

© Коллектив авторов, 2012

*Р. И. Мустафин<sup>1</sup>, А. В. Бодров<sup>1</sup>, В. А. Кеменова<sup>2</sup>, П. Ромбаут<sup>3</sup>,  
Г. Ван ден Моотер<sup>3</sup>*

## **ИНТЕРПОЛИМЕРНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРОТИВОПОЛОЖНО ЗАРЯЖЕННЫХ ТИПОВ EUDRAGIT® RL30D И FS30D В БИНАРНЫХ ПЛЁНКАХ КАК ИНСТРУМЕНТ МОДИФИЦИРОВАНИЯ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ В ПЕРОРАЛЬНЫХ СИСТЕМАХ ДОСТАВКИ**

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

<sup>2</sup> ГНУ ВИЛАР, Москва, Россия;

<sup>3</sup> Лёвенский католический университет, Лёвен, Бельгия

С целью выявления механизма, позволяющего модифицировать высвобождение диклофенака натрия из пероральных матричных систем доставки, с использованием методов ИК-спектроскопии и дифференциальной сканирующей калориметрии с моделируемой температурой, изучено интерполимерное взаимодействие между противоположно заряженными сополимерами Eudragit® RL30D (поликатион) и Eudragit® FS30D (полианион) в имитирующих желудочно-кишечный тракт условиях.

**Ключевые слова:** Eudragit® RL30D, Eudragit® FS 30D, ИК-спектроскопия, дифференциальная сканирующая калориметрия с моделируемой температурой, интерполимерное взаимодействие, диклофенак натрия.

Комбинирование противоположно заряженных марок метакриловых сополимеров, выпускаемых различными производителями полимерных вспомогательных веществ (Evonik Ind., Colorcon, BASF и др.), для контроля места и времени высвобождения лекарственных веществ (ЛВ) из пероральных систем доставки было обсуждено в недавно опубликованном обзоре [1].

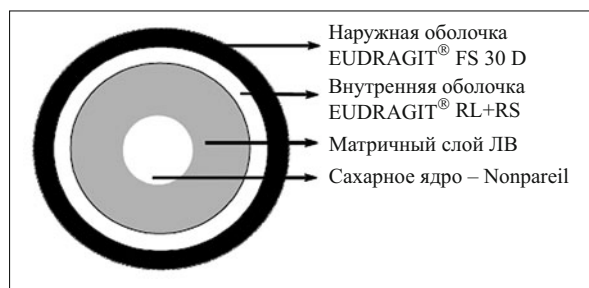
Первое исследование, направленное на поиск причин в непредвиденном изменении профилей высвобождения 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) из пероральной системы с локализованной доставкой в область толстого кишечника, принадлежит группе учёных Университета Джорджии (США) и компании “Röhm Pharma”, ныне объединённого концерна EVONIK Pharma GmbH (Германия) [2–4]. На рис. 1 представлена схема пеллеты, являющейся структурным элементом разработанной системы доставки, зарегистрированной впоследствии концерном EVONIK Pharma GmbH под названием EUDRACOL®. Конструкция её традиционна и включает центрально расположенное сахарное ядро (нонпарель), на которое нанесён матричный слой ЛВ. Обеспечение локализованности высвобождения 5-АСК достигается покрытием пеллет двухслойной оболочкой. Внутренний слой состоит из комбинации 2 близких по структуре и свойствам сополимеров Eudragit® типов RL/RS в соотношении 2:8. Материал наружной оболочки состоит из сополимера Eudragit® новейшего типа — FS, специально разработанного для применения в системах с целенаправленным транспортом ЛВ в толстый отдел кишечника [5, 6].

Идея сочетания этих марок в пероральной системе заключалась в том, что наружное покрытие обеспечит локализацию высвобождения в зоне толстого кишечника, достигнув которой, оно растворяется и, таким образом, обеспечит контролируемый выход ЛВ благодаря комбинации 2 нерастворимых сополимеров RL/RS, необходимая проницаемость которых регулируется их соотношением.

Однако полученные авторами результаты, показали, что профили высвобождения 5-АСК из двухслойно покрытых пеллет характеризуются неожиданным замедлением в скорости выхода ЛВ. Учитывая противоположную заряженность сополимеров, авторы предположили возможность межмакромолекулярного взаимодействия реакционно-способных групп между фрагментами полимерных цепей, находящихся на границе каждого из слоёв [7].

