

https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-2-83-90
УДК 615.03



Оригинальная статья/Research article

Поликомплексный носитель для трансбуккальной мукоадгезивной доставки метронидазола

Р. И. Мустафин^{1*}, В. В. Будников², С. Г. Абдуллина¹, Ш. Ф. Насибуллин¹, Р. А. Салеев²

1 – Институт фармации, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420126, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Фатыха Амирхана, д. 16
2 – ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (КГМУ), кафедра ортопедической стоматологии, 420012, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бултерова, д. 16

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

Статья получена: 17.04.2020. Статья принята к печати: 21.05.2020

Резюме

Введение. Одним из требований, предъявляемых к трансбуккальным системам доставки лекарственных веществ (ЛВ), является проявление мукоадгезивных свойств носителя, обеспечивающего удержание на слизистой продолжительное время с постепенным высвобождением включенного ЛВ. Следует отметить, что одним из преимуществ буккальных систем по сравнению с пероральными, является отсутствие эффекта «первого прохождения» через печень.

Цель. Провести физико-химическое и фармацевтическое исследование интерполиэлектролитного комплекса (ИПЭК), полученного на основе полимеров фармацевтического назначения Eudragit® EPO и Noveon® AA-1, в сравнении с физической смесью и индивидуальными полимерами, в качестве мукоадгезивной системы доставки метронидазола для лечения заболеваний рта.

Материалы и методы. Полученные на основе пары полимеров фармацевтического назначения (Eudragit® EPO и Noveon® AA-1) два образца ИПЭК были охарактеризованы по данным элементного анализа, ИК-спектроскопии и дифференциальной сканирующей калориметрии с моделируемой температурой (мДСК) в сравнении с индивидуальными полимерами и их физическими смесями. Изучение набухающей способности, биоадгезии и высвобождение проводилось в среде, имитирующей искусственную слюнную жидкость (рН 7,0) при температуре $37 \pm 0,1$ °С. Мукоадгезия образцов полимеров и ИПЭК исследовалась на анализаторе текстуры TA.XTplus (Stable Micro Systems, Великобритания). Исследование высвобождения метронидазола (МД) из матриц на основе соответствующих ИПЭК производилось на приборе CE 7Smart (Sotax, Швейцария) по методу «проточная ячейка» при скорости потока 20 мл/мин в открытом цикле в течение 5 часов. Оценка количества высвободившегося МД проводилась УФ-спектрофотометрически на приборе Lambda 25 (PerkinElmer, США) при длине волны 319 нм.

Результаты и обсуждение. В результате проведенных исследований по изучению физико-химических и фармацевтических свойств подобран оптимальный состав поликомплексного носителя (ИПЭК 2) на основе Eudragit® EPO и Noveon® AA-1, который характеризуется требуемыми биоадгезивными свойствами и способностью обеспечивать контролируемое высвобождение ЛВ из таблетированной матрицы (при соотношении МД/ИПЭК-2 1:0,5) в условиях, имитирующих среду рта, что обеспечивает необходимый режим трансбуккальной доставки метронидазола в соответствии с диффузией по закону Фика.

Заключение. ИПЭК 2 является перспективным для использования в качестве носителя для трансбуккальной контролируемой доставки метронидазола.

Ключевые слова: интерполиэлектролитные комплексы, трансбуккальные системы доставки, Eudragit®, Noveon®, метронидазол, мукоадгезия, контролируемая доставка лекарственных веществ.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Вклад авторов. Р. И. Мустафин осуществлял концептуализацию и методологию исследования, а также написание статьи. В. В. Будников и С. Г. Абдуллина проводили синтез образцов, их физико-химическую оценку (элементный анализ, ИК-спектроскопия), а также оценку набухающих, биоадгезивных свойств и высвобождения. Ш. Ф. Насибуллин проводил термический анализ образцов методом мДСК, а также обсчет и построение мДСК-термограмм и ИК-спектров. Р. А. Салеев участвовал в обсуждении постановки цели и осуществлял рецензирование и корректировку статьи. Статья была написана при участии всех соавторов. Все вышеуказанные авторы согласовали итоговую версию статьи.

Благодарность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (научный проект № 20-65-46007). Авторы также выражают благодарность компаниям Evonik Rohm GmbH и Lubrizol Advance Materials за предоставление образцов полимеров Eudragit® и Noveon® соответственно.

Для цитирования: Мустафин Р. И., Будников В. В., Абдуллина С. Г., Насибуллин Ш. Ф., Салеев Р. А. Поликомплексный носитель для трансбуккальной мукоадгезивной доставки метронидазола. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2020; 9(2): 83–90.

Polycomplex Carrier for Buccal Mucoadhesion Delivery of Metronidazole

Rouslan I. Moustafine^{1*}, Vitaliy V. Budnikov², Svetlana G. Abdullina¹, Shamil F. Nasibullin¹,
Renat A. Saleev²

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

2 – Kazan State Medical University, Department of Orthopedic dentistry, 16, Alexander Butlerov str., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia

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

Received: 17.04.2020. Accepted: 21.05.2020

Abstract

Introduction. One of the well-known requirements for buccal drug delivery systems is the demonstration of mucoadhesive properties of the carrier, ensuring retention on the mucosa for a long time with the gradual release of the included drug. It should be noted that one of the advantages of buccal systems compared with oral ones is the absence of the «first pass effect» through the liver.

© Мустафин Р. И., Будников В. В., Абдуллина С. Г., Насибуллин Ш. Ф., Салеев Р. А., 2020

© Moustafine R. I., Budnikov V. V., Abdullina S. G., Nasibullin S. F., Saleev R. A., 2020

Aim. To carry out a physicochemical and pharmaceutical research of the interpolyelectrolyte complex (IPEC), obtained on the basis of pharmaceutically acceptable polymers – Eudragit® EPO and Noveon® AA-1, in comparison with the physical mixture and individual polymers, as a mucoadhesive delivery system of metronidazole for the treatment of periodontal diseases.

