

© Р. И. Мустафин, 2011

*Р. И. Мустафин*

## **ИНТЕРПОЛИМЕРНЫЕ СОЧЕТАНИЯ ХИМИЧЕСКИ КОМПЛЕМЕНТАРНЫХ ТИПОВ СОПОЛИМЕРОВ EUDRAGIT® КАК НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В СОЗДАНИИ ПЕРОРАЛЬНЫХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ (ОБЗОР)**

ГОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития", Казань, Россия, mustaf@rambler.ru

Рассмотрены вопросы комбинирования химически комплементарных типов сополимеров Eudragit® в пероральных матричных и резервуарных типах лекарственных форм с модифицированным высвобождением [таблетки, микросферы, (микро)гранулы] и технологические приёмы, используемые при их получении, включая плёночные покрытия. Отмечено, что контролируемое высвобождение лекарственных веществ достигается благодаря взаимодействию реакционно-способных групп между парой сополимеров Eudragit® как внутри матриц, так и внутри многослойных и комбинированных покрытий. Анализ этих процессов имеет ключевое значение для представления (мет)акрилатных поликомплексов, получаемых в водных и неводных средах, как нового класса носителей лекарственных веществ для конструирования современных пероральных систем доставки.

**Ключевые слова:** сополимеры Eudragit®, интерполимерные комплексы, (мет)акрилатные поликомплексы, пероральные системы доставки, лекарственные формы с модифицированным высвобождением.

Применение новых синтетических гомо-(блок)-(со)полимеров с непредсказуемой токсичностью ограничивает реальное использование их в качестве самостоятельных носителей биологически активных соединений. Решением проблемы является поиск полимерных носителей, регулирующих длительность и локализованность действия лекарственных веществ (ЛВ) и отвечающих медико-фармацевтическим требованиям. В этой связи последние достижения химии высокомолекулярных соединений в комплексе с современной фармацевтической наукой позволили выявить новый класс носителей — интерполимерные комплексы (ИПК), уникальные физико-химические свойства которых предоставляют широкие возможности для их использования при создании новейших лекарственных форм (ЛФ) [1]. ИПК представляют продукты взаимодействия химически комплементарных макромолекул: доноров и акцепторов протонов (ИПК, стабилизированные кооперативной системой водородных связей) и противоположно заряженных полиионов (интерполиэлектролитные комплексы — ИПЭК) [2 – 6]. Применение синтетических полимеров в качестве комплементарных пар, образующих ИПК, позволяет снизить токсичность индивидуальных полимеров. Однако, благодаря структурным особенностям поликомплексов и подвижностью образуемых между макромолекулами связей, ИПЭК характеризуются выраженной рН и ионной чувствительностью. В этой связи в зависи-

мости от устойчивости ИПЭК в условиях организма, определяемой как составом, так и природой образующих поликомплекс (со)полимеров, необходимо учитывать возможность его разрушения с выделением индивидуальных макромолекулярных компонентов, обуславливающих проявление их токсичности [7 – 9].

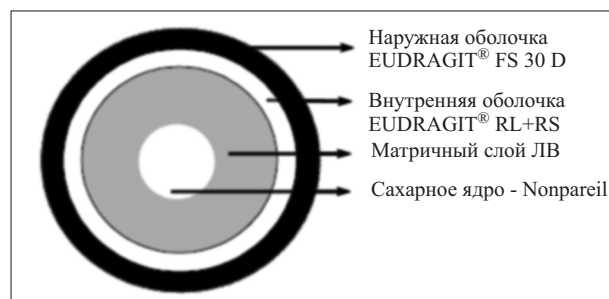
Получение полимер-полимерных комплексов на основе широко используемых на протяжении десятилетий в фармации сополимеров, поведение которых в организме уже досконально изучено, и клинически доказана их безвредность, позволяет создавать системы доставки без риска увеличения токсичности, которую можно дополнительно снизить комбинированием синтетических (со)полимеров. Следует отметить, что такое композиционное "сотрудничество" координально изменяет их индивидуальные свойства в регулируемом направлении.

Вот уже 5 десятилетий в фармацевтической технологии с целью локализации действия ЛВ, включённых в состав пероральных ЛФ, успешно применяются (мет)акриловые сополимеры, выпускаемые немецким концерном "Evonik Röhm GmbH" ("Degussa", "Röhm Pharma") под общим названием эудрагиты (Eudragit®) [10, 11]. Они используются в технологии таблеток, гранул, микро- и наноразмерных частиц для покрытия оболочками или в качестве связывающих веществ на этапе гранулирования при получении матричных таблеток. Благодаря уникальным свойствам, нанесение

оболочек из эудрагитов осуществляется с применением различных технологических приёмов: влажным (30 % водные латексные дисперсии, растворы органических растворителей) и сухим напылением [10 – 14]. Вследствие выраженной пластичности, обусловленной низкой температурой стеклования поли(мет)акрилатов, некоторые из эудрагитов находят применение в сравнительно новой области фармацевтической технологии — гранулирование методом термоэкструзии [11, 14].

Исходя из химического строения, сополимеры Eudragit® подразделяются на 2 основные группы: pH-зависимые или pH-чувствительные (pH-dependent, pH-sensitive) и pH-независимые или время-зависимые (pH-independent, time-dependent). К первой группе относятся сополимеры, имеющие в своём составе ионогенные мономерные звенья, обеспечивающие растворение полимера в соответствующих отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): растворимые в желудке покатионы (Eudragit® E) и кислотоустойчивые или кишечнорастворимые полианионы (Eudragit® L, S, FS). Локализованная растворимость обусловлена наличием кислотно-растворимых диметиламиноэтилметакрилатных (ДМАЭМА) звеньев в типе E и мономерных фрагментов метакриловой кислоты (МАК) в типах L, S и FS. Различная растворимость полианионных сополимеров, в свою очередь, связана с количественным содержанием карбоксильных групп в составе мономерных звеньев МАК: от 10 % (FS) и 30 % (S) до 50 % (L), обеспечивающие контролируемую растворимость в различных отделах кишечника (при pH 7,2, 7,0 и 6,0 соответственно). Кроме того, замена метилметакрилатных (ММА) звеньев в подтипе L100 на этилакрилатные (ЭА) в подтипе L100-55 приводит к растворимости последнего уже со значения pH > 5,5 при равном содержании мономерных фрагментов МАК. Таким образом, комплекс выпускаемых ионогенных марок сополимеров Eudragit® охватывает весь ЖКТ: желудок (pH 1 – 1,2) и кишечник, начиная с двенадцатиперстной (pH > 5,5) и тонкой (pH 6 – 7) кишок до толстой (pH 7) и подвздошных (pH 7,5) его отделов.

Ко второй группе принадлежат не растворимые в средах ЖКТ эудрагиты, получившие название ретардированных. Проницаемость оболочек на их основе регулируется введением в состав сополимера незначительного количества ионизированных во всём интервале pH групп. Так, поликатионные типы (Eudragit® RS, RL) содержат 5 и 10 % четвертичных (кватернизованных, цвиттер-ионных) групп соответственно. К этой же группе относятся и 2 других N-“нейтральных” типа Eudragit®, которые вообще не содержат способных к ионизации групп, т.к. звенья МАК в них полностью этерефицированы (NE, NM). Вследствие значительно более высокой средней молекулярной массы данные типы предназначены, в основном, для использования в системах с замедленным высвобождением (slow, sustained-release). Проницаемость их, по сравнению с ионогенными, но с малой плотностью заряда сополи-



Конструкция пероральной системы доставки в область толстого кишечника EUDRACOL® [12, 37 – 40].

мерами типов RL и RS, обусловлена введением в их состав гидрофильных звеньев ЭА.

Учитывая направленность данного обзора в отношении химически комплементарных пар (мет)акриловых сополимеров, в основе которой лежит наличие реакционных групп, дальнейшее рассмотрение базируется на ионогенных типах Eudragit®, структурные фрагменты и общие сведения по которым представлены в таблице.

