

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1598>  
УДК 615.45



Оригинальная статья / Research article

## Разработка лиофилизатов на основе полимер-лекарственного и интерполиэлектrolитного комплексов: фармакокинетическая оценка

В. Р. Тимергалиева, А. Ю. Ситенков, А. В. Ситенкова (Буховец), Е. С. Елизарова, Д. С. Гордеева, И. И. Семина, Р. И. Мустафин ✉

Институт фармации, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Казанский государственный медицинский университет Минздрава России. 420126, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Фатыха Амирхана, д. 16

✉ Контактное лицо: Мустафин Руслан Ибрагимович. E-mail: [ruslan.mustafin@kazangmu.ru](mailto:ruslan.mustafin@kazangmu.ru)

ORCID: В. Р. Тимергалиева – <https://orcid.org/0000-0002-3690-8905>; А. Ю. Ситенков – <https://orcid.org/0000-0002-0192-4585>; А. В. Ситенкова (Буховец) – <https://orcid.org/0000-0001-8179-4516>; Е. С. Елизарова – <https://orcid.org/0000-0001-9264-9576>; Д. С. Гордеева – <https://orcid.org/0009-0000-8591-3121>; И. И. Семина – <https://orcid.org/0000-0003-3515-0845>; Р. И. Мустафин – <https://orcid.org/0000-0002-0916-2853>.

Статья поступила: 10.10.2023

Статья принята в печать: 24.11.2023

Статья опубликована: 24.11.2023

### Резюме

**Введение.** Диспергируемые в ротовой полости лекарственные формы являются одним из новых направлений в области системы доставки лекарств. К такому виду лекарственных форм относятся пероральные лиофилизаты, которые получают методом лиофильной сушки предварительно приготовленной смеси, содержащей активный фармацевтический ингредиент (АФИ), наполнитель и другие вспомогательные вещества. Данная лекарственная форма (ЛФ) обеспечивает немедленное высвобождение АФИ в ротовой полости, используя при этом небольшое количество вспомогательных веществ.

**Цель.** Фармакокинетическая оценка лиофилизатов с использованием полимер-лекарственного комплекса Eudragit® E PO / ибупрофен (ПЛК ЕРО-ИБ) и интерполиэлектrolитного комплекса (ИПЭК) Carbolol® Ultrez 10 / Eudragit® E PO (ИПЭК С10/ЕРО) с метронидазолом (МТЗ).

**Материалы и методы.** Были получены лиофилизаты следующих составов: 1) 100 мг МТЗ и 50 мг ИПЭК С10/ЕРО или 2) 100 мг ПЛК ЕРО-ИБ. Готовили дисперсию на основе первого или второго состава в 50%-м сиропе мальтодекстрина, в качестве ПАВ использовали Спан®-80 (1,42 % от общей массы смеси). Полученную дисперсию переносили в блистеры для таблеток, замораживали в лабораторной сушилке FreeZone 1L (Labconco, США) при температуре  $-49\text{ }^{\circ}\text{C}$ , при давлении 0,350 мбар (время сушки – одни сутки). Для фармакокинетических исследований кроликам породы Советская шиншилла натошак в форме таблетки защежно вводили по одному лиофилизату, содержащему ПЛК ЕРО/ИБ или ИПЭК С10/ЕРО с МТЗ, в качестве сравнения использовали субстанции ИБ (50 мг) и МТЗ (100 мг), приготовленные в виде водной взвеси. Концентрацию АФИ определяли в сыворотке крови кроликов. Для этого использовали высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ), эксперимент проводили на приборе хроматограф LC-20 Prominence (Shimadzu Corporation, Япония), использовался УФ-детектор. Были рассчитаны параметры фармакокинетики, метод – модельно-независимый. Использовалась программа Thermo Kinetika™ (version 5.0, Build 5.00.11, Thermo Fisher Scientific, США).

**Результаты и обсуждение.** Максимальная концентрация ибупрофена из ПЛК ЕРО/ИБ достигается в течение первого часа после перорального введения. Второй пик на профилях показывает всасывание оставшейся доли АФИ в кровь из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) как в случае ПЛК ЕРО/ИБ, так и в случае ИБ из субстанции. Относительная биодоступность ПЛК ЕРО/ИБ составила  $F_{rel} = 86,06\%$ . Леофилизаты на основе ИПЭК С10/ЕРО обеспечивают максимальную концентрацию МТЗ через 30 минут ( $C_{max} = 4,659\text{ мкг/мл}$ ). Относительная биодоступность составила  $F_{rel} = 107,6\%$ .

**Заключение.** Согласно проведенным исследованиям, максимальная концентрация ИБ и МТЗ достигается в течение первого часа после перорального введения лиофилизатов, содержащих ПЛК ЕРО-ИБ и ИПЭК С10/ЕРО. Всасывание лекарственных веществ в полости рта происходит благодаря компонентам, входящим в состав диспергируемой ЛФ, а также наличию сополимера ЕРО, ПЛК и ИПЭК, которые способны задерживаться на слизистой оболочке полости рта ввиду выраженных мукоадгезивных свойств. Таким образом, проведенные фармакокинетические исследования ИБ и МТЗ из полученных лиофилизатов доказывают перспективность полученных форм для систем с немедленным высвобождением.

**Ключевые слова:** диспергируемые лекарственные формы, лиофилизат, интерполиэлектrolитный комплекс, полимер-лекарственный комплекс (ПЛК), ибупрофен, метронидазол, фармакокинетическая оценка

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

**Вклад авторов.** В. Р. Тимергалиева проводила планирование эксперимента, получение лиофилизатов, работу с животными в рамках фармакокинетической оценки, интерпретации результатов и написание статьи. А. Ю. Ситенков осуществлял разработку методики хроматографического определения ИБ и МТЗ в плазме крови, проводил хроматографический анализ, расчет фармакокинетических параметров, интерпретировал результаты, участвовал в написании статьи. А. В. Ситенкова (Буховец) проводила работу с животными в рамках фармакокинетической оценки, пробоподготовку в рамках хроматографического анализа, участвовала в написании статьи. Е. С. Елизарова получала лиофилизаты, проводила работу с животными в рамках фармакокинетической оценки. Д. С. Гордеева проводила работу с животными в рамках фармакокинетической оценки, участвовала в написании статьи. И. И. Семина проводила руководство и планирование экспериментов на животных. Р. И. Мустафин проводил концептуализацию и методологию исследования, а также корректировку статьи.

