

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-1-48-55>
УДК 615.03



Оригинальная статья/Research article

Интерполимерные комплексы на основе Carbopol® и поли(2-этил-2-оксазолина) как носители для трансбуккальной доставки метформина

А. С. Викторова¹, Е. С. Елизарова¹, Р. С. Романова¹, В. Р. Тимергалиева¹, В. В. Хуторянский^{1,2}, Р. И. Мустафин^{1*}

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

2 – Reading School of Pharmacy, University of Reading, Whiteknights, PO box 224, Reading RG66AD, United Kingdom

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

ORCID: А. С. Викторова – <https://orcid.org/0000-0001-9849-1968>; Е. С. Елизарова – <https://orcid.org/0000-0001-9264-9576>; Р. С. Романова – <https://orcid.org/0000-0001-9454-2895>; В. Р. Тимергалиева – <https://orcid.org/0000-0002-3690-8905>; В. В. Хуторянский – <https://orcid.org/0000-0002-7221-2630>; Р. И. Мустафин – <https://orcid.org/0000-0002-0916-2853>.

Статья поступила: 20.11.2020. Статья принята в печать: 21.12.2020. Статья опубликована: 25.02.2021

Резюме

Введение. Трансбуккальная доставка лекарственных веществ (ЛВ) имеет ряд преимуществ по сравнению с пероральным введением: удобство применения для пациента, хорошее кровоснабжение буккальной слизистой, ЛВ попадают непосредственно в системный кровоток, минуя «эффект первого прохождения через печень», а также не подвергаются воздействию кислой среды желудочного сока и разрушающего действия пищеварительных ферментов. Применение интерполимерных комплексов (ИПК) позволяет не только обеспечить адгезию к слизистым оболочкам ротовой полости, но и получить пролонгированное высвобождение ЛВ.

Цель. Разработку носителей на основе интерполимерных комплексов с участием Carbopol® 971 NF и поли(2-этил-2-оксазолина) разных молекулярных масс для трансбуккальной доставки метформина (МФ).

Материалы и методы. Исследование адгезии ИПК проводилось 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. Исследование набухающей способности проводили помещением полимерных матриц в среду искусственной слюны при постоянном термостатировании при температуре $37,0 \pm 0,5$ °C в течение 5 часов. Исследование высвобождения метформина из матриц на основе соответствующих ИПК производилось на приборе DFZ II (ERWEKA, Германия) по методу USP IV «Проточная ячейка» с использованием ячейки для таблеток (22,6 мм) и адаптеров для изучения высвобождения мягких лекарственных форм – ЛФ (мазей, кремов, гелей) в среде, имитирующей слюнную жидкость. Оценка количества высвободившегося МФ проводилась УФ-спектрофотометрически на приборе Lambda 25 (PerkinElmer, США) при длине волны 232,8 нм.

Результаты и обсуждение. При сравнительном исследовании мукоадгезивных свойств образцов полимеров компакты из ИПК показали сопоставимую с поли(2-этил-2-оксазолином) (ПО) разных молекулярных масс (50 и 500 кДа) способность к мукоадгезии; в то же время компакты из физических смесей (ФС) полимеров и Carbopol® 971 NF (C971) уступают по показателю силы отрыва образцам ИПК, при этом ПО растворяются в среде искусственной слюны, то есть непригодны для трансбуккальных систем. За 5 часов эксперимента, по оценке набухающей способности, матрицы ИПК изменились незначительно, что может обеспечить их комфортное для пациента использование в качестве носителей для буккальной доставки. При оценке высвобождения ЛВ из матриц (при соотношении МФ/ИПК 1:0,5) наиболее полное высвобождение (более 90 %) происходит из обеих матриц ИПК по сравнению с матрицами ФС и индивидуальных полимеров.

Заключение. Поликомплексные матричные системы на основе C971-ПО 50 кДа, C971-ПО 500 кДа являются подходящими для трансбуккальной доставки метформина.

Ключевые слова: интерполимерные комплексы, метформин, трансбуккальная доставка, Carbopol® 971 NF, полиоксазолины, адгезия.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Вклад авторов. А. С. Викторова, Е. С. Елизарова и Р. С. Романова проводили приготовление образцов, оценку набухающих, биоадгезивных свойств, высвобождения. В. Р. Тимергалиева написала и проводила корректуру статьи. В. В. Хуторянский и Р. И. Мустафин осуществляли концептуализацию и методологию исследования, а также рецензирование и корректуру 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 № 20-75-00051). Авторы выражают благодарность компании ERWEKA GmbH за предоставленную возможность выполнения работы на приборе «Проточная ячейка» DFZ II, а также компании Lubrizol Advance Materials за предоставление образца полимера Carbopol® 971 NF.

Для цитирования: Викторова А. С., Елизарова Е. С., Романова Р. С., Тимергалиева В. Р., Хуторянский В. В., Мустафин Р. И. Интерполимерные комплексы на основе Carbopol® и поли(2-этил-2-оксазолина) как носители для трансбуккальной доставки метформина. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(1):48–55. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-1-48-55>

Interpolymer Complexes Based on Carbopol® and Poly(2-ethyl-2-oxazoline) as Carriers for Buccal Delivery of Metformin

Anastasia S. Viktorova¹, Elizaveta S. Elizarova¹, Regina S. Romanova¹, Venera R. Timergalieva¹, Vitaliy V. Khutoryanskiy^{1,2}, Rouslan I. Moustafine^{1*}

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

2 – Reading School of Pharmacy, University of Reading, Whiteknights, PO box 224, Reading RG66AD, United Kingdom

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

ORCID: Anastasia S. Viktorova – <https://orcid.org/0000-0001-9849-1968>; Elizaveta S. Elizarova – <https://orcid.org/0000-0001-9264-9576>; Regina S. Romanova – <https://orcid.org/0000-0001-9454-2895>; Venera R. Timergalieva – <https://orcid.org/0000-0002-3690-8905>; Vitaliy V. Khutoryanskiy – <https://orcid.org/0000-0002-7221-2630>; Rouslan I. Moustafine – <https://orcid.org/0000-0002-0916-2853>.