Несмотря на то, что вопросы комбинирования различных марок (мет)акриловых сополимеров, в том числе и с участием противоположно заряженных типов Eudragit® рассматривались в нескольких обзорах [10, 12 – 14], всесторонний анализ физико-химических основ межмакромолекулярных взаимодействий, раскрывающий механизм регулирования скорости высвобождения ЛВ из пероральных ЛФ на основе химически комплементарных марок Eudragit®, ни в одном из них представлен не был.

Анализ данных литературы в отношении комбинирования комплементарных пар эудрагитов проводился по результатам систематизации используемых сополимерных сочетаний в традиционных технологических подходах, применяемых при получении матричных систем (прямое прессование, соиспарение, соосаждение, влажное гранулирование, термоэкструзия), а также при покрытии их различными по структуре плёночными оболочками (многослойные, комбинированные) путём сухого или влажного (водные и неводные растворы) напыления, используемых в технологии резервуарных систем.

## 1. Применение в технологии матричных систем

### *Прямое прессование*

Первая попытка в исследовании комбинирования 2 противоположно заряженных типов Eudragit® была предпринята в работе [15], посвящённой получению матричных таблеток методом прямого прессования теофиллина со смесью равных по массе частей эудрагитов L100 и RSPO. При оценке высвобождения ЛВ оказалось, что физическая смесь (ФС) сополимеров обеспечивает несколько более замедленный, по сравнению с RS, выход теофиллина в кислой, имитирующей желудок среде. Снижение эродируемости матрицы, полученной с использованием комбинирования полианионного (L100) и покатионного (RSPO) сополи-

меров, предположительно, по мнению авторов, может быть обусловлено их ионным взаимодействием. Однако увеличение количества полимерного носителя (5, 10 и 15 %) не привело к изменению профиля высвобождения в имитирующей кишечник среде (рН 7,4). Авторы связывают это с увеличивающейся пористостью матрицы вследствие растворения и вымывания Eudragit® L100. В результате ионные взаимодействия между сополимерами в этой среде лимитированы в связи с превалированием в структуре наружного слоя таблетки частиц нерастворимого Eudragit® RSPO. Принимая во внимание неизменную плотность заряда четвертичных аммониевых групп на цепочках поликатиона (RSPO) и прогрессирующую ионизацию карбоксильных групп полианиона (L100) в фосфатном буфере, предположение о влиянии ионного взаимодействия между эудрагитами на высвобождение ЛС было бы вполне логичным. Однако авторы считают, что согласно полученным результатам эффект проявляется лишь в кислой среде и отсутствует при переносе матрицы в буфер. По нашему мнению, карбоксильные группы на цепочках L100 в кислой среде неионизированы и не могут участвовать в электростатических межмакромолекулярных взаимодействиях. Результатом же замедления выхода теофиллина из ЛФ, возможно, является его ассоциация с протонированными группами поликислоты (L100) по донорно-акцепторному механизму, доказанному в работе [16].

Матричные таблетки с контролируемым высвобождением теофиллина путём комбинирования кишечнорастворимых (L100-55, L100, S100) с нерастворимыми (RLPO, RSPO) марками Eudragit® были получены 2 методами: прямым прессованием и таблетированием твёрдых дисперсных систем — ТДС (ЛВ и сополимеры растворялись в 95 % этаноле с последующим упариванием при температуре 60 °С) [17]. Оказалось, что влияние способа получения таблеток оказывает значительно большее влияние на характер высвобождения ЛВ, чем варьирование соотношением противоположно заряженных сополимеров. Причём авторы показали отсутствие взаимодействия теофиллина с эудрагитами в твёрдом состоянии (ФС, ТДС) методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК).

Таким образом, сочетание комплементарных пар сополимеров Eudragit® прямым прессованием смеси с ЛВ позволяет регулировать скорость высвобождения, но в основе этого процесса лежит вымывание растворимых в соответствующем отделе ЖКТ типов эудрагитов, а не их интерполимерные взаимодействия.

#### *Соиспарение*

Получение ТДС соиспарением (coevaporation) органических растворов ЛВ с применением противоположно заряженных типов Eudragit® является одним из возможных путей создания пероральных ЛФ с модифицированным высвобождением (таблеток, капсул и микрогранул).

В [17] показано, что соиспарение теофиллина из этанольных растворов, содержащих эудрагиты L100/RLPO(RSPO) при различных массовых соотно-

шениях сополимеров, практически не влияет на характер высвобождения ЛВ. Степень высвобождения теофиллина из таблетированных матриц во всех парных сочетаниях противоположно заряженных сополимеров (2,5:1, 1:1 и 1:2,5) колеблется от 18 до 29 %. Причиной замедления выхода ЛВ, по мнению авторов, является низкая влагопроницаемость частиц ТДС, препятствующая пенетрации сред ЖКТ внутрь системы.

Исследования, проведённые в отношении ТДС, полученных соиспарением парацетамола или рифампицина с использованием равных по массовым соотношениям комбинаций S100/E100 и S100/RL100, показали, что значительное замедление скорости высвобождения ЛВ наблюдается из порошковых смесей, заключённых в твёрдые желатиновые капсулы, по сравнению с индивидуальными сополимерами и их ФС, аналогичными по составу [18]. Отсутствие взаимодействий изучаемых ЛВ и сополимеров в ТДС было доказано методами ИК-спектроскопии и хроматографии в тонких слоях сорбента.

#### *Соосаждение*

В [19] соосаждением (coprecipitation) из ацетонового раствора в воду были приготовлены микрогранулированные частицы на основе ибупрофена и смеси S100/E100. В отличие от систем на основе L100, комбинированные частицы обеспечивают значительное замедление в скорости высвобождения с профилем, сопоставимым с составом на основе цвиттер-ионных типов Eudragit® (RLPM, RSPM). С использованием методов ИК-спектроскопии, рентгеновской дифракции и ДСК было установлено взаимодействие между ибупрофеном и E100 в изучаемой системе. Схожесть профилей высвобождения из составов, полученных на основе соосаждения ЛВ поликатионными эудрагитами (E100, RLPM, RSPM), обусловлена взаимодействием диффундирующих ионизированных противоположно заряженных молекул ибупрофена с участками цепей макромолекул.

Сравнительный анализ матричных таблеток, полученных смешением ЛВ и противоположно заряженных ФС L100/RS100, ТДС и частиц, полученных соосаждением смеси сополимеров с индометацином из этанольных растворов в воду, был проведён в [20]. С помощью методов ИК-спектроскопии, ДСК и рентгеновской дифракции всех анализируемых образцов показано, что незначительное снижение степени высвобождения ЛВ из матриц на основе ТДС и частиц, полученных соосаждением, обусловлено переходом индометацина в другую полиморфную модификацию, а не взаимодействием между сополимерами или одним из них с ЛВ.

