



Разработка и исследование гранул методом реактивной термоэкструзии на основе интерполимерных сочетаний сополимеров Eudragit® для доставки индометацина

Ш. Ф. Насибуллин¹, Т. Ван Дуонг², И. Николакакис³, К. Какриманис³,
Г. Ван Ден Мутер², Р. И. Мустафин¹✉

¹ Институт фармации, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 420126, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Фатыха Амирхана, д. 16

² Department of Pharmaceutical and Pharmacological Science (Drug Delivery and Disposition), Leuven, University of Leuven (KU Leuven). Belgium

³ Department of Pharmaceutical Technology, Thessaloniki, Aristotle University of Thessaloniki. Greece

✉ Контактное лицо: Мустафин Руслан Ибрагимович. E-mail: ruslan.mustafin@kazangmu.ru

ORCID: Ш. Ф. Насибуллин – <https://orcid.org/0000-0002-7255-8041>;

Т. Ван Дуонг – <https://orcid.org/0000-0002-8918-0268>;

И. Николакакис – <https://orcid.org/0000-0003-1690-1885>;

К. Какриманис – <https://orcid.org/0000-0003-3717-6897>;

Г. Ван Ден Мутер – <https://orcid.org/0000-0001-9166-6075>;

Р. И. Мустафин – <https://orcid.org/0000-0002-0916-2853>.

Статья поступила: 23.11.2024

Статья принята в печать: 06.03.2025

Статья опубликована: 07.03.2025

Резюме

Введение. В результате исследования методом реактивной термоэкструзии (РТЭ) было получено 4 типа гранул с индометацином на основе сополимеров Eudragit® марок EPO и L100-55, их физической смеси (ФС), аналогичной по составу синтезированному интерполиэлектrolитному комплексу (ИПЭК) EPO/L100-55 – 1,95:1 (по молям). Проведенная с использованием метода модулированной ДСК отработка условий термоэкструзии показала применимость данного подхода для предварительного моделирования происходящих процессов. Охарактеризованные с использованием методов термического и спектрального анализа полученные гранулы включают индометацин в аморфной форме, образующейся из исходной γ-формы в результате РТЭ образцов. Изучение высвобождения индометацина из полученных гранул в моделирующих продвижение по ЖКТ условиях показало перспективность всех видов разработанных систем для создания конструкций с направленным высвобождением ЛВ в модельные буферные среды, соответствующие голодному или сытому желудку, а также верхним отделам тонкой кишки (EPO и ФС EPO/L100-55), слепой и правой половины толстой кишки (L100-55) и проксимального отдела толстой кишки (ИПЭК). В последнее время вследствие выраженной пластичности, обусловленной низкой температурой стеклования (T_g), многие типы сополимеров Eudragit® (E, RL, RS, FS, NE, NM) находят все более широкое применение в интенсивно развивающейся области фармацевтической технологии – гранулировании методом термоэкструзии, получившей название pharmaceutical melt extrusion (PME). Несмотря на прогрессирующее количество исследований по использованию PME-метода, исследования по изучению возможности применения поликомплексных систем на основе сополимеров семейства Eudragit® незаслуженно отсутствуют. При этом известно, что комбинирование противоположно заряженных пар термопластичных эудрагитов при использовании технологии термоэкструзии позволяет разрабатывать пероральные системы доставки с регулируемой проницаемостью полимерных звеньев в структуре оболочек пеллет вследствие образования интерполимерно связанных участков цепей реагирующих макромолекул в процессе высвобождения лекарственных веществ (ЛВ) в моделирующих желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) средах с прогрессирующим ростом значений pH от желудка до толстой кишки. К сожалению, несмотря на то, что в литературе имеется множество примеров по применению метода термоэкструзии, включая и РТЭ для получения систем доставки ЛВ на основе сополимера Eudragit® EPO (ввиду его низкой T_g), практически отсутствуют исследования, в которых в качестве термоэкструзионного носителя использовался бы интерполиэлектrolитный комплекс (ИПЭК) с участием химически комплементарных пар эудрагитов.

Цель. Разработка и исследование термоэкструдированных гранул на основе интерполимерных сочетаний анион-катионных типов сополимеров Eudragit® для доставки индометацина.

Материалы и методы. Подбор и отработка условий термоэкструзии были проведены с использованием методов реометрии, высокотемпературной микроскопии и модулированной дифференциальной сканирующей калориметрии (мДСК), позволившей смоделировать и воспроизвести условия термоэкструзии. Полученные на одношнековом экструдере гранулы были охарактеризованы с использованием методов мДСК, термогравиметрического анализа (ТГА), ИК- и БИК-спектроскопии. Изучение высвобождения индометацина из гранул в моделирующих продвижение по ЖКТ условиях проводили по методу 2 – «вращающаяся лопасть» согласно ГФ РФ.

Результаты и обсуждение. Термоэкструдированные гранулы получали из составов бинарных смесей (ЕРО-ИНД, L100-55-ИНД, ИПЭК (ЕРО-L100-55)-ИНД), при которых они имели максимальное значение температур стеклования – $T_{\text{сmax}}$. Для ЕРО-ИНД оно составило 30/70, а для ИПЭК (ЕРО-L100-55)-ИНД и L100-55-ИНД – 40/60. Согласно результатам ИК-спектроскопии, образцы термоэкструдатов, содержащие в своем составе ЕРО, а именно ЕРО-ИНД, ФС ЕРО-L100-55-ИНД и ИПЭК-ИНД, характеризуются смещением полосы ИНД с 1689 до 1678 см^{-1} , свидетельствующее о переходе исходной кристаллической формы ИНД в аморфную в результате физико-химического взаимодействия ЕРО с ИНД, что, также, подтверждается результатами термического анализа. Кроме того, у всех термоэкструдированных образцов содержащих ЕРО, ИК-спектры характеризуются появлением полосы при 1570 см^{-1} , подтверждающей образование ионных связей, вследствие взаимодействия ионизированных карбоксильных групп ИНД и L100-55 с диметиламино группами ЕРО. БИК-спектроскопия подтвердила наличие в структуре экструдата на основе ИПЭК (ЕРО-L100-55)-ИНД как аморфной, так и кристаллической формы γ -формы ИНД, что, по всей видимости, связано с частичным переходом метастабильной аморфной формы в кристаллическую с течением времени. Высвобождение ИНД из экструдатов ЕРО-ИНД при pH 1,2 происходит очень быстро, достигая 100 % в течение получаса. Характер высвобождения ИНД из экструдатов с L100-55-ИНД представляет собой отсрочено-замедленный профиль, контроль скорости выхода которого определяется свойствами формообразующего сополимера (L100-55). Высвобождение ИНД из экструдатов на основе ФС ЕРО-L100-55-ИНД, как и случае экструдатов ЕРО-ИНД, начинается при pH 1,2, но обеспечивает лишь незначительный выход ЛВ (порядка 30 %). Благодаря содержанию в составе ФС кислотоустойчивого L100-55 стремительный выход ИНД сдвигается из кислой среды (pH = 1,2) в слабокислую (pH = 5,8) обеспечивая 100 % выход ИНД к 2,5 часам эксперимента. Высвобождение ИНД из поликомплексных экструдатов (ЕРО-L100-55)-ИНД характеризуется импульсным профилем высвобождения.

Заключение. В результате исследования методом реактивной термоэкструзии было получено 4 типа гранул с индометацином на основе сополимеров Eudragit® марок ЕРО и L100-55, ИПЭК с их участием и физической смеси, аналогичной ему по составу. Полученные гранулы были охарактеризованы с использованием термических и спектральных методов. Изучение высвобождения индометацина из полученных гранул показало перспективность применения разработанных систем для направленной доставки в различные отделы ЖКТ, начиная от желудка и заканчивая проксимальным отделом толстой кишки.

Ключевые слова: гранулы, метод реактивной термоэкструзии, направленная доставка в область толстой кишки, индометацин

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

Вклад авторов. Ш.Ф. Насибуллин осуществлял разработку методики получения гранул, подбор параметров термоэкструдера и оптимального состава, их анализ, исследования по высвобождению индометацина, а также обработку результатов и написание драфта статьи. Доктор Т. Ван Дуонг оказывал техническую поддержку в выполнении термического анализа. Профессор Г. Ван Ден Мутер оказывал консультативную и методологическую помощь в выполнении термических исследований. Профессор И. Николакакис и профессор К. Какриманис оказывали консультационную и техническую поддержку по получению гранул индометацина методом термоэкструзии. Доцент Р.И. Мустафин принимал участие в концептуализации и методологии настоящей работы, а также осуществлял рецензирование и корректировку статьи. Все вышеуказанные авторы принимали участие в написании статьи.

Благодарность. Исследование было выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (научный проект № 23-15-00263). Также авторы выражают благодарность администрации Казанского ГМУ за предоставление гранта на научные стажировки Ш.Ф. Насибуллина в Лёвенском католическом университете (Лёвен, Бельгия) и Университете Салоники имени Аристотеля (Салоники, Греция), где была выполнена большая часть работы, и немецкой компании Evonik Nutrition & Care GmbH за предоставление образцов сополимеров Eudragit® ЕРО и Eudragit® L100-55. Также авторы выражают благодарность студенту Института фармации Гузалие Нургатиной за помощь в ходе исследований по изучению высвобождения индометацина из термоэкструдированных гранул.

Для цитирования: Насибуллин Ш. Ф., Ван Дуонг Т., Николакакис И., Какриманис К., Ван Ден Мутер Г., Мустафин Р. И. Разработка и исследование гранул методом реактивной термоэкструзии на основе интерполимерных сочетаний сополимеров Eudragit® для доставки индометацина. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(1):223–244. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-1-1983>

Development and study of reactive hot-melt extruded granules based on interpolymer combinations of Eudragit® copolymers for indomethacin delivery

Shamil F. Nasibullin, Tu Van Duong, Ioannis Nikolakakis, Kyriakos Kachrimanis, Guy Van den Mooter, Rouslan I. Moustafine✉

¹ Institute of Pharmacy. Kazan State Medical University. 16, Fatykha Amirkhan str., Kazan, Republic of Tatarstan, 420126, Russia

² Department of Pharmaceutical and Pharmacological Science (Drug Delivery and Disposition), Leuven, University of Leuven (KU Leuven). Belgium

³ Department of Pharmaceutical Technology, Thessaloniki, Aristotle University of Thessaloniki. Greece

✉ **Corresponding author:** Rouslan I. Moustafine. **E-mail:** ruslan.mustafin@kazangmu.ru

ORCID: Shamil F. Nasibullin – <https://orcid.org/0000-0002-7255-8041>;

Tu Van Duong – <https://orcid.org/0000-0002-8918-0268>;

Ioannis Nikolakakis – <https://orcid.org/0000-0003-1690-1885>;

Kyriakos Kachrimanis – <https://orcid.org/0000-0003-3717-6897>;

Guy Van den Mooter – <https://orcid.org/0000-0001-9166-6075>;

Rouslan I. Moustafine – <https://orcid.org/0000-0002-0916-2853>.

Received: 23.11.2024

Accepted: 06.03.2025

Published: 07.03.2025

Abstract

Introduction. As a result of the study, 4 types of pellets with indomethacin based on Eudragit® copolymers of EPO and L100-55 grades, their physical mixture (PM) being similar in composition to the synthesised interpolyelectrolyte complex (IPEC) EPO/L100-55 – 1.95:1 (mole/mole) were obtained using reactive HME method. The development of thermal extrusion conditions using the modulated DSC method showed the applicability of this approach for preliminary modelling of the occurring processes. Characterised using thermal and spectral analysis methods, the obtained granules include indomethacin in the amorphous form formed from the original γ -form as a result of reactive thermal extrusion of the samples. The study of indomethacin (IND) release from the obtained granules in modelling the progression through the GI tract under mimicking conditions has shown the prospectivity of all types of the developed systems for the creation of constructs with targeted release of IND into model buffer media corresponding to: the fasted or feed state simulated gastric fluids, as well as the fasted state simulated intestinal fluid correspondent to the upper parts of the small intestine (EPO and PM EPO/L100-55), the cecum and right half of the colon (L100-55) and the proximal colon (IPEC). Recently, due to the pronounced plasticity resulting from the low glass transition temperature (T_g), many of the Eudragit® copolymer types (E, RL, RS, FS, NE, NM) have found increasing application in the intensively developing field of pharmaceutical technology – thermo extrusion granulation, called pharmaceutical melt extrusion (PME). Despite the progressive number of studies on the use of the PME method, there is an undeserved lack of research on the feasibility of polycomplex systems based on copolymers of the Eudragit® family. At the same time, it is known that combining oppositely charged pairs of thermoplastic Eudragits using PME technology allows the development of oral delivery systems with adjustable permeability of polymer links in the structure of pellet coatings due to the formation of interpolymer-bonded chain sequences of reacting macromolecules during drug release in gastrointestinal (GI) simulating media with progressive increase of pH values from the stomach to the colon. Unfortunately, although there are many examples in the literature on the application of PME, including reactive HME, to produce drug delivery systems based on Eudragit® EPO copolymer (due to its low T_g value), there are practically no studies in which an interpolyelectrolyte complex (IPEC) involving chemically complementary pairs of Eudragits is used as a thermoextruded carrier.

Aim. Development and study of hot-melt extruded granules based on interpolymer anionic-cationic combinations of Eudragit® copolymers for indomethacin delivery.

Materials and methods. Thermal extrusion conditions were selected and refined using rheometry, high-temperature microscopy and modulated differential scanning calorimetry (mDSC) to simulate and reproduce the thermal extrusion conditions. The pellets obtained on a single screw extruder were characterised using mDSC, thermogravimetric analysis (TGA), IR and NIR spectroscopy. The study of indomethacin release from granules under mimicking GI tract conditions was carried out by method 2 – ‘rotating paddle’ according to GPh. RF.

Results and discussion. Hot melt extruded pellets were obtained from the compositions of binary mixtures (EPO-IND, L100-55-IND, IPEC (EPO-L100-55)-IND), at which they had the maximum value of glass transition temperature – T_{gmax} . For EPO-IND it was 30/70, and for IPEC (EPO-L100-55)-IND and L100-55-IND – 40/60. According to the results of IR spectroscopy, the samples of thermoextrudates containing EPO in their composition, namely EPO-IND, EPO-L100-55-IND PM and IPEC-IND, are characterized by a shift of the IND band from 1689 to 1678 cm^{-1} , indicating the transition of the initial crystalline form of IND into amorphous form as a result of physicochemical interaction of EPO with IND, which is also confirmed by the results of thermal analysis. In addition, in all thermoextruded samples containing EPO, IR spectra are characterized by the appearance of a band at 1570 cm^{-1} , confirming the formation of ionic bonds due to the interaction of ionized carboxyl groups of IND and L100-55 with dimethylamino groups of EPO. NIR spectroscopy confirmed the presence of both amorphous and crystalline forms of the γ -form of IND in the structure of the IPEC (EPO-L100-55)-IND-based extrudate, which is apparently due to the partial transition of the metastable amorphous form to the crystalline form over time. The release of IND from EPO-IND extrudates at pH 1.2 is very rapid, reaching 100 % within half an hour. The character of IND release from extrudates with

L100-55-IND is a delayed-sustained profile, the control of the release rate being determined by the properties of the forming copolymer (L100-55). The release of IND from EPO-L100-55-IND PM-based extrudates, as in the case of EPO-IND extrudates, starts at pH 1.2, but provides only a negligible yield of IND release (about 30 %). Due to the content of acid-resistant L100-55 in the PM composition, the rapid IND release shifts from acidic environment (pH = 1.2) to slightly acidic (pH = 5.8) providing 100 % IND release by 2.5 hours of the experiment. The release of IND from polycomplex extrudates (EPO-L100-55)-IND is characterized by a pulse release profile.

