

# Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

© Коллектив авторов, 2014

Р. И. Мустафин<sup>1</sup>, И. И. Семина<sup>1</sup>, В. Р. Гарипова<sup>1</sup>, А. В. Буховец<sup>1</sup>,  
А. Ю. Ситенков<sup>1</sup>, А. Р. Салахова<sup>1</sup>, С. Г. М. Gennari<sup>2</sup>, F. Cilurzo<sup>2</sup>

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИКОМПЛЕКСОВ НА ОСНОВЕ CARBOROL® И ПРОТИВОПОЛОЖНО ЗАРЯЖЕННЫХ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТОВ КАК НОВЫХ СИСТЕМ ПЕРОРАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ

<sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, Казань, Россия;

<sup>2</sup> Университет Милана, Милан, Италия

Проведено сравнительное исследование высвобождения модельного лекарственного вещества диклофенака натрия из образцов интерполиэлектродитных комплексов (ИПЭК) в условиях *in vitro* на приборе “вращающаяся корзинка” и *in vivo* в экспериментах на кроликах. Исследуемые ИПЭК были получены на основе различных марок полимеров Carborol® (C71g, C2020) и Noveon® AA-1 и противоположно заряженных полиэлектролитов Eudragit® EPO или природного полисахарида хитозана низковязкого. Проведенные исследования доказывают перспективность образцов ИПЭК на основе Carborol® как новых систем доставки с модифицированным высвобождением лекарственных веществ. В то же время проведенная оценка биоадгезивных свойств свидетельствует о перспективности использования ИПЭК на основе C2020/EPO в качестве мукоадгезивного носителя.

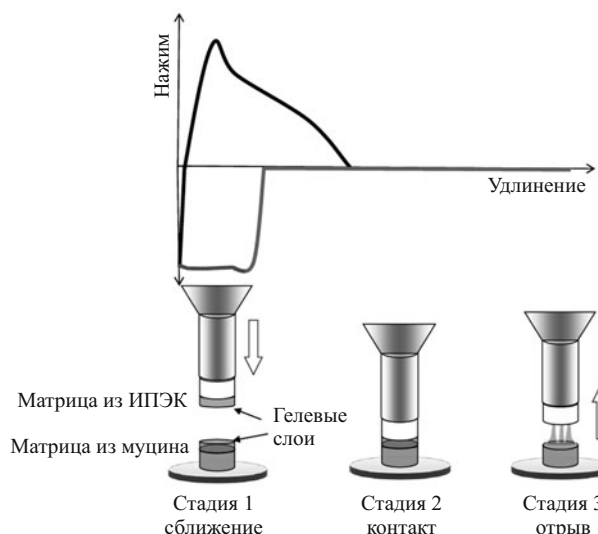
**Ключевые слова:** интерполиэлектродитный комплекс; высвобождение модельных лекарственных веществ; фармакокинетические исследования; биоадгезия; Carborol®, Eudragit® EPO; хитозан; кишечный тип высвобождения.

Ранее нами были получены и исследованы поликомплексные системы с участием полианионов, на основе различных марок Carborol® (940, 971, 974), эмульгирующего полимера Remulen, относящегося к той же группе производных редкосшитой полиакриловой кислоты (ПАК), и поликатионом Eudragit® марки EPO (EPO) [1 – 5]. Особенности структуры выбранных типов Carborol® позволили синтезировать интерполиэлектродитные комплексы (ИПЭК) [2]. Последующая комплексная физико-химическая, фармацевтическая и фармакокинетическая оценка их свойств (на примере диклофенака натрия — ДН) подтвердила перспективность разработанного класса носителей, прежде всего в качестве новых систем доставки лекарственных веществ (ЛВ) в область толстого кишечника [3 – 5]. Однако интересно было изучить ИПЭК на основе других типов Carborol® с целью расширения ассортимента изучаемых носителей и возможностью направленной доставки ЛВ на всём протяжении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [6]. Кроме того, исследование других типов Carborol® может позволить дополнить представления о том, в какой степени строение (различающаяся дисперсионная вязкость, расстояние между шшивками и др.) отличающихся друг от друга марок полианионов позволит направленно изменить свойства синтезируемых поликомплексных систем с участием синтетического (EPO) и природного (хитозан — ХТЗ) поликатионов, характеризующихся равной средней молекулярной массой (ММ).

