

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-3-113-120>  
УДК 615.45



Оригинальная статья / Research article

## Разработка диспергируемых в полости рта таблеток ибупрофена на основе полимер-лекарственного комплекса

В. Р. Тимергалиева, Р. Р. Хуснутдинов, Р. Р. Мусина, Е. С. Елизарова,  
Р. Р. Алсынбаев, Ш. Ф. Насибуллин, Р. И. Мустафин ✉

Институт фармации, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420126, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Фатыха Амирхана, д. 16

✉ Контактное лицо: Мустафин Руслан Ибрагимович. E-mail: rouslan.moustafine@gmail.com

ORCID: В. Р. Тимергалиева – <https://orcid.org/0000-0002-3690-8905>; Р. Р. Хуснутдинов – <https://orcid.org/0000-0001-8347-4591>;  
Р. Р. Мусина – <https://orcid.org/0000-0003-2401-7440>; Е. С. Елизарова – <https://orcid.org/0000-0001-9264-9576>; Р. Р. Алсынбаев – <https://orcid.org/0000-0002-4755-6968>;  
Ш. Ф. Насибуллин – <https://orcid.org/0000-0002-7255-8041>; Р. И. Мустафин – <https://orcid.org/0000-0002-0916-2853>.

Статья поступила: 11.05.2022

Статья принята в печать: 08.08.2022

Статья опубликована: 25.08.2022

### Резюме

**Введение.** Диспергируемые в ротовой полости системы доставки лекарств являются весьма перспективным направлением в разработке современных лекарственных форм (ЛФ). Они предназначены как для системного, так и для местного действия активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), входящих в их состав. АФИ из диспергируемых форм попадают непосредственно в системный кровоток, минуя «эффект первого прохождения через печень».

**Цель.** Разработка диспергируемых в ротовой полости таблеток на основе полимер-лекарственного комплекса (ПЛК) Eudragit® EPO/ибупрофена и оценка высвобождения АФИ из полученной системы.

**Материалы и методы.** Получены образцы ПЛК при различном соотношении Eudragit® EPO (EPO) и ибупрофена (ИБ), а также при разном порядке смешивания. Турбидиметрические исследования по поиску стехиометрии образующегося ПЛК EPO/ИБ проводили спектрофотометрически ( $\lambda$  25, PerkinElmer, США) при длине волны 600 нм. Термический анализ проводился методом модулированной дифференциальной сканирующей калориметрии (мДСК) на приборе Discovery™ DSC (TA Instruments, США). Образцы, завальцованные в алюминиевые тигли Tzero (TA Instruments, США), сканировали в диапазоне температур от 0 до 250 °С при скорости 2 °С/мин. ИК-спектры регистрировали на ИК-Фурье-спектрометре Nicolet iS5 (Thermo Fisher Scientific, США) с ATR насадкой, в диапазоне от 500 до 4000  $\text{см}^{-1}$ . Сушка образцов комплексов и диспергируемых таблеток проводилась в лабораторной лиофильной сушилке FreeZone 1L (Labconco, США) в течение суток при температуре –49 °С и при давлении 0,350 мбар. Оценку высвобождения проводили на тестере растворения DT 828 (ERWEKA GmbH, Германия) в объеме 900 мл, при  $37 \pm 0,5$  °С и скорости вращения лопастей 50 об/мин.

**Результаты и обсуждение.** Исследования по образованию полимер-лекарственных комплексов Eudragit® EPO/ибупрофен (EPO/ИБ) проводили при различном мольном соотношении. На образцах ПЛК и индивидуальных компонентов наблюдаются полосы, характерные как для EPO – при 2770 и 2820  $\text{см}^{-1}$ , подтверждающие наличие неионизированных диметиламино-групп, так и при 1725  $\text{см}^{-1}$ , соответствующую валентным колебаниям карбоксильных групп. Появление новой полосы при 1573  $\text{см}^{-1}$  подтверждает образование ионной связи между карбоксилатными группами ИБ и ионизированными диметиламино-группами EPO. мДСК-термограммы образцов характеризуются единственной температурой стеклования ( $T_g$ ) при  $27,3 \pm 0,3$  °С (для соотношения 1:2) и  $44,9 \pm 0,4$  °С (для соотношения 1:1), что подтверждает образование полимер-лекарственных комплексов. Получены ПЛК Eudragit® EPO/ибупрофен в мольном соотношении 1:2 и 1:1 и диспергируемые в полости рта таблетки на их основе методом лиофилизации. Полученные системы характеризуются немедленным высвобождением ИБ с максимальными показателями при 30 мин – для состава 1:1 и 60 мин для состава 1:2.

**Заключение.** Полимер-лекарственный комплекс Eudragit® EPO/ибупрофен может быть использован для разработки диспергируемых в ротовой полости таблеток, обеспечивая немедленное высвобождение ИБ.

**Ключевые слова:** диспергируемые в полости рта таблетки, Eudragit® EPO, ибупрофен

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Р. Р. Хуснутдинов, Р. Р. Мусина, Р. Р. Алсынбаев проводили синтез полимер-лекарственного комплекса, турбидиметрические исследования. Р. Р. Хуснутдинов проводил ИК-спектроскопию образцов. Ш. Ф. Насибуллин проводил мДСК-анализ образцов. Е. С. Елизарова получала образцы диспергируемых таблеток. Р. Р. Мусина, Р. Р. Алсынбаев, В. Р. Тимергалиева проводили оценку высвобождения. В. Р. Тимергалиева проводила написание и корректировку статьи. Р. И. Мустафин проводил концептуализацию и методологию исследования, а также корректировку статьи. Статья была написана при участии всех соавторов. Все соавторы согласовывали итоговую версию статьи.