Materials and methods. Obtained on the basis of a pair of pharmaceutical polymers (Eudragit® EPO and Noveon® AA-1), two IPEC samples were characterized by elemental analysis, FTIR spectroscopy, and modulated temperature differential scanning calorimetry (mDSC) in comparison with individual polymers and their physical mixtures. The study of swelling ability, bioadhesion and release was carried out in a medium simulating artificial salivary fluid (pH 7.0) at a temperature of 37 ± 0.1 °C. Mucoadhesion of polymer samples and IPEC was studied using a TA.XTplus texture analyzer (Stable Micro Systems, UK). The release of metronidazole (MD) from matrices based on the developed IPEC was studied on a CE 7Smart USP 4 apparatus (Sotax, Switzerland) using the Flow Trough Cell method at a speed a flow of 20 ml/min in an open cycle within 5 hours. The amount of released MD was estimated by UV spectrophotometry on a Lambda 25 instrument (PerkinElmer, USA) at a wavelength of 319 nm.

Results and discussion. As a result of studies on the physicochemical and pharmaceutical properties, there was selected the optimal composition of a polycomplex carrier (IPEC 2) based on Eudragit® EPO and Noveon® AA-1, which is characterized by the required bioadhesive properties and the ability of providing controlled release of drug from the tablet matrix (with weight ratio MD/IPEC-2 1:0.5) in conditions mimicking oral cavity environment, which provides the necessary mode of buccal delivery of metronidazole in accordance with Fick's law of diffusion.

Conclusion. IPEC 2 is a perspective for use as carrier for buccal controlled delivery of metronidazole.

Keywords: interpolyelectrolyte complexes, buccal delivery systems, Eudragit®, Noveon®, metronidazole, mucoadhesion, controlled drug delivery.

Conflict of interest: no conflict of interest.

Contribution of the authors. Rouslan I. Moustafine – conceptualization, methodology, writing original draft, review & editing and funding acquisition. Vitaliy V. Budnikov and Svetlana G. Abdullina has carried out the synthesis of samples, elemental analysis, FTIR spectra recording, evaluation of swelling ability, release and bioadhesive properties. Shamil F. Nasibullin has carried out mDSC experiments and all calculations regarding thermal analysis and FTIR. Renat A. Saleev has took part in discussing of the aim and review & editing. The manuscript was written through contributions of all authors. All authors have given approval to the final version of the manuscript.

Acknowledgment. This work was financially supported by the Russian Science Foundation (RSF) in the framework of research project № 20-65-46007 (to R.I.M.). The authors are also grateful to Evonik Rohm GmbH and Lubrizol Advanced Materials for providing samples of Eudragit® and Noveon® polymers, respectively.

For citation: : Moustafine R. I., Budnikov V. V., Abdullina S. G., Nasibullin S. F., Saleev R. A. Polycomplex carrier for buccal mucoadhesion delivery of metronidazole. *Drug development & registration*. 2020; 9(2): 83–90.

ВВЕДЕНИЕ

Разработка новых уникальных носителей лекарственных веществ (ЛВ), представляющих собой интерполиэлектrolитные комплексы (ИПЭК), полученные из полимеров фармацевтического назначения, обладающие выраженными биоадгезивными свойствами, является перспективным направлением фармацевтической технологии [1]. Под мукоадгезивными свойствами носителя понимают способность системы доставки на его основе закрепиться на биологической поверхности, например на слизистых оболочках. Преимущества мукоадгезивных систем связано с продлением времени пребывания системы в месте всасывания ЛВ. Тесный контакт мукоадгезивной системы доставки со слизистой оболочкой рта генерирует, как известно, большой градиент концентрации, таким образом увеличивая скорость проникновения ЛВ [2–6]. Ранее нами была показана перспективность интерполимерных сочетаний различных типов полианионных полимеров Carborol® (карбополи, карбомеры, карбоксивиниловые полимеры, редкочитые полимеры полиакриловой кислоты) и сополимера поликатионного характера – Eudragit® EPO как для доставки диклофенака натрия в толстый отдел кишечника [7–11], так и в быстродиспергируемых во рту системах, содержащих клобетазол [12], предлагаемых для лечения различных воспалительных заболеваний в гастроэнтерологии или стоматологии соответственно.

Полученные в данном исследовании ИПЭК, состоящие из Noveon® AA-1, характеризующегося выраженными биоадгезивными свойствами, и Eudragit® EPO, с уже выявленной перспективностью при использовании в качестве вспомогательных веществ в трансмукозальных системах доставки лекарств в виде быстродиспергируемых во рту таблеток, было решено изучить и в качестве трансбуккальной системы доставки метронидазола.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Eudragit® EPO – EPO (Evonik Röhm GmbH, Германия) – терполимер диметиламиноэтилметакрилата и нейтральных эфиров метакриловой кислоты, Noveon® AA-1 – AA-1 (Lubrizol Advance Materials, США) – высокомолекулярный полимер акриловой кислоты с аллиловыми эфирами полиспиртов. Исходные полимеры использовались после высушивания под вакуумом при температуре 40 °C в течение 7 дней. В качестве модельного лекарственного вещества использовали метронидазол – МД (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 водно-солевой среде. В результате нами было получено два образца EPO/AA-1 (таблица 1).