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка мукоадгезивных и диффузионно-транспортных свойств, а также фармакокинетических параметров диклофенака натрия (ДН) в составе систем доставки на основе новых ИПЭК с участием различных типов Carborol® и противоположно заряженных полиэлектролитов (Eudragit® EPO или ХТЗ) с оригинальным таблетированным препаратом “Вольтарен® ретард” (ВР).

### Экспериментальная часть

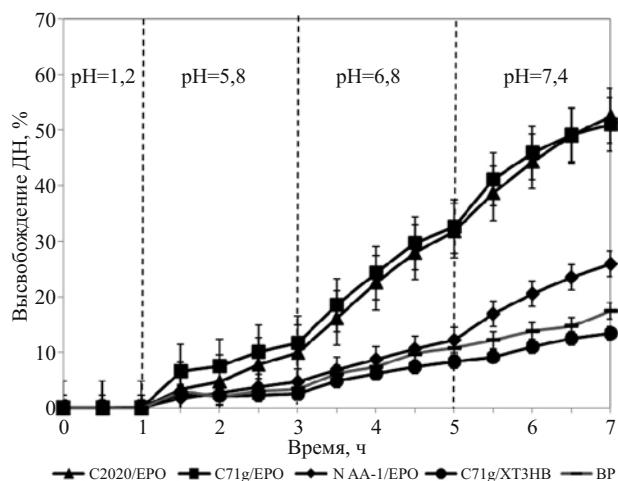
В работе был использован сополимер катионного характера — N,N-диметиламиноэтилметакрилата, метилметакрилата и бутилметакрилата (ПДМАЭА — ММА — БМА) в мольном соотношении 2:1:1, марки Eudragit® EPO (EPO) с ММ 150 КДа (Evonik Röhm GmbH, Германия); природный полисахарид — хитозан низковязкий (ХТЗ) (2-амино-2-дезоксид-(1-4)-β-D-глюкопиранан) с ММ 150 КДа (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Германия) и полианион Carborol® марок — ETD 2020 NF, 71G NF и Noveon® AA-1 Polycarbophil (C2020, C71g, N AA-1), представляющие собой редкосшитые сополимеры акриловой кислоты и полифункциональных сшивающих агентов (Lubrizol Advanced Materials, США). Некоторые физико-химические характеристики изучаемых марок Carborol® представлены в табл. 1. В качестве модельного ЛВ использовали ДН (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Германия), а референтного лекарственного препарата (ЛП),



**Рис. 1.** Схема оценки мукоадгезивных свойств поликомплексных систем.

содержащего ДН, — Вольтарен® ретард (Novartis, Швейцария). Для изучения мукоадгезии использовали необработанный муцин (тип II), выделенный из желудков свиней (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Германия).

Мукоадгезию изучали механическим методом с использованием анализатора текстуры 5965 (Instron, Англия) с использованием силовой ячейки на 50 Н и муцина в качестве адгезивного субстрата по описанной ранее методике [7–9]. Таблетированные матрицы из ИПЭК (масса 170 мг, диаметр 11,28 мм) получали прессованием на гидравлическом прессе (Glenrothes, Англия) при давлении 10 т в течение 30 с. Матрицы из муцина (масса 130 мг, диаметр 11,28 мм) прессовали при давлении 10 т в течение 60 с. Тестируемые матрицы закрепляли на подвижном стальном верхнем пуансоне (ИПЭК) и на неподвижной пластине (муцин) с помощью цианакрилатного клея. Гидратацию обеих типов матриц проводили добавлением 50 мкл деионизированной воды в течение 5 мин до получения поверхностного гелевого слоя. Далее, верхний пуансон опускали на нижнюю платформу со скоростью 0,1 мм/с до достижения постоянной силы (F) в 1,3 Н. Данное усилие сохраняется в течение 360 с, после



**Рис. 2.** Профили высвобождения диклофенака натрия из ИПЭК C2020/ЕРО, C71g/ЕРО, N AA-1/ЕРО, C71g/ХТЗ и таблеток “Вольтарен® ретард” (ВР) в условиях, моделирующих продвижение по ЖКТ.