**Благодарность.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (научный проект № 20-75-00051).

**Для цитирования:** Тимергалиева В. Р., Хуснутдинов Р. Р., Мусина Р. Р., Елизарова Е. С., Алсынбаев Р. Р., Насибуллин Ш. Ф., Мустафин Р. И. Разработка диспергируемых в полости рта таблеток ибупрофена на основе полимер-лекарственного комплекса. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(3):113–120. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-3-113-120>

© Тимергалиева В. Р., Хуснутдинов Р. Р., Мусина Р. Р., Елизарова Е. С., Алсынбаев Р. Р., Насибуллин Ш. Ф., Мустафин Р. И., 2022

© Timergaliev V. R., Khusnutdinov R. R., Musina R. R., Elizarova E. S., Alsynbaev R. R., Nasibullin Sh. F., Moustafine R. I., 2022

## Development of Orodispersible Ibuprofen Tablets Based on a Polymer-drug Complex

Venera R. Timergaliev, Ramil R. Khusnutdinov, Regina R. Musina, Elizaveta S. Elizarova, Radmir R. Alsynbaev, Shamil F. Nasibullin, Rouslan I. Moustafine ✉

Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University, 16, Fatykha Amirkhan str., Kazan, Republic of Tatarstan, 420126, Russia

✉ **Corresponding author:** Rouslan I. Moustafine. E-mail: rouslan.moustafine@gmail.com

**ORCID:** Venera R. Timergaliev – <https://orcid.org/0000-0002-3690-8905>; Ramil R. Khusnutdinov – <https://orcid.org/0000-0001-8347-4591>; Regina R. Musina – <https://orcid.org/0000-0003-2401-7440>; Elizaveta S. Elizarova – <https://orcid.org/0000-0001-9264-9576>; Radmir R. Alsynbaev – <https://orcid.org/0000-0002-4755-6968>; Shamil F. Nasibullin – <https://orcid.org/0000-0002-7255-8041>; Rouslan I. Moustafine – <https://orcid.org/0000-0002-0916-2853>.

**Received:** 11.05.2022    **Revised:** 08.08.2022    **Published:** 25.08.2022

### Abstract

**Introduction.** Orodispersible dosage forms are a very promising direction in the development of dosage forms. Such dosage forms are designed for both systemic and local action of the active pharmaceutical ingredients that make up their composition. Active pharmaceutical ingredients from orodispersible forms enter directly into the systemic circulation, bypassing the "first pass effect".

**Aim.** Development of orodispersible tablets based on the Eudragit® EPO/ibuprofen polymer-drug complex and evaluation of ibuprofen release from the resulting system.

**Materials and methods.** Samples of the polymer-drug complex (PDC) were obtained with different ratios of EPO and ibuprofen, as well as with different mixing orders. Turbidimetric studies to find the stoichiometry of the resulting EPO/IB PLC were performed spectrophotometrically (Lambda 25, PerkinElmer, U.S.A.) at a wavelength of 600 nm. Thermal analysis was performed by modulation differential scanning calorimetry (mDSC) on a Discovery™ DSC instrument (TA Instruments, U.S.A.). Samples sealed in Tzero aluminum pans (TA Instruments, U.S.A.) were scanned in the temperature range from 0 to 250 °C at a speed of 2 °C/min. IR spectra were recorded on a Nicolet iS5 FT-IR spectrometer (Thermo Fisher Scientific, U.S.A.) with an ATR nozzle, in the range from 500 to 4000 cm<sup>-1</sup>. Drying of samples of complexes and dispersible tablets was carried out in a FreeZone 1L laboratory freeze dryer (Labconco, U.S.A.) for a 24 hours at a temperature of -49 °C and at a pressure of 0.350 mbar. The drug release was evaluated on a dissolution tester DT 828 (ERWEKA GmbH, Germany) in a volume of 900 ml, at 37 ± 0.5 °C and a blade rotation speed of 50 rpm.

**Results and discussion.** Studies on the formation of PDC Eudragit® EPO/ibuprofen (EPO/IB) were carried out at various molar ratios. On samples of PDC and individual components, bands are observed that are characteristic both for EPO – at 2770 and 2820 cm<sup>-1</sup>, confirming the presence of non-ionized dimethylamino groups, and at 1725 cm<sup>-1</sup>, corresponding to the stretching vibrations of carboxyl groups. A new band is appeared at 1573 cm<sup>-1</sup>, which confirm the formation of ionic bonds between carboxylate groups of IB and ionized dimethylamino groups of EPO. The mDSC thermograms of the samples are characterized by a single glass transition temperature ( $T_g$ ) at 27,3 ± 0,3 °C (for molar ratio 1:2) and 44,9 ± 0,4 °C (for molar ratio 1:1), which confirm the formation of polymer-drug complexes. Received PDC Eudragit® EPO/ibuprofen in a molar ratio of 1:2 and 1:1 and oral dispersible tablets based on them by lyophilization. The resulting systems are characterized by immediate release of IB with maximum rates at 30 min for a 1:1 composition and 60 min for a 1:2 composition.

**Conclusion.** Eudragit® EPO/ibuprofen polymer drug complex can be used to develop orodispersible tablets providing immediate release of IB.

**Keywords:** orodispersible tablets, Eudragit® EPO, ibuprofen

**Conflict of interest.** The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Contribution of the authors.** Ramil R. Khusnutdinov, Regina R. Musina and Radmir R. Alsynbaev were carried out the synthesis of a polymer-drug complex and turbidimetric studies. Ramil R. Khusnutdinov conducted FT-IR spectroscopy of samples. Shamil F. Nasibullin performed DSC analysis of samples. Elizaveta S. Elizarova received samples of orodispersible tablets. Regina R. Musina, Radmir R. Alsynbaev and Venera R. Timergaliev were carried out the drug release experiments evaluation. Venera R. Timergaliev wrote and corrected the article. Rouslan I. Moustafine was responsible for conceptualization and research methodology, as well as reviewed and corrected the article. The article was written with the participation of all co-authors. All co-authors agreed on the final version of the article.

**Acknowledgment.** The study was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (RSF) in the framework of research project № 20-75-00051 (to V.R.T., R.R.K., E.S.E.).

**For citation:** Timergaliev V. R., Khusnutdinov R. R., Musina R. R., Elizarova E. S., Alsynbaev R. R., Nasibullin Sh. F., Moustafine R. I. Development of orodispersible ibuprofen tablets based on a polymer-drug complex. *Drug development & registration*. 2022;11(3):113–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-3-113-120>

## ВВЕДЕНИЕ

Диспергируемые в ротовой полости системы доставки лекарств являются весьма перспективным направлением в разработке современных лекарственных форм (ЛФ) [1–6]. Они предназначены как для системного, так и для местного действия активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), входящих в

их состав [5, 7]. Согласно фармакопейным требованиям, диспергируемые в ротовой полости ЛФ, должны диспергироваться в течение трех минут [2]. Преимуществами данных ЛФ является удобство применения для пациентов с нарушениями функций глотания, дисфагией, а также в гериатрии и педиатрии [2–4, 8–9]. А также, по сравнению с пероральными формами, АФИ из диспергируемых форм попадают непо-

средственно в системный кровоток, минуя «эффект первого прохождения через печень», что достигается благодаря высокому кровоснабжению ротовой полости, а также мукоадгезивным свойствам компонентов, входящих в состав этих ЛФ, обеспечивающих удержание частиц на поверхности слизистой оболочки ротовой полости [7, 10–20].