Received: 20.11.2020. Revised: 21.12.2020. Published: 25.02.2021

© Викторова А. С., Елизарова Е. С., Романова Р. С., Тимергалиева В. Р., Хуторянский В. В., Мустафин Р. И., 2021

© Viktorova A. S., Elizarova E. S., Romanova R. S., Timergalieva V. R., Khutoryanskiy V. V., Moustafine R. I., 2021

Abstract

Introduction. Buccal drug delivery has a number of advantages over oral administration: ease of application, good blood supply to the buccal mucosa, drug can enter the systemic circulation directly, avoiding the "first pass effect through the liver", and are not exposed to the acidic environment of the gastric juice and the destructive action of digestive enzymes. The use of interpolymer complexes (IPCs) makes it possible not only to ensure adhesion to the mucosal membranes of the oral cavity, but also to achieve a prolonged release of drugs.

Aim. Development of carriers based on interpolymer complexes using Carbopol® 971 NF (C971) and poly(2-ethyl-2-oxazoline) (POZ) of different molecular weights for buccal delivery of metformin (MF).

Materials and methods. The study of IPC adhesion was carried out using a TA.XTplus texture analyzer (Stable Micro Systems, UK); mucin compacts with a diameter of 13 mm were used as a substrate; these were prepared by compressing porcine gastric mucin powder using a manual hydraulic press for IR spectroscopy (PerkinElmer, USA) at a pressure of 2.45 MPa. The study of the swelling capacity was carried out by placing polymer matrices in an artificial saliva medium, with constant thermostating at a temperature of 37.0 ± 0.5 °C for 5 hours. The study of the release of MF from the matrices based on IPC was carried out using a DFZ II apparatus (Erweka, Germany) according to the Flow Through Cell method (USP IV) with cells for tablets (22.6 mm) and adaptors for ointments, creams and gels in a medium simulating saliva. The concentration of MF in the samples from the dissolution tests was determined with UV-spectrophotometry (Lambda, PerkinElmer, USA) at 232.8 nm.

Results and discussion. In a comparative study of the mucoadhesive properties of polymer samples, IPC compacts showed a mucoadhesion capacity comparable to that of poly(2-ethyl-2-oxazoline); at the same time, compacts from physical mixtures (PM) and C971 are inferior in terms of the separation force to IPC samples, however, POZes dissolve in an artificial saliva medium, that is, they are not suitable as dosage forms for buccal delivery. For 5 hours of the experiment to assess the swelling capacity, the IPC matrices did not change significantly, which can ensure their comfortable use as carriers for buccal delivery. When evaluating the release of metformin from polymer matrices (with weight ratio MF/IPC 1: 0.5), the most complete release (more than 90 %) is observed from both IPC matrices compared to matrices of PM and individual polymers.

Conclusion. Polycomplex matrix systems based on C971-POZ (50 kDa) and C971-POZ (500 kDa) are suitable for buccal delivery of metformin.

Keywords: interpolymer complexes, metformin, buccal delivery, polyoxazoline, adhesion.

Conflict of interest: no conflict of interest.

Contribution of the authors. Anastasia S. Viktorova, Elizaveta S. Elizarova and Regina S. Romanova have carried out the preparation of samples, evaluation of swelling and bioadhesive properties as well as experiments on drug release. Venera R. Timergalieva prepared and corrected the article. Vitaliy V. Khutoryanskiy and Rouslan I. Moustafine were responsible for conceptualization and research methodology, as well as reviewed and corrected the article. The article was written with the participation of all coauthors. All of the above authors agreed on the final version of the article.

Acknowledgment. The study was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (RSF) in the framework of research project № 20-75-00051 (to V.R.T.). The authors are also grateful to ERWEKA GmbH for the opportunity to work on the Flow Through Cell Apparatus DFZ II, and also to Lubrizol Advance Materials for providing Carbopol® 971 NF.

For citation: Viktorova A. S., Elizarova E. S., Romanova R. S., Timergalieva V. R., Khutoryanskiy V. V., Moustafine R. I. Interpolymer complexes based on Carbopol® and poly(2-ethyl-2-oxazoline) as carriers for buccal delivery of metformin. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2021;10(1):48–55. (In Russ.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-1-48-55>

ВВЕДЕНИЕ

Доставка через слизистые оболочки имеет ряд преимуществ по сравнению с пероральным способом введения ЛВ. К преимуществам трансбуккальной доставки можно отнести: удобство применения для пациента, прикрепление ЛФ не только безболезненно, но и не вызывает дискомфорта, а в случае нежелательной реакции систему легко извлечь. Кроме того, буккальная слизистая характеризуется хорошим кровоснабжением и ЛВ попадают непосредственно в системный кровоток, минуя «эффект первого прохождения через печень», а также не подвергаются воздействию кислой среды желудочного сока и разрушающего действия пищеварительных ферментов [1, 2].

На протяжении многих десятилетий исследуются мукоадгезивные свойства полимеров синтетического и природного происхождения. Одним из вариантов усиления адгезионных свойств лекарственных форм явилось комбинирование химически комплементарных типов макромолекул с образованием интерполимерных комплексов (ИПК), успешно зарекомендовавших себя в качестве носителей и в биоадгезивных

системах доставки лекарств [3, 4]. Одной из первых, кому удалось доказать перспективность данного направления, явилась группа японских исследователей под руководством Nagai [5, 6], показавших перспективность ИПК, полученных сочетанием редкосшитой полиакриловой кислоты (карбоксивиниловый полимер, карбомер, Carbopol®) с гидроксипропилцеллюлозой [5] или поливинилпирролидоном [6] путем образования между ними межмакромолекулярных водородных связей [7, 8].

Ранее нашей научной группой были исследованы мукоадгезивные свойства интерполиэлектролитных комплексов (ИПЭК), образованных полианионами (Carbopol® (71g NF, 2020 NF, 10 Ultrez), Noveon® AA-1) и противоположно заряженными поликатионами (Eudragit® EPO, хитозаном – ХТЗ) [9, 10]. Разработана система для гастроретентивной доставки метронидазола на основе сополимеров Eudragit® [11]. А также предложена система для трансбуккальной доставки метронидазола на основе ИПЭК Noveon AA-1 и Eudragit® EPO [12]. Ранее нами были также получены и охарактеризованы ИПК на основе C971/ПО, а

также изучены диффузионно-транспортные свойства на примере создания поликомплексной матричной системы доставки месалазина в область толстого кишечника [13].