чего происходит постепенный отрыв верхнего пуансона при постоянной скорости в 0,1 мм/с до достижения высоты в 2,5 см. Работа мукоадгезии (W) измерялась в единицах силы/напряжения (нажима), необходимого для отрыва биоадгезивной поликомплексной матрицы от муциновой — отрывное усилие ( $\sigma$ ) и рассчитывалась по площади под кривой “отрывное усилие/напряжение отрыва” — “удлинение/деформация”, требуемое для отрыва 2 матриц друг от друга. Схематично оценка мукоадгезивных свойств поликомплексных систем представлена на рис. 1.

Синтез ИПЭК и получение полимерных матриц проводили по методикам, описанным ранее [1–2, 10].

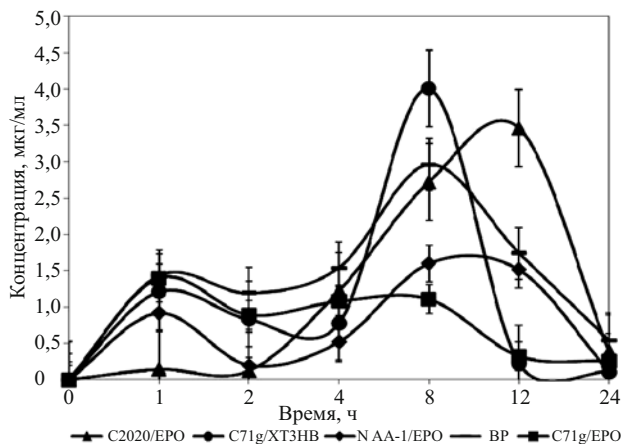
Исследование высвобождения модельного ЛВ из матриц ИПЭК проводилось методом “вращающаяся корзинка” на тестере растворимости DT626 (Erweka, Германия) при скорости вращения 100 об/мин, объеме среды 900 мл, температуре среды ( $37 \pm 0,5$ ) °С. Образцы последовательно перемещали из одной буферной среды в другую с определенными значениями pH: 1,2 (0,1 М раствор хлористоводородной кислоты, имитирующей кислую среду желудочного сока), 5,8, 6,8, 7,4 (фосфатные буферы, имитирующие различные отделы кишечника) [11]. Количественно высвободившееся ЛВ

**Физико-химические характеристики используемых марок карбополов согласно спецификациям компании Lubrizol Advanced Materials (www.lubrizol.com)**

Марка	Тип	Вязкость (0,5 %, pH 7,5), Па · с	ММ, КДа	Расстояние между шивками, КДа
C2020	Карбомер интерполимер. Тип В (сополимер АК и ЭГ, сшитый АЭПЭ) <sup>1</sup>	4700 – 7700 <sup>2</sup>	4500	11,4
C71g	Карбомер гомополимер. Тип А (ПАК, сшитая АЭПЭ) <sup>1</sup>	400 – 1100	3000	237,6
N AA-1	Поликарбофил (ПАК, сшитая ДВГ) <sup>1</sup>	200 – 1200	3000	- <sup>3</sup>

**Примечания:**

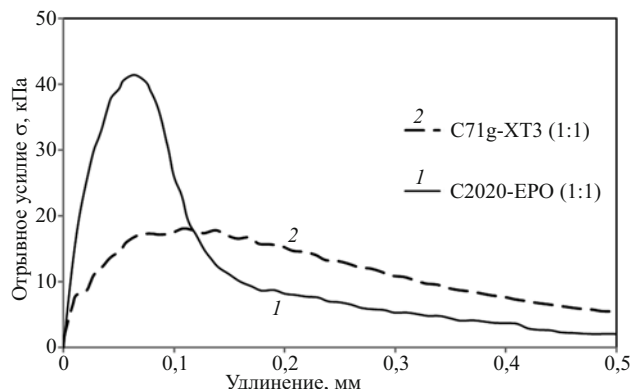
<sup>1</sup> АК — акриловая кислота, ЭГ — этиленгликоль, ПАК — полакриловая кислота; сшивающие агенты: АЭПЭ — аллиловый эфир пентаэритрита, ДВГ — дивинилгликоль; <sup>2</sup> — выпускается частично нейтрализованным; <sup>3</sup> — данные отсутствуют.



