

**СИТЕНКОВ АЛЕКСАНДР ЮРЬЕВИЧ**

**СОЗДАНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРО- И НАНОРАЗМЕРНЫХ СИСТЕМ  
ДОСТАВКИ НА ОСНОВЕ ПОЛИМЕТАКРИЛАТНЫХ КОМПЛЕКСОВ**

14.04.01 – Технология получения лекарств

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата фармацевтических наук

Москва – 2020

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

кандидат фармацевтических наук,  
доцент

**Мустафин Руслан Ибрагимович**

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук,  
профессор

**Семина Ирина Ивановна**

**Официальные оппоненты:**

**Алексеев Константин Викторович** – доктор фармацевтических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова», главный научный сотрудник лаборатории готовых лекарственных форм

**Мизина Прасковья Георгиевна** – доктор фармацевтических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», заместитель директора по научной работе

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа

Защита состоится «17» июня 2020 г. в 14.00 часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.040.09 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119019, г. Москва, Никитский бульвар, д. 13.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1, и на сайте организации <http://.sechenov.ru/>.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета Д 208.040.09

доктор фармацевтических наук, профессор

Демина Наталья Борисовна

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Актуальной задачей фармацевтической науки на сегодняшний день становится повышение эффективности и биодоступности уже существующих лекарственных средств. Возможным путем решения данной задачи является разработка микро- и наноразмерных лекарственных форм (ЛФ), способных существенно повысить биофармацевтические характеристики уже существующих и востребованных на фармацевтическом рынке лекарственных препаратов. Одним из таких препаратов является индометацин – нестероидное противовоспалительное средство, широко применяемое в фармакотерапии, последние исследования которого показали эффективность его применения при комплексной терапии рака толстого кишечника. Таким образом получение микро- и наноразмерных ЛФ индометацина для его направленной доставки в область толстого кишечника является важной задачей, для решения которой могут быть использованы интерполиэлектролитные комплексы (ИПЭК) образованные известными полимерами фармацевтического назначения.

### **Степень разработанности темы исследования**

Впервые в мире научной группой ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава России под руководством Р.И.Мустафина разработаны и исследованы ИПЭК, образованные противоположно заряженными сополимерами метакриловой кислоты, в качестве пероральных матричных систем доставки с контролируемым высвобождением лекарственного вещества (ЛВ) (Мустафин и др., 2010, 2011, 2012; Moustafine et al., 2011, 2012, 2013). При этом особый интерес представляет включение в состав ИПЭК лекарственного вещества с образованием наноразмерного интерполиэлектролит-лекарственного комплекса (ИПЭЛК), применение которого в фармацевтической технологии может привести к качественному повышению биофармацевтических свойств лекарственных препаратов. Следует отметить, что разработка микро- и нанокомпозиций с использованием сополимеров фармацевтического назначения является актуальным активно развивающимся направлением, с которым связаны большие перспективы в лекарственной терапии многих заболеваний (Демина и др., 2012; Киржанова и др., 2016). При этом поиск технологии позволяющей получать подобные системы в промышленном масштабе, становится на сегодняшний день актуальной задачей. Для её решения может быть использован метод ультразвукового распыления, применение которого для получения инкапсулированных ЛФ в настоящее время активно изучается научно-исследовательской группой Университета Салерно (Италия) под руководством А.А. Барба (Barba et al., 2015). Данная технология обладает рядом преимуществ по сравнению с другими способами инкапсулирования: низкие энергозатраты, щадящий режим инкапсулирования, высокий выход и однородность продукта, простое аппаратное оформление. Однако авторами

не была исследована возможность сочетания данной технологии с интерполиэлектролитным взаимодействием и дальнейшим использованием полученных микрокапсул для доставки ЛВ в заданные отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Таким образом, проведение исследований, направленных на разработку технологии получения микро- и наноразмерных носителей ЛВ на основе ИПЭК, изучение их структурных особенностей, фармацевтических и фармакологических свойств, позволит получить универсальные композиции с контролируемым высвобождением ЛВ в заданных отделах ЖКТ.

### **Цель и задачи исследования**

**Цель исследования** – разработка технологии получения микро- и наноразмерных носителей на основе интерполиэлектролитных комплексов с индометацином, изучение их физико-химических, биофармацевтических и технологических свойств.

#### **Задачи:**

1. Экспериментально установить оптимальные условия получения и получить микрокапсулы с индометацином на основе ИПЭК, образованного Eudragit<sup>®</sup> E100, Eudragit<sup>®</sup> L30D-55 и альгинатом натрия, методом ультразвукового распыления;
2. Установить форму, размер, состав и структурные особенности микрокапсул, полученных методом ультразвукового распыления. Определить эффективность инкапсуляции и количественное содержание индометацина;
3. Исследовать профиль высвобождения индометацина из полученных микрокапсул *in vitro* в средах с рН = 1,2 и рН = 6,8;
4. Исследовать условия получения и синтезировать полимер-лекарственный комплекс (ПЛК) с использованием Eudragit<sup>®</sup> RL30D и индометацина. Исследовать условия получения и синтезировать ПЛК на основе Eudragit<sup>®</sup> EPO и индометацина, с целью дальнейшего синтеза ИПЭЛК на основе Eudragit<sup>®</sup> EPO, Eudragit<sup>®</sup> S100 и индометацина. Установить размер, дзета-потенциал и структурные особенности, полученных ПЛК и ИПЭЛК.
5. Оценить профиль высвобождения индометацина из порошков ПЛК и ИПЭЛК *in vitro* в средах, имитирующих рН отделов ЖКТ.
6. Охарактеризовать технологические свойства порошка ИПЭЛК: определить сыпучесть, угол естественного откоса и сжимаемость порошка.
7. Получить таблетки из ПЛК и ИПЭЛК. Исследовать профиль высвобождения индометацина из полученных таблеток.
8. Определить основные фармакокинетические параметры порошков и таблеток на основе ПЛК и ИПЭЛК в экспериментах *in vivo*. Оценить токсичность порошка ИПЭЛК в экспериментах *in vivo*.

### **Научная новизна исследования**

Впервые разработана технология получения микрокапсул с помощью метода ультразвукового (УЗ) распыления на основе интерполиэлектролитной реакции (ИПЭР) между поликатионом (Eudragit®E100) и полианионами (Eudragit®L30D-55 и альгинатом натрия).

Определены размер и форма полученных микрокапсул, эффективность инкапсулирования и количественное содержание индометацина. В результате исследования установлены структурные особенности полученных микрокапсул методами ИК-спектроскопии и дифференциальной сканирующей калориметрии с модулируемой температурой (ДСК-МТ). Показано высвобождение индометацина из полученных микрокапсул.

Впервые экспериментально подобраны условия получения ПЛК состава поликатион/ЛВ:Eudragit®ЕРО/ индометацин; Eudragit® RL30D/индометацин, а также ИПЭЛК - тройных систем, включающих комплексобразующую пару сополимеров и ЛВ: Eudragit®ЕРО/Eudragit®S100/индометацин. Выявлено оптимальное соотношение исходных компонентов и порядок их смешивания. Установлен состав и структурные особенности полученных комплексов. В полученных ПЛК и ИПЭЛК определено количественное содержание индометацина. Изучены механизмы высвобождения индометацина из ПЛК и ИПЭЛК в средах, имитирующих рН отделов ЖКТ.

Показано отсутствие токсичности порошка ИПЭЛК Eudragit® ЕРО/Eudragit® S100/индометацин на моделях экспериментальных лабораторных животных (мыши). В условиях *in vivo* (на кроликах) определены основные фармакокинетические параметры ПЛК Eudragit®ЕРО/индометацин и ИПЭЛК Eudragit® ЕРО/Eudragit® S100/индометацин.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Разработаны научно-обоснованные подходы к получению систем доставки индометацина на основе ПЛК и ИПЭЛК, обеспечивающих повышение его биодоступности. Разработана технология получения микрокапсул с индометацином методом УЗ-распыления на основе ИПЭР между Eudragit®E100, Eudragit®L30D-55 и альгинатом натрия, позволяющая получать кишечнорастворимые микрокапсулы без использования органических растворителей с использованием простого аппаратного оформления.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Технология получения микрокапсул с индометацином методом ультразвукового распыления на основе интерполиэлектролитной реакции между Eudragit®E100, Eudragit®L30D-55 и альгинатом натрия.

2. Результаты исследования состава, структурных особенностей и диффузионно-транспортных свойств микрокапсул, полученных методом ультразвукового распыления.

3. Результаты физико-химического исследования разработанных ПЛК (состава: Eudragit®RL30D/индометацин; Eudragit®ЕРО/ индометацин) и ИПЭЛК (состава: Eudragit®ЕРО/Eudragit®S100/индометацин).

4. Результаты исследования профиля высвобождения индометацина из порошков и таблеток на основе ПЛК и ИПЭЛК *in vitro* в средах, имитирующих рН отделов ЖКТ. Результаты по определению технологических свойств порошка ИПЭЛК.

