

© Коллектив авторов, 2010

Р. И. Мустафин¹, Т. В. Кабанова¹, Е. Р. Жданова¹, А. В. Буховец¹,
В. Р. Гарипова¹, Ш. Ф. Насибуллин¹, В. А. Кеменова²

ДИФфуЗИОННО-ТРАНСПОРТНЫЕ СВОЙСТВА ПОЛИКОМПЛЕКСНЫХ МАТРИЧНЫХ СИСТЕМ, ОБРАЗОВАННЫХ EUDRAGIT® EPO И CARBOMER 940

¹ Медицинский университет, Казань, Россия;

² НИЦ БМТ ВИЛАР, Москва, Россия

Для исследования в качестве носителя в пероральных системах доставки с контролируемым высвобождением синтезирован новый интерполиэлектrolитный комплекс (ИПЭК) между Eudragit® EPO (EPO) и Carbomer 940 (C940). Согласно структурным особенностям полученный ИПЭК характеризуется отличным от индивидуальных (со)полимеров и их физической смеси профилем набухания в имитирующих желудочно-кишечный тракт средах. Структурные и композиционные изменения, происходящие внутри поликомплексной матрицы при набухании, были изучены методами ИК-спектроскопии, ДСК-МТ и элементного анализа. Выявлен механизм, лежащий в основе транспорта модельного лекарственного вещества ибупрофена из поликомплексной матрицы.

Ключевые слова: поликомплекс, контролируемое высвобождение, ибупрофен, Eudragit®, Carbomer 940.

Исследования в области создания пероральных носителей, обеспечивающих направленный транспорт лекарственных веществ (ЛВ) к месту, соответствующему оптимальной зоне их всасывания на всем протяжении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в настоящее время являются актуальными. Однако введение новых синтетических полимерных соединений сопряжено с риском непредсказуемой их токсичности, что обусловлено, как правило, остаточным содержанием мономеров, органических растворителей и образующихся в процессе метаболических превращений олигомерных фрагментов полимерных цепей [1–3]. В этой связи модифицирование структуры широко используемых на протяжении десятилетий полимерных вспомогательных веществ без введения физиологически небезопасных химических реагентов является одним из наиболее перспективных путей направленного изменения свойств полимеров. Одной из таких возможностей является получение интерполиэлектrolитных комплексов (ИПЭК) между парой химически комплементарных противоположно заряженных макромолекул. Подобная физическая модификация структуры полимеров, обусловленная образованием межмолекулярных ионных связей, зачастую дополнительно стабилизируются протон-акцепторными и гидрофобными взаимодействиями, обеспечивает получение новых соединений с направленным изменением их свойств [4, 5]. Очевидно, что продукт такого взаимодействия между 2 полимерами может, в силу экраниро-

вания химически активных ионогенных групп, только уменьшить их токсичность.

Нами впервые был изучен и охарактеризован новый ИПЭК карбомера (Carbomer) марки 940 и желудочно-растворимого сополимера эудрагит (Eudragit®) марки EPO [6, 7].

Целью данной работы явилась оценка возможности использования изучаемого поликомплекса на основе Carbomer 940/ Eudragit®EPO в качестве носителя для пероральной, контролируемой доставки модельного ЛВ — ибупрофена (ИБ).

Экспериментальная часть

В работе использовали Eudragit® марки EPO (EPO) “Evonik Röhm GmbH” (Германия) со средней молекулярной массой 150000 и Carbomer 940 (C940) “Federa” (Бельгия) со средней молекулярной массой 1500000. При приготовлении растворов полиэлектролитов исходили из средней молекулярной массы звена сополимера. Синтез и очистку полученного поликомплекса проводили по описанной ранее методике [6, 7]. В качестве модельного ЛВ использовали ИБ “Sigma” (США).

