

МЕЖМАКРОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С УЧАСТИЕМ СОПОЛИМЕРОВ EUDRAGIT® КАК НОВЫЙ ПРИНЦИП СОЗДАНИЯ МИКРОПАРТИКУЛЯРНЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ

Руслан Ибрагимович Мустафин*

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

Статья поступила 02.12.2015; принята к печати 28.12.2015.

Реферат

DOI: 10.17750/КМЖ2016-142

Рассмотрены основные тенденции комбинирования химически комплементарных типов (мет)акриловых сополимеров фармацевтического назначения – Eudragit® в пероральных микропартикулярных системах с модифицированным высвобождением (сферы, гранулы, капсулы и др.) – и технологических приёмов, используемых при их получении, включая покрытие различными типами оболочек (однослойными, многослойными, комбинированными). Отмечено, что в основе процессов, контролирующих высвобождение лекарственных веществ (ЛВ), лежит pH-зависимое межмакромолекулярное взаимодействие реакционно-способных групп между парой противоположно заряженных сополимеров Eudragit® как внутри сферических микроматриц, так и внутри многослойных и комбинированных покрытий, позволяющих регулировать как степень, так и время выхода ЛВ из лекарственных форм. Использование данного принципа позволяет разрабатывать время-чувствительные и pH-чувствительные системы с целенаправленной доставкой ЛВ в заданные отделы желудочно-кишечного тракта, преимущественно в толстый отдел кишечника, не только являющийся оптимальной зоной всасывания многих ЛВ, но и наиболее часто нуждающийся в лечении воспалительных заболеваний различного генеза. Анализ этих процессов имеет ключевое значение для расширения представлений о механизмах, лежащих в основе транспорта ЛВ из рассматриваемых типов систем, способах их коррекции, изменении макромолекулярных параметров (таких, как плотность заряда сополимерных звеньев, стехиометрия образующихся составов, соотношение гидрофильных и гидрофобных фрагментов в структуре поликомплексов, влияющих на набухаемость и результирующую проницаемость системы), а также перспективности использования самих (мет)акрилатных поликомплексов как нового класса носителей при конструировании современных саморегулирующихся в зависимости от значения pH физиологических сред желудочно-кишечного тракта микропартикулярных пероральных систем доставки лекарственных веществ.

Ключевые слова: сополимеры Eudragit®, пероральные микропартикулярные системы доставки, (мет)акрилатные поликомплексы.

INTERMACROMOLECULAR INTERACTIONS WITH EUDRAGIT® COPOLYMERS AS A NEW PRINCIPLE OF THE MICROPARTICULATE ORAL DRUG DELIVERY SYSTEMS DEVELOPMENT

R.I. Moustafine

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

The main trends of combining the chemically complementary types of (meth)acrylic copolymers of pharmaceutical-grade – Eudragit® in oral microparticulate systems with modified release (spheres, granules, capsules, etc.) – and the technological methods used in their manufacture, including various types of coating (single-layer, multi-layered, combined) are considered. It is noted that the processes that control the drugs release are based on pH-dependent intermacromolecular interaction of reactive groups between a pair of opposite charged Eudragit® copolymers both inside of spherical micro-matrix and inside the multilayer and combined coatings, allowing regulating both the degree and time of active pharmaceutical ingredients (API) release from pharmaceutical form. Using this principle allows to develop time-sensitive and pH-sensitive systems with a targeted API delivery to predetermined parts of the gastrointestinal tract, preferably to the colon, which is not only the optimal zone for absorption of many API, but also often requires treatment of inflammatory diseases of different origin. Analysis of these processes is of key importance to a better understanding of the mechanisms underlying the API transport from considered systems types, methods of their correction, modification of macromolecular parameters (such as the copolymer units charge density, the stoichiometry of the produced composition, the hydrophilic and hydrophobic fragments ratio in the polycomplexes structure affecting the swelling and resulting permeability of the system), as well as perspectives of (meth)acrylate polycomplexes use as a new class of carriers in the design of modern self-regulating, depending on the gastrointestinal tract physiological fluids pH, microparticulate oral API delivery systems.

Keywords: Eudragit® copolymers, microparticulate oral delivery system, (meth)acrylate polycomplexes.

