

Р. И. Мустафин<sup>1</sup>, А. Б. Билан<sup>1</sup>, А. В. Буховец<sup>1</sup>, В. А. Кеменова<sup>2</sup>

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ МОНИТОРИНГ СТРУКТУРНЫХ И КОМПОЗИЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПОЛИКОМПЛЕКСНЫХ МАТРИЦАХ НА ОСНОВЕ EUDRAGIT® EPO И EUDRAGIT® L100

<sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия; e-mail: mustaf@rambler.ru;

<sup>2</sup> ГНУ ВИЛАР, Москва, Россия; e-mail: labpharm@yandex.ru, pharmarec@mail.ru

С целью поиска потенциальных носителей для пероральных систем доставки осуществлён синтез новых интерполиэлектrolитных комплексов (ИПЭК) между противоположно заряженными марками Eudragit® EPO и L100 при значениях pH 6,0, 6,5 и 7,0. Полученные поликомплессы, различия между которыми были изучены методами ИК-спектроскопии и элементного анализа, стабилизированы кооперативной системой ионных связей и имеют состав  $Z = 1,02, 1,49$  и  $2,0$ , соответственно. Проведённый мониторинг поликомплесных матриц в процессе набухания в моделирующих желудочно-кишечный тракт средах свидетельствует о pH-чувствительности всех исследуемых ИПЭК благодаря происходящим структурным и композиционным изменениям. Выявленные особенности позволяют предположить перспективность дальнейшего изучения синтезированных поликомплесков в качестве pH-чувствительных пероральных систем доставки.

**Ключевые слова:** поликомплесная матрица, Eudragit® EPO, Eudragit® L100, структурные и композиционные изменения, мониторинг.

На протяжении нескольких десятилетий в фармацевтической технологии с целью локализации действия лекарственных веществ (ЛВ), включённых в состав пероральных лекарственных форм (ЛФ), успешно применяются сополимеры на основе метакриловой и акриловой кислот, которые выпускаются немецким концерном “Evonik Röhm GmbH” (“Degussa”, “Röhm Pharma”) под общим названием эудрагиты (Eudragit®) [1]. Попытки модифицирования свойств данных сополимеров их интерполиэлектrolитным сочетанием оказались безуспешными [2 – 5]. По-видимому, предположения о видимых изменениях в профилях высвобождения, вызванных композиционным сочетанием противоположно заряженных марок сополимеров Eudragit®, в большинстве случаев оказались неверными. Лишь в одной работе была осуществлена реальная попытка доказательства факта взаимодействия эудрагитовых сополимеров [5]. Таким образом, систематические исследования по синтезу и химико-фармацевтической оценке интерполиэлектrolитных комплексов (ИПЭК) на основе противоположно заряженных сополимеров Eudragit® в сравнении с индивидуальными сополимерами, их физическими смесями и другими типами Eudragit®, с рекомендациями по использованию их в качестве носителей ЛВ, впервые проведены нашей группой [6 – 11]. Несмотря на уже опубликованные результаты в отношении противоположно заряженных пар Eudragit® EPO/L100 и EPO/L100 – 55, существует возможность модифицирования свойств образующихся поликомплесков при направленном синтезе новых ИПЭК варьированием плотностью заряда реагирующих макромолекул. Как известно, наиболее простым способом регулирования реакционной способности полиэлектrolитов является изменение значения pH их растворов.

Целью настоящей работы является направленный синтез и сравнительная физико-химическая оценка новых ИПЭК, образованных противоположно заряженными сополимерами Eudragit® типов EPO и L100, с помощью мониторинга структурных и композиционных изменений поликомплесных матричных систем на их основе в процессе набухания в моделирующих желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) средах.