Получение полимерных матриц, изучение кинетики набухания и оценку высвобождения ИБ проводили по методике, описанной ранее [8, 9]. ИК-спектры образцов снимали в таблетках КВг на приборе “Bruker” FT-IR Vector 22 (Германия). Состав ИПЭК определяли по данным элементного анализа по содержанию С:Н на приборе «СНН-3 анализатор» (Россия). Образцы

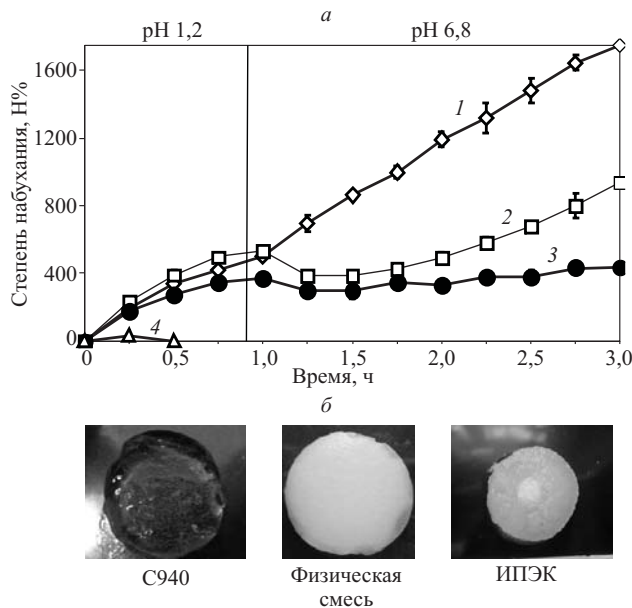


Рис. 1. Сравнительная характеристика кинетики набухания индивидуальных полимеров и ИПЭК (*а*); внешний вид матриц к концу эксперимента (*б*): 1 – С940; 2 – физическая смесь, 3 – ИПЭК, 4 – ЕРО.

анализировали с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии с моделируемой температурой (ДСК-МТ) на приборе модели 2930 “TA Instruments” (Англия), интервал температур составлял от $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $160\text{ }^{\circ}\text{C}$ со скоростью $2\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{мин}$. Для калибровки прибора использовали индий.

Результаты и их обсуждение

Как известно, транспортные свойства матричных носителей определяются характеристиками их набухания в физиологических средах [3]. Исходя из этого, нами была определена степень набухания поликомплексных матриц в условиях, имитирующих продвижение по ЖКТ. Сравнение полученных характеристик для индивидуальных полимеров, их физической смеси и поликомплекса С940/ЕРО показало существенные различия в их поведении (рис. 1). Одним из компонентов ИПЭК является С940 (редкоосшитая полиакрило-

вая кислота), которая обладает выраженной способностью к набуханию. С940 имеет большую набухаемость в сравнении с физической смесью полимеров и поликомплексом.

Другой компонент поликомплекса ЕРО растворяется в кислой, имитирующей желудок, среде в течение 30 мин и, следовательно, оценить его набухание не представляется возможным. Физическая смесь (со)полимеров равномерно набухает в течение 6 ч пребывания в фосфатном буфере, имитирующем среду кишечника, вследствие присутствия С940, но имеет меньшие значения, возможно, благодаря взаимодействию (со)полимеров и образованию трехмерной сетчатой структуры ИПЭК во всем объеме таблетки. На рис. 1 видны визуальные отличия матриц, полученных на основе исходных полимеров, их смеси и ИПЭК. На фотографии поликомплексной матрицы можно заметить слоистость ее структуры, состоящей из внутреннего непрозрачного ядра и сильно набухшего опалесцирующего гидрогелевого слоя. Учитывая, что состав изначально полученного ИПЭК С940/ЕРО, по данным элементного анализа [7], составлял 1,75:1, мы провели оценку возможных композиционных изменений в матрице в процессе ее пребывания в имитирующих ЖКТ средах.