**Рис. 3.** Фармакокинетические профили диклофенака натрия в плазме крови кроликов после введения поликомплексных систем на основе C2020/EPO, C71g/EPO, N AA-1/EPO, C71g/XT3 и таблеток “Вольтарен® ретард” (BP).

определяли УФ-спектрофотометрическим методом на приборе Lambda 25 (Perkin Elmer, США) при длине волны 276 нм. В качестве раствора сравнения использовались 0,1 М HCl либо фосфатный буфер в зависимости от используемой среды растворения. Отбор проб объемом 3 мл проводили каждые 30 мин в течение 7 ч, замещая отобранный объем чистым буферным раствором. Математическое моделирование кривых высвобождения проводили по программе Origin® (Scientific Graphing & Analysis software, Version 7.5; OriginLab Corporation, США).

Для оценки фармакокинетических параметров *in vivo* использовали методику, согласно которой 6 кроликам-самцам породы Шиншилла со средней массой 3,76 кг после ночного 12-часового голодания натощак давали таблетку, после чего осуществляли забор крови с интервалом 1, 2, 4, 8, 12 и 24 ч [3]. Полученную кровь объемом 5 мл центрифугировали в течение 20 мин при скорости 5000 об/мин с использованием миницентрифуги MiniSpin (Eppendorf, Германия). К сыворотке добавляли 0,15 мл 0,1 М HCl и 3 мл хлороформа. Затем вновь центрифугировали в течение 10 мин при скорости 5000 об/мин, после чего отделяли хлороформ и к нему добавляли 0,15 мл 0,1 М NaOH, снова центрифугировали при тех же условиях, и щелочной реэкстракт использовали для определения концентрации ДН методом ВЭЖХ. Измерения проводили



**Рис. 4.** Профили мукоадгезии поликомплексных систем на основе C2020/EPO (1) и C71g/EPO (2).

на хроматографе LC-20 Prominence (Shimadzu, Япония) со встроенным УФ/Вид-спектрофотометрическим детектором при длине волны 280 нм. Используемые в работе спирт этиловый ректифицированный, уксусная кислота и фосфорная кислота — фармакопейной степени чистоты. Анализ проводился с подвижной фазой — 96 % спирт, 0,15 М водный раствор однозамещенного фосфата натрия, уксусная кислота в соотношении 55:40:5. Хроматографическое разделение проводили при комнатной температуре ( $25 \pm 2$  °C) на аналитической колонке с привитой фазой C18 размером 4,6 × 250 мм (зернение сорбента 10 мкм). Объемная скорость элюирования составляла 1 мл/мин, время появления хроматографического пика составляло 11 – 12 мин. Концентрацию ДН рассчитывали по методу абсолютной калибровки. Основные фармакокинетические показатели рассчитывались в программе по прикладной фармакокинетике Thermo Kinetic® (Version 5.0, Build 5.00.11; Thermo Fisher Scientific, США). Полученные экспериментальные данные статистически обработаны; достоверность различий параметров относительной биодоступности оценивали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA).