Схематично протекание интерполимерной реакции между изучаемыми полимерами представлено на рисунке 1.

Целью этой работы явилось изучение применимости ИПК с участием Carborol® 971 NF (протоно-донорный полимер) и поли(2-этил-2-оксазолина) (протоно-акцепторный полимер) разных молекулярных масс в качестве новых мукоадгезивных носителей для трансбуккальной доставки гипогликемического ЛВ – метформина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поли(2-этил-2-оксазолин) различных молекулярных масс (ПО 50 кДа и ПО 500 кДа) был приобретен у компании Sigma-Aldrich (Великобритания). Carborol® 971 NF (редкосшитый, 4000–11000 сП, 3000 кДа) (С971) был любезно предоставлен компанией Lubrizol Advanced Materials, Inc. (США).

Полимеры использовались после высушивания под вакуумом при температуре 40 °С в течение 2 дней. В качестве модельного ЛВ использовали метформин (Sigma-Aldrich, Бельгия). Для исследования биоадгезионных свойств использовали муцин, выделенный из желудков свиней (тип II) (Sigma-Aldrich, США).

Получение ИПК на основе С971 и ПО 50 кДа и ПО 500 кДа при соотношении 1,25:1 (по молям) с преобладанием карбопола проводилось при pH 4,5 и 4,3 для поли(2-этил-2-оксазолина) с молекулярной массой 50 и 500 кДа соответственно, по методике, описанной ранее [13].

Мукоадгезия поликомплексных матриц исследовалась на анализаторе текстуры TA.XTplus (Stable Micro Systems, Великобритания); в качестве субстрата использовали компакты муцина, полученные путем прессования на ручном гидравлическом прессе для ИК-спектроскопии (PerkinElmer, США), с исполь-

зованием пресс-инструмента диаметром 13 мм (PIKE Technologies, США) при давлении 2,45 МПа в течение 10 секунд.

Для исследования мукоадгезии и определения степени набухания готовили плоскоцилиндрические таблетки из полимерного носителя 100 мг путем прессования заданного количества порошков (С971, ПО 50 кДа, ПО 500 кДа, их ФС и поликомплексов на основе С971-ПО 50 кДа, С971-ПО 500 кДа) на ручном гидравлическом прессе аналогично описанию, представленному выше. Исследование набухающей способности проводили помещением полимерных матриц в корзинки (из аппарата USP I), которые были погружены в термостат IC control eco 18с (IKA® Werke GmbH, Германия) при $37,0 \pm 0,5$ °С. Объем среды искусственной слюны со значением pH = 7,0, приготовленной по методике [14], составлял 40 мл. Корзинки извлекались из среды каждые 15 минут в течение первого часа, а затем каждые 30 минут; корзинки с таблетками были тщательно высушены с использованием фильтровальной бумаги и взвешены. Степень набухания (H%) рассчитывали по следующему уравнению:

$$H\% = (m_2 - m_1 / m_1) \times 100,$$

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

Исследование высвобождения МФ из матриц на основе соответствующих ИПК производилось на приборе DFZ II (ERWEKA, Германия) по методу USP 4 («Проточная ячейка») в закрытом цикле с использованием специальных адаптеров для исследования мягких ЛФ (мази, кремы, гели) в среде, имитирующей слюнную жидкость. Концентрацию МФ в отбираемых коллектором фракций пробах определяли в течение 5 часов при скорости ламинарного потока, создаваемого добавлением в ячейку стеклянных шариков размером 1 мм, 4 мл/мин, близкой к фактической скорости поступления слюнной жидкости во рту человека [1, 15]. Матрицы, содержащие смесь полимерного

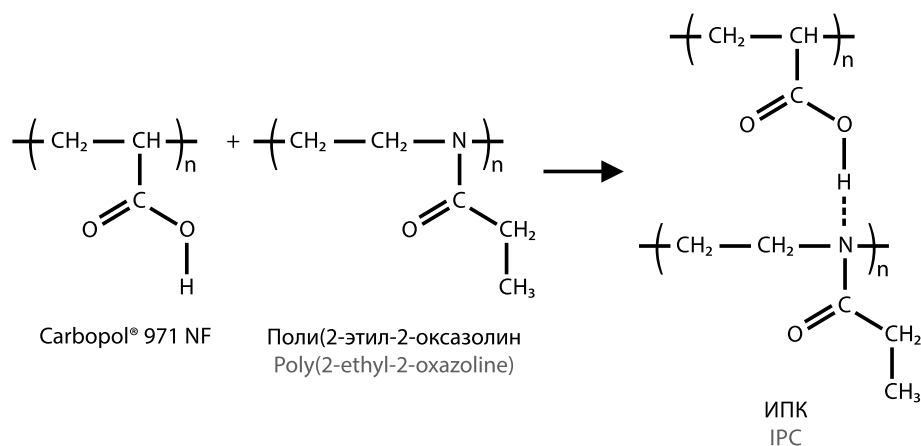


Рисунок 1. Схема образования интерполимерного комплекса на основе Carborol® 971 NF и поли(2-этил-2-оксазолина)

Figure 1. Scheme of formation of interpolymer complexes based on Carborol® 971 NF and poly(2-ethyl-2-oxazoline)

носителя и МФ в соотношении 0,5:1 (по массе), диаметром 13 мм таблетировали на ручном гидравлическом прессе для ИК-спектроскопии (PerkinElmer, США) при тех же условиях, что при определении мукоадгезии и изучения процесса набухания. Оценка количества высвободившегося ЛВ проводилась УФ-спектрофотометрически на приборе Lambda 25 (PerkinElmer, США) при длине волны 232,8 нм.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то, что группа полимеров типа поли(2-этил-2-оксазолина) впервые была описана ещё в 1960 году, их интенсивные исследования пришлось на текущую декаду [16]. Как оказалось, ПО оказались нетоксичными, биосовместимыми и биоинертными неионогенными полимерами, что позволило им стать весьма перспективными материалами для биомедицинского применения и претендовать на роль альтернативы широко используемым для этого полиэтиленгликолям [17]. Несмотря на показанную перспективность ПО, исследований по возможностям их использования в фармацевтической технологии, и в частности в системах доставки лекарств, пока что очень немного [18–20].