Conclusion. As a result of the study, 4 types of pellets with indomethacin based on Eudragit® copolymers of EPO and L100-55 grades, IPEC with their participation and a physical mixture similar to it were obtained by reactive thermal extrusion. The resulting granules were characterised using thermal and spectral techniques. The study of indomethacin release from the obtained granules showed the promising application of the developed systems for targeted delivery to different parts of the GI tract, from the stomach to the proximal colon.

Keywords: granules, reactive HME method, targeted delivery to the colon region, indomethacin

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. Shamil F. Nasibullin developed the method for obtaining HME granules, selected the device parameters and optimal composition, analyzed them, studied indomethacin release, processed the results and wrote the draft of the article. Dr. Tu Van Duong provided technical support in performing thermal analysis. Prof. Guy Van den Mooter provided consulting and methodological assistance in performing thermal studies. Prof. Ioannis Nikolakakis and Prof. Kyriakos Kachrimanis provided consulting and technical support for the production of indomethacin granules by HME. Dr. Rouslan I. Moustafine participated in the conceptualization and methodology of this work, and reviewed and corrected the article. All the above-mentioned authors participated in writing the article.

Acknowledgment. The study was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (RSF № 23-15-00263). The authors express their gratitude to the administrative staff of the Kazan State Medical University for providing the grant for the internships of Shamil Nasibullin at the University of Leuven – KU Leuven (Leuven, Belgium) and Aristotle University of Thessaloniki (Thessaloniki, Greece), where most of the research was carried out, and German company Evonik Nutrition & Care GmbH for providing samples of Eudragit® EPO and Eudragit® L100-55. The authors also express their gratitude to Guzaliya Nurgatina for her assistance during release studies from HME granules.

For citation: Nasibullin S. F., Van Duong T., Nikolakakis I., Kachrimanis K., Van den Mooter G., Moustafine R. I. Development and study of reactive hot-melt extruded granules based on interpolymer combinations of Eudragit® copolymers for indomethacin delivery. *Drug development & registration*. 2025;14(1):223–244. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-1-1983>

ВВЕДЕНИЕ

Метод термоэкструзии (англ. hot melt extrusion – HME) был предложен еще в 1930-х годах. За это время он нашел широкое применение в производстве пластмасс, резины и в пищевой промышленности. Первое применение термоэкструзии в фармацевтической технологии с использованием поли(винилацетат-со-метакриловой кислоты) и эпоксидной смолы, содержащей вторичный амин в качестве полимерного носителя, было описано в 1971 году El-Egakey и др. [1]. Термоэкструзия представляет собой непрерывный фармацевтический процесс, который включает в себя продвижение полимерных материалов с ЛВ и смесью ЛВ с помощью вращающегося шнека при температуре выше их температуры стеклования (T_g , T_g), а иногда и выше температуры плавления ($T_{пл}$, T_m) для достижения перемешивания на молекулярном уровне ЛВ и термопластичных наполнителей, чаще всего полимерной природы. Такое пере-

мешивание в процессе термоэкструзии преобразует исходные компоненты в аморфный продукт с однородной формой, структурой и плотностью [2–4]. Данный метод имеет определенные преимущества перед традиционными, а именно: уменьшение количества вспомогательных компонентов, сокращение количества технологических стадий, увеличение растворимости труднорастворимых ЛВ.

Огромной популярностью в PME-технологии пользуются в основном те марки сополимеров Eudragit®, которые являются термопластичными, а это прежде всего поликатионные типы (EPO, RL, RS), характеризующиеся низкими значениями температур стеклования (T_g) – 50, 63, 64 °C соответственно. Однако достаточной термической стабильностью обладает лишь EPO, температура деградации ($T_{дер.}$) которого составляет 200 °C. В то же время у типов RL/RS $T_{дер.}$ регистрируются при 166/170° соответственно, что тем не менее позволяет использовать все три марки в тер-

мозкструзии при соблюдении температурного диапазона нагрева в интервале 120–150 °C [5]. Выбор из числа полианионных типов сополимеров Eudragit® еще более ограничен, так как аналогичным требованиям удовлетворяют лишь две марки, FS и L100-55, имеющие T_c 50 и 120 °C. И если FS характеризуется аналогичной ЕРО $T_{дер.} = 200$ °C, то L100-55 имеет ограничения по температуре нагрева при отработке режимов термоэкструзии в связи с его $T_{дер.}$ равной 176 °C [6]. Известно, что поликомплексы, как правило, характеризуются наличием единственной T_c , находящейся между T_c исходных, образующих ИПЭК полимеров [7–9]. Таким образом, направленный синтез поликомплекса с участием комплементарной пары путем увеличения избытка термопластичного сополимера в его структуре ожидаемо позволит снизить результирующую T_c и тем самым расширить диапазон применения включенного в состав ИПЭК менее термопластичного сополимера в рамках его использования в НМЕ-технологии. Кроме того, включение сополимеров в состав поликомплексов позволяет изменить свойства образующих его компонентов, основным из которых в случае использования ИПЭК в качестве носителя является прецизионное контролирование скорости и степени высвобождения по времени и месту доставки ЛВ в заданный отдел ЖКТ. Последнее легко достигается подбором стехиометрического состава, регулированием гидрофильных (свободных звеньев, не участвующих в интерполиэлектrolитной реакции) и гидрофобных (включающих звенья в составе макромолекул, связанных ионными межмакромолекулярными связями) участков в структуре ИПЭК [8]. Однако выводы по единственной попытке исследования возможности применения поликомплексных систем на основе комплементарных марок эудрагитов в технологии термоэкструзии, принятой Gallardo [9], оказались неутешительными: синтезированные в средах органических растворителей поликомплексы с мольным избытком используемых полианионных марок сополимеров Eudragit® по отношению к ЕРО приводили к значительному увеличению результирующей вязкости систем при термоэкструзии и получению некачественных экструдатов.

Несколько позже выяснилось, что метод НМЕ хорошо зарекомендовал себя в качестве способа получения твердых дисперсий путем механохимического синтеза [10], используя возможность образования полиэлектролит-лекарственных комплексов (ПЛК) при термоэкструзии. Благодаря высоким температурам смешивание ЛВ с полимером обеспечивает необходимые условия для протекания твердофазных химических реакций. Такой метод впоследствии получил название reactive melt extrusion – реактивной (реакционной) экструзии расплава (РЭР) или реактивной термоэкструзии (РТЭ), как особый процесс термоэкструзии, в котором отдельные компоненты соединяются в результате химической реакции [11]. В ряде исследова-

ний РТЭ используется для приготовления ПЛК для улучшения скорости растворения плохо растворимых в воде ЛВ [12], маскировки вкуса [13] и адресной доставки лекарств [14]. Ранее нашей группой был также предложен подход по получению ПЛК на основе ЕРО-ИНД 3:1 (по молям) и интерполиэлектrolит-лекарственных комплексов (ИПЭЛК) состава ЕРО-S100-ИНД 4,5:1:1 (по молям) методом соосаждения с возможностью создания системы доставки ИНД в толстый кишечник [15].

Данная работа посвящена сравнительному изучению микрогранулированных систем на основе индивидуальных сополимеров (ЕРО, L100-55), их физической смеси и ИПЭК (ЕРО-L100-55) с индометацином (ИНД), полученных методом реактивной термоэкструзии.

Целью настоящего исследования стала разработка и исследование термоэкструдированных гранул на основе сочетаний противоположно заряженных типов сополимеров Eudragit® для доставки индометацина в различные отделы кишечника.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для создания термоэкструдированных гранул использовали Eudragit® ЕРО (ЕРО), терполимер катионного типа *N,N*-диметиламиноэтилметакрилата с метилметакрилатом и бутилметакрилатом (молярное соотношение 2:1:1, ММ 150 кДа), и Eudragit® L100-55 (L100-55), сополимер анионного типа метакриловой кислоты и этилакрилата (молярное соотношение 1:1, ММ 250 кДа), производства Evonik Nutrition & Care GmbH (Германия). В качестве ЛВ использовали индометацин (ИНД) производства Sigma-Aldrich (Бельгия).

ИПЭК на основе Eudragit® ЕРО и Eudragit® L100-55 получали по следующей методике: навеску ЕРО растворяли в 0,1 н. растворе CH_3COOH , полученный раствор доводили 0,1 н. раствором NaOH до pH 7,0. Навеску L100-55 растворяли в 0,1 н. растворе NaOH , полученный раствор доводили 0,1 н. раствором CH_3COOH до значения pH 7,0. Затем, используя делительную воронку, со скоростью 1–2 капли в секунду добавляли раствор ЕРО к раствору L100-55. Выделяется ИПЭК в виде рыхлого, объемного, хлопьевидного осадка, который оседает при стоянии с разделением системы на две равновесные фазы: прозрачный раствор и осадок поликомплекса. Прозрачный раствор декантировали, а осадок промывали деионизированной водой и сушили в вакуум-сушильном шкафу VD 23 (BINDER, Германия) при температуре 40 °C до постоянной массы. Согласно проведенному элементному анализу на приборе Thermo Flash 2000 CHNS/O (Thermo Fisher Scientific, Великобритания) полученный нами ИПЭК имел стехиометрический состав ИПЭК ЕРО/L100-55 1,95:1 (по молям).

Для предварительной оценки термических свойств анализируемых образцов и изучения их термической стабильности использовали методы ТГА и высокотем-

пературной поляризационной световой микроскопии. ТГА проводили на приборе Discovery TGA™ (TA Instruments, США): образцы массой 10 мг нагревали со скоростью 10 °С/мин в алюминиевых тиглях от 30 до 500 °С. Программное обеспечение TRIOS™ версии 3.1.5.3696 (TA Instruments, США) использовалось для обработки результатов ТГА.

Дополнительно морфологию и двупреломление образца полученного ИПЭК изучали с помощью поляризационного светового микроскопа BX60 с подогреваемым столиком THMS600 (Olympus, Германия) и температурным контроллером TMS93 (Linkam Scientific Instruments Ltd., Великобритания). Наличие двупреломления под действием поляризационного света оценивали с помощью цифровой камеры высокого разрешения (Olympus, Германия).

Для моделирования условий термоэкструзии в системах ЕРО-ИНД, L100-55-ИНД, ІРЕС ЕРО/L100-55-ИНД использовали метод мДСК. Термический анализ проводили на приборе Q2000 с системой охлаждения RCS90 (TA Instruments, США) в атмосфере сухого азота марки 6.0 при скорости потока газа 50 мл/мин. Калибровку прибора по энтальпии плавления и теплоемкости проводили с использованием индия и сапфира (sapphire) соответственно. Образцы массой 5 мг помещали в алюминиевые тигли Tzero® (TA Instruments, США) и нагревали в диапазоне температур от 0 до 180 °С. Метод состоял из трех последовательных сегментов: нагрева, охлаждения, нагрева. Вначале образец нагревали со скоростью 20 °С/мин до температуры 170 °С (на 10 °С выше $T_{пл}$ ИНД) и выдерживали (Isothermal) при данной температуре в течение 10 мин, затем охлаждали со скоростью 20 °С/мин до температуры 0 °С, при данной же температуре вновь выдерживали (Isothermal) в течение 5 мин и нагревали со скоростью 2 °С/мин до 180 °С в режиме модуляции (период – 40 с, амплитуда – 0,212 °С). Данные обрабатывались с помощью программного обеспечения Universal Analysis (версия 4.4, TA Instruments, США).

С целью подбора условий термоэкструзии и определения характеристик экструзии путем измерения кривых течения расплавов использовали метод реометрии. Постоянную вязкости сдвига как функцию от температуры определяли с колебательными измерениями на реометре с контролируемой деформацией AR2000ex (TA Instruments, США), используя 25 мм геометрию стальных пластин (steel plate geometry) в системе «плоскость – плоскость». Испытания на деформационные растяжения проводились в линейном режиме со скоростью сдвига 0,1 с⁻¹. Измерения вязкости проводились в интервале температур от 200 до 80 °С при скорости охлаждения 5 °С/мин.

Термоэкструдаты с индометацином получали с использованием порошков индивидуальных сополимеров Eudragit® ЕРО и Eudragit® L100-55, ИПЭК на их основе и физической смеси (ФС) сополимеров в том же мольном соотношении. Смешение ИНД и сополимера или полимерных композиций (ФС, ИПЭК) осуществляли в смесителе типа «пьяная бочка» (W.A. Bachofen, Швейцария) в течение 15 мин при скорости вращения 45 об/мин. Далее полученную смесь порошков прессовали в таблетки диаметром 13 мм при давлении 10 атм с использованием лабораторного гидравлического пресса для ИК-спектроскопии (PerkinElmer, США). Полученные таблетки (по 2–3 шт.) измельчали в мельнице A11 basic (IKA® Werke GmbH & Co. KG, Германия) с «ножевой» насадкой. После просеивания через сита отбирали фракцию микрогранул, имеющих размер в диапазоне от 150 до 850 мкм, которую засыпали в загрузочный бункер термоэкструдера. Термоэкструзию проводили в одношнековом лабораторном экструдере RCP-0250 Microtruder (Randcastle Extrusion Systems, США) с диаметром отверстия матрицы 2 мм. С помощью блока управления задавали необходимые параметры процесса (температурные режимы представлены в таблице 1). После достижения необходимых температур на каждом участке шнека приводили его в дви-

Таблица 1. Температурные параметры, использованные при экструзии образцов

Table 1. Temperature parameters used during extrusion of the samples

№ п/п No.	Наименование системы System name	Термоэкструзия Thermoextrusion (HME)			
		Контролируемые зоны (температура, °С) Controlled zones (Temperature, °C)			
		T_1 (подача) T_1 (feeding)	T_2 (перемешивание) T_2 (mixing)	T_3 (экструзия) T_3 (extrusion)	T_4 (выход) T_4 (die)
1	ЕРО-ИНД ЕРО-IND	100	120	125	130
2	L100-55-ИНД L100-55-IND	110	140	150	150
3	ФС (ЕРО-L100-55)-ИНД PM (ЕРО-L100-55)-IND	100	125	130	135
4	ИПЭК (ЕРО/L100-55)-ИНД ІРЕС (ЕРО/L100-55)-IND	100	135	140	140

жение. Загружали смесь микрогранул равными порциями, равномерность загрузки контролировалась по крутящему моменту на шнеке в диапазоне от 30 до 90 об/мин. После экспериментального подбора условий рабочий крутящий момент зафиксировали на значении 40 об/мин, при котором состав через матрицу стабильно экструдировался. Термоэкструдат вытягивался вручную. Для упрощения последующего измельчения диаметр выдерживался в диапазоне от 2,0 до 2,5 мм. Давление экструдированной расплава 0,96 МПа обеспечивало скорость экструзии 10 мм/с при общем создаваемом давлении в термоэкструдере 40 МПа. Полученный термоэкструдат вначале измельчали вручную на кусочки размером 3–4 см, которые впоследствии нарезали на цилиндрические пеллеты размером 2 мм с помощью специального устройства – микропеллетайзера (Randcastle Extrusion Systems, США).