Таблица 1. Образцы интерполиэлектролитных комплексов на основе полимеров Eudragit® EPO и Noveon® AA-1

Table 1. The samples of interpolyelectrolyte complexes based on Eudragit® EPO and Noveon® AA-1 polymers

Условное обозначение	Полимеры	Соотношение полимеров в реакционной смеси (моль/моль)	Состав ИПЭК* (моль/моль)
ИПЭК-1	ЕРО/АА-1	1:1	1:2
ИПЭК-2	ЕРО/АА-1	1:0,5	1:1,42

Примечание: *По данным элементного анализа.
Note: *According to elemental analysis.

Синтез образцов ИПЭК ЕРО/АА-1 проводили при двух мольных соотношениях: 1:1 и 1:0,5, по методике, опубликованной ранее [12], при длительности проведения интерполиэлектролитной реакции в течение 7 суток при периодическом перемешивании. Выделенные осадки ИПЭК высушивали при комнатной температуре в течение 2 суток с последующим досушиванием в вакуум-сушильном шкафу (Binder VD 23, Германия) при температуре 40 °С до постоянной массы.

Подтверждение образования ИПЭК составов ЕРО : АА-1 1:1 и 1:0,5 (по молям) проводили методом элементного анализа с использованием анализатора Thermo Flash 2000 CHNS/O (Thermo Fisher Scientific, Великобритания), а изучение их структурных особенностей методами ИК-спектроскопии на приборе Nicolet iS5 с приставкой однократного НПВО Smart iTR (Thermo Scientific, США) и дифференциальной сканирующей калориметрии с модулируемой температурой (мДСК) на приборе Discovery™ DSC (TA Instruments, США).

Изучение мукоадгезии и набухаемости таблетированных полимерных матриц (без ЛВ), а также высвобождение МД из них, проводили при температуре $37,0 \pm 0,1$ °С в среде искусственной слюны, имитирующей рот (рН 7,0) и приготовленной по известной методике [13].

Мукоадгезию полученных матриц к муциновым компактам изучали на анализаторе текстуры TA.XTplus (Stable Micro Systems, Великобритания), в качестве субстрата использовали компакты муцина диаметром 13 мм, массой 150 мг, полученные путем прессования на ручном гидравлическом прессе для ИК-спектроскопии (PerkinElmer, США) при давлении 2,45 МПа.

Изучение набухающей способности таблетированных поликомплексных матриц проводили в течение 5 часов. Таблетки порошка ИПЭК массой 170 мг и диаметром 13 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 15 минут проводилось взвешивание образцов на аналитических весах Vibra (Shinko Denshi Co Ltd., Япония) с точностью до 0,0001. Степень набухания ($H_{\%}$) определяли по формуле:

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

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

Высвобождение МД проводили на приборе «проточная ячейка» CE 7Smart (Sotax, Швейцария) при скорости потока 20 мл/мин в открытом цикле в течение 5 часов. Оценка количества высвободившегося МД проводилась УФ-спектрофотометрически на приборе Lambda 25 (PerkinElmer, США) при длине волны 319 нм.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью выявления отличий анализируемых полимеров от полученных нами поликомплексов, в сравнении с физическими смесями тех же полиэлектролитов в установленных соотношениях нами, был предложен метод ИК-спектроскопии и мДСК.

На ИК-спектрах (рисунок 1) появляется полоса поглощения при 1574 см^{-1} , отсутствующая у индивидуальных полимеров и их ФС, которая обусловлена образованием ионных связей между карбоксилатными группами Noveon® AA-1 и протонированными диметиламиногруппами ЕРО [8, 11, 12]. Появление новых полос поглощения, ранее отсутствующих у исходных полимеров, доказывает образование между ними ИПЭК. С целью отличия новой полосы поглощения при 1574 см^{-1} , вследствие образования межмакромолекулярных ионных связей противоположно заряженных полиэлектролитов от их несвязанных ионизированных групп, нами были получены и сняты ИК-спектры специально полученных ионизированных форм исследуемых полимеров.

Представленные на рисунке 2 ИК-спектры свидетельствуют, что свободные ионизированные карбоксильные группы АА-1 (AA-1_{ion}) характеризуются появлением полосы при 1557 см^{-1} , сдвигающейся в случае ФС обоих составов до 1568 см^{-1} , что вполне может быть следствием их частичного взаимодействия с ионизированным ЕРО (ЕРО_{ion}) в процессе их приготовления. Изменений в ИК-спектрах ЕРО_{ion} , при этом, не выявлено.

По результатам мДСК (рисунок 3) индивидуальные полимеры имеют различающиеся температуры стеклования (T_g) $-50,7$ °С (ЕРО) и $-131,3$ °С; T_c поликомплексов находятся в пределах между T_c индивидуальных полимеров, что совпадает с данными литературы [12–14]. Следует отметить, что по мере увеличения доли термопластичного ЕРО в образцах АА-1/ЕРО, прослеживается тенденция к снижению T_c у ИПЭК 2 ($T_c = 118,1$ °С) по сравнению с ИПЭК 1 ($T_c = 128,2$ °С). В случае ФС T_c практически полностью совпадают с таковыми у индивидуальных полимеров.

Термоанализ ионизированных форм полимеров (рисунок 4) показал увеличение в их T_c : $-55,4$ °С (ЕРО) и $-197,4$ °С (АА-1), куда более выраженное у последнего. При анализе ФС на основе $\text{AA-1}_{\text{ion}} - \text{ЕРО}_{\text{ion}}$ в обоих составах выявлено отсутствие T_c , характерных для ионизированных полиэлектролитов с детекцией единственных (а не двух, как следовало ожидать) T_c .