Исследователи пошли по пути моделирования условий получения лекарственной формы (ЛФ), приготовив бислойные системы, наплавляя 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- и ЯМР-спектроскопии, а также дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) интерполимерное взаимодействие не было обнаружено.

Принимая во внимание результаты, опубликованные впоследствии ещё 2 научными группами, по сочетанию эудрагитов марок RS100 с P-4135F (первоначальное название типа FS) [8] и RS/RL с S100 [9] в



**Рис. 1.** Схема сферической гранулы (пеллеты) — пероральной системы доставки в область толстого кишечника EUDRACOL® [1 – 7].

микросферах, полученных методом эмульсионного испарения органического растворителя, с неоднозначной трактовкой о слабо выраженном влиянии подобных комбинаций на степень высвобождения используемых ЛВ (5-фторурацил и преднизолон соответственно), мы посчитали целесообразным установить причину разногласий выявлением факта возможных интерполимерных взаимодействий.

Целью настоящего исследования явилось изучение условий взаимодействия между противоположно заряженными сополимерами Eudragit® RL30D и Eudragit® FS 30D в бинарных плёнках.

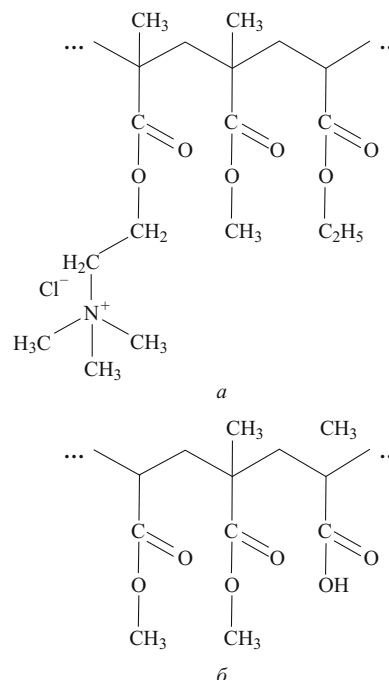
### Экспериментальная часть

В работе использовали Eudragit® марок RL30D и FS30D “EVONIK Röhm GmbH” (Германия) со средними молекулярными массами 150000 и 135000, соответственно. В качестве модельного ЛВ использовали диклофенак натрия (ДН) “Sigma-Aldrich” (США).

ИК-спектры образцов плёнок на основе индивидуальных сополимеров и двухслойных систем снимали в таблетках KBr на приборе “Bruker” FT-IR Vector 22 (Германия).

Температуры стеклования ( $T_g$ ) образцов плёнок на основе индивидуальных сополимеров и двухслойных систем определяли с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии с моделируемой температурой (ДСК-МТ) на приборе модели Q2000 “TA Instruments” (США); интервал температур составлял от 0 до 250 °С при скорости нагрева 2 °С/мин. Для калибровки прибора использовали индий.

Приготовление однослойных и двухслойных плёнок на основе изучаемых сополимеров проводили по методикам, описанным в работе [7]: при получении плёнок индивидуальных сополимеров разбавленные в 3 раза 30 % дисперсии сополимеров разливали в поливинилхлоридные чашечки в фиксированных объемах. Выбор материала чашечек обусловлен отсутствием адгезии получаемых плёнок к их поверхности. Последовательность нанесения покрытий также варьировалась. Формирование двухслойных плёнок осуществляли путём нанесения дисперсии одного из сополимеров на предварительно высушенную до постоянной массы плёнку другого. Учитывая сложность в контроле мас-



**Рис. 2.** Структурные фрагменты мономерных звеньев изучаемых сополимеров Eudragit®: RL (а), FS (б).

сы сравниваемых плёнок и невысокую механическую прочность, вследствие отсутствия традиционно требуемых в этих случаях пластификаторов, мы посчитали целесообразным измельчить все типы полученных плёнок до одинаковой степени измельчения ( $d > 200$  мкм). Полученные прессованием матрицы массой 0,1 г использовались нами для дальнейших исследований.