5. Результаты фармакокинетического исследования порошков ПЛК и ИПЭЛК с индометацином и таблеток на их основе при однократном пероральном введении кроликам. Результаты исследования токсичности ИПЭЛК с модельным лекарственным веществом индометацином на лабораторных животных (мыши).

#### **Методология и методы исследования**

Методология работы основывается на физико-химических, фармацевтических и фармакологических исследованиях при разработке ПЛК, ИПЭЛК и микрокапсул на основе химически комплементарных поли(мет)акрилатов. Выход ИПЭР устанавливали гравиметрически. Определение количественного содержания индометацина в полученных образцах ПЛК и ИПЭЛК, а также эффективности инкапсулирования проводилось УФ-спектрофотометрически. Форма и размер полученных микрокапсул определены методом оптической микроскопии. Для доказательства образования ПЛК и ИПЭЛК, а также исследования структурных особенностей полученных микрокапсул применена ИК-спектроскопия и ДСК-МТ. Размер и дзета-потенциал частиц ПЛК и ИПЭЛК определяли методами динамического (ДРС) и электрофоретического рассеяния света (ЭРС), соответственно. С целью выявления стехиометрического (мольного) состава образцов ИПЭЛК проведен элементный органический анализ по определению содержания С, N и H. Оценку высвобождения индометацина (ИНД) из ПЛК, ИПЭЛК и микрокапсул проводили на тестере растворения. Количественное определение ИНД в экспериментах по высвобождению проводили методом УФ-спектрофотометрии. Исследование возможных полиморфных переходов индометацина в образцах ПЛК и ИПЭЛК проводили методами БИК-, КР-спектроскопии и порошковой рентгеновской дифракции. Основные технологические характеристики оптимального образца ИПЭЛК в сравнении с индивидуальными сополимерами (Eudragit® ЕРО, Eudragit®S100) оценивали по показателям насыпной плотности, сыпучести, угла естественного откоса согласно Государственной Фармакопее РФ XIV издания. Определение количественного содержания индометацина в плазме крови кроликов в экспериментах *in vivo* проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с УФ – детектированием в диапазоне концентраций 0,5 – 8,0 мкг/мл ( $R^2 = 0,997$ ).

### **Достоверность научных положений и выводов**

Научные положения, выводы, сформулированные в диссертации, являются обоснованными, достоверными и логически вытекают из результатов эксперимента. Обоснованность и достоверность научных положений и выводов базируется на большом количестве привлеченных источников информации и фактическом материале, полученном с использованием современных физико-химических, фармацевтических и фармакологических методов анализа. Все полученные результаты статистически обработаны с использованием компьютерной программы Excel.

### **Апробация результатов исследования**

Основные результаты исследования доложены на Всероссийской научно-практической конференции «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, 2010, 2011 гг.), Всероссийской научно-практической конференции «Молодые ученые в медицине» (Казань, 2014, 2015 гг.), а также на международных конференциях: 10-ом Симпозиуме по фармацевтическим наукам (10<sup>th</sup> Int. Sym. On Pharm. Sci., Ankara, Turkey, June 26-29, 2012), ежегодном симпозиуме Американской Ассоциации ученых в области фармации (AAPS Annual Meeting, Orlando, Fla. U.S.A., October 25-29, 2015), 38-м и 42-м Ежегодных конгрессах общества по контролируемому высвобождению (38nd Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, Maryland, USA, July 30-August 3, 2011; 42nd Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, Edinburgh, Scotland, July 26-29, 2015).

Апробация диссертации состоялась 26 декабря 2018 г. на заседании научной проблемной комиссии по химико-фармацевтическим наукам ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

### **Личный вклад автора**

Основная часть исследований (90 %) выполнена лично автором диссертационной работы. Во всех исследованиях, проведенных с соавторами, автору принадлежит постановка задачи, непосредственное участие в эксперименте, интерпретация полученных результатов. Часть экспериментальных исследований выполнена автором в ходе научной стажировки в Университете Салерно (Италия).

### **Внедрение результатов исследования**

Практическая значимость исследования подтверждена актом наработки экспериментальной партии «Интерполиэлектролит-лекарственного комплекса на основе химически комплементарных поли(мет)акрилатов с индометацином» для доклинического изучения на базе инновационного предприятия ООО «ИнтерЛЕК», являющегося Резидентом фонда «Сколково» и АО «Татхимфармпрепараты».

Полученные в диссертационной работе результаты физико-химической и биофармацевтической оценки полимер-лекарственных и интерполиэлектролит-лекарственных комплексов, включены в учебный процесс Института фармации ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава России.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.04.01 – технология получения лекарств, а именно: пункту 3 – Разработка технологий получения субстанции и готовых лекарственных форм и пункту 6 – Исследование биофармацевтических аспектов в технологии получения лекарственных средств, их дизайн и изучение факторов, влияющих на биодоступность.

#### **Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ГОУ ВПО Казанский ГМУ Росздрава (№ гос. регистрации 0120.0805878), а также в рамках Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009 – 2013 годы» (Государственный контракт № 02.740.11.0775), руководитель – проф. Семина И.И., научный руководитель – доц. Мустафин Р.И.; гранта РФФИ № 13-04-01377 (руководитель – доц. Мустафин Р.И., 2013 –2015 гг.), гранта РНФ № 14-15-01059 (руководитель – доц. Мустафин Р.И., 2014 – 2016 гг.). Диссертационное исследование является частью проекта ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, признанного победителем общероссийского научно-практического мероприятия «Эстафета Вузовской науки 2017» (платформа «Фармакология») в рамках Международного медицинского форума «Вузовская наука. Инновации» (руководитель – доц. Мустафин Р.И.). Кроме того, данная работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России, № гос. регистрации АААА-А18-11812279093-5 (руководитель – доц. Мустафин Р.И.), выполняемого на базе ЦНИЛ ФГБОУ ВО Казанского ГМУ.

#### **Публикации материалов исследования**

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, из них 8 – в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, из которых 4 – в зарубежных журналах, а также 1 глава в монографии и 1 Патент РФ.

#### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа состоит из введения, семи глав и выводов, изложенных на 165 страницах компьютерно-набранного текста, содержит 27 таблиц, 63 рисунка. Список литературы включает 203 источника, в том числе 142 на иностранных языках.



## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Объекты исследования: модельное ЛВ - индометацин (Sigma Aldrich, США), сополимеры Eudragit® марок EPO/E100, L30D-55, S100 (EvonikInd., Германия), альгинат натрия (FMC, Италия). В ходе выполнения диссертационной работы был применен комплекс физико-химических (оптическая микроскопия, гравиметрия, УФ-спектрофотометрия, ИК-, БИК-, КР-спектроскопия, ДСК-МТ, порошковая рентгеновская дифракция, элементный органический анализ, ДРС, ЭРС, ВЭЖХ), фармацевтических (тест «Растворение») и фармакологических (определение основных фармакокинетических параметров, оценка токсичности) методов исследований.

### Результаты исследования

#### Разработка технологии получения микрокапсул с индометацином методом ультразвукового распыления в сочетании с интерполиэлектролитным взаимодействием

На первом этапе выполнения работы была изучена возможность применения интерполиэлектролитного взаимодействия при получении микрокапсул (МК) методом ультразвукового распыления. Таким образом получены микрокапсулы с индометацином (ИНД) с использованием альгината натрия (АЛГ-Na), Eudragit®E100 (E100) и Eudragit®L30D-55 (L30D-55). Для этого была использована экспериментальная установка, схематично изображенная на рисунке 1, и методика получения микрокапсул методом УЗ-распыления, предложенная в работе (Dalmoro et al., 2014).

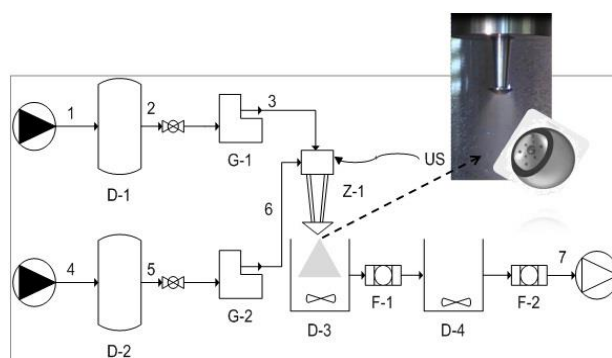


Рисунок 1 – Установка для получения микрокапсул с помощью ультразвукового распыления.

