Интерполимерные комплексы на основе Eudragit® EPO/Eudragit® S100 как перспективные носители для пероральных систем контролируемой доставки

А. В. Ситенкова (Буховец)¹, А. Ю. Ситенков¹, Р. И. Мустафин^{1*}

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

ORCID: А. В. Ситенкова (Буховец) – <https://orcid.org/0000-0001-8179-4516>; А. Ю. Ситенков – <https://orcid.org/0000-0002-0192-4585>; Р. И. Мустафин – <https://orcid.org/0000-0002-0916-2853>.

Статья поступила: 13.07.2020. Статья принята в печать: 25.08.2020. Статья опубликована: 28.08.2020

Резюме

Введение. На сегодняшний день доказана возможность получения интерполимерных комплексов (ИПК) на основе полианионных типов полимеров Eudragit®, Carborol®, пектина, каррагинана и альгинат натрия с поликатионами – Eudragit® EPO, Eudragit® RS/RL или хитозаном, стабилизированных, как известно, ионными типами связей. В то же время показана и возможность получения, а также перспективы использования ИПК на основе двух химически комплементарных сополимеров Eudragit®, в основе которых лежат не только электростатические, но и донорно-акцепторные типы взаимодействия. Доказано, что поликомплессы с участием сополимеров Eudragit® являются перспективными носителями для систем доставки (СД) активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) в различные отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): ротовая полость (диспергируемые в полости рта и трансбуккальные СД), желудок (гастроретентивные СД), а также толстый кишечник (колон-специфичные СД).

Цель. Исследование интерполимерных комплексов на основе пары сополимеров Eudragit® EPO и Eudragit® S100, полученных в среде различных органических растворителей [этилового спирта и смеси изопропанол-ацетон (в соотношении 60:40 по объему)] с позиции применения их в пероральных матричных системах доставки АФИ.

Материалы и методы. Синтез ИПК на основе сополимеров Eudragit® осуществляли в среде органических растворителей [этиловый спирт или смесь изопропанол-ацетон (в соотношении 60:40 по объему)]. Структурные особенности полученных поликомплессов оценивали методом ИК-спектроскопии на приборе Nicolet iS5 с приставкой однократного НРБО Smart iTR (Thermo Scientific, США) и дифференциальной сканирующей калориметрии с моделируемой температурой (мДСК) на приборе Discovery™ DSC (TA Instruments, США). Состав определяли с использованием метода элементного органического анализа на приборе Thermo Flash 2000 CHNS/O (Thermo Fisher Scientific, Великобритания). Набухающую способность матриц, полученных на основе синтезированных ИПК, оценивали в буферных средах со значениями pH, имитирующих pH различных отделов ЖКТ: 1,2; 5,8; 6,8 и 7,4. Оценка высвобождения теофиллина (ТФ) и диклофенака натрия (ДН) проводилась в течение 7 часов на приборе ERWEKA DFZ II «Проточная ячейка» (ERWEKA GmbH, Германия) в тех же буферных средах, имитирующих pH различных отделов ЖКТ, что и при изучении набухающей способности поликомплесных матриц.

Результаты и обсуждение. Все полученные ИПК характеризуются избытком Eudragit® S100 в своем составе. Полученные ИПК стабилизированы кооперативной системой ионных и водородных связей. ДСК-термограммы образцов ИПК характеризуются наличием единственной температуры стеклования (T_g), что подтверждает отсутствие в их составе примесей свободных сополимеров. При этом увеличение содержания Eudragit® S100 в составе ИПК приводит к увеличению значений температур стеклования поликомплессов. Матрицы на основе ИПК-1 распались в течение первых 15 минут эксперимента в среде с pH 1,2, в то время как матрицы на основе остальных образцов ИПК сохраняют свою форму в течение 7 часов и характеризуются pH-независимым набуханием. Высвобождение ТФ из поликомплесных матриц является диффузионно-контролируемым и происходит в соответствии с законом Фика (ИПК-2, ИПК-4 и ИПК-6) или же может быть охарактеризовано как «аномальный транспорт» (ИПК-1, ИПК-3 и ИПК-5) и определяется контролируемо-набухающими способностями поликомплесных матриц. Высвобождение ДН, напротив, происходит по Super Case II транспортному механизму, что соответствует механизму поверхностной эрозии матрицы.

Заключение. Полученные интерполимерные комплексы Eudragit® EPO/Eudragit® S100 являются перспективными носителями в матричных пероральных системах контролируемой доставки АФИ, обеспечивая пролонгированное высвобождение веществ I класса БКС (ТФ), зависящее от скорости диффузии АФИ из набухшей матрицы, и замедленное высвобождение веществ II класса БКС (ДН), контролируемое процессами поверхностной эрозии матрицы.