Для разработки диспергируемых таблеток нами был выбран полимер-лекарственный комплекс на основе Eudragit® EPO и ибупрофена. Eudragit® EPO – терполимер фармацевтического назначения, используемый в пероральных ЛФ с модифицированным высвобождением [21–23]. Ранее нашей научной группой были исследованы мукоадгезивные свойства Eudragit® EPO, а также поликомплексов, полученных с его участием, получены системы для трансбуккальной доставки метронидазола и метформина [10, 11].

**Целью настоящей работы** является разработка диспергируемых таблеток на основе полимер-лекарственного комплекса Eudragit® EPO/ибупрофена и оценка высвобождения АФИ из полученных систем.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе был использован Eudragit® EPO (EPO) – терполимер *N,N*-диметиламиноэтилметакрилата (ДМАЭМА) с метилметакрилатом (ММА) и бутилметакрилатом (BuMA), (ПДМАЭМА-*co*-ММА-*co*-BuMA при молярном соотношении 2:1:1, ММ 150 кДа) в качестве катионного сополимера (Evonik Industries AG, Германия). Полимер использовали после сушки при 40 °С в вакуумном сушильном шкафу VD 23 (Binder, Германия) в течение 2 дней. В качестве аниона, а также АФИ использовали ибупрофен (Sigma-Aldrich, США). В качестве вспомогательных веществ, необходимых для формирования диспергируемых в ротовой полости таблеток, использовали мальтодекстрин (ДЭ 16,5–19,5) и Span® 80 (TM 80, 1000–2000 МПа) производства Merck (Sigma-Aldrich, США). Искусственную слюну готовили из следующих компонентов: хлорид кальция (х.ч.) 0,444 г, хлорид калия (х.ч.) 0,745 г, хлорид натрия (х.ч.) 0,4096 г, гидрокарбонат натрия (х.ч.) 0,168 г, калия дигидрофосфат (х.ч.) 0,9112 г (ООО НПФ «ТатХимПродукт», Россия), вода деионизированная до 1 л.

**Получение образцов полимер-лекарственного комплекса EPO-ибупрофен.** При приготовлении растворов полимера исходили из молекулярной массы его звена. Образцы ПЛК получали при различном мольном соотношении EPO и ИБ, а также при разном порядке смешивания их растворов. Для этого готовили водные растворы EPO в концентрациях от 0,002 до 0,05 М, предварительно растворяя навески полимера в кислой среде с добавлением 1 М раствора уксусной кислоты (рН = 2), и последующим доведением до рН взаимодействия равной 6,5 с помощью 1 М раствора NaOH. Раствор ИБ использовали в концентрации 0,005 М, предварительно растворяя АФИ в щелочной среде с добавлением 1 М раствора NaOH (рН = 9), и последующим доведе-

ем до рН взаимодействия равной 6,5 с помощью 1 М раствора уксусной кислоты. Затем к образцам полимера приливали одинаковое количество раствора ибупрофена (прямой порядок смешивания). Образцы выдерживали в течение трех суток для полноты протекания реакции. Для получения ПЛК при обратном порядке смешивания были приготовлены водные растворы ИБ в концентрациях от 0,001 до 0,025 М, предварительно растворенные в щелочной среде с добавлением 1 М раствора NaOH (рН = 9), и последующим доведением до рН взаимодействия равной 6,5 с помощью 1 М раствора уксусной кислоты. Раствор EPO в этом случае готовили в концентрации 0,005 М, предварительно растворяя навеску EPO в кислой среде с добавлением 1 М раствора уксусной кислоты (рН = 2), с последующим доведением до рН взаимодействия равной 6,5 с помощью 1 М раствора NaOH. Затем к растворам ИБ приливали одинаковое количество раствора EPO (обратный порядок смешивания). Образцы также выдерживали в течение трех суток. Оценка степени мутности смешиваемых растворов проводили турбидиметрически на УФ-ВИД-спектрофотометре Lambda 25 (PerkinElmer, США) при длине волны 600 нм.

Термический анализ проводился методом ДСК с моделируемой температурой (мДСК) на приборе Discovery™ DSC (TA Instruments, США). Образцы в количестве от 5 до 7 мг в герметично завальцованных с помощью специального пресса (TA Instruments, США), алюминиевых тиглях Tzero помещались в термокамеру прибора, предварительно откалиброванного с использованием эталонных стандартов (бензойная кислота, октадекан и металлический индий), и сканировались в диапазоне температур от 0 до 250 °С при скорости 2 °С/мин.

ИК-спектры ПЛК в сравнении с индивидуальными полимером (EPO) и АФИ (ИБ), а также их физической смесью в равном соотношении (1:1) регистрировали на ИК-Фурье-спектрометре Nicolet iS5 (Thermo Fisher Scientific, США) с насадкой НРВО (ATR) с использованием цинк-селенового кристалла в диапазоне от 500 до 4000 см<sup>-1</sup>. Отнесение полос поглощения в ИК-спектрах проводили в соответствии с литературными данными [24]<sup>1,2</sup>.

Синтез ПЛК в количествах, необходимых для дальнейших фармацевтических исследований, проводили смешивая растворы EPO и ИБ (с предварительным растворением и доведением до рН взаимодействия, как описано выше) в соотношениях EPO/ИБ (1:1) и 1:2 (по молям). Полученные осадки ПЛК отделяли от надосадочной жидкости, промывали троекратно водой очищенной и лиофильно высушивали (FreeZone 1L, Labconco, США) в течение суток при температуре –49 °С; основную сушку проводили при давлении 0,350 мбар.

<sup>1</sup> Spectrophotometry and light-scattering. Available at: [http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0\\_c851.html#usp29nf24s0\\_c851](http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c851.html#usp29nf24s0_c851). Accessed: 03.06.2022.

<sup>2</sup> EVONIC. Available at: <https://corporate.evonik.com/en>. Accessed: 03.06.2022.

Для приготовления диспергируемых в полости рта таблеток, 100 мг, ПЛК диспергировали в 50%-м сиропе мальтодекстрина, добавляли спан-80 – 1,42 % от общей массы смеси. Затем смесь разливали в блистеры для таблеток, замораживали в лабораторной лиофильной сушилке FreeZone 1L (Labconco, США) в течение суток при температуре  $-49\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; основную сушку также проводили при давлении 0,350 мбар. Выход процесса приготовления диспергируемых в полости рта таблеток составил 95 % (схема получения представлена на рисунке 1).