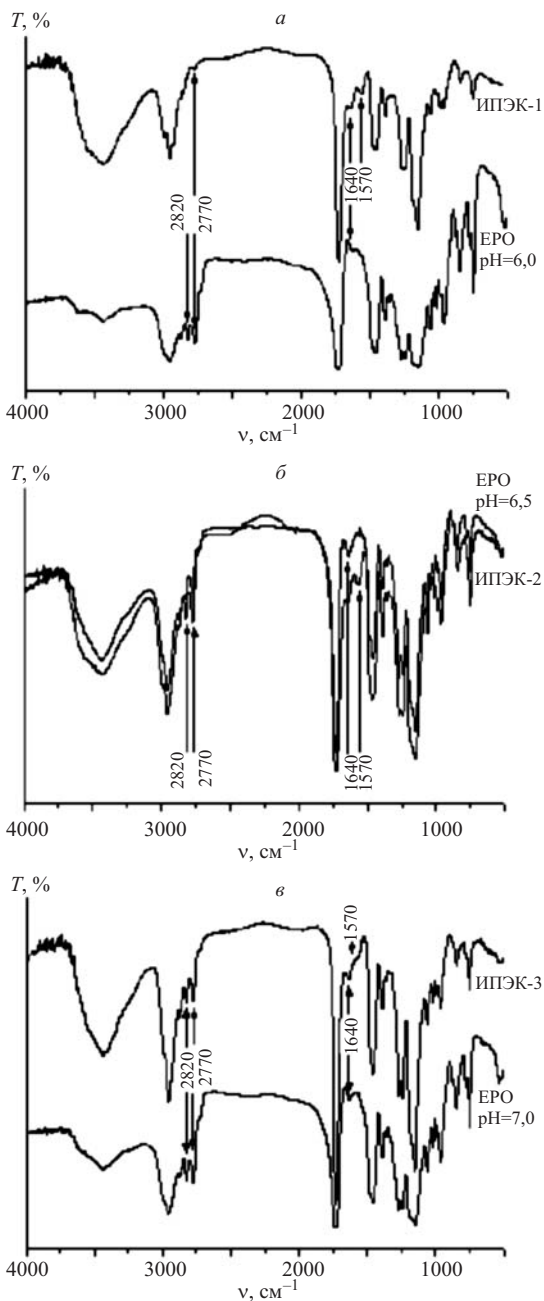
### Экспериментальная часть

В работе использовали Eudragit® марок EPO и L100 “Evonik Röhm GmbH” (Германия) со средними молекулярными массами 150000 и 135000 соответственно. При приготовлении растворов полиэлектrolитов исходили из молекулярной массы звена сополимера. Синтез, очистку и получение полимерных матриц с использованием синтезированных поликомплесков проводили по описанным ранее методикам [6, 8, 12].

Изучение кинетики набухания в моделирующих ЖКТ средах проводили по следующей методике: в течение первого часа процесс вели в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты (pH 1,2), соответствующем искусственному желудочному соку. Далее через каждые 2 ч образцы матриц переносили в растворы фосфатных буферов с постепенно повышающимися значениями pH (5,8, 6,8 и 7,4), имитирующие среду различных отделов кишечника. Фотографирование внешнего вида матриц в процессе набухания осуществляли с использованием цифровой фотокамеры HP Photosmart R742 (США).

ИК-спектры образцов снимали в таблетках КВг на приборе “Bruker» FT-IR Vector 22 (Германия).

Составы ИПЭК определяли по данным элементного анализа по содержанию C/N на приборе “СНН-3 анализатор” (Россия).