Количественное определение ИНД в термоэкструдатах проводили методом УФ-спектрофотометрии. Навеску гранул растворяли в 15 мл 95%-го этанола в мерной колбе вместимостью 20 мл в течение 5 мин в УЗ-бане UB-505 (Thermoline Scientific, Австралия), доводили объем этим же растворителем до метки и перемешивали. 2 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 20 мл, доводили объем 95%-м этанолом до метки и перемешивали. Оптическую плотность полученного раствора и раствора стандартного образца ИНД относительно раствора сравнения (95%-й этанол) определяли при длине волны $\lambda = 318$ нм на УФ/Вид-спектрофотометре Evolution 220 (Thermo Fisher Scientific, США).

МДСК-анализ полученных термоэкструдатов проводился на приборе Discovery DSC™ с системой охлаждения RCS90 (TA Instruments, США). Исследования проводились в атмосфере сухого азота марки 6.0 при скорости потока газа 50 мл/мин. Калибровку температурной шкалы ДСК проводили с использованием в качестве стандартов *n*-октадекана, индия и олова. Образцы загружали в алюминиевые тигли Tzero® (TA Instruments, США) и нагревали в диапазоне температур от 0 до 180 °С. Метод состоял из двух последовательных сегментов охлаждения и нагрева. Вначале образец охлаждали со скоростью 20 °С/мин до температуры 0 °С, выдерживали в течение 5 мин при данной температуре и далее нагревали со скоростью нагрева 2 °С/мин до 180 °С в режиме модуляции при следующих параметрах: период – 40 с и амплитуда – 0,212 °С. Программное обеспечение TRIOS™ версии 3.1.5.3696 (TA Instruments, США) использовалось для обработки результатов МДСК.

ИК-спектроскопию исследуемых образцов сополимеров и ИНД, а также тонкоизмельченных порошков термоэкструдатов, полученных после измельчения с помощью мельницы ShakIR (PIKE Technologies, США), проводили на ИК-спектрометре с фурье-преобразователем Nicolet iS5 (Thermo Fisher Scientific, США) с приставкой НПВО с кристаллом ZnSe в диа-

пазоне спектра от 4000 до 400 см⁻¹. Для обработки полученных результатов ИК-спектроскопии использовали программное обеспечение OMNIC версии 8.2.387 (Thermo Fisher Scientific, США).

БИК-спектры тонкоизмельченного порошка термоэкструдата на основе ИПЭК (ЕРО/Л100-55)-ИНД в сравнении с субстанцией ИНД записывали на БИК/ИК-спектрометре Nicolet iS10 XT с приставкой диффузного отражения Smart DRA в диапазоне спектра от 2000 до 1500 нм. Для обработки полученных результатов ИК-спектроскопии использовали программное обеспечение OMNIC версии 9.2.98 (Thermo Fisher Scientific, США).

Оценку высвобождения ИНД из образцов гранул термоэкструдатов проводили по методу 2 (ГФ РФ) на приборе исследовательского класса, включающем тестер растворения DT 828 с автоматическим пробоотборником ASS-8, коллектором фракций FRL 824 и перистальтическим насосом ICP-8 (ERWEKA GmbH, Германия). Скорость вращения лопастей – 100 об/мин; температура среды – $37 \pm 0,5$ °С. Высвобождение проводили в течение 7 ч в условиях, имитирующих продвижение по ЖКТ [15], при этом pH среды растворения постепенно повышали: 0,1 н. HCl (pH = 1,2) в течение 1 ч, фосфатные буферные растворы с pH 5,8, 6,8 и 7,4 – по 2 ч в каждой из сред. Навеску образцов гранул термоэкструдатов, содержащую 100 мг ИНД, помещали в 400 мл 0,1 н. HCl, затем через 1 ч к первоначальной среде растворения добавляли 400 мл 0,02 М раствора K₂HPO₄. Значение pH полученного буферного раствора регулировали до необходимого значения pH (5,8, 6,8 и 7,4) с помощью 0,1 н. раствора NaOH. Конечный объем поддерживали на уровне 850 мл. Контроль значений pH проводили в каждой емкости с помощью портативного pH-метра Orion Star™ A325 (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием комбинированного электрода Orion™ ROSS Ultra™ ATC Triode™ (Thermo Fisher Scientific, США). Отбор проб в количестве 5 мл проводили через каждые 30 мин с возмещением объема среды чистым буферным раствором. Количество высвободившегося ИНД в отобранных пробах определяли после их фильтрации через шприцевой фильтр с диаметром пор 0,45 мм (Supelco Iso-Disc Filters N-25-4 Nylon 25 мм) при длинах волн $\lambda = 262$ нм (pH = 1,2) и $\lambda = 265$ нм (pH = 5,8; 6,8; 7,4) УФ-спектрофотометрически на приборе Evolution 220 (Thermo Fisher Scientific, США). В качестве раствора сравнения использовали буферные растворы с соответствующими значениями pH. Эксперименты проводились в трехкратной повторности.

Статистический анализ проводился с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и двустороннего *t*-критерия Стьюдента с использованием программного обеспечения Microsoft Excel, где $p < 0,05$ считалось значимым. Все результаты представлены как «среднее значение $\pm$ стандартное отклонение (CO)».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Принимая во внимание результаты неудачной попытки по изучению использования поликомплексных систем на основе противоположно заряженных марок сополимеров Eudragit® в термоэкструдировании [9], мы осуществили направленный синтез образца ИПЭК на основе противоположно заряженных марок Eudragit® EPO и L100-55 с двухкратным мольным избытком термопластичного сополимера (EPO) в реакционной смеси (1,95:1). Выбор в качестве полианионного сополимера L100-55 был обусловлен его наименьшей температурой стеклования по сравнению с марками L100 и S100. Полученный образец ИПЭК EPO/L100-55 был физико-химически охарактеризован методами ИК-спектроскопии и термического анализа.

На рисунке 1 представлены ИК-спектры индивидуальных сополимеров и индометацина (IND). Структура EPO подтверждается наличием характеристических полос при 2820, 2770 (диметиламиногруппы) и 1724–1730 см^{-1} (этерифицированные карбонильные

группы). Eudragit® L100-55 характеризуется полосой при 1697–1705 см^{-1} , подтверждающей наличие протонированных карбоксильных групп. Полученные результаты согласуются с материалами, изложенными в спецификации фирмы Evonik Nutrition & Care GmbH. ИК-спектр ФС является суперпозицией составляющих ее сополимеров. В то же время ИК-спектр ИПЭК характеризуется появлением отличной от ФС полосы при 1570 см^{-1} , подтверждающей образование ионных связей вследствие взаимодействия ионизированных карбоксильных групп (в составе L100-55) и диметиламиногрупп (EPO) противоположно заряженных макромолекул [8, 9]. На ИК-спектре индометацина следует выделить две полосы при 1713–1717 см^{-1} (асимметричные колебания карбонильных C=O-групп в циклических димерах) и 1689–1692 см^{-1} (валентные колебания «амид I» ароматической амидной группы и бензоильных C=O-групп) [15].

В ходе термического анализа (рисунок 2) на ТГА-термограмме EPO первая потеря массы происходит при 264–310 °C (27 %), что может быть связано с образованием шестичленных циклических ангид-

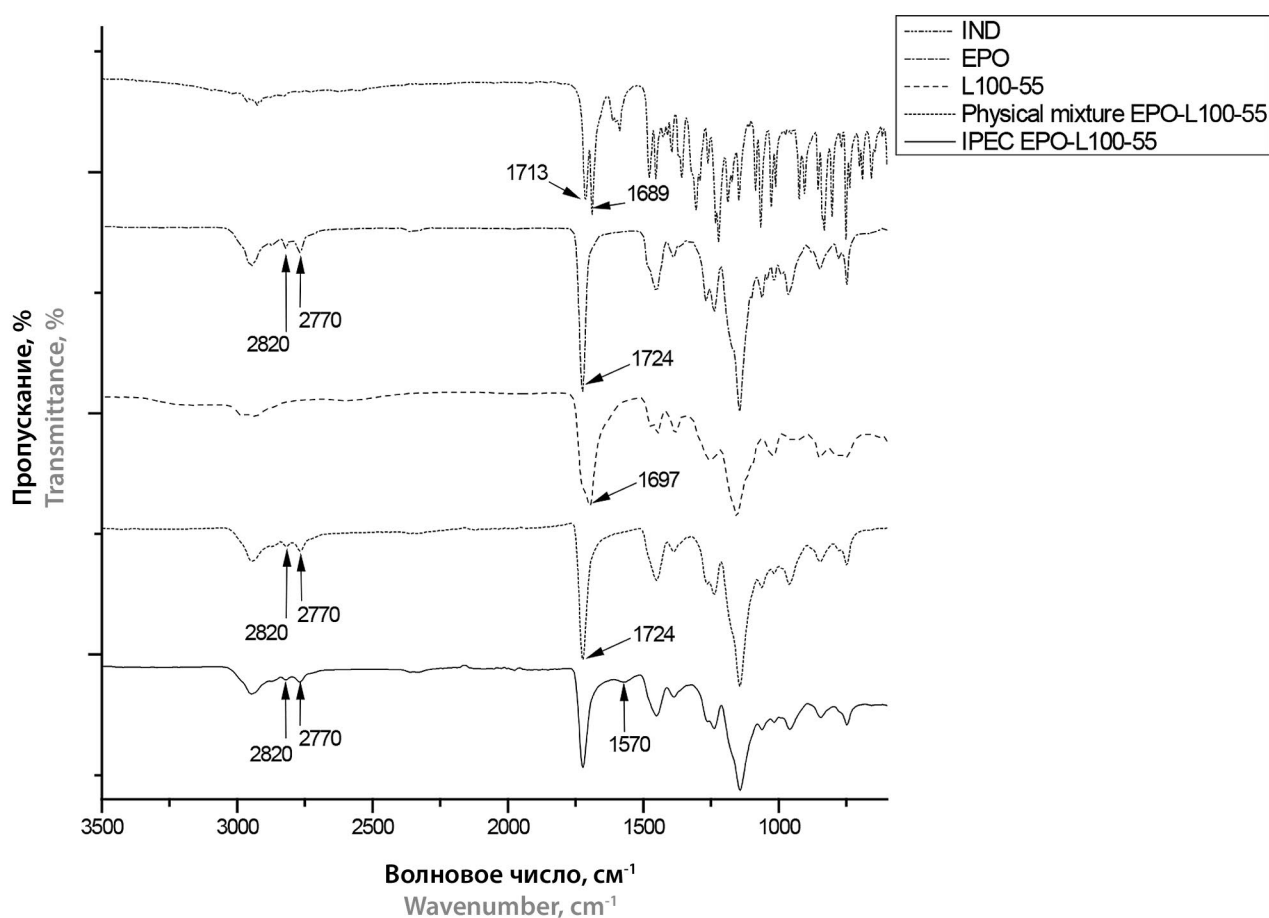


Рисунок 1. ИК-спектры индометацина, индивидуальных сополимеров, ФС EPO-L100-55 и ИПЭК EPO-L100-55 (по оси ординат – пропускание, %; по оси абсцисс – волновое число, см^{-1})

Figure 1. FTIR spectra of indomethacin, individual copolymers, PM EPO-L100-55 and IPEC EPO-L100-55 (ordinate – transmission, %; abscissa – wavenumber, cm^{-1})

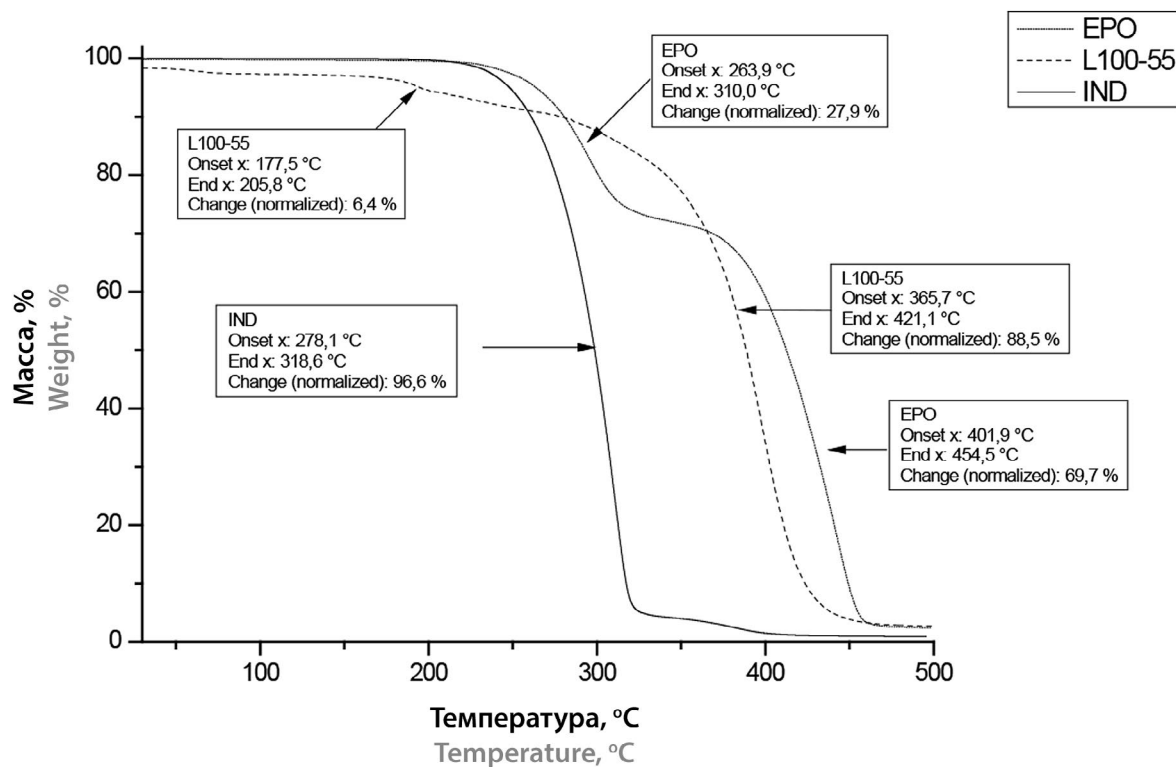


Рисунок 2. ТГА-термограммы индивидуальных сополимеров и индометацина (по оси ординат – масса, %; по оси абсцисс – температура, °C)

Figure 2. TGA thermograms of individual copolymers and indomethacin (ordinate – weight, %; abscissa – temperature, °C)

ридов [16]. Вторая потеря массы наблюдается при 402–454 °C (69 %), что указывает на термическую деградацию терполимера. На ТГА-термограмме образца L100-55 первая потеря массы происходит при 177–206 °C (6 %), что связано с началом его термической деградации и соответствует данным литературы [6, 17–20]. Второе снижение массы образца сополимера, наблюдающееся при 365–421 °C (88 %), также является результатом его разложения. В случае ИНД потеря массы образца происходит при 278–318 °C (96 %), что, очевидно, свидетельствует о его разложении.