Пожалуй, наиболее близкой к цели нашего исследования явилась недавняя публикация Ruiz-Rubio и др. [14], в которой авторы изучили взаимодействие двух типов карбопола (Carbopol® 971 и 974) с ПО и показали перспективность применения ИПК на их основе в качестве носителей для буккальной доставки гидрокортизона. В качестве модели для изучения мукоадгезии авторами использовались изолированные ткани щек свиней, а также стандартный метод растворения «Вращающейся лопасти» (USP II), применяемый в большинстве случаев при изучении высвобождения ЛВ из буккальных систем [21–26].

Системный анализ публикаций по выбору метода, максимально приближенного к фактическим условиям аппликации трансбуккальных ЛФ, показал, что для исследования высвобождения ЛВ применяются четыре основных варианта с использованием фармакопейных аппаратов: уже упомянутый выше метод «Вращающейся лопасти» (USP II) с помещением таблетки на поверхность среды растворения [27]; модифицированный метод USP II, отличающийся тем, что у буккальной системы одна поверхность ограничена непроницаемой мембраной, а другая приклеивается цианакрилатным клеем к стеклу размером 2×2 см, помещаемому в среду растворения; третий – модифицированный метод USP I [согласно фармакопеи Италии, Farmacopea Ufficiale XI Ed. (F.U.XI)], заключающийся в использовании стержня (держателя корзинки), на нижнюю платформу которого вместо корзинки крепится таблетка, поверхностью, предварительно смоченной 50 мкл искусственной слюной жидкостью, и по прошествии 2 минут, после заполнения сосуда средой растворения, начинают процесс высвобождения [28]; и четвертый – ме-

тод «Проточная ячейка» (USP IV) в конфигурации «открытый цикл» с использованием больших ячеек для таблеток (22,6 мм) и минимальной скорости потока, подающего искусственную слюнную жидкость с минимально возможной скоростью 2–4 мл/мин [29]. Помимо этого, китайскими исследователями описана и запатентована система, разработанная специально для изучения процесса высвобождения из буккальных ЛФ, в основе которой лежит устройство, схема и принцип работы которого весьма схожи с вертикальной ячейкой Франца с той лишь разницей, что она является проточной, а ЛФ фиксируется на ее верхней крышке, открывая таким образом для высвобождения ЛВ лишь одну из поверхностей системы [30].

Анализируя описанные в литературе варианты, мы посчитали целесообразным объединение принципа, положенного в основу изобретения китайских ученых, и одного из адаптеров, представленных в широком ассортименте производителями аппаратов «Проточная ячейка» (ERWEKA, Германия; Sotax AG, Швейцария) и рекомендуемых Американской, Европейской, Британской и другими фармакопеями при исследовании соответствующих ЛФ. По этой причине нас заинтересовал адаптер для изучения высвобождения из мягких ЛФ (мазей, кремов, гелей), использование которого позволяет, с одной стороны обеспечить участие в процессе высвобождения преимущественно одной из поверхностей системы доставки, а с другой – постоянство ламинарного притока среды растворения с невысокой скоростью с нижней стороны ЛФ, что, по нашему мнению, приближает эти условия к естественным условиям притока слюнной жидкости во рту к буккальной таблетке. В этой связи нам в рамках данного исследования показалось интересным оценить предлагаемый вариант как дополнительный метод, позволяющий произвести оценку высвобождения ЛВ из трансбуккальной системы доставки.

Как известно, одним из важных свойств полимерного носителя для трансбуккальной доставки является способность к набуханию и выраженные мукоадгезивные свойства с целью получения пролонгированного высвобождения ЛВ при аппликации системы [1, 2].

Для оценки мукоадгезии исследуемых полимеров к слизистой оболочке нами был использован метод, основанный на измерении силы отрыва [31]. Для оценки мукоадгезии предварительно смачивали компакт муцина раствором, имитирующим слюнную жидкость, для образования поверхностного гелевого слоя. Затем плавно с силой в 0,1 Н на 60 секунд происходило сжатие матрицы исследуемого образца, после чего происходил отрыв матрицы от муцинового компакта на заданное расстояние и фиксировалась сила отрыва матрицы [9, 10].

На рисунке 2 представлены результаты измерения силы отрыва исследуемых образцов. При сравнительном исследовании мукоадгезивных свойств образцов полимеров компакты из ИПК показали сопоставимую

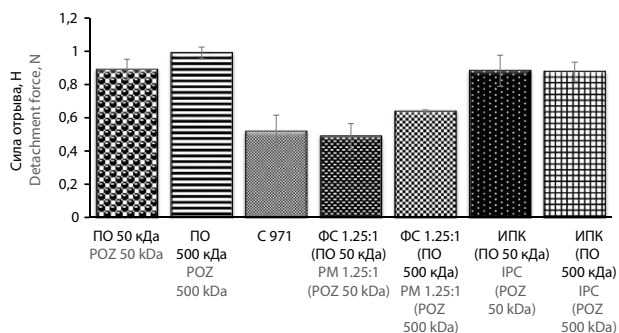


Рисунок 2. Результаты измерения силы отрыва F (Н – ньютон) индивидуальных полимеров (С971, ПО 50 кДа, 500 кДа), их физических смесей и поликомплексов (С971-ПО 50 кДа, С971-ПО 500 кДа) от муциновых компактов

Figure 2. Results of measuring the detachment force F (N – Newton) of individual polymers (C971, POZ 50 kDa, 500 kDa), their physical mixtures and polycomplexes (C971-POZ 50 kDa, C971-POZ 500 kDa) from mucin compacts

с образцами поли(2-этил-2-оксазолинов) способность к мукоадгезии; в то же время компакты из физических смесей и С971 уступают по показателю силы отрыва образцам ИПК. Видно, что сила отрыва образца ИПК С971-ПО 50 кДа превышает данный показатель образца аналогичной по составу ФС практически в 2 раза, что говорит о лучшей мукоадгезивной способности образца поликомплекса. Линейная корреляция прослеживается не во всех образцах, однако несмотря на наибольший показатель силы отрыва у компактов на основе поли(2-этил-2-оксазолинов), данный тип компактов не подходит для трансбуккальной пролонгированной доставки, поскольку в среде, имитирующей слюнную жидкость, происходит быстрое растворение ПО обеих молекулярных масс.