**Благодарность.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (научный проект № 23-15-00263).

© Тимергалиева В. Р., Ситенков А. Ю., Ситенкова (Буховец) А. В., Елизарова Е. С., Гордеева Д. С., Семина И. И., Мустафин Р. И., 2023

© Timergaliev V. R., Sitenkov A. Yu., Sitenkova (Bukhovets) A. V., Elizarova E. S., Gordeeva D. S., Semina I. I., Moustafine R. I., 2023

**Для цитирования:** Тимергалиева В. Р., Ситенков А. Ю., Ситенкова (Буховец) А. В., Елизарова Е. С., Гордеева Д. С., Семина И. И., Мустафин Р. И. Разработка лиофилизатов на основе полимер-лекарственного и интерполиэлектролитного комплексов: фармакокинетическая оценка. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2023;12(4):181–188. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1598>

## Development of Lyophilisates Based on Polymer-drug and Interpolyelectrolyte Complexes: Pharmacokinetic Assessment

Venera R. Timergalievа, Alexander Yu. Sitenkov, Aleksandra V. Sitenkova (Bukhovets), Elizabeth S. Elizarova, Daria S. Gordeeva, Irina I. Semina, 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:** ruslan.mustafin@kazangmu.ru

**ORCID:** Venera R. Timergalievа – <https://orcid.org/0000-0002-3690-8905>; Alexander Yu. Sitenkov – <https://orcid.org/0000-0002-0192-4585>;

Aleksandra V. Sitenkova (Bukhovets) – <https://orcid.org/0000-0001-8179-4516>; Elizabeth S. Elizarova – <https://orcid.org/0000-0001-9264-9576>;

Daria S. Gordeeva – <https://orcid.org/0009-0000-8591-3121>; Irina I. Semina – <https://orcid.org/0000-0003-3515-0845>; Rouslan I. Moustafine – <https://orcid.org/0000-0002-0916-2853>.

Received: 10.10.2023

Revised: 24.11.2023

Published: 24.11.2023

### Abstract

**Introduction.** Orally dispersible dosage forms are one of the new trends in the field of drug delivery systems. One type of such dosage forms is oral lyophilisates that are obtained by freeze-drying a pre-prepared mixture containing the active pharmaceutical ingredient (API) and excipients. This dosage form provides immediate release of the active pharmaceutical ingredient in the oral cavity using a less amount of excipients.

**Aim.** Pharmacokinetic studies of previously obtained lyophilisates based on the polymer-drug complex Eudragit® E PO / ibuprofen (PDC EPO-IB) and the interpolyelectrolyte complex (IPEC) Carbopol® Ultrez 10 / Eudragit® E PO (IPEC C10/EPO) and metronidazole.

**Materials and methods.** Lyophilisates of the following compositions were obtained: 1) 100 mg of metronidazole and 50 mg of IPEC C10/EPO or 2) 100 mg of PDC EPO-IB, the first or second composition of the carrier with API was dispersed in 50 % maltodextrin syrup, Span®80 was added – 1.42 % from the total mass of the mixture. The mixture was poured into blisters for tablets, frozen in a FreeZone 1L laboratory dryer (Labconco, USA) for 24 hours at a temperature of –49 °C, and the main drying was carried out at a pressure of 0.350 mbar. Soviet Chinchilla rabbits were administered one lyophilisate containing PDC EPO/IB or IPEC C10/EPO with metronidazole; the substances ibuprofen (50 mg) and metronidazole (100 mg) were used as reference drugs. The concentration of API was determined by high-performance liquid chromatography (HPLC) on an LC-20 Prominence chromatograph (Shimadzu Corporation, Japan) with UV detection. Pharmacokinetic parameters were calculated using a model-independent method using the Thermo Kinetika™ (version 5.0, Build 5.00.11, Thermo Fisher Scientific, USA) program.

**Results and discussion.** According to the obtained pharmacokinetic profiles, the maximum concentration of ibuprofen from EPO/IB PDC is achieved within the first hour after oral administration. The second peak in the profiles shows the absorption of the remaining portion of the API into the blood from the gastrointestinal tract (GIT), both in the case of EPO/IB PDC and in the case of ibuprofen from the substance. The relative bioavailability of EPO/IB PDC was  $F_{rel} = 86.06\%$ . Lyophilisates based on IPEC C10/EPO provide the maximum concentration of metronidazole after 30 minutes ( $C_{max} = 4.659 \mu\text{g/ml}$ ). Relative bioavailability was  $F_{rel} = 107.6\%$ .

**Conclusion.** According to studies, the maximum concentration of ibuprofen and metronidazole is achieved within the first hour after oral administration of lyophilisates containing PDC EPO-IB and IPEC C10/EPO. Absorption of medicinal substances in the oral cavity occurs due to the components included in the dispersible dosage form, as well as due to the presence of a EPO copolymer, PDC and an IPEC, which are able to linger on the oral mucosa due to the presence of mucoadhesive properties. Thus, the pharmacokinetic studies of ibuprofen and metronidazole from the obtained lyophilisates prove the suitability of the obtained forms for immediate release systems.

**Keywords:** orodispersible dosage forms, lyophilisate, interpolyelectrolyte complex, polymer-drug complex, ibuprofen, metronidazole, pharmacokinetic assessment

**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.** Venera R. Timergalievа carried out the planning of the experiment, obtaining lyophilisates, working with animals as part of the pharmacokinetic assessment, interpreting the results and writing the article. Alexander Yu. Sitenkov developed a method for the chromatographic determination of active pharmaceutical ingredients in blood plasma, carried out chromatographic analysis, calculated pharmacokinetic parameters, interpreted the results, participated in writing the article. Aleksandra V. Sitenkova (Bukhovets) carried out work with animals as part of pharmacokinetic assessment, sample preparation as part of chromatographic analysis, participated in writing the article. Elizabeth S. Elizarova received lyophilisates, carried out work with animals as part of pharmacokinetic evaluation. Daria S. Gordeeva carried out work with animals as part of a pharmacokinetic assessment, participated in writing the article. Irina I. Semina supervised and planned animal experiments. Rouslan I. Moustafine carried out the conceptualization and methodology of the study, as well as proofreading the article.

**Acknowledgment.** The study was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (RSF) in the framework of research project No 23-15-00263.