Ключевые слова: интерполимерные комплексы, Eudragit®, диклофенак натрия, теофиллин, пероральная доставка, контролируемая доставка активных фармацевтических ингредиентов.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Вклад авторов. А. В. Ситенкова (Буховец) осуществляла синтез образцов интерполимерных комплексов, оценку набухающей способности и высвобождения, написание статьи. А. Ю. Ситенков осуществлял синтез образцов интерполимерных комплексов, оценку их физико-химических свойств, а также 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. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (научный проект № 20-65-46007). Авторы выражают благодарность компании ERWEKA GmbH за предоставленную возможность выполнения работы на приборе DFZ II «Проточная ячейка», а также компании Evonik Röhm GmbH за предоставление образцов сополимеров Eudragit®.

Для цитирования: Ситенкова (Буховец) А. В., Ситенков А. Ю., Мустафин Р. И. Интерполимерные комплексы Eudragit® EPO/Eudragit® S100 как перспективные носители для пероральных систем контролируемой доставки. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2020;9(3):36–43. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-3-36-43>

Interpolymer Complexes Based on Eudragit® EPO/Eudragit® S100 as Carriers for Oral Controlled Drug Delivery Systems

Aleksandra V. Bukhovets¹, Alexander Y. Sitenkov¹, Rouslan I. Moustafine^{1*}

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

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

ORCID: Aleksandra V. Sitenkova (Bukhovets) – <https://orcid.org/0000-0001-8179-4516>; Alexander Y. Sitenkov – <https://orcid.org/0000-0002-0192-4585>; Rouslan I. Moustafine – <https://orcid.org/0000-0002-0916-2853>.

Received: 13.07.2020. Revised: 25.08.2020. Published: 28.08.2020

Abstract

Introduction. The possibility of obtaining IPC based on polyanions of various structures Eudragit®, Carbopol®, pectin, carrageenan and sodium alginate with oppositely charged polycations – Eudragit® EPO, Eudragit® RS/RL and chitosan, stabilized as already well-known by ionic bonds. It has been proven that interpolymer complexes with the participation of Eudragit® copolymers could be also formatted by hydrogen bonds too as well. Prepared polycomplexes are promising carriers for drug delivery systems (DDS) to various parts of the gastrointestinal tract (GIT): the mouth (orodispersible and buccal DDS), stomach (gastroretentive DDS) and intestine (colon-specific DDS).

Aim. Study of interpolymer complexes based on a pair of Eudragit® EPO and Eudragit® S100 copolymers obtained in a medium of various organic solvents (ethyl alcohol and a mixture of isopropanol-acetone (in a ratio of 60:40, v/v) from the point of view of their use in oral matrix systems for the delivery of active pharmaceutical ingredients.

Materials and methods. The synthesis of interpolymer complexes based on Eudragit® copolymers was carried out in organic solvents [ethyl alcohol or isopropanol-acetone mixture (in a ratio of 60:40, v/v)]. The structural features of the obtained IPCs were assessed by FTIR spectroscopy using a Nicolet iS5 instrument with a Smart iTR single ATR attachment (Thermo Scientific, USA) and differential scanning calorimetry with modulated temperature (mDSC) using a Discovery™ DSC instrument (TA Instruments, USA). The composition was determined using the method of elemental analysis on a Thermo Flash 2000 CHNS/O device (Thermo Fisher Scientific, UK). The swelling capacity of the obtained IPCs was evaluated in buffer media with pH values that mimic the pH of different parts of the gastrointestinal tract (GIT): 1.2; 5.8; 6.8 and 7.4. The release of theophylline (TEO) and diclofenac sodium (DS) was assessed on a ERWEKA DFZ II (ERWEKA GmbH, Germany) flow through cell apparatus in buffer media simulating the pH of various parts of the gastrointestinal tract for 7 hours.

Results and discussion. All obtained IPCs are characterized by an excess of Eudragit® S100 in their composition. The obtained IPCs are stabilized by a cooperative system of ionic and hydrogen bonds. DSC thermograms of IPC samples are characterized by the presence of a single glass transition temperature, which confirms the absence of impurities of free copolymers in their composition, while with an increase in the content of Eudragit® S100 in the IPC composition, the glass transition temperature increases. The matrix based on IPC-1 disintegrated during the first 15 minutes of the experiment in a medium with pH 1.2, while matrices based on the rest of the IPC samples retain their shape for 7 hours and are characterized by pH-independent behavior. The release of TEO from polycomplex matrices is diffusion-controlled and occurs in accordance with Fick's law (IPC-2, IPC-4, and IPC-6) or can be characterized as «abnormal transport» (IPC-1, IPC-3 and IPC- 5), and also depends on the swelling capacity of the matrix. In contrast, the release of DS is dependent on surface erosion of the matrix, which is consistent with the Super Case II transport mechanism.