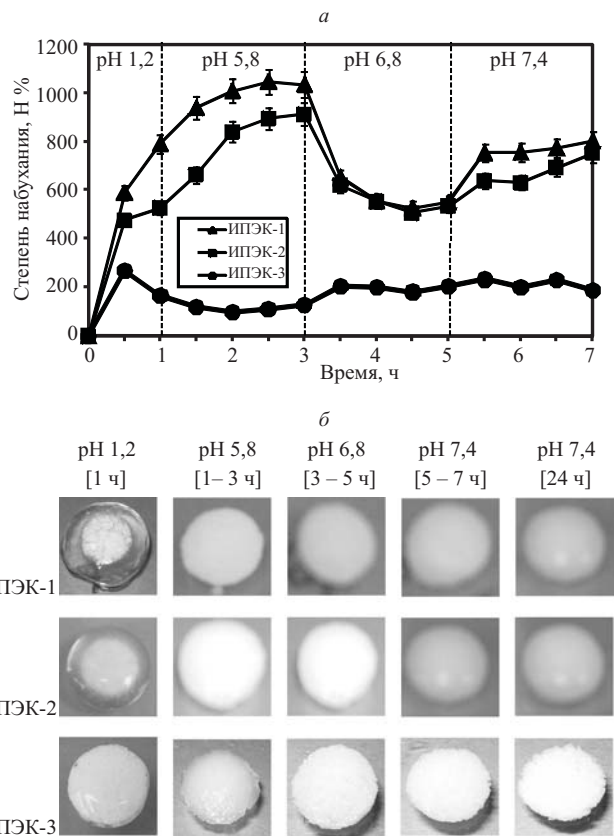


**Рис. 1.** ИК-спектры ИПЭК-1 (а), ИПЭК-2 (б) и ИПЭК-3 (в) в сравнении с Eudragit® EPO при соответствующих значениях pH: 6,0, 6,5 и 7,0.

### Результаты и их обсуждение

EPO представляет собой терполимер, включающий 3 мономерных звена: метилметакрилат (ММА), бутилметакрилат (БМА) и диметиламиноэтилметакрилат (ДМАЭМА) в соотношении 1:1:2. L100 является сополимером ММА и метакриловой кислоты (МАК) в соотношении 1:1 [1].

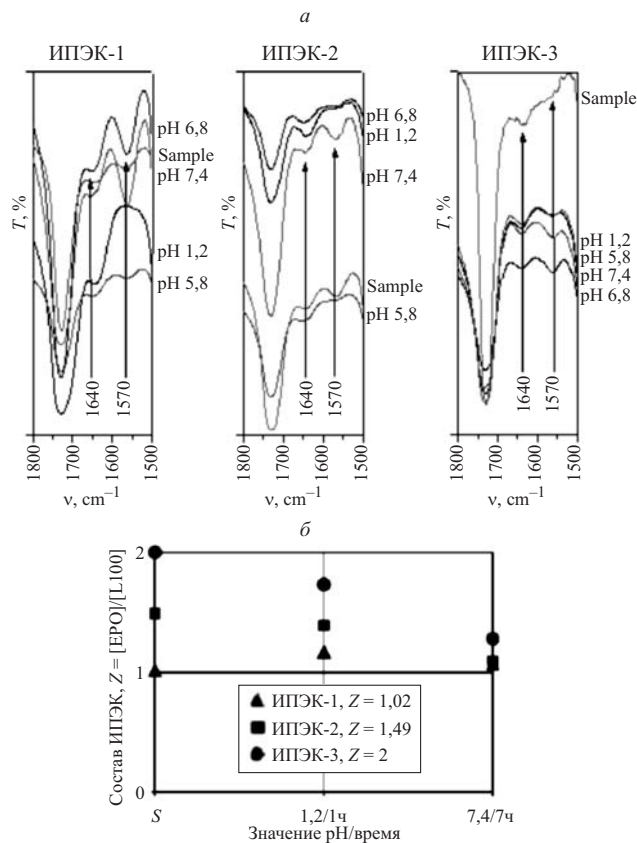
Принимая во внимание наличие способных к ионизации мономерных фрагментов ДМАЭМА в EPO и МАК в L100, обуславливающих pH-зависимую растворимость эудрагитов, межмакромолекулярные взаимодействия между растворами изучаемых сополимеров проводили при 3 выбранных значениях pH: 6,0, 6,5



**Рис. 2.** Сравнительная характеристика профилей набухания (а) и мониторинг изменений внешнего вида (б) поликомплексных матриц в условиях, имитирующих продвижение по желудочно-кишечному тракту.