Вот уже шесть десятилетий в фармацевтической технологии с целью локализации действия лекарственных веществ (ЛВ), включённых в состав пероральных лекарственных форм (ЛФ), успешно применяют (мет)акриловые сополимеры, выпускаемые немецким концерном «Evonik Röhm GmbH» (ранее «Degussa», «Röhm Pharma») под общим названием эудрагиты (Eudragit®) [6–7]. Их широко используют в технологии матричных таблеток и микропартикулярных (англ. multiunit, multiparticulate, microparticulate) сис-

тем, имеющих близкую к сферической форму частиц и размер в микрометрическом диапазоне (микрогранул, микросфер, микрокапсул), путём покрытия оболочками или в качестве связывающих веществ на этапе гранулирования при получении матричных таблеток. Благодаря уникальным плёнкообразующим свойствам нанесение оболочек из эудрагитов осуществляется с применением различных технологических приёмов: влажным (30% водные латексные дисперсии, растворы на органических растворителях) и сухим напылением [24, 26]. Вследствие выраженной пластичности, обусловленной низкой

температурой стеклования поли(мет)акрилатов, некоторые из эудрагитов находят применение в сравнительно новой области фармацевтической технологии — гранулировании методом термоэкструзии [8].

Исходя из химического строения, сополимеры Eudragit® подразделяют на две основные группы: pH-зависимые, или pH-чувствительные (англ. pH-dependent, pH-sensitive), и pH-независимые, или время-зависимые (англ. pH-independent, time-dependent). К первой группе относят сополимеры, имеющие в своём составе ионогенные мономерные звенья, обеспечивающие растворение полимера в соответствующих отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): растворимые в желудке поликатионы (Eudragit® E) и кислотоустойчивые или кишечнорастворимые полианионы (Eudragit® L, S, FS). Локализованная растворимость обусловлена наличием кислотно-растворимых диметиламиноэтилметакрилатных звеньев в типе E и мономерных фрагментов метакриловой кислоты в типах L, S и FS. Различная растворимость полианионных сополимеров в свою очередь связана с количественным содержанием карбоксильных групп в составе мономерных звеньев метакриловой кислоты: от 10% (FS) и 30% (S) до 50% (L), что обеспечивает контролируемую растворимость в различных отделах кишечника (при pH=7,2, 7,0 и 6,0 соответственно).

Кроме того, замена метилметакрилатных звеньев в подтипе L100 на этилакрилатные в подтипе L100-55 приводит к растворимости последнего в средах с pH >5,5 при равном содержании мономерных фрагментов метакриловой кислоты. Таким образом, комплекс выпускаемых ионогенных марок сополимеров Eudragit®, охватывает весь ЖКТ: желудок (pH=1-1,2) и кишечник, начиная с двенадцатиперстной (pH >5,5) и тощей (pH=6-7) кишки, до толстого (pH=7) и подвздошных (pH=7,5) отделов.

К второй группе принадлежат нерастворимые в средах ЖКТ эудрагиты, получившие название ретардированных (англ. retard). Проницаемость оболочек на их основе регулируется введением в состав сополимера незначительного количества ионизированных во всём интервале pH групп. Так, поликатионные типы (Eudragit® RS, RL) содержат 5 и 10% четвертичных (кватернизованных, цвиттер-ионных) групп соответственно. К этой же группе относят и два других, N-«нейтральных» типа Eudragit®, которые не содержат способных к ионизации групп, так как звенья метакриловой кислоты в них полностью этерифицированы (NE, NM). Вследствие значительно более высокой средней молекулярной массы данные типы предназначены в основном для использования в системах с замедленным высвобождением (англ. delay, extended, slow, sustained-release). Проницаемость их по сравнению с ионогенными с малой плотностью заряда сополимерами типов RL и RS обусловлена введением в их состав гидрофильных этилакрилатных звеньев.

Несмотря на то обстоятельство, что вопросы комбинирования различных марок (мет)акриловых сополимеров, в том числе и с участием противоположно заряжённых типов Eudragit®, рассмотрены в нескольких обзорах [8, 20, 22, 24], анализ физико-химических основ межмакромолекулярных взаимодействий, вскрывающих механизм регулирования скорости высвобождения ЛВ из микропартикулярных пероральных систем доставки с использованием химически комплементарных марок Eudragit®, представлен впервые.