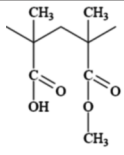
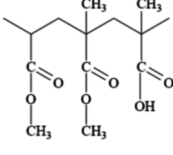
#### *Влажное гранулирование*

Сравнительный анализ матричных таблеток, полученных влажным гранулированием картеолола и RS100, с использованием Eudragit® L 12,5 {12,5 % раствор эудрагита L100 в смеси изопропанол — ацетон (60:40)} был проведён в [21, 22]. Массовое соотношение противоположно заряженных сополимеров (RS/L)

Общие сведения о различных ионогенных типах сополимеров Eudragit®

Назначение	Тип/марка сополимера	Форма выпуска	Средняя молек. масса	Структура	Хим. название по ИЮПАК/соотношение мономерных звеньев	Фармакопейное название/Фармакопей	Функциональность/растворимость	Количество ионогенных групп	Год регистрации
<b>Защитные покрытия (Protective Formulations)</b>									
Доставка в желудок (stomach) pH 1 – 1,5 Изоляционные оболочки: Маскировка вкуса, запаха, защита от света и влаги	Е РО	Порошок	150,000		Поли(бутилметакрилат-со-(2-диметиламиноэтил)метакрилат-со-метил-метакрилат) 1:2:1	“Basic butylated methacrylate copolymer/Ph. Eur., “Amino Methacrylate Copolymer”/USP/NF, “Aminoalkyl Methacrylate Copolymer”/JPE	Терполимер катионного типа с ДМАЭМА функциональной группой/Растворим в желуд. соке до pH 5,0 и набухает и проницаем при pH > 5,0	20,8 – 25,5 % ДМАЭМА	1959
	Е 100	Гранулы							
	Е 12,5 %	12,5 % раствор в орг. растворителе							
<b>Системы с замедленным высвобождением (Sustained-release Formulations)</b>									
В системах с замедленным высвобождением (не зависит от значения pH)	RL РО	Порошок	150,000		Поли(этилакрилат-со-метилметакрилат-со-триметиламмония этилметакрилата хлорид) 1:2:0,2	“Ammonio Methacrylate Copolymer, Type A”/Ph. Eur., “Ammonio Methacrylate Copolymer, Type A and B”/USP/NF	Мет-/акриловые терполимеры катионного типа с ТМАЭМА функциональной группой/нерастворимые, но с высокой (RL) и низкой (RS) проницаемостью в средах ЖКТ	8,85 – 11,96 % ТМАЭМА	1968
	RL 100	Гранулы							
	RL 12,5	12,5 % раствор в орг. растворителе							
	RL 30 D	30 % водная дисперсия							
	RS РО	Порошок	150,000		1:2:0,1	“Ammonio Methacrylate Copolymer, Type B”/Ph. Eur., USP/NF, “Aminoalkyl-methacrylate Copolymer RS”/ JPE	4,48 – 6,77 % ТМАЭМА	1968	
	RS 100	Гранулы							
	RS 12,5	12,5 % раствор в орг. растворителе							
	RS 30 D	30 % водная дисперсия							
<b>Кишечно-растворимые покрытия (Enteric Formulations)</b>									
Доставка в 12-перстную кишку (duodenum) pH > 5,5	L 100 – 55	Порошок	250,000		Поли(метакриловая кислота-со-этилакрилат) 1:1	“Methacrylic Acid – Ethyl Acrylate Copolymer (1:1), Type A”/Ph. Eur., “Methacrylic Acid Copolymer, Type C”/ USP/NF, “Dried Methacrylic Acid Copolymer LD”/JPE	Сополимер анионного типа с МАК функциональной группой/Растворим при pH > 5,5	46,0 – 50,6 % МАК	1972
	L 30 D-55	30 % водная дисперсия							
Доставка в тощую кишку (jejunum) pH 6 – 7	L 100	Порошок	135,000		Поли(метакриловая кислота-со-метилметакрилат) 1:1	“Methacrylic Acid – Methyl Methacrylate Copolymer (1:1)”/Ph. Eur., “Methacrylic Acid Copolymer, Type A”/USP/NF, “Methacrylic Acid Copolymer, Type L”/JPE	Сополимер анионного типа с МАК функциональной группой/Растворим при pH > 6,0	46,0 – 50,6 % МАК	1954
	L 12,5	12,5 % раствор в орг. растворителе							



Назначение	Тип/марка сополимера	Форма выпуска	Средняя молек. масса	Структура	Хим. название по ИЮПАК/соотношение мономерных звеньев	Фармакопейное название/Фармакопея	Функциональность/растворимость	Количество ионогенных групп	Год регистрации
Доставка в толстый кишечник (colon) pH 6 – 7	S 100	Порошок 12,5 % раствор в орг. растворителе	135,000		Поли(метакриловая кислота-со-метилметакрилат) 1:2	“Methacrylic Acid — Methyl Methacrylate Copolymer (1:2)"/Ph. Eur., “Methacrylic Acid Copolymer, Type B"/ USP/NF, “Methacrylic Acid Colymer, Type S"/JPE	Сополимер анаонного типа с МАК функциональной группой/Растворим при pH > 7,0	27,6 – 30,7 % МАК	1954
	S 12,5								
Доставка в подвздошную кишку (colon) pH 7,5	FS 30 D	30 % водная дисперсия	220,000		Поли(метил-акрилат-со-метилметакрилат-со-метакриловая кислота) 7:3:1		Сополимер анаонного типа с МАК функциональной группой/Растворим при pH > 7,2	9,2 – 12,3 % МАК	1999

**Примечания:** ДМАЭМА – диметиламиноэтилметакрилат; ТМАЭМА – триметиламмония этиметакрилат; МАК – метакриловая кислота; ММА – метилметакрилат; ЭА – этилакрилат; БМА – бутилметакрилат.

Ph. Eur. – Европейская фармакопея; JPE – Фармакопея Японии; USP/NF – Фармакопея США/Национальный формуляр США.

в матрице составляло 5:1. При изучении высвобождения картеолола оказалось, что комбинация данных эудрагитов обеспечивает снижение скорости выхода ЛВ из поли(мет)акрилатных матриц по сравнению с таблетками, полученными влажным гранулированием непосредственно смесью указанных растворителей. К сожалению, авторы статьи не связали подмеченный инструмент контролирования скорости высвобождения с количеством электростатически комплементарных групп у каждого из эудрагитов (RS — 5 %, L — 50 %), образующих инертную матрицу, и не предположили, что одной из возможных причин является протекание интерполиэлектrolитной реакции (ИПЭР) между сополимерами в процессе высвобождения.

Другой принцип использован для получения мегалопористых (скелетных) таблеток с использованием 2 видов гранулятов [23]. При раздельном влажном гранулировании метанолом натриевой соли напроксена с Eudragit® марки L100 или RL100 и последующем таблетировании смеси 2 гранулятов в соотношениях от 1:4 до 2:1 были получены матрицы с требуемым профилем высвобождения ЛВ. Авторская идея сочетания нерастворимого (RL) и растворимого (L) типов сополимеров Eudragit® не рассматривалась с позиции возможности их взаимодействия, но послужила примером создания экономически и технологически выгодной пероральной ЛФ с дозированным высвобождением ЛВ в течение 12 и 24 ч.

#### Гранулирование термоэкструзией

В последнее время, вследствие выраженной пластичности, обусловленной низкой температурой стеклования ( $T_g$ ), многие из типов сополимеров Eudragit® (E, RL, RS, FS, NE, NM) находят применение в сравнительно новой области фармацевтической технологии –

гранулирование методом термоэкструзии (hot melt extrusion) [11, 14]. Обычно гранулирование ЛВ размягчённым до температуры стеклования эудрагитом сочеталось с покрытием сферических микрогранул (micropellets) защитными оболочками, ввиду быстрого вымывания ЛВ с поверхностных слоёв. В [24] был предложен вариант создания микрогранул термоэкструзией теофиллина смесью Eudragit® RSPO и FS30D в соотношениях 4:1, 3:2, 2:3 и 1:4. Для сравнения микрогранулы были получены также из индивидуальных сополимеров и из нейтральной марки NE30D; соотношение ЛС — полимерный носитель составляло 1:1. При оценке профилей высвобождения теофиллина в средах с последовательно нарастающими значениями pH (pH 1,2, 6,8, 7,2), во всех сочетаниях RSPO/FS30D наблюдается четкая зависимость — с увеличением доли нерастворимого цвиттер-ионного сополимера (RSPO) степень выхода ЛВ снижается. Однако в случае состава 4:1 замедленный характер высвобождения ЛВ наиболее выражен и составляет всего 10 % за 7 ч при 35 % для микрогранул на основе RSPO. Очевидно, что причиной является взаимодействие химически комплементарных типов сополимеров Eudragit® вследствие количественного соответствия зарядов реагирующих (в процессе набухания в средах) участков цепей макромолекул с образованием сополимер-сополимерного комплекса — ИПЭК характеристического состава. Действительно, четырехкратное превалирование малоионизированного поликатиона RS (5 % четвертичных аммониевых групп) над имеющим несколько большую плотность заряда полианионом FS (10 % карбоксильных групп) приводит к тому, что при достижении области со значением pH 7,2 степень высвобождения ЛВ не изменяется во времени. Иначе говоря,

прогрессирующая ионизация всех карбоксильных групп при pH 7,2 приводит к образованию комплектарных пар с противоположно заряженными четвертичными аммониевыми группами RS во всём интервале pH.