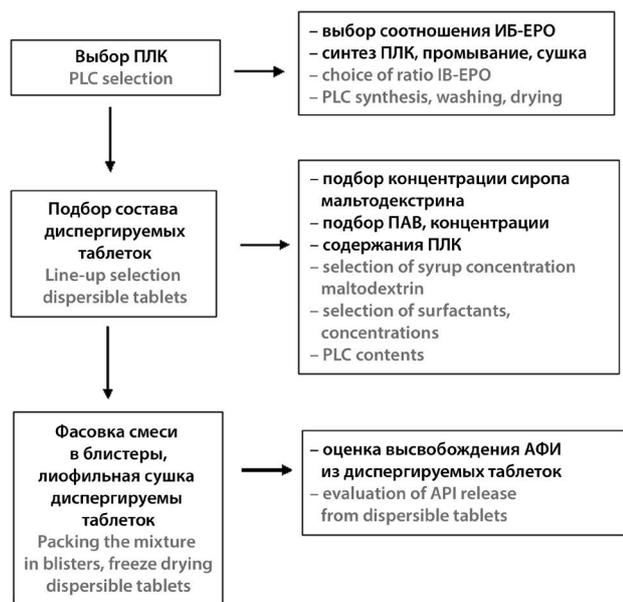


Рисунок 1. Схема получения диспергируемых в полости рта таблеток

Figure 1. Scheme of preparing orodispersible tablets

Оценку высвобождения проводили на тестере растворения DT 828 (ERWEKA GmbH, Германия) при  $37 \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$  и при скорости вращения лопастей 50 об/мин. В качестве среды растворения использовали искусственную слюну объемом 900 мл. Диспергируемые в полости рта таблетки помещали на дно стакана, накрывая их перфорированным диском по фармакопейному методу растворения USP 5 «лопатка над диском» – узкоспециализированный метод, позволяющий проводить оценку высвобождения из трансдермальных и сублингвальных ЛФ<sup>1</sup>. Каждые 30 мин производили отбор среды в объеме 5 мл для анализа с восполнением соответствующего объема чистой средой. Испытание на высвобождение проводили в течение 5 часов. Количество высвобожденного ИБ определяли УФ-спектрофотометрически (Lambda 25, PerkinElmer, США) при длине волны 221 нм.

<sup>1</sup> Методы оценки высвобождения по фармакопее США (USP dissolution testers). Доступно по: <https://www.usp.org/chemical-medicines/dissolution>. Ссылка активна на 03.06.2022.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Eudragit® EPO является терполимером фармацевтического назначения, используемым для получения, в основном, пероральных ЛФ с модифицированным высвобождением [21–23]. Благодаря наличию положительно заряженных диметиламино-групп в структуре EPO становится очевидным его взаимодействие с отрицательно заряженными карбоксильными группами ибупрофена (рисунок 2). Поэтому для оценки возможного взаимодействия компонентов были получены ПЛК Eudragit® EPO/ибупрофен (EPO/ИБ) при различных мольных соотношениях. Результаты турбидиметрического исследования надосадочных жидкостей представлены на рисунке 3.

Исходя из полученных результатов можно отметить, что при прямом порядке смешивания увеличение доли ИБ в системе приводит к возрастанию мутности надосадочной жидкости [в составах Z (EPO/ИБ) от 0,2 до 1] (рисунки 3–5). При обратном порядке смешивания образование осадка ПЛК наблюдается в образцах составов Z (EPO/ИБ) от 0,3 до 2. Для дальнейших исследований нами были выбраны два состава ПЛК EPO/ИБ: при эквимольном соотношении компонентов (1:1) и с двухкратным мольным избытком ибупрофена (1:2).

ИК-спектры образцов ПЛК в эквимольном соотношении, EPO, ибупрофена и их физической смеси (ФС) в таком же соотношении представлены на рисунке 6. Стоит отметить, что ИК-спектры ФС и ИБ являются, по сути, их суперпозицией, что доказывает отсутствие химической связи между полимером и АФИ при механическом смешении субстанций. На образцах же ПЛК (1:1) в сравнении с индивидуальными компонентами появляются полосы, характерные как для EPO – при  $2770$  и  $2820\text{ см}^{-1}$ , подтверждающие наличие диметиламино-групп, так и при  $1725\text{ см}^{-1}$ , соответствующую валентным колебаниям карбоксильных групп, а также  $1573\text{ см}^{-1}$ , подтверждающая образование ионной связи между карбоксилатными группами ИБ и ионизированными диметиламино-группами EPO [24].

Для подтверждения образования полимер-лекарственного комплекса был также проведен мДСК-анализ. Исходя из полученных результатов образцы характеризуются единственной температурой стеклования, что подтверждает образование их как нового химически индивидуального соединения. Для образца EPO/ИБ (в соотношении 1:2)  $T_g$  составила  $27,3 \pm 0,3\text{ }^{\circ}\text{C}$  (рисунок 7), а в случае с EPO/ИБ (в соотношении 1:1) температура стеклования составила  $44,9 \pm 0,4\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Для получения ЛФ предварительно был получен ПЛК Eudragit® EPO/ибупрофен в мольных соотношениях 1:2 и 1:1. Диспергируемые в полости рта таблетки, полученные после сублимационной сушки, представляли собой твердые ровные таблетки, которые легко извлекались из блистера.

