

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

*На правах рукописи*

Тимергалиева Венера Расимовна

**Создание поликомплексных матричных систем с использованием карбополов и противоположно заряженных полиэлектролитов и изучение их фармакологических свойств как носителей лекарственных веществ**

14.04.01 – Технология получения лекарств

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:  
кандидат фармацевтических наук,  
доцент Мустафин Р.И.,

Научный консультант:  
доктор медицинских наук,  
профессор Сёмина И.И.

Казань – 2016

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Модифицированные лекарственные форм.....	14
1.2. Полиэлектролитные комплексы, их свойства и особенности.....	16
1.3. Использование интерполиэлектролитных комплексов как систем доставки в матричных таблетках.....	18
1.4. Применение полимеров Eudragit® в фармацевтической технологии.....	19
1.5. Применение хитозана и интерполиэлектролитных комплексов на его основе.....	22
1.6. Применение полимеров Carbopol® в фармации.....	24
1.7. Мукоадгезивные лекарственные формы и использование полимеров и их комплексов при получении мукоадгезивных форм.....	27
1.8. Применение полимеров фармацевтического назначения и поликомплексов при получении быстрорастворимых лекарственных форм.....	32
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1. Объекты исследования.....	36
2.1.1. Carbopol® 71G NF, 2020 NF, 10 Ultrez NF, Noveon AA-1.....	36
2.1.2. Eudragit® EPO.....	40
2.1.3. Хитозан.....	42
2.1.4. Диклофенак натрия.....	44
2.1.5. Теофиллин.....	46

2.1.6. Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 100 мг «Вольтарен ретард».....	47
2.1.7. Муцин.....	47
2.2. Методы исследования.....	48
2.2.1. Определение оптимального соотношения и характеристического состава реагирующих компонентов методом гравиметрии и элементного органического анализа .....	48
2.2.2. Определение структурных особенностей полученных поликомплексов методом ИК–спектроскопии .....	50
2.2.3. Определение структурных особенностей полученных поликомплексов методом дифференциальной сканирующей калориметрии с моделируемой температурой.....	50
2.2.4. Определение основных технологических характеристик порошков полученных поликомплексов .....	51
2.2.5. Получение таблетированных лекарственных форм на основе интерполиэлектrolитных комплексов.....	53
2.2.6. Исследование диффузионно-транспортных свойств поликомплексных матриц .....	53
2.2.7. Исследование мукоадгезивных свойств образцов интерполиэлектrolитных комплексов.....	55
2.2.8. Измерение размера и поверхностного заряда частиц интерполиэлектrolитных комплексов.....	56
2.2.9. Технология получения быстродиспергируемых таблеток и определение времени их дезинтеграции.....	56
Фармакологические исследования.....	57

2.2.10. Исследование токсичности.....	57
2.2.11. Определение концентрации диклофенака натрия в плазме крови кроликов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.....	59
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	61
3.1. Обоснование выбора полимеров и метода получения ИПЭК.....	61
3.2. Определение состава поликомплексов методом гравиметрии .....	65
3.3. Определение характеристического состава интерполиэлектrolитных комплексов методом элементного органического анализа.....	66
3.4. Исследование структурных особенностей полученных образцов ИПЭК методами ИК–спектроскопии и дифференциальной сканирующей калориметрии с моделируемой температурой (ДСК-МТ).....	67
3.5. Исследование основных технологических характеристик образцов ИПЭК в сравнении с индивидуальными (со)полимерами .....	69
3.6. Исследование кинетики набухания образцов поликомплексных матриц с мониторингом происходящих внутриматричных процессов.....	73
3.7. Исследование кинетики высвобождения модельных лекарственных веществ из поликомплексных матриц .....	77
3.8. Разработка технологии получения поликомплексных матричных таблеток диклофенака натрия пролонгированного действия с доставкой в толстый отдел кишечника.....	80
3.9. Исследование мукоадгезивных свойств образцов ИПЭК .....	82
3.10. Исследование размера и поверхностного заряда частиц ИПЭК.....	92
3.11. Разработка технологии получения быстродиспергируемых таблеток на основе поликомплексных носителей.....	96

3.12. Исследование токсичности синтезированных образцов ИПЭК.....	103
3.13. Исследование фармакокинетических параметров поликомплексных матричных таблеток на основе диклофенака натрия при пероральном введении кроликам.....	104
ВЫВОДЫ.....	117
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	121
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ.....	122
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	123
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	123
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	126
Приложение 1.....	144
Приложение 2.....	190
Приложение 3.....	202

## ВВЕДЕНИЕ

**АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ** На сегодняшний день является актуальным повышение терапевтической эффективности лекарственных средств, что, главным образом, может быть достигнуто применением лекарственных форм (ЛФ) с модифицированным высвобождением [1, 7]. Использование ЛФ пролонгированного действия, являющихся одним из подтипов такого рода систем, позволяет не только снизить частоту приема ЛФ, но и нивелировать колебания концентрации лекарственного вещества (ЛВ) в крови, а также уменьшить частоту проявления побочных эффектов и нагрузку на организм пациента [2].

Одним из способов модифицирования высвобождения ЛВ является использование при получении ЛФ вспомогательных веществ полимерной структуры [2,6]. В фармацевтической промышленности на сегодняшний день используется большое количество полимерных вспомогательных веществ синтетического и природного происхождения. Как правило, при создании пероральной ЛФ с модифицированным высвобождением требуется сочетание большого количества вспомогательных веществ (как правило, от 8 до 10 и более) в их составе, что является небезопасным для организма человека, затратным для производителей лекарств и далеко не всегда обеспечивает необходимые параметры высвобождения ЛВ [7, 53]. Для оптимизации состава ЛФ и обеспечения более высокой доступности ЛВ, перспективным является создание новых носителей, полученных с использованием всего двух противоположно заряженных (со)полимеров фармацевтического назначения – интерполиэлектролитных комплексов (ИПЭК), применение которых способствует замещению множества компонентов, традиционно используемых в составе ЛФ с модифицированным высвобождением [32, 35, 37]. Подобная комбинация, приводящая к получению поликомплексной системы доставки ЛВ, позволяет кардинально изменить свойства индивидуальных полимерных вспомогательных веществ в требуемом направлении. В итоге становится возможным конструирование различного рода систем - как замедляющих высвобождение ЛВ

на всем протяжении ЖКТ (продолгованный эффект) и обеспечивающих доставку ЛВ в зону его оптимального всасывания в ЖКТ [32], так и способствующих его ускоренному выходу (немедленное высвобождение) из быстрорастворимых ЛФ [69].