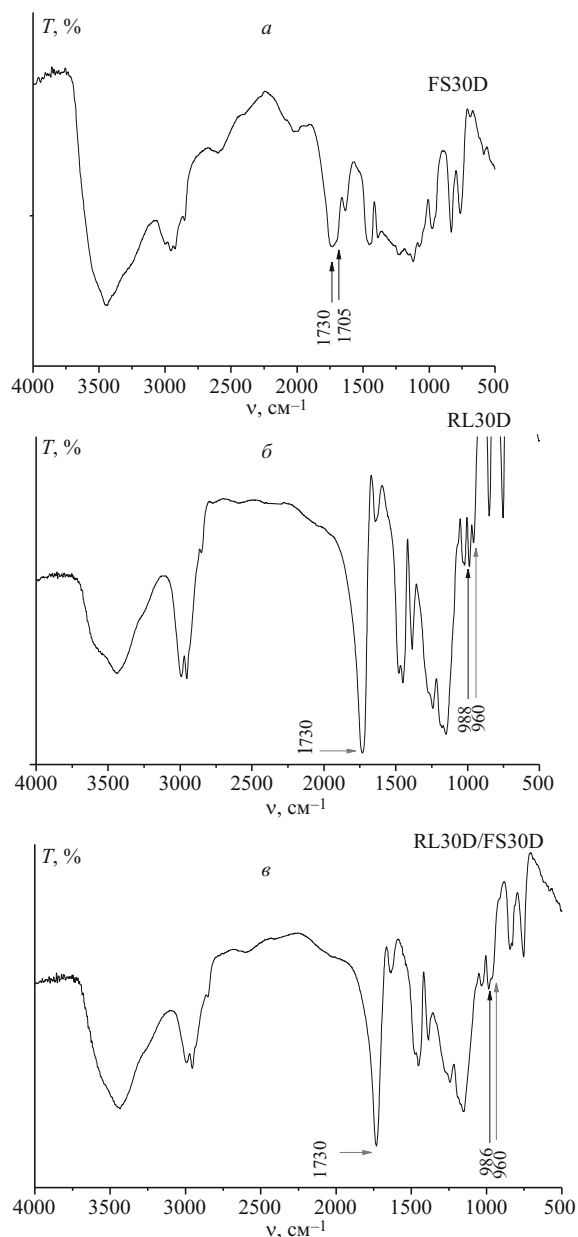
Приготовление матриц на основе изучаемых сополимеров и оценку высвобождения ДН в моделирующих ЖКТ средах методом “вращающейся корзинки” на приборе “Erweka DT626” (Германия) проводили по описанным ранее методикам [10].

Мониторинг структурных изменений матриц проводился после каждой из последовательно заменяемых 4 сред с постепенно увеличивающимися значениями pH (1,2, 5,8, 6,8 и 7,4).

### Результаты и их обсуждение

На рис. 2, а представлен структурный фрагмент сополимера типа RL, состоящий из 3 основных мономерных звеньев: этилакрилата (ЭА), метилметакрилата (ММА) и триметиламмоний хлорида (ТМАХ) этилметакрилата (ЭМА) в соотношении 1:2:0,2 (RL) и 1:2:0,1 (RS) соответственно. Иначе говоря, тип RL содержит 10 %, а RS — 5 % четвертичных аммониевых групп ( $-N^+Me_3$ ), определяющих проницаемость плёнок по отношению к ЛВ. Оба полимера в силу нерастворимости в средах ЖКТ рекомендованы к применению в системах типах ретард, т.е. с замедленным типом высвобождения.

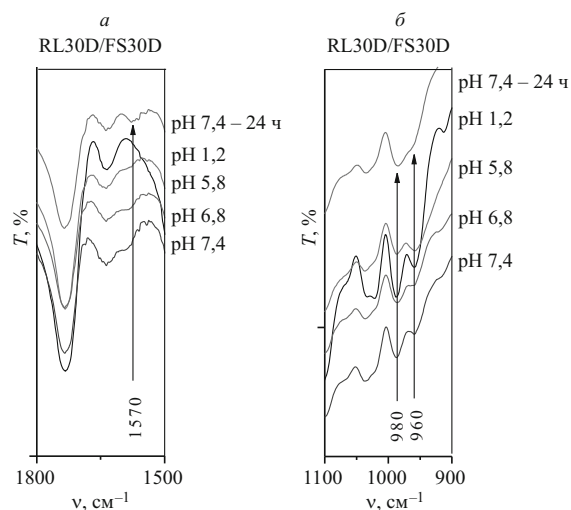
Согласно структурному фрагменту (рис. 2, б), сополимер типа FS состоит также из 3 типов чередующихся мономерных звеньев: метилакрилата (МА), ММА и