Согласно результатам термического анализа все индивидуальные образцы исследуемых соединений демонстрируют достаточно сопоставимую термическую стабильность. Однако с позиций использования изучаемых сополимеров в технологии термоэкструзии существуют определенные ограничительные особенности. В первую очередь это относится к L100-55, так как в связи с выявленным началом его термической деградации при экструзии образцов необходимо придерживаться режима нагрева, не превышающего 177 °C ($T_{\text{дег.}}$), что соответствует и рекомендациям по его использованию в РМЕ, изложенным в литературе [6]. Принимая во внимание узкий диапазон температур между T_c и $T_{\text{дег.}}$, можно сделать заключение, что применение L100-55 в термоэкструзии ограни-

чено с учетом того, что деградация полимера может происходить и до достижения $T_{\text{дег.}}$ [5]. В этой связи использование ИПЭК ЕРО/L100-55, содержащего, по данным элементного анализа, двухкратный мольный избыток термопластичного ЕРО, позволило бы уменьшить результирующую температуру экструзионного процесса и расширить температурный диапазон применения L100-55.

С целью детального изучения влияния нагрева на термические свойства полученного образца поликомплекса нами был использован метод высокотемпературной микроскопии. На рисунке 3 видно, что нагревание образца ИПЭК до температуры 180 °C не приводит к изменению цвета расплава поликомплекса, что свидетельствует об отсутствии термической деградации образующих его сополимеров. В то же время при 250 °C происходит побурение расплава ИПЭК, являющееся следствием начала его термодеструкции.

С целью понимания процессов, происходящих при нагревании исследуемых образцов сополимеров, в сравнении с ИПЭК и ФС, аналогичной по составу, нами был использован метод модулированной ДСК.

мДСК, как известно, позволяет произвести прецизионное разделение необратимых процессов, таких как отделение влаги (свободной, химически не связанной воды), и обратимых явлений, к которым

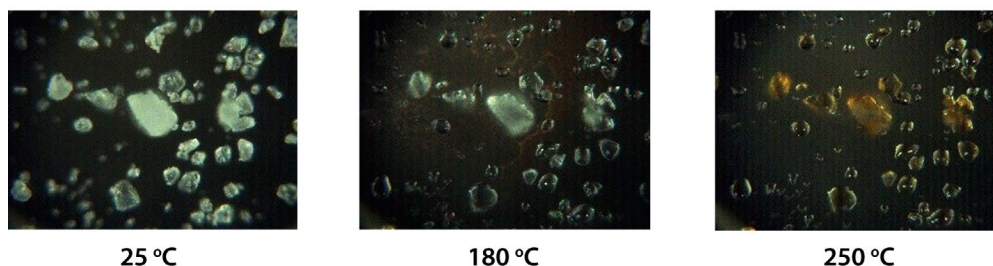


Рисунок 3. Изменение внешнего вида образца ИПЭК ЕРО/L100-55 при нагревании с использованием метода высокотемпературной микроскопии

Figure 3. Changes in the appearance of IPEC EPO/L100-55 sample upon heating using high temperature microscopy

относится определение T_g . Аморфная природа полимеров подтверждается наличием температуры стеклования и отсутствием эндотермы плавления [21–23].

Результаты представлены на рисунке 4 в виде зависимости обратимого теплового потока от повышения температуры. На мДСК-термограмме ЕРО наблюдается наличие T_g при $52,9 \pm 3,1$ °С. В случае L100-55 его T_g регистрируется при $125,1 \pm 2,2$ °С. Выявленные температуры стеклования исходных сополимеров согласуются как с нашими ранее проведенными исследованиями, так и с данными литературы [24–27]. В ходе термического анализа полученного ИПЭК единственная T_g регистрируется при $77,3 \pm 1,1$ °С, то

есть между температурами стеклования образующих поликомплекс сополимеров. В то же время на мДСК-термограмме ФС сополимеров выявлены обе T_g , что свидетельствует о несовместимости компонентов бинарной смеси. Образец ИПЭК, напротив, представляет собой однородную гомогенную структуру, в которой поликомплекс состоит из совместимых, стабилизированных кооперативным ионным взаимодействием сополимеров, что согласуется с данными литературы [8, 9, 28].

Синтез ИПЭК ЕРО/L100-55 с двухкратным мольным избытком термопластичного терполимера ЕРО позволил получить гомогенный и термически ста-

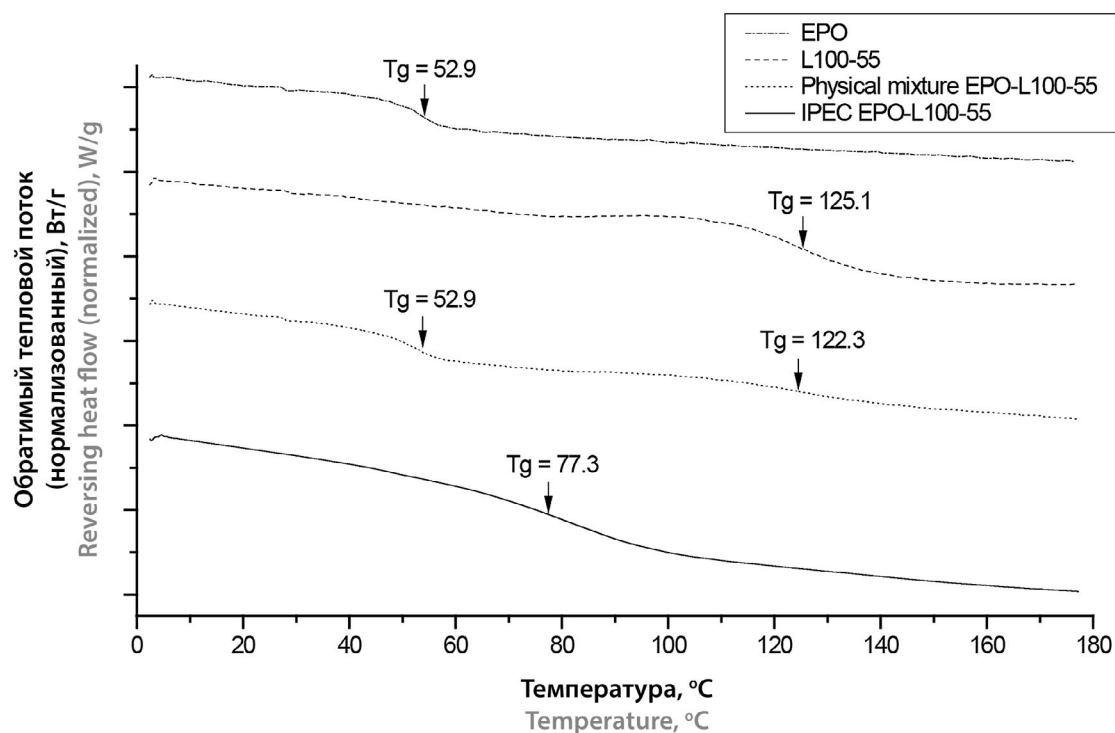


Рисунок 4. ДСК-термограммы индивидуальных сополимеров, их физической смеси (ФС) и ИПЭК (по оси ординат – обратимый тепловой поток, Вт/г; по оси абсцисс – температура, °С)

Figure 4. DSC thermograms of individual copolymers, their physical mixture (PM) and IPEC (ordinate – reversing heat flow, W/g; abscissa – temperature, °C)

бильный носитель с уменьшенной результирующей T_c и тем самым расширить перспективы использования поликомплекса в термоэкструзии.

Как известно, успешная реализация процесса термоэкструзии с точки зрения технологичности и экструдированности лекарственно-полимерных смесей в значительной степени влияет на реологию их расплавов. При этом знание реологических характеристик носителя является ключевым для понимания свойств текучести и микроструктурных особенностей размягченного после достижения температуры стеклования полимера, влияющих на оптимизацию условий процесса термоэкструзии, включая температуру и крутящий момент, определяющие нагрузку на двигатель экструдера [6].

Кроме того, структура полимеров играет важную роль в определении T_c и вязкости расплава, поскольку их молекулярная масса (ММ) зависит от длины цепи, а также от степени и типа замещений в основной цепи макромолекул. В общем случае вязкость расплава полимера при заданной температуре является показателем скорости перемещения полимерных цепей друг относительно друга и зависит от их гибкости и степени их переплетения. Полимеры с большей длиной цепи имеют более высокую степень переплетения цепей, что приводит к более высокой вязкости расплава [19].

Принимая во внимание сопоставимые ММ изучаемых сополимеров 150 кДа и 250 кДа в случае ЕРО и L100-55 соответственно, мы провели изучение реологических свойств расплава полученного ИПЭК с помощью реометра. Согласно представленной кривой

изменения вязкости в зависимости от температуры (рисунок 5), вязкость расплава поликомплекса уменьшается с увеличением температуры в диапазоне от 90 до 110 °С, то есть на 10–30 °С выше его T_c . С учетом того, что рекомендованный для термоэкструзии диапазон температур для ЕРО составляет 127–150 °С (при $T_c = 47–57$ °С, $T_{дег.} > 250$ °С), а в случае L100-55 – до его $T_{дег.} = 176$ °С (при $T_c = 110–125$ °С), то для ИПЭК вполне подходящим может оказаться тот же диапазон, что и для ЕРО, то есть 120–150 °С, что ниже порогового значения $T_{дег.}$ L100-55.

Вязкость расплава, как известно, обеспечивает оптимальный поток и смешивание в экструдере. Слишком высокая вязкость расплава может стать причиной чрезвычайно высокого крутящего момента, что будет приводить к перегрузке механических возможностей экструдера, а увеличение времени пребывания в матрице может привести к нежелательной деградации ЛВ и/или полимера-носителя, что, безусловно, необходимо учитывать [6, 29–33].

Таким образом, выбор условий термоэкструзии будет определяться не только технологическими характеристиками (вязкость расплавов «ЛВ – носитель»), но и физико-химическими свойствами (растворимость ЛВ в носителе, способность к взаимодействию в системе «ЛВ – полимер» и, как следствие, их совместимость).

Как известно, ИНД может существовать в различных полиморфных кристаллических формах – α , β , γ , δ , ϵ , ζ и η , основными из которых являются α - и γ -формы, различающиеся характером и количеством межмолекулярных водородных связей, соединяющих

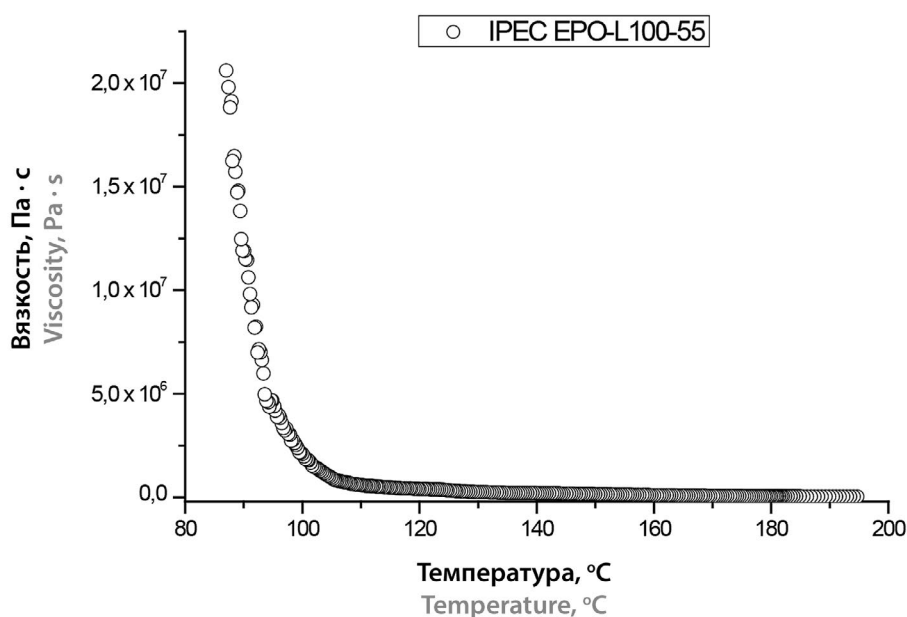


Рисунок 5. Зависимость вязкости расплава образца ИПЭК ЕРО-L100-55 от температуры (по оси ординат – вязкость, Па · с; по оси абсцисс – температура, °С)

Figure 5. Viscosity of IPEC EPO-L100-55 sample as a function of the temperature (ordinate – viscosity, Pa · s; abscissa – temperature, °C)

две (γ -форма) или три (α -форма) молекулы ИНД [34]. При этом лишь γ -форма является термодинамически стабильной, в то время как α -ИНД является наиболее метастабильной его полиморфной формой [35–37]. Имеющийся у нас образец, согласно $T_{пл}$, составившей $160,5 \pm 1,2$ °C, а также характеристическим полосам на ИК-спектре, подтвердил, что это γ -форма ИНД (рисунок 6, А).

Кроме того, согласно данным литературы, ИНД может достаточно легко переходить и в аморфную форму [34]. Для подтверждения ее образования провели повторное нагревание образца γ -формы ИНД до температуры 170 °C, то есть на 10 °C выше его $T_{пл}$, после чего выдержали при данной температуре в течение 10 мин, а затем быстро охладили до температуры 0 °C и вновь нагрели до 170 °C. Температура стеклования образовавшейся в нашем случае аморфной формы ИНД регистрируется при $47,2 \pm 1,1$ °C (рисунок 6, Б), что также согласуется с данными литературы [35–40].

Как известно, подбор соотношения «полимер – ЛВ» для последующего использования в термоэкструзии производится термическим анализом их бинарных смесей с регистрацией результирующих значений единственной T_g , подтверждающей совместимость компонентов системы вследствие, как правило, физико-химического взаимодействия. Оптимальным является тот состав, что характеризуется наибольшей температурой стеклования [9, 34].

Принимая во внимание, что ЛВ, индивидуальные сополимеры и поликомплекс имеют различающиеся температуры стеклования: $47,2 \pm 1,1$ °C (ИНД), $52,9 \pm 3,1$ °C (ЕРО), $77,3 \pm 1,1$ °C (ИПЭК) и $125,1 \pm 2,2$ °C (L100-55), предварительный подбор оптимальных соотношений «носитель – ИНД» проводили с помощью метода мДСК.