### **СТЕПЕНЬ РАЗРАБОТАННОСТИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Получение полимер-полимерных комплексов на основе широко используемых на протяжении десятилетий в фармации сополимеров, позволяет создавать системы доставки без риска увеличения токсичности. Одним из ярких представителей, используемых (со)полимеров являются (мет)акриловые сополимеры, выпускаемые немецким концерном «Evonik Rohm GmbH», используемые в технологии таблеток, гранул, микро- и нано-размерных частиц для покрытия оболочками (Мустафин, Р.И., 2011). В последнее время особый интерес представляют ИПЭК, образующиеся в результате электростатического взаимодействия противоположно заряженных (со)полимеров, в том числе и с участием сшитых полимеров (Boddohi, S., 2009).

**ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ НАСТОЯЩЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ** Разработка и создание поликомплексных матричных носителей на основе редкосшитых полимеров фармацевтического назначения марок Carbopol® как систем доставки лекарств, исследование их фармацевтических и фармакологических свойств.

Для достижения данной были решены следующие задачи:

1. Получить и исследовать технологические свойства оптимальных образцов поликомплексных носителей с использованием сополимеров Carbopol® (71g, 2020 NF, 10 Ultrez), Noveon® AA-1, Eudragit® EPO, хитозан для пероральной доставки лекарств.

2. Исследовать диффузионно-транспортные свойства, полученных поликомплексных носителей (Carbopol®2020/Eudragit® EPO, Carbopol®71g/Eudragit® EPO, Carbopol®10/Eudragit® EPO Carbopol®71g/хитозан, Noveon® AA-1/Eudragit® EPO) и оценить высвобождение из них ЛВ в

имитирующих ЖКТ средах с математическим моделированием профилей высвобождения;

3. Разработать технологию получения матричных таблеток поликомплексных носителей с диклофенаком натрия (ДН) для модифицированного высвобождения в толстом отделе кишечника;

4. Оценить токсичность применения синтезированных поликомплексных носителей на лабораторных животных (мыши, крысы);

5. Изучить фармакокинетические параметры разработанных матричных таблеток на основе поликомплексных носителей с ДН при пероральном введении кроликам;

6. Исследовать мукоадгезивные свойства поликомплексных носителей Carbopol®2020 / Eudragit®ЕРО, Carbopol®71g / Eudragit®ЕРО, Carbopol®10 / Eudragit®ЕРО, Noveon®АА-1 / Eudragit® ЕРО, Carbopol®71g / хитозан.

7. Разработать технологию получения быстродиспергируемых ЛФ с трансмукозальной доставкой на основе синтезированных поликомплексных носителей.

**НАУЧНАЯ НОВИЗНА** Разработаны новые системы доставки ЛВ с использованием двух полиэлектролитов - (со)полимеров фармацевтического назначения, один из которых является полианионом (Carbopol®, Noveon®), а другие поликатионами (Eudragit® ЕРО, хитозан). Изучены физико-химические, технологические характеристики синтезированных образцов ИПЭК и диффузионно-транспортные свойства поликомплексных матриц, полученных на их основе. Доказано, что разработанные технологии получения матричных систем доставки ЛВ с использованием ИПЭК на основе используемых полимеров, позволяют сократить число вспомогательных веществ в таблетированной ЛФ, обеспечив при этом направленную доставку в заданные отделы ЖКТ, что позволяет существенно повысить биодоступность включенного ЛВ и, в конечном итоге, способствовать эффективности фармакотерапии. На основании проведенных исследований разработана технологическая схема по получению ЛФ с ДН для направленной доставки в область толстого отдела кишечника. Показана

безвредность применения полученных систем экспериментальным лабораторным животным (мыши, крысы). Изучены механизмы высвобождения и всасывания ЛВ из поликомплексной матричной системы (ПМС) в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, соответственно. Разработана технология и получены быстрорастворимые таблетки на основе поликомплексного матричного носителя (ПМН), исследованы их физико-химические, технологические и мукоадгезивные свойства.

Получен патент РФ на изобретение № 2445118 «Способ получения носителя биологически активных соединений на основе интерполиэлектролитного комплекса» (зарегистрирован в реестре изобретений РФ от 20 марта 2012 г., приоритет изобретения от 22 декабря 2009 г.).

Получен патент РФ на изобретение № 2467766 «Пероральная система доставки лекарственных веществ в область толстого кишечника» (зарегистрирован 27 ноября 2012 г., приоритет от 10 мая 2011 г.).

### **ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Разработан ПМН на основе двух полиэлектролитов - (со)полимеров фармацевтического назначения - Eudragit® EPO и Carbopol®. На основе синтезированных ПМН с участием Eudragit® EPO и Carbopol®, разработаны технологии получения матричных таблеток с ДН для доставки в область толстого кишечника, а также предложена технологическая схема получения быстрорастворимых таблеток, диспергируемых в полости рта.

### **ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ**

Результаты исследования внедрены на АО "Татхимфармпрепараты" (наработана экспериментальная партия «Поликомплексного матричного носителя» для доклинического изучения (акт внедрения №10, от 20.09.2016), наработана экспериментальная партия «Таблеток диклофенака натрия с поликомплексным матричным носителем» для доклинического изучения (акт внедрения №11, от 20.09.2016).