**Рис. 3.** ИК-спектры плёнок индивидуальных сополимеров: FS30D (а), RL30D (б) и бислойной плёнки FS30D/RL30D (в).

метакриловой кислоты (МАК) в соотношении 7:3:1 соответственно. То есть, благодаря наличию фрагментов МАК, данный сополимер представляет собой полианион, растворимый в средах со значением pH более 7,2, вследствие гидратации ионизированных карбоксильных групп ( $-\text{COO}^-$ ), доля которых составляет 10 %.

На рис. 3, а представлены ИК-спектры индивидуальных сополимеров. Так, спектр Eudragit® RL30D характеризуется 2 характеристическими полосами: этерифицированных карбоксильных групп всех 3 мономерных звеньев при  $1730\text{ см}^{-1}$  и четвертичных аммониевых групп (ТМАХ) при  $980$  и  $960\text{ см}^{-1}$ . В то же время спектр Eudragit® FS30D, помимо полосы при  $1730\text{ см}^{-1}$ , характеризуется наличием характеристической полосы при  $1705\text{ см}^{-1}$ , обусловленной наличием карбоксильных групп МАК (колебания  $\text{C}=\text{O}$ ). Полу-



**Рис. 4.** ИК-спектры матриц RL30D/FS30D в процессе набухания в имитирующих ЖКТ средах в интервале:  $1800 - 1500\text{ см}^{-1}$  (а),  $1100 - 900\text{ см}^{-1}$  (б).

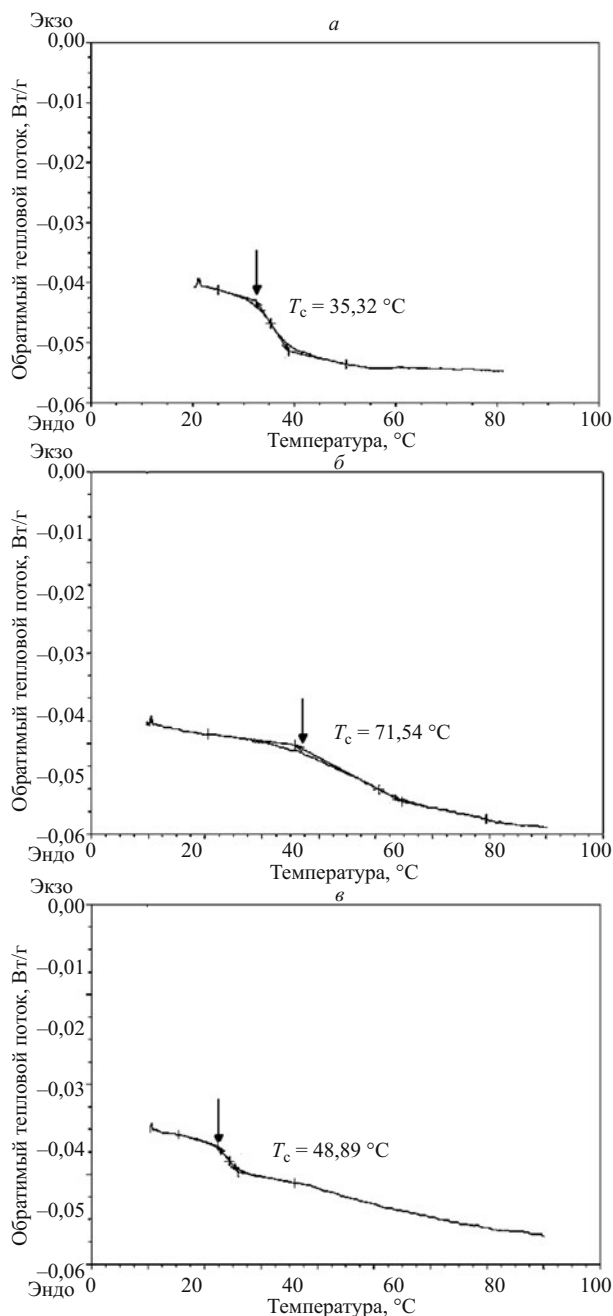
ченные нами спектры, снятые в таблетках КВг, совпадают со спектрами аналитических стандартов компании-изготовителя Evonik Pharma GmbH [5].