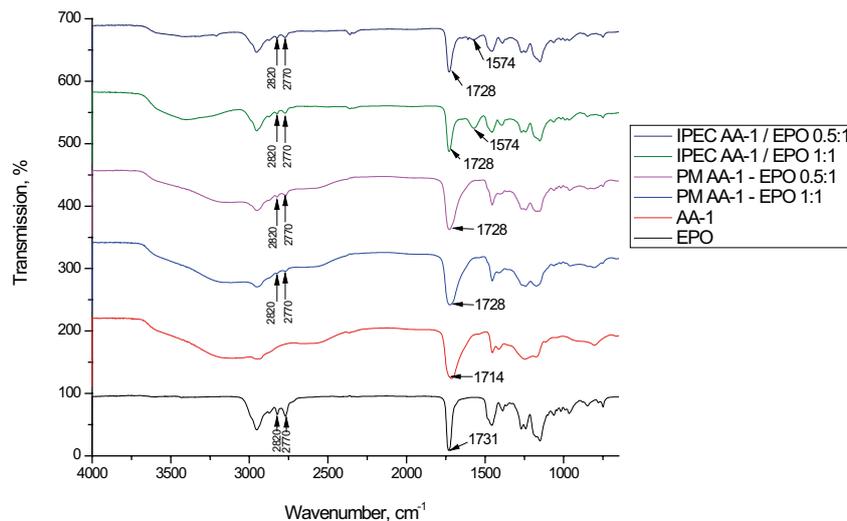


Рисунок 1. ИК-спектры анализируемых полимеров, ИПЭК и их физических смесей (ФС), аналогичного состава

Figure 1. FTIR spectra of the analyzed samples of polymers, IPECs and its physical mixtures (PM) with the same compositions

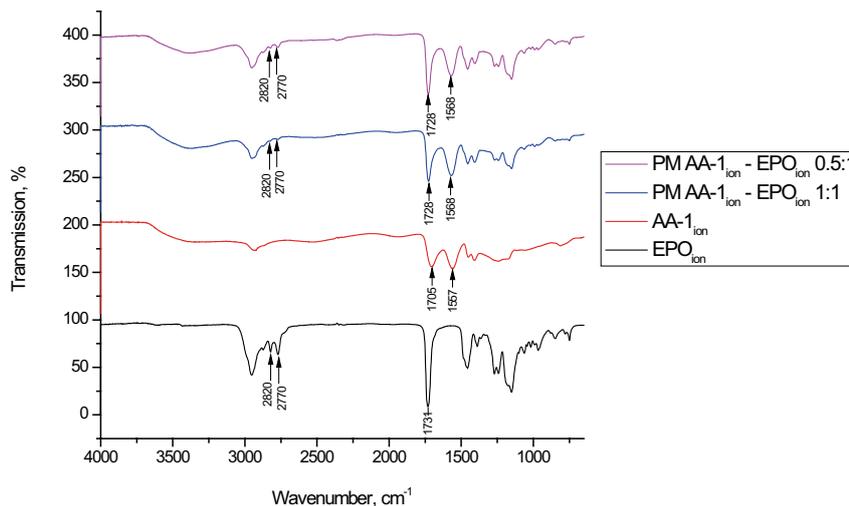


Рисунок 2. ИК-спектры ионизированных форм полимеров и их физических смесей (ФС), аналогичного состава

Figure 2. FTIR spectra of ionized form of the polymers and its physical mixtures (PM) with the same compositions

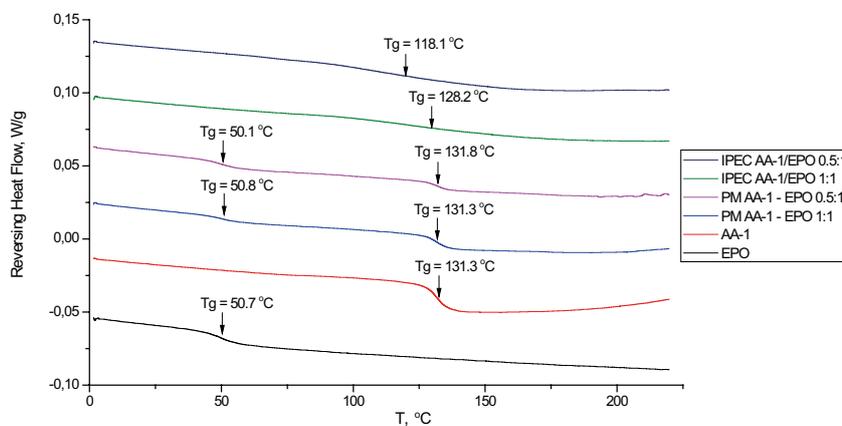


Рисунок 3. ДСК термограммы анализируемых полимеров, ИПЭК и их физических смесей (ФС), аналогичного состава

Figure 3. DSC thermograms of the analyzed samples of polymers, IPECs and its physical mixtures (PM) with the same compositions

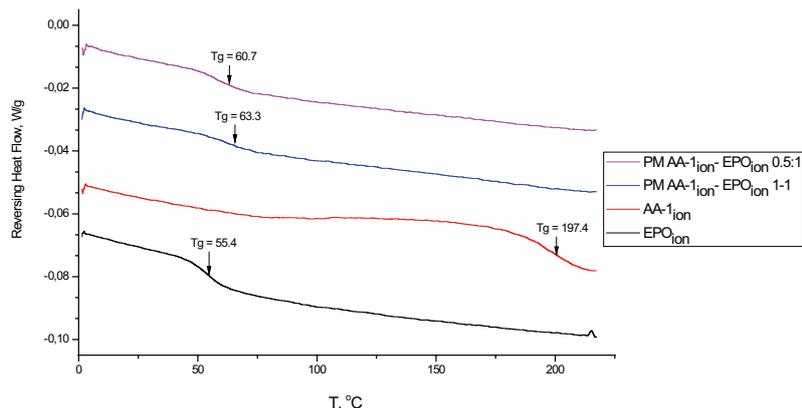


Рисунок 4. ДСК термограммы ионизированных форм полимеров и их физических смесей (ФС), аналогичного состава
Figure 4. DSC thermograms of ionized form of the polymers and its physical mixtures (PM) with the same compositions