Следует отметить, что наши результаты по изучению отрыва индивидуальных полимеров от поверхности муциновых компактов противоречат данным, представленным в работе [14], а также общепринятым представлениям о влиянии заряда полимера на мукоадгезивные свойства. Полиэлектролиты, как правило, проявляют более выраженные мукоадгезивные свойства по сравнению с неионными полимерами [2]. В нашем случае образцы на основе неионных поли(2-этил-2-оксазолинов) проявляли более выраженную способность к адгезии по сравнению с образцами на основе анионного С971. По всей вероятности, такая разница обусловлена использованием муциновых компактов, а не реальной буккальной ткани животных в качестве модельного субстрата. Данные компакты при набухании могут образовывать высокопористый гель, который способствует проникновению макромолекул линейных поли(2-этил-2-оксазолинов) в большей степени по сравнению с редкосшитым С971, чья способность к диффузии сильно подавлена.

Диффузионно-транспортные свойства матриц оценивали в среде, имитирующей слюнную жидкость. На рисунке 3 представлены фотографии набухания

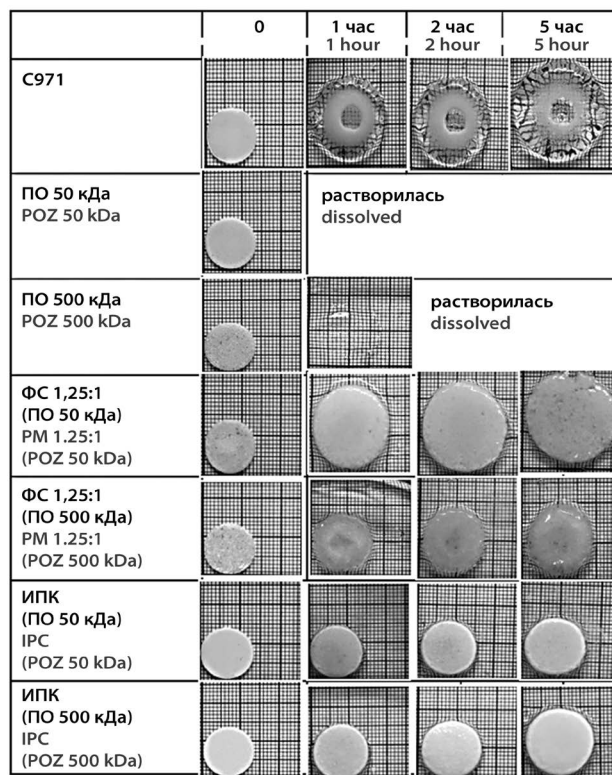


Рисунок 3. Сравнительная характеристика индивидуальных полимеров, их физических смесей и ИПК в процессе набухания в среде, имитирующей слюнную жидкость

Figure 3. Comparative characteristics of individual polymers, their physical mixtures and IPC in the process of swelling in an environment simulating salivary fluid

матриц в среде искусственной слюнной жидкости. За 5 часов матрицы поликомплексов изменились незначительно по сравнению с ФС и С971, что может обеспечить их комфортное для пациента использование в качестве носителей для буккальной доставки.

По профилям набухания матриц (рисунок 4) мы можем заметить, что матрицы на основе ПО 50 кДа, 500 кДа растворяются в течение первого часа эксперимента. Все остальные образцы исследуемых матриц выдерживают испытания и в течение 5 часов исследования не разрушаясь. Образцы ИПК и ФС равномерно набухают, С971 характеризуется высокой набухающей способностью, превышающей образцы ИПК и ФС в 3 раза. При этом, в отличие от них, карбопильные матрицы характеризуются наличием выраженно-го ядра и прозрачного гидрогелевого слоя вокруг, обусловленного гидратированием ионизированных карбоксильных групп редкосшитого полимера [9, 10].

Следующим этапом оценки диффузионно-транспортных свойств явилось исследование скорости высвобождения гидрофильного ЛВ – метформина из матриц на основе индивидуальных полимеров, их ФС и поликомплексов в среде, имитирующей слюнную жидкость, по методу USP IV («Проточная ячейка») с использованием специальных адаптеров для исследо-

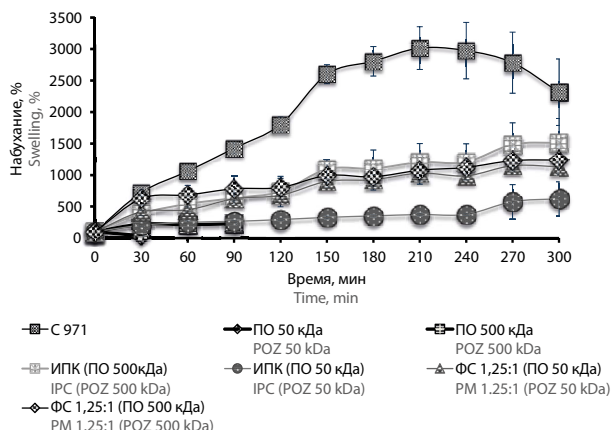


Рисунок 4. Сравнительная характеристика профилей набухания в среде, имитирующей слюнную жидкость

Figure 4. Comparative characteristics of swelling profiles in a medium simulating salivary fluid

вания мягких ЛФ (мази, кремы, гели). При выборе их в качестве модели трансбуккальной аппликации мы руководствовались не только образованием в процессе набухания исследуемых матриц гидрогелевых структур (рисунок 3), но и очевидной близостью к фактическим условиям применения, имитирующим непрерывный поток искусственной слюнной жидкости к расположенной поверх адаптера буккальной таблетке (рисунок 5).