**For citation:** Timergalievа V. R., Sitenkov A. Yu., Sitenkova (Bukhovets) A. V., Elizarova E. S., Gordeeva D. S., Semina I. I., Moustafine R. I. Development of lyophilisates based on polymer-drug and interpolyelectrolyte complexes: pharmacokinetic assessment. *Drug development & registration.* 2023;12(4):181–188. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1598>

## ВВЕДЕНИЕ

Диспергируемые в ротовой полости ЛФ являются одним из новых направлений в области создания систем доставки лекарств [1–5]. Данный тип ЛФ имеет

большую востребованность у детей, пожилых пациентов и др. [4, 5]. Диспергируемые ЛФ могут быть в виде таблеток, пленок, твердых дисперсий и других форм [6–19], кроме того, различны также и способы получения этих ЛФ: лиофильная сушка, сублимация,

экструзия, прямое прессование и другие [7, 9, 13, 19, 20]. Одним из видов таких ЛФ являются пероральные лиофилизаты – ЛФ, полученные методом лиофильной сушки предварительно приготовленной смеси, содержащей АФИ, наполнитель и другие вспомогательные вещества. Данная ЛФ позволяет ввести АФИ для немедленного высвобождения в ротовой полости, используя при этом небольшое количество вспомогательных веществ. Такая ЛФ удобна в применении для пациентов. Исследования по получению и изучению лиофилизатов были описаны в предыдущих работах [13, 21, 22]. Поскольку данные ЛФ обладают преимуществами перед пероральными формами из-за отсутствия «эффекта первого прохождения через печень», разрушительного влияния пищеварительных ферментов ЖКТ, интересно было разработать лиофилизаты и исследовать их фармакокинетические параметры. Ранее нами были получены пероральные лиофилизаты на основе ПЛК Eudragit® E PO / ибупрофен [21] и ИПЭК Carbopol® Ultrez 10 / Eudragit® E PO и метронидазола [22], проведена оценка высвобождения АФИ из данных форм. Учитывая различный способ введения двух различающихся АФИ в состав лиофилизатов (в случае ИБ – в виде связанного ионными связями ПЛК ИБ/ЕРО, а в случае МТЗ – в виде физической смеси АФИ и ИПЭК С10/ЕРО), было бы интересно сравнить эти два подхода, применив фармакокинетическую оценку для выявления преимуществ и возможных различий.

**Целью данной работы** была сравнительная фармакокинетическая оценка лиофилизатов на основе ПЛК Eudragit® E PO / ибупрофен и ИПЭК Carbopol® Ultrez 10 / Eudragit® E PO (С10/ЕРО) с метронидазолом (МТЗ).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе был использован Eudragit® E PO (ЕРО) – терполимер *N,N*-диметиламиноэтилметакрилата (ДМАЭМА) с метилметакрилатом (ММА) и бутилметакрилатом (BuMA), (ПДМАЭМА-co-MMA-co-BuMA при молярном соотношении 2:1:1, ММ 150 кДа) в качестве катионного сополимера (Evonik Industries AG, Германия). Предварительно полимер был высушен в течение двух суток при температуре 40 °С в вакуумном сушильном шкафу VD 23 (BINDER GmbH, Германия). В качестве АФИ использовали ибупрофен (Sigma-Aldrich, США), который также выполнял роль аниона. Для получения лиофилизатов использовали мальтодекстрин (ДЭ 16,5–19,5) и Спан®-80 (ТМ 80, 1000–2000 МПа) производства Merck (Sigma-Aldrich, США). Синтез ПЛК Eudragit® E PO / ибупрофена (ЕРО-ИБ), его физико-химическая оценка и оценка высвобождения описаны в предыдущей работе [21]. Кроме того, в работе в качестве полианиона был использован Carbopol® Ultrez 10, представляющий собой сополимер акриловой кислоты (Lubrizol Advanced Materials, США), а в качестве поликатиона был использован

Eudragit® E PO, на основе которых и был получен ИПЭК Carbopol® Ultrez 10 / Eudragit® E PO (С10/ЕРО). Методика получения, а также физико-химическая оценка данного ИПЭК представлена в предыдущей работе [23], также была проведена оценка кинетики высвобождения МТЗ из полученной системы доставки [22].

В качестве модельных АФИ были выбраны МТЗ, который относится по биофармацевтической классификационной системе (БКС) к первому классу (вещества с высокой проницаемостью и высокой растворимостью), и ИБ, относящийся ко второму классу веществ (с низкой растворимостью и высокой проницаемостью) [24]. Было интересно рассмотреть влияние этих свойств на результаты сравнительной фармакокинетики.

Несмотря на разные подходы к введению АФИ в состав диспергируемой ЛФ (в составе ПЛК или смешение с ИПЭК), использовали единую технологическую схему получения лиофилизатов, содержащих: 1) 100 мг МТЗ производства Merck (Sigma-Aldrich, США) и 50 мг ИПЭК С10/ЕРО или 2) 100 мг ПЛК ЕРО-ИБ. Готовили дисперсию на основе первого или второго состава в 50 % сиропе мальтодекстрина, в качестве поверхностно-активного вещества (ПАВ) использовали Спан®-80 (1,42 % от общей массы смеси). Полученную дисперсию переносили в блистеры для таблеток, замораживали в лабораторной сушилке FreeZone 1L (Labconco, США) при температуре –49 °С, при давлении 0,350 мбар (время сушки – одни сутки). Выход процесса приготовления лиофилизатов составил 95 % (схема получения представлена на рисунке 1).

Для проведения исследований фармакокинетики были отобраны кролики (12 самцов, порода – Советская шиншилла), средний вес которых составил 3,00 кг, эксперимент проводился после 12-часового голодания животных. Кролики были получены из биопитомника «Стезар» (Владимирская обл., п. Красногвардейский), их содержание соответствовало ГОСТ Р 50258-92, а эксперименты проводились с соблюдением ГОСТ 3 51000.3-96 и 51000.4-96 и международных рекомендаций Европейской конвенции (1997). Исследования проведены при одобрении локального этического комитета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (протокол заседания № 5 от 28.05.2012).

Каждому кролику защежно было введено по одному, приготовленному в виде таблетки лиофилизату, содержащему ПЛК ЕРО/ИБ, для сравнения была использована субстанция ИБ в виде водной суспензии в дозировке 50 мг, равной его содержанию в ПЛК.

В случае другого образца каждому кролику также защежно было введено по одному, приготовленному в виде таблетки лиофилизату, содержащему ИПЭК С10/ЕРО с МТЗ, в качестве препарата сравнения применялась водная суспензия субстанции МТЗ в аналогичной дозировке 100 мг.