Анализ данных литературы в отношении комбинирования комплементарных пар эудрагитов проводился по результатам систематизации используемых сополимерных сочетаний в традиционных технологических подходах, применяемых при получении микропартикулярных систем (соиспарение, сосаждение, влажное гранулирование, термоэкструзия), а также при покрытии их различными по структуре плёночными оболочками (многослойными, комбинированными) путём сухого или влажного (водные и неводные растворы) напыления, используемых в технологии резервуарных систем.

Следует отметить, что первая попытка в исследовании комбинирования двух противоположно заряжённых типов Eudragit® была предпринята американскими учёными Cameron и McGinity в опубликованной ими работе [4], посвящённой получению матричных таблеток методом прямого прессования теофиллина со смесью равных по массе частей эудрагитов L100 и RSPO. Авторами было впервые выдвинуто предположение о влиянии межмакромолекулярного взаимодействия сополимеров на характер высвобождения ЛВ.

Получение твёрдых дисперсных систем (англ. solid dispersions) соиспарением (англ. coevaporation) органических растворов ЛВ с применением противоположно заряжённых типов Eudragit® служит одним из возможных путей создания микрогранул с модифицированным высвобождением.

Исследования Ammag и Khalil, проведённые в отношении твёрдых дисперсных систем, полученных соиспарением парацетамола или рифампицина с использованием равных по массовым соотношениям комбинаций S100/E100 и S100/RL100, показали, что значительное замедление скорости высвобождения ЛВ из порошковых смесей, заключённых в твёрдые желатиновые капсулы, наблюдается из систем на основе твёрдых дисперсных систем — по сравнению с индивидуальными сополимерами или аналогичными по составу [3]. Отсутствие взаимодействий изучаемых ЛВ и сополимеров в твёрдых дисперсных системах было доказано методами инфракрасной спектроскопии и хроматографии в тонких слоях сорбента.

Kislalioglu и соавт. сосаждением (англ. coprecipitation) из ацетонового раствора в воду были приготовлены микрогранулированные частицы на основе ибупрофена и смеси S100/E100 [17]. В отличие от систем на основе L100, комбинированные микрочастицы обеспечивают значи-

тельное замедление в скорости высвобождения по сравнению с профилем на основе цвиттер-ионных типов Eudragit® (RLPM, RSPM). С использованием методов инфракрасной спектроскопии, рентгеновской дифракции и дифференциальной сканирующей калориметрии было установлено взаимодействие между ибупрофеном и E100 в изучаемой системе. Схожесть профилей высвобождения из составов, полученных на основе соосаждения ЛВ поликатионными эудрагитами (E100, RLPM, RSPM), обусловлена взаимодействием диффундирующих ионизированных противоположно заряженных молекул ибупрофена с участками цепей макромолекул.

В последнее время, вследствие выраженной пластичности, обусловленной низкой температурой стеклования, многие из типов сополимеров Eudragit® (E, RL, RS, FS, NE, NM) находят применение в сравнительно новой области фармацевтической технологии — гранулировании методом термоэкструзии (англ. hot melt extrusion) [8].

Обычно гранулирование ЛВ размягченным до температуры стеклования эудрагитом сочеталось с покрытием микросфер (англ. micropellets) защитными оболочками ввиду быстрого вымывания ЛВ с поверхностных слоёв. Skalsky [25] был предложен вариант создания микрогранул термоэкструзией теofilлина смесью Eudragit® RSPO и FS30D в соотношениях 4:1, 3:2, 2:3 и 1:4. Для сравнения, микрогранулы были получены также из индивидуальных сополимеров и из нейтральной марки NE30D, соотношение ЛВ/полимерный носитель составляло 1:1.

При оценке профилей высвобождения теofilлина в средах с последовательно нарастающими значениями pH (хлористоводородная кислота — pH=1,2, фосфатные буферные растворы — pH=6,8 и 7,2) во всех сочетаниях RSPO/FS30D наблюдается чёткая зависимость: с увеличением доли нерастворимого цвиттер-ионного сополимера (RSPO) степень выхода ЛВ снижается. Однако в случае состава 4:1 замедленный характер высвобождения ЛВ наиболее выражен и составляет всего 10% за 7 ч при 35% для микрогранул на основе RSPO. Очевидно, что причиной является взаимодействие химически комплементарных типов сополимеров Eudragit® вследствие количественного соответствия зарядов, реагирующих в процессе набухания в средах, участков цепей макромолекул с образованием (мет)акрилатного поликомплекса характеристического состава.