Conclusion. The resulting interpolymer complexes Eudragit® EPO/Eudragit® S100 are promising carriers in matrix oral systems for the controlled delivery of active pharmaceutical ingredients, providing a prolonged release of BCS class I substances, depending on the diffusion rate from the swollen matrix, and a delayed release of BCS class II substances, controlled by surface processes erosion of the matrix.

Keywords: interpolymer complexes, Eudragit®, diclofenac sodium, theophylline, oral delivery, controlled drug delivery.

Conflict of interest: no conflict of interest.

Contribution of the authors. Aleksandra V. Bukhovets has carried out the synthesis of samples, evaluation of swelling ability and release properties, writing of the article. Alexander Y. Sitenkov – synthesis of samples, evaluation of physico-chemical properties, writing – review & editing of the article. Rouslan I. Moustafine – conceptualization, methodology, writing – review & editing of the article. The article was written through contributions of all authors. All authors have given approval to the final version of the article.

Acknowledgment. This work was financially supported by the Russian Science Foundation (RSF) in the framework of research project № 20-65-46007 (to A.V.B. and R.I.M.). The authors are also grateful to ERWEKA GmbH for the opportunity to work on the Flow Trough Cell Apparatus DFZ II, and also to Evonik Rohm GmbH for providing samples of Eudragit® copolymers.

For citation: Bukhovets A. V., Sitenkov A. Y., Moustafine R. I. Interpolymer complexes Eudragit® EPO/ Eudragit® S100 as carriers for oral controlled drug delivery systems. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2020;9(3):36–43. (In Russ.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-3-36-43>

ВВЕДЕНИЕ

Сополимеры торговой марки Eudragit® широко используются в современной технологии пероральных лекарственных форм [1]. Однако за счет особенностей их структуры возможно использование данных сополимеров в комбинациях [2], а также и для получения интерполимерных комплексов (ИПК) – продуктов взаимодействия химически комплементарных макромолекул [3]. На сегодняшний день показана возможность получения ИПК с участием различных типов анионных полимеров Eudragit®, Carbopol®, альгината натрия,

пектина и каррагинана с противоположно заряженными катионными полимерами – Eudragit® EPO [4–9], Eudragit® RS/RL [10–13] и хитозана [14, 15].

Впервые нашей научной группой были получены и охарактеризованы ИПК с участием противоположно-заряженных сополимеров Eudragit® и было показано, что поликомплессы на их основе являются перспективными носителями для систем доставки (СД) активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) в различные отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): ротовая полость (диспергируемые в полости рта и трансбуккальные СД) [16, 17], желудок (гастроре-

тентивные СД) [5, 18–20], а также кишечник, включая толстый его отдел (колон-специфичные СД) [6–8, 21].

Весьма перспективными с точки зрения носителей для доставки в толстый отдел кишечника оказались ИПК на основе пары сополимеров Eudragit® EPO и Eudragit® S100, исходно существенно отличающихся по своей растворимости в водно-солевых средах (Eudragit® EPO растворим при значениях pH водных растворов ниже 5,0, а Eudragit® S100 – напротив, растворяется при значениях pH выше 7,0) [6]. Позже была доказана возможность образования поликомплексов на основе данной пары сополимеров и в средах органических растворителей [21, 22].

Целью настоящей работы явилось исследование ИПК на основе химически комплементарной пары сополимеров Eudragit® EPO и Eudragit® S100, полученных в среде различных органических растворителей [этилового спирта и смеси изопропанол-ацетон (в соотношении 60:40 по объему)] с позиции применения их в пероральных матричных системах доставки активных фармацевтических ингредиентов, относящихся к различным классам биофармацевтической классификационной системы (БКС) [23].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Eudragit® EPO (EPO) – терполимер диметиламино-этилметакрилата с метилметакрилатом и бутилметакрилатом (молярное соотношение 2:1:1), Eudragit® S100 (S100) – сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (молярное соотношение 1:2) были любезно предоставлены производителем Evonik Röhm GmbH (Германия). Сополимеры использовались после высушивания под вакуумом при температуре 40 °C в течение 2 дней. В качестве модельных АФИ использовали диклофенак натрия и теофиллин (Sigma-Aldrich, Бельгия).