В начале работы были получены микрокапсулы «плацебо». В диапазоне от 10 до 25 кГц установлена оптимальная частота УЗ-колебаний, при которой образовывались МК с наименьшим размером и наиболее однородным распределением по размерам. Данная частота составила 20 кГц. Для сушки полученных капсул была использована лиофильная сушка, применение которой позволило получить продукт, соответствующий поставленной задаче. Процесс получения МК заключался в следующем: растворы АЛГ-Na, образующие ядро и

оболочку, из резервуаров D-1 и D-2 с помощью перистальтических насосов G-1 и G-2 одновременно распыляли через двойной распылительный канал (Z-1), на который с помощью ультразвукового генератора (US) подавались УЗ-колебания с частотой в 20 кГц. Распыление проходило в течение 2 минут в ретикуляционный раствор, при дальнейшем перемешивании на магнитной мешалке при скорости вращения 400 об/мин в течение 5 минут. В результате на поверхности распыленных капель происходило интерполиэлектролитное взаимодействие, формирующее оболочку микрокапсул. Полученные таким образом микрокапсулы далее отделяли фильтрованием под вакуумом (F-1, F-2) и лиофильно сушили при температуре  $-52\text{ }^{\circ}\text{C}$  и давлении 5 Па.

На основе проведенных исследований по получению плацебо микрокапсул нами были получены три типа МК с ИНД – А, В, С. Методом оптической микроскопии установлены размер и форма полученных микрокапсул до и после сушки. Методом УФ-спектрофотометрии по максимуму поглощения при длине волны 318 нм определены эффективность инкапсуляции и количественное содержание индометацина в микрокапсулах типов А, В и С после растворения навески МК в фосфатном буферном растворе с  $\text{pH} = 7,4$  в течении 1 часа при постоянном перемешивании на магнитной мешалке со скоростью 400 об/мин. Фотографии МК типа А, В и С, полученные на оптическом микроскопе при 10-ти кратном увеличении, представлены на рисунке 2.



Рисунок 2 – Фотографии микрокапсул типа А, В и С (слева на право).

МК типа А были получены по стандартной методике с использованием раствора хлорида кальция и использовались в качестве микрокапсул сравнения. Форма МК типа А каплевидная, гладкая, после лиофильной сушки поверхность становится сферической и сморщенной, при этом микрокапсулы значительно уменьшаются в размере от  $72 \pm 25\text{ мкм}$  до  $6 \pm 5\text{ мкм}$ . Следует отметить низкую эффективность инкапсуляции у полученных МК типа А, которая составила около 1 %. Ввиду вышеизложенного дальнейшие исследования МК типа А не проводилось.

МК типа В были получены с использованием в качестве ретикуляционного раствора - раствора Е100. Для выбора оптимальной концентрации раствора Е100, при которой эффективность инкапсуляции ИНД максимальна, были изучены ретикуляционные растворы с концентрациями Е100 – 0,1; 0,25; 0,5; 0,75 и 1 %. В ходе проведенного исследования,

установлено, что максимальная эффективность инкапсуляции индометацина –  $75 \pm 1 \%$ , достигается при использовании 0,5 % раствора Е100. При этом количественное содержание ИНД составило  $4,00 \pm 0,17 \%$ . Методом оптической микроскопии установлено, что полученные при оптимальных условиях МК типа В имеют сферическую форму с гладкой поверхностью. Однако после лиофильной сушки МК типа В приобретают более вытянутую эллиптическую форму с гладкой поверхностью, при этом размер МК уменьшается незначительно от  $77 \pm 20$  мкм до  $61 \pm 13$  мкм. Далее было оценено высвобождение ИНД из полученных МК с использованием тестера растворения DT 828 (Erweka, Германия) (аппарат II «Лопастная мешалка»), по следующей методике: в 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты помещали навеску МК на 2 часа. Затем в стаканы для растворения добавляли 0,2 М раствор трехосновного фосфата натрия до достижения pH 6,8. При pH = 6,8 эксперимент продолжался в течение 3 часов. Температура поддерживалась на уровне  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , скорость перемешивания 75 об/мин. Количество высвободившегося ИНД оценивали методом УФ-спектрофотометрии, через каждые 15 минут. В результате проведенных экспериментов было установлено, что в течение 2 часов в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты, из МК типа В высвобождается 65 % индометацина, что неприемлемо для систем, направленных в область кишечника (рисунок 3). Для придания МК типа В кислотоустойчивости была использована вторая стадия комплексообразования с использованием раствора L30D-55, в результате чего были получены микрокапсулы типа С, эффективность инкапсуляции индометацина при этом составила  $74 \pm 1 \%$ , количественное содержание ИНД составило  $2,75 \pm 0,11 \%$ . В ходе работы была подобрана оптимальная концентрация раствора L30D-55 – 0,1 %, при которой высвобождение ИНД в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в течение 2 часов не превышает 10 %, с последующим полным высвобождением ИНД в среде фосфатного буферного раствора с pH = 6,8 (рисунок 3).

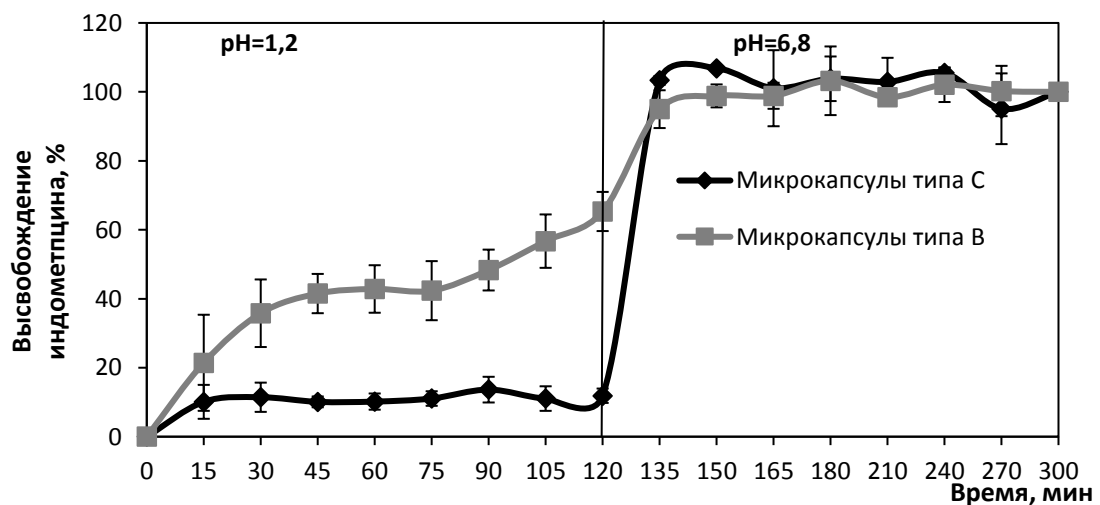


Рисунок 3 – Высвобождение индометацина из микрокапсул типа В и С.

Следует отметить, что МК типа С обладают размером  $140\pm 19$  мкм и сферической формой с гладкой поверхностью, которые не изменяются после проведения лиофильной сушки. Структурные особенности МК типа С исследованы методами ИК-спектроскопии и ДСК-МТ. Наличие на ИК-спектрах микрокапсул всех характеристических полос, соответствующих полосам индивидуальных компонентов (полосы при  $1606\text{ см}^{-1}$  и  $1408\text{ см}^{-1}$  – ассиметричные и симметричные валентные колебания карбоксилатных групп АЛГ-Na, полоса при  $1691\text{ см}^{-1}$  – валентные колебания «амид I» ароматической амидной группы ИНД, полоса при  $1730\text{ см}^{-1}$  – валентные колебания карбонильных групп E100 и L30D-55), свидетельствует о включении их в состав МК. Появление на ДСК-термограмме пика плавления ИНД ( $T_{\text{пл}} = 151,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) свидетельствует о том, что ИНД включен в состав МК в виде той же кристаллической модификации, которая была использована ранее нами, а именно  $\gamma$ -форма.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что индометацин в кристаллическом виде успешно инкапсулирован в кишечнорастворимые микрокапсулы, имеющие ядро альгината натрия и оболочку на основе интерполиэлектrolитного комплекса между E100, АЛГ-Na и L30D-55. Однако полученные микрокапсулы не обеспечивают пролонгированного высвобождения ИНД и являются кишечнорастворимой ЛФ.

**Получение и физико-химическое исследование полимер-лекарственных и  
интерполиэлектrolит-лекарственных комплексов с индометацином  
на основе Eudragit<sup>®</sup>RL30D, Eudragit<sup>®</sup>EPO и Eudragit<sup>®</sup>S100**

Для получения пролонгированной ЛФ индометацина далее была исследована возможность его включения в состав полимер-лекарственных комплексов в ходе ИПЭР при смешивании водных растворов сополимеров и индометацина.

Методами гравиметрии и УФ-спектрофотометрии было установлено оптимальное мольное соотношение Eudragit<sup>®</sup>RL30D и индометацина, которое составило 15:1 при мольном избытке RL в диапазоне от 18-ти до 5-ти кратного избытка Eudragit<sup>®</sup>RL30D по отношению к ИНД. Полученный результат обусловлен низкой плотностью заряда RL (10 % реакционноспособных четвертичных аминогрупп).