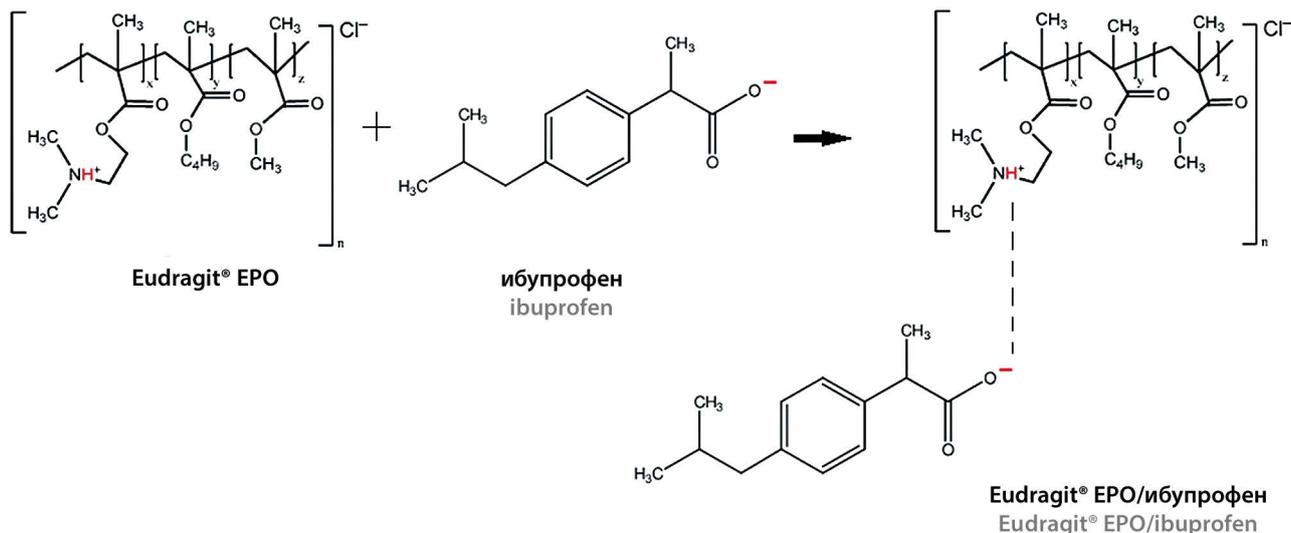


Рисунок 2. Схема взаимодействия структурного мономерного фрагмента Eudragit® EPO и ибупрофена

Figure 2. Scheme of the interaction of the structural monomeric fragment of Eudragit® EPO and ibuprofen

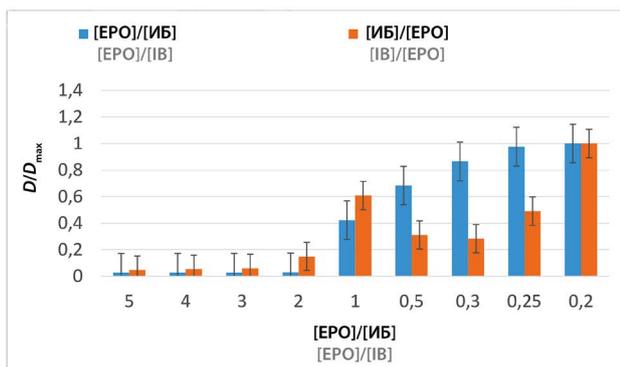


Рисунок 3. Зависимость относительной оптической плотности ( $D$ ) системы Eudragit® EPO/ибупрофен от состава полимер-лекарственного комплекса ( $Z = [EPO]/[IB]$ ) при прямом (голубой цвет) и обратном (оранжевый цвет) порядке смешивания растворов при pH = 6,5;  $D_{\max}$  – максимальное значение оптической плотности в системе

Figure 3. Dependence of the relative optical density ( $D$ ) of the Eudragit® EPO/ibuprofen system on the composition of the polymer-drug complex ( $Z = [EPO]/[IB]$ ) with the forward (blue color) and reverse (orange color) order of mixing solutions at pH = 6.5;  $D_{\max}$  – the maximum value of the optical density in the system

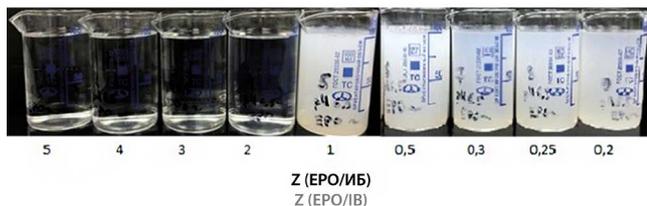


Рисунок 4. Фото растворов образцов ПЛК Eudragit® EPO/ибупрофен, полученных при прямом порядке смешивания (pH = 6,5)

Figure 4. Photo of PDC solutions of the samples of Eudragit® EPO/ibuprofen in the direct order of mixing (pH = 6.5)

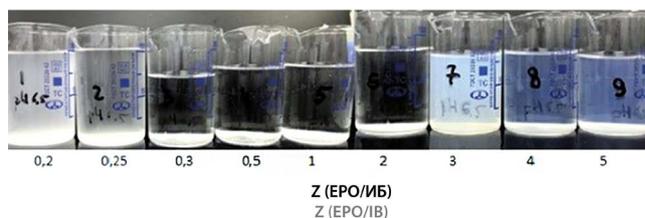
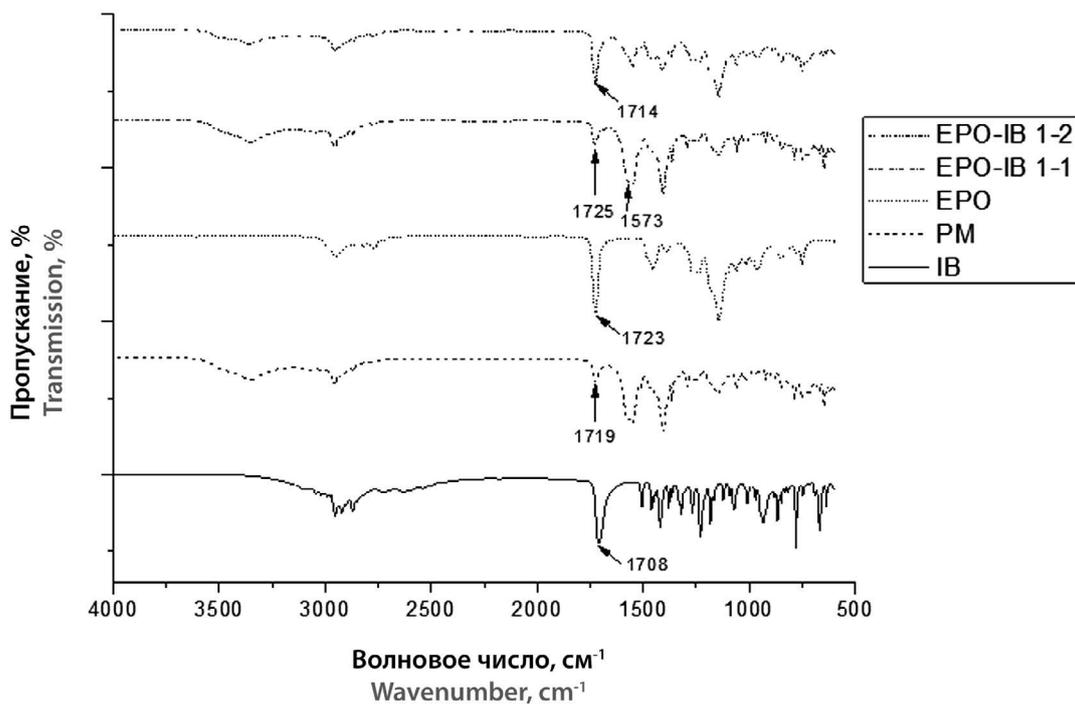