Синтез ИПК на основе сополимеров Eudragit® осуществляли в среде органических растворителей [этиловый спирт или смесь изопропанол-ацетон (в соотношении 60:40 по объему)] по методике, описанной ранее [21] в лабораторной реакторной системе LR 1000 control (IKA® Werke GmbH, Германия).

Структурные особенности полученных ИПК оценивали методом ИК-спектроскопии на приборе Nicolet iS5 с приставкой однократного НРВО Smart iTR (Thermo Scientific, США) и дифференциальной сканирующей калориметрии с моделируемой температурой (мДСК) на приборе Discovery™ DSC (TA Instruments, США).

Состав поликомплексов определяли с использованием метода элементного анализа на приборе Thermo Flash 2000 CHNS/O (Thermo Fisher Scientific, Великобритания).

Для оценки набухающей способности и высвобождения модельных АФИ получали таблетки порошка ИПК и смеси ИПК с АФИ, соответственно, диаметром 9 мм путем прямого прессования на ручном гидрав-

лическом прессе для ИК-спектроскопии (PerkinElmer, США) при давлении 2,45 МПа.

Набухающую способность полученных ИПК оценивали по методике, описанной ранее [24], в буферных средах со значениями pH, имитирующих pH различных отделов ЖКТ: 1,2; 5,8; 6,8 и 7,4.

Оценка высвобождения теофиллина и диклофенака натрия проводилась на приборе ERWEKA DFZ II «Проточная ячейка» (ERWEKA GmbH, Германия) в буферных средах, имитирующих pH различных отделов ЖКТ в течение 7 часов (таблица 1). Оценка количества высвободившихся в среды растворения ТФ и ДН проводилась УФ-спектрофотометрически на приборе Lambda 25 (PerkinElmer, США) при длине волны 271 и 276 нм соответственно.

Математическое моделирование высвобождения АФИ проводили с помощью ПО Origin® (Version 7.5, Origin Lab Corp., США) с использованием уравнения Korsmeyer-Peppas [25].

Таблица 1. Условия проведения оценки высвобождения на приборе «проточная ячейка»

Table 1. Conditions of dissolution test using Flow-through cell apparatus

pH	Время Time	Скорость потока Flow rate
1,2	1 ч 1 h	8 мл/мин 8 ml/min
5,8	2 ч 2 h	4 мл/мин 4 ml/min
6,8	2 ч 2 h	4 мл/мин 4 ml/min
7,4	2 ч 2 h	4 мл/мин 4 ml/min

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Используя описанную ранее методику [10], было получено шесть образцов ИПК на основе пары химически комплементарных сополимеров Eudragit® EPO и Eudragit® S100 (таблица 2).

Согласно данным элементного анализа все полученные ИПК характеризуются избытком полианионного сополимера (Eudragit® S100) в своем составе (таблица 2).

Для подтверждения протекания интерполимерной реакции и оценки структурных особенностей полученных ИПК использовали метод ИК-спектроскопии. ИК-спектры образцов ИПК характеризуются наличием полос, соответствующих валентным колебаниям неионизированных диметиламиногрупп Eudragit® EPO (2820 и 2770 см⁻¹) и этерифицированной карбоксильной группы Eudragit® S100 (1730 см⁻¹), присутствующих также на ИК-спектрах индивидуальных сополимеров (рисунок 1). Также на ИК-спектрах ИПК обнаруживаются характеристические полосы при 1560 и 3270 см⁻¹, доказывающие, что полученные ИПК стабилизированы кооперативной системой как ионных, так и водородных связей соответственно.

Таблица 2. Характеристика полученных образцов ИПК на основе Eudragit® EPO/Eudragit® S100

Table 2. Characteristics of prepared samples of IPC based on Eudragit® EPO/Eudragit® S100

Обозначение Sign	Соотношение сополимеров [EPO]:[S100] (моль/моль) Polymer ratio [EPO]:[S100] (mol/mol)	Растворитель Solvent	T_g , °C T_g , °C
ИПК-1 IPC-1	1:2,12	этиловый спирт ethanol	143,24 ± 0,56
ИПК-2 IPC-2	1:2,13	этиловый спирт ethanol	141,48 ± 1,24
ИПК-3 IPC-3	1:2,51	смесь изопропанол-ацетон (60:40) mixture isopropanol-acetone (60:40)	149,11 ± 1,26
ИПК-4 IPC-4	1:2,96	смесь изопропанол-ацетон (60:40) mixture isopropanol-acetone (60:40)	152,94 ± 0,34
ИПК-5 IPC-5	1:3,64	смесь изопропанол-ацетон (60:40) mixture isopropanol-acetone (60:40)	160,55 ± 0,39
ИПК-6 IPC-6	1:3,68	смесь изопропанол-ацетон (60:40) mixture isopropanol-acetone (60:40)	159,95 ± 0,17

Согласно данным мДСК (таблица 2), термограммы образцов ИПК характеризуются наличием единственной T_g , что подтверждает отсутствие в их составе примесей свободных сополимеров. При этом с увеличением содержания Eudragit® S100 в составе ИПК

Рисунок 1. ИК-спектры образцов интерполимерных комплексов Eudragit® EPO/Eudragit® S100

Figure 1. FTIR-spectra of interpolymer complexes Eudragit® EPO/Eudragit® S100

значение температуры стеклования увеличивается, что согласуется с ранее проведенными исследованиями [8, 10].

