



## Биофармацевтическая оценка систем контролируемой пероральной доставки индометацина на основе полимер-лекарственного и интерполиэлектrolит-лекарственного комплексов

А. Ю. Ситенков<sup>1</sup>, А. В. Ситенкова (Буховец)<sup>1</sup>, Ш. Ф. Насибуллин<sup>1</sup>,  
И. И. Сёмина<sup>2</sup>, Р. И. Мустафин<sup>1,2</sup>✉

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Центральная научно-исследовательская лаборатория. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России). 420012, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Льва Толстого, д. 6/30

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

**ORCID:** А. Ю. Ситенков – <https://orcid.org/0000-0002-0192-4585>;  
А. В. Ситенкова (Буховец) – <https://orcid.org/0000-0001-8179-4516>;  
Ш. Ф. Насибуллин – <https://orcid.org/0000-0002-7255-8041>;  
И. И. Сёмина – <https://orcid.org/0000-0003-3515-0845>;  
Р. И. Мустафин – <https://orcid.org/0000-0002-0916-2853>.

**Статья поступила:** 26.08.2025

**Статья принята в печать:** 11.12.2025

**Статья опубликована:** 12.12.2025

### Резюме

**Введение.** Интерполиэлектrolитные комплексы (ИПЭК) – перспективные носители для систем с контролируемым высвобождением активных фармацевтических ингредиентов (АФИ). Введение АФИ ионного характера в системы доставки может приводить к образованию связей с полиэлектrolитами, что оказывает влияние на высвобождение лекарственного вещества из лекарственной формы. Ранее были получены полимер-лекарственный комплекс на основе Eudragit® EPO с индометацином, а также интерполиэлектrolит-лекарственный комплекс, образованный сополимерами Eudragit® EPO, Eudragit® S100 и индометацином. Проведена оценка физико-химических свойств оптимальных образцов и показана перспективность их использования в системах контролируемой доставки индометацина.

**Цель.** Сравнительная биофармацевтическая оценка полимер-лекарственного и интерполиэлектrolит-лекарственного комплексов как систем пероральной направленной доставки индометацина.

**Материалы и методы.** Полимер-лекарственный комплекс на основе Eudragit® EPO и индометацина (ПЛК EPO/ИНД) и интерполиэлектrolит-лекарственный комплекс на основе Eudragit® EPO, Eudragit® S100 и индометацина (ИПЭЛК EPO/S100/ИНД) получены при молярном соотношении компонентов 3:1 и 4,5:1:1 соответственно. Оценка высвобождения индометацина из порошков и таблеток ПЛК и ИПЭЛК проводили методом II («Лопастная мешалка») с использованием тестера растворения DT 828 (ERWEKA GmbH, Германия). Концентрацию индометацина определяли УФ-спектрофотометрически на спектрофотометре Lambda 25 (PerkinElmer, США) при длине волны 270 нм. Математическое моделирование высвобождения индометацина осуществляли с использованием программы Microsoft Excel Office. Фармакокинетические исследования проводили на кроликах породы советская шиншилла. Исследуемые образцы вводили перорально, через определенные интервалы времени отбирали пробы крови из ушной вены. Концентрацию индометацина в плазме крови определяли методом ВЭЖХ на хроматографе LC-20 Prominence (Shimadzu, Япония) с УФ-детектированием. Основные фармакокинетические показатели рассчитывали с использованием программы Thermo Kinetica® (version 5.0, build 5.00.11; Thermo Fisher Scientific, США).

**Результаты и обсуждение.** Профили высвобождения индометацина из порошков ПЛК и ИПЭЛК характеризуются как «кишечный тип», где превалирующим механизмом является процесс релаксации полимерных цепей при высвобождении субстанции. Высвобождение индометацина из таблетированной матрицы на основе ИПЭЛК отличается от профиля высвобождения из порошка ИПЭЛК и достигает 19 %. Профиль высвобождения индометацина из таблеток ПЛК EPO/ИНД сходен с профилем высвобождения из порошка и достигает 58 %. На поверхности таблеток ИПЭЛК

образуется гидрогелевый слой, который препятствует проникновению среды растворения внутрь матрицы. Высвобождение индометацина из образцов ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД происходит за счет диффузии лекарственного вещества из матрицы. ПЛК и ИПЭЛК в виде порошков обладают большим средним временем удерживания (MRT) по сравнению с таблетками ПЛК и ИПЭЛК. MRT ИПЭЛК и ПЛК в виде порошка превышает MRT субстанции индометацина в три и четыре раза соответственно. Максимальная концентрация индометацина в плазме крови кроликов при пероральном введении таблеток ИПЭЛК наблюдается через 8 часов эксперимента.

**Заключение.** Высвобождение индометацина из ПЛК ЕРО/ИНД происходит за счет наличия «дефектных» областей и релаксации полимерных цепей, это обеспечивает замедленный выход АФИ и невысокую относительную биодоступность, что позволяет использовать ПЛК в системах доставки индометацина для лечения воспалительных заболеваний толстого кишечника. Таблетированные системы ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД позволяют изменить профиль высвобождения индометацина за счет процессов диффузии субстанции через образующийся гидрогелевый слой на поверхности матрицы, обеспечивая высокую биодоступность, и могут быть использованы как матричные системы для доставки АФИ в оптимальную зону всасывания.

**Ключевые слова:** полимер-лекарственный комплекс, интерполиэлектролит-лекарственный комплекс, индометацин, фармакокинетическая оценка

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

**Вклад авторов.** А. Ю. Ситенков осуществлял получение образцов полимер-лекарственных и интерполиэлектролит-лекарственных комплексов, разработку методики хроматографического определения индометацина 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. Ш. Ф. Насибуллин проводил работу с животными в рамках фармакокинетической оценки, пробоподготовку в рамках хроматографического анализа, участвовал в написании статьи. И. И. Семина осуществляла руководство и планирование экспериментов на животных. Р. И. Мустафин проводил концептуализацию и определял методологию исследования, а также осуществлял корректировку статьи.

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

**Для цитирования:** Ситенков А. Ю., Ситенкова (Буховец) А. В., Насибуллин Ш. Ф., Семина И. И., Мустафин Р. И. Биофармацевтическая оценка систем контролируемой пероральной доставки индометацина на основе полимер-лекарственного и интерполиэлектролит-лекарственного комплексов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2026;15(1):62–72. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-1-2171>

## Biopharmaceutical evaluation of oral controlled indomethacin delivery systems based on drug-polymer and drug-interpolyelectrolyte complexes

Alexander Yu. Sitenkov<sup>1</sup>, Aleksandra V. Sitenkova (Bukhovets)<sup>1</sup>,  
Shamil F. Nasibullin<sup>1</sup>, Irina I. Semina<sup>2</sup>, Rouslan I. Moustafine<sup>1, 2</sup>✉

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

<sup>2</sup> Central Research Laboratory. Kazan State Medical University (KSMU). 6/30, Lev Tolstoy str., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia

✉ **Corresponding author:** Rouslan I. Moustafine. **E-mail:** [ruslan.mustafin@kazangmu.ru](mailto:ruslan.mustafin@kazangmu.ru)

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

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

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

Irina I. Semina – <https://orcid.org/0000-0003-3515-0845>;

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

**Received:** 26.08.2025

**Accepted:** 11.12.2025

**Published:** 12.12.2025

### Abstract

**Introduction.** Interpolyelectrolyte complexes (IPEC) are promising carriers for controlled drug delivery systems. The introduction of ionic API into delivery systems can lead to the formation of bonds with polyelectrolytes, which affects the release of the drug from the dosage form. Previously, a drug-polymer complex (DPC) based on Eudragit® EPO with indomethacin, as well as an drug-interpolyelectrolyte complex (DIPEC) with the participation of copolymers of Eudragit® EPO, Eudragit® S100 and indomethacin were obtained. The physicochemical properties of the optimal samples were assessed and the prospects for their use in controlled delivery systems of indomethacin were shown.