и 7,0. Для удобства образцам были присвоены соответствующие наименования: ИПЭК-1, ИПЭК-2 и ИПЭК-3.

ИК-спектры всех 3 поликомплексов, представленные на рис. 1, характеризуются появлением полосы при  $1570\text{ см}^{-1}$ , что свидетельствует об образовании интерполимерных ионных связей между ионизированными карбоксильными группами L100 и протонированными диметиламино-группами EPO и согласуется как с нашими собственными исследованиями, так и с данными литературы [6 – 11, 13, 14]. Присутствующая как у поликомплексов, так и у EPO при этом же значении pH, полоса при  $1640\text{ см}^{-1}$ , заметная при наложении спектров, соответствует валентным колебаниям карбонильных групп всех 3 мономерных звеньев (ММА, БМА, ДМАЭМА), находящихся под влиянием ионизированных диметиламиногрупп [13, 15]. Следует отметить, с увеличением pH уменьшается и доля участвующих в образовании интерполимерных связей реакционно-способных групп. Кроме того, по мере роста pH наблюдается усиление интенсивности полос, соответствующих присутствию неионизированных диметиламиногрупп ( $2770$  и  $2820\text{ см}^{-1}$ ), что вполне понятно, т.к. плотность заряда цепочек макромолекул EPO закономерно снижается. В этой связи проявление полосы при  $2820\text{ см}^{-1}$  у образца ИПЭК-2 позволят отличить его от ИПЭК-1. Наличие обеих этих полос в образце ИПЭК-3 отличает его от остальных.



**Рис. 3.** Мониторинг структурных (а) и композиционных (б) изменений в процессе набухания поликомплексных матриц в имитирующих желудочно-кишечный тракт средах: S (Sample) — ИК-спектр (а) или состав (б) исходных образцов поликомплексов

Композиционные различия синтезированных ИПЭК были выявлены методом элементного анализа (по соотношению C/N). Согласно полученным результатам, по мере роста значения pH увеличивается и доля включённого в поликомплекс поликатиона (ЕРО): если ИПЭК-1 имеет состав, близкий к эквивалентному ( $Z = [EPO]/[L100] = 1,02$ ), то ИПЭК-3 содержит уже двукратный избыток ЕРО ( $Z = 2$ ). ИПЭК-2 имеет соответственно промежуточный состав ( $Z = 1,49$ ). То есть поликомплексы обогащаются мало-ионизированным компонентом (плотность заряда на цепочках  $EPO \rightarrow 0$ ). Включение же полианиона (L100), наоборот, уменьшается в связи с прогрессирующим увеличением доли ионизированных карбоксильных групп, что и увеличивает его реакционную способность.

Таким образом, согласно данным ИК-спектроскопии и элементного анализа синтезированные поликомплексы представляют собой индивидуальные химические соединения.

Как известно, заранее предсказать применимость новых полимерных соединений в качестве носителей ЛВ можно по результатам изучения их набухающей способности в условиях сред, имитирующих продвижение по ЖКТ [7 – 12, 16].

На рис. 2, а представлены профили набухания изучаемых поликомплексов, которые фотографировались

