



Оригинальная статья/Research article

## Интерполиэлектродитные комплексы на основе сополимеров Eudragit® как носители для систем биоадгезивной гастроретентивной доставки метронидазола

Д. С. Гордеева<sup>1</sup>, А. В. Ситенкова (Буховец)<sup>1</sup>, Р. И. Мустафин<sup>1\*</sup>

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

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

Статья получена: 11.03.2020. Статья принята к печати: 27.04.2020

### Резюме

**Введение.** Существует ряд лекарственных веществ, зоной всасывания которых является верхняя область желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – желудок и двенадцатиперстная кишка. Для повышения биодоступности разрабатываются гастроретентивные (внутрижелудочные) системы контролируемой доставки лекарственных веществ (ЛВ). На сегодняшний день существуют различные подходы для обеспечения внутрижелудочной доставки ЛВ. Одним из наиболее перспективных подходов является использование вспомогательных веществ, обладающих биоадгезивными свойствами, как индивидуально, так и в комбинации с другими типами гастроретентивных систем.

**Цель.** Разработка и исследование новых носителей для систем гастроретентивной биоадгезивной доставки лекарственных веществ на основе интерполиэлектродитных комплексов (ИПЭК) с участием химически комплементарных поли(мет)акрилатов торговой марки Eudragit®.

**Материалы и методы.** Изучение набухающей способности проводилось в среде 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты (рН 1,2) при температуре 37 ± 0,5 °С в течение 6 часов. Исследование высвобождения метронидазола (МЗ) из матриц на основе соответствующих ИПЭК производилось на приборе DFZ II (ERWEKA, Германия) по методу «Проточная ячейка» в среде 0,1 М HCl, рН 1,2, скорость потока 4 мл/мин в закрытом цикле в течение 6 часов. Оценка количества высвободившегося МЗ проводилась УФ-спектрофотометрически на приборе Lambda 25 (PerkinElmer, США) при длине волны 274 нм. Адгезия ИПЭК исследовалась на анализаторе текстуры TA.XTplus (Stable Micro Systems, Великобритания).

**Результаты и обсуждение.** Матрицы на основе ИПЭК 1 дезинтегрировались после пребывания в среде с рН 1,2 в течение 4 часов; матрицы на основе ИПЭК 4 в течение 3 часов растворяются в кислой среде. В то же время матрицы на основе ИПЭК 2 и ИПЭК 3 сохраняют свою форму в течение всего эксперимента и характеризуются довольно высокими значениями степени набухаемости. Образцы ИПЭК характеризуются более высокой работой адгезии по сравнению с индивидуальными сополимерами. Высвобождение метронидазола из матриц на основе ИПЭК 1 происходит в соответствии с диффузией по закону Фика, из матрицы на основе ИПЭК 4 МЗ высвобождается по аномальному транспортному механизму.

**Заключение.** ИПЭК 3 является перспективным для использования в качестве носителя для гастроретентивных биоадгезивных систем контролируемой доставки метронидазола.

**Ключевые слова:** интерполиэлектродитные комплексы, гастроретентивные системы доставки, Eudragit®, метронидазол, пероральная доставка, биоадгезия, контролируемая доставка лекарственных веществ.

**Конфликт интересов:** конфликта интересов нет.

**Вклад авторов.** Д. С. Гордеева проводила синтез образцов, оценку набухающих, биоадгезивных свойств, высвобождения и написание статьи. А. В. Ситенкова осуществляла концептуализацию исследования, а также рецензирование и корректировку статьи. Р. И. Мустафин осуществлял концептуализацию и методологию исследования, а также рецензирование и корректировку статьи. Статья была написана при участии всех соавторов. Все вышеуказанные авторы согласовали итоговую версию статьи.

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность компании ERWEKA за предоставленную возможность выполнения работы на приборе «Проточная ячейка» DFZ II, а также компании Evonik Röhm GmbH за предоставление образцов сополимеров Eudragit®.

**Для цитирования:** Гордеева Д. С., Ситенкова (Буховец) А. В., Мустафин Р. И. Интерполиэлектродитные комплексы на основе сополимеров Eudragit® как носители для систем биоадгезивной гастроретентивной доставки метронидазола. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2020; 9(2): 72–76.