**Aim.** Comparative biopharmaceutical evaluation of drug-polymer and drug-interpolyelectrolyte complexes as oral controlled delivery systems for indomethacin.

**Materials and methods.** Drug-polymer complex based on Eudragit® EPO and indomethacin (DPC EPO/IND) and drug-interpolyelectrolyte complex based on Eudragit® EPO, Eudragit® S100 and indomethacin (DIPEC EPO/S100/IND) were obtained at the molar ratio of components of 3:1 and 4.5:1:1, respectively. The release of indomethacin from DPC and DIPEC powders and tablets was assessed by apparatus II "Rotating Paddle" using a DT 828 dissolution tester (ERWEKA GmbH, Germany). The concentration of indomethacin was determined by UV spectrophotometry on a Lambda 25 spectrophotometer (PerkinElmer, USA) at a wavelength of 270 nm. Mathematical modeling of indomethacin release was performed using Microsoft Excel Office. Pharmacokinetic studies were performed on Soviet Chinchilla rabbits. The studied samples were administered orally, blood samples were taken from the ear at certain intervals of time after administration. The concentration of indomethacin in blood plasma was determined by HPLC on an LC-20 Prominence chromatograph (Shimadzu, Japan) with UV-detection. The main pharmacokinetic parameters were calculated using the Thermo Kinetica® program (Version 5.0, Build 5.00.11; Thermo Fisher Scientific, USA).

**Results and discussion.** The release profiles of indomethacin from DPC and DIPEC powders are characterized as "intestinal type", where the predominant mechanism is the process of relaxation of polymer chains during the release of the substance. The release of indomethacin from the tablet matrix based on DIPEC differs from the release profile from DIPEC powder and reaches 19%. The release profile of indomethacin from DPC EPO/IND tablets is similar to the release profile from the powder and reaches 58%. A hydrogel layer is formed on the surface of DIPEC tablets, which prevents the penetration of the dissolution medium into the matrix. The release of indomethacin from DIPEC EPO/S100/IND samples occurs due to the diffusion of the drug from the matrix. DPC and DIPEC in powder form have a longer mean retention time (MRT) compared to DPC and DIPEC tablets. MRT of DIPEC and DPC in powder form exceeds MRT of indomethacin substance by three and four times, respectively. Maximum concentration of indomethacin in blood plasma of rabbits after oral administration of DIPEC tablets is observed after 8 hours of the experiment.

**Conclusion.** Indomethacin release from DPC EPO/IND occurs due to the presence of "defective" regions and relaxation of polymer chains, this ensures a slow release of the API and low relative bioavailability, which allows using DPC in indomethacin delivery systems for the treatment of inflammatory diseases of the colon. Tablet systems DIPEC EPO/S100/IND allow changing the release profile of indomethacin due to the diffusion processes of the substance through the formed hydrogel layer on the surface of the matrix, ensuring high bioavailability, can be used as matrix systems for delivering the API to the optimal absorption zone.

**Keywords:** drug polymer complex, drug interpolyelectrolyte complex, indomethacin, 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.** Alexander Yu. Sitenkov carried out preparation of samples, developed a method for the chromatographic determination of indomethacin 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. Shamil F. Nasibullin carried out work with animals as part of pharmacokinetic assessment, sample preparation as part of chromatographic analysis, participated in writing the article. Irina I. Semina supervised and planned animal experiments. Rouslan I. Mustafin 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:** Sitenkov A. Yu., Sitenkova (Bukhovets) A. V., Nasibullin S. F., Semina I. I., Moustafine R. I. Biopharmaceutical evaluation of oral controlled indomethacin delivery systems based on drug-polymer and drug-interpolyelectrolyte complexes. *Drug development & registration*. 2026;15(1):62–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-1-2171>

## ВВЕДЕНИЕ

Интерполиэлектrolитные комплексы (ИПЭК) являются перспективными носителями в пероральных системах с контролируемым высвобождением активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) [1–5]. ИПЭК могут быть использованы как носители в системах с контролируемой доставкой АФИ за счет особен-

ностей структуры интерполиэлектrolитной цепи. Научной группой Р.И. Мустафина были разработаны ИПЭК на основе сополимеров – производных акриловой и метакриловой кислот марки Eudragit® (Evonik, Ind., Германия). Учеными были получены носители для систем с контролируемым высвобождением АФИ в желудке и двенадцатиперстной кишке [6, 7], системы доставки в толстый кишечник [8, 9], а также

системы с пролонгированным высвобождением [10–13]. Известно, что введение АФИ ионного характера в системы доставки может приводить к образованию связей с полиэлектролитами, что оказывает влияние на высвобождение лекарственного вещества из лекарственной формы [14, 15]. Известны системы доставки гепарина и инсулина, основанные на взаимодействии их с полисахаридами, такими как хитозан и альгинат натрия [16]. В работах Palena et al. исследовались комбинации Eudragit® L100 и Eudragit® E100 с такими фармацевтическими субстанциями, как атенолол, пропранолол, метоклопрамид, салициловая кислота, бензойная кислота, кетопрофен и напроксен, были показаны перспективные свойства наноразмерных систем доставки на основе данных комбинаций для перорального и местного применения [17, 18]. Также комбинация хитозана и карбоксиметилцеллюлозы с хлоргексидином была использована Vigucci et al. для разработки вагинальных систем доставки [19]. Amrongsah-Efah et al. изучена возможность образования комплексов кетоконазола и карбамазепина с полиакриловой кислотой [20].

Научной группой Р.И. Мустафина были получены полимер-лекарственный комплекс на основе Eudragit® EPO с индометацином, а также интерполиэлектrolит-лекарственный комплекс с участием сополимеров Eudragit® EPO, Eudragit® S100 и индометацина, была проведена оценка физико-химических свойств оптимальных образцов, а также показана перспективность их использования в системах контролируемой доставки индометацина [21]. Для более детальной характеристики биофармацевтических свойств данных систем необходимо было провести математическое моделирование высвобождения индометацина, а также оценку фармакокинетических параметров в экспериментах *in vivo*.