### **ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ:**

- Результаты физико-химических методов исследования впервые полученных образцов ИПЭК: Carbopol® 71g/ Eudragit® EPO, Carbopol® 2020 NF/ Eudragit®

EPO, Carbopol® 10 Ultrez/ Eudragit® EPO, Noveon® AA-1/ Eudragit® EPO, Carbopol® 71g/ хитозан как индивидуальных соединений;

- Технологическая схема получения ПМН на основе (со)полимеров Carbopol® для пероральной направленной доставки ДН в область толстого кишечника;
- Результаты оценки технологических характеристик (сыпучесть, угол естественного откоса, насыпная плотность, ситовой анализ) пероральных ПМН;
- Результаты исследования токсичности образцов ПМН на основе Eudragit® EPO и Carbopol® как вспомогательных веществ для разработки пероральных ЛФ;
- Технологическая схема получения быстродиспергируемых таблеток на основе ПМН.
- Результаты исследования мукоадгезивных свойств ПМН на основе Eudragit® EPO и Carbopol®.

**МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ** Методология исследования заключалась в использовании комплексного многоэтапного физико-химического, биофармацевтического и фармакологического подходов при разработке и создании ПМН. С целью определения оптимального соотношения реагирующих (со)полимеров была проведена гравиметрия – измерение массы образцов поликомплексов после удаления надосадочной жидкости и сушки. Для доказательства образования ПМН как нового индивидуального химического соединения и мониторинга внутриматричных изменений при исследовании диффузионно-транспортных характеристик была использована ИК-спектроскопия, а также дифференциальная сканирующая калориметрия с модулируемой температурой (ДСК-МТ). С целью выявления характеристического состава (по молям) образцов ИПЭК был проведен элементный органический анализ по определению содержания С, N, O и H. Анализ диффузионно-транспортных свойств, полученных поликомплексных систем, проводили по изучению кинетики набухания образцов матриц ПМН (по измерению прироста в массе). Высвобождение ЛВ из ПМС проводилось на тестере по изучению растворения ЛВ из пероральных ЛФ (методами 1 или 2) по Фармакопее РФ XIII издания. Количественное определение ЛВ в экспериментах по высвобождению

проводили методом УФ/Вид-спектрофотометрии. Основные технологические характеристики порошков ПМН в сравнении с индивидуальными (со)полимерами (Eudragit® EPO, Carbopol®) оценивали по показателям насыпной плотности, сыпучести, угла естественного откоса и ситового анализа по общепринятым методикам Фармакопеи РФ XIII издания. Исследование кинетики высвобождения ДН в экспериментах *in vivo* и его количественного определения в плазме крови кроликов проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ - детектированием (ВЭЖХ). Оценку биоадгезивных свойств образцов ПМН проводили методом анализа текстуры.

**СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ** Достоверность полученных результатов определяется комплексностью выполненных исследований, тщательностью проведенного эксперимента. Все полученные результаты статистически обработаны, использована компьютерная программа Excel.

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 литературном и фактическом материале, полученным с использованием современных методов исследования.

**АПРОБАЦИЯ ДИССЕРТАЦИИ** Основные результаты работы были доложены на 16-ой и 17-ой Всероссийских научно-практических конференциях молодых ученых в медицине (Казань, 2011, 2012), на 87-ой Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых (Казань, 2013), на Всероссийских научно-практических конференциях «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, 2011, 2012, 2013, 2014), на международных конференциях: 10-ом Симпозиуме по фармацевтическим наукам (10<sup>th</sup> Int. Sym. On Pharm. Sci., Ankara, Turkey, 26-29 June, 2012); 9-ой Всемирной конференции по фармации, биофармации и фармацевтической технологии (9<sup>th</sup> World Meeting (APV/APGI) on Pharm. Biopharm. & Pharm. Technol. Lisbon, 2014); на 3-ей конференции и школе-семинаре по тесту Растворения (3<sup>rd</sup> Galenus Workshop: Predictive Dissolution

Testing – News and Views, Greifswald, Germany, 02-04 July, 2014); на ежегодных симпозиумах Американской Ассоциации ученых в области фармации (AAPS Annual Meeting, San Diego, U.S.A., 02-06, November, 2014, AAPS Annual Meeting, October 25 – 29, 2015, Orlando, Fla. U.S.A., AAPS Annual Meeting, Denver, U.S.A., 13-17, November, 2016), на 9-ой ежегодной конференции итальянского отделения Американской Ассоциации ученых в области фармации (9<sup>th</sup>A.It.U.N. Annual Meeting, From food to pharma: the polyhedral nature of polymers, Milan, May 25-27, 2015).

Апробация диссертации состоялась 15 ноября 2016 г. на заседании научной проблемной комиссии по химико-фармацевтическим наукам ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА** Личное участие соискателя ученой степени заключается в выборе темы и разработке методологии исследования, планировании и проведении экспериментов, обсуждении результатов, оформлении публикаций, внедрении результатов исследования в фармацевтическую практику, написании диссертации и автореферата.

**ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ** Результаты исследования внедрены на АО "Татхимфармпрепараты" (наработана экспериментальная партия «Поликомплексного матричного носителя» для доклинического изучения (акт внедрения №10, от 20.09.2016), наработана экспериментальная партия «Таблеток диклофенака натрия с поликомплексным матричным носителем» для доклинического изучения (акт внедрения №11, от 20.09.2016)).

**СООТВЕТСТВИЕ ДИССЕРТАЦИИ ПАСПОРТУ СПЕЦИАЛЬНОСТИ** Диссертационная работа соответствует пункту 6 «Исследование биофармацевтических аспектов в технологии получения лекарственных средств их дизайн и изучение факторов, влияющих на биодоступность» паспорта специальности 14.04.01. «Технология получения лекарств».

## **СВЯЗЬ ИССЛЕДОВАНИЙ С ПЛАНАМИ НАУЧНЫХ РАБОТ**

Диссертационная работа выполнена в рамках комплексной темы кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ «Методологические подходы к получению, исследованию и применению интерполимерных комплексов в качестве носителей лекарственных средств» (№ гос. регистрации 0120.0 805878). Работа выполнена при финансовой поддержке Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (по программе У.М.Н.И.К.) (2012-2013 гг.), а также Российского научного фонда (грант РНФ 14-15-01059 на 2014-2016 гг. (руководитель - доц. Р.И. Мустафин)).

**ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ** Диссертационная работа изложена на 210 страницах компьютерного текста (и состоит из введения, обзора литературы (глава 1), главы 2, посвященной объектам и методам исследования, главы 3 – собственных исследований, заключения, списка литературы, приложений. Библиографический указатель включает в себя 142 источника (из них отечественных - 55, иностранных - 87). Приведено 22 таблицы, 102 рисунка.

**ПУБЛИКАЦИИ** Основное содержание, результаты исследования и выводы отражены в 31 работе, из них 7 - в изданиях Перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (рекомендованных ВАК), 5 - в зарубежных журналах.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Модифицированные лекарственные формы

На сегодняшний день существует множество модифицированных ЛФ. К ним относятся формы с пролонгированным, отсроченным и пульсирующим высвобождением, основной целью которых является изменить фармакокинетический профиль лекарства, доставить его в зону оптимального всасывания в ЖКТ. Применение вспомогательных веществ является неотъемлемой частью при получении готовых лекарственных средств, причем их использование позволяет не только придать лекарственному средству удобную для применения форму, но и повлиять на биологическую доступность лекарственных веществ [66, 99, 108].

В последние десятилетия в роли вспомогательных веществ часто выступают ВМС синтетического и природного происхождения, которые способны в значительной мере повлиять на скорость высвобождения ЛВ [77].

Кроме того, интересным являются системы с направленной доставкой с использованием полимерных веществ. Применение таких систем позволяет кумулировать ЛВ в заданном участке, тем самым достигнуть наилучшего терапевтического эффекта [57].

Некоторые ЛВ способны быстро выводиться, либо разрушаться в организме, что является причиной многократного введения ЛФ, что причиняет множество неудобств для пациентов. Решением данной проблемы является использование пролонгаторов - вспомогательных веществ, увеличивающих время нахождения ЛВ в организме, способствующих оптимальной терапевтической концентрации ЛВ в плазме крови [36, 38].

ЛФ с пролонгированным высвобождением позволяют увеличить время пребывания лекарства в организме, снизить побочные эффекты, увеличить безопасность и удобство применения для пациента, снизив частоту приема ЛП [79].

Одним из интересных направлений является применение нового класса носителей – интерполимерных комплексов (ИПК), представляющих собой продукты взаимодействия химически комплементарных макромолекул: доноров и акцепторов протонов и противоположно заряженных полиионов. Применение синтетических полимеров в качестве комплементарных пар позволит снизить токсичность индивидуальных полимеров. Благодаря структурным особенностям поликомплексов, ИПЭК характеризуются выраженной рН и ионной чувствительностью, что позволяет им доставлять ЛВ к различным зонам всасывания в ЖКТ [36]. Получение полимер-полимерных комплексов на основе широко используемых на протяжении десятилетий в фармации сополимеров, позволяет создавать системы доставки без риска увеличения токсичности. Одним из ярких представителей, используемых (со)полимеров являются (мет)акриловые сополимеры, выпускаемые немецким концерном «Evonik Rohm GmbH», используемые в технологии таблеток, гранул, микро- и нано-размерных частиц для покрытия оболочками [36].

В последнее время особый интерес представляют интерполиэлектролитные комплексы (ИПЭК), образующиеся в результате электростатического взаимодействия противоположно заряженных природных биополимеров. Созданы различные ЛФ ИПЭК на основе хитозана: наночастицы, микрочастицы, таблетки, гели, мембраны и проч. [58].

Похожие системы доставки изготовлены также на основе альгинатов [136], а также хитозан – альгинатных поликомплексов [67]. За счет карбоксильных кислотных групп макромолекулы альгинатов приобретают отрицательный заряд и способны взаимодействовать с различными положительно заряженными катионами, образуя гели [67]. Скорость высвобождения ЛВ из подобных систем может быть изменена путем взаимодействия препарата с полимером, а также путем химической иммобилизации препарата в полимерной цепи с помощью реакционноспособных групп карбоновой кислоты [136].

С точки зрения технологии пероральные модифицированные формы бывают двух типов - однокомпонентные, например, матричные таблетки и

осмотические насосы, и многокомпонентные, включающие в себя многочисленные образования (микросферы, микрокапсулы и т.п.) [38].

Для ЛФ с продленным высвобождением [38] часто используются гидрофильные гель образующие матричные таблетки. Поскольку, основной уровень высвобождаемого ЛВ регулируется вязкостью и толщиной гель образующего слоя, выбор необходимого гидрофильного полимера является чрезвычайно важным [124].

Другим способом продления действия лекарства является нанесение на поверхность таблетки кишечнорастворимой оболочки, которая позволит избежать высвобождения ЛВ в желудке, и обеспечит направленную доставку в кишечнике [1].

Многокомпонентные системы, включающие в себя микросферы, микрокапсулы содержат в себе ЛВ, тем самым защищая его от повреждений со стороны факторов окружающей среды, пищеварительных сред, ферментов ЖКТ [77].

При создании ЛФ с контролируемым высвобождением все чаще вызывают интерес комбинации полимеров, способных к ионизации, с различной набухающей способностью, гидрогелевой структурой и способностью к эрозии, и все реже используются индивидуальные полимеры [123].

Таким образом, роль модифицированных ЛФ постоянно возрастает, основной целью этих форм является повышение биодоступности, снижение числа побочных эффектов, направленная доставка лекарств в зону оптимального всасывания в ЖКТ [36, 38].

## **1.2. Полиэлектролитные комплексы, их свойства и особенности**

ИПЭК являются привлекательными для исследователей в области фармации благодаря уникальным характеристикам, которые достигаются из-за специфических взаимодействий между составляющими полимерами, таких как

водородные связи, электростатические взаимодействия, Ван-дер-Ваальсовы силы, или гидрофобные взаимодействия [23-26].

Комплексообразование между исследуемыми образцами полимеров Carborol® и ХТЗ происходит из-за электростатического взаимодействия между карбоксильными группами ПАК как полианионного полимера и протонированными аминогруппами ХТЗ как катионного полимера [30]. Это может решить проблему рН-зависимости Carborol®, потому что карбоксильные группы, которые являются главной причиной, влияющей на рН-зависимость высвобождения ЛВ, образуют комплекс с ХТЗ [47].