Действительно, четырёхкратное превалирование малоионизированного поликатиона RS (5% четвертичных аммониевых групп) над имеющим несколько большую плотность заряда полианионом FS (10% карбоксильных групп) приводит к тому, что, достигнув области со значением pH=7,2, степень высвобождения ЛВ не изменяется во времени. Другими словами, прогрессирующая ионизация всех карбоксильных групп при pH=7,2 приводит к образованию комплементарных пар с противоположно заряженными во всём интервале pH четвертичными

аммониевыми группами RS.

Таким образом, именно комбинирование противоположно заряженных пар эудрагитов при получении матричных микропартикулярных систем доставки позволяет регулировать набухаемость полимерных звеньев вследствие образования связанных участков цепей реагирующих макромолекул в процессе высвобождения.

Микросферизация цефуроксима ацетата с использованием комбинации противоположно заряженных L100-55/RL100 была предложена Lorenzo-Lamoza и соавт. [18]. Микросферы, полученные методом испарения (англ. solvent evaporation technique) ЛВ и смеси сополимеров из ацетон-этанольных (2:1) растворов при перемешивании в жидком парафине, продемонстрировали снижение в степени выхода ЛВ в зависимости от увеличения содержания Eudragit® RL100 с 10 до 25%. По мнению авторов, это обусловлено нерастворимостью RL100 в средах ЖКТ. Кроме того, комбинация сополимеров дополнительно обеспечивает маскировку горького вкуса ЛВ и сохраняет его стабильность в процессе получения.

Тем же методом, но в среде ацетон-метанольных растворов, Kiliçarslan и Baykara предложили способ получения содержащих верапамил микросфер с использованием сочетаний Eudragit® типа RS100 с L100 или L100-55 в соотношении 1:1 по массе [15]. Интересные закономерности были выявлены при анализе вязкостей дисперсионных сред в контексте с определением размера частиц сочетаемых дисперсионных фаз.

Так, в случае пары RS100/L100-55 размер частиц возрастает в 1,5 и 2 раза по сравнению с L100-55 и RS100 соответственно при результирующем изменении показателей вязкости в 3 раза по отношению к L100-55 (снижение) и RS100 (увеличение). Сочетание RS100 с L100 приводит к очень близким результатам. Согласно данным сканирующей электронной микроскопии, поверхность микросфер на основе RS100-L100 имеет наиболее гладкую поверхность. Замена одного подтипа кишечнорастворимого сополимера (L100-55), характеризующегося наличием этилакрилатных звеньев, на другой (L100), содержащий метилакрилатные звенья, приводит к ожидаемому замедлению в скорости высвобождения ЛВ при комбинировании с цвиттер-ионным Eudragit® RS100.

Весьма схожие результаты были выявлены Lu и Wu при получении сферических микрогранул на основе комбинирования pH-чувствительных марок эудрагитов L100(S100) с pH-независимой маркой RL100, содержащих 50% теofilлина [19]. Благодаря предложенному авторами сочетанию достигается бимодальный характер высвобождения ЛВ: начальная доза выделяется в кислой среде благодаря RL100, а последующая (поддерживающая) — вследствие комбинации пары сополимеров.

К сожалению, несмотря на очевидные и весьма интересные результаты, авторы не предположили, что в основе целенаправленного регулиро-

вания высвобождения ЛВ лежит взаимодействие противоположно заряженных сополимеров.

Следует отметить, что для нанесения плёночных покрытий с комбинированием противоположно заряженных типов эудрагитов используют три технологических приёма: нанесение покрытия раствором, содержащим смесь сополимеров (комбинированное покрытие), получение двухслойных оболочек, последовательное напыление или совмещение описанных выше подходов [6, 7, 26].