Рисунок 5. Проточная ячейка производства ERWEKA (Германия) для исследования высвобождения из пероральных ЛФ (диаметр 22,6 мм) с помещенным в нее адаптером для исследования мягких ЛФ (мази, кремы, гели)

Figure 5. Flow-through cell made by ERWEKA (Germany) for oral dosage forms with adaptor for release evaluation of ointments, creams and gels

Как следует из рисунков 6 и 7, высвобождение ЛВ начинается с момента погружения образцов в среду, повышается на протяжении всего времени испытания и достигает максимума к концу эксперимента. Можно заметить, что наиболее полное высвобождение (более 90 %) с достижением максимума высвобождения МФ к 2 часам с последующим поддержанием достигнутой концентрации на постоянном уровне в течение ещё 3 часов исследования происходит из обеих матриц ИПК, независимо от их молекулярных

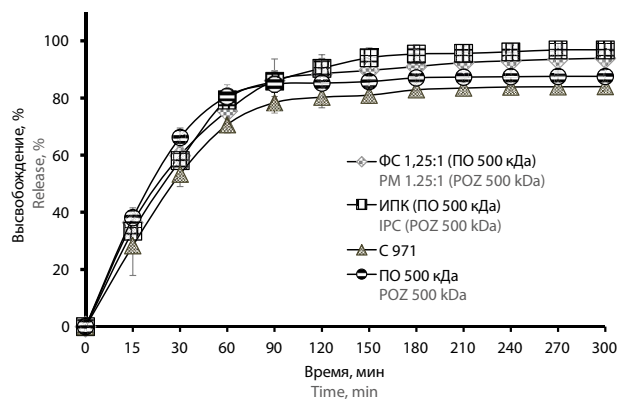


Рисунок 6. Сравнительная характеристика профилей высвобождения метформина из матриц на основе С971, ПО 500 кДа, ИПК С971-ПО 500 кДа и их физической смеси в среде, имитирующей слюнную жидкость

Figure 6. Comparative characteristics of the release profiles of metformin from matrices based on C971, PO 500 kDa, ИПК C971-PO 500 kDa and their physical mixture in a medium simulating salivary fluid

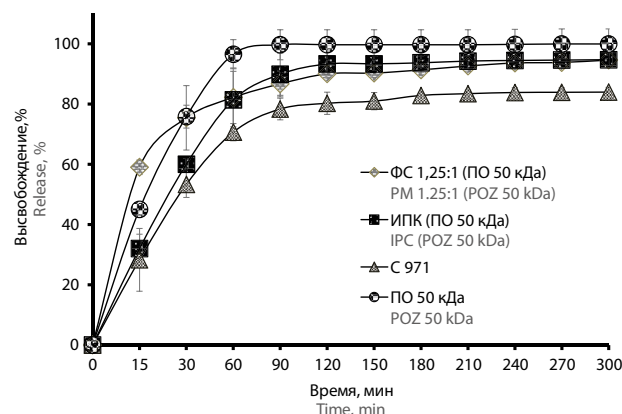


Рисунок 7. Сравнительная характеристика профилей высвобождения метформина из матриц на основе С971, ПО 50 кДа, ИПК С971-ПО 50 кДа и их физической смеси в среде, имитирующей слюнную жидкость

Figure 7. Comparative characteristics of the release profiles of metformin from matrices based on C971, PO 50 kDa, ИПК C971-PO 50 kDa and their physical mixture in a medium simulating salivary fluid

масс, по сравнению с матрицами ФС и индивидуальных полимеров.

Изученные диффузионно-транспортные свойства таблетированных матриц в имитирующей слюну среде показывают перспективность использования ИПК на основе С971 и ПО в качестве носителей для трансбуккальной доставки. Однако несмотря на сопоставимую набухающую способность и выраженные мукоадгезивные свойства сравниваемых поликомплексных матриц, только компакты на основе ИПК с ПО 50 кДа практически не увеличиваются в размере, что с учетом экономически лучшей доступности ПО 50 кДа делает именно этот носитель более предпочтительным для использования в системах трансбуккальной доставки метформина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При сравнительном исследовании мукоадгезивных свойств образцов полимеров компакты ИПК С971-ПО 50 кДа, С971-ПО 500 кДа показали сопоставимую с поли(2-этил-2-оксазолинами) способность к мукоадгезии. При оценке набухающей способности матрицы поликомплексов изменились незначительно по сравнению с физическими смесями индивидуальных полимеров и карбополом, что может обеспечить их комфортное для пациента использование в качестве носителей для буккальной доставки. При оценке высвобождения метформина предлагаемым нами методом «проточная ячейка» с использованием специальных адаптеров для исследования мягких ЛФ (мазей, кремов, гелей) наиболее полное высвобождение (более 90 %) происходит из обеих поликомплексных матриц по сравнению с матрицами физических смесей и индивидуальных полимеров. Предлагаемый вариант позволяет произвести оценку высвобождения ЛВ в адекватно приближенных к естественным условиям функционирования трансбуккальных систем доставки. По совокупности оцененных свойств перспективным с точки зрения дальнейшего изучения в качестве носителя для создания буккальных таблеток рекомендован ИПК С971-ПО 50 кДа.