Методом ИК-спектроскопии установлено образование межмолекулярных ионных связей между ИНД и RL по наличию на ИК-спектре ПЛК RL/ИНД характеристической полосы при  $1591\text{ см}^{-1}$ , соответствующей колебаниям ионизированных карбоксильных групп ИНД, связанных с четвертичными аммониевыми группами RL. Смещение максимума характеристической полосы индометацина, соответствующей валентным колебаниям «амид I» ароматической амидной группы, от  $1691\text{ см}^{-1}$  (в спектре физической смеси) до  $1682\text{ см}^{-1}$  (в спектре ПЛК), свидетельствует о его переходе из кристаллической формы ИНД в аморфную форму (рисунок 4).

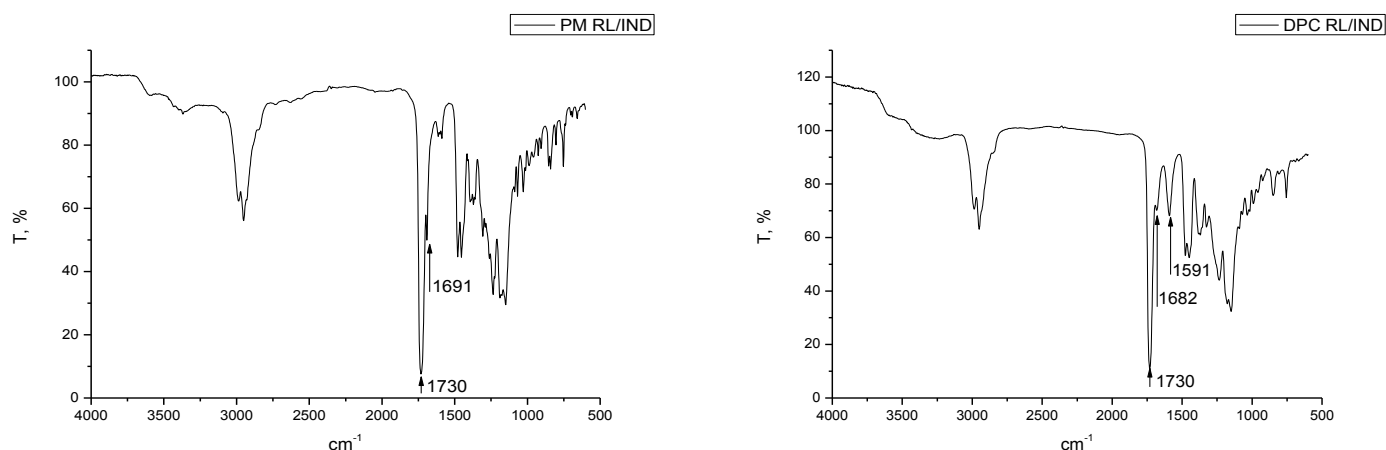


Рисунок 4 – ИК-спектр физической смеси (PM RL/IND) и ПЛК RL/ИНД 15:1 (DPC RL/IND). По оси абсцисс – волновое число, по оси ординат – пропускание.

Переход индометацина из кристаллической формы в аморфную форму так же подтверждается отсутствием на ДСК-термограммах пика плавления ИНД при  $161,0^{\circ}\text{C}$ . Кроме того, появление одной температуры стеклования ( $T_{\text{ст}} = 71,0^{\circ}\text{C}$ ) в случае синтезированных образцов ПЛК RL/ИНД, говорит о совместимости компонентов в составе ПЛК, что является следствием полимер-лекарственного взаимодействия, и доказывает структурную однородность (отсутствие макромолекулярных включений индивидуальных компонентов ПЛК) и полноту протекания ИПЭР. Методами ДРС и ЭРС доказана микроразмерность и положительный заряд поверхности полученных частиц ПЛК RL/ИНД, которые составили  $7,94 \pm 0,96$  мкм и  $17,20 \pm 2,16$  мВ, соответственно.

Далее исследовано взаимодействие между ЕРО и S100 в водно-солевых средах. В диапазоне соотношений по молям от 5:1 до 1:5, установлены оптимальные условия получения ИПЭК ЕРО/S100 – добавление полутора кратного избытка раствора ЕРО к раствору S100. Методами ИК-спектроскопии и ДСК-МТ доказан механизм их ионного взаимодействия и химическая однородность полученного продукта.

Взаимодействие между ЕРО и ИНД в диапазоне соотношений по молям от 5:1 до 1:2 в водно-солевых средах было исследовано методами УФ-спектрофотометрии и гравиметрии. Наибольший выход продукта и наибольшее количество связанного ИНД наблюдалось при составе реакционной среды 3:1 (по молям), при трехкратном избытке ЕРО. Методом ДРС и ЭРС определены размер и дзета-потенциал полученных частиц ПЛК ЕРО/ИНД, которые составили  $720 \pm 198$  нм и  $19,90 \pm 2,35$  мВ.

Обобщив данные по физико-химическому исследованию ИПЭК ЕРО/S100 и по гравиметрическому и УФ-спектрофотометрическому анализу ПЛК ЕРО/ИНД, был выполнен синтез ИПЭЛК с использованием ЕРО, S100 и ИНД при различном составе реакционной среды (2,5:1:1; 3,5:1:1; 4,5:1:1; 5,5:1:1; 6,5:1:1). Методами гравиметрии, вискозиметрии и

УФ-спектрофотометрии установлены соотношения исходных компонентов, при которых выход продукта по массе максимален, вязкость надосадочной жидкости и содержание в ней ИНД были минимальны. Данное соотношение составило 4,5:1:1, при мольном избытке ЕРО. Методами ДРС и ЭРС доказана наноразмерность и положительный заряд поверхности полученных после синтеза частиц ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД, которые составили  $505 \pm 62$  нм и  $17,4 \pm 4,4$  мВ, соответственно.

Полученный ИПЭЛК был лиофильно высушен при температуре  $-52$  °С и давлении 5 Па. Результаты по определению состава полученного порошка, количественного содержания ИНД, распределению частиц по размерам после лиофильной сушки представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты исследования состава, дзета-потенциал и размера частиц ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД 4,5:1:1.

Доля элемента по данным элементного анализа, %			Количественное содержание ИНД, %	Состав ИПЭЛК, Z=ЕРО/S100/ИНД, (молярное соотношение)	Распределение частиц по размерам после лиофильной сушки, %		
С	Н	N			Менее 300 нм	От 300 нм до 10 мкм	Более 10 мкм
61,65	8,47	3,75	$15,69 \pm 2,74$	4,97:1,00:0,82	98,06	1,90	0,04

Методом ИК-спектроскопии подтверждено вхождение в состав полученных ПЛК ЕРО/ИНД 3:1 и ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД 4,5:1:1 всех индивидуальных компонентов реакционной смеси (полосы при  $2820$   $\text{cm}^{-1}$  и  $2770$   $\text{cm}^{-1}$  – колебания диметиламиногрупп ЕРО, полоса при  $1730$   $\text{cm}^{-1}$  – валентные колебания карбонильных групп ЕРО и S100, полоса при  $1682$   $\text{cm}^{-1}$  – валентные колебания «амид I» ароматической амидной группы ИНД) (рисунок 5).

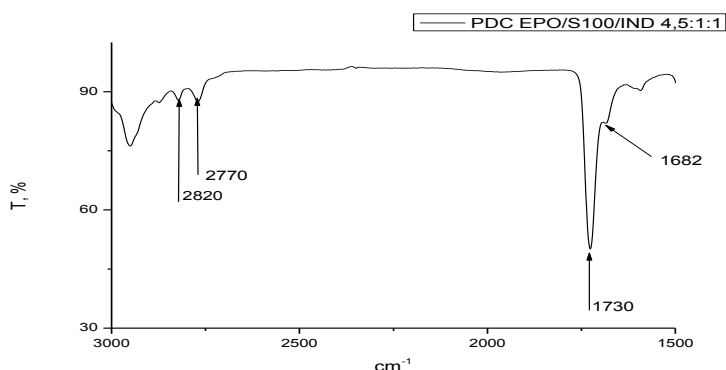


Рисунок 5 – ИК-спектр ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД 4,5:1:1. По оси абсцисс – волновое число, по оси ординат – пропускание.

Для того чтобы оценить возможный переход  $\gamma$ -формы индометацина в аморфную форму был использован метод БИК-спектроскопии, КР-спектроскопии, порошковой рентгеновской дифракции и ДСК-МТ. Отсутствие характеристической полосы при  $1696$  нм, характерной для  $\gamma$ -формы индометацина, на БИК-спектрах ПЛК и ИПЭЛК подтверждает переход  $\gamma$ -формы

индометацина в аморфную форму. При анализе КР-спектров частиц ИПЭЛК выявлена новая полоса на  $1680\text{ см}^{-1}$ , которая по данным литературы соответствует аморфной форме индометацина (Heinz et al, 2007). Методом ДСК-МТ, по наличию единственной температуры стеклования, доказано, что ПЛК ЕРО/ИНД 3:1 ( $T_{ст} = 52,86\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) и ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД 4,5:1:1 ( $T_{ст} = 75,66\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) являются однородными системами, без присутствия микродоменов свободных сополимеров и субстанции ИНД. Для дополнительного доказательства перехода индометацина из кристаллической формы в аморфную нами был использован метод порошковой рентгеновской дифракции. Проведенный сравнительный анализ дифрактограмм ПЛК ЕРО/ИНД 3:1 и ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД 4,5:1:1 и дифрактограмм физических смесей аналогичного состава доказывает аморфность ИНД в полученных комплексах (рисунок 6).

