрация ДН указывает на максимальное связывание

полимера и ЛВ при данном молярном соотношении компонентов.

Исходя из строения ПЭ и ЛВ, можно предположить, что в случае протекания реакции между ними будет образовываться ПЛК, стабилизированный ионными связями (рис. 3). Анализ ПЛК различного состава проводили в сравнении с физическими смесями ПЭ и ДН аналогичного состава. ИК спектры обоих комплексов характеризуются появлением новой полосы при  $2450 \text{ см}^{-1}$ , что свидетельствует об образовании ионных связей между протонированными диметиламиногруппами, связанных в ионный комплекс с карбоксильными группами ЛВ. На ИК-спектрах физических смесей, аналогичных по составу, данная полоса отсутствует.



а



б

Рис. 3. ИК-спектры физической смеси Eudragit E PO и ДН (а) и полученного ПЛК (б) при молярном соотношении компонентов 1,5:1

### Выводы

1. Подобраны оптимальные условия для образования ПЭ-ЛВ комплексов в водных растворах при двух значениях  $\text{pH}$  (6,8; 7,4).

Характеристические составы комплексов соответствуют 1,5:1 и 3:1.

2. Структурные особенности полученных комплексов определены с помощью

ИК-спектроскопии. Полимер-лекарственные комплексы характеризуются появлением новой полосы поглощения при  $2450\text{ см}^{-1}$ , что свидетельствует об образовании межмолекулярных ионных связей между протонированными диметиламиногруппами Е РО и ионизированными карбоксильными группами ДН.

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

#### Список литературы

1. Соснов А.В. Разработка систем доставки лекарственных средств с применением микро- и наночастиц // Качественная клиническая практика. – 2008. – № 2 – С. 4–12.
2. Arduso M.S., Manzo R.H., Jimenez-Kairuz A.F. Comparative study of three structurally related acid polyelectrolytes as carriers of basic drugs: Carbomer, Eudragit L-100 and S-100 // *Supramol. Chem.* – 2010. – Vol. 22, № 5. – P. 289–296.
3. Bermudez J.M. A Ciprofloxacin Extended Release Tablet Based on Swellable Drug Polyelectrolyte Matrices // *AAPS PharmSciTech.* – 2008. – Vol. 9, № 3. – P. 924–930.
4. Dittgen M., Durrani M., Lehmann K. Acrylic polymers. A review of pharmaceutical applications // *STP Pharma. Sci.* – 1997. – Vol. 7. – P. 403–437.
5. Jimenez-Kairuz A.F. Swellable drug-polyelectrolyte matrices (SDPM) characterization and delivery properties // *Int. J. Pharm.* 2005. – Vol. 288. – P. 87–99.
6. Jimenez-Kairuz A.F., Allemandi D. A., Manzo R. H. The improvement of aqueous chemical stability of a model basic drug by ion pairing with acid groups of polyelectrolytes // *Int. J. Pharm.* – 2004. – Vol. 269. – P. 149–156.
7. Kindermann C., Matthee K., Sievert F., Breitreutz J. Electrolyte-Stimulated biphasic dissolution profile and stability enhancement for tablets containing drug-polyelectrolyte complexes // *Pharm. Res.* – 2012. – Vol. 29, № 10. – P. 2710–2721.
8. Mustafin R.I., Bukhovets A.V., Sitenkov A.Yu. et al. Synthesis and characterization of a new carrier based on Eudragit® EPO/S100 interpolyelectrolyte complex for controlled colon-specific drug delivery // *Pharm. Chem. J.* – 2011. – Vol. 45, № 9. – P. 568–574.
9. Palena M.C. Polyelectrolytes as Drug Carriers. Analysis by Dynamic Light Scattering of Reconstituted and *in situ* Prepared Model Polymethacrylate-Drug Aqueous Dispersions // *The Open Nanoscience Journal.* 2010. – Vol. 4. – P. 1–7.
10. Quinteros D.A., Manzo R.H., Allemandi D.A. Interaction between Eudragit® E100 and Anionic drugs: Addition of Anionic Polyelectrolytes and Their Influence on Drug Release Performance // *J. Pharm. Sci.* – 2011. – Vol. 100, № 11. – P. 4664–4673.

#### References

1. Sosnov A.V. Development of drug delivery systems with application of micro- and nano-particles // *Good and clinical practice.* 2008. no. 2 pp. 4–12.
2. Arduso M.S., Manzo R.H., Jimenez-Kairuz A.F. Comparative study of three structurally related acid polyelectrolytes as carriers of basic drugs: Carbomer, Eudragit L-100 and S-100 // *Supramol. Chem.* 2010. Vol. 22, no. 5. pp. 289–296.
3. Bermudez J.M. A Ciprofloxacin Extended Release Tablet Based on Swellable Drug Polyelectrolyte Matrices // *AAPS PharmSciTech.* 2008. Vol. 9, no. 3. pp. 924–930.
4. Dittgen M., Durrani M., Lehmann K. Acrylic polymers. A review of pharmaceutical applications // *STP Pharma. Sci.* 1997. Vol. 7. pp. 403–437.
5. Jimenez-Kairuz A.F. Swellable drug-polyelectrolyte matrices (SDPM) characterization and delivery properties // *Int. J. Pharm.* 2005. Vol. 288. pp. 87–99.
6. Jimenez-Kairuz A.F., Allemandi D.A., Manzo R.H. The improvement of aqueous chemical stability of a model basic drug by ion pairing with acid groups of polyelectrolytes // *Int. J. Pharm.* – 2004. Vol. 269. pp. 149–156.
7. Kindermann C., Matthee K., Sievert F., Breitreutz J. Electrolyte-Stimulated biphasic dissolution profile and stability enhancement for tablets containing drug-polyelectrolyte complexes // *Pharm. Res.* 2012. Vol. 29, no. 10. pp. 2710–2721.
8. Mustafin R.I., Bukhovets A.V., Sitenkov A.Y., et al. Synthesis and characterization of a new carrier based on Eudragit® EPO/S100 interpolyelectrolyte complex for controlled colon-specific drug delivery // *Pharm. Chem. J.* 2011. Vol. 45, no. 9. pp. 568–574.
9. Palena M.C. Polyelectrolytes as Drug Carriers. Analysis by Dynamic Light Scattering of Reconstituted and *in situ* Prepared Model Polymethacrylate-Drug Aqueous Dispersions // *The Open Nanoscience Journal.* 2010. Vol. 4. pp. 1–7.
10. Quinteros D.A., Manzo R.H., Allemandi D.A. Interaction between Eudragit® E100 and Anionic drugs: Addition of Anionic Polyelectrolytes and Their Influence on Drug Release Performance // *J. Pharm. Sci.* 2011. Vol. 100, no. 11. pp. 4664–4673.

#### Рецензенты:

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;

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

Работа поступила в редакцию 27.12.2014.