Таким образом, по данным ИК-спектроскопии и мДСК, кроме двух синтезированных ИПЭК (1 и 2), ФС, полученные на основе ионизированных форм полимеров, так же представляют собой поликомплексы, структуры которых хоть и похожи, но, по всей видимости, различны. Подтверждением служат не только различие в характеристических полосах образцов на ИК-спектрах, но и различающиеся T_g . Интересно отметить, что при практически совпадающих T_g ИПЭК 1 и ФС на основе AA-1_{ion} – EPO_{ion} 1:1, 128,2 °C и 129,6 °C соответственно, характеристические полосы и их интенсивности на ИК-спектрах различаются.

Принимая во внимание, что по данным литературы [15–17], ионизированные формы изучаемых семейств полимеров фармацевтического назначения (Carbopol® и Eudragit®), характеризуются усилением мукоадгезивных свойств, то было бы интересно сравнить полученные на их основе матрицы по набухаемости и мукоадгезии с коммерчески выпускаемыми (неионизированными) формами.

Согласно полученным результатам по набухаемости (рисунок 5), в случае индивидуальных, ионизированных форм полимеров и их физических смесей, ожидалось, что с уменьшением доли редкосшитого компонента (AA-1) в матрицах, степень набухания также будет снижаться, но, как видно, эта логичная закономерность справедлива далеко не для всех образцов: AA-1_{ion} > ФС AA-1_{ion} – EPO_{ion} 1:1 > AA-1 > ФС AA-1 – EPO 1:1 (ФС AA-1 – EPO 0,5:1; ФС AA-1_{ion} – EPO_{ion} 0,5:1) > ИПЭК 1 > ИПЭК 2 > EPO_{ion} > EPO. Наиболее интересным было сравнить образцы поликомплексов (ИПЭК 1 и ИПЭК 2) и ФС на основе ионизированных полимеров, которые, согласно проведенному физико-химическому исследованию, также имеют структуру ИПЭК. Оба исходных поликомплекса имеют очень различающиеся, но мало изменяющиеся во времени профили набухания, при этом ИПЭК 1 превосходит ИПЭК 2 практически в 4 раза, и сравним у последнего с EPO и EPO_{ion}. Профили же ФС AA-1_{ion} – EPO_{ion} по своему характеру

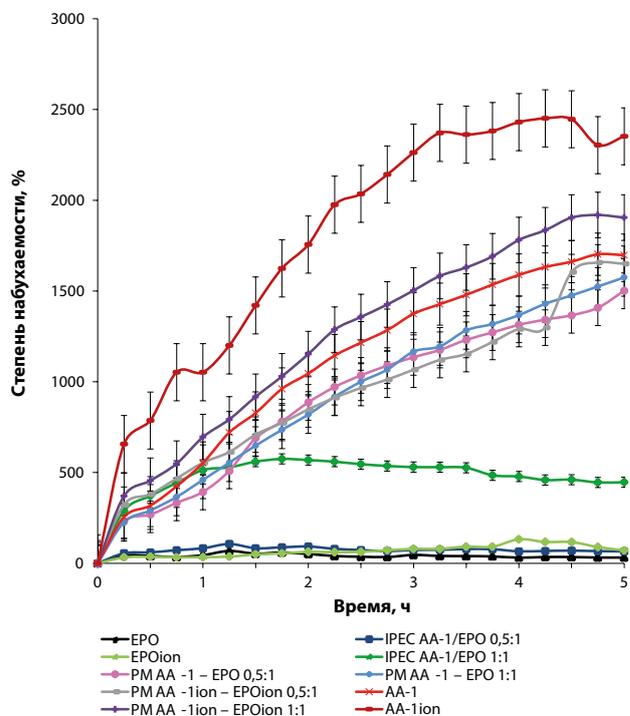


Рисунок 5. Профили поведения матриц на основе ИПЭК в среде, имитирующей рот

Figure 5. IPEC matrix behavior profiles in the mimicking oral cavity media

ру не сильно отличаются от содержащих AA-1 (AA-1_{ion}) матриц, имеющих тенденцию к выходу на максимум в степенях набухаемости к концу эксперимента. Следует отметить, что выявленная нами схожесть в значениях T_g ИПЭК 1 и ФС на основе AA-1_{ion} – EPO_{ion} 1:1, продемонстрировала различие их свойств. Принимая во внимание полученные результаты по сравнительному изучению набухаемости и схожесть в профилях ФС на основе как ионизированных полимеров, так и не ионизированных, мы приняли решение не исследовать ФС AA-1_{ion} – EPO_{ion} в последующих тестированиях матричных систем с их участием.

С целью предопределения возможности использования изучаемых ИПЭК в мукоадгезивных трансбуккальных системах была проведена оценка биоадгезии поликомплексных матриц (ИПЭК 1 и ИПЭК 2) к компактам муцина в сравнении образцами на основе изучаемой группы полимеров (таблица 2).