Vasilevska и соавт. [27] предложили покрывать сферические гранулы, содержащие дилтиазем, двумя или тремя варьируемыми по толщине слоями, наносимыми из 96% этанола: первый слой из L100, второй из смесей RS100/L100 (в соотношениях 2,5:1, 1,5:1 и 1:1) или RS100/RL100/L100 (1:3:1) и третий из E100. Оказалось, что наибольшая пролонгация в высвобождении ЛВ наблюдается для состава гранул, содержащих в качестве наружной оболочки смесь RS:L в соотношении 2,5:1 (25% за 11 ч). Учитывая соотношение реакционно-способных групп на противоположно заряженных макромолекулах сополимеров, столь значительное снижение степени высвобождения, скорее всего, обусловлено их взаимодействием, несмотря на отсутствие предположений авторов на этот счёт.

Принцип сочетания противоположно заряженных типов эудрагитов оказался наиболее востребованным при конструировании систем доставки ЛВ в толстый отдел кишечника [2, 13, 14, 23]. Идея заключается в том, что наружное покрытие из кишечнорастворимых марок Eudragit® L100/S100 обеспечивает целенаправленную доставку, а pH-независимый внутренний слой из RL100/RS100 контролирует равномерность выхода ЛВ в оптимальном месте его всасывания. В ряде случаев положительных результатов удавалось значительно легче достичь применением одного слоя, содержащего смесь сополимеров.

Akhgari и соавт. [2] использовали вариант однослойной оболочки с варьируемой толщиной покрытия (от 5 до 15% массы пеллет) на основе тройной смеси Eudragit® марок S100/L100/RS100 в соотношениях 4:1:1,5 и 4:1:3,5 с использованием водно-изопропанольной смеси (1:9). Оказалось, что структурно такие сферические микрогранулы обеспечивают не только требуемую степень высвобождения индометацина, но и сохраняют свою целостность к концу эксперимента. Авторы справедливо полагают, что в основе замедления выхода ЛВ лежит возможное взаимодействие между противоположно заряженными типами используемых сополимеров, к сожалению, бездоказательно.

Таким образом, применение плёночных покрытий, наносимых из водных растворителей, обеспечивает получение систем с желаемым профилем высвобождения, сочетанием кишечнорастворимых полианионов L/S с поликатионными типами RL/RS в однослойных оболочках или комбинированием их с типом E в двухслойных покрытиях.

С учётом известных недостатков использования органических растворителей их исключение с заменой на водные латексные дисперсии обладает неоспоримыми преимуществами в технологии покрытий пероральных ЛФ плёночными оболочками [8, 24, 26].

Комбинирование двух противоположно заряженных сополимеров Eudragit® для покрытия пеллет, содержащих теофиллин, было предложено Wu и McGinity [28]. Особенность приготовления водного плёнообразующего раствора заключалась в добавлении определённого количества порошка Eudragit® L100-55 к готовой дисперсии RS30D в соотношении 1:5, 1:4, 1:3 и 1:2.

Совместимость сополимеров была изучена методом дифференциальной сканирующей калориметрии с моделируемой температурой с использованием плёнок, аналогичных по составу, и условиями, приближенными к их получению при напылении на ЛФ. Оказалось, что все сочетания характеризуются наличием единственной температуры стеклования (T_g), причём её значения увеличиваются с преобладанием L100-55 в смеси. Авторы связывают это со снижением молекулярной подвижности значительно более пластичного сополимера типа RS, что, на наш взгляд, может быть следствием их взаимодействия. Сочетание L100-55/RS30D, обеспечивающее оптимальный профиль высвобождения теофиллина из пеллет, наблюдалось при массовом соотношении противоположно заряженных сополимеров 1:3, что, учитывая различия в их плотности заряда, должно соответствовать составу образующегося поликомплекса.

Ichikawa и соавт. [12] при разработке пероральной суспензии использовали технологию покрытия микроразмерных ядер «карбонат кальция/диклофенак натрия» (дисперсионная фаза) двухслойной оболочкой с внутренним слоем из L30D-55 и наружным на основе RS30D с образованием резервуарной системы – микрокапсул. Использованная комбинация в сочетании с предложенной технологией получения как самих микрокапсул, так и формы исходных микроядер, обеспечивает необходимую пролонгацию в высвобождении ЛВ и гладкую сферическую форму суспензионных частиц.