Рисунок 5. Фото образцов ПЛК Eudragit® EPO/ибупрофен при обратном порядке смешивания растворов (pH = 6,5)

Figure 5. Photo of PDC samples of Eudragit® EPO/ibuprofen in the reverse order of mixing solutions (pH = 6.5)

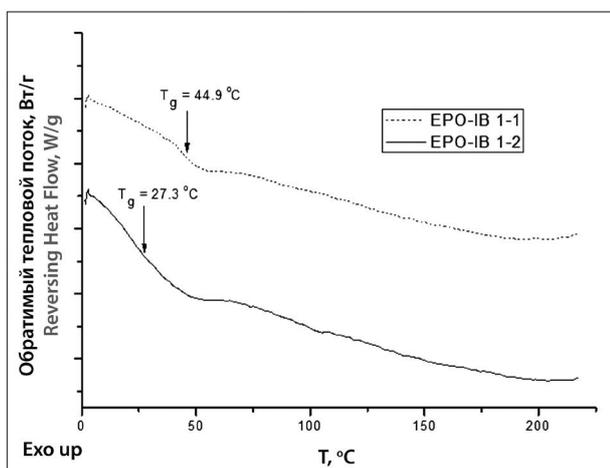
Оценка высвобождения проводилась в среде искусственной слюны в связи с тем, что полученные таблетки предназначены для диспергирования в полости рта, с последующим немедленным высвобождением АФИ. Особенность исследования заключалась в модифицировании метода растворения USP 2 – «лопастная мешалка» путем помещения таблетки под перфорированный диск, предназначенный для анализа фармакопейным методом растворения USP 5 – «лопатка над диском», с целью наибольшей имитации процесса высвобождения через слизистую ротовой полости (щеки).

Результаты высвобождения ибупрофена из диспергируемых в ротовой полости таблеток приведены на рисунке 8. Стоит отметить, что образцы, содержащие эквивалентный состав ПЛК EPO/ИБ, показывают максимальные показатели высвобождения через 30 мин, затем к 60 мин уровень высвобождаемого АФИ снижается до 50 % и сохраняется на этом уровне в течение последующих 4 часов эксперимента. В случае образца EPO/ИБ 1:2 максимум высвобождения достигается через 60 мин, однако уровень высвобождаемого АФИ значительно ниже, чем при эквивалентном составе. Возможно, что в случае экви-



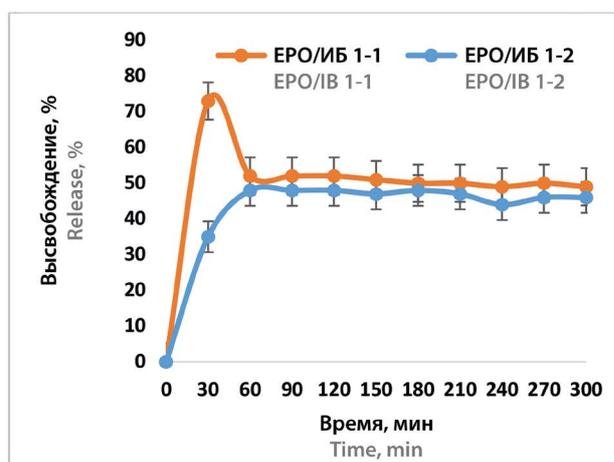
**Рисунок 6.** ИК-спектры образцов ПЛК Eudragit® EPO/ибупрофен (IB-EPO 1-2; 1-1), Eudragit® EPO (EPO), физической смеси Eudragit® EPO и ибупрофена (PM), ибупрофена (IB) (по оси ординат – пропускание, %; по оси абсцисс – волновое число, см<sup>-1</sup>)

**Figure 6.** FTIR spectra of Eudragit® EPO/ibuprofen (IB-EPO 1-2; 1-1) PDC samples, Eudragit® EPO (EPO), physical mixture of Eudragit® EPO and ibuprofen (PM), ibuprofen (IB) (along the ordinate axis – transmission, %; along the abscissa axis – wavenumber, cm<sup>-1</sup>)



**Рисунок 7.** ДСК-термограммы образцов ПЛК Eudragit® EPO/ибупрофен в мольных соотношениях 1:2 и 1:1 (по оси ординат – обратимый тепловой поток, Вт/г; по оси абсцисс – температура, °C)

**Figure 7.** DSC-MT thermograms of Eudragit® EPO/ibuprofen PDC samples in molar ratios of 1:2 and 1:1 (ordinate – reversing heat flow, W/g; abscissa – temperature, °C)

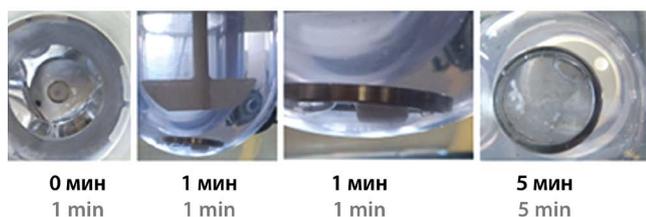


**Рисунок 8.** Профили высвобождения ибупрофена из таблеток, полученных на основе ПЛК Eudragit® EPO/ибупрофен при соотношении компонентов 1:1 и 1:2

**Figure 8.** Ibuprofen release profiles from tablets based on Eudragit® EPO/ibuprofen PDC at a ratio of components 1:1 and 1:2

мольного состава таблетки легче диспергируются и, соответственно, быстрее высвобождают ИБ. Фото образцов таблеток в процессе высвобождения приведены на рисунке 9, на основе которых можно про-

следить изменение внешнего вида матриц от этапа смачивания ее до образования диспергированных частиц, завершающиеся к 3–5 минутам, с последующим высвобождением АФИ из таблеток.