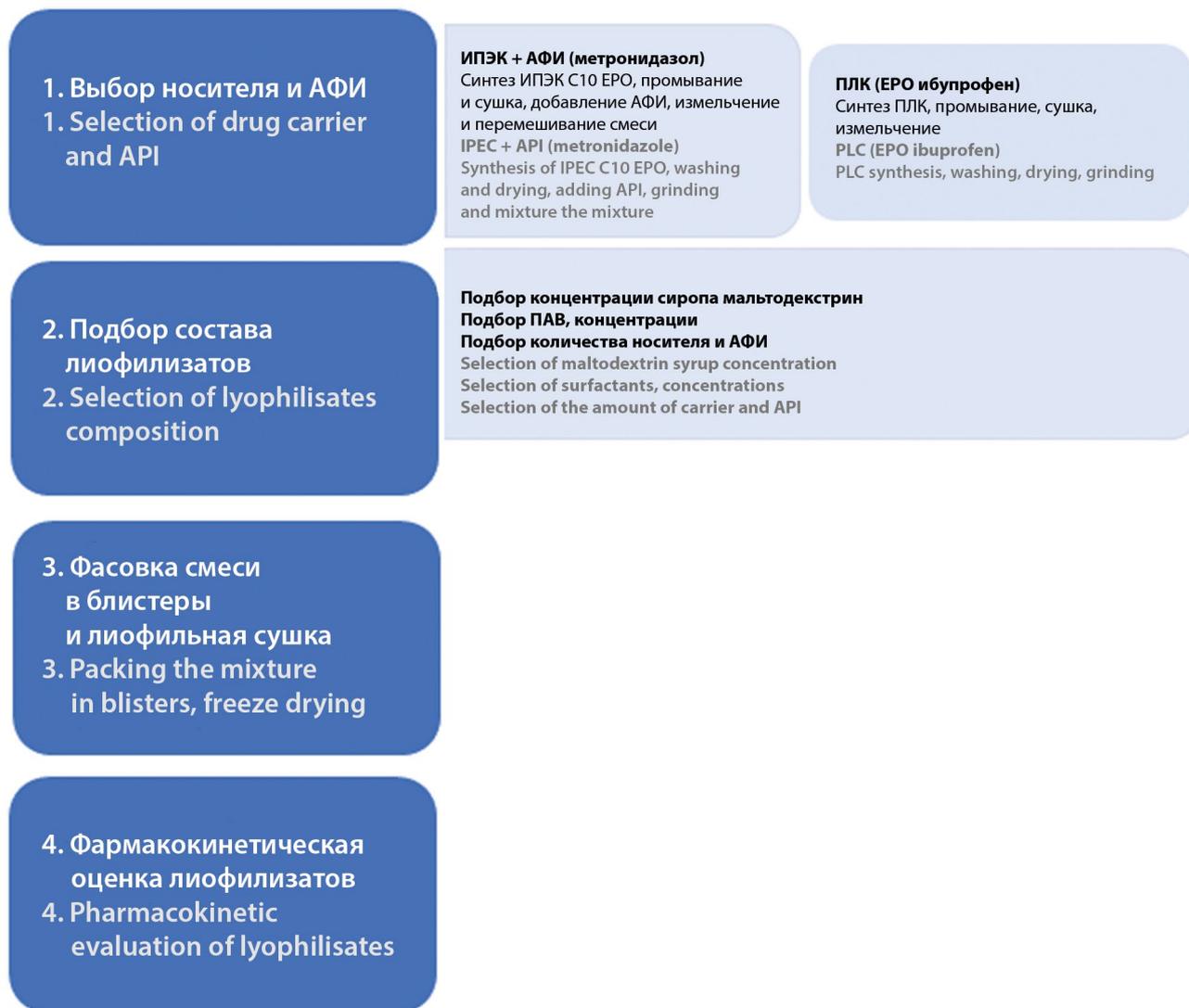


Рисунок 1. Схема получения лиофилизатов

Figure 1. Scheme of lyophilisates preparing

Через определенные интервалы времени – 30 мин; 1 ч; 1,5 ч; 2 ч; 3 ч, 4 ч и 5 ч с момента введения образцов – из ушной вены кроликов забирали по 0,5–0,7 мл крови, путем центрифугирования при 2000 об/мин в течение 20 минут получали сыворотку крови. Образцы сыворотки замораживались при –25 °С.

Экстракцию ИБ из сыворотки крови проводили по следующей методике: к образцу сыворотки объемом 500 мкл добавляли равный объем ацетонитрила с целью осаждения белков. Полученную суспензию перемешивали на приборе Vortex 3 (IKA, Германия), а затем на мультиротаторе Multi Bio RS-24 (Biosan, Латвия) по две минуты. Полученные осадки центрифугировали при 10 000 об/мин на микроцентрифуге (Eppendorf Mini-Spin, Германия) в течение 10 минут [25]. Концентрацию ИБ в супернатанте определяли методом ВЭЖХ. Хроматографический

анализ проводили на хроматографе LC-20 Prominence (Shimadzu Corporation, Япония) с использованием хроматографической колонки с привитой фазой Supelco analytical C-18 (длина 150 мм, внутренний диаметр 4,6 мм, зернение сорбента 5 мкм) при температуре 40 °С, в качестве элюента использовали смесь 0,01 М фосфатного буферного раствора с pH = 2,5 и ацетонитрила в соотношении 40:60. Объем пробы – 20 мкл. Использовали изократический режим, скорость подачи элюента – 1 мл/мин. Время появления хроматографического пика составляло 5,9 мин. Детекцию осуществляли на двухволновом УФ-детекторе при 220 нм и 254 нм. Концентрацию ИБ рассчитывали по методу абсолютной калибровки ( $r^2 = 0,9995$ ).

Экстракцию МТЗ проводили по следующей методике: к 200 мкл плазмы крови добавляли 50 мкл

10%-го раствора цинка сульфата. Полученную суспензию перемешивали с использованием Vortex 3 (IKA, Германия), затем на мультиротаторе Multi Bio RS-24 (Biosan, Латвия) по две минуты, после чего охлаждали в холодильнике (4–8 °C) в течение 15 минут и центрифугировали на микроцентрифуге (Eppendorf Mini-Spin, Германия) 10 минут при 10 000 об/мин. Концентрацию МТЗ в супернатанте определяли методом ВЭЖХ [26]. Хроматографический анализ проводили на хроматографе LC-20 Prominence (Shimadzu Corporation, Япония) с использованием хроматографической колонки, аналогичной той, что применяли для анализа ИБ из ПЛК ЕРО-ИБ, при той же температуре 40 °C, в качестве элюента использовали смесь 0,01 М фосфатного буферного раствора с pH = 4,5 и ацетонитрила в соотношении 90:10. Объем пробы – 20 мкл. Использовали изократический режим, скорость подачи элюента – 1 мл/мин. Время появления хроматографического пика составляло 4,5 мин. Детекцию осуществляли на двухволновом УФ-детекторе при 280 нм и 320 нм. Концентрацию метронидазола рассчитывали по методу абсолютной калибровки ( $r^2 = 0,9931$ ).