ИПЭК обладают способностью сохранять большие количества противоположно заряженных субстанций в маленьком объеме и высвобождать их при набухании. Поэтому такие системы обладают высоким потенциалом для создания систем доставки ЛВ, особенно для пептидных веществ и протеинов [28]. Когда противоположно заряженные вещества взаимодействуют с набухшим полиэлектролитным гелем, происходит исчезновение набухающей способности. Такое поведение можно объяснить взаимодействием с катионными ПАВ, молекулами ЛВ, полимерами, протеинами, связывающих анионные микрогелевые сети. Уровень и степень контракции зависит от прочности взаимодействия, которое можно подобрать при изменении концентрации солей, значений рН раствора, концентрации добавленного вещества или субстанции [22]. Так катионные ЛВ связывают карбоксильные группы, локализованные на поверхности комплексов, и предотвращают дополнительное поглощение ЛВ внутрь ядра и в результате снижают контракцию гидрогеля. Хотя формирование такого поверхностного слоя в первую очередь зависит от размера частиц включаемого компонента, размера сетки гидрогеля, плотности заряда взаимодействующих компонентов, но есть и другие факторы, такие как, значения рН, ионная сила, которые могут сыграть важную роль в этом процессе [28].

Было обнаружено, что протеины взаимодействуют с противоположно заряженными макроскопическими сетями гидрогелей, тонкий слой взаимодействия двух фаз происходит на поверхности сетки микрогеля, который

продвигается внутрь за счет набухания ядра так длительно насколько это возможно [24, 28].

### **1.3. Использование интерполиэлектролитных комплексов как систем доставки в матричных таблетках**

Существуют различные виды таблеток с модифицированным высвобождением [1-4, 7, 51], одним из которых являются матричные таблетки. На кинетику высвобождения ЛВ из матричных таблеток оказывают влияние различные факторы: доля ИПЭК, площадь поверхности в таблетке, технология получения, пористость матрицы (наличие или отсутствие порообразователей, давления прессования, дисперсность матрицы), физико-химические свойства лекарственного вещества (растворимость, дисперсность, способность к комплексообразованию с компонентами матрицы) [10, 11, 18]. Наиболее важными из которых являются доля ИПЭК в таблетке и характер взаимодействия матрицы с ЛВ [42, 53, 54]. Таким образом, контролируя эти параметры можно влиять на кинетику высвобождения ЛВ.

Гидрофильные матричные таблетки являются наиболее широко распространенной ЛФ с контролируемым высвобождением, в связи с простотой изготовления, низкой стоимостью по сравнению с другими способами пролонгирования [33-35]. Высвобождение ЛВ из гидрофильных матричных систем происходит благодаря нескольким процессам: водопоглощению при контакте матрицы с окружающей средой – буферным раствором в условиях *in vitro*, либо с физиологическими жидкостями ЖКТ в условиях *in vivo*, а также образованию слоя геля, набухающего при поглощении дополнительных количеств буферной среды [91-92]. Растворенное ЛВ далее диффундирует через слой образовавшегося геля, а процесс гидратации и набухания продолжается по направлению вглубь к ядру матричной таблетки [100, 111, 124-125].

Наиболее важными параметрами, влияющими на высвобождение ЛВ, являются соотношения компонентов матрицы, размер и геометрическая форма

таблеток. Так, ученые Чаннер и Вирджи (1986) в результате исследований установили влияние размера и формы таблеток на время их прохождения через пищевод: продолговатые таблетки имеют значительно меньшее время прохождения по сравнению с обычными, а маленькие и средние по размеру таблетки гораздо быстрее продвигаются по сравнению с большими независимо от их формы [126].

Некоторые исследователи (Siepmann и др., 2000) изучили влияние геометрической формы матрицы на высвобождение ЛВ из ЛФ с замедленным высвобождением. Было исследовано влияние соотношения сторон радиус/высота и размера цилиндрических матриц на высвобождение ЛВ. Было установлено, что высвобождение из маленьких таблеток происходит быстрее, чем из больших цилиндрических, из-за более высоких значений относительной площади поверхности [126].

#### **1.4. Применение полимеров Eudragit® в фармацевтической технологии**

На протяжении многих десятилетий в фармацевтической технологии используются (мет)акриловые сополимеры Eudragit®, выпускаемые немецким концерном «Evonik Röhm GmbH». Они используются при создании различных лекарственных форм: таблеток [32-36], гранул, микро- и наночастиц, а также в качестве покрытий и на различных этапах технологического процесса (как связывающее вещество, для гранулирования, для получения матричных таблеток) [88, 89, 114, 116-129].

В зависимости от растворимости полимера Eudragit® делятся на желудочнорастворимые – поликатион Eudragit® EPO, кислотоустойчивые или кишечнорастворимые – полианионного типа Eudragit® L, S, FS [32-36]. Эти полимеры являются pH-чувствительными (pH-зависимыми). Другая группа полимеров - pH-независимая или время-зависимая. К ней относятся полимеры Eudragit®, нерастворимые в средах ЖКТ. Это поликатионные типы RL, RS,

используемые в ретардированных ЛФ. К этой же группе относятся «нейтральные» типы Eudragit<sup>®</sup>, которые не содержат способных к ионизации групп, имеют значительно большую молекулярную массу, и используются в системах с замедленным высвобождением [36, 39].

Указанные выше марки полимеров Eudragit<sup>®</sup> используются в различных стадиях производства ЛФ и способах нанесения покрытий: в технологии матричных таблеток – при прямом прессовании, при получении ТДС методом соиспарения, при получении микрочастиц методом соосаждения, при влажном гранулировании, гранулировании термоэкструзией, при получении микрочастиц (микросфер, микрогранул); в технологии резервуарных систем: для получения пленочных покрытий из неводных растворов полимеров, с применением водных латексных дисперсий полимеров, методом «сухого напыления» с целью получения ЛФ с модифицированным, либо контролируемым высвобождением [36].