**Цель настоящей работы** – биофармацевтическая оценка полимер-лекарственного и интерполиэлектrolит-лекарственного комплексов в виде систем пероральной направленной доставки индометацина.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Полимер-лекарственный комплекс на основе Eudragit® EPO (Evonik Ind., Германия) и индометацина (Sigma-Aldrich, Бельгия) состава 3:1 (ПЛК EPO/ИНД) и интерполиэлектrolит-лекарственный комплекс на основе Eudragit® EPO, Eudragit® S100 (Evonik Ind., Германия) и индометацина (Sigma-Aldrich, Бельгия), полученный при молярном соотношении компонентов 4,5:1:1 (ИПЭЛК EPO/S100/ИНД), получали путем смешивания растворов полимеров и АФИ. Синтез образцов проводили в уксуснокислой среде при pH 7,2 и постоянном перемешивании на магнитной мешалке (RET control visc-white, IKA®-Werke GmbH, Германия) при 500 об/мин. Готовые образцы высушивали лиофильно в течение 2 дней (лиофильная сушилка FreeZone 1 L, Labconco®, США) [21].

Образцы таблеток были изготовлены методом прямого прессования на ручном гидравлическом прессе (PerkinElmer, США) при давлении 2,45 МПа. Диаметр таблеток для исследований *in vitro* составил 9 мм, а для *in vivo* – 6 мм. Форма таблеток двояковыпуклая, с радиусом кривизны 1,1D.

Для исследования высвобождения индометацина использовали тестер растворения DT 828 (ERWEKA GmbH, Германия) Условия теста: метод II «Лопастная мешалка», скорость вращения – 75 об/мин, температура среды –  $37 \pm 0,5$  °C. Среда растворения – 0,1 М хлористоводородная кислота (1 час), фосфатные буферные растворы с pH 5,8; 6,8; 7,4 (по 2 ч в каждом) [22]. Общее время эксперимента – 7 ч для порошков и 10 ч для таблеток. Для определения концентрации индометацина использовали метод УФ-спектрофотометрии, прибор Lambda 25 (PerkinElmer, США), длина волны – 270 нм.

Математическое моделирование высвобождения индометацина осуществляли с использованием программы Microsoft Excel Office [23].

Фармакокинетическую оценку проводили на кроликах породы советская шиншилла. Условия содержания животных соответствовали международным рекомендациям Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997), правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в Российской Федерации (ГОСТ 3 51000.3-96 и 51000.4-96) и ГОСТ Р 50258-92. Эксперименты были одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (протокол заседания № 5 от 28.05.2012). Образцы вводили животным перорально в виде суспензии порошков, а также в виде таблеток, содержание индометацина в каждом образце составило 25 мг. Индометацин вводили в качестве контроля в виде таблеток субстанции. Отбирали пробы крови через определенные промежутки времени, далее центрифугировали в течение 4 мин при 1000 об/мин (MiniSpin, Eppendorf, Германия). Для осаждения белков использовали ацетонитрил (соотношение 1:1) с одновременным перемешиванием на шейкере (Multi Bio RS-24, Biosan, Латвия) в течение 4 мин. Супернатант отделяли центрифугированием в течение 10 мин при 10 000 об/мин. Для определения концентрации АФИ использовали ВЭЖХ (LC-20 Prominence, Shimadzu, Япония). Условия анализа: хроматографическая колонка с привитой фазой C-18 (длина 150 мм, внутренний диаметр 4,6 мм, зернение сорбента 5 мкм), температура – 40 °C, подвижная фаза – смесь 0,01 М ортофосфорной кислоты и ацетонитрила (30:70), режим – изократический, скорость подачи элюента – 1 мл/мин. Детекцию осуществляли на двухволновом УФ-детекторе при 280 нм и 318 нм. Время удерживания индометацина составляло 2 мин [24, 25]. Концентрацию индометацина рассчитывали используя метод абсолютной калибровки. Калибровочный график в изученном интервале концентраций представлял собой прямую линию ( $R^2 = 0,9970$ ).

Фармакокинетические параметры рассчитывали с помощью программы Thermo Kinetica® (version 5.0, build 5.00.11; Thermo Fisher Scientific, США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Профили высвобождения индометацина из порошков исследуемых образцов представлены на рисунке 1.

Согласно полученным данным, в средах, имитирующих верхние отделы ЖКТ, высвобождается не более 10 % индометацина, что говорит о том, что частицы ПЛК и ИПЭЛК являются кислотоустойчивыми и могут обеспечивать выход АФИ только в средах, имитирующих кишечник. Всего высвобождение активной фармацевтической субстанции достигает 50 % в случае ПЛК и 35 % для ИПЭЛК за 7 ч эксперимента. Ранее нами была показана роль структурных особенностей ПЛК и ИПЭЛК в высвобождении индометацина, а именно наличие так называемых «дефектных» областей [21]. Для более глубокого понимания механизма высвобождения был проведен подбор математической модели (таблица 1).

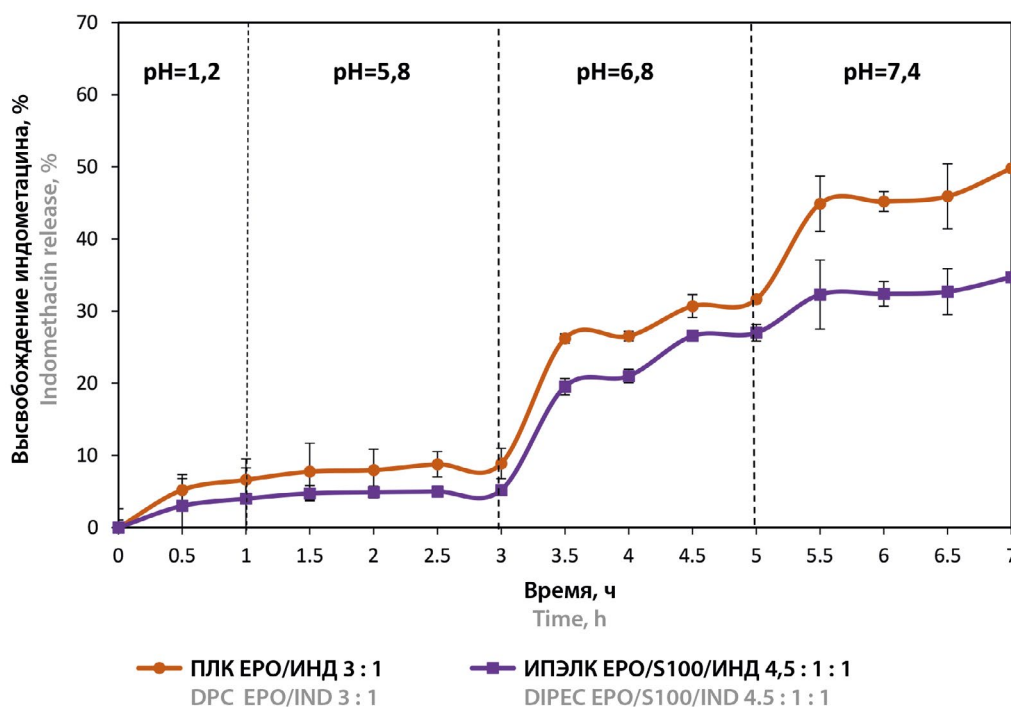
Согласно полученным данным, значения коэффициентов  $R^2$  и MSC являются достаточно низкими ( $R^2 < 0,95$ ), что затрудняет выбор наиболее подходящей модели для описания высвобождения индометацина. Наиболее высокие значения  $R^2$  и MSC (Model Selection Criterion) для высвобождения из порошка ПЛК получены в случае моделей Korsmayer – Peppas

и Peppas – Sahlin. Значение экспоненты высвобождения ( $n = 1,338$ ) указывает на преобладание процессов релаксации полимерных цепей при высвобождении субстанции. В случае ИПЭЛК в качестве наиболее подходящей выбрана модель Makoid – Banakar.