Таким образом, именно комбинирование противоположно заряженных пар эудрагитов при получении пероральных матричных систем доставки позволяет регулировать набухаемость полимерных звеньев вследствие образования интерполимерно-связанных участков цепей реагирующих макромолекул в процессе высвобождения.

#### *Получение микросфер и микрогранул*

Микросферонизация цефуроксима аксетила с использованием комбинации противоположно заряженных L100-55/RL100 была предложена в [25]. Микросферы, полученные методом испарения (solvent evaporation technique) ЛВ и смеси сополимеров из ацетон-этанольных (2:1) растворов при перемешивании в жидком парафине продемонстрировали снижение степени выхода ЛВ в зависимости от увеличения содержания Eudragit® RL100 с 10 до 25 %. По мнению авторов, это обусловлено нерастворимостью данного типа в средах ЖКТ. Кроме того, комбинация сополимеров дополнительно обеспечивает маскировку горького вкуса ЛВ и сохраняет его стабильность в процессе получения.

Тем же методом, но в среде ацетон-метанольных растворов способ получения содержащих верапамил микросфер с использованием сочетаний Eudragit® типа RS100 с L100 или L100-55 в соотношении 1:1 по массе был предложен в [26]. Интересные закономерности выявлены при анализе вязкостей дисперсионных сред в контексте с определением размера частиц сочетаемых дисперсионных фаз. Так, в случае пары RS100/L100-55 размер частиц возрастает в 1,5 и 2 раза по сравнению с L100-55 и RS100 соответственно, при результирующем изменении показателей вязкости в 3 раза по отношению к L100-55 (снижение) и RS100 (увеличение). Сочетание RS100 с L100 приводит к очень близким результатам. Согласно данным сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) поверхность микросфер на основе RS100-L100 имеет наиболее гладкую поверхность. Замена одного подтипа кишечнорастворимого сополимера (L100-55), характеризующегося наличием ЭА звеньев, на другой (L100), содержащий MMA, приводит к ожидаемому замедлению в скорости высвобождения ЛВ при комбинировании с цвиттер-ионным Eudragit® RS100.

Весьма схожие результаты выявлены в [27] при получении сферических микрогранул на основе комбинирования pH-чувствительных марок эудрагитов L100(S100) с pH-независимой маркой RL100, содержащих 50 % теofilлина. Благодаря предложенному авторами сочетанию достигается бимодальный характер высвобождения ЛВ: начальная доза выделяется в кислой среде благодаря RL100, а последующая (поддерживающая) — вследствие комбинации сополимеров.

К сожалению, несмотря на очевидные и весьма интересные результаты, авторы не предположили, что в основе целенаправленного регулирования высвобождения ЛВ лежит взаимодействие противоположно заряженных сополимеров.

## **2. Применение в технологии резервуарных систем**

### *Плёночные покрытия с применением растворов сополимеров на неводных растворителях*

Следует отметить, что при применении плёночных покрытий с комбинированием противоположно заряженных типов эудрагитов используются 3 приёма: нанесение покрытия раствором, содержащим смесь сополимеров (комбинированное покрытие), получение двухслойных оболочек, последовательным напылением или совмещением обоих способов.

В [28] предложили покрывать сферические гранулы, содержащие дилтиазем, двумя или тремя варьируемыми по толщине слоями, наносимыми из 96 % этанола: 1-й слой из L100, 2-й из смесей RS100/L100 (в соотношениях 2,5:1, 1,5:1 и 1:1) или RS100/RL100/L100 (1:3:1) и 3-й из E100. Оказалось, что наибольшая пролонгация в высвобождении ЛВ наблюдается для состава гранул, содержащих в качестве наружной оболочки смесь RS:L в соотношении 2,5:1 (25 % за 11 ч). С учетом соотношения реакционно-способных групп на противоположно заряженных макромолекулах сополимеров, столь значительное снижение степени высвобождения, на наш взгляд, скорее всего обусловлено их взаимодействием, несмотря на отсутствие предположений авторов на этот счёт.

Принцип сочетания противоположно заряженных типов эудрагитов оказался наиболее востребованным при конструировании систем доставки ЛВ в область толстого кишечника [29 – 32]. Идея заключается в том, что наружное покрытие из кишечнорастворимых марок Eudragit® L100/S100 обеспечивает доставку в толстый отдел кишечника, а pH-независимый внутренний слой из RL100/RS100 контролирует равномерность выхода ЛВ по оптимальному месту его всасывания. В ряде случаев положительных результатов удавалось достичь применением 1 слоя, содержащего смесь сополимеров.

Для целенаправленной доставки напроксена из таблетированной ЛФ были предложены оба варианта на основе Eudragit® S100/RS100 с использованием в качестве растворителя смеси ацетон — этанол (7:3) [29]. Оказалось, что применение однослойной оболочки S100/RS100 в соотношении 3:1 (по массе) обеспечивает идеальный профиль высвобождения в среде, имитирующей толстый кишечник: выход ЛВ по нулевому порядку, в то время как двухслойное покрытие на основе противоположно заряженных эудрагитов не решает поставленную задачу.

Исследования [30] показали, что пульсирующую доставку теofilлина в область толстого кишечника в виде таблетированной системы можно осуществить применением однослойного, но варьируемого по толщине (5 – 10 %), покрытия, содержащего смеси Eudragit® марок S100/RL100 в соотношениях 2:3, 1:1,

4:1 и S100/RS100 3:1, приготовленных на смеси растворителей дихлорметан — изопропанол (3:7). Оказалось, что увеличение содержания S100 приводит к значительному замедлению выхода ЛВ, причём при использовании RS100 высвобождение практически не происходит. Авторы [30] объясняют это явление снижением результирующей набухающей способности смеси сополимеров.

В [31] использован вариант однослойной оболочки с варьруемой толщиной покрытия (от 5 до 15% от массы пеллет) на основе тройной смеси Eudragit® марок S100/L100/RS100 в соотношениях 4:1:1,5 и 4:1:3,5 с использованием водно-изопропанольной смеси (1:9). Оказалось, что структурно такие сферические гранулы обеспечивают не только требуемую степень высвобождения индометацина, но и сохраняют свою целостность к концу эксперимента. Авторы справедливо полагают, что в основе замедления выхода ЛВ лежит возможное взаимодействие между противоположно заряженными типами используемых сополимеров, к сожалению доказательства не приведены.

Весьма успешной оказалась пероральная система под зарегистрированным названием CODES™, обеспечивающая целенаправленную доставку в область толстого кишечника путём последовательного нанесения на таблетки-ядра, содержащие ЛВ и синтетический дисахарид лактулозу, смесь оболочек из эудрагитов E100 и L100, предложенная в [32]. Итоговое соотношение сополимеров в двухслойном покрытии, наносимом из водно-этанольных (1:9, в случае E100 и 5:13, для L100) растворов составило 2:1 по массе. Положительные результаты подтверждены скintiографическим исследованием ЖКТ в экспериментах на здоровых добровольцах с использованием препарата сравнения.

Таким образом, применение плёночных покрытий, наносимых из неводных растворителей, обеспечивает получение систем с желаемым профилем высвобождения сочетанием кишечнорастворимых полианионов L/S с поликатионными типами RL/RS в однослойных оболочках или комбинированием с типом E в двухслойных покрытиях.