Для определения перспективности применения полученных ИПК в качестве носителей для пероральных матричных систем контролируемой доставки АФИ была проведена оценка набухающей способности матриц, полученных прямым прессованием из порошка ИПК, в буферных средах с различными значениями pH, имитирующих отделы ЖКТ (рисунок 2).

Рисунок 2. Профили набухания матриц на основе различных типов ИПК Eudragit® EPO/Eudragit® S100 в буферных средах, имитирующих pH желудочно-кишечного тракта

Figure 2. Swelling behavior profiles of matrices based on different types of IPCs Eudragit® EPO/Eudragit® S100 in the media mimicking pH of gastrointestinal tract

Согласно полученным результатам матрица на основе ИПК-1 распалась в течение первых 15 минут эксперимента в среде с pH 1,2 (данные не представлены), в то время как матрицы на основе остальных образцов ИПК сохраняют свою форму в течение 7 часов и характеризуются pH-независимым набуханием. Матрица же на основе ИПК-2 характеризуется значительно более высокими значениями набухающей способности в буферной среде с значением pH 6,8.

Для оценки транспортных свойств полученных ИПК было проведено исследование высвобождения модельных АФИ, относящихся к различным классам БКС – ТФ, обладающего высокой растворимостью и высокой проницаемостью (I класс БКС), и ДН, обладающего низкой растворимостью и высокой проницаемостью (II класс БКС).

Как видно из полученных результатов, все матрицы на основе ИПК с ТФ обеспечивают классический пролонгированный профиль высвобождения АФИ (рисунок 3), при этом минимальное количество ТФ высвободившегося в среду растворения обеспечивает матрица на основе ИПК-6, характеризующегося большим содержанием Eudragit® S100. В то же время максимальная концентрация ТФ в среде растворения к концу эксперимента наблюдается в случае образца ИПК-1, полученного в среде этилового спирта и характеризующегося наименьшим содержанием Eudragit® S100.

Профили высвобождения ДН из поликомплексных матриц имеют совершенно иной характер (рисунок 4). Данный тип высвобождения можно охарактеризовать как «замедленный» – высвобождение ДН начинается только в среде с pH 6,8 с постепенным повышением концентрации высвободившегося

АФИ за оставшееся время эксперимента. Следует отметить, что образец ИПК-6, характеризующийся наиболее высоким содержанием сополимера Eudragit® S100 и обеспечивающий наименьшую скорость высвобождения ТФ, обеспечивает наиболее высокую концентрацию ДН в среде с pH 7,4 в последние два часа эксперимента.

Для оценки механизма, лежащего в основе процесса высвобождения модельных АФИ из поликомплексных матриц, было проведено математическое моделирование высвобождения с использованием уравнения Korsmeyer-Peppas [12].

Как видно из данных, представленных в таблице 3, высвобождение ТФ из поликомплексных матриц является по механизму диффузионно-контролируемым и происходит в соответствии с законом Фика (ИПК-2, ИПК-4 и ИПК-6). В то же время, в случае остальных поликомплексов (ИПК-1, ИПК-3 и ИПК-5), высвобождение может быть охарактеризовано как «аномальный транспорт», зависящее от набухающей способности матриц. Высвобождение ДН, напротив, зависит от поверхностной эрозии матрицы, что соответствует Super Case II транспортному механизму (таблица 4) и согласуется с нашими ранее опубликованными данными в отношении ИПК на основе пар противоположно-заряженных сополимеров Eudragit® EPO/Eudragit® L100-55 и Eudragit® EPO/Eudragit® L100, но полученных в водно-солевых средах [4–5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные образцы интерполимерных комплексов Eudragit® EPO/Eudragit® S100 являются перспективными носителями в матричных

Рисунок 3. Профили высвобождения теофиллина из матриц на основе ИПК Eudragit® EPO/Eudragit® S100 в буферных средах, имитирующих pH желудочно-кишечного тракта

Figure 3. Release profiles of theophylline from IPC Eudragit® EPO/Eudragit® S100 in the media mimicking pH of gastrointestinal tract