**Таблица 1. Значения коэффициентов  $R^2$  и MSC высвобождения индометацина из порошков ПЛК и ИПЭЛК в соответствии с различными математическими моделями**

**Table 1. Values of coefficients  $R^2$  and MSC of indomethacin release from DPC and DIPEC powders according to different mathematical models**

Математическая модель Mathematical model	ПЛК ЕРО/ИНД DPC EPO/IND		ИПЭЛК ЕРО/ S100/ИНД DIPEC EPO/S100/ IND	
	$R^2$	MSC	$R^2$	MSC
Zero-order	0,9112	2,2786	0,8893	2,0580
First-order	0,8653	1,8621	0,8642	1,8536
Higuchi	0,6717	0,9710	0,6571	0,9274
Korsmayer – Peppas	0,9441	2,5993	0,9163	2,1952
Hixson – Crowell	0,8820	1,9939	0,8735	1,9249
Hopfenberg	0,9342	2,4358	0,9024	2,0414
Baker – Lonsdale	0,6415	0,8829	0,6369	0,8703
Makoid – Banakar	0,9321	2,2616	0,9507	2,5820
Peppas – Sahlin	0,9442	2,4570	0,9190	2,0851
Weibull	0,9499	2,5646	0,9260	2,1749
Gompertz	0,9380	2,4912	0,9372	2,4821



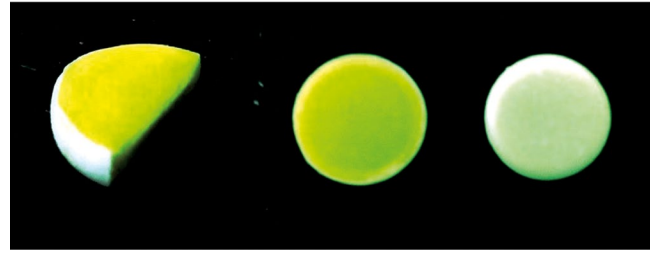
**Рисунок 1. Профили высвобождения индометацина из порошков ПЛК и ИПЭЛК в средах, имитирующих среды ЖКТ ( $n = 6$ , среднее значение  $\pm$ CO)**

**Figure 1. Release profiles of indomethacin from DPC and DIPEC powders in media simulating the gastrointestinal tract ( $n = 6$ , mean  $\pm$ SD)**

Для оценки перспективности использования ПЛК и ИПЭЛК в технологии таблетированных лекарственных форм проводилась оценка высвобождения индометацина из таблеток ПЛК и ИПЭЛК. На рисунке 2 показаны профили высвобождения индометацина из таблеток на основе исследуемых образцов.

В кислой среде, имитирующей pH желудка (1,2), высвобождение индометацина достигает 5 % из обоих таблетированных образцов. Однако далее при повышении pH среды растворения характер высвобождения индометацина из обоих исследуемых образцов начинает значительно отличаться. Так, в случае таблетированного ПЛК профиль высвобождения индометацина оказался сопоставимым с профилем высвобождения из порошка того же образца. Такое поведение матрицы обусловлено дезинтеграцией таблеток за 3 ч эксперимента с последующим высвобождением АФИ из образовавшихся частиц. При этом уровень высвобождения индометацина из матриц ИПЭЛК составляет около 20 % после 10 ч эксперимента, что, вероятно, связано с формированием гидрогелевого слоя на поверхности таблеток, который препятствует проникновению растворяющей среды внутрь матрицы (рисунок 3).

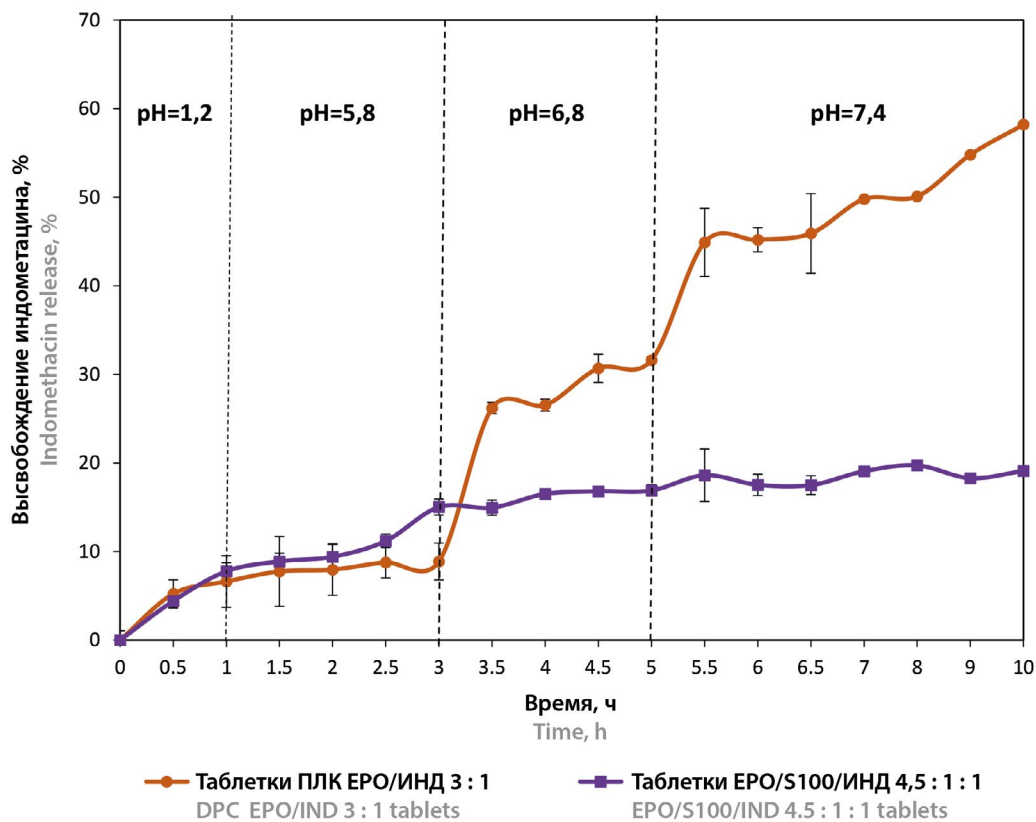
Возможной причиной образования гидрогелевого слоя на поверхности матриц ИПЭЛК является посте-



**Рисунок 3.** Фотография таблетки ИПЭЛК EPO/S100/ИНД в разрезе после оценки высвобождения (поверхность таблетки покрыта гидрогелевым слоем ИПЭК белого цвета, внутри – ИПЭЛК желтого цвета)

**Figure 3.** Photograph of a cross-section of the DIPEC EPO/S100/IND tablet after release assessment (the surface of the tablet is covered with a white IPEC hydrogel layer, and the DIPEC inside is yellow)

пенное растворение в кислой среде избытка сополимера EPO с одновременным появлением на поверхности стехиометричного комплекса, образованного сополимерами S100 и EPO и нерастворимого в кислых средах, имитирующих pH желудка. При этом гидрогелевый слой делает матрицу более стабильной и менее проницаемой для индометацина.