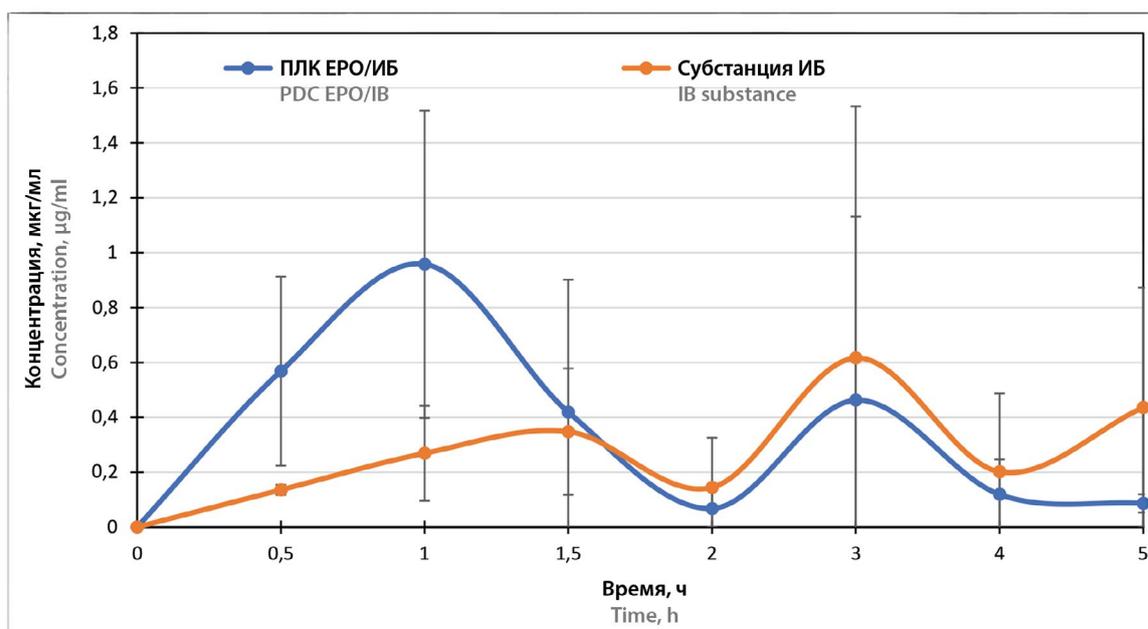
Фармакокинетические параметры рассчитывали с помощью программы Thermo Kinetika™ (version 5.0, Build 5.00.11, Thermo Fisher Scientific, США), метод – модельно-независимый.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Лиофилизаты представляют собой системы медленного высвобождения, предназначенные для всасывания основной доли АФИ из ротовой полости,

тем самым минимизируется влияние пищеварительных ферментов, не теряется часть АФИ из-за трансформации в печени [1, 2]. Так как растворение ЛФ происходит в течение нескольких минут в ротовой полости, всасывание в кровь основной части АФИ также должно происходить в течение первого часа от момента введения. ПЛК ЕРО/ИБ представляет собой ионный комплекс, являющийся продуктом взаимодействия молекул ИБ и макромолекул Eudragit® ЕРО, предназначенный для контролируемого высвобождения включенного АФИ из диспергируемой в полости рта ЛФ.

Согласно полученным фармакокинетическим профилям максимальная концентрация ИБ из ПЛК ЕРО/ИБ достигается в течение первого часа после введения (0,9578 мкг/мл) по сравнению с субстанцией ИБ (0,2689 мкг/мл) (рисунок 2). Это связано с тем, что основная доля АФИ попадает в кровь благодаря всасыванию из ротовой полости, что наблюдается в системе ПЛК ЕРО/ИБ, но отсутствует в случае субстанции ИБ. Таким образом, лиофилизаты, содержащие ПЛК ЕРО/ИБ, обеспечивают всасывание АФИ в полости рта, с одной стороны, благодаря компонентам, входящим в состав диспергируемой ЛФ, таким как мальтодекстрин и спан-80, а с другой стороны, благодаря наличию полимера (ЕРО), который способен задерживаться на слизистой оболочке ротовой полости ввиду наличия мукоадгезивных свойств, причем как самого сополимера, так и ПЛК [23]. Так как субстанция ИБ введена в виде суспензии без использования вспомогательных ве-



**Рисунок 2.** Фармакокинетические профили ибупрофена из лиофилизатов на основе ПЛК ЕРО/ИБ в сравнении с субстанцией ибупрофена

**Figure 2.** Pharmacokinetic profiles of ibuprofen from lyophilisates based on EPO/IB PLC in comparison with ibuprofen substance

ществ, все количество АФИ всасывается из ЖКТ и постепенно нарастает к третьему часу от момента введения до 0,515 мкг/мл, то есть суспензия не задерживается на слизистых оболочках ротовой полости, в связи с чем нет пика концентрации в течение первого часа, как в случае ПЛК. Второй пик на профилях характеризует всасывание части оставшейся доли АФИ в кровь из ЖКТ как в случае ПЛК ЕРО/ИБ, так и в случае ИБ из субстанции. Были также рассчитаны фармакокинетические параметры (таблица 1). Относительная биодоступность ПЛК ЕРО/ИБ составила  $F_{rel} = 86,06\%$ . При сравнении показателей  $AUC_{0-5ч}$  можно отметить, что значения этого параметра близки для ПЛК и субстанции ИБ, то есть суммарные концентрации АФИ в плазме крови в течение времени наблюдения схожи, но значения среднего времени удерживания MRT значительно отличаются (для ПЛК – 1,83 ч, для ИБ – 4,737 ч). То есть АФИ из ПЛК всасывается быстрее и концентрация его снижается быстрее, а ИБ из субстанции дольше находится в крови, максимальная концентрация достигается постепенно. Таким образом, полученные лиофилизаты на основе ПЛК ЕРО/ИБ показывают перспективность в качестве систем доставки с немедленным высвобождением. Кроме того, полученные фармакокинетические профили также хорошо согласуются с проведенными ранее исследованиями по высвобождению ИБ из аналогичных исследуемых образцов ПЛК ЕРО/ИБ [21].