#### *Плёночные покрытия с применением водных латексных дисперсий*

С учётом известных недостатков использования органических растворителей их замена на водные латексные дисперсии обладает неоспоримыми преимуществами в технологии покрытий пероральных ЛФ плёночными оболочками [12, 13].

Комбинирование 2 противоположно заряженных сополимеров Eudragit® для покрытия пеллет, содержащих теofilлин, было предложено в [33]. Особенность приготовления плёнообразующего раствора заключалась в добавлении определённого количества порошка Eudragit® L100-55 к готовой дисперсии RS30D в соотношении 1:5, 1:4, 1:3 и 1:2. Совместимость сополимеров была изучена методом ДСК с моделируемой температурой (ДСК-МТ) с использованием плёнок, аналогичных по составу, и условиям, приближенным к

условиям их получения при напылении на ЛФ. Оказалось, что все сочетания характеризуются наличием единственной температуры стеклования ( $T_g$ ), причём её значения увеличиваются с преобладанием L100-55 в смеси. Авторы связывают это со снижением молекулярной подвижности значительно более пластичного сополимера типа RS, что, на наш взгляд, может быть следствием их взаимодействия. Оптимальное сочетание L100-55/RS30D, обеспечивающее необходимый профиль высвобождения теofilлина из пеллет, наблюдалось при массовом соотношении 1:3.

В [34] при разработке пероральной суспензии использовали технологию покрытия микроразмерных ядер карбонат кальция-диклофенак натрия (дисперсионная фаза) двухслойной оболочкой с внутренним слоем из L30D-55 и наружным на основе RS30D, с образованием резервуарной системы — микрокапсул. Используемая комбинация обеспечивает необходимую пролонгацию высвобождения ЛВ и гладкую, сферическую форму суспензионных частиц.

Тем же авторским коллективом [35] проведено детальное исследование по взаимодействию диклофенака натрия с сополимерами Eudragit® L30D-55/RS30D в составе суспензионных микрокапсул с использованием методов рентгеновской дифракции и ДСК. Оказалось, что в основе замедления высвобождения ЛВ лежит его возможное связывание с эудрагитами. К сожалению, авторы не уделили должного внимания изучению интерполимерного взаимодействия используемых противоположно заряженных сополимеров.

Эта же комбинация сополимеров при покрытии пеллет, содержащих цизаприд, но с внешней оболочкой на основе кишечнорастворимого Eudragit® L30D-55, привела к равномерному высвобождению ЛВ и повышению его биодоступности из предлагаемой ЛФ [36].

Совместными усилиями группы американских учёных из Университета Джорджии и немецкого концерна Evonik Pharma GmbH была разработана пероральная система с локализованной доставкой в область толстого кишечника [37 – 38]. Конструкция пеллеты, представленная на рисунке, являющейся структурным элементом разработанной системы доставки, включает центрально расположенное сахарное ядро (нонпарель), на которую нанесён матричный слой ЛВ. Локализованность действия обеспечивается двухслойной оболочкой. Внутренний слой включает комбинацию 2 близких по структуре и свойствам сополимеров Eudragit® типов RL/RS в соотношении 2:8. В качестве материала наружной оболочки был выбран сополимер Eudragit® новейшего типа — FS30D, специально разработанный для применения в системах с локализацией выхода ЛВ в область толстого кишечника. Идея сочетания этих марок в пероральной системе заключалась в том, что наружное покрытие обеспечит локализацию высвобождения в зоне толстого кишечника. Впоследствии комбинация 2 нерастворимых сополимеров RL/RS, необходимая проницаемость которых обусловлена их соотношением, позволит контро-



ливать скорость высвобождения ЛВ. Однако проведённое тестирование системы по высвобождению 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) показало, что профили высвобождения характеризуются неожиданным замедлением в скорости выхода ЛВ. Учитывая противоположную заряженность используемых сополимеров, авторы предположили возможность межмакромолекулярного взаимодействия реакционно-способных групп между фрагментами полимерных цепей, находящихся на границе каждого из слоёв. Авторы пошли по пути моделирования условий получения ЛФ, приготовив бислойные системы, наслаивая одно предварительно высушенное покрытие на другое в той же последовательности, что при получении пеллет. Однако после физико-химической оценки полученных двухслойных плёнок с применением методов ИК, ЯМР-спектроскопии и ДСК интерполимерное взаимодействие не было обнаружено [39].

Несмотря на отрицательный результат, авторы не отвергли вероятность образования ионных связей между противоположно заряженными сополимерами Eudragit®. Причиной, не позволившей обнаружить факт взаимодействия, была предположительно названа недостаточная чувствительность применённого комплекса аналитических методов.

Принимая во внимание рассмотренные зарубежными коллегами результаты, логично предположить, что поиск доказательств межмакромолекулярного взаимодействия необходимо искать в условиях, моделирующих высвобождение ЛВ в средах, имитирующих ЖКТ.

В дальнейшем в экспериментах *in vivo* была вначале доказана эффективность разработанной конструкции на примере 5-АСК [40], а затем создана пероральная система с локализованной доставкой в область толстого кишечника, зарегистрированная концерном Evonik Pharma GmbH под названием EUDRACOL® [12]. На сегодняшний день разработанная конструкция является первым и единственным на рынке коммерческим продуктом, в котором используется принцип интерполимерного взаимодействия противоположно заряженных сополимеров Eudragit® для направленной доставки ЛВ.

#### *Плёночные покрытия, полученные методом “сухого напыления”*

В последнее время, вследствие высокой дисперсности и выраженной пластичности, обусловленной низкой  $T_g$ , некоторые из типов Eudragit® находят применение в сравнительно новой области фармацевтической технологии: порошковое или “сухое напыление” [41]. Причём весьма интересен положительный опыт использования бинарных смесей L100-55 и ЕРО в данном технологическом подходе [42, 43].

В [42] предложено применение технологии “сухого напыления” при получении двухслойной оболочки таблеток вальпроата натрия. Учитывая видимые изменения в характере профилей высвобождения, процесс возможного взаимодействия поликатионных марок Eudragit® RLPO или ЕРО, используемых в качестве материала внутренней оболочки с L100-55, форми-

рующим её наружную поверхность, был изучен с помощью метода ДСК в имитирующих процесс получения ЛФ условиях — в спрессованных пластифицированных триэтилцитратом плёнках. В результате варианты обеих композиций RLPO/L100-55 и ЕРО/L100-55 характеризуются наличием 2 различающихся  $T_g$ , что указывает на несовместимость сополимеров вследствие отсутствия между ними взаимодействия.

В другом исследовании этого же коллектива авторы весьма удачно использовали способ “сухого напыления” при покрытии таблеток теофиллина порошковыми смесями ЕРО/L100-55 в соотношениях 7:3, 1:1 и 3:7 по массе [43]. С помощью моделирования условий получения комбинированной оболочки была изучена возможность взаимодействия между сополимерами в порошковых ФС, термоэкструдированных смесях (имитация приготовления смеси для сухого напыления) и в сухих спрессованных плёнках, выдержанных при температуре 60 °С в течение 1 сут (имитация процессов сушки) методами ИК-спектроскопии, ДСК-МТ и СЭМ. Проведённое исследование ввиду выявленной несовместимости сополимеров не подтвердило факт их интерполимерного взаимодействия.

Предпринятые попытки объяснения непредсказуемого снижения в скорости выхода ЛВ из таблетированных ЛФ, покрытых как двухслойными, так и однослойными оболочками, содержащими смеси противоположно заряженных сополимеров Eudragit®, оказались безуспешными. Принимая во внимание электростатический характер взаимодействия между противоположно заряженными ПЭ, возможный лишь в водно-солевых средах с определённым значением рН, причиной неудач исследователей, на наш взгляд, является игнорирование изучения влияния последовательного пребывания ЛФ в условиях сред, имитирующих процесс продвижения пероральной системы по ЖКТ.