ЛИТЕРАТУРА

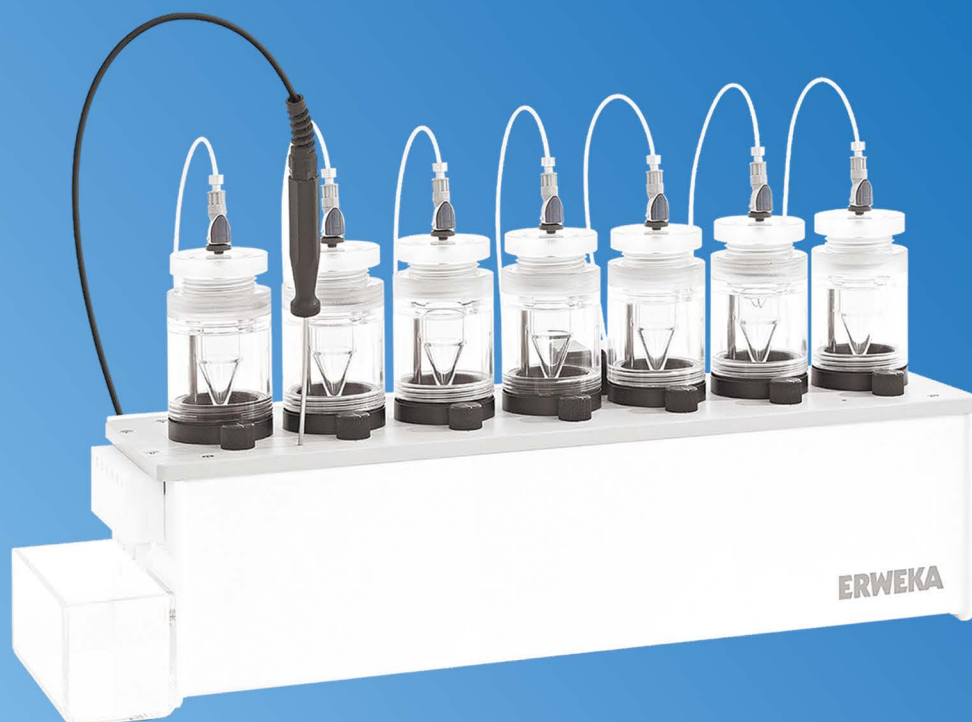
1. Pather S. I., Rathbone M. J., Senel S. Current status and the future of buccal drug delivery systems. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2008;5(5):531–542.
2. Khutoryanskiy V. V. Advances in Mucoadhesion and Mucoadhesive Polymers. *Macromolecular Bioscience*. 2011;11:748–764.
3. Tan Y. T., Peh K. K., Al-Hanba O. Investigation of interpolymer complexation between Carbopol and various grades of polyvinylpyrrolidone and effects on adhesion strength and swelling properties. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2001;4:7–14.
4. Nguyen H. V., Nguyen V. H., Lee B.-J. Dual release and molecular mechanism of bilayered aceclofenac tablet using polymer mixture. *International Journal of Pharmaceutics*. 2016;515:233–244.
5. Satoh K., Takayama K., Machida Y., Suzuki Y., Nakagaki M., Nagai T. Factors affecting the bioadhesive properties property of tablets consisting of hydroxypropyl cellulose and carboxyvinyl polymer. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1989;37:1366–1368.
6. Takayama K., Nagai T. Application of interpolymer complexation of polyvinylpyrrolidone/carboxyvinyl polymer to control of drug release. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1987;35(12):4921–4927.
7. Nurkeeva Z. S., Mun G. A., Dubolazov A. V., Khutoryanskiy V. V. pH-effects on the complexation, miscibility and radiation-induced cross-linking in poly(acrylic acid)-poly(vinyl alcohol) blends. *Macromolecular Bioscience*. 2005;5:424–432.
8. Nurkeeva Z. S., Mun G. A., Khutoryanskiy V. V., Bitekenova A. B., Dubolazov A. V., Esirkegenova S. Zh. pH effects in the formation of interpolymer complexes between poly(N-vinylpyrrolidone) and poly(acrylic acid) in aqueous solutions. *The European Physical Journal E*. 2003; 10: 65–68.
9. Мустафин Р. И., 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.
10. 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.
11. 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*. в. 2020;9(2):72–76. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-72-76.
12. 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. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-83-90.
13. Moustafine R. I., Viktorova A. S., Khutoryanskiy V. V. Interpolymer complexes of Carbopol® 971 and poly(2-ethyl-2-oxazoline): Physicochemical studies of complexation and formulations for oral drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019;558:53–62. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.01.002.
14. 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.
15. 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.
16. Hoogenboom R. Poly(2-oxazolines): A polymer class with numerous potential applications. *Angewandte Chemie International Edition*. 2009;48:7978–7994. DOI: 10.1002/anie.200901607.
17. Khutoryanskiy V. V. Beyond PEGylation: alternative surface-modification of nanoparticles with mucus-inert biomaterials. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2018;124:140–149. DOI: 10.1016/j.addr.2017.07.015.
18. Claeys B., Vervaeck A., Vervaeck C., Remon J. P., Hoogenboom R., De Geest B. G. Poly(2-ethyl-2-oxazoline) as matrix excipient for drug formulation by hot melt extrusion and injection molding. *Macromolecular Rapid Communications*. 2012;33:1701–1707. DOI: 10.1002/marc.201200332.
19. Fael H., Rafols C., Demirel A. L. Poly(2-ethyl-2-oxazoline) as an alternative to poly(vinylpyrrolidone) in solid dispersions for solubility and dissolution rate enhancement of drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018;107:2428–2438. DOI: 10.1016/j.xphs.2018.05.015.
20. Shan X., Williams A. C., Khutoryanskiy V. V. Polymer structure and property effects on solid dispersions with haloperidol: poly(N-vinyl pyrrolidone) and poly(2-oxazolines) studies. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020;590:119884.
21. Morales J. O., McConville J. T. Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2011;77:187–199.
22. Kamel R., Mahmoud A., El-Feky G. Double-phase hydrogel for buccal delivery of tramadol. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2012;38(4):468–483.
23. Abruzzo A., Bigucci F., Cerchiara T., Cruciani F., Vitali B., Luppi B. Mucoadhesive chitosan/gelatin films for buccal delivery of propranolol hydrochloride. *Carbohydrate Polymers*. 2012;87:581–588.
24. Kianfar F., Ayensu I., Boateng J. S. Development and physico-mechanical characterization of carrageenan and poloxamer-based lyophilized matrix as a potential buccal drug delivery system. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2013. DOI: 10.3109/03639045.2012.762655.
25. 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):48–51.
26. Çelik B. Risperidone mucoadhesive buccal tablets: formulation design, optimization and evaluation. *Drug Design, Development and Therapy*. 2017;11:3355–3365. DOI: 10.2147/DDDT.S150774.
27. Esim O., Savaser A., Ozkan C. K., Bayrak Z., Tas C., Ozkan Y. Effect of polymer type on characteristics of buccal tablets using factorial design. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2018;26:53–63. DOI: 10.1016/j.jsps.2017.10.013.