Таблица 1. Фармакокинетические параметры разрабатываемых систем

Table 1. Pharmacokinetic parameters of developing systems

№ п/п No.	Образец Sample	$C_{max}$ , мкг/мл $C_{max}$ , µg/ml	$T_{max}$ , ч $T_{max}$ , h	$AUC_{0-5ч}$ , мкг × ч/мл $AUC_{0-5h}$ , µg × h/ml	MRT, ч/ MRT, h	$F_{rel}$ , % $F_{rel}$ , %
1	ПЛК ЕРО/ИБ PDC EPO/IB	0,596	1	0,914	1,83	86,06
2	ИБ IB	0,515	3	1,062	4,737	-
3	ИПЭК + МТЗ IPEC + MZ	4,659	0,5	8,760	7,188	107,06
4	МТЗ MZ	2,137	0,5	5,797	6,714	-

Лиофилизаты на основе ИПЭК С10/ЕРО и МТЗ показывают максимальную концентрацию через 30 минут после введения ( $C_{max} = 4,659$  мкг/мл) по сравнению с введенной его субстанцией ( $C_{max} = 2,137$  мкг/мл), ИПЭК с МТЗ показывают достоверно большую  $AUC_{0-5ч} = 8,760$  мкг × ч/мл,  $MRT = 7,188$  ч (рисунок 3). Относительная биодоступность составила  $F_{rel} = 107,6\%$ . Стоит отметить, что ИПЭК в составе лиофилизатов химически не связан с МТЗ (в отличие от ПЛК с ИБ), максимальная концентрация достигается в первые полчаса после введения ЛФ. Кроме того, стоит отметить, что МТЗ относится к первому классу согласно БКС, то есть это АФИ с высокой растворимостью (во всех диапазонах pH на протяжении ЖКТ)

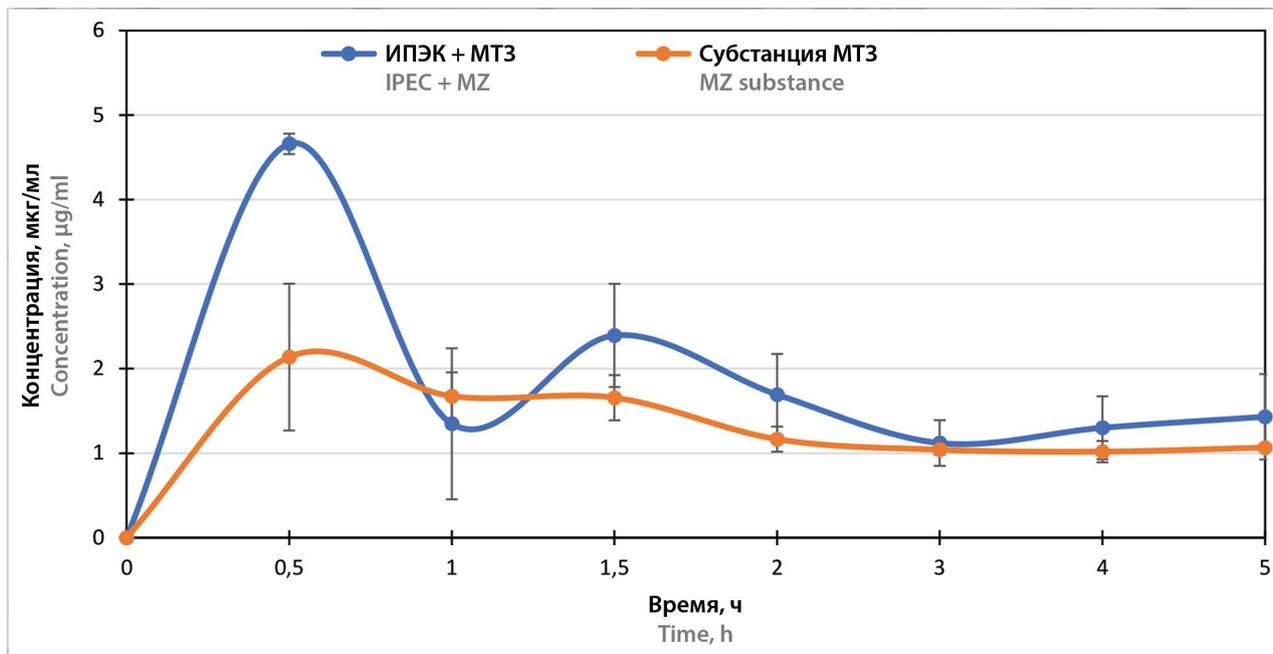


Рисунок 3. Фармакокинетические профили метронидазола из лиофилизатов на основе Carbopol® 10 / Eudragit® EPO в сравнении с субстанцией метронидазола

Figure 3. Pharmacokinetic profiles of metronidazole from lyophilisates based on Carbopol® 10 / Eudragit® EPO compared with metronidazole substance

и высокой проницаемостью. Благодаря этим свойствам достигается высокая концентрация уже через 30 минут после введения. Таким образом, основная доля АФИ из диспергируемых таблеток поступает в кровь в первые полчаса от момента введения, затем концентрация метронидазола в крови резко снижается. Так же, как и в случае ИБ, метронидазол из субстанции всасывается постепенно, то есть нет высокого скачка концентрации, как в случае лиофилизатов на основе того же АФИ, концентрация в течение всего времени эксперимента находится на постоянном уровне. АФИ из лиофилизатов всасывается быстрее, таким образом, полученные системы на основе ИПЭК С10/ЕРО и МТЗ показывают перспективность для систем с немедленным высвобождением.

При сравнении двух систем на основе ПЛК ЕРО/ИБ и ИПЭК С10/ЕРО и МТЗ стоит отметить, что всасывание из лиофилизатов на основе ИПЭК С10/ЕРО и МТЗ значительно выше ( $C_{\max}$  (ПЛК ЕРО/ИБ) = 0,596 мкг/мл,  $C_{\max}$  (ИПЭК С10/ЕРО и МТЗ) = 4,659 мкг/мл), что, скорее всего, связано с тем, что ИБ – это вещество с низкой растворимостью и высокой проницаемостью, тогда как МТЗ обладает высокой проницаемостью и высокой растворимостью, кроме того, ИБ связан ионной связью с ЕРО, а МТЗ и ИПЭК С10/ЕРО представляют собой физическую смесь.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно изученным фармакокинетическим профилям лиофилизаты, содержащие ПЛК Eudragit® ЕРО/ИБ, обеспечивают всасывание ибупрофена в полости рта благодаря компонентам, входящим в состав диспергируемой лекарственной формы, а также наличию мукоадгезивного сополимера и ПЛК с его участием, что увеличивает время достижения  $C_{\max}$  до 1 часа. Максимальная концентрация метронидазола после перорального введения лиофилизатов с выраженными мукоадгезивными свойствами образующих ИПЭК полимеров (Carbopol Ultrez 10 / Eudragit® ЕРО) достигается через 30 минут, а основная доля АФИ поступает в кровь в течение первого часа от момента введения. Таким образом, проведенные фармакокинетические исследования ибупрофена (в составе ПЛК) и метронидазола (в составе ИПЭК) из полученных лиофилизатов доказывают перспективность полученных ЛФ для использования в системах доставки с немедленным высвобождением АФИ. При этом более быстрый эффект достигается в случае получения лиофилизатов с использованием ИПЭК, тогда как более длительный – с применением ПЛК.