Таблица 2. Сравнительная характеристика биоадгезивной способности ИПЭК и изучаемых образцов полимеров

Table 2. Comparative assessment of bioadhesive ability of IPEC and all other analyzed samples of the polymers

Образец	Сила отрыва F, (Н)*	Работа адгезии W, (Н·м)**
EPO	9,857 ± 1,512	53,619 ± 7,403
AA-1	5,835 ± 0,342	40,73 ± 11,199
IPEC AA-1/EPO 1:1	9,054 ± 1,003	38,306 ± 11,307
IPEC AA-1/EPO 0,5:1	8,926 ± 1,044	50,421 ± 15,749
PM AA-1 – EPO 1:1	6,688 ± 0,161	23,844 ± 7,146
PM AA-1 – EPO 0,5:1	7,656 ± 0,294	31,859 ± 9,306
AA-1 _{ion}	5,801 ± 0,227	37,091 ± 6,309
EPO _{ion}	9,284 ± 0,839	81,922 ± 23,222

Примечание: *Н – ньютон; **Н·м – ньютон-метр.
Note: *Н – Newton; **Н·м – Newton meter.

Оба образца ИПЭК характеризуются более высокой силой отрыва (F) по сравнению с ФС и AA-1. Как известно, в структуре муцина имеются остатки сиаловых кислот, с которыми, предположительно, и происходит взаимодействие ИПЭК по дефектным участкам, содержащим ионизированные диметиламиногруппы Eudragit® EPO, что подтверждается максимальной работой адгезии (W) для EPO_{ion}. Согласно проведенному тестированию биоадгезивных свойств лучшими, с точки зрения работы адгезии, является образец ИПЭК 2, уступающий по обоим показателям EPO и EPO_{ion}. Однако использование матриц на основе чистого EPO сопряжено с рядом неудобств, к числу которых относится дезинтеграция таблеток на его основе в нейтральных средах со значением pH больше 5,0 ввиду потери заряда на цепочках макромолекул и последующая гидрофобизация его структуры [18].

В этой связи для последующей оценки транспортных свойств был отобран только образец ИПЭК 2, с использованием в качестве ЛВ – метронидазола, применяемого, как известно, в комплексной терапии заболеваний рта инфекционного генеза, а также заболеваний пародонта [18].

Профили высвобождения метронидазола из матрицы на основе ИПЭК 2 AA-1/EPO 0,5:1 с различной долей содержания ЛВ в таблетированной матрице приведены на рисунке 6.

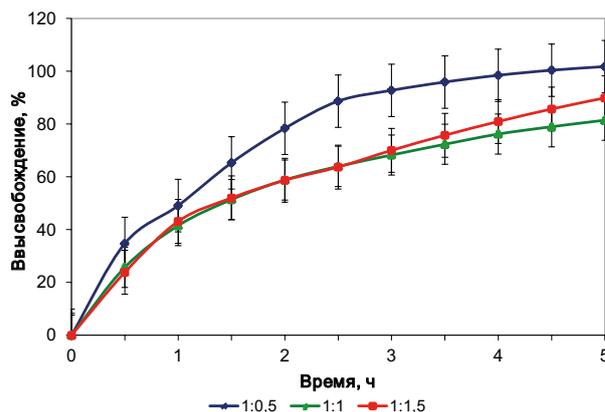


Рисунок 6. Профили высвобождения метронидазола из поликомплексных матриц при различном соотношении ИПЭК-2/ЛВ в среде, имитирующей рот

Figure 6. Release profiles of metronidazole from IPEC matrices in the mimicking oral cavity media

Для оценки механизма, лежащего в основе процесса высвобождения МД из поликомплексных матриц на основе ИПЭК-2, было проведено математическое моделирование высвобождения с использованием уравнения *Korsmeyer-Peppas* [19]. Результаты для образцов матриц с разным соотношением ЛВ : носитель представлены в таблице 3.

Таблица 3. Результаты математического моделирования высвобождения метронидазола из таблетированных матриц на основе ИПЭК-2 при различном соотношении МД : носитель

Table 3. Results of mathematic modeling of metronidazole release from IPEC-2 tableting matrices with different compositions MD : carrier

	Состав матриц МД:ИПЭК-2 (по массе)		
	1:0,5	1:1	1:1,5
Экспонента высвобождения (n)	0,46 ± 0,03	0,47 ± 0,03	0,52 ± 0,03
Константа высвобождения (k)	8,06 ± 1,44	5,75 ± 0,80	4,70 ± 0,68
Коэффициент корреляции R ²	0,9828	0,9901	0,9917
Механизм транспорта	диффузия по закону Фика	диффузия по закону Фика	диффузия по закону Фика

Высвобождение МД из матриц на основе всех выбранных составов (1:0,5; 1:1 и 1:1,5) происходит в соответствии с диффузией по закону Фика, то есть движущей силой является набухание матрицы в среде растворения [19]. При этом состав с соотношением (по массе) МД/ИПЭК-2 1:0,5 характеризуется максимальным значением константы скорости высвобождения и, соответственно, более быстрым достижением максимальной концентрации ЛВ, что, учитывая временной интервал аппликации трансбуккальной системы, кажется нам вполне соответствующей поставленной цели [18, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенных исследований были изучены физико-химические и фармацевтические свойства синтезированных поликомплексов, определены их стехиометрические составы и оптимальное соотношение с ЛВ, необходимые для разработки трансбуккальной системы доставки метронидазола.