## Interpolyelectrolyte Complexes Based on Eudragit® Copolymers as Carriers for Bioadhesive Gastroretentive Metronidazole Delivery System

Daria S. Gordeeva<sup>1</sup>, Aleksandra V. Sitenkova (Bukhovets)<sup>1</sup>, Rouslan I. Moustafine<sup>1\*</sup>

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

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

Received: 11.03.2020. Accepted: 27.04.2020

### Abstract

**Introduction.** There are a number of drugs, the absorption zone of which is the upper region of the gastrointestinal tract (GIT) – the stomach and duodenum. To increase bioavailability, gastroretentive (intra-gastric) systems for the controlled drug delivery are being developed. To date, there are various approaches to ensure intra-gastric drug delivery. One of the most promising approaches is the use of excipients with bioadhesive properties, both individually and in combination with other types of gastroretentive systems.

**Aim.** Development and research of new carriers for gastroretentive bioadhesive drug delivery systems based on interpolyelectrolyte complexes (IPEC) with the participation of chemically complementary poly(meth)acrylates of the Eudragit®.

© Гордеева Д. С., Ситенкова (Буховец) А. В., Мустафин Р. И., 2020

© Gordeeva D. S., Sitenkova (Bukhovets) A. V., Moustafine R.I., 2020

**Materials and methods.** The study of swelling ability was carried out in a medium of 0.1 M hydrochloric acid solution (pH 1.2) at a temperature of  $37 \pm 0.5$  °C for 6 hours. The study of the release of metronidazole (MZ) from matrices based on the corresponding IPEC was performed on a DFZ II instrument (ERWEKA, Germany) according to the Flow Trough Cell method in 0.1 M HCl medium, pH 1.2, flow rate 4 ml/min in a closed cycle within 6 hours. The amount of released MZ was estimated by UV spectrophotometry on a Lambda 25 instrument (PerkinElmer, USA) at a wavelength of 274 nm. IPEC adhesion was studied using a TA.XTplus texture analyzer (Stable Micro Systems, UK).

**Results and discussion.** Matrices based on IPEC 1 were disintegrated after being in a medium with a pH of 1.2 for 4 hours, matrices based on IPEC 4 were dissolved in an acidic medium for 3 hours. At the same time, matrices based on IPEC 2 and IPEC 3 retain their shape throughout the experiment and are characterized by rather high values of the degree of swelling. IPEC samples are characterized by higher adhesion performance compared to individual copolymers. The release of metronidazole from matrices based on IPEC 1 occurs in accordance with Fick's law of diffusion; from the matrix based on IPEC 4, MZ is released according to the anomalous transport mechanism.

**Conclusion.** IPEC 3 is promising for use as carrier for gastroretentive bioadhesive systems of controlled delivery of metronidazole.

**Keywords:** interpolyelectrolyte complexes, gastroretentive drug delivery systems, Eudragit®, metronidazole, oral delivery, bioadhesion, controlled drug delivery.

**Conflict of interest:** no conflict of interest.

**Contribution of the authors.** Daria S. Gordeeva have carried out the synthesis of samples, evaluation of swelling ability, release and bioadhesive properties, writing – original draft. Aleksandra V. Sitenkova (Bukhovets) – conceptualization, writing – review & editing. Rouslan I. Moustafine – conceptualization, methodology, writing – review & editing. The manuscript was written through contributions of all authors. All authors have given approval to the final version of the manuscript.

**Acknowledgment.** The authors are grateful to ERWEKA for the opportunity to work on the Flow Trough Cell Apparatus DFZ II, and also to Evonik Röhm GmbH for providing samples of Eudragit® copolymers.