Рисунок 4. Профили высвобождения диклофенака натрия из матриц на основе ИПК Eudragit® EPO/Eudragit® S100 в буферных средах, имитирующих pH желудочно-кишечного тракта

Figure 4. Release profiles of diclofenac sodium from IPC Eudragit® EPO/Eudragit® S100 in the media mimicking pH of gastrointestinal tract

Таблица 3. Результаты математического моделирования высвобождения теофиллина из матриц на основе образцов ИПК Eudragit® EPO/Eudragit® S100

Table 3. Results of mathematic modeling of theophylline release from matrices based on different samples of IPC Eudragit® EPO/Eudragit® S100

	ИПК-1 IPC-1	ИПК-2 IPC-2	ИПК-3 IPC-3	ИПК-4 IPC-4	ИПК-5 IPC-5	ИПК-6 IPC-6
Экспонента высвобождения Release exponent	0,70 ± 0,02	0,53 ± 0,03	0,77 ± 0,01	0,41 ± 0,04	0,62 ± 0,02	0,48 ± 0,03
Константа высвобождения Release constant	19,84 ± 0,54	16,53 ± 0,72	14,80 ± 0,31	26,55 ± 1,81	14,99 ± 0,40	15,17 ± 0,70
R ²	0,9980	0,9902	0,9991	0,9559	0,9973	0,9857
Механизм высвобождения Transport mechanism	Аномальный транспорт Abnormal transport	Диффузия по закону Фика Fickian diffusion	Аномальный транспорт Abnormal transport	Диффузия по закону Фика Fickian diffusion	Аномальный транспорт Abnormal transport	Диффузия по закону Фика Fickian diffusion

пероральных системах контролируемой доставки активных фармацевтических ингредиентов, обеспечивая пролонгированное высвобождение веществ I класса БКС, зависящее от скорости диффузии из набухшей матрицы, и замедленное высвобождение веществ II класса БКС, контролируемое процессами поверхностной эрозии матрицы.

ЛИТЕРАТУРА

- Patra Ch. N., Priya R., Swain S., Jena G. K., Panigrahi K. C., Ghose D. Pharmaceutical significance of Eudragit: A review. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;3(1):33–45. Doi: 10.1016/j.fjps.2017.02.001.
- Gallardo D., Skalsky B., Kleinebudde P. Controlled release solid dosage forms using combinations of (meth)acrylate copolymer. *Pharmaceutical Development Technology*. 2008;13:413–423. Doi: 10.1080/10837450802202098.
- Мустафин Р. И. Интерполимерные сочетания химически комплементарных типов сополимеров Eudragit® как новое направление в создании пероральных систем доставки и лекарственных форм с модифицированным высвобождением. *Химико-фармацевтический журнал*. 2011;45(5):28–39. Doi: 10.30906/0023-1134-2011-45-5-28-39.
- Moustafine R. I., Bobyleva V. L., Bukhovets A. V., Garipova V. R., Kabanova T. V., Kemenova V.A., Van den Mooter G. Structural transformations during swelling of polycomplex matrices based on countercharged (meth)acrylate copolymers (Eudragit® EPO/Eudragit® L100-55). *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2011;100:874–885. Doi: 10.1002/jps.22320.
- 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.

Таблица 4. Результаты математического моделирования высвобождения диклофенака натрия из матриц на основе ИПК Eudragit® EPO/Eudragit® S100

Table 4. Results of mathematic modeling of diclofenac sodium release from matrices based on different samples of IPC Eudragit® EPO/Eudragit® S100

	ИПК-1 IPC-1	ИПК-2 IPC-2	ИПК-3 IPC-3	ИПК-4 IPC-4	ИПК-5 IPC-5	ИПК-6 IPC-6
Экспонента высвобождения Release exponent	2,31 ± 0,10	2,32 ± 0,11	3,41 ± 0,06	2,29 ± 0,15	3,35 ± 0,11	3,21 ± 0,34
Константа высвобождения Release constant	0,38 ± 0,07	0,31 ± 0,06	0,04 ± 0,01	0,38 ± 0,10	0,06 ± 0,01	0,16 ± 0,09
R ²	0,9965	0,9959	0,9995	0,9923	0,9984	0,9831
Механизм высвобождения Transport mechanism	Super Case II транспорт Super Case II	Super Case II транспорт Super Case II	Super Case II транспорт Super Case II	Super Case II транспорт Super Case II	Super Case II транспорт Super Case II	Super Case II транспорт Super Case II