На диаграммах представлены зависимости изменений T_g образцов в составе бинарных смесей на основе ЕРО-ИНД (рисунок 7, А), L100-55-ИНД (рисунок 7, Б) и ИПЭК (ЕРО-L100-55)-ИНД (рисунок 7, В). Согласно приведенным данным видно, что только в случае бинарных смесей, содержащих поликатион ЕРО, способный, как известно, к взаимодействию с анионным ИНД, наблюдается четко выраженный экстремум при соотношении (по массе) 30:70 (ЕРО-ИНД) и 40:60 (ИПЭК (ЕРО-L100-55)-ИНД). В случае термического исследования бинарных смесей с участием полианоинового L100-55 и ИНД с учетом отсутствия их физико-химического взаимодействия выбрать оптимальный состав не представилось возможным. Для корректности сравнительного анализа при выборе соотношения L100-55-ИНД руководствовались тем же составом, что был выявлен для ИПЭК (ЕРО-L100-55)-ИНД, – 40:60.

При выполнении термоэкструзии руководствовались, таким образом, составами бинарных смесей [ЕРО-ИНД, L100-55-ИНД, ИПЭК (ЕРО-L100-55)-ИНД], при которых они имели максимальное значение температур стеклования – $T_{сmax}$. Для ЕРО-ИНД оно составило 30/70, а для ИПЭК (ЕРО-L100-55)-ИНД и L100-55-ИНД – 40/60.

На рисунке 8 представлен внешний вид полученных термоэкструдированных гранул. Следует отметить, что, несмотря на близкие по содержанию количества включенного ИНД, гранулы отличаются не только интенсивностью окраски, но и степенью прозрачности. Так, прозрачными получились гранулы ЕРО-ИНД и ИПЭК (ЕРО-L100-55)-ИНД. Гранулы, на основе ФС ЕРО-L100-55-ИНД представляют собой непрозрачные системы, что, по всей видимости, обусловлено неполным растворением включенных в состав ФС компонентов в процессе термоэкструзии и последующего охлаждения. Буроватая окраска гранул L100-

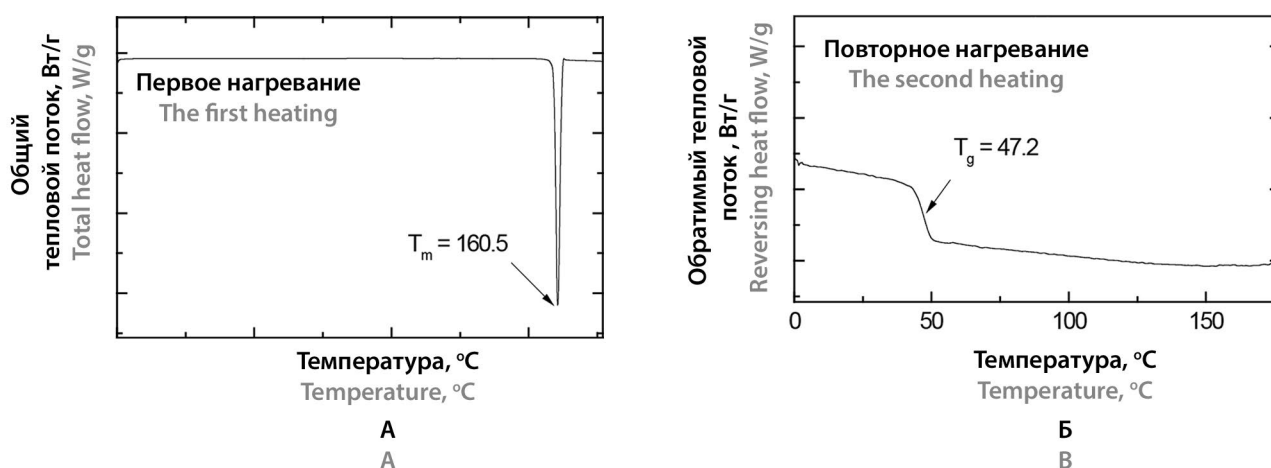


Рисунок 6. ДСК-термограммы образца индометацина при первом (А) и повторном нагревании (Б) (по оси ординат): А – общий тепловой поток, Вт/г; Б – обратимый тепловой поток, Вт/г; по оси абсцисс – температура, °C

Figure 6. DSC thermograms of indomethacin sample at first (A) and second (B) heating (ordinate):

A – total heat flow, W/g; B – reversing heat flow, W/g; abscissa – temperature, °C

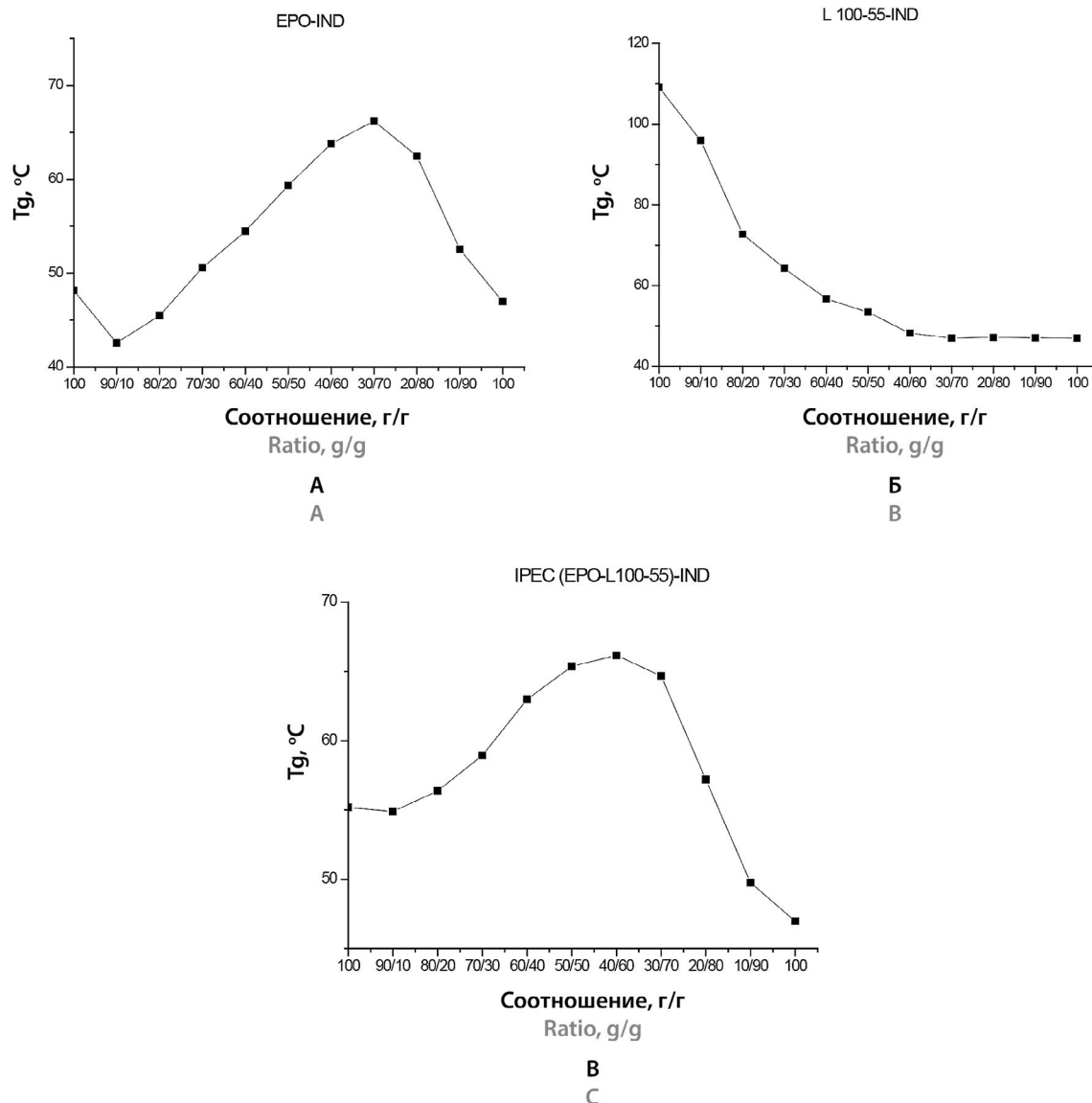


Рисунок 7. Зависимости изменений температур стеклования (T_g) образцов в зависимости от соотношения «ИНД – носитель» (по массе) в системах, в рамках моделирования условий термоэкструзии:

А – ЕРО-ИНД; **Б** – L100-55-ИНД; **В** – ИПЭК (ЕРО-L100-55)-ИНД (по оси ординат – T_g , °C; по оси абсцисс – соотношение «ИНД – носитель», г/г)

Figure 7. Dependences of changes in glass transition temperatures (T_g) of samples depending on the ratio of IND-carrier (by mass) in the systems under modelling conditions of HME:

A – EPO-IND; **B** – L100-55-IND; **C** – IPEC (EPO-L100-55)-IND (ordinate – T_g , °C; abscissa – ratio IND-carrier, g/g)

55-ИНД может быть обусловлена особенностью распределения ИНД в полианионном сополимере без их физико-химического взаимодействия, а также высокой вязкостью расплава L100-55 и вследствие этого трудностями экструдирования, что согласуется с данными литературы [29, 30].

Необходимо отметить, что метод мДСК хорошо зарекомендовал себя и как способ моделирования условий термоэкструзии, позволяющий оценить не только химическую однородность, но и совместимость компонентов бинарных систем [3].

В этой связи для предварительной оценки подобранных на основе анализа T_g составов «ИНД – носитель» было проведено сравнительное изучение аналогичных по соотношению композиций ФС в сравнении с термоэкструдированными.

На рисунке 9, А–Г, представлены термограммы образцов, полученные на термоэкструдере, в сравнении с аналогичными по составу образцами ФС, но полученными при моделировании условий термоэкструзии с помощью метода ДСК, а именно с использованием трех последовательных сегментов: нагрева

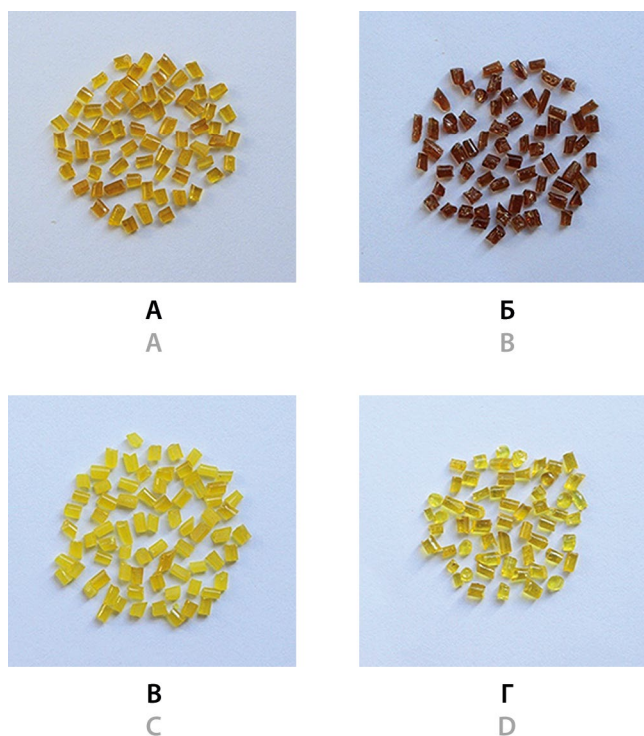


Рисунок 8. Внешний вид полученных термоэкструдированных гранул с индометацином:

А – ЕРО-ИНД; **Б** – L100-55-ИНД; **В** – ФС ЕРО-L100-55-ИНД; **Г** – ИПЭК (ЕРО-L100-55)-ИНД

Figure 8. Appearance of the obtained thermoextruded pellets with indomethacin

А – ЕРО-ИНД; **Б** – L100-55-ИНД; **С** – РМ ЕРО-L100-55-ИНД; **Д** – ИПЕС (ЕРО-L100-55)-ИНД

до температуры 170 °С, охлаждения до температуры 0 °С и нагрева до 180 °С в режиме модуляции по методике, изложенной выше.

Все анализируемые системы, за исключением экструдата L100-55-ИНД, как в процессе термоэкструзии, так и при моделировании аналогичных процессов методом ДСК имеют весьма близкие T_c , являющиеся результатом происходящих при нагревании процессов, а именно: стеклования ЕРО (при 52 °С), взаимодействия ЕРО с ИНД – перехода кристаллической формы ИНД в аморфную и стеклования продукта их взаимодействия при 64–66 °С. В этой связи использование метода мДСК с целью предварительного термического анализа бинарных смесей «ЛВ – носитель» может быть рекомендовано для выяснения вопросов их физико-химической совместимости в условиях, приближенных к процессам, что происходят в результате термоэкструзии. В случае сравнительного изучения систем на основе L100-55-ИНД очевидно, что в случае НМЕ-моделирования мы наблюдаем стеклование ФС несколько раньше, чем остальных образцов – при $48,2 \pm 1,1$ °С, что соответствует T_c аморфной формы ИНД. В результате же термоэкструзии T_c фиксируется при температуре $52,6 \pm 1,2$ °С,

что, очевидно, соответствует стеклованию ЕРО. При дальнейшем нагревании образца L100-55-ИНД происходит плавление ЛВ, наблюдаемое при температуре $157,3 \pm 1,1$ °С, что подтверждает, что ИНД находится в термоэкструдате в кристаллической, а не в аморфной форме.

Дополнительно к термическому анализу образцы были проанализированы и методом ИК-спектроскопии. Образцы термоэкструдатов, содержащие в своем составе ЕРО, а именно ЕРО-ИНД, ФС ЕРО-L100-55-ИНД и ИПЭК-ИНД (рисунок 10, А, В, Г), характеризуются смещением полосы ИНД с 1689 до 1678 см^{-1} , свидетельствующим о переходе исходной кристаллической формы ЛВ в аморфную в результате физико-химического взаимодействия ЕРО с ИНД, что также подтверждается результатами мДСК-анализа. Кроме того, у всех термоэкструдированных образцов, содержащих ЕРО, ИК-спектры характеризуются появлением полосы при 1570 см^{-1} , подтверждающей образование ионных связей вследствие взаимодействия ионизированных карбоксильных групп ИНД и L100-55 с диметиламиногруппами ЕРО вследствие образования ПЛК и ИПЭЛК соответственно. В то же время на ИК-спектрах образцов ФС ЕРО-ИНД и ФС ЕРО-L100-55-ИНД, полученных для последующего моделирования условий термоэкструзии с использованием ДСК, наблюдаются отличная от 1570 см^{-1} полоса при 1593 см^{-1} , характерная для спектра ИНД. Последнее является подтверждением того, что только моделирование условий реактивной термоэкструзии (РТЭ) может привести как к механохимическому взаимодействию молекул ИНД с макромолекулами ЕРО, в том числе и в составе ИПЭК, так и к межмакромолекулярному взаимодействию противоположно заряженных сополимеров в составе ФС. Последнее подтверждается весьма близкими значениями результирующих T_c образцов термоэкструдатов и сравниваемых с ними ФС, полученных при моделировании условий РТЭ.