**For citation:** 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.

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на стремительное развитие фармацевтической технологии и появление новых лекарственных форм, использование пероральных систем доставки активных фармацевтических ингредиентов остается одним из наиболее предпочтительных путей медикаментозной терапии. Однако биодоступность лекарственных веществ (ЛВ) во многом зависит от возможности осуществления их доставки в оптимальную зону абсорбции. Существует ряд ЛВ, зоной всасывания которых является верхняя область желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – желудок и двенадцатиперстная кишка. Для увеличения времени пребывания ЛВ в зоне оптимальной абсорбции, а соответственно, и повышения биодоступности разрабатываются гастроретентивные (внутрижелудочные) системы контролируемой доставки лекарственных веществ. На сегодняшний день существуют различные подходы для обеспечения внутрижелудочной доставки ЛВ – плавающие системы, биоадгезивные системы, супер-пористые гидрогелевые системы, набухающие системы, системы низкой плотности, магнитные системы [1, 2]. Одним из наиболее перспективных подходов является использование вспомогательных веществ, обладающих биоадгезивными свойствами, как индивидуально, так и в комбинации с другими типами гастроретентивных систем [3, 4].

Целью настоящей работы явилась разработка и исследование новых носителей для систем гастро-ретентивной биоадгезивной доставки ЛВ на основе интерполиэлектrolитных комплексов (ИПЭК) с учас-

тием химически комплементарных поли(мет)акрилатов торговой марки Eudragit®. Ранее была доказана перспективность использования данных ИПЭК в пероральных системах с контролируемой доставкой ЛВ, относящихся к различным классам биофармацевтической классификационной системы (диклофенак натрия и теофиллин) [5, 6], а также в плавающих системах контролируемой гастро-ретентивной доставки метформина и ацикловира [7, 8].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Eudragit® EPO (EPO) – терполимер диметиламиноэтилметакрилата с метилметакрилатом и бутилметакрилатом (молярное соотношение 2:1:1), Eudragit® L 100 (L 100) – сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (молярное соотношение 1:1) и Eudragit® L 100-55 (L 100-55) – сополимер акриловой кислоты и этилакрилата (молярное соотношение 1:1) были любезно предоставлены производителем Evonik Röhm GmbH (Германия). Сополимеры использовались после высушивания под вакуумом при температуре 40 °C в течение 2 дней. В качестве модельного лекарственного вещества использовали метронидазол (Sigma-Aldrich, Бельгия). Для исследования биоадгезионных свойств использовали муцин, выделенный из желудков свиней (тип II) (Sigma-Aldrich, США).

Синтез интерполиэлектrolитных комплексов на основе сополимеров Eudragit® осуществляли в водной среде по методике, описанной ранее [5]. Было получено четыре образца ИПЭК: ИПЭК 1, ИПЭК 2, ИПЭК 3 и ИПЭК 4 (таблица 1).

**Таблица 1.** Образцы интерполиэлектролитных комплексов на основе сополимеров Eudragit®

**Table 1.** The samples of interpolyelectrolyte complexes based on Eudragit® copolymers

Обозначение	Сополимеры Eudragit®	Соотношение сополимеров (моль/моль) [5, 6]
ИПЭК 1	ЕРО/L 100-55	1:2,75
ИПЭК 2	ЕРО/L 100	1:0,98
ИПЭК 3	ЕРО/L 100	1:0,67
ИПЭК 4	ЕРО/L 100	1:0,50

Изучение набухающей способности проводилось в среде, имитирующей голодный желудок, с применением 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты (рН 1,2) при температуре  $37 \pm 0,5$  °С в течение 6 часов. Таблетки порошка ИПЭК массой 100 мг и диаметром 8 мм, полученные путем прессования на ручном гидравлическом прессе для ИК-спектроскопии (PerkinElmer, США) при давлении 2,45 МПа, погружали в среду объемом 40 мл. Каждые 30 минут проводилось взвешивание образцов. Степень набухания (Н%) определяли по формуле:

$$H_{\%} = ((m_2 - m_1)/m_1) \cdot 100,$$

где  $m_1$  – масса сухого образца;  $m_2$  – масса набухшего образца.