**Рисунок 9.** Изменение внешнего вида диспергируемых таблеток в процессе высвобождения АФИ

**Figure 9.** Changes of external appearance of orodispersible tablets during API release

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основываясь на структурных особенностях полимера фармацевтического назначения Eudragit® EPO, применяемого для получения лекарственных форм с модифицированным высвобождением, нами были получены полимер-лекарственные комплексы его с ибупрофеном. Использование такой конструкции в качестве трансмукозальной системы доставки является весьма перспективным направлением при разработке диспергируемых в полости рта таблеток. В связи с этим в работе были получены полимер-лекарственные комплексы Eudragit® EPO/ибупрофен (ЕРО/ИБ) при различных мольных соотношениях и, в зависимости от порядка смешивания их растворов, осуществлялся подбор оптимального состава. В результате проведенных исследований выбор пал на два состава: с эквимольным соотношением компонентов (1:1) и с двухкратным избытком ибупрофена (1:2). В соответствии с ИК-спектроскопическим и термическим анализом было выявлено, что полученные системы полимер-лекарственных комплексов представляют собой индивидуальные химические соединения, имеющие характеристические полосы поглощения для Eudragit® EPO и ибупрофена. Наличие новой характеристической полосы при  $1573\text{ см}^{-1}$  и единственной температуры стеклования у полученных образцов ЕРО/ИБ подтверждает образование полимер-лекарственного комплекса. На их основе были получены диспергируемые в полости рта таблетки и проведена оценка высвобождения ибупрофена из них по методу USP 5. Для полученных таблеток характерно немедленное высвобождение АФИ с максимальным высвобождением (порядка 75–80 % ИБ), которое наблюдается к 30 мин для состава 1:1. В случае состава 1:2 максимальное высвобождение (на уровне 40–50 %) достигается лишь к 60 мин, с последующим равномерным высвобождением в течение 4 часов для обеих сравниваемых систем. Таким образом, полученный полимер-лекарственный комплекс Eudragit® EPO/ибупрофен эквимольного состава может быть рекомендован для дальнейших исследований с целью разработки диспергируемых в ротовой полости таблеток, так как он обеспечивает немедленное высвобождение, включенного в полимер-лекарственный комплекс АФИ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Comoglu T., Inal O., Yaacoub H. B. Formulation and in vitro evaluation of ketoprofen fast-dissolving tablets. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2015;21(8):1–8. DOI: 10.3109/10837450.2015.1022792.
2. Cilurzo F., Cupone I. E., Minghetti P., Selmin F., Montanari L. Fast dissolving films made of maltodextrins. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2008;70(3):895–900. DOI: 10.1016/j.ejpb.2008.06.032.
3. Cilurzo F., Cupone I. E., Minghetti P., Buratti S., Selmin F., Gennari C. G. M., Montanari L. Nicotine fast dissolving films made of maltodextrins: A feasibility study. *AAPS PharmSciTech*. 2010;11(4):1511–1517. DOI: 10.1208/s12249-010-9525-6.
4. Slavkova M., Breitzkreutz J. Orodispersible drug formulations for children and elderly. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015;75:2–9. DOI: 10.1016/j.ejps.2015.02.015.
5. Comoglu T., Unal B. Preparation and evaluation an orally disintegrating tablet formulation containing a hydrophobic drug. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2015;20(1):60–64. DOI: 10.3109/10837450.2013.862636.
6. Borges A. F., Silva C., Coelho J. F. J., Simões S. Oral films: Current status and future perspective: II – Intellectual property, technologies and market needs. *Journal of Controlled Release*. 2015;206:108–121. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.03.012.
7. Garipova V. R., Gennari C. G. M., Selmin F., Cilurzo F., Moustafine R. I. Mucoadhesive interpolyelectrolyte complexes for the buccal delivery of clobetasol. *Polymers*. 2018;10(2):85. DOI: 10.3390/polym10010085.
8. Wiedey R., Kokott M., Breitzkreutz J. Orodispersible Tablets for pediatric drug delivery: current challenges and recent advances. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2021;18(12):1873–1890. DOI: 10.1080/17425247.2021.2011856.
9. Musazzi U. M., Khalid G. M., Selmin F., Minghetti P., Cilurzo F. Trends in the production methods of orodispersible films. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019;118963. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118963.
10. Викторова А. С., Елизарова Е. С., Романова П. С., Тимергалиева В. Р., Хуторянский В. В., Мустафин Р. И. Интерполимерные комплексы на основе Carbopol® и поли(2-этил-2-оксазолина) как носители для трансбуккальной доставки метформина. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(1):48–55. DOI:10.33380/2305-2066-2021-10-1-48-55.
11. Мустафин Р. И., Будников В. В., Абдуллина С. Г., Насибуллин Ш. Ф., Салеев Р. А. Поликомплексный носитель для трансбуккальной мукоадгезивной доставки метронидазола. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(2):83–90. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-83-90.
12. Khutoryanskiy V. V. Advances in mucoadhesion and mucoadhesive polymers. *Macromolecular Bioscience*. 2011;11:748–764. DOI: 10.1002/mabi.201000388.
13. Morales J. O., McConville J. T. Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2011;77:187–199. DOI: 10.1155/2018/2403802.
14. Kianfar F., Ayensu I., Boateng J. S. Development and physico-mechanical characterization of carrageenan and poloxamer-based lyophilized matrix as a potential buccal drug delivery system. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2014;40:361–369. DOI: 10.3109/03639045.2012.762655 25.
15. Çelik B. Resperidone mucoadhesive buccal tablets: formulation design, optimization and evaluation. *Drug Design, Development and Therapy*. 2017;11:3355–3365. DOI: 10.2147/DDDT.S150774.
16. Esim O., Savaser A., Ozkan C. K., Bayrak Z., Tas C., Ozkan Y. Effect of polymer type on characteristics of buccal tablets using factorial design. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2018;26:53–63. DOI: 10.1016/j.sjps.2017.10.013.
17. Cilurzo F., Cupone I. E., Minghetti P., Buratti S., Gennari C. G. M., Montanari L. Diclofenac fast dissolving film: suppression of bitterness by a taste sensing system. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2011;37(3):252–259. DOI: 10.3109/03639045.2010.505928.