#### Результаты и их обсуждение

ДН является труднорастворимым ЛВ ( $pK_a = 4,14$ ), поэтому изучение высвобождения проводилось из состава, содержащего в 2 раза меньше, по отношению к ЛВ, количество полимерного носителя 0,5:1

Таблица 2  
**Результаты математического моделирования процессов высвобождения диклофенака натрия из изучаемых поликомплексных матриц по уравнению Korsmeyer-Peppas [12]**

Показатель	NAA-1/ EPO	C2020/EPO	C71g/ EPO	C71g/ XT3
Экспонента высвобождения ( $n$ )	$1,58 \pm 0,07$	$1,33 \pm 0,05$	$1,16 \pm 0,06$	$1,17 \pm 0,09$
Константа высвобождения ( $k$ )	$1,57 \pm 0,19$	$5,02 \pm 0,40$	$6,76 \pm 0,69$	$1,64 \pm 0,23$
Коэффициент корреляции ( $R^2$ )	0,98981	0,99369	0,98445	0,97017
Механизм транспорта	Super Case-II транспорт	Super Case-II транспорт	Super Case-II транспорт	Super Case-II транспорт
Соответствие кинетике 1-го порядка ( $R^2$ )	0,99363	0,99124	0,98630	0,98022

(ИПЭК:ЛВ). Согласно проведенным испытаниям профили ДН (рис. 2) из всех образцов ИПЭК можно разделить на 2 группы: обеспечивающие постепенный и практически идентичный характер высвобождения ДН, начиная с первой среды, имитирующей начальные отделы кишечника (С2020/ЕРО, С71g/ЕРО); демонстрирующие замедленное высвобождение с выраженной лаг-фазой ( $t_{lag} \approx 3$  ч; С71g/ХТЗ, NAA-1/ЕРО и ВР).

Для более детального изучения процессов высвобождения было проведено математическое моделирование процессов высвобождения ДН из изучаемых поликомплексных систем (табл. 2). Деление профилей на условные 2 группы подтверждается и рассчитанными значениями констант высвобождения. Все образцы характеризуются Super Case II механизмом транспорта (показатель  $n > 1$ ) [12]. Коэффициент корреляции, характеризующий наиболее близкую совпадемость экспериментальных значений с теоретически рассчитанными ( $R^2 = 0,99$ ), наблюдается у образца С2020/ЕРО. Учитывая характер сравниваемых профилей [13], об-счёт кривых был проведен на соответствие кинетике первого порядка, что привело и к возрастанию  $R^2$ .

Выявленные различия при оценке высвобождения ДН позволяют предположить и различное поведение исследуемых систем в экспериментах *in vivo*. Для полноты полученной картины нами был произведён об-счёт основных фармакокинетических параметров сравниваемых систем модельно-независимым методом, результаты представлены в табл. 3.

Кинетику препарата в крови кроликов интерпретировали в рамках одночастевой модели с непараметрическим всасыванием. Согласно проведенным фармакокинетическим испытаниям все исследуемые образцы поликомплексных систем вновь, условно, можно разделить на 2 группы, однако распределение внутри групп изменилось (табл. 3, рис. 3). В первой остался лишь 1 образец ИПЭК С71g/ЕРО, характеризующийся пролонгированным высвобождением ЛВ в течение 8 ч преимущественно в верхних отделах ЖКТ, начиная с момента его введения, что коррелирует с профилем его высвобождения. Во второй соответственно сгруппировались оставшиеся образцы ИПЭК — С2020/ЕРО, С71g/ХТЗ, NAA-1/ЕРО и ВР с выраженным “кишечным” типом высвобождения. Этот тип ха-

рактеризуется незначительным высвобождением в течение заданного промежутка времени, необходимого для сохранения устойчивости поликомплексных систем в верхних отделах ЖКТ [14] ( $t_{lag} \approx 3 \pm 1$  ч), с последующим целенаправленным транспортом ЛВ в дальние ( $8 \leq t_{max} \leq 12$ ) в случае всасывания ДН участ-ки кишечника, включая толстый кишечник.

Количественно, как известно, биодоступность оце-нивают по максимальному уровню концентрации ЛВ в плазме крови ( $C_{max}$ ), времени наступления максимума концентрации ( $t_{max}$ ) и площади под кривой зависимо-сти “концентрация ЛВ — время” ( $AUC$ ) [15].