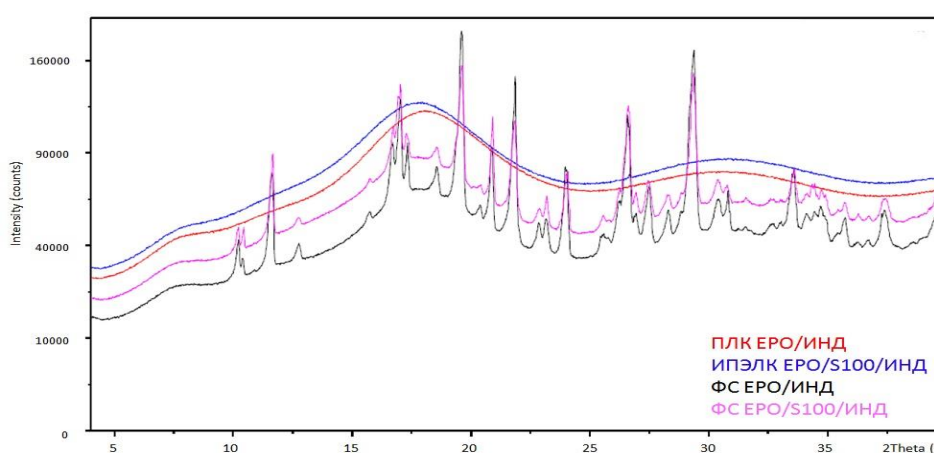


Рисунок 6 – Дифрактограммы ПЛК ЕРО/ИНД 3:1 и ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД 4,5:1:1 и физических смесей аналогичного состава. По оси абсцисс – интенсивность рассеянного излучения, по оси ординат - угол рассеяния.

#### **Исследование высвобождения индометацина из порошков ПЛК RL/ИНД 15:1, ПЛК ЕРО/ИНД 3:1 и ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД 4,5:1:1.**

Оценка диффузионно-транспортных свойств порошков ПЛК RL/ИНД 15:1, ПЛК ЕРО/ИНД 3:1 и ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД 4,5:1:1 была проведена в условиях, имитирующих pH отделов ЖКТ в течении 7 часов (1 час в среде 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты, по 2 часа в фосфатных буферных растворах с pH = 5,8; 6,8; 7,4); количество высвободившегося ИНД определяли УФ-спектрофотометрически. В качестве препаратов сравнения выбраны таблетки покрытые кишечнорастворимой оболочкой – «Индометацин» (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 25 мг, производитель - ООО «Озон», Россия) и таблетки пролонгированного действия – «Метиндол® ретард» (таблетки пролонгированного действия 75 мг, производитель: «MEDA PHARMA», Германия). Профили высвобождения ИНД из препаратов сравнения представлены на рисунке 7.

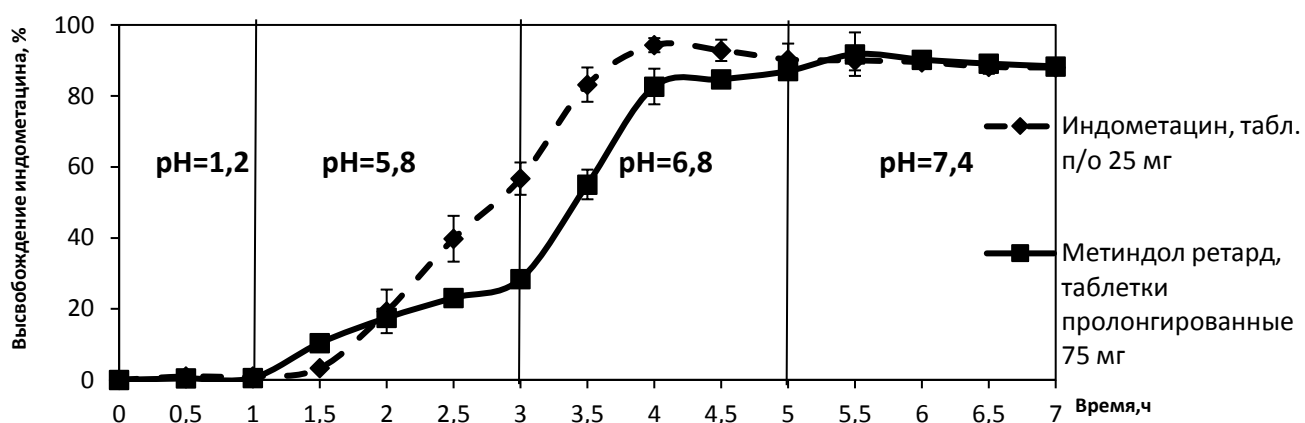


Рисунок 7 – Профили высвобождения ИНД из таблеток препаратов сравнения.

Порошок ПЛК RL/ИНД 15:1 демонстрирует высвобождение 10% ИНД в кислой среде (pH = 1,2). В среде с pH = 5,8 происходит линейное высвобождение ИНД, которое достигает 75 % в течение 3 часов. К концу эксперимента (7 часов) ИНД высвобождается полностью (рисунок 8).

Таким образом, ПЛК RL/ИНД 15:1 уступает препаратам сравнения, так как не обеспечивает пролонгированного высвобождения ИНД. Поэтому дальнейшее его исследование не проводилось. Далее было исследовано высвобождение ИНД из порошков ПЛК ЕРО/ИНД 3:1 и ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД 4,5:1:1. Высвобождение ИНД из порошков ПЛК и ИПЭЛК через 7 часов эксперимента достигает 50 % и 35 %, соответственно. При этом в среде с pH = 1,2 высвобождалось не более 5 % ИНД (рисунок 8).

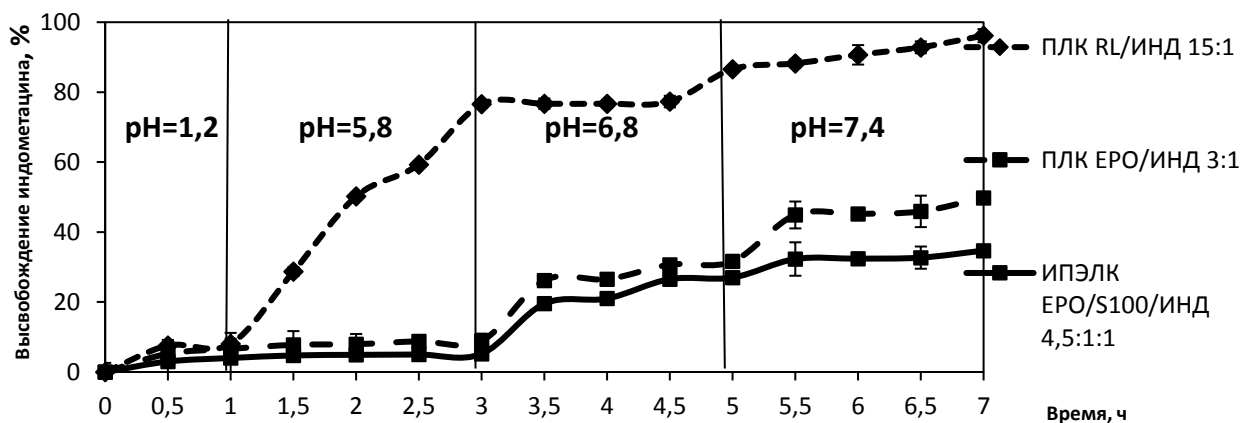


Рисунок 8 – Профили высвобождения ИНД из порошков ПЛК RL/ИНД 15:1, ПЛК ЕРО/ИНД 3:1 и ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД 4,5:1:1.

### Исследование технологических свойств порошка ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД 4,5:1:1.

#### Получение и фармацевтическая оценка таблеток на основе порошка ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД 4,5:1:1.

Для определения возможной перспективности использования порошка ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД 4,5:1:1 в фармацевтической технологии на стадии дозирования в первичную



упаковку, а также при получении таблеток методом прямого прессования были исследованы сыпучесть, угол естественного откоса и сжимаемость по сравнению с индивидуальными сополимерами (таблица 2).

Таблица 2 – Технологические характеристики порошка ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД 4,5:1:1 и индивидуальных сополимеров.