В этой связи по окончании эксперимента методом элементного анализа был установлен состав поликомплекса в наружном гелевом слое матрицы, который соответствовал 7-кратному молярному избытку С940 по отношению к ЕРО. В то же время внутренний слой таблетки представлял собой плотный, но при этом полностью гидратированный гель, состав которого оказался равен 3:1, что свидетельствует о трехкратном избытке сшитого компонента (рис. 2, *а*). Таким образом, процесс набухания поликомплексной матрицы сопровождается явными композиционными различиями. Для выяснения вопроса о возможных структурных изменениях нами использованы методы ИК-спектроскопии и ДСК-МТ.

Согласно полученным результатам, в наружном слое геля поликомплекс разрушается (рис. 2, *б*), о чем свидетельствует отсутствие на ИК-спектрах характеристической полосы при 1560 см^{-1} , соответствующей

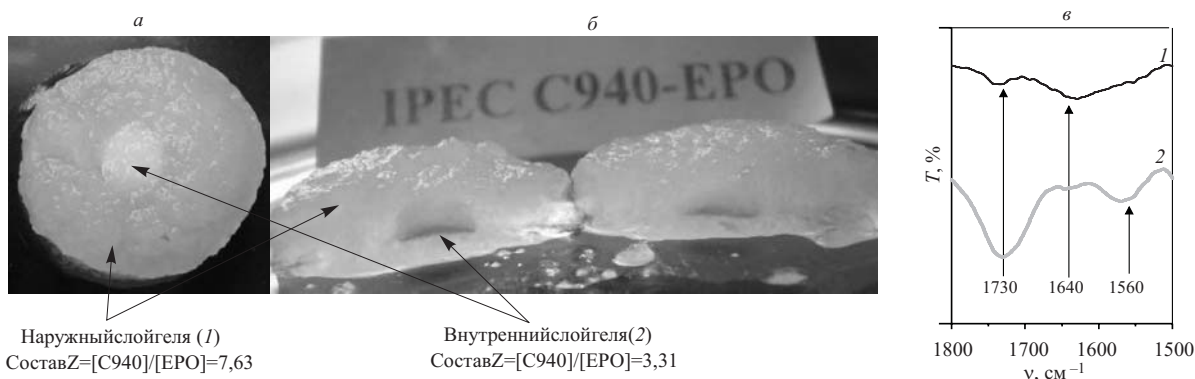


Рис. 2. Элементный анализ (*а, б*) и ИК-спектры (*в*) наружного (1) и внутреннего (2) слоев поликомплексной матрицы после прохождения сред, имитирующих продвижение по ЖКТ.

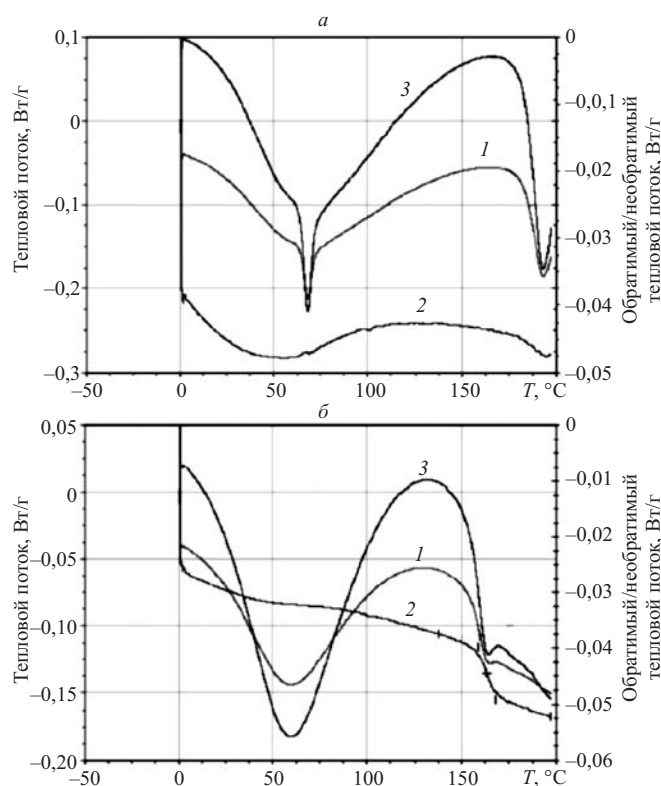


Рис. 3. ДСК-термограмма наружного (а) и внутреннего (б) слоя поликомплексной матрицы после 24 ч пребывания в условиях, имитирующих продвижение по ЖКТ: кривые теплового потока (1), обратимого теплового потока (2), необратимого теплового потока (3).