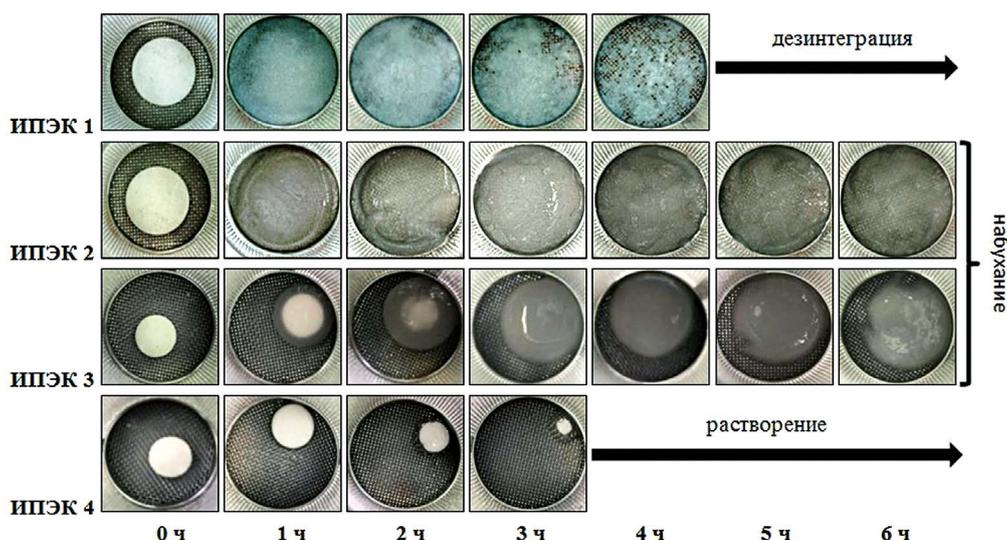
Исследование высвобождения МЗ из матриц на основе соответствующих ИПЭК производилось на приборе DFZ II (ERWEKA, Германия) по методу «Проточная ячейка» в среде, имитирующей голодный желудок (0,1 М HCl; рН 1,2;  $37 \pm 0,5$  °С), при скорости потока 4 мл/мин в закрытом цикле в течение 6 часов. Для этого прессовали таблетки, содержащие смесь ИПЭК и МЗ, диаметром 8 мм на ручном гидравлическом прессе для ИК-спектроскопии (PerkinElmer, США) при давлении 2,45 МПа. Оценка количества высвободивше-

гося МЗ проводилась УФ-спектрофотометрически на приборе Lambda 25 (PerkinElmer, США) при длине волны 274 нм.

Адгезия ИПЭК исследовалась на анализаторе текстуры TA.XTplus (Stable Micro Systems, Великобритания), в качестве субстрата использовали компакты муцина диаметром 13 мм, полученные путем прессования на ручном гидравлическом прессе для ИК-спектроскопии (PerkinElmer, США) при давлении 2,45 МПа.

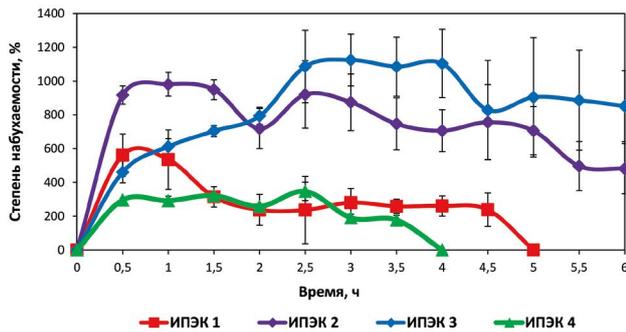
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для исследуемых систем ранее было изучено поведение в средах, имитирующих условия различных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [5, 6]. Для того, чтобы оценить возможность применения исследуемых ИПЭК в гастроретентивных системах контролируемой доставки ЛВ была проведена оценка набухающей способности матриц на основе данных ИПЭК в условиях, имитирующих голодный желудок (0,1 М раствор хлористоводородной кислоты, рН 1,2), в течение 6 ч. Как видно из результатов, представленных на рисунках 1 и 2, матрицы на основе ИПЭК 1 дезинтегрировались после пребывания в среде с рН 1,2 в течение 4 часов, матрицы на основе ИПЭК 4 в течение 3 часов растворяются в кислой среде. В то же время матрицы на основе ИПЭК 2 и ИПЭК 3 сохраняют свою форму в течение всего эксперимента с образованием набухающего гидрогелевого слоя и характеризуются довольно высокими значениями степени набухаемости (около 1000 %). Различное поведение матриц на основе изучаемых ИПЭК связано со структурными изменениями, происходящими во время пребывания образцов в кислой среде, что ранее было доказано в работах Р. И. Мустафина и др. [5, 6].