**Рисунок 2.** Профили высвобождения индометацина из таблеток ПЛК и ИПЭЛК в средах, имитирующих среды ЖКТ ( $n = 6$ , среднее значение  $\pm$ CO)

**Figure 2.** Release profiles of indomethacin from DPC and DIPEC tablets in media simulating the gastrointestinal tract ( $n = 6$ , mean  $\pm$ SD)

Для оценки механизма высвобождения индометацина из таблеток исследуемых образцов было проведено математическое моделирование (таблица 2).

**Таблица 2. Значения коэффициентов  $R^2$  и MSC высвобождения индометацина из таблеток ПЛК и ИПЭЛК в соответствии с различными математическими моделями**

**Table 2. Values of coefficients  $R^2$  and MSC of indomethacin release from DPC and DIPEC tablets according to various mathematical models**

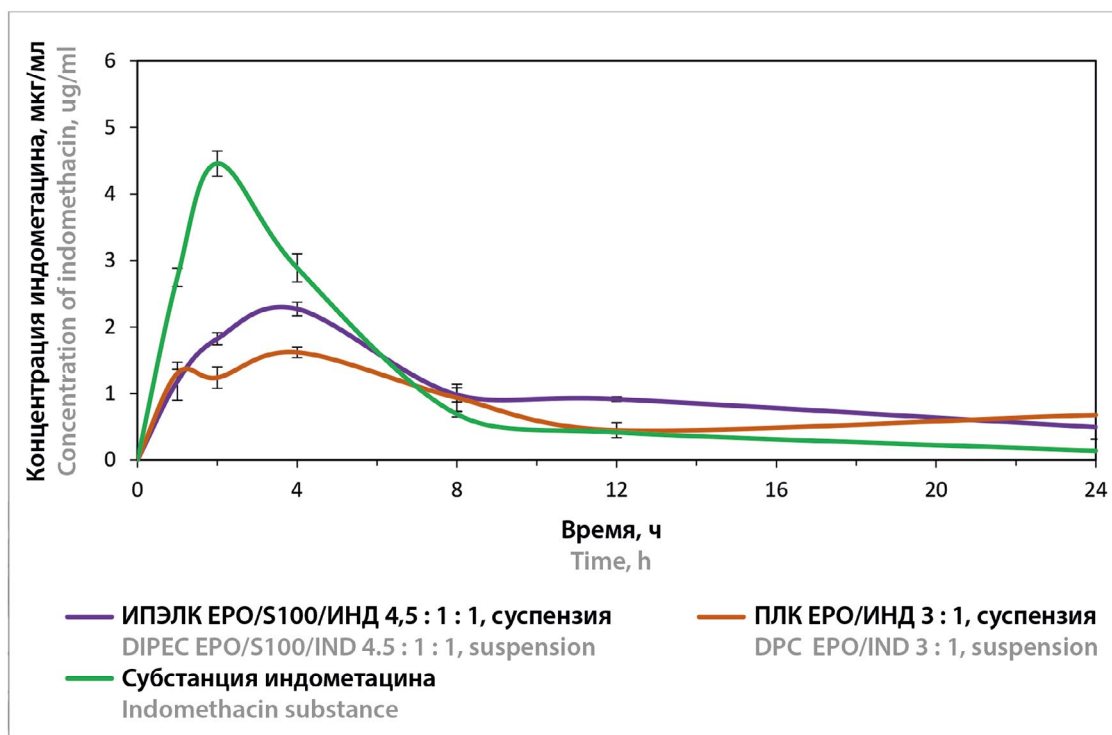
Математическая модель Mathematical model	ПЛК ЕРО/ИНД DPC EPO/IND		ИПЭЛК ЕРО/S100/ ИНД DIPEC EPO/S100/ IND	
	$R^2$	MSC	$R^2$	MSC
Zero-order	0,9078	2,2662	-0,0232	-0,1406
First-order	0,9073	2,2604	0,1742	0,0738
Higuchi	0,7526	1,2792	0,8686	1,9122
Korsmayer – Peppas	0,9092	2,1641	0,9047	2,1150
Hixson – Crowell	0,9147	2,3442	0,1121	0,0012
Hopfenberg	0,9163	2,2452	0,1734	-0,0449
Baker – Lonsdale	0,7174	1,1460	0,8832	2,0299
Makoid – Banakar	0,9641	2,9735	0,9701	3,1558
Peppas – Sahlin	0,9182	2,1507	0,9700	3,1544
Weibull	0,9323	2,3393	0,9323	2,3394
Gompertz	0,9468	2,6986	0,9330	2,4677
Probit	0,9418	2,6080	0,9238	2,3386

Согласно полученным данным, для образцов ПЛК и ИПЭЛК наиболее подходящей, как и в случае порошка ИПЭЛК, является модель Makoid – Banakar. Однако данная модель является эмпирической и не имеет адекватного кинетического фундамента [26]. В случае образцов таблеток ИПЭЛК также может быть использована модель Peppas – Sahlin, которая учитывает взаимосвязанные эффекты диффузии по закону Фика и Case-II-транспорт [27, 28]. В таблице 3 приведены экспериментальные значения, полученные при использовании уравнения Peppas – Sahlin.

**Таблица 3. Результаты математического моделирования высвобождения индометацина из таблеток ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД по уравнению Peppas – Sahlin**

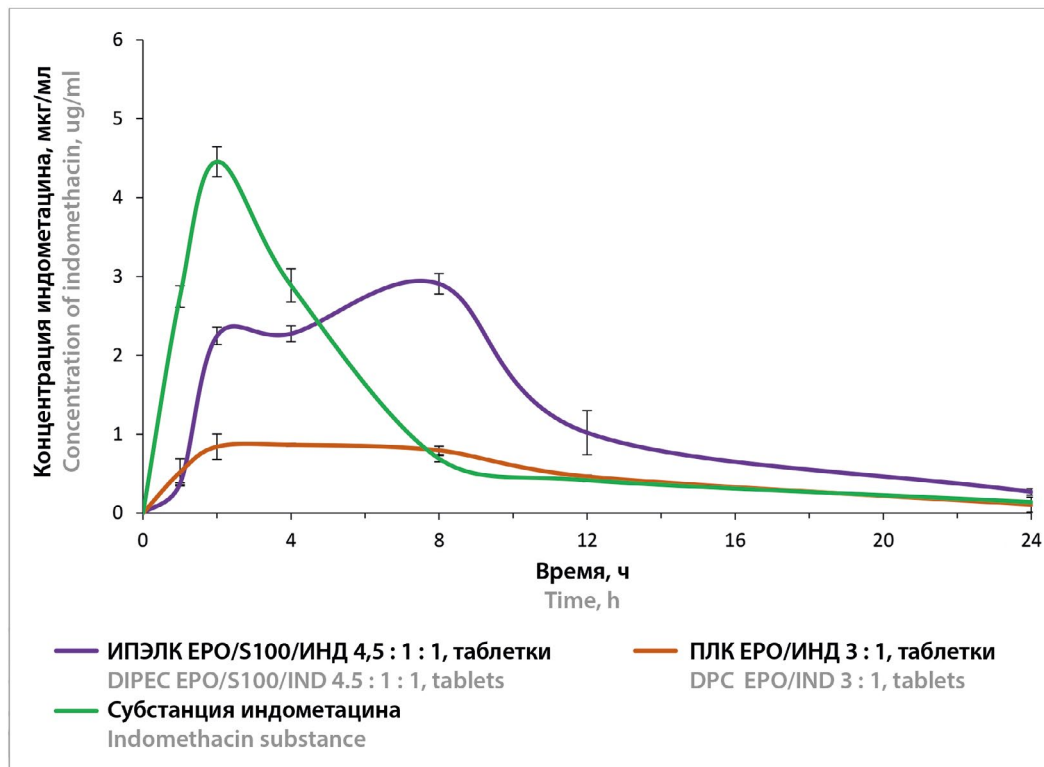
**Table 3. Results of mathematical modeling of the release of indomethacin from DIPEC EPO/S100/IND tablets using the Peppas – Sahlin equation**