Для сравнения исследуемых систем была рассчита-на относительная биодоступность  $F_{rel}$  по формуле [3, 15]:

$$F_{rel} = [(AUC_{peros}(ИПЭК)/AUC_{peros}(ВР)) \times (C_{peros}(ВР)/C_{peros}(ИПЭК))] \cdot 100 \%$$

Наибольшей относительной биодоступностью дос-товерно обладают поликомплексные системы ( $p < 0,05$ ), ранее отнесенные к типу систем с “кишеч-ным” типом высвобождения ДН: С2020/ЕРО (96,23 %), С71g/ХТЗ (95,23 %), N AA-1/ЕРО (101,63 %).

Однако следует отметить, что из всех рассматривае-мых систем лишь ИПЭК С2020/ЕРО, согласно фарма-кокинетическому профилю, обеспечивает практически полное отсутствие выхода ЛВ в начальных отделах ЖКТ, что, учитывая, наличие частиц ЛВ в поверхност-ных слоях матрицы, обеспечивающих начальный вы-брос ЛВ за счет его вымывания, кажется не вполне ло-гичным. На наш взгляд, одним из вариантов объясне-ния данного обстоятельства, могут быть отличающиеся свойства набухания сравниваемых сис-тем, обусловленные ММ и степенью их сшивки. Оба этих показателя являются ведущими и скорее всего определяющими в формировании мукоадгезивных сил, обеспечивающих необходимую степень сцепле-ния набухшей, гидратированной матрицы с биосуб-стратом [7].

Принимая во внимание схожесть и очевидную пер-спективность двух наиболее близких с точки зрения фармакокинетических профилей поликомплексных систем (С2020/ЕРО, С71g/ХТЗ), было интересно срав-

Таблица 3

**Основные фармакокинетические параметры поликомплексных систем с ДН в сравнении с Вольтареном® ретард**

Фармакокинетический параметр	Тип разрабатываемой системы				Препарат сравнения Вольтарен ретард
	N AA-1/ЕРО	С2020/ЕРО	С71g/ЕРО	С71g/ХТЗ	
$T_{max}$ , ч	8	12	1	1	8
$C_{max}$ , мкг/мл	1,6 ± 0,07*	3,46 ± 0,06*	1,39 ± 0,18*	4,00 ± 0,14*	2,96 ± 0,98
$AUC_{0-\tau}$ , мкг · ч/мл)	21,92 ± 0,34	44,88 ± 0,74	14,52 ± 1,89	36,09 ± 2,07	39,9 ± 1,99
$MRT^1$ , ч	10,61 ± 0,54	25,06 ± 0,89	13,56 ± 0,50	13,19 ± 1,04	13,6 ± 0,68
$F_{rel}$	101,63%*	96,23%*	77,52%*	95,23%*	—

Примечание:

<sup>1</sup> Mean residence time ( $MRT$ ) — среднее время удерживания.

\* Значения, статистически значимо отличающиеся от Вольтарена ретарда ( $p < 0,05$ ).



## Характеристики биоадгезии сравнимых поликомплексных систем

Тип полимера	Состав ИПЭК <sup>1</sup> (моль)	$\sigma$ , КПа	$W$ , мДж
ИПЭК С2020/ЕРО	1:1,25	42,667 ± 1,528	678 ± 25
ИПЭК С71g/ХТЗ	1:1,25	15,333 ± 2,309	910 ± 77
С2020 (“+” контроль)	–	83,750 ± 3,594	1599 ± 408
Полиэтилен (“–” контроль)	–	13,426 ± 0,655	407 ± 175

<sup>1</sup> Состав определялся гравиметрически по приросту в массе образующегося ИПЭК.

нить их биоадгезивные свойства, характеризующиеся не только различием ММ, но и степенью сшивки, а именно расстоянием между ними (табл. 1).

Анализ данных, представленных в табл. 4, демонстрирует выраженное различие сравнимых поликомплексных систем: величина отрывного усилия —  $\sigma$  ИПЭК С2020/ЕРО достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем у ИПЭК С71g/ХТЗ. Иначе говоря, мукоадгезивные свойства ( $\sigma$ ) С2020/ЕРО статистически выше, по сравнению с отрицательным контролем — полиэтиленом, несмотря на то, что различие в значениях работы мукоадгезии ( $W$ ) незначительны. В случае С71g/ХТЗ наблюдается иная тенденция, а именно — отсутствие статистически значимых различий величин  $\sigma$  в сравнении с полиэтиленом при практически в 2 раза большей величине  $W$  тестируемого образца ИПЭК.