после каждой из тестируемых сред, а также по прошествии 1 сут в последней среде со значением pH 7,4 (рис. 2, б). Как видно, характер набухания и внешне происходящие процессы (поверхностная эрозия, гидрогелеобразование и т.п.) ИПЭК-1 и ИПЭК-2 очень близки. ИПЭК-3, значительно отличаясь от них, обеспечивает pH-независимый профиль и характеризуется в 3 – 5 раз меньшей набухаемостью: при значении pH 5,8 она составляет 150 % против 800 – 1000 % у остальных образцов. Кроме того, согласно внешним различиям матрица на основе ИПЭК-3 незначительно изменяется в объёме с преобладанием процессов поверхностной эрозии, что, как известно, характерно лишь для pH-нечувствительных типов эудрагитов (RS и RL). В то же время матрицы из 2 других образцов (ИПЭК-1, ИПЭК-2) набухают в значительной степени, причём в кислой среде они имеют четко обозначенный гидрогелевый слой и рыхлое ядро, более выраженное у ИПЭК-1. С увеличением pH двухслойность сохраняется, но вследствие резкого снижения прозрачности матрицы она не столь явно обозначена. То есть у образцов ИПЭК-1 и ИПЭК-2 процессы гидрогелеобразования превалируют над эрозийными процессами с выраженной pH-чувствительностью. Тем не менее уменьшение в составе кислотоустойчивого L100 приводит и к снижению степени набухания в ряду ИПЭК-1 – ИПЭК-2 – ИПЭК-3.

С целью выявления структурных изменений в микроокружении матриц в процессе набухания в имитирующих ЖКТ средах мы использовали метод ИК-спектроскопии высушенных образцов, успешно апробированный ранее на системах хитозан – Eudragit® L100 – 55/L100 [12] и альгинат – Eudragit® EPO [16]. На рис. 3, а представлены спектры, характеризующие происходящие структурные преобразования. У образца ИПЭК-1 происходит разрушение системы межмолекулярных ионных связей (отсутствие характеристической полосы при  $1570 \text{ cm}^{-1}$ ) в сильнокислой среде, имитирующей желудочный сок. Однако по мере роста значения pH связи восстанавливаются до первоначального уровня уже при pH 5,8, с последующим увеличением интенсивности появившейся полосы в 2 – 3 раза. При pH 5,8 реакционная способность цепочек макромолекул соответствует условиям, при которых синтезировали данный поликомплекс. Далее происходит лишь увеличение доли связанных участков. Несколько иначе ведёт себя ИПЭК-2. Интенсивность полосы межмолекулярных ионных связей падает до минимального уровня при pH 1,2 и остаётся практически без изменений при pH 5,8 и 6,8, т.е. этот образец структурно мало подвержен изменениям в интервале pH 1,2 – 6,8. И лишь при pH 7,4 происходит восстановление системы связей до первоначального состояния. Заключительный образец ИПЭК-3 после ряда структурных изменений в первой же среде далее в ходе эксперимента не изменяется. Таким образом, внутри каждого из исследуемых образцов наблюдаются структурные преобразования, как внешние, так и внутренние.

Однако, несмотря на очевидность выявленных пре-вращений, оценка только структурных изменений была бы неполной. Мониторинг возможных композиционных преобразований в поликомплексных матрицах проводили методом элементного анализа, впервые предложенным нами для анализа альгинат – Eudragit® EPO содержащих систем [16].

Учитывая, что наиболее существенные изменения наблюдаются, по данным ИК-спектроскопии в сильно различающихся средах при pH 1,2 и 7,4, именно в них и целесообразнее было бы произвести оценку структурных преобразований. На рис. 3, б представлены изменения в составах поликомплексных матриц в зависимости от значений pH в сравнении с составами исходных образцов поликомплексов.

ИПЭК-1, являясь эквимольным по составу, композиционно практически не изменяется. Состав ИПЭК-2 к концу эксперимента также становится близким к эквимольному. В то же время оставшийся образец, содержащий двукратный избыток EPO (ИПЭК-3), подвержен значительным изменениям состава вследствие постепенного снижения содержания EPO в поликомплексе вплоть до сохранения лишь небольшого его избытка по отношению к L100. По-видимому, в данном случае имеет место преобладание композиционных изменений над структурными в отличие, например, от эквимольного состава (ИПЭК-1), характеризующегося прямо противоположной зависимостью — сохранением неизменности состава при выраженных структурных преобразованиях.