Параметр Parameter	Значение Value
$m$	0,756
$k_1$	0,351
$k_2$	-0,002
$R^2$	0,9700



**Рисунок 4. Фармакокинетические кривые индометацина в суспензии на основе ПЛК ЕРО/ИНД, ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД и субстанции индометацина в форме таблеток**

**Figure 4. Pharmacokinetic curves of indomethacin in suspension based on DPC EPO/IND, DIPEC EPO/S100/IND and indomethacin substance in tablet form**



**Рисунок 5.** Фармакокинетические кривые индометацина в плазме крови кроликов после введения таблеток ПЛК ЕРО/ИНД, ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД и субстанции индометацина

**Figure 5.** Pharmacokinetic curves of indomethacin in rabbit blood plasma after administration of tablets of DPC EPO/IND, DIPEC EPO/S100/IND and indomethacin substance

Коэффициент R/F (Relaxation contribution / Fickian contribution) был рассчитан с использованием полученных экспериментальных данных, значение R/F < 1 для всех временных точек, что указывает на преобладание диффузионного компонента в процессе высвобождения индометацина из образцов ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД [29].

Для исследования поведения полученных систем в условиях *in vivo* были проведены фармакокинетические исследования на животных (кролики). Фармакокинетические кривые индометацина представлены на рисунках 4 и 5.

Фармакокинетические параметры представлены в таблице 4.

**Таблица 4.** Основные фармакокинетические параметры индометацина в ПЛК и ИПЭЛК в сравнении с субстанцией индометацина (программа Kinetica™ 5, модельно-независимый метод)

**Table 4.** Main pharmacokinetic parameters of DPC and DIPEC in comparison with indomethacin substance (Kinetica™ 5 program, model-independent method)

№ п/п No.	Образец Sample	$C_{max}$ мкг/мл $C_{max}$ ug/ml	$T_{max}$ ч $T_{max}$ h	$AUC_{0-24ч}$ мкг · ч/мл $AUC_{0-24ч}$ ug · h/ml	MRT, ч MRT, h	$F_{отн}$ % $F_{rel}$ %
1	ИПЭЛК (таблетки, 25 мг) DIPEC (tablets, 25 mg)	2,91 ± 0,13	8	33,46 ± 1,34	9,15 ± 0,39	142,50
2	ПЛК (таблетки, 25 мг) DPC (tablets, 25 mg)	0,87 ± 0,02	4	11,90 ± 0,46	9,89 ± 0,42	50,68
3	ИПЭЛК (порошок, 25 мг) DIPEC (powder, 25 mg)	2,27 ± 0,10	4	24,96 ± 1,08	20,58 ± 0,93	106,30
4	ПЛК (порошок, 25 мг) DPC (powder, 25 mg)	1,62 ± 0,08	4	19,44 ± 0,76	27,57 ± 1,14	82,79
5	Индометацин (порошок, 25 мг) Indomethacin (powder, 25 mg)	4,45 ± 0,19	2	23,48 ± 0,84	7,34 ± 0,32	–

Как видно, значение среднего времени удерживания для порошков ПЛК и ИПЭЛК превышает значения этого же параметра как для таблетированных образцов ПЛК и ИПЭЛК, так и для субстанции индометацина, введенной перорально. Также необходимо отметить, что при введении таблеток ИПЭЛК существенно увеличивается время  $T_{\max}$  (8 ч). Относительная биодоступность АФИ в таблетках ИПЭЛК в полтора раза выше, чем из субстанции индометацина. Полученные результаты можно объяснить тем, что индометацин в составе ИПЭЛК находится в аморфном состоянии [21], что повышает его растворимость в сравнении с его кристаллической формой. В свою очередь, преобладание диффузионного компонента в механизме высвобождения индометацина из таблеток ИПЭЛК приводит к повышению его биодоступности из таблетированных систем в сравнении с порошками.