Принимая во внимание рассмотренные в [7] результаты, мы предположили, что поиск доказательств межмакромолекулярных взаимодействий необходимо искать, моделируя условия высвобождения в имитирующих ЖКТ средах.

Мониторинг возможных структурных изменений проводили 2 методами: ИК-спектроскопически и ДСК-МТ, снимая спектры и термограммы измельчённых и высушенных под вакуумом матриц после каждой из тестируемых сред.

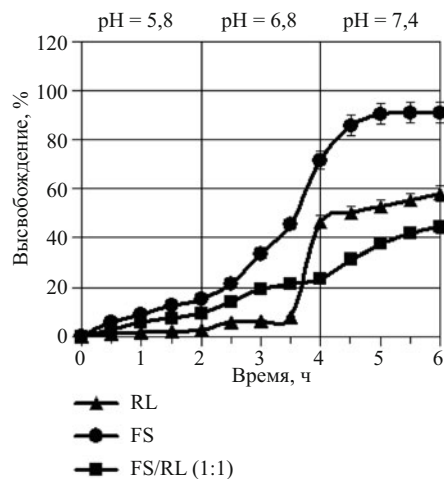
На рис. 4, а, б представлены результаты изменений анализируемых систем в процессе последовательного пребывания в средах, имитирующих продвижение по ЖКТ, зафиксированные методом ИК-спектроскопии. При переносе матриц в среду с pH 5,8 происходит появление новой полосы при  $1570\text{ см}^{-1}$  (рис. 4, а). Также с увеличением pH наблюдается постепенное снижение интенсивности полосы при  $960\text{ см}^{-1}$  (рис. 4, б) — после суточного пребывания в среде со значением pH 7,4 сохраняется лишь “плечо”. Согласно данным литературы и нашим собственным исследованиям [10 – 16] это свидетельствует о появлении связанных ионизированных карбоксильных и ТМАХ групп и подтверждает ионный характер межмакромолекулярного взаимодействия изучаемых сополимеров в бинарных системах.

Дополнительное изучение обнаруженного факта взаимодействия проведено методом ДСК-МТ (рис. 5). Температуры стеклования индивидуальных сополимеров отличны друг от друга:  $T_{\text{cFS}} = 35,32\text{ °C}$ ,  $T_{\text{cRL}} = 71,54\text{ °C}$  (рис. 5, а, б). Бислойная плёнка имеет результирующую температуру стеклования  $T_{\text{c}} = 48,89\text{ °C}$  (рис. 5, в). Интересно отметить, что по мере пребывания матрицы на основе бислойной системы в средах, имитирующих продвижение по ЖКТ, по-



**Рис. 5.** Термограммы плёнок индивидуальных сополимеров: FS30D (а), RL30D (б) и бислойной плёнки FS30D/RL30D (в).

казатели  $T_c$  монотонно снижаются: 44,13 °C (pH 1,2), 43,02 °C (pH 5,8), 42,52 °C (pH 6,8) и 39,62 °C (pH 7,4). Однако после пребывания в последнем буфере в течение 24 ч температура стеклования бислойной системы повышается до 52,13 °C, что обусловлено постепенным растворением несвязанного (свободного) количества эудрагита типа FS и его вымыванием из матрицы. Тем не менее часть его находится в связанном состоянии, на что указывает конечное значение  $T_c$ , не достигающее значения температуры стеклования эудрагита RL. Кроме того, все бислойные структуры характеризуются наличием лишь одной температуры стеклования, что указывает на полную совместимость сополимеров, что, как известно, является следствием их взаи-



**Рис. 6.** Профили высвобождения диклофенака натрия из матриц на основе индивидуальных сополимеров Eudragit®: FS30D, RL30D и бинарной системы FS30D/RL30D (1:1).

модействия и согласуется с данными литературы [9, 12 – 15].