валентным колебаниям ионизированных карбоксильных групп С940, связанных межмолекулярными ионными связями с протонированными диметиламиногруппами ЕРО [7]. В то же время во внутреннем слое матрицы поликомплекс не подвергается разрушению, несмотря на выявленное изменение состава. Это связано с характерным диспропорционированием линейного сополимера, с радиальным распределением макромолекул ЕРО от центра к периферии во всем объеме матрицы. При этом процесс диффузии фронта среды растворения сопровождается разрушением ИПЭК. Ядро же матрицы, несмотря на изменение состава, сохраняет поликомплексную структуру. Отсюда ясно, что опалесценция наружного слоя обусловлена присутствием потерявшими растворимость при нейтральном значении рН неионизированными макромолекулами ЕРО, распределенными по поверхности набухших микрогелей С940.

Выявленные структурные и композиционные изменения поликомплексной матрицы в ходе продвижения по имитирующим ЖКТ средам были подтверждены с помощью метода ДСК-МТ. В предыдущих исследованиях нами установлено, что сам поликомплекс состава 1,75:1 имеет температуру стеклования 154 °С [7]. Результаты проведенного термического анализа наружного слоя геля с 7-кратным избытком С940 характеризуются наличием выраженного эндотермического эффекта при 50 °С, т.е. вблизи T_g ЕРО, которая составляет

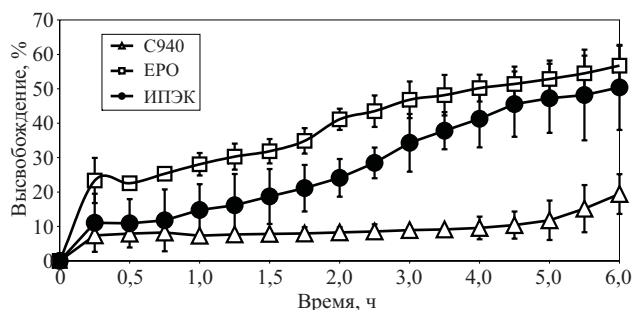


Рис. 4. Профили высвобождения ибупрофена из поликомплексной матрицы в сравнении с индивидуальными полимерами в условиях, имитирующих продвижение по ЖКТ.

54,06 °С, при этом термическое изменение подвижности сетчатого полимера ввиду отсутствия характерной T_g С940 при 130 °С [10] также не наблюдается (рис. 3, а, кривая 2). Внутренний же слой таблетки, представляющий собой ИПЭК состава 3:1, напротив, имеет выраженную и единственную T_g при 163,52 °С (рис. 3, б, кривая 2), что подтверждает поликомплексность его структуры. Повышение T_g , по сравнению с исходным ИПЭК, обусловлено уменьшением в составе поликомплекса доли компонента с более низкой температурой стеклования (ЕРО), что согласуется с данными литературы [11].

Для оценки вклада выявленных структурных и композиционных изменений, происходящих в поликомплексных матрицах в условиях, имитирующих продвижение по ЖКТ, нами изучена кинетика высвобождения ИБ из матриц на основе индивидуальных полимеров и изучаемого состава С940/ЕРО (рис. 4). С учетом закисления матриц на основе карбомеров и физико-химических свойств ИБ высвобождение ЛВ характеризуется наибольшим замедлением. Профиль высвобождения ИБ из матрицы на основе ЕРО обусловлен взаимодействием ЛВ — сополимер вследствие разноименности зарядов, описанным в одной из ранее опубликованных нами работ [8]. Характер высвобождения ЛВ из поликомплексной матрицы обусловлен возможным связыванием ионизированных молекул ИБ с макромолекулами ЕРО, свободно ориентированными в наружном слое и находящимися в так называемых “дефектных” областях ИПЭК внутреннего слоя матрицы.