**Рисунок 1.** Визуальные изменения, происходящие с матрицами ИПЭК в среде, имитирующей условия голодного желудка (0,1 М HCl, рН 1,2)

**Figure 1.** Visible changes in the external appearance of IPEC matrices in the medium mimicking fasted stomach (0.1 M HCl, pH 1.2)



**Рисунок 2.** Профили поведения матриц на основе ИПЭК в среде, имитирующей условия голодного желудка (0,1 М HCl, pH 1,2)

**Figure 2.** IPEC matrix behavior profiles in the medium mimicking fasted stomach (0.1 M HCl, pH 1.2)

С целью предопределения возможности использования изучаемых ИПЭК в биоадгезивных гастрорентивных системах была проведена оценка биоадгезии образцов ИПЭК на компактах муцина в сравнении с индивидуальными сополимерами (таблица 2).

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика биоадгезивной способности ИПЭК и индивидуальных сополимеров

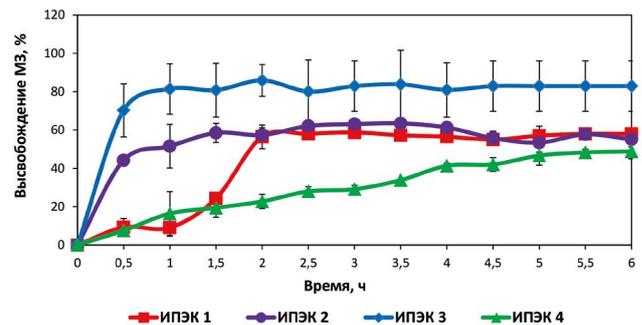
**Table 2.** Comparative assessment of bioadhesive ability of IPEC and individual copolymers

Образец	Сила отрыва (Н)	Работа адгезии (Н)
Eudragit® EPO	0,499 ± 0,490	1,075 ± 0,040
Eudragit® L 100	0,230 ± 0,070	0,459 ± 0,170
Eudragit® L 100-55	0,607 ± 0,140	1,029 ± 0,390
ИПЭК 1	0,285 ± 0,180	2,133 ± 0,180
ИПЭК 2	0,706 ± 0,010	1,448 ± 0,120
ИПЭК 3	0,673 ± 0,234	0,708 ± 0,122
ИПЭК 4	0,744 ± 0,353	1,096 ± 0,111

Образцы ИПЭК характеризуются более высокой работой адгезии по сравнению с индивидуальными сополимерами. Как известно, в структуре муцина имеются остатки сиаловых кислот [9, 10], с которыми, предположительно, и происходит взаимодействие ИПЭК по дефектным участкам, содержащим ионизированные диметиламино группы Eudragit® EPO.

Для оценки транспортных свойств исследуемых ИПЭК в качестве модельного ЛВ использовали метронидазол, применяемый в комплексной терапии язвенной болезни желудка для эрадикации *Helicobacter pylori* [11, 12].

Профили высвобождения метронидазола из матриц на основе ИПЭК приведены на рисунке 3. Для матриц на основе ИПЭК 2 и ИПЭК 3 характерно быстрое достижение максимальной концентрации ЛВ, высвободившегося в среду растворения за короткий промежуток времени (45 % и 70 % соответственно), с последующим выходом профиля высвобождения на «плато». Следует отметить, что образцы данных ИПЭК



**Рисунок 3.** Профили высвобождения метронидазола из матриц на основе ИПЭК в среде, имитирующей условия голодного желудка (0,1 М HCl, pH 1,2)

**Figure 3.** Release profiles of metronidazole from IPEC matrices in the medium mimicking fasted stomach (0.1 M HCl, pH 1.2)

характеризуются наиболее высокими значениями набухающей способности (рисунок 2). Высвобождение ЛВ из матрицы на основе ИПЭК 1 происходит медленно за первый час эксперимента (не более 10 %) с последующим увеличением скорости и достижением концентрации высвободившегося вещества равной концентрации высвободившегося ЛВ из матрицы на основе ИПЭК 2. Иной профиль высвобождения МЗ обеспечивает матрица на основе образца ИПЭК 4 – происходит медленное постепенное высвобождение ЛВ во времени с достижением 50 % за 6 часов эксперимента.