С целью подтверждения выдвинутого нами предположения о влиянии межмакромолекулярных ионных взаимодействий, возникающих в процессе продвижения системы доставки в имитирующих ЖКТ условиях на характер выхода ЛВ нами проведено сравнение профилей высвобождения ДН из матриц на основе изучаемых сополимеров и двухслойной плёнки. Из рис. 6 видно, что в первых 2 средах (pH 5,8 – 6,8) характер высвобождения модельного ЛВ из бислойной системы, по сути, является суперпозицией профилей индивидуальных сополимеров. Последующий переход в среду со значением pH 7,4 приводит к заметному снижению скорости высвобождения ДН, что совпадает с ионизацией карбоксильных групп FS30D и подтверждает изложенные выше результаты по их взаимодействию с противоположно заряженным эудрагитом RL30D.

Проведённые исследования позволяют сделать вывод о том, что комбинирование противоположно заряженных типов Eudragit® является одним из перспективных инструментов по модифицированию высвобождения ЛВ из пероральных систем доставки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. D. Gallardo, B. Skalsky, and P. Kleinebudde, *Pharm. Dev. Technol.*, **13**(5), 413 – 423 (2008).
2. V. K. Gupta, T. E. Beckert, and J. C. Price, *Int. J. Pharm.*, **213**, 83 – 91 (2001).
3. V. K. Gupta, M. W. Assumus, T. E. Beckert, and J. C. Price, *Int. J. Pharm.*, **213**, 93 – 102 (2001).
4. M. W. Rudolph, S. Klein, T. E. Beckert, et al., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **51**, 183 – 190 (2001).
5. Degussa / Pharma Polymers. *Eudragit® Application Guidelines* (2007).
6. 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.

7. V. K. Gupta, T. E. Beckert, N. J. Deusch, et al., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **28**(2), 207 – 215 (2002).
8. A. Lamprecht, H. Yamamoto, H. Takeuchi and Y. Kawachima, *J. Control. Rel.*, **90**, 313 – 322 (2003).
9. M. A. Alhnan and A. W. Basit, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **42**(1 – 2), 30 – 36 (2011).
10. Р. И. Мустафин, В. Л. Бобылёва, В. А. Кеменова, *Хим.-фарм.журн.*, **44**(7), 44 – 48 (2010).
11. R. I. Moustafine, T. V. Kabanova, V. A. Kemenova, and G. Van den Mooter, *J. Control. Rel.*, **103**, 191 – 198 (2005).
12. R. I. Moustafine, I. M. Zaharov, and V. A. Kemenova, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **63**(1), 26 – 36 (2006).
13. R. I. Moustafine, V. L. Bobyleva, A. V. Buhovets, et al., *J. Pharm. Sci.*, **100**(3), 874 – 885 (2011).
14. Р. И. Мустафин, О. Л. Бобылёва, В. Л. Бобылёва и др., *Хим.-фарм.журн.*, **44**(6), 33 – 37 (2010).
15. A. R. Menjoge and M. G. Kulkarni, *Int. J. Pharm.*, **343**, 106 – 121 (2007).
16. W.M. Obeidat, A. H. Abu Znait, and A. A. Sallam, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **11**(1), 54 – 63 (2010).

Поступила 06.12.10

## INTERPOLYMER INTERACTION BETWEEN COUNTERCHARGED TYPES OF EUDRAGIT RL30D AND FS30D IN BINARY FILMS AS METHOD OF DRUG RELEASE MODIFICATION IN ORAL DELIVERY SYSTEMS

R. I. Mustafin<sup>1</sup>, A. V. Bodrov<sup>1</sup>, V. A. Kemenova<sup>2</sup>, P. Rombaut<sup>3</sup>, and G. Van den Mooter<sup>3</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;

<sup>3</sup> Leuven Catholic University, Leuven, Belgium

With a view to finding a mechanism for modifying diclofenac sodium release from oral matrix delivery system, FT-IR spectroscopy and modulated-temperature differential scanning calorimetry (MT-DSC) have been used to study the interpolymer interaction between countercharged copolymers EudragitT RL30D (polycation) and EudragitT FS30D (polyanion) under simulated gastrointestinal tract conditions.

**Key words:** EudragitT RL30D, EudragitT FS 30D, FT-IR spectroscopy, modulated-temperature differential scanning calorimetry (MT-DSC), interpolymer interaction, diclofenac sodium