28. 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.
29. Peddapalli H., Bakshi V., Boggula N. Formulation, in vitro and ex vivo characterization of mucoadhesive buccal tablets for antihypertensive drug. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2018;11(8):402–411. DOI: 10.22159/ajpcr.2018.v11i8.26126.
30. Wang K., Liu T., Lin R., Liu B., Yang G., Bu X., Wang W., Zhang P., Zhou L., Zhang J. Preparation and in vitro release of buccal tablets of naringenin-loaded MPEG-PCL nanoparticles. *RSC Advances*. 2014;4:33672–33679. DOI: 10.1039/c4ra04920a.
31. 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.
14. 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.
15. Kharenko E. A., Larionova N. I., Demina N. B. Mucoadhesive drug delivery systems. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2009;43(4):21–29. (In Russ.). DOI: 10.30906/0023-1134-2009-43-4-21-29 (in Russ.).
16. Hoogenboom R. Poly(2-oxazoline)s: A polymer class with numerous potential applications. *Angewandte Chemie International Edition*. 2009;48:7978–7994. DOI: 10.1002/anie.200901607.
17. Khutoryanskiy V. V. Beyond PEGylation: alternative surface-modification of nanoparticles with mucus-inert biomaterials. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2018;124:140–149. DOI: 10.1016/j.addr.2017.07.015.
18. Claeys B., Vervaeck A., Vervaeck C., Remon J. P., Hoogenboom R., De Geest B. G. Poly(2-ethyl-2-oxazoline) as matrix excipient for drug formulation by hot melt extrusion and injection molding. *Macromolecular Rapid Communications*. 2012;33:1701–1707. DOI: 10.1002/marc.201200332.
19. Fael H., Rafols C., Demirel A. L. Poly(2-ethyl-2-oxazoline) as an alternative to poly(vinylpyrrolidone) in solid dispersions for solubility and dissolution rate enhancement of drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018;107:2428–2438. DOI: 10.1016/j.xphs.2018.05.015.
20. Shan X., Williams A. C., Khutoryanskiy V. V. Polymer structure and property effects on solid dispersions with haloperidol: poly(N-vinyl pyrrolidone) and poly(2-oxazolines) studies. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020;590:119884.
21. Morales J. O., McConville J. T. Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2011;77:187–199.
22. Kamel R., Mahmoud A., El-Feky G. Double-phase hydrogel for buccal delivery of tramadol. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2012;38(4):468–483.
23. Abruzzo A., Bigucci F., Cerchiara T., Cruciani F., Vitali B., Luppi B. Mucoadhesive chitosan/gelatin films for buccal delivery of propranolol hydrochloride. *Carbohydrate Polymers*. 2012;87:581–588.
24. Kianfar F., Ayensu I., Boateng J. S. Development and physico-mechanical characterization of carrageenan and poloxamer-based lyophilized matrix as a potential buccal drug delivery system. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2013. DOI: 10.3109/03639045.2012.762655
25. Mustafin 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. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2015;1(10):48–51. (In Russ.).
26. Çelik B. Risperidone mucoadhesive buccal tablets: formulation design, optimization and evaluation. *Drug Design, Development and Therapy*. 2017;11:3355–3365. DOI: 10.2147/DDDT.S150774.
27. Esim O., Savaser A., Ozkan C. K., Bayrak Z., Tas C., Ozkan Y. Effect of polymer type on characteristics of buccal tablets using factorial design. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2018;26:53–63. DOI: 10.1016/j.jsps.2017.10.013
28. 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.
29. Peddapalli H., Bakshi V., Boggula N. Formulation, in vitro and ex vivo characterization of mucoadhesive buccal tablets for antihypertensive drug. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2018;11(8):402–411. DOI: 10.22159/ajpcr.2018.v11i8.26126.
30. Wang K., Liu T., Lin R., Liu B., Yang G., Bu X., Wang W., Zhang P., Zhou L., Zhang J. Preparation and in vitro release of buccal tablets of naringenin-loaded MPEG-PCL nanoparticles. *RSC Advances*. 2014;4:33672–33679. DOI: 10.1039/c4ra04920a.
31. 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. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2014;3(8):66–80. (In Russ.).

REFERENCES

1. 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.
2. Khutoryanskiy V. V. Advances in Mucoadhesion and Mucoadhesive Polymers. *Macromolecular Bioscience*. 2011;11:748–764.
3. Tan Y. T., Peh K. K., Al-Hanba O. Investigation of interpolymer complexation between Carbopol and various grades of polyvinylpyrrolidone and effects on adhesion strength and swelling properties. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2001;4:7–14.
4. Nguyen H. V., Nguyen V. H., Lee B.-J. Dual release and molecular mechanism of bilayered aceclofenac tablet using polymer mixture. *International Journal of Pharmaceutics*. 2016;515:233–244.
5. Satoh K., Takayama K., Machida Y., Suzuki Y., Nakagaki M., Nagai T. Factors affecting the bioadhesive properties property of tablets consisting of hydroxypropyl cellulose and carboxyvinyl polymer. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1989;37:1366–1368.
6. Takayama K., Nagai T. Application of interpolymer complexation of polyvinylpyrrolidone/carboxyvinyl polymer to control of drug release. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1987;35(12):4921–4927.
7. Nurkeeva Z. S., Mun G. A., Dubolazov A. V., Khutoryanskiy V. V. pH-effects on the complexation, miscibility and radiation-induced cross-linking in poly(acrylic acid)-poly(vinyl alcohol) blends. *Macromolecular Bioscience*. 2005;5:424–432.
8. Nurkeeva Z. S., Mun G. A., Khutoryanskiy V. V., Bitekenova A. B., Dubolazov A. V., Esirkegenova S. Zh. pH effects in the formation of interpolymer complexes between poly(N-vinylpyrrolidone) and poly(acrylic acid) in aqueous solutions. *The European Physical Journal E*. 2003; 10: 65–68.
9. 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 polycomplex oral drug delivery systems based on Carbopol™ and oppositely charged polyelectrolytes. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2015;49(1):3–8. (In Russ.). DOI: 10.30906/0023-1134-2015-49-1-3-8.
10. 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.
11. 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;9(2):72–76. (In Russ.). DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-72-76.
12. 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;9(2):83–90. (In Russ.). DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-83-90.
13. Moustafine R. I., Viktorova A. S., Khutoryanskiy V. V. Interpolymer complexes of Carbopol® 971 and poly(2-ethyl-2-oxazoline): Physicochemical studies of complexation and formulations for oral

Тестер растворения «Проточная ячейка» Erweka DFZ II



Ячейка для
таблеток 12 мм



Ячейка для
таблеток 22,6 мм



Ячейка
для порошков
и гранулятов



Ячейка
для имплантов



Ячейка
для суппозиториев



Ячейка
для стентов



Ячейка для таблеток
22,6 мм
с диализным
адаптером



Ячейка
для таблеток
22,6 мм
с адаптером
для кремов



Ячейка для таблеток
22,6 мм
со стеклянными
шариками и
держателем
таблетки



Ячейка для таблеток
22,6 мм
со стеклянной
дробью и
без держателя
таблетки