Таким образом, разработка пероральных лекарственных форм на основе ПЛК (суспензий и таблеток) является перспективной для создания препаратов, используемых при лечении воспалительных заболеваний толстого кишечника, благодаря замедленному высвобождению активного вещества и низкой биодоступности. В то же время лекарственные препараты на основе ИПЭЛК могут быть использованы для терапии системных заболеваний, учитывая высокие значения  $C_{\max}$ ,  $T_{\max}$  и относительной биодоступности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, высвобождение индометацина из ПЛК ЕРО/ИНД происходит за счет наличия «дефектных» областей и релаксации полимерных цепей, это обеспечивает замедленный выход АФИ и невысокую относительную биодоступность, что позволяет использовать ПЛК в системах доставки индометацина для лечения воспалительных заболеваний толстого кишечника. В свою очередь, таблетированные системы ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД позволяют изменить профиль высвобождения индометацина за счет процессов диффузии субстанции через образующийся гидрогелевый слой на поверхности матрицы, обеспечивая высокую биодоступность, и могут быть использованы как матричные системы для доставки АФИ в оптимальную зону всасывания для лечения системных заболеваний.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Moustafine R. I. Role of macromolecular interactions of pharmaceutically acceptable polymers in functioning oral drug delivery systems. *Russian Journal of General Chemistry*. 2014;84:364–367. DOI: 10.1134/S1070363214020388.
2. Khutoryanskiy V. V. Hydrogen-bonded interpolymer complexes as materials for pharmaceutical applications. *International Journal of Pharmaceutics*. 2007;334:15–26. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.01.037.
3. Bourganis V., Karamanidou T., Kammona O., Kiparissides C. Polyelectrolyte complexes as prospective carriers for the oral delivery of protein therapeutics. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2017;111:44–60. DOI: 10.1016/j.ejpb.2016.11.005.
4. Lankalapalli S., Kolapalli V. R. M. Polyelectrolyte complexes: a review of their applicability in drug delivery technology. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2009;71:481–487. DOI: 10.4103/0250-474X.58165.
5. Izumrudov V. A., Mussabayeva B. Kh., Kassymova Zh. S., Klivenko A. N., Orazzhanova L. K. Interpolyelectrolyte complexes: advances and prospects of application. *Russian Chemical Reviews*. 2019;88(10):1046–1062. DOI: 10.1070/RCR4877.
6. Гордеева Д. С., Ситенкова (Буховец) А. В., Мустафин Р. И. Интерполиэлектролитные комплексы на основе сополимеров Eudragit® как носители для систем биоадгезивной гастроретентивной доставки метронидазола. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(2):72–76. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-72-76.
7. Gordeeva D. S., Sitenkova (Bukhovets) A. V., Moustafine R. I. New Carriers for Bioadhesive Gastroretentive Drug Delivery Systems Based on Eudragit® EPO/Eudragit® L100 Interpolyelectrolyte Complexes. *Scientia Pharmaceutica*. 2024;92(1):14. DOI: 10.3390/scipharm92010014.
8. 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.
9. Мустафин Р. И., Буховец А. В., Ситенков А. Ю., Гарипова В. Р., Кеменова В. А., Ромбаут П., Ван ден Моотер Г. Синтез и характеристика нового носителя на основе интерполиэлектролитного комплекса Eudragit® EPO/S100 для контролируемой доставки в область толстого кишечника. *Химико-фармацевтический журнал*. 2011;45(9):45–51. DOI: 10.30906/0023-1134-2011-45-9-45-51.
10. Moustafine R. I., Kabanova T. V., Kemenova V. A., den Mooter G. V. Characteristics of interpolyelectrolyte complexes of Eudragit E100 with Eudragit L100. *Journal of Controlled Release*. 2005;103:191–198. DOI: 10.1016/j.jconrel.2004.11.031.
11. Moustafine R. I., Bodrov A. V., Kemenova V. A., Rombaut P., Van den Mooter G. Drug release modification by interpolymer interaction between countercharged types of Eudragit® RL 30D and FS 30D in double-layer films. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012;439:17–21. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.09.044.
12. Moustafine R. I., Bukhovets A. V., Sitenkov A. Y., Kemenova V. A., Rombaut P., Van den Mooter G. Eudragit® EPO 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.
13. Moustafine R. I., Zaharov I. M., Kemenova V. A. Physicochemical characterization and drug release properties of Eudragit® EPO/Eudragit® L 100-55 interpolyelectrolyte complexes. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2006;63:26–36. DOI: 10.1016/j.ejpb.2005.10.005.
14. Saboo S., Kestur U. S., Flaherty D. P., Taylor L. S. Congruent Release of Drug and Polymer from Amorphous Solid Dispersions: Insights into the Role of Drug-Polymer Hydrogen Bonding, Surface Crystallization, and Glass

- Transition. *Molecular Pharmaceutics*. 2020;17(4):1261–1275. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.9b01272.
15. De Robertis S., Bonferoni M. C., Elviri L., Sandri G., Caramella C., Bettini R. Advances in oral controlled drug delivery: the role of drug-polymer and interpolymer non-covalent interactions. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2015;12(3):441–453. DOI: 10.1517/17425247.2015.966685.
  16. Bianchera A., Bettini R. Polysaccharide nanoparticles for oral controlled drug delivery: the role of drug-polymer and interpolymer interactions. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2020;17(10):1345–1359. DOI: 10.1080/17425247.2020.1789585.
  17. Palena M. C., Manzo R. H., Jimenez-Kalruz A. F. Self-organized nanoparticles based on drug-interpolyelectrolyte complexes as drug carriers. *Journal of Nanoparticle Research*. 2012;14:867–878. DOI: 10.1007/s11051-012-0867-8.
  18. Palena M. C., García M. C., Manzo R. H., Jimenez-Kalruz A. F. Self-organized drug-interpolyelectrolyte nanocomplexes loaded with anionic drugs. Characterization and in vitro release evaluation. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2015;30:45–53. DOI: 10.1016/j.jddst.2015.09.014.
  19. Bigucci F., Angela A., Vitali B., Saladini B., Cerchiara T., Gallucci M. C., Luppi B. Vaginal inserts based on chitosan and carboxymethylcellulose complexes for local delivery of chlorhexidine: preparation, characterization and antimicrobial activity. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015;478:456–463. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2014.12.008.
  20. Amponsah-Efah K. K., Demeler B., Suryanarayanan R. Characterizing Drug-Polymer Interactions in Aqueous Solution with Analytical Ultracentrifugation. *Molecular Pharmaceutics*. 2021;18(1):246–256. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00849.
  21. Moustafine R. I., Bukhovets A. V., Sitenkov A. Y., Nasibullin Sh. F., Appeltans B., Kabanova T. V., Khutoryanskiy V. V., Van den Mooter G. Indomethacin-containing interpolyelectrolyte complexes based on Eudragit® EPO/S100 copolymers as a novel drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017;524:121–133. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.03.053.
  22. Lorenzo-Lamoza M. L., Remunán-Lopez R. C., Vila-Jato J. L., Alonso M. J. Design of microencapsulated chitosan microspheres for colonic drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 1998;52:109–118. DOI: 10.1016/S0168-3659(97)00203-4.
  23. Zhang Y., Huo M., Zhou J., Zhou A., Li W., Yao C., Xie S. DDSolver: An Add-In Program for Modeling and Comparison of Drug Dissolution Profiles. *The AAPS Journal*. 2010;3:263–271. DOI: 10.1208/s12248-010-9185-1.
  24. Virginia B., Glass B., Nimmo A. High-Performance Liquid Chromatographic Assay of Indomethacin in Porcine Plasma with Applicability to Human Levels. *Journal of Chromatographic Science*. 2006;44:41–44. DOI: 10.1093/chromsci/44.1.41.
  25. Niopas I., Mamzoridi K. Determination of indomethacin and mefenamic acid in plasma by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography*. 1994;656:447–450. DOI: 10.1016/0378-4347(94)00116-2.
  26. Costa P., Sousa Lobo J. M. Evaluation of Mathematical Models Describing Drug Release from Estradiol Transdermal Systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2003;29(1):89–97. DOI: 10.1081/DDC-120016687.
  27. Peppas N., Sahlin J. A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. *International Journal of Pharmaceutics*. 1989;57:169–172. DOI: 10.1016/0378-5173(89)90306-2.
  28. Филиппова Н. И., Теслев А. А. Применение математического моделирования при оценке высвобождения лекарственных веществ *in vitro*. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;(4):218–226.
  29. Unagollaa J. M., Jayasuriya A. C. Drug transport mechanisms and in vitro release kinetics of vancomycin encapsulated chitosan-alginate polyelectrolyte microparticles as a controlled drug delivery system. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018;114:199–209. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.12.012.