ИПЭК 2 характеризуется требуемыми биоадгезивными свойствами и способностью обеспечивать пролонгированное высвобождение метронидазола в среде, имитирующей среду рта. При этом состав МД/ИПЭК-2 1:0,5 является перспективным для использования ИПЭК 2 в качестве носителя для биоадгезивных систем с контролируемой доставкой метронидазола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мустафин Р. И. Интерполимерные сочетания химически элементарных типов сополимеров Eudragit® как новое направление в создании пероральных систем доставки и лекарственных форм с модифицированным высвобождением (обзор). *Химико-фармацевтический журнал*. 2011; 45(5): 28–39. DOI: 10.30906/0023-1134-2011-45-5-28-39.
2. Lee J. W., Park J. H., Robinson J. R. Bioadhesive-based dosage forms: the next generation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2000; 89(7): 850–866. DOI:10.1002/1520-6017(200007)89:7<850::AID-JPS2>3.0.CO;2-G.
3. Cook M. T., Khutoryanskiy V. V. Mucoadhesion and mucosa-mimetic materials – A mini review. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015; 495: 991–998. DOI:10.1016/j.ijpharm.2015.09.064.
4. Cook S. L., Bull S. B., Methven L., Parker J. K., Khutoryanskiy, V. V. Mucoadhesion: A food perspective. *Food Hydrocolloids*. 2017; 72: 281–296. DOI:10.1016/j.foodhyd.2017.05.043.
5. Pather S. I., Rathbone M. J., Senel S. Current status and the future of buccal drug delivery systems. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2008; 5(5): 531–542. DOI:10.1517/17425247.5.5.531.
6. Salamat-Miller N., Chittchang M., Johnston T. P. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2005; 57: 1666–1691. DOI: 10.1016/j.addr.2005.07.003.
7. Kabanova T. V., Zdanova E. R., Moustafine R. I. Characterization of Eudragit® E100/Carbomer 940P interpolyelectrolyte complexes using swellability measurements. *Journal of Controlled Release*. 2006; 116(2): e33–e35. DOI:10.1016/j.jconrel.2006.09.035.
8. Мустафин Р. И., Кабанова Т. В., Жданова Е. Р., Буховец А. В., Гарипова В. Р., Насибуллин Ш. Ф., Кеменова В. А. Получение и физико-химическая оценка нового носителя на основе интерполиэлектrolитного комплекса, образованного Eudragit® EPO и Carbomer 940. *Химико-фармацевтический журнал*. 2010; 44(5): 39–41. DOI: 10.30906/0023-1134-2010-44-5-39-41.
9. Мустафин Р. И., Кабанова Т. В., Жданова Е. Р., Буховец А. В., Гарипова В. Р., Насибуллин Ш. Ф., Кеменова В. А. Диффузионно-транспортные свойства поликомплексных матричных систем, образованных Eudragit® EPO и Carbomer 940. *Химико-фармацевтический журнал*. 2010; 44(3): 38–41. DOI: 10.30906/0023-1134-2010-44-3-38-41.
10. Мустафин Р. И., Кабанова Т. В., Семина И. И., Буховец А. В., Гарипова В. Р., Шиловская Е. В., Насибуллин Ш. Ф., Ситенков А. В., Казакова Р. Р., Кеменова В. А. Биофармацевтическая оценка поликомплексной матричной системы доставки в толстый отдел кишечника на основе Carbomer 940/Eudragit® EPO. *Химико-фармацевтический журнал*. 2011; 45(8): 41–44. DOI: 10.30906/0023-1134-2011-45-8-41-44.

11. Мустафин Р. И., Семина И. И., Гарипова В. Р., Буховец А. В., Ситенков А. В., Салахова А. П., Gennari C. G. M., Cilurzo F. Сравнительное исследование поликомплексов на основе Carbopol® и противоположно заряженных полиэлектролитов как новых систем пероральной доставки. *Химико-фармацевтический журнал*. 2015; 49(1): 3–8. DOI: 10.30906/0023-1134-2015-49-1-3-8.
12. Garipova V. R., Gennari C. G. M., Selmin F., Cilurzo F., Moustafine R. I. Mucoadhesive Interpolyelectrolyte Complexes for the Buccal Delivery of Clobetasol. *Polymers*. 2018; 10(2): 85. DOI:10.3390/polym10010085.
13. Ruiz-Rubio L., Alonso M. L., Pérez-Álvarez L., Alonso R. M., Vilas J. L., Khutoryanskiy V. V., Formulation of Carbopol®/Poly(2-ethyl-2-oxazoline)s mucoadhesive tablets for buccal delivery of hydrocortisone. *Polymers*. 2018; 10(2): 175. DOI: 10.3390/polym10020175.
14. Gomez-Carracedo A., Alvarez-Lorenzo C., Gomez-Amoza J. L., Concheiro A. Glass transitions and viscoelastic properties of Carbopol® and Noveon® compacts. *International Journal of Pharmaceutics*. 2004; 274: 233–243. DOI:10.1016/j.ijpharm.2004.01.023.
15. Singla A. K., Chawla M., Singh A. Potential Applications of Carbomer in Oral Mucoadhesive Controlled Drug Delivery System: A Review. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2000; 26: 913–924. DOI:10.1081/ddc-100101318.
16. Cilurzo F., Minghetti P., Selmin F., Casiraghi A., Montanari L. Polymethacrylate salts as new low-swellaible mucoadhesive materials. *Journal of Controlled Release*. 2003; 88: 43–53. DOI: 10.1016/S0168-3659(02)00459-5.
17. Cilurzo F., Selmin F., Minghetti P., Montanari L. The effects of bivalent inorganic salts on the mucoadhesive performance of a polymethylmethacrylate sodium salt. *International Journal of Pharmaceutics*. 2005; 301: 62–70. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2005.05.029.
18. Perioli L., Ambrogi V., Rubini D., Giovagnoli S., Ricci M., Blasi P., Rossi C. Novel mucoadhesive buccal formulation containing metronidazole for the treatment of periodontal disease. *Journal of Controlled Release*. 2004; 95(3): 521–533. DOI:10.1016/j.jconrel.2003.12.018.
19. Korsmeyer 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.
20. Gupta A., Garg S., Khar R. K. Interpolymer complexation and its effect on bioadhesive strength and dissolution characteristics of buccal delivery system. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 1994; 20(3): 315–325. DOI: 10.3109/03639049409050185.