Выраженное снижение мукоадгезивных свойств в случае С71g/ХТЗ обусловлено, на наш взгляд, его структурными особенностями, а именно образованием завершеного продукта интерполиэлектролитной реакции (ИПЭР) сшитого-линейного полиэлектролита, вследствие возможного электростатического переноса макромолекул ХТЗ (ММ 150 КДа) внутрь микрогелей С71g (расстояние между сшивками 237,6 КДа) по известному “эстафетному” механизму [16]. В итоге образуется система, характеризующаяся, с одной стороны, практическим отсутствием свободных ионизированных групп, а с другой, снижением подвижности полимерных цепей, уменьшающих внутреннюю диффузию мукоадгезивного материала с гидратированными цепями муцина и, как следствие, влияющих на работу мукоадгезии. В то же время конструкция ИПЭК С2020/ЕРО подразумевает наличие “дефектных” структур, обусловленных протяженными этиленгликолевыми последовательностями блок-сополимерной структуры С2020, оставляющих свободными часть гидратированных карбоксильных групп фрагментов цепей карбопола, не участвующих в ИПЭР. Кроме того, образующий ИПЭК С2020 имеет в 1,5 раза большую ММ при незначительном расстоянии между сшивками (всего 11,4 КДа). Полученный поликомплекс, таким образом, имеет иное строение и характеризуется расположением макромолекул ЕРО исключительно на поверхности микрогелей С2020. В этой связи реакционная способность свободных диметиламиногрупп ЕРО по отношению к концевым сиаловым кислотам муцина (гликопротеид) в составе ИПЭК С2020/ЕРО должна быть значительно выше,

чем у поликомплекса С71g/ХТЗ, в котором аминогруппы ХТЗ электростатически связаны с ионизированными карбоксильными группами С71g, преимущественно внутри сетчатого полимера. Именно поэтому кривые зависимости отрывной силы от удлинения, по отношению к муцину (рис. 4), имеют разный характер.

График можно условно разделить на 3 участка. На начальном этапе отрывная сила (напряжение отрыва) увеличивается пропорционально удлинению (деформации) до достижения максимума, когда контактирующая площадь между тестируемым материалом и муцином остается постоянной. На втором этапе происходит стремительное падение, вследствие отрыва поликомплексного компакта от муцина. И, наконец, третья фаза характеризуется остаточной пролонгацией отрывного усилия из-за образования фибриллярных структур, обусловленных взаимодействием набухших гидратированных поверхностей компактов муцина и ИПЭК. Действительно, оба сравниваемых поликомплексных компакта не полностью отрываются от поверхности, благодаря образующимся и визуально заметным фибриллам. Таким образом, именно образование структурированного гидрогелевого слоя на поверхности С2020/ЕРО матрицы обеспечивает не только необходимую степень мукоадгезии, но и контролирует процесс высвобождения ЛВ в заданном отделе ЖКТ.

В результате проведенных исследований можно отметить, что наиболее универсальным и перспективным ИПЭК с максимальной относительной биодоступностью и выраженными биоадгезивными свойствами является С2020/ЕРО, что позволяет рекомендовать его в качестве носителя для создания мукоадгезивных систем доставки ЛВ, включая и дальние отделы ЖКТ. В то же время ИПЭК С71g/ХТЗ является единственным из сравниваемых систем, эквивалентным по 3 фармакокинетическим параметрам ВР, соответственно перспективным при создании воспроизведенных препаратов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и РНФ в рамках научных проектов № 13-04-01377 и № 14-15-01059 соответственно.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Р. И. Мустафин, Т. В. Кабанова, Е. Р. Жданова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **44**(3), 38 – 41 (2010); *Pharm. Chem. J.*, **44**(3), 147 – 150 (2010).