Для оценки механизма, лежащего в основе процесса высвобождения МЗ из поликомплексных матриц, было проведено математическое моделирование высвобождения с использованием уравнения Korsmeyer-Perpras [13]. Результаты для образцов ИПЭК 1 и ИПЭК 4 представлены в таблице 3 (в случае образцов ИПЭК 2 и ИПЭК 3 показана низкая корреляция результатов с уравнением Korsmeyer-Perpras, данные не представлены).

**Таблица 3.** Результаты математического моделирования метронидазола из матриц на основе ИПЭК

**Table 3.** Results of mathematic modeling of metronidazole release from IPEC matrices

	ИПЭК 1	ИПЭК 4
Экспонента высвобождения	0,50 ± 0,14	0,70 ± 0,03
Константа высвобождения	27,35 ± 5,50	14,57 ± 0,74
R <sup>2</sup>	0,8272	0,9929
Механизм высвобождения	диффузия по закону Фика	«аномальный» транспорт

Как видно, высвобождение МЗ из матриц на основе ИПЭК 1 происходит в соответствии с диффузией по закону Фика, то есть движущей силой является набухание матрицы в среде растворения, в то время как из матрицы на основе ИПЭК 4 МЗ высвобождается по аномальному транспортному механизму, когда выход

ЛВ обеспечивается не только набуханием матрицы, но и эрозией. Этим и объясняется тот факт, что профиль высвобождения из ИПЭК 4 имеет совершенно иной характер по сравнению с профилями остальных ИПЭК, а также, что, несмотря на разрушение матрицы ИПЭК 4, не нагруженной ЛВ, в среде с pH 1,2 за 4 часа, данный образец обеспечивает высвобождение МЗ в течение 6 часов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследуемые образцы ИПЭК характеризуются биоадгезивными свойствами и способностью обеспечивать пролонгированное высвобождение метронидазола в среде, имитирующей среду желудка (0,1 М раствор HCl с pH 1,2), при этом ИПЭК 3 является перспективным для использования в качестве носителя для гастроретентивных биоадгезивных систем контролируемой доставки метронидазола.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Debjit B., Rishab B., Darsh G., Parshuram R., Sampath K. P. K. Gastroretentive drug delivery systems- a novel approaches of control drug delivery systems. *Research Journal of Science and Technology*. 2018; 10(2): 145–156. DOI: 10.5958/2349-2988.2018.00022.0.
2. Pund A. U., Shandge R. S., Pote A. K. Current approaches on gastroretentive drug delivery systems. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2020; 10(1): 139–146. DOI: 10.22270/jddt.v10i1.3803.
3. Patil H., Tiwari R. V., Repka M. A. Recent advancements in mucoadhesive floating drug delivery systems: A mini-review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2016; 31: 65–71. DOI: 10.1016/j.jddst.2015.12.002.
4. Bangun H., Aulia F., Arianto A., Nainggolan M. Preparation of mucoadhesive gastroretentive drug delivery system of alginate beads containing turmeric extract and anti-gastric ulcer activity. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2019; 12(1): 316–320. DOI: 10.22159/ajpcr.2019.v12i1.29715.
5. 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® L 100 copolymers. *Molecular Pharmaceutics*. 2013; 10(7): 2630–2641. DOI: 10.1021/mp4000635.
6. 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® L 100-55). *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2011; 100: 874–885. DOI:10.1002/jps.22320.
7. Мустафин Р. И., Протасова А. А., Буховец А. В., Семина И. И. Исследование интерполимерных сочетаний на основе (мет)акрилатов в качестве перспективных носителей в поликомплексных системах для гастроретентивной доставки. *Фармация*. 2014; 5: 3–5.
8. Мустафин Р. И., Буховец А. В., Протасова А. А., Шайхрамова Р. Н., Ситенков А. Ю., Семина И. И. Сравнительное исследование поликомплексных систем для гастроретентивной доставки метформина. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2015; 1(10): 48–50.
9. Харенко Е. А., Ларионова Н. И., Демина Н. Б. Мукоадгезивные лекарственные формы. *Химико-фармацевтический журнал*. 2009; 43(4): 21–29. DOI: 10.30906/0023-1134-2009-43-4-21-29.
10. Киржанова Е. А., Хуторянский В. В., Балабушевич Н. Г., Харенко А. В., Демина Н. Б. Методы анализа мукоадгезии: от фундаментальных исследований к практическому применению в разработке лекарственных форм. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2014; 3(8): 66–80. DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-4-27-31.
11. Youssef N. A. H. A., Kassem A. A., El-Massik M. A. E., Boraie N. A. Development of gastroretentive metronidazole floating raft system for targeting *Helicobacter pylori*. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015; 486: 297–305. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.04.004.
12. Farshforoush P., Ghanbarzadeh S., Goganian A. M., Hamishehkar H. Novel metronidazole-loaded hydrogels as a gastroretentive drug delivery system. *Iranian Polymer Journal*. 2017; 26: 895–901. DOI: 10.1007/s13726-017-0575-4.
13. Kormsmeier R. W., Gurny R., Docler E., Buri P., Peppas N. A. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *International Journal of Pharmaceutics*. 1983; 15: 25–35. DOI:10.1016/0378-5173(83)90064-9.