- Borges A. F., Silva C., Coelho J. F. J., Simões S. Oral films: Current status and future perspective: I – Galenical development and quality attributes. *Journal of Controlled Release*. 2015;206:1–19. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.03.006.
- Khalid G. M., Selmin F., Musazzi U. M., Gennari C. G. M., Minghetti P., Cilurzo F. Trends in the characterization methods of orodispersible films. *Current Drug Delivery*. 2021;18(7):935–946. DOI: 10.2174/1567201818999201210212557.
- Киржанова Е. А., Хуторянский В. В., Балабушевич Н. Г., Харенко А. В., Демина Н. Б. Методы анализа мукоадгезии: от фундаментальных исследований к практическому применению в разработке лекарственных форм. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2014;3:61–82.
- Гордеева Д. С., Ситенкова (Буховец) А. В., Мустафин Р. И. Интерполиэлектролитные комплексы на основе сополимеров Eudragit® как носители для систем биоадгезивной гастроинтестинальной доставки метронидазола. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(2):72–76. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-72-76.
- Мустафин Р. И., Буховец А. В., Протасова А. А., Шайхрамова Р. Н., Ситенков А. Ю., Семин И. И. Сравнительное исследование поликомплексных систем для гастроинтестинальной доставки метформина. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2015;1(10):48–51.
- Guhmann M., Preis M., Gerber F., Pöllinger N., Breikreutz J., Weitschies W. Design, development and in-vitro evaluation of diclofenac taste-masked orodispersible tablet formulations. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2015;41(4):540–551. DOI: 10.3109/03639045.2014.884122.
- Мустафин Р. И., Кабанова Т. В. Изучение диффузионно-транспортных свойств поликомплексных матричных систем образованных эурагитами E100 и L100. *Химико-фармацевтический журнал*. 2005;39(2):34–38.
- Viktorova A. S., Elizarova E. S., Romanova R. S., Timergaliev V. R., Khutoryanskiy V. V., Moustafine R. I. Interpolymer complexes based on Carbopol® and poly(2-ethyl-2-oxazoline) as carriers for buccal delivery of metformin. *Drug development & registration*. 2021;10(1):48–55. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-1-48-55.
- Moustafine R. I., Budnikov V. V., Abdullina S. G., Nasibullin S. F., Saleev R. A. Polycomplex Carrier for Buccal Mucoadhesion Delivery of Metronidazole. *Drug development & registration*. 2020;9(2):83–90. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-83-90.
- Khutoryanskiy V. V. Advances in mucoadhesion and mucoadhesive polymers. *Macromolecular Bioscience*. 2011;11:748–764. DOI: 10.1002/mabi.201000388.
- Morales J. O., McConville J. T. Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2011;77:187–199. DOI: 10.1155/2018/2403802.
- Kianfar F., Ayensu I., Boateng J. S. Development and physico-mechanical characterization of carrageenan and poloxamer-based lyophilized matrix as a potential buccal drug delivery system. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2014;40:361–369. DOI: 10.3109/03639045.2012.762655.
- Çelik B. Resperidone mucoadhesive buccal tablets: formulation design, optimization and evaluation. *Drug Design, Development and Therapy*. 2017;11:3355–3365. DOI: 10.2147/DDDT.S150774.
- Esim O., Savaser A., Ozkan C. K., Bayrak Z., Tas C., Ozkan Y. Effect of polymer type on characteristics of buccal tablets using factorial design. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2018;26:53–63. DOI: 10.1016/j.jsps.2017.10.013.
- Cilurzo F., Cupone I. E., Minghetti P., Buratti S., Gennari C. G. M., Montanari L. Diclofenac fast dissolving film: suppression of bitterness by a taste sensing system. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2011;37(3):252–259. DOI: 10.3109/03639045.2010.505928.
- Borges A. F., Silva C., Coelho J. F. J., Simões S. Oral films: Current status and future perspective: I – Galenical development and quality attributes. *Journal of Controlled Release*. 2015;206:1–19. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.03.006.
- Khalid G. M., Selmin F., Musazzi U. M., Gennari C. G. M., Minghetti P., Cilurzo F. Trends in the characterization methods of orodispersible films. *Current Drug Delivery*. 2021;18(7):935–946. DOI: 10.2174/1567201818999201210212557.
- Kirzhanova E. A., Khutoryanskiy V. V., Balabushevich N. G., Kharenko A. V., Demina N. B. Methods for analysis of mucoadhesion: from basic research to practical applications in dosage forms development. *Drug development & registration*. 2014;3(8):66–80. (In Russ.)
- Gordeeva D. S., Sitenkova (Bukhovets) A. V., Moustafine R. I. Interpolyelectrolyte complexes based on Eudragit® copolymers as carriers for bioadhesive gastroretentive metronidazole delivery system. *Drug development & registration*. 2020;9(2):72–76. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-72-76.
- Moustafine R. I., Bukhovets A. V., Protasova A. A., Shaykhraymova R. N., Sitenkov A. Y., Semina I. I. Comparative investigation of polycomplex systems for gastroretentive metformin delivery. *Drug development & registration*. 2015;1(10):48–51. (In Russ.)
- Guhmann M., Preis M., Gerber F., Pöllinger N., Breikreutz J., Weitschies W. Design, development and in-vitro evaluation of diclofenac taste-masked orodispersible tablet formulations. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2015;41(4):540–551. DOI: 10.3109/03639045.2014.884122.
- Mustafin R. I., Kabanova T. V. Diffusion transport properties of polymeric complex matrix systems based on Eudragit E100 and Eudragit L100 copolymers. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2005;39(2):89–93. (In Russ.) DOI: 10.1007/s11094-005-0090-3.

## REFERENCES

- Comoglu T., Inal O., Yaacoub H. B. Formulation and in vitro evaluation of ketoprofen fast-dissolving tablets. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2015;21(8):1–8. DOI: 10.3109/10837450.2015.1022792.
- Cilurzo F., Cupone I. E., Minghetti P., Selmin F., Montanari L. Fast dissolving films made of maltodextrins. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2008;70(3):895–900. DOI: 10.1016/j.ejpb.2008.06.032.
- Cilurzo F., Cupone I. E., Minghetti P., Buratti S., Selmin F., Gennari C. G. M., Montanari L. Nicotine fast dissolving films made of maltodextrins: A feasibility study. *AAPS PharmSciTech*. 2010;11(4):1511–1517. DOI: 10.1208/s12249-010-9525-6.
- Slavkova M., Breikreutz J. Orodispersible drug formulations for children and elderly. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015;75:2–9. DOI: 10.1016/j.ejps.2015.02.015.
- Comoglu T., Unal B. Preparation and evaluation an orally disintegrating tablet formulation containing a hydrophobic drug. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2015;20(1):60–64. DOI: 10.3109/10837450.2013.862636.
- Borges A. F., Silva C., Coelho J. F. J., Simões S. Oral films: Current status and future perspective: II – Intellectual property, technologies and market needs. *Journal of Controlled Release*. 2015;206:108–121. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.03.012.
- Garipova V. R., Gennari C. G. M., Selmin F., Cilurzo F., Moustafine R. I. Mucoadhesive interpolyelectrolyte complexes for the buccal delivery of clobetasol. *Polymers*. 2018;10(2):85. DOI: 10.3390/polym10010085.
- Wiedey R., Kokott M., Breikreutz J. Orodispersible Tablets for pediatric drug delivery: current challenges and recent advances. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2021;18(12):1873–1890. DOI: 10.1080/17425247.2021.2011856.
- Musazzi U. M., Khalid G. M., Selmin F., Minghetti P., Cilurzo F. Trends in the production methods of orodispersible films. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019;118963. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118963.