- Mustafin R. I., Bukhovets A. V., Sitenkov A. Yu., Garipova V. R., Kemenova V. A., Rombaut P., Van den Mooter G. Synthesis and characterization of a new carrier based on Eudragit® EPO/S100 interpolyelectrolyte complex for controlled colon-specific drug delivery. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2011;45:568–574. Doi: 10.1007/s11094-011-0681-0.
- Mustafin R. I., 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.
- Moustafine R. I., Salachova A. R., Frolova E. S., Kemenova V. A., Van den Mooter G. Interpolyelectrolyte complexes of Eudragit® EPO with sodium alginate as potential carriers for colonic drug delivery: monitoring of structural transformation and composition changes during swellability and release evaluating. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2009;35:1439–1451. Doi: 10.3109/03639040902988574.
- Sepulveda-Rivas S., Fritz H. F., Valenzuela C., Santiviago C. A., Morales J. O. Development of Novel EE/Alginate Polyelectrolyte Complex Nanoparticles for Lysozyme Delivery: Physicochemical Properties and In Vitro Safety. *Pharmaceutics*. 2019;11:103. Doi: 10.3390/pharmaceutics11030103.
- Wulff R., Leopold C. S. Coatings from blends of Eudragit® RL and L55: A novel approach in pH-controlled drug release. *International Journal of Pharmaceutics*. 2014;476:78–87. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.09.023.
- Khuathan N., Pongjanyakul T. Modification of quaternary polymethacrylate film using sodium alginate: Film characterization and drug permeability. *International Journal of Pharmaceutics*. 2014;460:63–72. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.10.050.
- Semdé R., Amighi K., Pierre D., Devleeschouwer M.J., Moës A. J. Leaching of pectin from mixed pectin/insoluble polymer films intended for colonic drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 1998;174:233–241. Doi: 10.1016/S0378-5173(98)00269-5.
- Lefnaouri S., Moulai-Mostefa N. Polyelectrolyte complex based on carboxymethyl-kappa-carrageenan and Eudragit RL 30D as prospective carriers for sustained drug delivery. *Chemical Engineering Research and Design*. 2015;97:165–174. Doi: 10.1016/j.cherd.2014.12.006.
- Moustafine R. I., Margulis E. B., Sibgatullina L. F., Kemenova V. A., Van den Mooter G. Comparative evaluation of interpolyelectrolyte complexes of Chitosan with Eudragit® L100 and Eudragit® L100-55 as potential carriers for oral controlled drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2008;70:215–225. Doi: 10.1016/j.ejpb.2008.04.008.
- Mustafin R. I., Семина И. И., Гарипова В. Р., Буховец А. В., Ситенков А. В., Салахова А. Р., 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.
- 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.
- Mustafin R. I., 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;2(9):81–88. Doi: 10.33380/2305-2066-2020-9-1-13-17.
- Mustafin R. I., 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.
- Mustafin R. I., 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.
- Гордеева Д. С., Ситенкова (Буховец) А. В., Мустафин Р. И. Интерполиэлектrolитные комплексы на основе сополимеров Eudragit® как носители для систем биоадгезивной гастроретентивной доставки метронидазола. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;2(9):72–76. Doi: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-72-76.
- 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;12:1459. Doi: 10.3390/polym12071459.
- Mustafin R. I., Ситенкова А. В., Ситенков А. Ю., Семина И. И. Интерполимерный носитель для пероральных систем контролируемой доставки активных фармацевтических ингредиентов. Патент РФ № 2725879 (заявл. 26.07.2018; опубл. 7.07.2020, бюл. № 19).
- Amidon G. L., Lennerns H., Shah V. P., Crison J. R. Theoretical Basis for a Biopharmaceutics Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability. *Pharmaceutical Research*. 1995;12(3):413–420. Doi: 10.1023/a:1016212804288.
- Lorenzo-Lamoza M. L., Remuñán-Lopez 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.
- 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.

REFERENCES

- Patra Ch. N., Priya R., Swain S., Jena G. K., Panigrahi K. C., Ghose D. Pharmaceutical significance of Eudragit: A review. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;3(1):33–45. Doi: 10.1016/j.fjps.2017.02.001.