Кроме этого, благодаря наличию противоположно заряженных функциональных групп в структуре индивидуальных сополимеров, получены и исследованы ИПЭК на основе указанных выше марок Eudragit<sup>®</sup> в водных и неводных средах, и также доказана перспективность использования их в качестве систем доставки ЛВ [32, 33, 35, 36].

Исследователями под руководством Р.И. Мустафина были получены и исследованы ИПЭК на основе Eudragit<sup>®</sup> E100 и L100. Доказано образование ИПЭК как нового индивидуального химического соединения, стабилизированного кооперативной системой солевых связей. Результатом исследования стало изучение высвобождения модельного ЛВ – ибупрофена, отмечен значительный эффект пролонгирования высвобождения из полученных матриц [112-114].

Ранее на основе Eudragit<sup>®</sup> EPO и Carbopol<sup>®</sup> (марок 971, 940, 974, Remulen<sup>®</sup>) были получены ИПЭК, доказано образование их как химически индивидуальных соединений, проведены исследования физико-химических и диффузионно-транспортных свойств, кроме того исследовано высвобождение модельных ЛВ –

ибупрофена, диклофенака натрия. Доказано, что разработанная система характеризуется высоким показателем биодоступности и обеспечивает доставку ЛВ в толстый отдел кишечника [32, 34, 88-89].

Кроме синтетических полимеров в качестве ПЭ для получения поликомплексов на основе Eudragit<sup>®</sup> были исследованы и природные, такие как альгинат натрия и хитозан. На основе Eudragit<sup>®</sup> ЕРО и альгината натрия были получены и исследованы образцы ИПЭК в качестве систем доставки в толстый отдел кишечника [33, 35]. Также доказано, что синтезированные образцы ИПЭК являются новыми химическими соединениями и проведено исследование высвобождения модельного ЛВ – диклофенака натрия, которое происходит согласно профилям преимущественно в толстом отделе кишечника [108, 116, 117, 118, 121].

Также была исследована другая система на основе Eudragit<sup>®</sup> L100, который является кишечнорастворимым полианионом по структуре и полисахаридом катионного характера – ХТЗ, трех типов, отличающихся по молекулярной массе [33,35]. В результате проведенных исследований получены образцы ИПЭК, пригодные для использования в качестве носителей ЛВ [117, 118].

Кроме того, исследованы взаимодействия между различными типами Eudragit<sup>®</sup> FS и RL. Авторы приходят к выводу об отсутствии ионного взаимодействиями между указанными марками полимеров, несмотря на наличие противоположно заряженных ионогенных групп, полученные результаты исследований методами ДСК, ИК-спектроскопии и ЯМР показывают на наличие взаимодействий неионной природы [36].

Интересным является также использование полимеров Eudragit<sup>®</sup> для создания микроразмерных ЛФ. Так, исследовано получение микрокапсул на основе ибупрофена и Eudragit<sup>®</sup> RS 100. Согласно полученным исследованиям увеличение содержания в структуре полимера приводит к значительному замедлению высвобождения модельного ЛВ [128].

Интересным является создание пероральных ЛФ на основе полученных микро- и наносом с участием Eudragit<sup>®</sup> RL. Было проведено исследование по

созданию таких структур с целью получения положительно заряженных частиц, которые обладают большей мукоадгезивностью, а вследствие и сродством к слизистой оболочке кишечника – месту оптимального всасывания рифампицина. В результате продемонстрирована перспективность использования данного полимера (эффективность сорбции ЛВ на полимере – 80-90 %) в качестве матрицы для доставки рифампицина [39].

Таким образом, применение полимеров Eudragit® многогранно, исследование по применению этих полимеров велось в течение многих лет и сейчас активно ведутся, совершенствуются и расширяются с появлением новых марок полимеров на рынке фарминдустрии.

### **1.5. Применение хитозана и интерполиэлектrolитных комплексов на его основе**

ХТЗ является частично дезацетилированным производным природного полисахарида хитина, который обладает рядом привлекательных свойств, пригодных к использованию в биотехнологии, медицине и фармации. Он обладает такими уникальными физико-химическими и биологическими свойствами как биосовместимость, антимикробная активность и др. Одним из интересных свойств ХТЗ является способность к формированию нековалентных комплексов с другими ПЭ. Эти комплексы обладают рядом уникальных свойств. Комплексообразование значительно зависит от конформации и молекулярной массы макромолекул ХТЗ, степени полидисперсности и дезацетилирования. Степень дезацетилирования ХТЗ определяет его константу диссоциации, которая может находиться в пределах от 6,46 до 7,32 [30]. Таким образом, способность ХТЗ образовывать поликомплексы зависит от концентрации, степени ионизации и молярного соотношения ПЭ в комплексе, плотности заряда и распределения его по полимерной цепи [97].

ХТЗ относится к зоополисахаридам и способен образовывать ПЭК с фитополисахаридами (альгиновая кислота, пектин, каррагинан), с синтетическими ПЭ (ПАК), а также образовывать комбинированные комплексы [30].

На основе комплекса, генипин-сшитого ХТЗ с натрия альгинатом получены системы иммобилизованного индометацина. Набухающая способность этих ИПЭК уменьшается с увеличением значения рН и концентрации альгината в гелеформирующем слое [97].

Были синтезированы ИПЭК на основе альгината натрия и производного ХТЗ с ПВС. ИПЭК были приготовлены на основе усовершенствованного метода микрокапсулирования [30].

Взаимодействия ХТЗ и пектина и их свойств как ИПЭК были изучены во многих работах. Например, наночастицы на основе ХТЗ с лимонным пектином при различных соотношениях и концентрациях исходных полимеров были получены под действием ультразвука [97].

Одним из направлений использования ХТЗ является создание на его основе ИПЭК, используемых в генной инженерии. Одним из способов повышения эффективности поставки генетической информации в клетки является использование растворимых ИПЭК на основе ДНК и поликатионов. Введение в молекулу ДНК ИПЭК уплотняет и стабилизирует, препятствуя расщеплению нуклеазами, повышает взаимодействие с клеточными мембранами [97].