Образец	Сыпучесть, с/100г (D=10 мм)	Угол естественного откоса, град.	Индекс Хауснера	Индекс Карра	Оценка сжимаемости
ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД	301,2±7,6	44,9±1,7	1,17	14,81	Хорошая
Eudragit®ЕРО	156,9±11,1	37,9±1,8	1,52	34,00	Очень плохая
Eudragit®S100	167,6±18,3	35,2±1,3	1,21	17,24	Средняя

Исходя из полученных данных, порошок ИПЭЛК можно охарактеризовать как обладающий «удовлетворительной» сыпучестью и «хорошей» сжимаемостью, что является перспективным для технологии таблетированных ЛФ и превосходит данные характеристики индивидуальных сополимеров.

Далее были исследованы биофармацевтические свойства ПЛК ЕРО/ИНД 3:1 и ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД 4,5:1:1 в виде таблеток. Таблетки получали методом прямого прессования без использования вспомогательных веществ, давление прессования составило 2,45 МПа, диаметр таблеток 9 мм, форма таблеток двояковыпуклая, радиус кривизны 1,1D. Средняя масса таблеток ИПЭЛК рассчитана на содержание в одной таблетке 25 мг ИНД и составила 170 мг и 110 мг для таблеток ИПЭЛК и ПЛК соответственно. Следует отметить, что профиль высвобождения ИНД из таблеток на основе ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД 4,5:1:1 значительно отличается от профиля высвобождения ИНД из порошка ИПЭЛК. Так в течение 10 часов из таблеток на основе ИПЭЛК высвобождалось 20 % ИНД (рисунок 9). В тоже время профиль высвобождения ИНД из таблеток ПЛК ЕРО/ИНД сходен с профилем высвобождения ИНД из порошка ПЛК и достигает 60 % в течение 10 часов.

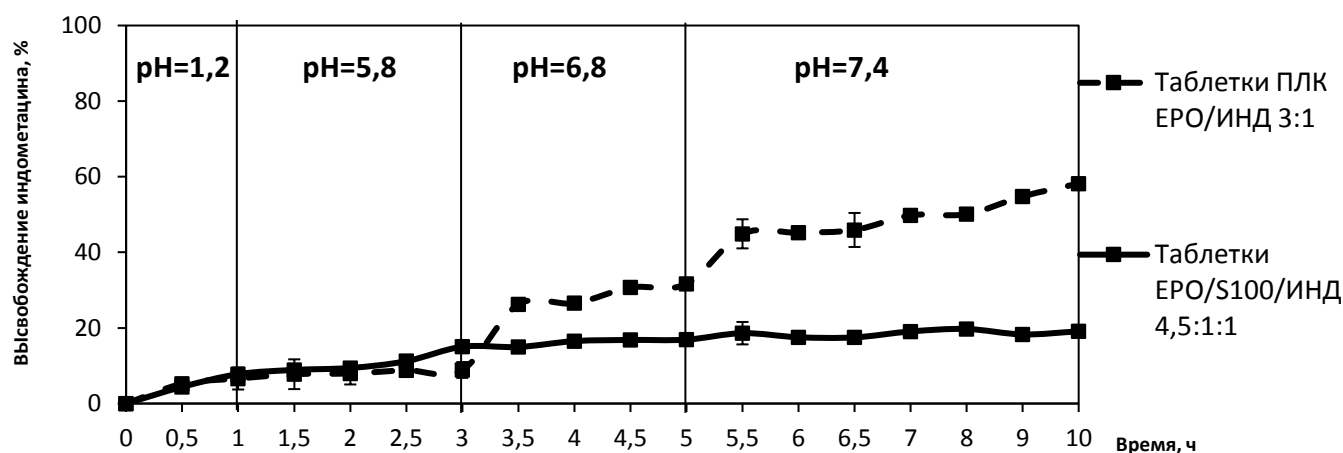


Рисунок 9 – Профили высвобождения индометацина из таблеток ПЛК ЕРО/ИНД 3:1 и ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД 4,5:1:1.

Из проведенных экспериментов видно, что ИПЭЛК, как в виде таблеток, так и в виде порошков, обладает большим пролонгирующим эффектом по сравнению с таблетками и порошками на основе ПЛК и препаратами сравнения «Индометацин» и «Метиндол® ретард» и может быть использован в качестве системы доставки индометацина в дальние отделы ЖКТ.

### Исследование фармакокинетических и токсикологических свойств ИПЭЛК

#### ЕРО/S100/ИНД 4,5:1:1 в экспериментах *in vivo*

Как известно, заключение о перспективности разрабатываемой ЛФ может быть сделано только после фармакокинетического и токсикологического исследования в экспериментах на лабораторных животных. В качестве модели для оценки фармакокинетических параметров были выбраны кролики. В ходе эксперимента кроликам однократно перорально вводили ПЛК ЕРО/ИНД 3:1 и ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД 4,5:1:1 в виде суспензированных в воде порошков и в виде таблеток. Средняя масса порошка и таблеток ПЛК составила 110 мг, средняя масса порошка и таблеток ИПЭЛК составила 170 мг. Доза индометацина во всех случаях составила 25 мг. Таблетки для фармакокинетической оценки получали методом прямого прессования, без использования вспомогательных веществ, диаметр таблеток составил 6 мм, форма таблеток двояковыпуклая, радиус кривизны 1,1D. Порошки вводили в виде суспензии с помощью шприца с зондом, таблетки вводили с помощью таблеткодавателя. Биодоступность рассчитывали относительно субстанции индометацина. Основные фармакокинетические параметры были рассчитаны с помощью программного обеспечения Thermo Kinetica® (таблица 3).

Таблица 3 – Основные фармакокинетические параметры порошков и таблеток на основе ПЛК ЕРО/ИНД 3:1 и ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД 4,5:1:1 в сравнении с субстанцией индометацина.

№ п/п	Образец	$C_{max}$ , мкг/мл	$T_{max}$ , ч	$AUC_{0-24ч}$ , мкг×ч/мл	MRT, ч	Относительная биодоступность, %
1	ИПЭЛК (таблетки, 25 мг)	2,91±0,13	8	33,46 ± 1,34	9,15 ± 0,39	142,50
2	ПЛК (таблетки, 25 мг)	0,87±0,02	4	11,90 ± 0,46	9,89 ± 0,42	50,68
3	ИПЭЛК (порошок, 25 мг)	2,27±0,10	4	24,96 ± 1,08	20,58± 0,93	106,30
4	ПЛК (порошок, 25 мг)	1,62 ± 0,08	4	19,44 ± 0,76	27,57± 1,14	82,79
5	ИНД (порошок, 25 мг)	4,45 ± 0,19	2	23,48 ± 0,84	7,34± 0,32	-

Как видно ПЛК и ИПЭЛК в виде порошков обладают большим средним временем удерживания индометацина в организме (MRT) по сравнению с таблетками ПЛК и ИПЭЛК, что доказывает их пролонгированное действие. При этом MRT ИПЭЛК и ПЛК в виде порошка превышает MRT субстанции ИНД в три и четыре раза, соответственно. Также необходимо отметить, что максимальная концентрация индометацина в плазме крови кроликов при пероральном введении таблеток ИПЭЛК наблюдается через 8 часов эксперимента. При этом

биодоступность индометацина из таблеток ИПЭЛК почти в полтора раза выше, чем из субстанции индометацина. Безопасность полимерных носителей является одним из важнейших требований, предъявляемых к вспомогательным веществам. С этой целью была исследована токсичность ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД 4,5:1:1. Согласно проведенным исследованиям введение всех исследуемых доз образца ИПЭЛК не приводило к гибели животных, у мышей не было отмечено признаков интоксикации, и их поведение не отличалось от такового у мышей контрольной группы. При этом максимальная доза – 3000 мг/кг не вызывала гибели животных, в связи с чем не удалось определить ЛД-50.

На основе проведенных физико-химических и фармацевтических исследований ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД 4,5:1:1, предложены технологическая схема получения (рисунок 10), показатели контроля качества и упаковка на «Порошок с индометацином для приготовления суспензии пролонгированного действия для приема внутрь» (таблица 4).