## ЛИТЕРАТУРА

- Sharma S., Singh K. Oral Disintegrating Tablets – An Updated Patent Perspective. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*. 2020;14:166–190. DOI: 10.2174/1872211314999201123202930.
- Jassem N. A. Orodispersible Tablets: A Review on Recent Trends in Drug Delivery. *International Journal of Drug Delivery Technology*. 2022;12:432–436. DOI: 10.25258/ijddt.12.1.77.
- Kumar R., Sheela M. A., Sachdeva M. Formulation and Evaluation of Orodispersible Tablets Containing CoCrystals of Modafinil. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2022;12:82–89. DOI: 10.22270/jddt.v12i5-S.5634.
- Wiedey R., Kokott M., Breitreutz J. Orodispersible Tablets for Pediatric Drug Delivery: Current Challenges and Recent Advances. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2021;18:1873–1890. DOI: 10.1080/17425247.2021.2011856.
- Slavkova M., Breitreutz 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.
- Mohana M., Vijayalakshmi S. Development and characterization of solid dispersion-based orodispersible tablets of cilnidipine. *Beni Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*. 2022;11:83. DOI: 10.1186/s43088-022-00259-3.
- Mhetre L. R., Kadam P. S., Gadhire P. H. Formulation and Evaluation of Naproxen Orodispersible Tablets. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*. 2022;15:6055–6060. DOI: 10.37285/ijpsn.2022.15.4.5.
- Van Nguyen K., Dang T. K., Vu L. T., Ha N. T., Truong H. D., Tran T. H. Orodispersible film incorporating nanoparticulate loratadine for an enhanced oral bioavailability. *Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2023;53:417–426. DOI:10.1007/s40005-023-00613-2.
- Oliveira L. J., Veiga A., Stofella N. C. F., Cunha A. C., Graça M., Toledo T., Andreazza I. F., Murakami F. S. Development and Evaluation of Orodispersible Tablets Containing Ketoprofen. *Current Drug Delivery*. 2020;17:348–360. DOI: 10.2174/1567201817666200317122807.
- Lew M. F. Selegiline Orally Disintegrating Tablets for the Treatment of Parkinson's Disease. *Expert Review. Neurotherapeutics*. 2005;5:705–712. DOI: 10.1586/14737175.5.6.705.
- Hua S. Advances in Nanoparticulate Drug Delivery Approaches for Sublingual and Buccal Administration (mini-review). *Frontiers in Pharmacology*. 2019;10:1328. DOI:10.3389/fphar.2019.01328.
- Watchorn J., Clasky A. J., Prakash G., Johnston I. A. E., Chen P. Z., Gu F. X. Untangling Mucosal Drug Delivery: Engineering, Designing, and Testing Nanoparticles to Overcome the Mucus Barrier. *ACS Biomaterial Sciences and Engineering*. 2022;8:1396–1426. DOI: 10.1021/acsbmaterials.2c00047.
- Mehanna M. M., Mneimneh A. T., Domiati S., Allam, A. N. Tadalafil-Loaded Limonene-Based Orodispersible Tablets: Formulation, in vitro Characterization and in vivo Appraisal of Gastroprotective Activity. *International Journal of Nanomedicine*. 2020;15:10099–10112. DOI: 10.2147/IJN.S288552.
- Russo E., Selmin F., Baldassari S., Gennari C. G. M., Caviglioli G., Cilirzo F., Minghetti P., Parodi B. A focus on mucoadhesive polymers and their application in buccal dosage forms. *Journal of Drug Delivery Sciences and Technology*. 2016;32:113–125. DOI: 10.1016/j.jddt.2015.06.016.
- Desai N., Redfearn A., MacLeod G., Tuleu C., Hanson B., Orlu M. How Do Orodispersible Tablets Behave in an In Vitro Oral Cavity Model: A Pilot Study. *Pharmaceutics*. 2020;12:651. DOI: 10.3390/pharmaceutics12070651.
- Guhmann M., Preis M., Gerber F., Pöllinger N., Breitreutz J., Weitschies W. Design, Development and in-Vitro Evaluation of Diclofenac Taste-Masked Orodispersible Tablet Formulations. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2015;41:540–551. DOI: 10.3109/03639045.2014.884122.
- Wasilewska K., Winnicka K. How to Assess Orodispersible Film Quality? A Review of Applied Methods and Their Modifications. *Acta Pharmaceutica*. 2019;69:155–176. DOI: 10.2478/acph-2019-0018.
- Perioli L., Ambrogi V., Rubini D., Giovagnoli S., Ricci M., Blasi P., Rossi C. Novel Mucoadhesive Buccal Formulation Containing Metronidazole for the Treatment of Periodontal Disease. *Journal of Controlled Release*. 2004;95:521–533. DOI: 10.1016/j.jconrel.2003.12.018.
- Sander C., Madsen K. D., Hyrup B., Nielsen H. M., Rantanen J., Jacobsen J. Characterization of spray dried bioadhesive metformin microparticles for oromucosal administration. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2013;85:682–688. DOI: 10.1016/j.ejpb.2013.05.017.