## REFERENCES

1. Moustafine R. I. Role of macromolecular interactions of pharmaceutically acceptable polymers in functioning oral drug delivery systems. *Russian Journal of General Chemistry*. 2014;84:364–367. DOI: 10.1134/S1070363214020388.
2. Khutoryanskiy V. V. Hydrogen-bonded interpolymer complexes as materials for pharmaceutical applications. *International Journal of Pharmaceutics*. 2007;334:15–26. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.01.037.
3. Bourganis V., Karamanidou T., Kammona O., Kiparissides C. Polyelectrolyte complexes as prospective carriers for the oral delivery of protein therapeutics. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2017;111:44–60. DOI: 10.1016/j.ejpb.2016.11.005.
4. Lankalapalli S., Kolapalli V. R. M. Polyelectrolyte complexes: a review of their applicability in drug delivery technology. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2009;71:481–487. DOI: 10.4103/0250-474X.58165.
5. Izumrudov V. A., Mussabayeva B. Kh., Kassymova Zh. S., Klivenko A. N., Orazzhanova L. K. Interpolyelectrolyte complexes: advances and prospects of application. *Russian Chemical Reviews*. 2019;88(10):1046–1062. DOI: 10.1070/RCR4877.
6. Gordeeva D. S., Sitenkova (Bukhovets) A. V., Moustafine R. I. Interpolyelectrolyte Complexes Based on Eudragit® Copolymers as Carriers for Bioadhesive Gastroretentive Metronidazole Delivery System. *Drug development & registration*. 2020;9(2):72–76. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-72-76.
7. Gordeeva D. S., Sitenkova (Bukhovets) A. V., Moustafine R. I. New Carriers for Bioadhesive Gastroretentive Drug Delivery Systems Based on Eudragit® EPO/Eudragit® L100 Interpolyelectrolyte Complexes. *Scientia Pharmaceutica*. 2024;92(1):14. DOI: 10.3390/scipharm92010014.
8. 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.
9. Mustafin R. I., Bukhovets A. V., Sitenkov A. Yu., Garipova V. R., Kemenova V. A., Rombout P., Van den Mooter G. Synthesis and characterization of a new carrier based on the interpolyelectrolyte complex Eudragit® EPO/S100 for controlled delivery to the colon. *Chemical and pharmaceutical journal*. 2011;45(9):45–51. (In Russ.) DOI: 10.30906/0023-1134-2011-45-9-45-51.
10. Moustafine R. I., Kabanova T. V., Kemenova V. A., den Mooter G. V. Characteristics of interpolyelectrolyte complexes of Eudragit E100 with Eudragit L100.

- Journal of Controlled Release*. 2005;103:191–198. DOI: 10.1016/j.jconrel.2004.11.031.
11. Moustafine R. I., Bodrov A. V., Kemenova V. A., Rombaut P., Van den Mooter G. Drug release modification by interpolymer interaction between countercharged types of Eudragit® RL 30D and FS 30D in double-layer films. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012;439:17–21. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.09.044.
  12. Moustafine R. I., Bukhovets A. V., Sitenkov A. Y., Kemenova V. A., Rombaut P., Van den Mooter G. Eudragit® EPO 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.
  13. Moustafine R. I., Zaharov I. M., Kemenova V. A. Physicochemical characterization and drug release properties of Eudragit® EPO/Eudragit® L100-55 interpolyelectrolyte complexes. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2006;63:26–36. DOI: 10.1016/j.ejpb.2005.10.005.
  14. Saboo S., Kestur U. S., Flaherty D. P., Taylor L. S. Congruent Release of Drug and Polymer from Amorphous Solid Dispersions: Insights into the Role of Drug-Polymer Hydrogen Bonding, Surface Crystallization, and Glass Transition. *Molecular Pharmaceutics*. 2020;17(4):1261–1275. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.9b01272.
  15. De Robertis S., Bonferoni M. C., Elviri L., Sandri G., Caramella C., Bettini R. Advances in oral controlled drug delivery: the role of drug-polymer and interpolymer non-covalent interactions. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2015;12(3):441–453. DOI: 10.1517/17425247.2015.966685.
  16. Bianchera A., Bettini R. Polysaccharide nanoparticles for oral controlled drug delivery: the role of drug-polymer and interpolymer interactions. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2020;17(10):1345–1359. DOI: 10.1080/17425247.2020.1789585.
  17. Palena M. C., Manzo R. H., Jimenez-Kalruz A. F. Self-organized nanoparticles based on drug-interpolyelectrolyte complexes as drug carriers. *Journal of Nanoparticle Research*. 2012;14:867–878. DOI: 10.1007/s11051-012-0867-8.
  18. Palena M. C., García M. C., Manzo R. H., Jimenez-Kalruz A. F. Self-organized drug-interpolyelectrolyte nanocomplexes loaded with anionic drugs. Characterization and in vitro release evaluation. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2015;30:45–53. DOI: 10.1016/j.jddst.2015.09.014.
  19. Bigucci F., Angela A., Vitali B., Saladini B., Cerchiara T., Gallucci M. C., Luppi B. Vaginal inserts based on chitosan and carboxymethylcellulose complexes for local delivery of chlorhexidine: preparation, characterization and antimicrobial activity. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015;478:456–463. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2014.12.008.
  20. Amponsah-Efah K. K., Demeler B., Suryanarayanan R. Characterizing Drug-Polymer Interactions in Aqueous Solution with Analytical Ultracentrifugation. *Molecular Pharmaceutics*. 2021;18(1):246–256. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00849.
  21. Moustafine R. I., Bukhovets A. V., Sitenkov A. Y., Nasibullin Sh. F., Appeltans B., Kabanova T. V., Khutoryanskiy V. V., Van den Mooter G. Indomethacin-containing interpolyelectrolyte complexes based on Eudragit® EPO/S100 copolymers as a novel drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017;524:121–133. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.03.053.
  22. Lorenzo-Lamoza M. L., Remunán-Lopez R. C., Vila-Jato J. L., Alonso M. J. Design of microencapsulated chitosan microspheres for colonic drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 1998;52:109–118. DOI: 10.1016/S0168-3659(97)00203-4.
  23. Zhang Y., Huo M., Zhou J., Zhou A., Li W., Yao C., Xie S. DDSolver: An Add-In Program for Modeling and Comparison of Drug Dissolution Profiles. *The AAPS Journal*. 2010;3:263–271. DOI: 10.1208/s12248-010-9185-1.
  24. Virginia B., Glass B., Nimmo A. High-Performance Liquid Chromatographic Assay of Indomethacin in Porcine Plasma with Applicability to Human Levels. *Journal of Chromatographic Science*. 2006;44:41–44. DOI: 10.1093/chromsci/44.1.41.
  25. Niopas I., Mamzori K. Determination of indomethacin and mefenamic acid in plasma by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography*. 1994;656:447–450. DOI: 10.1016/0378-4347(94)00116-2.
  26. Costa P., Sousa Lobo J. M. Evaluation of Mathematical Models Describing Drug Release from Estradiol Transdermal Systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2003;29(1):89–97. DOI: 10.1081/DDC-120016687.
  27. Peppas N., Sahlin J. A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. *International Journal of Pharmaceutics*. 1989;57:169–172. DOI: 10.1016/0378-5173(89)90306-2.
  28. Filippova N. I., Teslev A. A. Application of mathematical modeling in the evaluation of *in vitro* drug release. *Drug development & registration*. 2017;(4):218–226. (In Russ.)
  29. Unagollaa J. M., Jayasuriya A. C. Drug transport mechanisms and in vitro release kinetics of vancomycin encapsulated chitosan-alginate polyelectrolyte microparticles as a controlled drug delivery system. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018;114:199–209. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.12.012.