ХТЗ способен образовывать ИПЭК с протеинами. Были получены ИПЭК на основе ХТЗ с бычьим коллагеном. Было доказано, что связь между сополиэлектролитами является электростатической [30].

Исследования в области получения ИПЭК на основе ХТЗ и синтетических полимеров широко распространены. Нерастворимые ИПЭК на основе ХТЗ и ПАК при различных соотношениях компонентов получены при рН от 3 до 6 [30]. В случае же водорастворимого комплекса на основе ХТЗ и ПАК увеличение в составе комплекса фракции ПАК приводит к компактизации частиц ИПЭК и уменьшению внутренней вязкости в растворе. Водородные связи вносят

определенный вклад в формирование ИПЭК в дополнение к ионным связям, которые играют главную роль в их формировании [97].

Одним из главных направлений использования ИПЭК на основе ХТЗ и ПАК являются полупроницаемые мембраны, которые широко используются в пищевой промышленности, медицине (для очистки крови, плазмы и элементов крови), фармацевтической индустрии [30].

Исследования механических свойств пленок на основе ХТЗ и ПАК показали, что сила растяжения увеличивается, тогда как, относительное удлинение в процессе разрушения образцов уменьшается, по отношению к пленкам, полученным из исходных полимеров. Эти результаты объясняются ионными сшивками между цепями макромолекул ИПЭК [97].

Таким образом, становится интересным получение ИПЭК на основе ХТЗ и Carborol<sup>®</sup>, так как за счет жесткости цепей ХТЗ будет наблюдаться значительное повышение механической стабильности комплексов, а синтетический компонент Carborol<sup>®</sup> обеспечит устойчивость при нейтральном и слабощелочном значении рН среды.

## **1.6. Применение полимеров Carborol<sup>®</sup> в фармации**

Редкосшитые полимеры на протяжении многих десятилетий применяются в фармации в качестве систем доставки [1-8], а именно, в таких ЛФ как, таблетки [47, 48] пленки, микрокапсулы [64-65], глазные капли, мази, суспензии и др. [79, 88, 89, 100].

Особое место занимает Carborol<sup>®</sup> (Lubrizol, США) - редкосшитый сополимер акриловой кислоты и полифункциональных сшивающих агентов, способный формировать гель в водных растворах, что зависит от степени гидратации карбоксильных групп. Благодаря редкосшитой структуре полимер обладает способностью к ограниченному набуханию [1-8], что позволяет применять его в качестве пролонгатора в пероральных ЛФ [88, 89, 91, 100],

загустителя в глазных ЛФ, гидрогелевых [64-65], мазевых [47, 48, 80] и суппозиторных основах.

Одним из интересных направлений является использование Carbopol® в матричных таблетках. Так как общая скорость высвобождения ЛВ регулируется вязкостью и толщиной гидрогелевого слоя матричной таблетки [80-83], отбор гидрофильных полимеров с соответствующей вязкостью и уровнем дезинтеграции очень важно для создания ЛФ с контролируемым высвобождением [88, 89, 91, 92, 100, 122-125].

Начиная с момента создания Carbopol® в 1957, происходит постоянный рост патентов в области создания матричных систем доставки для контролируемого высвобождения ЛВ с участием этих полимеров. В большинстве исследований высвобождение ЛВ из матричных таблеток на основе Carbopol® происходит «по нулевому порядку» согласно классификации механизмов высвобождения [140]. Этот полимер имеет множество преимуществ как кандидат для создания матричных таблеток с длительным высвобождением [32,34], чему способствует хорошая способность к формированию геля [79-82], мукоадгезивные свойства [93]. Эти свойства могут быть обусловлены ионной природой и высокой чувствительностью Carbopol® к значениям pH раствора, что создает некоторую сложность для контроля уровня высвобождения ЛВ из матриц [88, 89, 91, 94, 122] и проведения корреляции высвобождения *in vitro* и всасыванием ЛВ *in vivo* [32].

В случае если таблетки с контролируемым высвобождением получены при участии полимеров марки Carbopol®, ЛВ находится в так называемой «ловушке» таблетки в сухом состоянии. Наружный слой таблетки гидратируется при попадании в среду буфера и образуется гелевая оболочка, которая значительно отличается по структуре от гелевого слоя традиционных матричных таблеток. Гидрогелевой слой представляет собой не запутанные цепи полимера, а отдельные микрогели, полученные из множества полимерных частиц, в которых диспергировано ЛВ. Сшитая сетчатая структура позволяет захватить ЛВ в гидрогелевую частицу [32, 34]. Так как эти гидрогели являются не растворимыми

в воде, то растворения и дальнейшей эрозии, как в случае линейных полимеров, не происходит. Когда же гидрогели становятся полностью гидратированными, под действием осмотического давления происходит отделение частиц от общей структуры. А далее из этих частиц продолжается диффузия ЛВ через гелевой слой с равномерной скоростью [88, 89].

Carbopol<sup>®</sup> также используются для доставки таких ЛВ, как пептиды и белки. Ввиду того что ЛВ такой структуры легко подвергаются разрушению под действием ферментов и других химически активных веществ, имеют большой размер частиц, могут подвергаться конформационным изменениям и агрегации частиц, снижается их биодоступность [64]. Одной из интересных систем является клеточная секреция гормонов, и других трансммиттеров, основанные на сетке ПЭ, которая способна хранить большие количества противоположно-заряженных субстанций в маленьком объеме, и в последующем их высвободить. Так, и, микрогели Carbopol<sup>®</sup> показывают высокую кооперативность и большой объем передачи в ответ на внешний стимул, такой как изменение рН, увеличение концентрации электролита, специфических метаболитов, что делает интересным использование этих структур в качестве средств «хранения» и доставки ЛВ к местам их связывания с последующим высвобождением [65].

Комплексообразование ПЭ с противоположно заряженными макроионами, такими как белки и пептиды, были интенсивно изучены экспериментально и теоретически. В случае сшитых микрогелей макроионы связываются электростатически с противоположно заряженными группами полимерной сети, определяющими осмотическое набухание полимерной сети. Было доказано, что пептиды с небольшим размером частиц способны проникать внутрь микрогеля, а большого размера концентрируются на поверхности микрогелей ПАК [65].