На основании полученных результатов, можно констатировать, что проведённый мониторинг структурных и композиционных физико-химических изменений в микроокружении поликомплексных матриц позволяет предположить перспективность синтезированных ИПЭК с позиции направленного контролирования

скорости высвобождения ЛВ при использовании их в качестве pH-чувствительных матричных носителей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. B. Skalsky and H.-U. Peterreit, in: *Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms*, J. W. McGinity and L. A. Felton (eds.), Informa Healthcare, New York (2008), pp. 237 – 279.
2. C. G. Cameron and J. W. McGinity, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **13**(8), 1409 – 1427 (1987).
3. M. S. Kislalioglu, M. A. Khan, C. Blount, et al., *J. Pharm. Sci.*, **80**(8), 799 – 804 (1991).
4. M. L. Lorenzo-Lamoza, M. Cuña, J. L. Vila-Jato, et al., *J. Microencapsul.* **14**(5), 607 – 616 (1997).
5. V. K. Gupta, T. E. Beckert, N. J. Deusch, et al., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **28**(2), 207 – 215 (2002).
6. Р. И. Мустафин, Т. В. Кабанова, *Хим.-фарм. журн.*, **38**(11), 39 – 41 (2004).
7. Р. И. Мустафин, Т. В. Кабанова, *Хим.-фарм. журн.*, **39**(2), 34 – 38 (2005).
8. R. I. Moustafine, T. V. Kabanova, V. A. Kemenova, and G. Van den Mooter, *J. Control. Rel.*, **103**, 191 – 198 (2005).
9. R. I. Moustafine and O. L. Bobyleva, *J. Control. Rel.*, **116**(2), e35 – e36 (2006).
10. R. I. Moustafine, *Proc. 5<sup>th</sup> World Meeting (APV / APGI) on Pharm. Biopharm. & Pharm. Technol.*, Geneva (2006), Abstr. 17.
11. R. I. Moustafine, I. M. Zaharov, and V. A. Kemenova, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **63**, 26 – 36 (2006).
12. R. I. Moustafine, E. B. Margulis, L. F. Sibgatullina, et al., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **70**(1), 215 – 225 (2008).
13. A. R. Menjoge and M. G. Kulkarni, *Int. J. Pharm.*, **343**, 106 – 121 (2007).
14. W. M. Obeidat, A. H. Abu Znait, and A. A. Sallam, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **34**, 650 – 660 (2008).
15. Y. Zhang, L. Hu, Y. Min, et al., *Eur. Polym. J.*, **42**, 2959 – 2967 (2006).
16. R. I. Moustafine, A. R. Salachova, E. S. Frolova, et al., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **35**(12), 1439 – 1451 (2009).

Поступила 18.01.2010

## COMPARATIVE STUDY OF STRUCTURAL AND COMPOSITIONAL CHANGES OF POLYCOMPLEX MATRICES BASED ON EUDRAGIT® EPO AND EUDRAGIT® L100

R. I. Mustafin<sup>1</sup>, A. B. Bilan<sup>1</sup>, A. V. Bukhovets<sup>1</sup>, and V. A. Kemenova<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Scientific Center for Biomedical Technologies, State Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russia

\* e-mail: mustaf@rambler.ru

With a view to the application in oral controlled drug delivery systems, new interpolyelectrolyte complexes (IPECs) between oppositely charged types of Eudragitt EPO and Eudragitt L100 were synthesized at pH 6.0, 6.5 and 7.0. Differences between the obtained IPECs were evaluated by FTIR spectroscopy and elementary analysis. The results confirm that polycomplexes are stabilized by intermacromolecular ionic bonds and have compositions  $Z = 1.02, 1.49$  and  $2$ , respectively. The monitoring of microenvironmental changes in polycomplex matrices during swelling in model gastrointestinal fluids indicates that all IPECs can be considered as potential pH-sensitive carriers due to structural and compositional transformations. The established properties of synthesized IPECs suggest that they have high potential to be used as pH-dependent oral drug delivery systems.

**Key words:** Polycomplex matrix, Eudragit EPO, Eudragit L100, structural and compositional transformations, comparative study