Тем же авторским коллективом [1], проведено детальное исследование по взаимодействию диклофенака натрия с сополимерами Eudragit® L30D-55/RS30D в составе микрокапсул для их применения в форме суспензии с использованием методов рентгеновской порошковой дифракции и дифференциальной сканирующей калориметрии. Оказалось, что в основе замедления высвобождения ЛВ лежит его возможное связывание с эудрагитами. К сожалению, авторы не уделили должного внимания изучению межмакромолекулярного взаимодействия используемых противоположно заряженных сополимеров.

Эта же комбинация сополимеров при покрытии пеллет, содержащих цизаприд, но с внешней оболочкой на основе кишечнорастворимого

Eudragit® L30D-55, привела к равномерному высвобождению ЛВ и повышению его биодоступности из разработанной ЛФ [16].

Совместными усилиями группы американских учёных из университета Джорджии и немецкого концерна Evonik Pharma GmbH была разработана микропартикулярная пероральная система с локализованной доставкой в толстый отдел кишечника [9, 11]. Конструкция пеллеты включает центрально расположенное сахарное ядро (нонпарель), на которое методом напыления нанесён матричный слой ЛВ и наполнителя. Локализованность действия обеспечивается двухслойной оболочкой. Внутренний слой включает комбинацию двух близких по структуре и свойствам сополимеров Eudragit® типов RL/RS в соотношении 2:8. В качестве материала наружной оболочки был выбран сополимер Eudragit® новейшего типа – FS30D, специально разработанный для применения в системах с локализацией выхода ЛВ в толстый отдел кишечника.

Идея сочетания этих марок в пероральной системе заключалась в том, что наружное покрытие обеспечит локализацию высвобождения в кишечнике. Впоследствии комбинация двух нерастворимых сополимеров RL/RS, необходимая проницаемость которых обусловлена их соотношением, приведёт к контролю скорости высвобождения ЛВ.

Однако проведённое тестирование системы по высвобождению 5-аминосалициловой кислоты (месалазина) показало, что профили высвобождения характеризуются неожиданным замедлением в скорости выхода ЛВ. Учитывая противоположную заряжённость используемых сополимеров, авторы предположили возможность межмакромолекулярного взаимодействия реакционно-способных групп между фрагментами полимерных цепей, находящихся на границе каждого из слоёв.

Авторы пошли по пути моделирования условий получения ЛФ, приготовив бислойные системы, наслаивая одно предварительно высушенное покрытие на другое в той же последовательности, что при получении пеллет. Каково же было удивление исследователей, когда после физико-химической оценки полученных двухслойных плёнок с применением методов инфракрасной, магнитно-резонансной спектроскопии и дифференциальной сканирующей калориметрии интерполимерное взаимодействие не было обнаружено [10].

Несмотря на отрицательный результат, авторы не отвергли вероятность образования ионных связей между противоположно заряжёнными сополимерами Eudragit®. Причиной, не позволившей обнаружить факт взаимодействия, была предположительно названа недостаточная чувствительность применённого комплекса аналитических методов.

Принимая во внимание рассмотренные зарубежными коллегами результаты, логично предположить, что поиск доказательств межмакромолекулярного взаимодействия необходимо искать в условиях, моделирующих высвобождение ЛВ

в средах, имитирующих ЖКТ, что и было осуществлено нашей научной группой [21].

Полученные аналогичным путём высушенные двухслойные плёнки, аналогичные по составу описанным в работе [10], после измельчения спрессованные в матрицы, последовательно помещали в четыре среды с постепенно увеличивающимися значениями pH, то есть моделирующие условия продвижения их по ЖКТ: 1 ч в среде, симулирующей желудок (0,1 М хлористоводородная кислота, pH=1,2), по 2 ч в фосфатных буферных растворах, симулирующих различные отделы кишечника (pH=5,8, 6,8 и 7,4).

Мониторинг происходящих структурных изменений проводили двумя методами: инфракрасной спектроскопии и дифференциальной сканирующей калориметрии, снимая спектры и термограммы после высушивания матриц (в вакуум-сушильном шкафу в течение 2 сут при температуре 40 °C) из каждой из тестируемых сред. При переносе матриц в среду с pH=5,8 происходит появление новой полосы при 1570 см⁻¹.