2. Р. И. Мустафин, Т. В. Кабанова, Е. Р. Жданова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **44**(5), 39 – 41 (2010); *Pharm. Chem. J.*, **44**(5), 271 – 273 (2010).
3. Р. И. Мустафин, Т. В. Кабанова, И. И. Семина и др., *Хим.-фарм. журн.*, **45**(8), 41 – 44 (2011), *Pharm. Chem. J.*, **45**(8), 491 – 494 (2011).
4. Т. В. Кабанова, Е. Р. Зданова, Г. Г. Чисамеева, Р. И. Мустафин, *Proc. 5<sup>th</sup> World Meeting (APV / APGI) on Pharm. Biopharm. & Pharm. Technol.*, Geneva (2006), Abstr. 19.
5. Т. В. Кабанова, Е. Р. Жданова, Р. И. Мустафин, *J. Control. Release*, **116**(2), e33 – e35 (2006).
6. В. Р. Гарипова, А. В. Буховцев, Р. И. Мустафин, *Proc. 10th Int. Sym. on Pharm. Sci.*, P. 339, Ankara (2012), Abstr. P-263.
7. F. Cilurzo, F. Selmin, P. Minghetti, and L. Montanari, *Int. J. Pharm.*, **301**(1 – 2): 62 – 70 (2005).
8. F. Cilurzo, F. Selmin, P. Minghetti, et al., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **68**(3), 579 – 588 (2008).
9. F. Cilurzo, C. G. M. Gennari, F. Selmin, et al., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **76**(3), 437 – 442 (2010).
10. Патент РФ № 2445118 (2012).
11. M. L. Lorenzo-Lamoza, C. Remunan-Lopez, J. L. Vila-Jato and M. I. Alonso, *J. Control Rel.*, **52**, 109 – 118 (1998).
12. R. W. Korsmeyer, R. Gurny, E. Docler, et al., *Int. J. Pharm.*, **15**, 25 – 35 (1983).
13. [www.colorcon.com / formulation / app / tailoring-release-profiles](http://www.colorcon.com/formulation/app/tailoring-release-profiles) [Tailoring release for modified release drug delivery systems].
14. Р. И. Мустафин, А. В. Буховец, А. Ю. Ситенков и др., *Хим.-фарм. журн.*, **45**(9), 45 – 51 (2011); *Pharm. Chem. J.*, **45**(9), 568 – 574 (2011).
15. H. Piao, S. Liu, H. Piao, et al., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **39**(8), 1230 – 1237 (2013).
16. В. А. Кабанов, *Успехи химии*, **74**(1), 5 – 23 (2005).

Поступила 09.04.14

## COMPARATIVE STUDY OF POLYCOMPLEX ORAL DRUG DELIVERY SYSTEMS BASED ON CARBOPOL TM AND OPPOSITELY CHARGED POLYELECTROLYTES

R. I. Mustafin<sup>1</sup>, I. I. Semina<sup>1</sup>, V. R. Garipova<sup>1</sup>, A. V. Bukhovets<sup>1</sup>, A. Y. Sitenkov<sup>1</sup>, A. R. Salakhova<sup>1</sup>, C. G. M. Gennari<sup>2</sup>, and F. Cilurzo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Tatarstan, 420055 Russia;

<sup>2</sup> University of Milan, 20122 Milan, Italy

This work was aimed at a comparative study of the release of model drug diclofenac sodium from interpolyelectrolyte complexes (IPECs) under different conditions: *in vitro* (using “rotating basket” dissolution tester) and *in vivo* (using pharmacokinetic experiments on rabbits). IPECs were prepared based on two different grades of Carbopol TM (C71G, C2020) and Noveon TM AA-1 polymers and the countercharged polyelectrolytes Eudragit TM EPO or low-viscosity natural polysaccharide chitosan. The results have proved the promising properties of IPECs based on Carbopol TM and Noveon TM as new drug delivery systems with modified drug release. Comparative evaluation of bioadhesion showed that IPECs based on C2020/EPO are promising mucoadhesive carriers.

**Keywords:** interpolyelectrolyte complex; model drug release; pharmacokinetic study; bioadhesion; Carbopol TM; Eudragit TM EPO; chitosan; intestinal type of drug release.