20. Мустафин Р. И., Гарипова В. Р., Селмин Ф., Цикурзо Ф. Диспергируемые в ротовой полости лекарственные формы (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2015;4(13):34–38.
21. 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. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-3-113-120.
22. Timergalieva V. R., Gennari C. G. M., Cilurzo F., Selmin F., Moustafine R. I. Comparative Evaluation of Metformin and Metronidazole Release from Oral Lyophilisates with Different Methods. *Scientia Pharmaceutica*. 2023;91:23. DOI:10.3390/scipharm91020023.
23. 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;10:85. DOI: 10.3390/polym10010085.
24. Amidon G. L., Lennernas H., Shah V. P., Crison J. R. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability, *Pharm Res. The AAPS Journal*. 2014;12:413–420. DOI: 10.1208/s12248-014-9620-9.
25. Rustum A. M. Assay of Ibuprofen in Human Plasma by Rapid and Sensitive Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography: Application to a Single Dose Pharmacokinetic Study. *Journal of Chromatographic Sciences*. 1991;29:16–20. DOI: 10.1093/chromsci/29.1.16.
26. Emami J., Ghassami N., Hamishehkar H. A rapid and sensitive HPLC method for the analysis of metronidazole in human plasma: Application to single dose pharmacokinetic and bioequivalence studies. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2006;14(1):15–21.
11. Hua S. Advances in Nanoparticulate Drug Delivery Approaches for Sublingual and Buccal Administration (mini-review). *Frontiers in Pharmacology*. 2019;10:1328. DOI:10.3389/fphar.2019.01328.
12. Watchorn J., Clasky A. J., Prakash G., Johnston I. A. E., Chen P. Z., Gu F. X. Untangling Mucosal Drug Delivery: Engineering, Designing, and Testing Nanoparticles to Overcome the Mucus Barrier. *ACS Biomaterial Sciences and Engineering*. 2022;8:1396–1426. DOI: 10.1021/acsbomaterials.2c00047.
13. Mehanna M. M., Mneimneh A. T., Domiati S., Allam, A. N. Tadalafil-Loaded Limonene-Based Orodispersible Tablets: Formulation, in vitro Characterization and in vivo Appraisal of Gastroprotective Activity. *International Journal of Nanomedicine*. 2020;15:10099–10112. DOI: 10.2147/IJN.S288552.
14. Russo E., Selmin F., Baldassari S., Gennari C. G. M., Caviglioli G., Cilurzo F., Minghetti P., Parodi B. A focus on mucoadhesive polymers and their application in buccal dosage forms. *Journal of Drug Delivery Sciences and Technology*. 2016;32:113–125. DOI: 10.1016/j.jddst.2015.06.016.
15. Desai N., Redfearn A., MacLeod G., Tuleu C., Hanson B., Orlu M. How Do Orodispersible Tablets Behave in an In Vitro Oral Cavity Model: A Pilot Study. *Pharmaceutics*. 2020;12:651. DOI: 10.3390/pharmaceutics12070651.
16. Guhmann M., Preis M., Gerber F., Pöllinger N., Breitzkreutz J., Weitschies W. Design, Development and in-Vitro Evaluation of Diclofenac Taste-Masked Orodispersible Tablet Formulations. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2015;41:540–551. DOI: 10.3109/03639045.2014.884122.
17. Wasilewska K., Winnicka K. How to Assess Orodispersible Film Quality? A Review of Applied Methods and Their Modifications. *Acta Pharmaceutica*. 2019;69:155–176. DOI: 10.2478/acph-2019-0018.
18. Perioli L., Ambrogi V., Rubini D., Giovagnoli S., Ricci M., Blasi P., Rosci C. Novel Mucoadhesive Buccal Formulation Containing Metronidazole for the Treatment of Periodontal Disease. *Journal of Controlled Release*. 2004;95:521–533. DOI: 10.1016/j.jconrel.2003.12.018.
19. Sander C., Madsen K. D., Hyrup B., Nielsen H. M., Rantanen J., Jacobsen J. Characterization of spray dried bioadhesive metformin microparticles for oromucosal administration. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2013;85:682–688. DOI: 10.1016/j.ejpb.2013.05.017.
20. Moustafine R. I., Garipova V. R., Selmin F., Cilurzo F. Orally dispersible dosage forms (review). *Drug development & registration*. 2015;4(13):34–38. (In Russ.)
21. Timergalieva V. R., Khusnutdinov R. R., Musina R. R., Eizarova 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.) DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-3-113-120.
22. Timergalieva V. R., Gennari C. G. M., Cilurzo F., Selmin F., Moustafine R. I. Comparative Evaluation of Metformin and Metronidazole Release from Oral Lyophilisates with Different Methods. *Scientia Pharmaceutica*. 2023;91:23. DOI:10.3390/scipharm91020023.
23. 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;10:85. DOI: 10.3390/polym10010085.
24. Amidon G. L., Lennernas H., Shah V. P., Crison J. R. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability, *Pharm Res. The AAPS Journal*. 2014;12:413–420. DOI: 10.1208/s12248-014-9620-9.
25. Rustum A. M. Assay of Ibuprofen in Human Plasma by Rapid and Sensitive Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography: Application to a Single Dose Pharmacokinetic Study. *Journal of Chromatographic Sciences*. 1991;29:16–20. DOI: 10.1093/chromsci/29.1.16.
26. Emami J., Ghassami N., Hamishehkar H. A rapid and sensitive HPLC method for the analysis of metronidazole in human plasma: Application to single dose pharmacokinetic and bioequivalence studies. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2006;14(1):15–21.

## REFERENCES

1. Sharma S., Singh K. Oral Disintegrating Tablets – An Updated Patent Perspective. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*. 2020;14:166–190. DOI: 10.2174/1872211314999201123202930.
2. Jassem N. A. Orodispersible Tablets: A Review on Recent Trends in Drug Delivery. *International Journal of Drug Delivery Technology*. 2022;12:432–436. DOI: 10.25258/ijddt.12.1.77.
3. Kumar R., Sheela M. A., Sachdeva M. Formulation and Evaluation of Orodispersible Tablets Containing CoCrystals of Modafinil. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2022;12:82–89. DOI: 10.22270/jddt.v12i5-S.5634.
4. Wiedey R., Kokott M., Breitzkreutz J. Orodispersible Tablets for Pediatric Drug Delivery: Current Challenges and Recent Advances. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2021;18:1873–1890. DOI: 10.1080/17425247.2021.2011856.
5. 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.
6. Mohana M., Vijayalakshmi S. Development and characterization of solid dispersion-based orodispersible tablets of cilnidipine. *Beni Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*. 2022;11:83. DOI: 10.1186/s43088-022-00259-3.
7. Mhetre L. R., Kadam P. S., Gadhire P. H. Formulation and Evaluation of Naproxen Orodispersible Tablets. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*. 2022;15:6055–6060. DOI: 10.37285/ijpsn.2022.15.4.5.
8. Van Nguyen K., Dang T. K., Vu L. T., Ha N. T., Truong H. D., Tran T. H. Orodispersible film incorporating nanoparticulate loratadine for an enhanced oral bioavailability. *Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2023;53:417–426. DOI:10.1007/s40005-023-00613-2.
9. Oliveira L. J., Veiga A., Stofella N. C. F., Cunha A. C., Graça M., Toledo T., Andrezza I. F., Murakami F. S. Development and Evaluation of Orodispersible Tablets Containing Ketoprofen. *Current Drug Delivery*. 2020;17:348–360. DOI: 10.2174/1567201817666200317122807.
10. Lew M. F. Selegiline Orally Disintegrating Tablets for the Treatment of Parkinson's Disease. *Expert Review. Neurotherapeutics*. 2005;5:705–712. DOI: 10.1586/14737175.5.6.705.