Согласно данным научных публикаций [26, 29] и нашим собственным исследованиям [20–22], это свидетельствует о наличии ионизированных карбоксильных групп и подтверждает ионный характер межмакромолекулярного взаимодействия изучаемых сополимеров в бинарных системах. Следует отметить, что интенсивность характеристической полосы увеличивается с увеличением значения pH тестируемых сред и наиболее выражена после суточного пребывания в фосфатном буфере с pH=7,4. Кроме того, система сохраняет свою гомогенность, о чём свидетельствует проявление единственной температуры стеклования, повышающейся при переходе в среду с pH=7,4, что доказывает факт частичного вымывания растворимого при данных условиях эудрагита FS, регулирующего процесс высвобождения диклофенака натрия.

Таким образом, выдвинутое нами ранее и впоследствии подтверждённое экспериментально предположение о возможности межмолекулярных ионных взаимодействий в процессе высвобождения ЛВ позволило разобраться и другим научным группам в вопросах установления механизмов контроля высвобождения ЛВ из пероральных микропартикулярных систем доставки комбинированием других пар противоположно заряжённых типов Eudragit® RL и Eudragit® L-55D (L100-55) [29, 30].

Проведённые исследования легли в основу недавней разработки, осуществлённой совместно с нашими итальянскими коллегами из университета Салерно, по получению микрочастиц с индометацином, включённого наряду с натрия альгинатом (полианионом) в ядро микропартикулярной системы, полученной методом ультразвукового распыления [30]. Используя принцип интерполиэлектrolитного взаимодействия [8, 20, 22] и технологию послойного нанесения сополимеров, микрочастицы покрывали оболочкой из противоположно заряжённого Eudragit® E100

(поликатиона). Для обеспечения целенаправленной доставки в толстый отдел кишечника систему покрывали дополнительной оболочкой из второго, кишечнорастворимого сополимера Eudragit® L-55D (L100-55). Результаты проведенных исследований продемонстрировали перспективность нового подхода в получении микропартикулярных систем [5].

Очевидно, что рассмотрение вопросов межмакромолекулярных сочетаний химически комплементарных типов Eudragit® в контексте комплексной физико-химической и фармацевтической оценки образующихся (мет)акрилатных поликомплексов служит новым современным инструментом, позволяющим конструировать микропартикулярные пероральные системы доставки с модифицированным высвобождением ЛВ.