Тем не менее, исходя из строения, химически элементарные пары сополимеров Eudragit®, вследствие наличия противоположно заряженных групп, должны взаимодействовать между собой с образованием ИПЭК.

### **3. Получение и исследование (мет)акрилатных поликомплексов в водных средах**

Согласно рассмотренному выше, возможность взаимодействия между эудрагитами как на стадии получения, так и в процессе высвобождения ЛВ из ЛФ, либо предполагалась, либо ставилась под сомнение, либо отвергалась изначально. Столь противоречивые мнения ученых обусловлены тем, что используемые в фармацевтической технологии кишечнорастворимые сополимеры, представляющие собой полианионы, растворимы только в слабо кислых, нейтральных и слабо щелочных средах ( $pH > 5,5$ ), в то время как желудочно-растворимые эудрагиты, являющиеся по своему химическому строению поликатионами, растворимы соответственно только в кислых ( $pH < 5,5$ ). Таким образом, теоретически взаимодействие между парой



разноименно заряженных марок Eudragit® было невозможным, поскольку основным условием для этого является их растворимость при одном значении pH. Однако, учитывая, что оба противоположно заряженных сополимера растворимы, как оказалось в поставленном нами эксперименте, при одном и том же значении pH, мы предприняли попытку по их полимер-полимерному взаимодействию, которая оказалась весьма удачной.

В результате полученный впервые поликомплекс, образованный желудочно-растворимым Eudragit® E100 (поликатион) и кишечнорастворимым Eudragit® L100 (полианион), был охарактеризован нами с целью возможности использования его в качестве нового носителя ЛВ в таблетированных ЛФ [44 – 46]. В дальнейшем были получены и изучены различные поликомплексы с участием и других марок Eudragit® (L100-55, L100, EPO) [47 – 54].

Синтез осуществлялся смешением растворов ПЭ при фиксированном значении pH (5,5 или 6,0) и при различных мольных соотношениях сополимеров, но неизменной плотности их заряда, т.е. постоянной реакционной способности реагирующих макромолекулярных компонентов. В результате получены и охарактеризованы поликомплексы, эквивалентные по составу, в сравнении с индивидуальными сополимерами, их ФС того же состава и специально предназначенными для создания систем с замедленным высвобождением pH-нечувствительными марками Eudragit® RL и RS [44 – 47]. Методами ДСК-МТ, ИК-спектроскопии и элементного анализа доказана их химическая однородность, полная совместимость и индивидуальность, а также установлены характеристические составы [47 – 50]. Следует отметить, что все образцы синтезированных ИПЭК характеризуются наличием только одной  $T_c$ , причём её значения для всех образцов поликомплексов выше, по сравнению с термически более пластичным сополимером Eudragit® типа E. Обнаруженный факт значительного отклонения между экспериментально полученными и теоретически рассчитанными значениями  $T_c$  образцов ИПЭК по уравнению Гордона-Тайлора подтверждает существование значительных электростатических взаимодействий между сополимерными звеньями EPO/L100-55, т.к. значительно большее количество тепла следует приложить к поликомплексам для того, чтобы они приобрели большую подвижность полимерных цепей, необходимую для процесса стеклообразования [48, 51, 53].

Таким образом, первые систематические исследования по синтезу, физико-химической и фармацевтической характеристике ИПЭК с участием противоположно заряженных сополимеров Eudragit® на основе поликатионного (E100/EPO) и полианионных (L100-55/L100) типов с целью модифицирования их структуры и свойств проведены нашим авторским коллективом [44 – 54].

Сравнительно недавно группой иорданских учёных опубликованы результаты по получению матричных систем комбинированием предварительно нейтрализо-

ванных сополимеров Eudragit® [55]. Изучение диффузионно-транспортных свойств таблетированных ФС, состоящих из E100-цитрата и натриевых солей L100 или S100 в соотношении 1:1 по массе, выявило, что такие матрицы характеризуются наибольшей набухающей способностью и pH-независимым высвобождением парацетамола, по сравнению с индивидуальными сополимерами, их нейтрализованными формами, ФС, составленными из комбинаций, где либо оба, либо один из компонентов не нейтрализован. К сожалению, в работе отсутствуют прямые доказательства внутриматричных преобразований, связанных с образованием ИПЭК. В последующем исследовании [56] проводится сравнительный анализ нейтрализованной ФС противоположно заряженных марок E100-цитрата и L100-Na (1:1) и ИПЭК, полученного при том же соотношении сополимеров, но при смешивании 35 % растворов ПЭ при pH 6,0. В итоге полученный авторами поликомплекс, не охарактеризованный физико-химически, при сравнении оказывается легко дезинтегрируемым в средах ЖКТ вследствие недостаточной пресуемости. Принимая во внимание концентрации используемых для синтеза ИПЭК сополимеров, кажется вполне очевидным получение неравновесного по составу и структуре продукта [2], что и объясняет неудовлетворительность его свойств, хотя сама идея такой сравнительной оценки заслуживает внимания.

#### 4. Получение и исследование (мет)акрилатных поликомплексов в неводных средах

Наличие в структуре сополимеров Eudragit® реакционных групп позволяет рассматривать их и с позиции поликислот (L100-55, L100, S100) и полиоснований (EPO, RL, RS), возможные взаимодействия между которыми могут происходить, как известно, в неводных растворителях [6].

Первое исследование, посвящённое совместимости различных комбинаций сополимеров Eudragit® в различных органических растворителях, проведено в [57]. Смешивая химически комплементарные типы эудрагитов в 3 соотношениях 7:3, 1:1 и 3:7 (по массе), с использованием различающихся по полярности растворителей (метанол, этанол, изопропанол, ацетон, этилацетат, метилхлорид, тетрагидрофуран), авторы заметили, что во всех случаях образуются видимые агрегаты, названные ими первично ассоциированными комплексами, которые оказались настолько стабильны, что не диссоциировали даже при многократном разбавлении. К сожалению, авторы не ставили своей целью изучение образовавшихся комплексов.

Проведено исследование по взаимодействию комплементарных типов L100 и S100 с EPO в системе растворителей метанол-хлороформ [58]. При оценке структурных различий полимер-полимерных систем методом ИК-спектроскопии выявлено, что образующиеся ИПК вполне могут быть стабилизированы водородными связями. Действительно, карбонильные группы мономерных звеньев EPO (ММА, ДМАЭМА и БМА), а также атом азота в ДМАЭМА группах обладают выраженными протон-акцепторными свойствами

ми [59]. Протонированные карбоксильные группы поликислот (L100, S100), благодаря наличию мономерных фрагментов МАК, являются, как известно, донорами протонов. Таким образом, смещение полос при  $3500 - 3550 \text{ см}^{-1}$  до  $3951 - 3609 \text{ см}^{-1}$  с выраженным плечом при  $3210 - 3224 \text{ см}^{-1}$  характеризует наличие связанных водородными связями гидроксильных групп поликислот, а полоса при  $1635 \text{ см}^{-1}$  доказывает образование водородных связей между гидроксильными СООН групп и карбонильными группами акриловых фрагментов, что согласуется с данными [16, 60]. Кроме того, авторами оценивалась стехиометрия и совместимость компонентов методом ДСК в следующих массовых соотношениях: 3:1, 2:1, 1:1, 1:2 и 1:3 с использованием уравнения Шнайдера. Установлено, что в случае систем с участием L100 единственную  $T_c$ , указывающую на совместимость компонентов вследствие их интерполимерного взаимодействия, имеют составы, содержащие равное или избыточное количество L100 в смеси. В то же время замена на S100 приводит к выявлению ещё одного совместимого состава ЕРО/S100 в соотношении 2:1. Следует отметить, что значения  $T_c$  всех поликомплексных составов, находящиеся между  $T_c$  индивидуальных сополимеров, увеличиваются с преобладанием в бинарных смесях менее пластичных поликислотных типов эудрагитов, что совпадает с результатами, опубликованными нашей группой [47 – 49, 51, 53]. Кривые зависимости  $T_c$  от состава имеют “выпуклый” характер, более выраженный в системах, содержащих L100 (50 % реакционно-способных групп), что характерно для полимерных смесей, совместимость которых обусловлена образованием водородных связей. В то же время набухающая способность S100-содержащей системы в кислой (рН 1,2) и нейтральной (рН 6,8) средах превосходит L100-содержащий состав в 3 и 2 раза соответственно, что на наш взгляд, связано с большей дефектностью ИПК ЕРО/S100.