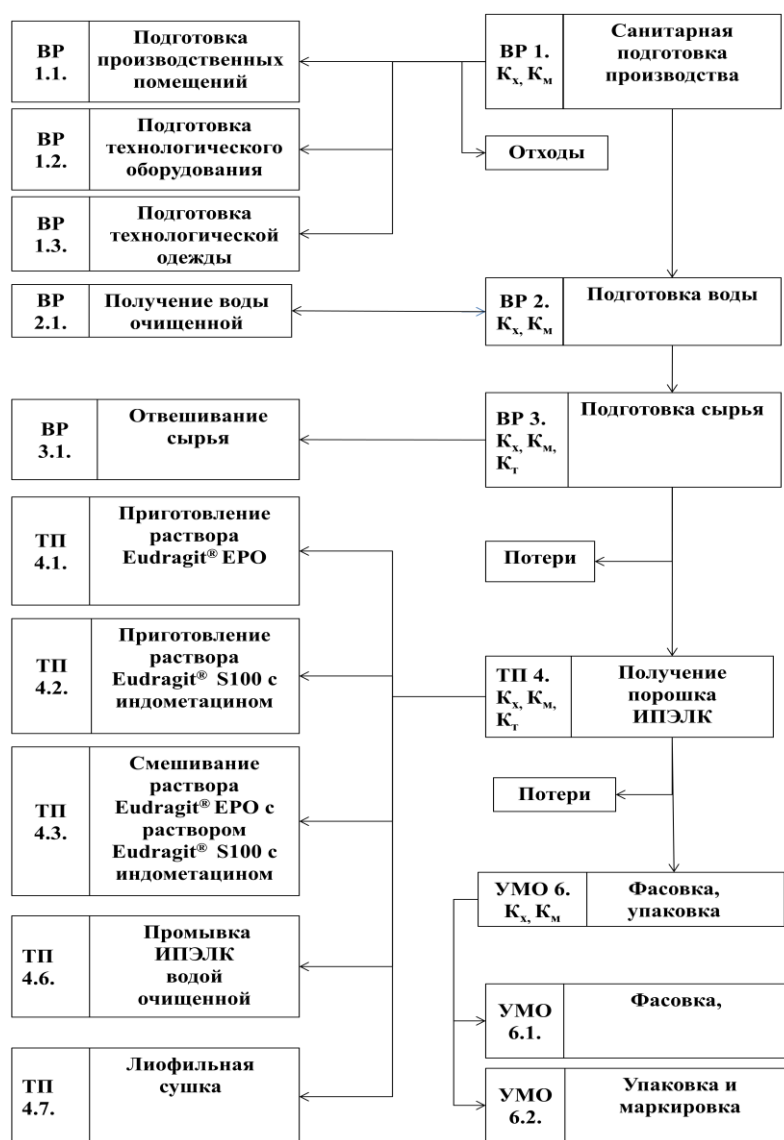


Рисунок 10 – Технологическая схема получения «Порошка с индометацином для приготовления суспензии пролонгированного действия для приема внутрь».

Таблица 4 – Показатели контроля качества на «Порошок с индометацином для приготовления суспензии пролонгированного действия для приема внутрь»

Показатель	Метод	Норма
Описание	Визуальный Органолептический ГФ РФ ОФС.1.1.0001.18	Желтый аморфный порошок без запаха
Растворимость	ГФ РФ ОФС.1.2.1.0005.15	Практически не растворим в воде и спирте, умеренно растворим в диметилсульфоксиде.
Подлинность	ИК-спектроскопия ГФ РФ ОФС.1.2.11.0002.15	ИК-спектр, полученный в таблетках с калия бромидом, должен иметь полосы поглощения при волновых числах 2770, 2820, 1682 и 1730 см <sup>-1</sup>
Примеси свободных полимеров	Определение проводится методом ДСК-МТ	Отсутствие примесей исходных полимеров определяется методом ДСК-МТ по наличию единственной температуры стеклования, находящейся в диапазоне от 50 до 100 °С
Однородность массы	ГФ РФ ОФС.1.4.2.0009.15	500 мг ± 7,5 %
pH суспензии	ГФ РФ ОФС.1.2.1.0004.15 Потенциометрический	5,0-7,0 (1 % водный раствор)
Седиментационная устойчивость	ГФ РФ ОФС.1.4.1.0014.15	Не менее 2 минут после приготовления суспензии
Размер частиц	Метод динамического рассеяния света	При анализе 0,01 % суспензии методом динамического рассеяния света средний размер частиц не должен превышать 600 нм
Потеря в массе при высушивании	ГФ РФ ОФС.1.2.1.0010.15	Около 1 г (т.н.) сушат при 100 – 105 °С до постоянной массы, потеря в массе при высушивании не должна превышать 1 %
Количественное определение	УФ-спектрофотометрия	Содержание индометацина (при 270 нм в 0,1 М растворе гидроксида натрия) не менее 71,25 мг и не более 78,75 мг
Микробиологическая чистота	ГФ РФ ОФС.1.2.4.0002.18	Должен выдерживать испытания на микробиологическую чистоту в соответствии с требованиями ГФ XIV изд.
Форма выпуска	Порошок: по 500 мг препарата во флаконах темного стекла с навинчивающейся крышкой, с контролем вскрытия. По 10 флаконов с порошком внутрь по 5 мл, уложенных в один пластиковый поддон, вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.	
Хранение	В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С	
Срок годности	2 года.	

## ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Экспериментально подобраны оптимальные условия получения микрокапсул с индометацином на основе ИПЭК, образованного Eudragit® E100, Eudragit® L30D-55 и альгинатом натрия, методом ультразвукового распыления: частота ультразвуковых колебаний 20 кГц, концентрация раствора E100 – 0,5 %, концентрация раствора L30D-55 – 0,1 %, лиофильная сушка при температуре -52 °С и давлении 5 Па.

2. Методом оптической микроскопии установлено, что полученные микрокапсулы представляют собой сферические частицы размером  $140 \pm 19$  мкм, методами ИК-спектроскопии и дифференциальной сканирующей калориметрии с моделируемой температурой установлено, что в состав полученных микрокапсул входят АЛГ-Na, E100, L30D-55 и индометацин в виде кристаллической  $\gamma$ -формы. Методом УФ-спектрофотометрии определены количественное содержание и эффективность инкапсуляции индометацина:  $2,75 \pm 0,11$  % и  $74 \pm 1$  %, соответственно.

3. Исследован профиль высвобождения индометацина из микрокапсул *in vitro* в средах с  $pH = 1,2$  и  $pH = 6,8$ . Высвобождение индометацина в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в течение 2 ч составило 10 %, с последующим полным высвобождением в фосфатном буферном растворе с  $pH = 6,8$  через 30 минут эксперимента.

4. Методами гравиметрии, УФ-спектрофотометрии, вискозиметрии исследованы условия получения полимер-лекарственных комплексов и интерполиэлектrolит-лекарственных комплексов. При оптимальных условиях синтезированы: ПЛК RL/ИНД – состав реакционной среды 15:1; ПЛК ЕРО/ИНД – состав реакционной среды 3:1; ИПЭК ЕРО/S100/ИНД – состав реакционной среды 4,5:1:1. Методами динамического и электрофоретического рассеяния света установлено, что ПЛК - RL/ИНД является микроразмерной системой (размер частиц  $7,94 \pm 0,96$  мкм), ПЛК ЕРО/ИНД и ИПЭК ЕРО/S100/ИНД являются наноразмерными системами (размер частиц  $720 \pm 198$  нм и  $505 \pm 62$  нм), при этом дзета-потенциал всех исследуемых комплексов имеет положительное значение. Методом ИК-спектроскопии установлено наличие в составе полученных полимер-лекарственных и интерполиэлектrolит-лекарственных комплексов всех исходных компонентов реакционной смеси. Методом дифференциальной сканирующей калориметрии с моделируемой температурой установлено, что полученные полимер-лекарственные и интерполиэлектrolит-лекарственные комплексы являются индивидуальными соединениями и не содержат примесей сополимеров и индометацина. Методами ИК-, БИК-, КР-спектроскопии, ДСК-МТ и порошковой рентгеновской дифракции установлено, что индометацин, входящий в состав ПЛК ЕРО/ИНД и ИПЭК ЕРО/S100/ИНД, находится в аморфной форме.

5. Исследован профиль высвобождения индометацина *in vitro* из ПЛК и ИПЭК в средах, имитирующих pH отделов ЖКТ. Высвобождение индометацина из порошка на основе

ПЛК RL/ИНД 15:1 составило 10 % в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты, после двух часов в среде с рН = 5,8 - 75 %, с последующим полным высвобождением через 7 часов эксперимента при повышении рН фосфатного буферного раствора до 7,4. ПЛК ЕРО/ИНД 3:1 и ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД 4,5:1:1 в виде порошков обеспечивают пролонгированное высвобождение индометацина в условиях, имитирующих рН отделов ЖКТ, которое достигает 50 % и 35 % (после 7 часов) соответственно.

6. Установлено, что порошок ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД 4,5:1:1 обладает «удовлетворительной» сыпучестью и «хорошей» сжимаемостью.

7. Методом прямого прессования получены таблетки ПЛК ЕРО/ИНД 3:1 и ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД 4,5:1:1. Высвобождение индометацина из полученных таблеток достигает 58% и 20 % после 10 часов эксперимента в условиях, имитирующих рН отделов ЖКТ, из ПЛК и ИПЭЛК, соответственно. Таким образом, таблетки на основе ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД 4,5:1:1 демонстрируют более выраженное пролонгированное высвобождение индометацина по сравнению с препаратами – «Индометацин» (ООО «Озон», Россия) и «Метиндол<sup>®</sup> ретард» («MEDA PHARMA», Германия).