В случае анализа экструдата L100-55-ИНД в сравнении с его физической смесью L100-55 + IND (рисунок 10, Б) на ИК-спектре ФС наблюдаются полосы при 1713 и 1689 см^{-1} , характерные для исходной, кристаллической γ -формы ИНД. Однако при сравнении ИК-спектра с мДСК-термограммой образца ФС становится очевидным, что процесс нагревания все же приводит к образованию аморфной формы ИНД, подтверждением чему является фиксируемая на термограмме T_c при $48,2 \pm 1,1$ °С (рисунок 9, Б). Для экструдата, несмотря на небольшое смещение полосы ИНД с 1689 до 1692 см^{-1} , тем не менее также подтверждается его присутствие в γ -форме, что согласуется с данными мДСК-анализа по проявлению характерного пика плавления ЛВ, наблюдаемого при температуре $157,3 \pm 1,1$ °С.

С целью изучения процессов термической стабильности изучаемых сополимеров и включенного ИНД в составе полученных термоэкструдатов нами был также использован метод ТГА. Результаты сравнительного анализа представлены на рисунке 11, А, Б. На ТГА-термограмме ЕРО-ИНД первая потеря мас-

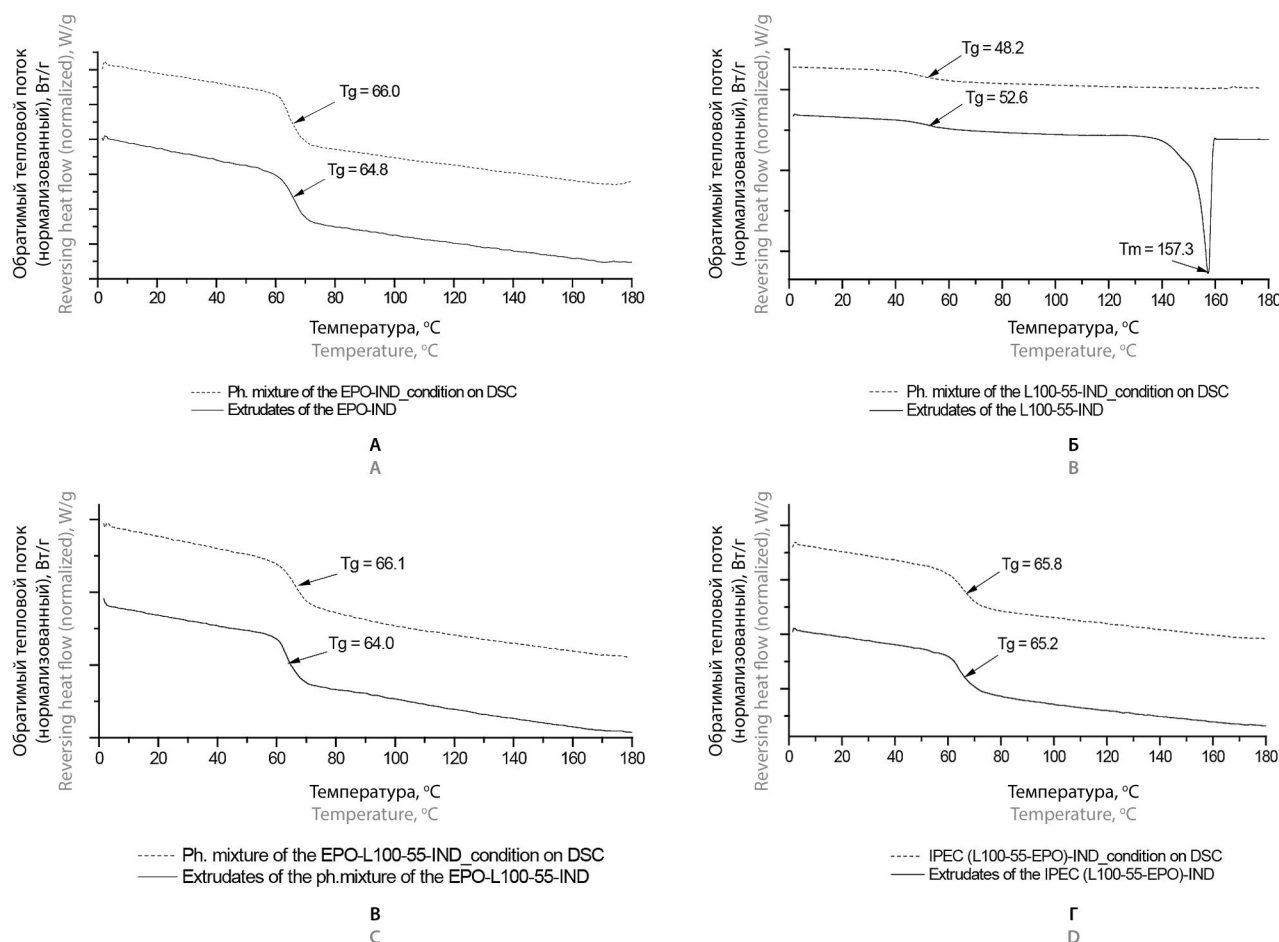


Рисунок 9. мДСК-термограммы экструдатов и образцов после моделирования условий термоэкструзии:

А – ФС ЕРО+ИНД и экструдата ЕРО-ИНД; **Б** – ФС L 100-55 + ИНД и экструдата L100-55-ИНД; **В** – ФС ЕРО + L100-55 + ИНД и ФС ИПЭК (ЕРО-L100-55) + ИНД; **Г** – экструдатов ИПЭК (ЕРО-L100-55)-ИНД и ФС ЕРО + L100-55 + ИНД (по оси ординат – обратимый тепловой поток, Вт/г; по оси абсцисс – температура, °С)

Figure 9. mDSC-thermograms of extrudates and samples after simulation of thermoextrusion conditions:

A – PM EPO + IND and EPO-IND extrudate; **B** – PM L100-55 + IND and L100-55-IND extrudate; **C** – PM EPO + L100-55 + IND and PM IPEC (EPO-L100-55) + IND; **D** – IPEC (EPO-L100-55)-IND and PM EPO + L100-55 + IND (ordinate – reversing heat flow, W/g; abscissa – temperature, °C)

сы происходит при 258–333 °С (74 %). При сравнении с индивидуальными компонентами потеря в массе образцов происходит у ЕРО при 264–310 °С (27 %), а у ИНД – при 278–318 °С (96 %), то есть включение в термоэкструдат ИНД практически не влияет на температурный диапазон, связанный с образованием шестичленных циклических ангидридов, но потенцирует уменьшение массы с 27 до 74 %. Вторая потеря массы наблюдается при 416–444 °С (22 %), что также близко к значениям деструкции для ЕРО – 402–454 °С, но отличается процентом снижения в массе (69 %). На ТГА-термограмме экструдата ИНД-L100-55 первая потеря массы происходит при 263–314 (68 %), что по сравнению с L100-55 (177–206 °С при потере в массе 6 %) свидетельствует об увеличении термической стабильности сополиме-

ра в присутствии ИНД и сдвигает начало его термической деструкции на 86 °С. Второе снижение массы экструдата ИНД-L100-55 наблюдается при 373–416 °С (22 %), что близко к значениям для индивидуального L100-55 (365–421 °С при потере в массе 88 %).

В случае экструдатов на основе ФС с ИНД первое снижение в массе для ФС наблюдается при 253–333 °С (70 %), а второе – при 416–446 °С (26 %), что практически совпадает с результатами для экструдата на основе ЕРО-ИНД (258–333 °С при потере в массе 74 % и 416–444 °С при потере в массе 22 %). ТГА экструдатов на основе ИПЭК ЕРО-L100-55)-ИНД показал сопоставимые с ФС, аналогичной по составу, результаты, а именно: первое снижение в массе для ИПЭК наблюдается при 248–328 °С (70 %), а второе – при 392–423 °С (24 %). Получается, что механохимическое

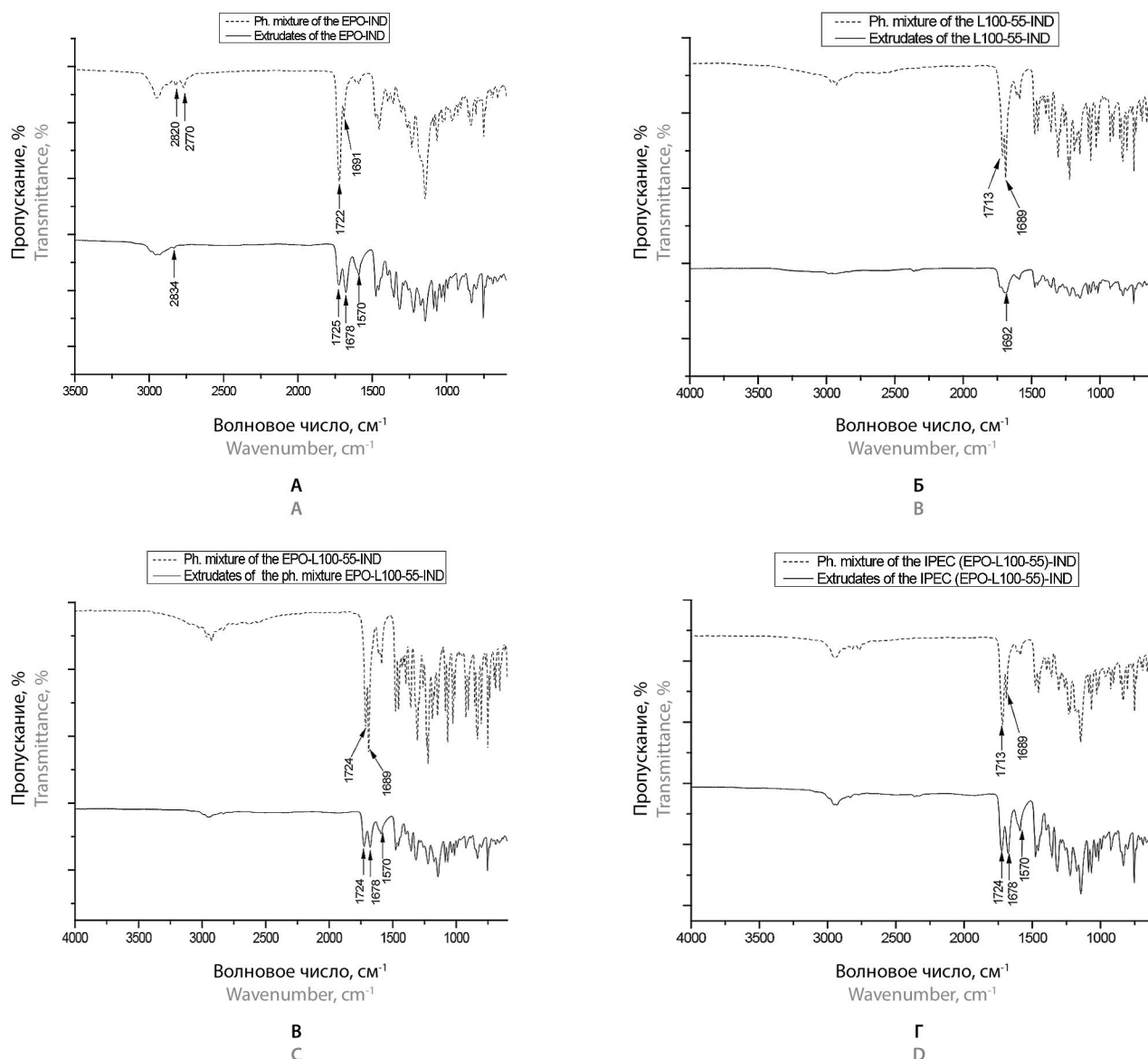


Рисунок 10. ИК-спектры экструдатов и образцов после моделирования условий термоэкструзии:

А – ФС ЕРО + ИНД и экструдата ЕРО-ИНД; **Б** – ФС L 100-55 + ИНД и экструдата L100-55-ИНД; **В** – ФС ЕРО + L100-55 + ИНД и ФС ИПЭК (ЕРО-L100-55) + ИНД; **Г** – экструдатов ИПЭК (ЕРО-L100-55)-ИНД и ФС ЕРО + L100-55 + ИНД (по оси ординат – пропускание, %; по оси абсцисс – волновое число, cm^{-1})

Figure 10. IR spectra of extrudates and samples after simulation of thermoextrusion conditions:

A – PM EPO + IND and EPO-IND extrudate; **B** – PM L 100-55 + IND and L100-55-IND extrudate; **C** – PM EPO + L100-55 + IND and PM IPEC (EPO-L100-55) + IND; **D** – IPEC (EPO-L100-55)-IND and PM EPO + L100-55 + IND extrudates (ordinate – transmission, %; abscissa – wavenumber, cm^{-1})

взаимодействие между ЕРО и ИНД выполняет ключевую роль в структуре образующегося экструдата как в случае ФС, так и в случае поликомплекса.

С целью выяснения вопроса о стабильности аморфной формы ИНД и возможного перехода в γ -форму или другие полиморфные модификации в составе термоэкструдатов нами был использован метод БИК-спектроскопии, позволяющий, как известно, оценить эти превращения лучше, чем ИК-спектроскопия

в среднем диапазоне [41–42]. На рисунке 12 представлен БИК-спектр экструдатов на основе ИПЭК ЕРО-L100-55)-ИНД в сравнении с γ -формой ИНД после хранения в течение одного года.