Единственным заблуждением авторов явилось, несмотря на очевидные теоретические предпосылки и экспериментальные доказательства образования ИПК, стабилизированных кооперативной системой водородных связей, отнесение изучаемых ими поликомплексных систем к классу ИПЭК, тогда как известно, что протекание ИПЭР возможно, как правило, в водных средах, содержащих небольшую концентрацию низкомолекулярных противоионов [2 – 5].

По тому же пути в интерпретации полученных результатов пошла группа немецких учёных и специалистов концерна Evonik Pharma GmbH [61 – 63]. Ориентируясь на возможность промышленного синтеза поликомплексов с участием химически комплементарных типов сополимеров Eudragit®, в [61] изучили возможность получения (мет)акрилат-сополимерных комплексов в универсальной и рекомендуемой для растворения всех эудрагитов смеси изопропанол — ацетон (60:40). Максимальный выход продукта оценивался гравиметрически при различных порядках смешивания растворов сополимеров в мольных соотно-

шениях ЕРО/поликислота (L100-55, L100, S100, FS) от 4:1 до 1:4. Оказалось, что в системах ЕРО/L100-55 (L100, S100) близкий к 100 % выход образующихся поликомплексов наблюдается при составе реакционной смеси 1:2. Исключением является ИПК с участием эудрагита FS, максимальный (60 %) выход которого выявлен при соотношении 2:1. Кроме того, обнаружено влияние порядка смешения на выход комплексов: при добавлении растворов ЕРО выход ИПК максимален, что авторы связывают с его большей реакционной способностью. В то же время выход продукта напрямую зависит от количественного содержания карбоксильных групп в поликислотных типах Eudragit®: процентное увеличение мономерных фрагментов МАК в ряду FS, S100, L100 (L100-55) приводит к избыточному присутствию этих сополимеров в образующихся ИПК и наоборот.

Проведённый анализ синтезированных образцов с использованием комплекса физико-химических методов (термогравиметрия с масс-спектрометрией, ДСК, ИК- и ЯМР-спектроскопия) показал, что полученные ИПК обладают повышенной термостабильностью, химически однородны и характеризуются единственной  $T_c$  и наличием водородных связей [62]. Однако, несмотря на обнаружение донорно-акцепторного характера межмакромолекулярного взаимодействия между химически комплементарными марками Eudragit®, очевидного, как на ИК- так и на ЯМР-спектрах, авторы ошибочно посчитали, что водородные связи обусловлены исключительно присутствием в образцах ИПК остаточного количества изопропанола, идентифицированного методами термогравиметрии с масс-спектрометрией. В итоге интерпретация результатов, основанных на рассмотрении полосы при  $1650 \text{ см}^{-1}$ , как характерной для карбоксилатной группы, привела к ошибочному причислению синтезированных комплексов к классу ИПЭК.

Определяя элементный состав ИПК ЕРО/L100-55 по содержанию азота методом Къельдаля, в [63] показано, что композиционное соотношение реагирующих макромолекул сополимеров соответствует продукту завершённой интерполимерной реакции в стехиометрическом соотношении 1:2.

Таким образом, использование органических растворителей позволяет получить поликомплексы, стабилизированные водородными, и возможно, ван-дер-ваальсовыми взаимодействиями [2], а не электростатическими, как в случае классического проведения ИПЭР в водно-солевых средах.

Очевидно, что вопросы интерполимерных сочетаний химически комплементарных типов Eudragit® в контексте с комплексной физико-химической и фармацевтической оценкой образующихся (мет)акрилатных поликомплексов, являются актуальными для конструирования пероральных систем доставки с модифицированным высвобождением на основе терапевтически эффективных носителей.

Согласно недавно опубликованной монографии [64], применение ИПЭК на основе сополимеров

Eudragit® признано одним из многообещающих путей по улучшению пероральной доставки ЛВ. Несомненно, что дальнейшие систематические исследования в этой области могут оказаться в высшей степени информативными и весьма плодотворными.