8. В условиях *in vivo* при пероральном введении кроликам определены основные фармакокинетические параметры ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД 4,5:1:1 в форме порошков и таблеток в сравнении с ПЛК ЕРО/ИНД 3:1 и субстанцией индометацина. Доказано, что ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД 4,5:1:1 является практически нетоксичным (ЛД-50 не определяется при введении в желудок в максимальной дозе 3000 мг/кг) и не оказывает влияния на центральную нервную систему животных (мышцы) при 14 дневном введении.

#### ***Практические рекомендации***

«Порошок с индометацином для приготовления суспензии пролонгированного действия для приема внутрь» может производиться на предприятиях фармацевтической промышленности.

#### ***Перспективы дальнейшей разработки темы***

Интерполиэлектролит-лекарственный комплекс с индометацином может быть использован при разработке технологии получения различных пролонгированных лекарственных форм индометацина: таблетки, суспензии, микрокапсулы.

#### **СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Буховец, А.В. Разработка нового носителя на основе интерполиэлектролитного комплекса Eudragit<sup>®</sup> ЕРО/S100 для контролируемой доставки лекарственных веществ в толстый кишечник / А.В. Буховец, А.Ю. Ситенков, В.Р. Гарипова, Р.И. Мустафин // Здоровье и образование в XXI веке: Научные и прикладные аспекты концепции здоровья и здорового образа жизни: Сб. научн. трудов XI Междн. конгр. – М.: РУДН, 2010. – С. 593 – 594.

2. Буховец, А.В. Физико-химическая и биофармацевтическая оценка поликомплексного носителя на основе химически комплементарных сополимеров Eudragit EPO и Eudragit S100 для направленной доставки лекарственных веществ в толстый кишечник / А.В. Буховец, **А.Ю. Ситенков**, В.Р. Гарипова, Р.И. Мустафин // Актуальные вопросы повышения качества последипломной подготовки фармацевтических кадров: Материалы Респ. научн.-практ. конф. – Казань, 2011. – Вып. 3., С.23 – 26.
3. Мустафин, Р.И. Синтез и характеристика нового носителя на основе интерполиэлектролитного комплекса Eudragit® EPO/S100 для контролируемой доставки в область толстого кишечника / Р.И. Мустафин, А.В. Буховец, **А.Ю. Ситенков**, В.Р. Гарипова, В.А. Кеменова, П. Ромбаут, Г. Ван ден Моотер // **Химико-фармацевтический журнал**. – 2011. – Т. 45, №9. - С.45 – 51.
4. **Ситенков, А.Ю.** Сравнительное физико-химическое исследование бинарных смесей на основе Eudragit® EPO и S100 / **А.Ю. Ситенков**, А.В. Буховец, Р.И. Мустафин // Здоровье человека в XXI веке: Материалы III Рос. научн.-практ. конф. – Казань, 2011. – С. 299 – 301.
5. Moustafine, R.I. Eudragit® EPO/S100 interpolyelectrolyte complex as a matrix carrier for colon-specific delivery / R.I. Moustafine, A.V. Bukhovets, **A.Y. Sitenkov**, V.R. Garipova // Transact. 38<sup>th</sup> Annual Meeting & Exposition of the CRS. – Maryland, U.S.A., 2011. – Abstr. 690.
6. **Sitenkov, A.Y.** Physicochemical and pharmaceutical evaluation of interpolyelectrolyte complexes based on Eudragit® E PO and S 100 in aqueous salt medium / A. Y. Sitenkov, A.V. Bukhovets, R.I. Moustafine //10<sup>th</sup> International Symposium on Pharmaceutical Sciences. – Ankara, Turkey, 2012. – P.229.
7. Мустафин, Р.И. Сравнительная оценка новых носителей для контролируемой доставки лекарственных веществ на основе Eudragit® EPO/L100 интерполиэлектролитных комплексов / Р.И. Мустафин, А.В. Буховец, В.Р. Гарипова, **А.Ю. Ситенков**, А.Р. Шамсутдинова, В.А. Кеменова, П. Ромбаут, Г. Ван ден Моотер // **Химико-фармацевтический журнал**. – 2012. Т. 46, №8. – С.42 – 46.
8. **Патент РФ №2467766** Пероральная система доставки лекарственных веществ в область кишечника/ Мустафин Р.И., Семина И.И., Буховец А.В., Гарипова В.Р., **Ситенков А.Ю.**, Кабанова Т.В.// Заяв.2011118851// Оpubл.27.11.2012, Бюллетень №33 – с.12.
9. Moustafine, R.I. Eudragit E PO as a complementary material for designing oral drug delivery systems with controlled release properties: Comparative evaluation of new interpolyelectrolyte complexes with countercharged Eudragit L100 copolymers / R.I. Moustafine, A.V. Bukhovets, **A. Y. Sitenkov**, V.A., Kemenova, P. Rombaut, G. Van den Mooter// **Molecular Pharmaceutics**. – 2013. – Vol.10. – P. 2630 – 2641.
10. Ситенков, А.Ю. Физико-химическое и фармацевтическое исследование сополимер-лекарственных комплексов на основе EudragitEPO/S100 / А.Ю. Ситенков // Материалы 88-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых – Казань, 2014. – С.406 – 407.

11. Мустафин, Р.И. Сравнительная фармакокинетическая оценка поликомплексных систем доставки диклофенака натрия на основе сополимеров Eudragit® / Р.И. Мустафин, И.И. Семина, А.В. Буховец, **А.Ю. Ситенков**, В.Р. Гарипова, А.Р. Салахова, В.А. Кеменова // **Химико-фармацевтический журнал**. – 2014. – Т.48 - №1. – С. 3 – 8.
12. Семина, И.И. Изучение безвредности применения микро – и наноразмерных частиц с использованием (мет)акриловых сополимеров как систем направленной пероральной доставки лекарственных веществ в определенные отделы желудочно-кишечного тракта / И.И. Семина, Т.А. Кабанова, А.З. Байчурина, **А.Ю. Ситенков**, А.А. Протасова, Ш.Ф. Насибуллин, Р.И. Мустафин. // **Современные проблемы науки и образования**. – 2015. – № 6. (<http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23792>).
13. **Ситенков, А.Ю.** Получение микрокапсул на основе интерполимерных комплексов методом ультразвукового распыления / **А.Ю. Ситенков** // Материалы 89-й Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых. - Казань, 2015. - С. 445-446.
14. Moustafine, R. I. Indomethacin-interpolyelectrolyte complexes with Eudragit® EPO/S100 as a new oral microparticulate drug delivery system / R. I. Moustafine, A. V. Bukhovets, **A.Y. Sitenkov**, Sh. F. Nasibullin, G. Van den Mooter // Proc. Annual World Meeting on AAPS, Orlando, U.S.A., 2015. – AAPS Journal. – Abstr. W4147
15. Dalmoro A. Enteric shell-core microparticles production by coupling ultrasonic atomization and polyelectrolytes complexation / R.I. Moustafine, A. Dalmoro, A.Y. Sitenkov, G. Lamberti, A.A. Barba // 42<sup>nd</sup> Annual Meeting & Exposition of the CRS. – Edinburgh, Scotland. – 2015.
16. Мустафин, Р.И. Тест «Растворение» в разработке и регистрации лекарственных средств. Глава 13. Тест «Растворение» для особых лекарственных форм / Р.И. Мустафин, А.В. Буховец, В.Р. Гарипова, **А.Ю. Ситенков**, – С.169-184 // Тест «Растворение» в разработке и регистрации лекарственных средств. Научн.-практ. руководство для фарм. отрасли. / Под ред. Шохина И.Е. – М. Изд-во Перо, 2015. – 320 с. Глава в монографии.
17. Dalmoro, A. Ultrasonic atomization and polyelectrolyte complexation to produce gastroresistant shell-core microparticles / A. Dalmoro, **A.Y. Sitenkov**, G. Lamberti, A. A. Barba, R.I. Moustafine // **Journal of Applied Polymer Science**. – 2016. – Vol. 133(6). – P. 42976.
18. Dalmoro A. Hydrophilic drug encapsulation in shell-core microcarriers by two stage polyelectrolyte complexation method / A. Dalmoro, **A.Y. Sitenkov**, S. Cascone, G. Lamberti, A.A. Barba, R.I. Moustafine // **International Journal of Pharmaceutics**. – 2017. – Vol. 518(1–2). – P. 50–58.
19. Moustafine, R.I. Indomethacin-containing interpolyelectrolyte complexes based on Eudragit® EPO/S100 copolymers as a novel drug delivery system / R.I. Moustafine, **A.Y. Sitenkov**, A.V. Bukhovets, Sh.F. Nasibullin, B. Appeltans, T.V. Kabanova, V.V. Khutoryanskiy, G. Van den Mooter // **International Journal of Pharmaceutics**. – 2017. – Vol. 524. – P. 121 – 133.