Таким образом, на основании физико-химического исследования происходящих внутри рН-чувствительной поликомплексной матрицы структурных и композиционных изменений установлен предполагаемый механизм транспорта модельного лекарственного вещества в условиях, имитирующих продвижение по ЖКТ. Изученные свойства ИПЭК Carbomer 940/Eudragit® ЕРО позволяют рекомендовать его для дальнейших биофармацевтических исследований с целью изучения возможности использования его в качестве перспективного полимерного носителя лекарственных веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. A. K. Bajpai, S. K. Shukla, S. Bhanu, S. Kankane, *Progr. Polym. Sci.*, **33**(11), 1088 – 1118 (2008).
2. T. R. Hoare, D. S. Kohane, *Polymer*, **49**, 1993 – 2007 (2008).
3. C.-C. Lin, A. T. Metters, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **58**, 1379 – 1408 (2006).
4. А. Б. Зезин, В. Б. Рогачева, *Успехи химии и физики полимеров*, Химия, Москва (1973), сс. 3 – 30.
5. В. А. Кеменова, Р. И. Мустафин, К. В. Алексеев и др., *Фармация*, **60**(1), 67 – 71 (1991).
6. T. V. Kabanova, E. R. Zdanova, R. I. Moustafine, *J. Control. Rel.*, **116**(2), e33 – e35 (2006).
7. E. R. Zdanova, T. V. Kabanova, G. G. Chisameeva, R. I. Moustafine, *Proc. 5th World Meeting on Pharm. Biopharm. & Pharm. Technol.*, Geneva (2006), Abstr. 19.
8. Р. И. Мустафин, Т. В. Кабанова, *Хим.-фарм. журн.*, **39**(2), 34 – 38 (2005).
9. R. I. Moustafine, T. V. Kabanova, V. A. Kemenova, G. Van den Mooster, *J. Control. Rel.*, **103**, 191 – 198 (2005).
10. A. Gómez-Carracedo, C. Alvarez-Lorenzo, J. L. Gómez-Amoza, A. Concheiro, *Int. J. Pharm.*, **274**, 233 – 243 (2004).
11. R. I. Moustafine, I. M. Zaharov, V. A. Kemenova, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **63**, 26 – 36 (2006).

Поступила 05.11.09

INVESTIGATION OF DIFFUSION-TRANSPORT PROPERTIES OF POLYCOMPLEX MATRIX SYSTEMS BASED ON EUDRAGIT R-EPO AND CARBOMER 940

R. I. Mustafin¹, T. V. Kabanova¹, E. R. Zhdanova¹, A. V. Bukhovets¹, V. R. Garipova¹, Sh. F. Nasibullin¹, and V. A. Kemenova²

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Tatarstan, 420008 Russia;

² Scientific Center for Biomedical Technologies, State Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (VILAR), Moscow, Russia

Interpolyelectrolyte complexes (IPECs) between Eudragit R-EPO (EPO) и Carbomer 940 (C940) were obtained and investigated with a view to their use in peroral controlled drug delivery systems. Due to the structural features of IPECs, their swelling profiles are completely different from those of individual (co)polymers and related physical mixtures. The structural and compositional microenvironmental changes in the IPEC matrix during swelling at various pH were studied by FTIR spectroscopy, MT – DSC method, and elementary analysis. A mechanism responsible for the release of a model drug (ibuprofen) from the polycomplex matrix is established.

Key words: Interpolyelectrolyte complexes, Eudragit R-EPO, Carbomer 940, controlled drug release, ibuprofen