Согласно данным литературы, основные различия между кристаллической и аморфной формами ИНД наблюдаются в интервале длин волн от 1650 до 1900 нм [43–44]. В этом диапазоне наблюдаются полосы при 1860 нм, обусловленные колебаниями карбоксильной группы, и при 1696 нм, характерные для

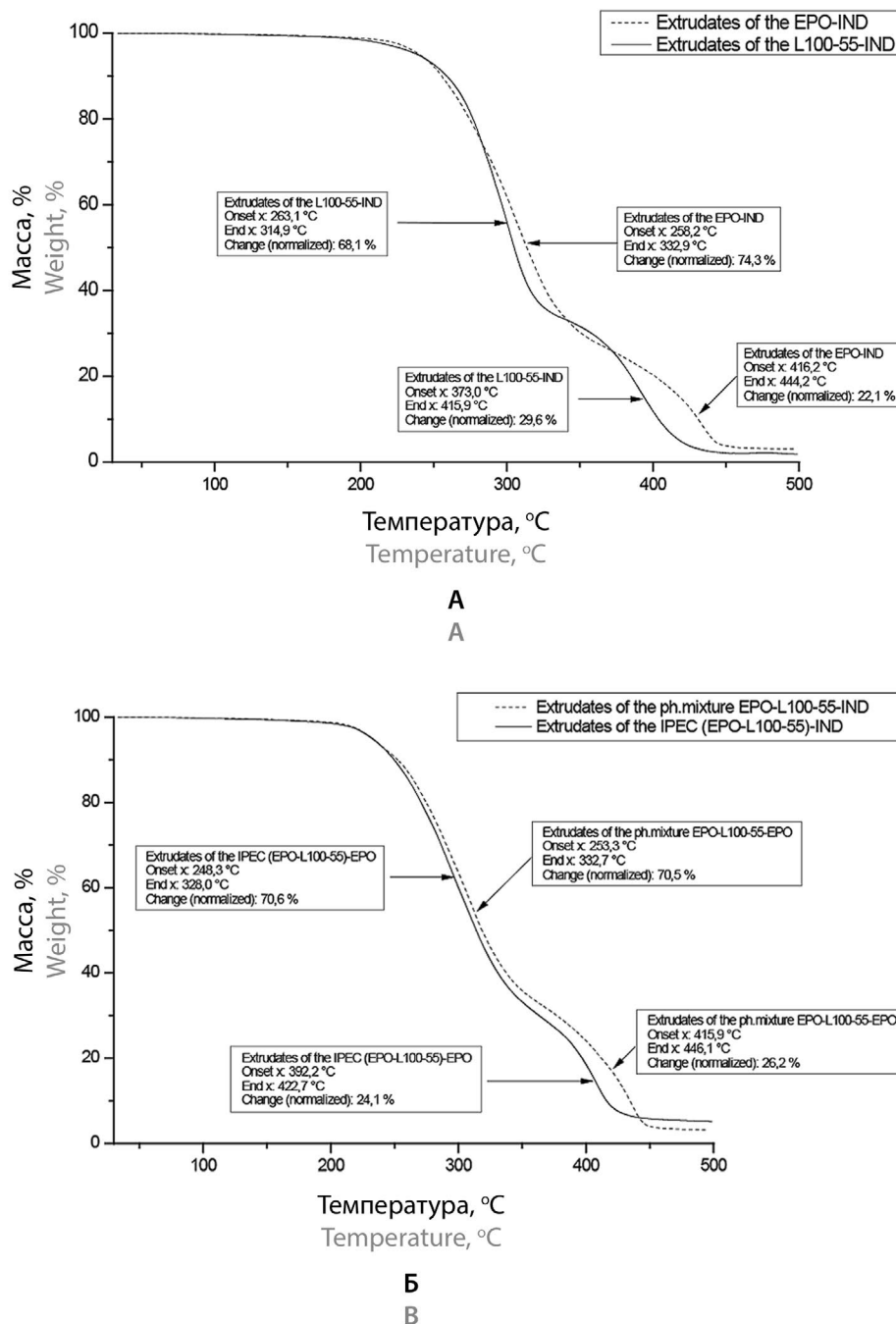


Рисунок 11. ТГА-термограммы:

А – экструдатов ЕРО-ИНД и L100-55-ИНД; **Б** – экструдатов ФС (ЕРО-L100-55)-ИНД и ИПЭК ЕРО-L100-55-ИНД (по оси ординат – масса, %; по оси абсцисс – температура, °C)

Figure 11. TGA thermograms:

A – EPO-IND and L100-55-IND extrudates; **B** – PM (EPO-L100-55)-IND and EPO-L100-55-IND IPEC extrudates (ordinate – weight, %; abscissa – temperature, °C)

БИК-спектра γ -формы ИНД. В то же время полоса при 1666 нм подтверждает наличие аморфной формы. Следует отметить, что интенсивность всех присутствующих пиков в значительной степени снижена в образце поликомплексного экструдата. Таким образом, БИК-спектроскопия подтвердила наличие в

структуре экструдата на основе ИПЭК ЕРО-L100-55)-ИНД как аморфной, так и кристаллической формы γ -формы ИНД, что, по всей видимости, связано с частичным переходом метастабильной аморфной формы в кристаллическую с течением времени и согласуется с имеющимися в литературе данными [34].

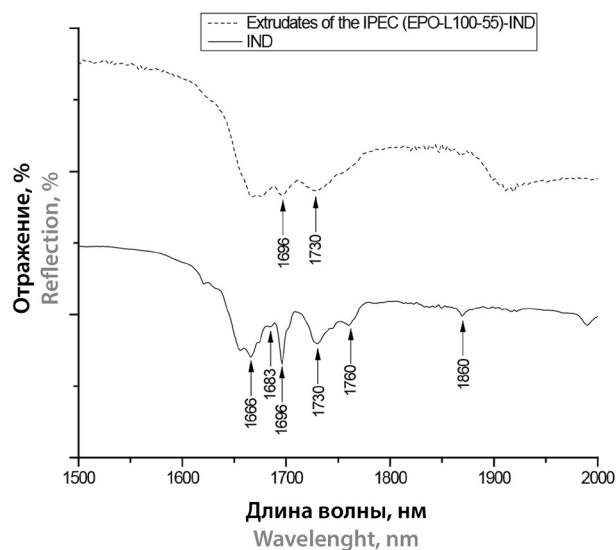


Рисунок 12. БИК-спектры ИНД и экструдата ИПЭК (ЕРО-L100-55)-ИНД (по оси ординат – отражение, %; по оси абсцисс – длина волны, нм)

Figure 12. NIR spectra of IND and IPEC extrudate (EPO-L100-55)-IND (ordinate – reflection, %; abscissa – wavelength, nm)

Следующим этапом исследований было изучение процессов высвобождения ИНД из полученных экструдатов в среды с постепенно увеличивающимися значениями pH (от 1,2 до 7,4). Сравнительное изучение процессов выхода ИНД из поликомплекс-

ных матриц на основе комплементарных пар сополимеров Eudragit®, проведенное нами ранее, показало, что профили высвобождения ЛВ из систем, близких по структуре к изучаемым, имеют схожий характер, независимо от использования буферных или биорелеватных сред [25]. В этой связи исследования по высвобождению ИНД проводили только в буферных растворах, то есть в условиях, моделирующих продвижение по ЖКТ.

На рисунке 13 представлены профили высвобождения ИНД из экструдатов на основе индивидуальных полимеров ЕРО и L100-55.

Высвобождение ИНД из экструдатов ЕРО-ИНД при pH 1,2 происходит очень быстро. Выход ЛВ достигает 100 % в течение получаса. По всей видимости, это связано с улучшением растворимости ИНД (нерастворимого в кислых средах) в присутствии поликатиона (ЕРО растворим при pH < 5,0). Кроме того, дополнительной причиной ускорения высвобождения ИНД может быть образование полиэлектролит-лекарственного комплекса (ПЛК) вследствие солеобразования между поликатионом (ЕРО) и анионом (ИНД).

Характер высвобождения ИНД из экструдатов с L100-55-ИНД представляет собой отсроченно-замедленный профиль. Контроль скорости выхода ИНД и в данном случае определяется свойствами формообразующего сополимера. Ввиду известной pH-зависимой растворимости L100-55 при достижении pH > 5,5, согласно полученному профилю, выход ИНД начинается со сменой кислой среды с pH = 1,2 (имитирующей

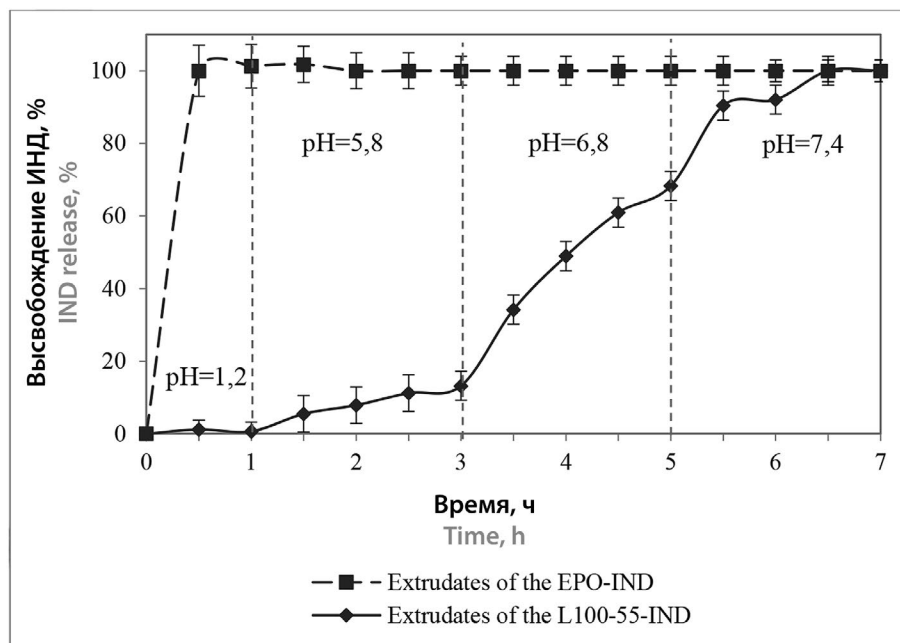


Рисунок 13. Профили высвобождения индометацина из термоэкструдированных гранул на основе ЕРО-ИНД и L100-55-ИНД (по оси ординат – высвобождение ИНД, %; по оси абсцисс – время, ч)

Figure 13. Release profiles of indomethacin from EPO-IND and L100-55-IND based thermo-extruded pellets (ordinate – IND release, %; abscissa – time, h)

среду голодного желудка) на среду слабокислую с $\text{pH} = 5,8$ (имитирующую среду сытого желудка и перехода в верхние отделы тонкой кишки). С повышением pH происходит набухание и растворение полианионного сополимера вследствие его ионизации и гидратации, что и приводит к постепенному увеличению скорости высвобождения ИНД по мере увеличения значений pH каждой из последующих сред ($\text{pH} 6,8-7,4$), соответствующих диапазону pH в просвете слепой и правой половины толстой кишки ($\text{pH} 6-7,5$), и завершается в терминальном отделе подвздошной кишки и в проксимальных отделах толстой кишки ($\text{pH} 7-7,5$) [45]. Таким образом, профиль высвобождения кислотоустойчивого и энтеросолюбивого сополимера L100-55 позволяет создавать экструдаты, обеспечивающие выход ИНД по классическому отсроченному механизму транспорта, то есть только при достижении оптимальной зоны его всасывания.

На рисунке 14 представлены профили высвобождения ИНД из поликомплексных экструдатов ИПЭК (ЕРО-L100-55)-ИНД в сравнении с ФС ЕРО-L100-55-ИНД, аналогичной по составу.

Высвобождение ИНД из экструдатов на основе ФС ЕРО-L100-55-ИНД, как и случае экструдатов ЕРО-ИНД, начинается при $\text{pH} 1,2$, но обеспечивает лишь незначительный выход ЛВ (порядка 30 %). Благодаря содержанию в составе ФС кислотоустойчивого L100-55 стремительный выход ИНД сдвигается из кислой среды ($\text{pH} = 1,2$) в слабокислую ($\text{pH} = 5,8$), обеспечивая 100 % выход ИНД к 2,5 ч эксперимента. Иначе

говоря, образование ПЛК ЕРО-ИНД не только в результате термоэкструзии, но и в процессе высвобождения (в результате возникающих ионных обменов между ионизированными молекулами ИНД и звеньями макромолекул ЕРО) превалирует над возможным образованием интерполиэлектrolитных контактов между цепочками комплементарных макромолекул ЕРО-L100-55, что отмечалось нами в ранее опубликованных исследованиях [14].

Выход ИНД из поликомплексных экструдатов (ЕРО-L100-55)-ИНД характеризуется импульсным профилем высвобождения в соответствии с ранее выявленным механизмом, свойственным системам на основе ИПЭЛК, содержащих ИНД, и характеризующимся последовательным, ступенчато нарастающим выходом ЛВ (в данном случае около 70 % ИНД к 7 ч эксперимента). Такой, на первый взгляд, необычный характер высвобождения, впервые описанный для осмотически активных систем типа OROS®, оказался возможным благодаря последовательно и параллельно протекающим процессам. Замедленный выход с поверхностных слоев экструдированных гранул поначалу связанных в ИПЭЛК молекул ИНД в кислой среде затруднен наличием нерастворимых и гидрофобных участков кислотоустойчивого сополимера L100-55 в составе ИПЭК. Постепенное набухание при переходе в слабокислую среду вследствие прогрессирующей ионизации звеньев полианиона L100-55 приводит к усилению проницаемости структурных фрагментов ИПЭК, в результате чего доступными для

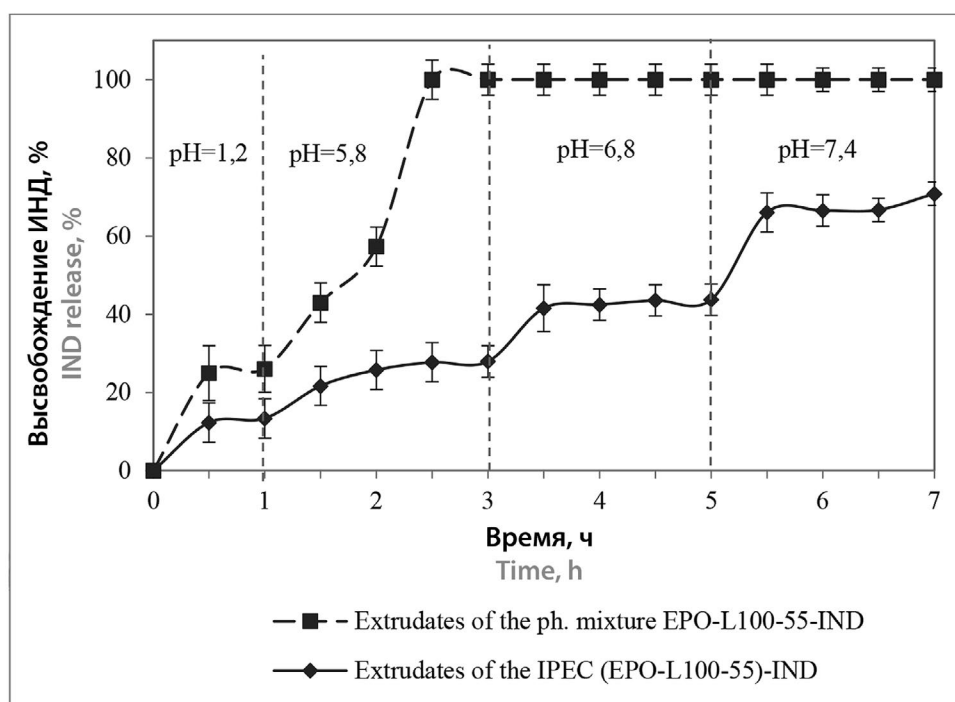


Рисунок 14. Профили высвобождения индометацина из термоэкструдированных гранул на основе ФС ЕРО-L100-55-ИНД и ИПЭК (ЕРО-L100-55)-ИНД (по оси ординат – высвобождение ИНД, %; по оси абсцисс – время, ч)

Figure 14. Release profiles of indomethacin from thermally extruded pellets based on PM EPO-L100-55-IND and IPEC (EPO-L100-55)-IND (ordinate – IND release, %; abscissa – time, h)