2. Gallardo D., Skalsky B., Kleinebudde P. Controlled release solid dosage forms using combinations of (meth)acrylate copolymer. *Pharmaceutical Development Technology*. 2008;13:413–423. Doi: 10.1080/10837450802202098.
3. 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. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2011;45:285–295. Doi: 10.1007/s11094-011-0618-7. (In Russ.).
4. Moustafine R. I., Bobyleva V. L., Bukhovets A. V., Garipova V. R., Kabanova T. V., Kemenova V. A., Van den Mooter G. Structural transformations during swelling of polycomplex matrices based on countercharged (meth)acrylate copolymers (Eudragit® EPO/Eudragit® L100-55). *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2011;100:874–885. Doi: 10.1002/jps.22320.
5. 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.
6. Mustafin R. I., Bukhovets A. V., Sitenkov A. Yu., Garipova V. R., Kemenova V. A., Rombaut P., Van den Mooter G. Synthesis and characterization of a new carrier based on Eudragit® EPO/S100 interpolyelectrolyte complex for controlled colon-specific drug delivery. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2011;45:568–574. Doi: 10.1007/s11094-011-0681-0.
7. 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. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2011;45(8):41–44. Doi: 10.30906/0023-1134-2011-45-8-41-44. (In Russ.).
8. Moustafine R. I., Salakhova A. R., Frolova E. S., Kemenova V. A., Van den Mooter G. Interpolyelectrolyte complexes of Eudragit® EPO with sodium alginate as potential carriers for colonic drug delivery: monitoring of structural transformation and composition changes during swellability and release evaluating. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2009;35:1439–1451. Doi: 10.3109/03639040902988574.
9. Sepulveda-Rivas S., Fritz H. F., Valenzuela C., Santiviago C. A., Morales J. O. Development of Novel EE/Alginate Polyelectrolyte Complex Nanoparticles for Lysozyme Delivery: Physicochemical Properties and In Vitro Safety. *Pharmaceutics*. 2019;11:103. Doi: 10.3390/pharmaceutics11030103.
10. Wulff R., Leopold C. S. Coatings from blends of Eudragit® RL and L55: A novel approach in pH-controlled drug release. *International Journal of Pharmaceutics*. 2014;476:78–87. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.09.023.
11. Khuathan N., Pongjanyakul T. Modification of quaternary polymethacrylate film using sodium alginate: Film characterization and drug permeability. *International Journal of Pharmaceutics*. 2014;460:63–72. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.10.050.
12. Semdé R., Amighi K., Pierre D., Devleeschouwer M. J., Moës A. J. Leaching of pectin from mixed pectin/insoluble polymer films intended for colonic drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 1998;174:233–241. Doi: 10.1016/S0378-5173(98)00269-5.
13. Lefnaouri S., Moulai-Mostefa N. Polyelectrolyte complex based on carboxymethyl-kappa-carrageenan and Eudragit RL 30D as prospective carriers for sustained drug delivery. *Chemical Engineering Research and Design*. 2015;97:165–174. Doi: 10.1016/j.cherd.2014.12.006.
14. Moustafine R. I., Margulis E. B., Sibgatullina L. F., Kemenova V. A., Van den Mooter G. Comparative evaluation of interpolyelectrolyte complexes of Chitosan with Eudragit® L100 and Eudragit® L100-55 as potential carriers for oral controlled drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2008;70:215–225. Doi: 10.1016/j.ejpb.2008.04.008.
15. 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. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2015;49(1):1–6. Doi: 0091-150X/15/4901-0001. (In Russ.).
16. 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.
17. Moustafine R. I., Budnikov V. V., Abdullina S. G., Nasibullin S. F., Saleev R. A. Polycomplex carrier for buccal mucoadhesion delivery of metronidazole. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2020;2(9):81–88. Doi: 10.33380/2305-2066-2020-9-1-13-17. (In Russ.).
18. 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 = Farmatsiya*. 2014;5:3–5. (In Russ.).
19. Mustafin R. I., Bukhovets A. V., Protasova A. A., Shaykhamova R. N., Sitenkov A. Y., Semina I. I. Comparative investigation of polycomplex systems for gastroretentive metformin delivery. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2015;1(10):48–50. (In Russ.).
20. Gordeeva D. S., Sitenkova (Bukhovets) A. V., Moustafine R. I. Interpolyelectrolyte complexes based on Eudragit® copolymers as carriers for bioadhesive gastroretentive metronidazole delivery system. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2020;2(9):72–76. Doi: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-72-76. (In Russ.).
21. 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;12:1459. Doi: 10.3390/polym12071459.
22. Mustafin R. I., Sitenkova A. V., Sitenkov A. Y., Semina I. I. Interpolymer carrier for oral systems of controlled delivery of active pharmaceutical ingredients. Russian Patent (RU) № 2725879 (filed. 26.07.2018; publ. 7.07.2020, bul. No. 19). (In Russ.).
23. Amidon G. L., Lennerns H., Shah V. P., Crison J. R. Theoretical Basis for a Biopharmaceutics Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability. *Pharmaceutical Research*. 1995;12(3):413–420. Doi: 10.1023/a:1016212804288.
24. Lorenzo-Lamoza M. L., Remuñán-López 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.
25. 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.