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

ЛИТЕРАТУРА

- Adeyeye M.C., Mwangi E., Katondo B. et al. Dissolution stability studies of suspensions of prolonged-release diclofenac microparticles prepared by Wurster process: I. Eudragit-based formulation and possible drug-excipient interaction. *J. Microencapsul.* 2005; 22 (4): 333-342.
- Akhgari A., Sadeghi F., Garekani H.A. Combination of time-dependent and pH-dependent polymethacrylates as a single coating formulation for colonic delivery of indomethacin pellets. *Int. J. Pharm.* 2006; 320: 137-142.
- Ammar H.O., Khalil R.M. Preparation and evaluation of sustained-release solid dispersions of drugs with Eudragit polymers. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1997; 23 (11): 1043-1054.
- Cameron C.G., McGinity J.W. Controlled-release theophylline tablet formulations containing acrylic resins. 2. Combination resin formulations. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1987; 13 (8): 1409-1427.
- Dalmoro A., Sitenkov A.Y., Lamberti G. et al. Ultrasonic atomization and polyelectrolyte complexation to produce gastroresistant shell-core microparticles. *J. Appl. Polym. Sci.* 2015. DOI: 10.1002/app.42976.
- Dittgen M., Durrani M., Lehmann K. Acrylic polymers. A review of pharmaceutical applications. *STP Pharma Sci.* 1997; 7: 403-437.
- Evonik Pharma Polymers. *Eudragit® Application Guidelines*. 12th Edition, Evonik Pharma Polymers, Darmstadt. 2013; 44-111.
- Gallardo D., Skalsky B., Kleinebudde P. Controlled release solid dosage forms using combinations of (meth)acrylate copolymers. *Pharm. Dev. Technol.* 2008; 13 (5): 413-423.
- Gupta V.K., Assumus M.W., Beckert T.E., Price J.C. A novel pH- and time-based multi-unit potential colonic drug delivery system. II. Optimization of multiple response variables. *Int. J. Pharm.* 2001; 213: 93-102.
- Gupta V.K., Beckert T.E., Deusch N.J. et al. Investigation of potential ionic interactions between anionic and cationic polymethacrylates of multiple coatings of novel colonic delivery system. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2002; 28 (2): 207-215.
- Gupta V.K., Beckert T.E., Price J.C. A novel pH- and time-based multi-unit potential colonic drug delivery system. I. Development. *Int. J. Pharm.* 2001; 213: 83-91.
- Ichikawa H., Fukumori Y., Adeyeye M.C. Design of prolonged-release microcapsules containing diclofenac sodium for oral suspensions and their preparation by the Wurster process. *Int. J. Pharm.* 1997; 156: 39-48.
- Kadam V.D., Gattani S.G. Formulation and evaluation of pulsatile drug delivery system using time- and pH-dependent polymers. *Pharm. Dev. Technol.* 2010; 15 (1): 64-70.
- Katsuma M., Watanabe S., Takemura S. et al. Scintigraphic evaluation of a novel colon-targeted delivery system (CODES™) in healthy volunteers. *J. Pharm. Sci.* 2004; 93 (5): 1287-1299.
- Kiliçarslan M., Baykara T. Effects of the permeability characteristics of different polymethacrylates on the pharmaceutical characteristics of verapamil hydrochloride-loaded microspheres. *J. Microencapsul.* 2004; 21 (2): 175-189.
- Kim T-W., San H., Lee B-J. Characterization of dual layered pellets for sustained release of poorly water-soluble drug. *Chem. Pharm. Bull.* 2007; 55 (7): 975-979.
- Kislalioglu M.S., Khan M.A., Blount C. et al. Physical characterization and dissolution properties of ibuprofen: Eudragit coprecipitates. *J. Pharm. Sci.* 1991; 80 (8): 799-804.
- Lorenzo-Lamoza M.L., Cuca M., Vila-Jato J.L. et al. Development of a microencapsulated form of cefuroxime axetil using pH-sensitive acrylic polymers. *J. Microencapsul.* 1997; 14 (5): 607-616.
- Ly J., Wu X.Y. Bimodal release of theophylline from «seed-matrix» beads made of acrylic polymers. *Pharm. Dev. Technol.* 1999; 4 (2): 257-267.
- Moustafine R.I. Role of macromolecular interactions of pharmaceutically acceptable polymers in functioning oral drug delivery systems. *Russ. J. General Chem.* 2014; 84 (2): 364-367.
- Moustafine R.I., Bodrov A.V., Kemenova V.A. et al. Drug release modification by interpolymer interaction between countercharged types of Eudragit® RL 30D and FS 30D in double-layer films. *Int. J. Pharm.* 2012; 439: 17-21.
- Mustafin 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.* 2011; 45 (5): 285-295.
- Piao Z.-Z., Lee M.-K., Lee B.-J. Colonic release and reduced intestinal tissue damage of coated tablets containing naproxen inclusion complex. *Int. J. Pharm.* 2008; 350: 205-211.
- Siepmann F., Siepmann J., Walther M. et al. Polymer blends for controlled release coatings. *J. Control. Rel.* 2008; 125: 1-15.
- Skalsky B. Film coating of solid dosage forms: Products, applications, methods – A review. *PZ Prisma.* 2007; 14 (3): 149-158.
- Skalsky B., Peteret H.-U. In: *Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms*. J.W. McGinity, L.A. Felton eds. New York: Informa Healthcare. 2008; 237-279.
- Vasilevska V., Djurić K., Jovanović Z., Simov A. Preparation and dissolution characteristics of controlled release diltiazem pellets. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1992; 18 (15): 1649-1661.
- Wu C.B., McGinity J.W. Influence of an enteric polymer on drug release rates of theophylline from pellets coated with Eudragit® RS 30D. *Pharm. Dev. Technol.* 2003; 8 (1): 103-110.
- Wulff R., Leopold C.S. Coatings from blends of Eudragit® RL and L55: A novel approach in pH-controlling drug release. *Int. J. Pharm.* 2014; 476: 78-87.
- Wulff R., Leopold C.S. Coatings of Eudragit® RL and L-55 Blends: Investigations on the Drug Release Mechanism. *AAPS PharmSciTech.* 2015. DOI: 10.1208/s12249-015-0377-y.