## REFERENCES

1. Debjit B., Rishab B., Darsh G., Parshuram R., Sampath K. P. K. Gastroretentive drug delivery systems- a novel approaches of control drug delivery systems. *Research Journal of Science and Technology*. 2018; 10(2): 145–156. DOI: 10.5958/2349-2988.2018.00022.0.
2. Pund A. U., Shandge R. S., Pote A. K. Current approaches on gastroretentive drug delivery systems. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2020; 10(1): 139–146. DOI: 10.22270/jddt.v10i1.3803.
3. Patil H., Tiwari R. V., Repka M. A. Recent advancements in mucoadhesive floating drug delivery systems: A mini-review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2016; 31: 65–71. DOI: 10.1016/j.jddst.2015.12.002.
4. Bangun H., Aulia F., Arianto A., Nainggolan M. Preparation of mucoadhesive gastroretentive drug delivery system of alginate beads containing turmeric extract and anti-gastric ulcer activity. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2019; 12(1): 316–320. DOI: 10.22159/ajpcr.2019.v12i1.29715.
5. 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® L 100 copolymers. *Molecular Pharmaceutics*. 2013; 10(7): 2630–2641. DOI: 10.1021/mp4000635.
6. 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® L 100-55). *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2011; 100: 874–885. DOI:10.1002/jps.22320.
7. Mustafin R. I., Protasova A. A., Bukhovets A. V., Semina I. I. Investigation of interpolymers based on (meth)acrylates as promising carriers in multiplex gastroretentive drug delivery systems. *Farmatsiya*. 2014; 5: 3–5 (in Russ.).
8. Moustafine R. I., Bukhovets A. V., Protasova A. A., Shaykhranova R. N., Sitenkov A. Y., Semina I. I. Comparative investigation of polycomplex systems for gastroretentive metformin delivery. *Drug development & registration*. 2015; 1(10): 48–50 (in Russ.).
9. Kharenko E. A., Lariionova N. I., Demina N. B. Mucoadhesive drug delivery systems (a review). *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2009; 43(4): 21–29 DOI: 10.30906/0023-1134-2009-43-4-21-29 (in Russ.).
10. Kirzhanova E. A., Khutoryanskiy V. V., Balabushevich N. G., Kharenko A. V., Demina N. B. Methods for analysis of mucoadhesion: from basic research to practical applications in dosage forms development. *Drug development & registration*. 2019; 8(4): 27–31. DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-4-27-31 (in Russ.).
11. Youssef N. A. H. A., Kassem A. A., El-Massik M. A. E., Boraie N. A. Development of gastroretentive metronidazole floating raft system for targeting *Helicobacter pylori*. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015; 486: 297–305. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.04.004.
12. Farshforoush P., Ghanbarzadeh S., Goganian A. M., Hamishehkar H. Novel metronidazole-loaded hydrogels as a gastroretentive drug delivery system. *Iranian Polymer Journal*. 2017; 26: 895–901. DOI: 10.1007/s13726-017-0575-4.
13. Kormsmeier R. W., Gurny R., Docler E., Buri P., Peppas N. A. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *International Journal of Pharmaceutics*. 1983; 15: 25–35. DOI:10.1016/0378-5173(83)90064-9.