Автор благодарен д.х.н. В. А. Кеменовой за обсуждение некоторых ключевых аспектов данной статьи, аспирантам и студентам кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии КГМУ, которые участвовали в выполнении ряда цитированных выше работ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. А. Кеменова, Р. И. Мустафин, К. В. Алексеев и др., *Фармация*, **60**(1), 67 – 72 (1991).
2. А. Б. Зезин, В. Б. Рогачева, *Успехи химии и физики полимеров*, 3 – 30 (1973).
3. В. А. Кабанов, *Успехи химии*, **74**(1), 5 – 23 (2005).
4. E. Tsuchida, *J. Macromol. Sci. Pure Appl. Chem.*, **A31**, 1 – 15 (1994).
5. A. F. Thünemann, M. Müller, H. Dautzenberg, et al., *Adv. Polym. Sci.*, **166**, 113 – 171 (2004).
6. V. V. Khutoryanskiy, in: *Hydrogen-bonded interpolymer complexes. Formation, structure and applications*, V. V. Khutoryanskiy and G. Staikos (eds.), World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., Singapore (2009), pp. 235 – 258.
7. V. V. Khutoryanskiy, *Int. J. Pharm.*, **334**, 15 – 26 (2007).
8. M. S. Hartig, R. R. Greene, M. M. Dikov, et al., *Pharm. Res.*, **24**(12), 2353 – 2369 (2007).
9. S. Lankalapalli and V. R. M. Kolapalli, *Ind. J. Pharm. Sci.*, **71**, 481 – 487 (2009).
10. M. Dittgen, M. Durrani, and K. Lehmann, *STP Pharma. Sci.*, **7**, 403 – 437 (1997).
11. Degussa / Pharma Polymers. Eudragit® Application Guidelines (2007).
12. 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.
13. F. Siepman, J. Siepman, M. Walther, et al., *J. Control. Rel.*, **125**, 1 – 15 (2008).
14. D. Gallardo, B. Skalsky, and P. Kleinebudde, *Pharm. Dev. Technol.*, **13**(5), 413 – 423 (2008).
15. C. G. Cameron and J. W. McGinity, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **13**(8), 1409 – 1427 (1987).
16. S.-Y. Lin, C.-M. Liao, G.-H. Hsiue, and R.-C. Liang, *Thermochim. Acta*, **245**, 153 – 166 (1995).
17. A. Ceballos, M. Cirri, F. Maestrelli, et al., *IL Farmaco*, **60**(11 – 12), 913 – 918 (2005).
18. H. O. Ammar and R. M. Khalil, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **23**(11), 1043 – 1054 (1997).
19. M. S. Kislalioglu, M. A. Khan, C. Blount, et al., *J. Pharm. Sci.*, **80**(8), 799 – 804 (1991).
20. A. A. Karnachi and M. A. Khan, *Int. J. Pharm.*, **131**, 9 – 17 (1996).
21. A. M. Rabasco-Alvarez, M. A. Holgado-Villafuerte, M. Fernandez-Arevalo, and J. M. Gines-Dorado, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **37**(3), 147 – 153 (1991).
22. M. Fernandez-Arevalo, M. A. Holgado-Villafuerte, J. M. Gines-Dorado, and A. M. Rabasco-Alvarez, *Int. J. Pharm.*, **95**, 117 – 125 (1993).
23. I. Özgüney (Sarigüllü), G. Ertan, and T. Güneri, *IL Farmaco*, **59**, 549 – 555 (2004).
24. B. Skalsky, K. Nollenberger, and A. Gryczke, *Transact. 36<sup>th</sup> Annual Meeting & Exposition of the the CRS*, Copenhagen (2009).
25. M. L. Lorenzo-Lamoza, M. Cuña, J. L. Vila-Jato, et al., *J. Microencapsul.*, **14**(5), 607 – 616 (1997).
26. M. Kiliçarslan and T. Baykara, *J. Microencapsul.*, **21**(2), 175 – 189 (2004).
27. J. Ly and X. Y. Wu, *Pharm. Dev. Technol.*, **4**(2), 257 – 267 (1999).
28. K. Vasilevska, Z. Djurić, M. Jovanović, and A. Simov, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **18**(15), 1649 – 1661 (1992).
29. Z.-Z. Piao, M.-K. Lee, and B.-J. Lee, *Int. J. Pharm.*, **350**, 205 – 211 (2008).
30. V. D. Kadam and S. G. Gattani, *Pharm. Dev. Technol.*, **15**(1), 64 – 70 (2010).
31. A. Akhgari, F. Sadeghi, and H. A. Garekani, *Int. J. Pharm.*, **320**, 137 – 142 (2006).
32. M. Katsuma, S. Watanabe, S. Takemura, et al., *J. Pharm. Sci.*, **93**(5), 1287 – 1299 (2004).
33. C. B. Wu and J. W. McGinity, *Pharm. Dev. Technol.*, **8**(1), 103 – 110 (2003).
34. H. Ichikawa, Y. Fukumori, and M. C. Adeyeye, *Int. J. Pharm.*, **156**, 39 – 48 (1997).
35. M. C. Adeyeye, E. Mwangi, B. Katondo, et al., *J. Microencapsul.*, **22**(4), 333 – 342 (2005).
36. T.-W. Kim, H. San, and B.-J. Lee, *Chem. Pharm. Bul.*, **55**(7), 975 – 979 (2007).
37. V. K. Gupta, T. E. Beckert, and J. C. Price, *Int. J. Pharm.*, **213**, 83 – 91 (2001).
38. V. K. Gupta, M. W. Assumus, T. E. Beckert, and J. C. Price, *Int. J. Pharm.*, **213**, 93 – 102 (2001).
39. V. K. Gupta, T. E. Beckert, N. J. Deusch, et al., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **28**(2), 207 – 215 (2002).
40. M. W. Rudolph, S. Klein, T. E. Beckert, et al., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **51**, 183 – 190 (2001).
41. D. Sauer, W. Zheng, L. B. Coots, and J. W. McGinity, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **67**, 464 – 475 (2007).
42. D. Sauer, A. B. Watts, L. B. Coots, et al., *Int. J. Pharm.*, **367**, 20 – 28 (2009).
43. D. Sauer and J. W. McGinity, *Pharm. Dev. Technol.*, **14**(6), 632 – 641 (2009).
44. Р. И. Мустафин, Т. В. Кабанова, *Хим.-фарм. журн.*, **38**(11), 39 – 41 (2004).
45. Р. И. Мустафин, Т. В. Кабанова, *Хим.-фарм. журн.*, **39**(2), 34 – 38 (2005).
46. R. I. Moustafine, T. V. Kabanova, V. A. Kemenova, and G. Van den Mooter, *J. Contr. Rel.*, **103**, 191 – 198 (2005).
47. R. I. Moustafine, *Proc. 5<sup>th</sup> World Meeting (APV / APGI) on Pharm. Biopharm. & Pharm. Technol.*, Geneva (2006), Abstr. 16.
48. R. I. Moustafine, I. M. Zaharov, and V. A. Kemenova, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **63**(1), 26 – 36 (2006).
49. R. I. Moustafine and O. L. Bobyleva, *Proc. 5<sup>th</sup> World Meeting (APV / APGI) on Pharm. Biopharm. & Pharm. Technol.*, Geneva (2006), Abstr. 20.
50. R. I. Moustafine and O. L. Bobyleva, *J. Control. Rel.*, **116**(2), e35 – e36 (2006).
51. Р. И. Мустафин, О. Л. Бобылёва, В. Л. Бобылёва и др., *Хим.-фарм. журн.*, **44**(6), 33 – 37 (2010).
52. Р. И. Мустафин, В. Л. Бобылёва, В. А. Кеменова, *Хим.-фарм. журн.*, **44**(7), 44 – 48 (2010).
53. R. I. Moustafine, V. L. Bobyleva, A. V. Buhovets, et al., *J. Pharm. Sci.*, **100**(3), 874 – 885 (2011).
54. Р. И. Мустафин, А. Б. Билан, А. В. Буховец и др. *Хим.-фарм. журн.*, **45**(2), 53 – 56 (2011).
55. W. M. Obeidat, A. H. Abu Znait, and A. A. Sallam, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **34**(6), 650 – 660 (2008).
56. W. M. Obeidat, A. H. Abu Znait, and A. A. Sallam, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **11**(1), 54 – 63 (2010).
57. F. Cilurzo, P. Minghetti, A. Casiraghi, and L. Montanari, *J. Appl. Polym. Sci.*, **76**, 1662 – 1668 (2000).
58. A. R. Menjoge and M. G. Kulkarni, *Int. J. Pharm.*, **343**, 106 – 121 (2007).
59. S.-Y. Lin, H.-L. Yu, and M.-J. Li, *Polymer*, **40**, 3589 – 3593 (1999).



60. Y. Zhang, L. Hu, Y. Min, et al., *Eur. Polym. J.*, **42**(11), 2959 – 2967 (2006).
61. D. Gallardo, M. Assmus, P. Kleinebudde, and B. Skalsky, *AAPS Annual Meeting*, San Diego, CA (2007), Abstr. 50.
62. D. Gallardo, M. Assmus, P. Kleinebudde, and B. Skalsky, *AAPS Annual Meeting*, San Diego, CA (2007), Abstr. 51.
63. D. Gallardo, M. Assmus, P. Kleinebudde, and B. Skalsky, *Proc. 6<sup>th</sup> World Meeting (APV / APGI) on Pharm. Biopharm. & Pharm. Technol.*, Barcelona (2008), Abstr. 45.
64. F. Gabor, C. Fillafer, L. Neutsch, et al., *Improving Oral Delivery*, in: *Handbook of Experimental Pharmacology*, M. Schäfer-Korting (ed). Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg (2010), pp. 365 – 399.

Поступила 20.08.10

## INTERPOLYMER COMBINATIONS OF CHEMICALLY COMPLIMENTARY GRADES OF EUDRAGITT COPOLYMERS: NEW DIRECTION IN DESIGN OF PERORAL SOLID DOSAGE FORMS OF DRUG DELIVERY SYSTEMS WITH CONTROLLED RELEASE (REVIEW)

R. I. Mustafin

Kazan State Medical University, Kazan, Tatarstan, 420008 Russia  
e-mail: mustaf@rambler.ru

Principles of the combination of chemically complimentary grades of Eudragit-T copolymers in peroral, matrix, and reservoir types of solid dosage forms with modified release [tablets, microspheres, (micro)pellets] and their manufacturing technology (including film coatings) are considered. Modified drug release is achieved due to the interaction between reactive groups of copolymer pairs, which controls the drug release process both inside matrices and within multilayers or combined coatings. Analysis of these processes has a key significance for developing (meth)acrylate polycomplexes, which could be synthesized both in aqueous and organic media, as new classes of drug carriers for constructing modern peroral drug delivery systems.

**Key words:** Eudragit countercharged copolymers, interpolymer complexes, (meth)acrylate polycomplexes, peroral drug delivery systems, solid dosage forms, controlled release