высвобождения оказываются и глубокорасположенные участки ИПЭЛК. Однако в силу снижения плотности заряда терполимера ЕРО (вследствие его растворимости до $\text{pH} < 5,0$) на участках ИПЭК происходит контактирование их структурных фрагментов, сопровождающееся уменьшением размеров пор, вновь затрудняющим процессы диффузии ИНД из диссоциирующих ИПЭЛК. При смене pH среды до 6,8 происходит еще большее увеличение плотности заряда на цепочках L100-55, но гидрофобность фрагментов ИПЭК благодаря наличию полностью неоиницированных цепочек ЕРО, свободных от интерполиэлектrolитных связей, приводит к ожидаемому снижению набухающей способности поликомплексных фрагментов. Последнее приводит вновь к тому, что нарастающая с увеличением значения pH растворимость ИНД ограничивается набухаемостью ЕРО-содержащих фрагментов в структуре ИПЭК и приводит к снижению диффузии молекул ЛВ и очередному выходу на постоянный, лимитирующий уровень его концентрации. В результате очередная и заключительная смена среды до значения $\text{pH} = 7,4$ приводит к аналогичному предыдущим стадиям импульсному высвобождению следующей порции ИНД благодаря диффузии молекул ЛВ из все более глубоко-расположенных фрагментов термоэкструдированных гранул.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования методом реактивной термоэкструзии было получено 4 типа гранул с индометацином на основе сополимеров Eudragit® марок ЕРО и L100-55, ИПЭК с их участием и физической смеси, аналогичной ему по составу. Подбор и отработка условий термоэкструзии были проведены с использованием методов реометрии, высокотемпературной микроскопии и модулированной ДСК, позволившей смоделировать и воспроизвести условия термоэкструзии. Полученные гранулы были охарактеризованы с использованием методов термического (ДСК и ТГА) и спектрального (ИК и БИК) анализа. На основании изучения высвобождения индометацина из гранул в моделирующих продвижение по ЖКТ условиях гранулы на основе ЕРО и ФС ЕРО/L100-55 обеспечивают быстрый выход индометацина в кислой (имитирующей среду голодного желудка) и слабокислой (среда, имитирующая сытый желудок и верхние отделы тонкой кишки) средах соответственно, что может быть актуальным в рамках создания систем с немедленным высвобождением труднорастворимых ЛВ. В то же время гранулы с участием L100-55 показали наилучшие свойства по возможности использования их в системах доставки в просвет слепой кишки и правой половины толстой кишки ($\text{pH} 6-7,5$). Поликомплексные гранулы (на основе ИПЭК ЕРО/L100-55) позволяют получать пролонгированную систему с импульсным характером высвобождения, но с пре-

имущественным выходом индометацина в просвет терминального отдела подвздошной кишки и проксимальных отделов толстой кишки ($\text{pH} 7-7,5$). Дальнейшее исследование полученных гранул с целью применения их в системах доставки индометацина является перспективным направлением.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. El-Egakey M. A., Soliva M., Speiser P. Hot extruded dosage forms. Technology and dissolution kinetics of polymeric matrices. *Pharmaceutica Acta Helveticae*. 1971;46(1):31–52.
2. Patil H., Tiwari R. V., Repka M. A. Hot-Melt Extrusion: from Theory to Application in Pharmaceutical Formulation. *AAPS PharmSciTech*. 2016;17(1):20–42. DOI: 10.1208/s12249-015-0360-7.
3. Repka M. A., Bandari S., Kallakunta V. R., Vo A. Q., McFall H., Pimparade M. B., Bhagurkara A. M. Melt extrusion with poorly soluble drugs – An integrated review. *International Journal of Pharmaceutics*. 2018;535(1–2):68–85. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.10.056.
4. Mendonsa N., Almutairy B., Kallakunta V. R., Sarabu S., Thipsay P., Bandari S., Repka M. A. Manufacturing strategies to develop amorphous solid dispersions: An overview. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020;55:101459. DOI: 10.1016/j.jddst.2019.101459.
5. Parikh T., Gupta S., Meena A., Serajuddin A. T. Investigation of thermal and viscoelastic properties of polymers relevant to hot melt extrusion – III: Polymethacrylates and polymethacrylic acid-based polymers. *Journal of Excipients and Food Chemicals*. 2014;5:56–64.
6. Md Badruddoza A. Z., Moseson D. E., Lee H-G., Esteghamatian A., Thipsay P. Role of rheology in formulation and process design of hot melt extruded amorphous solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*. 2024;664:124651. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2024.124651.
7. Moustafine R. I., Bukhovets A. V., Sitenkov A. Y., Kemenova V. A., Rombaut P. Van den Mooter G. Eudragit E PO as a complementary material for designing oral drug delivery systems with controlled release properties: Comparative evaluation of new interpolyelectrolyte complexes with countercharged Eudragit L100 copolymers. *Molecular Pharmaceutics*. 2013;10(7):2630–2641. DOI: 10.1021/mp4000635.
8. Mustafin R. I. Interpolymer combinations of chemically complimentary grades of Eudragit® copolymers: new direction in design of peroral solid dosage forms of drug delivery systems with controlled release (review). *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2011;45(5):28–39. (In Russ.)
9. Gallardo D. Manufacturing of matrix tablets by combining countercharged poly(meth)acrylate polymers to provide sustained release of highly soluble drugs. [Dissertation.] 2008. Available at: https://docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DerivateServlet/Derivate-11199/Dissertation%20Diego%20Gallardo%2012_03.pdf. Accessed: 23.11.2024.
10. Xanthos M., Dagli S. S. Compatibilization of polymer blends by reactive processing. *Polymer Engineering and Science*. 1991;31(13):929–935. DOI: 10.1002/pen.760311302.
11. Maniruzzaman M., Morgan D. J., Mendham A. P., Pang J., Snowden M. J., Douroumis D. Drug–polymer intermolecular interactions in hot-melt extruded solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*. 2013;443(1–2):199–208. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.11.048.

12. Ming L., Zhefei G., Yongcheng L., Huishi P., Ling L., Xu L., Xin P., Chuanbin W. Application of Hot Melt Extrusion for poorly water-soluble drugs: Limitations, Advances and Future Prospects. *Current Pharmaceutical Design*. 2014;20(3):369–387.
13. Liu X., Zhou L., Zhang F. Reactive melt extrusion to improve the dissolution performance and physical stability of naproxen amorphous solid dispersions. *Molecular Pharmaceutics*. 2017;14(3):658–673. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.6b00960.
14. Kindermann C., Matthée K., Strohmeyer J., Sievert F., Breitreutz J. Tailor-made release triggering from hot-melt extruded complexes of basic polyelectrolyte and poorly water-soluble drugs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2011;79(2):372–381. DOI: 10.1016/j.ejpb.2011.05.001.
15. Moustafine R.I., Sitenkov A.Y., Bukhovets A.V., Nasibulin S.F., Appeltans B., Kabanova T.V., Khutoryanskiy V.V., Van den Mooter G. Indomethacin-containing interpolyelectrolyte complexes based on Eudragit® EPO/S 100 copolymers as a novel drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017;524(1–2):121–133. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.03.053.
16. Liu H., Zhang X., Suwardie H., Wang P., Gogos C.G. Miscibility Studies of Indomethacin and Eudragit® EPO by Thermal, Rheological and Spectroscopic Analysis. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012;101(6):2204–2212. DOI: 10.1002/jps.23075.
17. Liu H., Wang P., Zhang X., Shen F., Gogos C.G. Effects of extrusion process parameters on the dissolution behavior of indomethacin in Eudragit® EPO solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*. 2010;383(1–2):161–169. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2009.09.003.
18. Andrews G.P., Jones D.S., Diak O.A., McCoy C.P., Watts A.B., McGinity J.W. The manufacture and characterisation of hot-melt extruded enteric tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2008;69(1):264–273. DOI: 10.1016/j.ejpb.2007.11.001.
19. Sarode A.L., Sandhu H., Shan N., Malick W., Zia H. Hot melt extrusion (HME) for amorphous solid dispersions: Predictive tools for processing and impact of drug-polymer interactions on supersaturation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013;48(3):371–384. DOI: 10.1016/j.ejps.2012.12.012.
20. Sarode A.L., Sandhu H., Shan N., Malick W., Zia H. Hot melt extrusion for amorphous solid dispersions: temperature and moisture activated drug-polymer interactions for enhanced stability. *Molecular Pharmaceutics*. 2013;10(10):3665–3675. DOI: 10.1021/mp400165b.
21. Maniruzzaman M., Pang J., Morgan D.J., Douroumis D. Molecular modeling as a predictive tool for the development of solid dispersions. *Molecular Pharmaceutics*. 2015;12(4):1040–1049. DOI: 10.1021/mp500510m.
22. Hörmann T.R., Jäger N., Funke A., Mürb R.-K., Khinast J.G., Paudel A. Formulation performance and processability window for manufacturing a dual-polymer amorphous solid dispersion via hot-melt extrusion and strand pelletization. *International Journal of Pharmaceutics*. 2018;553(1–2):408–421. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.10.035.
23. Bhatkande A., Narala S., Wang H., Narala N., Karnik I., Vemula S.K., Repka M.A. Extrusion-based three-dimensional printing of metronidazole immediate release tablets: Impact of processing parameters and in vitro evaluation. *Journal of Pharmaceutical Innovation*. 2024;19:72. DOI: 10.1007/s12247-024-09878-y.
24. Van Duong T., Reekmans G., Venkatesham A., Van Aerschot A., Adriaenssens P., Van Humbeeck J., Van den Mooter G. Spectroscopic Investigation of the Formation and Disruption of Hydrogen Bonds in Pharmaceutical Semicrystalline Dispersions. *Molecular Pharmaceutics*. 2017;14(5):1726–1741. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.6b01172.
25. Moustafine R.I., Bobyleva V.L., Bukhovets A.V., Garipova V.R., Kabanova T.V., Kemenova V.A., Van den Mooter G. Structural transformations during swelling of polycomplex matrices based on countercharged (meth)acrylate copolymers (Eudragit® EPO/Eudragit® L100-55). *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2011;100:874–885. DOI: 10.1002/jps.22320.
26. Bukhovets A.V., Fotaki N., Khutoryanskiy V.V., Moustafine R.I. Interpolymer complexes of Eudragit® copolymers as novel carriers for colon-specific drug delivery. *Polymers*. 2020;12(7):1459. DOI: 10.3390/polym12071459.
27. Gallardo D., Skalsky B., Kleinebudde P. Controlled release solid dosage forms using combinations of (meth)acrylate copolymers. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2008;13(5):413–423. DOI: 10.1080/10837450802202098.
28. Sester C., Ofridam F., Lebaz N., Gagnière E., Mangin D., Elaisari A. pH-Sensitive methacrylic acid–methyl methacrylate copolymer Eudragit L100 and dimethylaminoethyl methacrylate, butyl methacrylate, and methyl methacrylate tri-copolymer Eudragit E100. *Polymers for Advanced Technology*. 2020;31:440–450. DOI: 10.1002/pat.4780.
29. Liu X., Ma X., Kun E., Guo X., Yu Z., Zhang F. Influence of lidocaine forms (salt vs. freebase) on properties of drug–Eudragit® L100-55 extrudates prepared by reactive melt extrusion. *International Journal of Pharmaceutics*. 2018;547(1–2):291–302. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.06.009.
30. Sauer D., Zheng W., Coots L.B., McGinity J.W. Influence of processing parameters and formulation factors on the drug release from tablets powder-coated with Eudragit® L100-55. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2007;67(2):464–475. DOI: 10.1016/j.ejpb.2007.02.021.
31. Avgerinos T., Kantiranis N., Panagopoulou A., Malamataris S., Kachrimanis K., Nikolakakis I. Mechanical properties and drug release of venlafaxine HCl solid mini matrices prepared by hot-melt extrusion and hot or ambient compression. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2018;44(2):338–348. DOI: 10.1080/03639045.2017.1391839.
32. Lu J., Obara S., Liu F., Fu W., Zhang W., Kikuchi S. Melt Extrusion for a High Melting Point Compound with Improved Solubility and Sustained Release. *AAPS PharmSciTech*. 2018;19(1):358–370. DOI: 10.1208/s12249-017-0846-6.
33. Darji M.A., Lalgé R.M., Marathe S.P., Mulay T.D., Fatima T., Alshammari A., Lee H.K., Repka M.A., Murthy S.N. Excipient Stability in Oral Solid Dosage Forms: A Review. *AAPS PharmSciTech*. 2018;19(1):12–26. DOI: 10.1208/s12249-017-0864-4.
34. Aho J., Edinger M., Botker J., Baldursdottir S., Rantanen J. Oscillatory Shear Rheology in Examining the Drug-Polymer Interactions Relevant in Hot Melt Extrusion. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016;105(1):160–167. DOI: 10.1016/j.xphs.2015.11.029.

35. Van Duong T., Lüdeker D., Van Bockstal P.-J., De Beer T., Van Humbeeck J., Van den Mooter G. Polymorphism of Indomethacin in Semicrystalline Dispersions: Formation, Transformation, and Segregation. *Molecular Pharmaceutics*. 2018;15(3):1037–1051. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00930.
36. Priemel P.A., Laitinen R., Grohgan H., Rades T., Strachan C.J. *In situ* amorphisation of indomethacin with Eudragit® E during dissolution. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2013;85(3):1259–1265. DOI: 10.1016/j.ejpb.2013.09.010.
37. Lubach J.W., Hau J. Solid-State NMR Investigation of Drug-Excipient Interactions and Phase Behavior in Indomethacin-Eudragit E Amorphous Solid Dispersions. *Pharmaceutical Research*. 2018;35(3):65. DOI: 10.1007/s11095-018-2364-y.
38. Priemel P.A., Laitinen R., Barthold S., Grohgan H., Leh-to V.-P., Rades T., Strachan C.J. Inhibition of surface crystallisation of amorphous indomethacin particles in physical drug-polymer mixtures. *International Journal of Pharmaceutics*. 2013;456(2):301–306. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2013.08.046.
39. Chokshi R.J., Sandhu H.K., Iyer R.M., Shan N.H., Mallick A.W., Zia H. Characterization of physico-mechanical properties of indomethacin and polymers to assess their suitability for hot-melt extrusion process as a means to manufacture solid dispersion/solution. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2005;94(11):2463–2474. DOI: 10.1002/jps.20385.
40. Chokshi R.J., Shan N.H., Sandhu H.K., Mallick A.W., Zia H. Characterization of low glass transition temperature indomethacin formulations: Impact of polymer-type and its concentration. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2008;97(6):2286–2298.
41. Tanabe S., Higashi K., Umino M., Limwikrant W., Yamamoto K., Moribe K. Yellow coloration phenomena of incorporated indomethacin into folded sheet mesoporous materials. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012;429(1–2):38–45. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.03.011.
42. Heinz A., Savolainen M., Rades T., Strachan C.J. Quantifying ternary mixtures of different solid-state forms of indomethacin by Raman and near-infrared spectroscopy. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2007;32(3):182–192. DOI: 10.1016/j.ejps.2007.07.003.
43. Kao J.Y., McGoverin C.M., Graeser K.A., Rades T., Gordon K.C. Measurement of amorphous indomethacin stability with NIR and Raman spectroscopy. *Vibrational Spectroscopy*. 2012;58:19–26. DOI: 10.1016/j.vibspec.2011.09.009.
44. Nielsen L.H., Keller S.S., Gordon K.C., Boisen A., Rades T., Müllertz A. Spatial confinement can lead to increased stability of amorphous indomethacin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2012;81(2):418–425. DOI: 10.1016/j.ejpb.2012.03.017.
45. Lomakina E.Y., Teberdieva M.V., Buzunova Y.M., Belousova E.A. Treatment of mild and moderate forms of ulcerative colitis: the possibilities of mesalazine. *Medical Council*. 2024;(15):182–189. (In Russ.) DOI: 10.21518/ms2024-446.