REFERENCES

1. Mustafin R. I. Interpolymer combinations of chemically complementary grades of Eudragit copolymers: A new direction in the design of peroral solid dosage forms of drug delivery systems with controlled release (review). *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2011; 45: 285–295. DOI: 0091-150X/11/4505-0285.
2. Lee J. W., Park J. H., Robinson J. R. Bioadhesive-based dosage forms: the next generation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2000; 89(7): 850–866. DOI:10.1002/1520-6017(200007)89:7<850::AID-JPS2>3.0.CO;2-G.
3. Cook M. T., Khutoryanskiy V. V. Mucoadhesion and mucosa-mimetic materials – A mini review. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015; 495: 991–998. DOI:10.1016/j.ijpharm.2015.09.064.
4. Cook S. L., Bull S. B., Methven L., Parker J. K., Khutoryanskiy, V. V. Mucoadhesion: A food perspective. *Food Hydrocolloids*. 2017; 72: 281–296. DOI:10.1016/j.foodhyd.2017.05.043.
5. Pather S. I., Rathbone M. J., Senel S. Current status and the future of buccal drug delivery systems. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2008; 5(5): 531–542. DOI:10.1517/17425247.5.5.531.
6. Salamat-Miller N., Chittchang M., Johnston T. P. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2005; 57: 1666–1691. DOI: 10.1016/j.addr.2005.07.003.

7. Kabanova T. V., Zdanova E. R., Moustafine R. I. Characterization of Eudragit® E100/Carbomer 940P interpolyelectrolyte complexes using swellability measurements. *Journal of Controlled Release*. 2006; 116(2): e33–e35. DOI:10.1016/j.jconrel.2006.09.035.
8. Mustafin R. I., Kabanova T. V., Zhdanova E. R., Bukhovets A. V., Garipova V. R., Nasibullin S. F., Kemenova V. A. Synthesis and physicochemical evaluation of new carrier based on interpolyelectrolyte complexes formed by Eudragit® EPO and Carbomer 940. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2010; 44(5): 271–273. DOI: 10.1007/s11094-010-0447-0.
9. Mustafin R. I., Kabanova T. V., Zhdanova E. R., Bukhovets A. V., Garipova V. R., Nasibullin S. F., Kemenova V. A. Diffusion-transport properties of a polycomplex matrix system based on Eudragit® EPO and Carbomer 940. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2010; 44(3): 147–150. DOI:10.1007/s11094-010-0419-4.
10. Mustafin R. I., Kabanova T. V., Semina I. I., Bukhovets A. V., Garipova V. R., Shilovskaya E. V., Nasibullin S. F., Sitenkov A. Y., Kazakova R. R., Kemenova V. A. Biopharmaceutical assessment of polycomplex matrix system based on Carbomer 940 and Eudragit® EPO for colon-specific drug delivery. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2011; 45(8): 491–494. DOI:10.1007/s11094-011-0662-3.
11. Mustafin R. I., Semina I. I., Garipova V. A., Bukhovets A. V., Sitenkov Y. A., Salakhova A. R., Gennari C. G. M., Cilurzo F. Comparative study of polycomplexes based on Carbopol® and oppositely charged polyelectrolytes as a new oral drug delivery system. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2015(1); 49: 1–6. DOI: 0091-150X/15/4901-0001.
12. Garipova V. R., Gennari C. G. M., Selmin F., Cilurzo F., Moustafine R. I. Mucoadhesive Interpolyelectrolyte Complexes for the Buccal Delivery of Clobetasol. *Polymers*. 2018; 10(2): 85. DOI:10.3390/polym10010085.
13. Ruiz-Rubio L., Alonso M. L., Pérez-Álvarez L., Alonso R. M., Vilas J. L., Khutoryanskiy V. V., Formulation of Carbopol®/Poly(2-ethyl-2-oxazoline)s mucoadhesive tablets for buccal delivery of hydrocortisone. *Polymers*. 2018; 10(2): 175. DOI: 10.3390/polym10020175.
14. Gomez-Carracedo A., Alvarez-Lorenzo C., Gomez-Amoza J. L., Concheiro A. Glass transitions and viscoelastic properties of Carbopol® and Noveon® compacts. *International Journal of Pharmaceutics*. 2004; 274: 233–243. DOI:10.1016/j.ijpharm.2004.01.023.
15. Singla A. K., Chawla M., Singh A. Potential Applications of Carbomer in Oral Mucoadhesive Controlled Drug Delivery System: A Review. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2000; 26: 913–924. DOI:10.1081/ddc-100101318.
16. Cilurzo F., Minghetti P., Selmin F., Casiraghi A., Montanari L. Polymethacrylate salts as new low-swellable mucoadhesive materials. *Journal of Controlled Release*. 2003; 88: 43–53. DOI: 10.1016/S0168-3659(02)00459-5.
17. Cilurzo F., Selmin F., Minghetti P., Montanari L. The effects of bivalent inorganic salts on the mucoadhesive performance of a polymethylmethacrylate sodium salt. *International Journal of Pharmaceutics*. 2005; 301: 62–70. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2005.05.029.
18. Perioli L., Ambrogi V., Rubini D., Giovagnoli S., Ricci M., Blasi P., Rossi C. Novel mucoadhesive buccal formulation containing metronidazole for the treatment of periodontal disease. *Journal of Controlled Release*. 2004; 95(3): 521–533. DOI:10.1016/j.jconrel.2003.12.018.
19. Korsmeyer 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.
20. Gupta A., Garg S., Khar R. K. Interpolymer complexation and its effect on bioadhesive strength and dissolution characteristics of buccal delivery system. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 1994; 20(3): 315–325. DOI: 10.3109/03639049409050185.