Carbopol<sup>®</sup> является одним из полимеров, который исследуется в области экструзии-сферонизации. Преимуществами является очень высокая сгущающая способность, низкий диапазон изменения вязкости при 10-70° С, устойчивость к бактериальному и грибковому разложению, химическому гидролизу. Было исследовано высвобождение различных ЛВ из систем на основе Carbopol<sup>®</sup>:

кофеина и хлорфенирамина малеата. Было установлено, что высвобождение кофеина происходит быстрее, по сравнению с хлорфенираминам, хотя растворимость первого меньше. Замедление высвобождения хлорфенирамина малеата предположительно связано с взаимодействием протонированных аминогрупп с карбоксильными группами Carbopol® после гидратации полимера и его гелирования [122].

Таким образом, Carbopol® обладает способностью к ограниченному набуханию, высокой вязкостью, хорошей способностью к формированию геля, мукоадгезивными свойствами, однако для получения систем с доставкой в заданную область ЖКТ интересным является получение ИПЭК на основе Carbopol® и противоположно заряженных ПЭ.

### **1.7. Мукоадгезивные лекарственные формы и использование полимеров и их комплексов при получении мукоадгезивных форм**

Мукоадгезивные системы в последнее время все больше привлекают внимание исследователей. Биоадгезия может быть определена как состояние, в котором два материала, по крайней мере один из которых имеет биологическую природу удерживаются вместе в течение длительного периода времени, главным образом за счет межфазных сил. При доставке лекарств под биоадгезией понимают крепление системы доставки на биологической поверхности, если это происходит на слизистых оболочках, то в таком случае применим термин мукоадгезия [90, 95, 102-104].

Идея биоадгезивных систем доставки ЛВ была введена в качестве новой концепции для фармацевтических наук по пионерской работе нескольких исследовательских групп в Соединенных Штатах, Японии и Европе в середине 1980-х годов [52]. С тех пор эта идея стимулирует исследователей во всем мире. Первоначально преимущества биоадгезивных систем доставки ЛС были замечены в их потенциале продления времени пребывания в месте всасывания препарата (например, снизить частоту дозирования препаратов за счет биоадгезивных

систем с регулируемым высвобождением) и, во-вторых, активизировать контакты с прилегающей слизистой тканью (например, в целях повышения эпителиальной доставки обычно плохо всасывающихся препаратов, такие как пептиды и белки). Плотный и тесный контакт систем доставки ЛВ с поглощающей слизистой оболочкой должны генерировать более крутой градиент концентрации, тем самым увеличивая скорость поглощения [95]. Этот принцип, в частности, поддержали в надежде увеличить биодоступность пептидных препаратов.

Развитие мукоадгезивных полимеров может быть прослежено с 1947 года, когда трагакант и зубные адгезивные порошки были объединены в средство доставки пенициллина для слизистой оболочки ротовой полости. Улучшения положения в этой системе привели, когда КМЦ и вазелин были объединены в носитель. Далее последовала разработка системы Orahesive<sup>®</sup>, которая привела к созданию Orabase<sup>®</sup> в 1959 году.

Orahesive<sup>®</sup> представляет собой смесь NaКМЦ, пектина, желатина, в то время как Orabase<sup>®</sup> представляет собой эту смесь и на масляной основе полиметилена / минералов. Дальнейшее развитие заключалось в смешении NaКМЦ с полиизобутиленом и нанесении этой смеси на полиэтиленовую пленку. Данная система применима для адгезии как на влажной, так и на сухой поверхности, так как дополнительно защищена от физического вмешательства [133].

Мукоадгезивные системы могут применяться как для оказания местного эффекта, так и для системного эффекта путем доставки через слизистые ткани [52, 83, 90, 91, 95]. Преимуществом этих систем доставки по сравнению с пероральными ЛФ является быстрое начало действия и высокая биодоступность [95, 103-105, 107], кроме того, отсутствует «эффект первого прохождения через печень». Разрушение биodeградируемых слоев является одной из причин быстрого высвобождения ЛВ из мукоадгезивных систем. Кроме того, скорость эрозии управляема. На сегодняшний день биоадгезивные системы продемонстрировали перспективность доставки обезболивающих, противорвотных и противомигренозных препаратов. Существуют системы для доставки гормонов - ("Striant", Columbia Laboratories, Inc.), для лечения сердечной

недостаточности и ИБС ("Нитробукал", Сербия), противорвотные ("Buccastem", Ortho-McNeil Pharmaceutical) [127, 128, 130, 132-135, 137-139].

Доставка ЛВ через слизистые включают в себя следующие виды: интраназальные, буккальные, вагинальные, ректальные, через слизистые оболочки глаза, роговицу. Кроме отсутствия пресистемной элиминации следует отметить следующие преимущества доставки через слизистые оболочки: избежание воздействия ферментов ЖКТ, и, в зависимости от препарата, возможность подбора лучшей ферментативной флоры для всасывания ЛВ [55, 71-73, 76, 81]. Но кроме преимуществ есть и некоторые недостатки: отсутствие точной дозировки в месте введения и низкое кровоснабжение слизистых оболочек. В связи с этим возможность продления действия ЛВ за счет биоадгезивных систем приобретают большую актуальность и востребованность [127, 132-138].

Полимерами, имеющими лучшее сцепление, были определены следующие: альгинат натрия, NaКМЦ, гуаровая смола, ГЭЦ, Karya смолы, МЦ, ПЭГ и трагакант. Акриловые полимеры вскоре были признаны полимерами с полезными мукоадгезивными свойствами и, в начале 1980-х, было получено множество патентов, в которых ГПЦ, или МЦ и ПАК были смешаны вместе, чтобы сформировать мукоадгезивные препараты. Согласно работам, Perras и Бури [79] свойства молекул полимеров можно резюмировать следующим образом: (а) способные формировать сильные водородные связи (имеющие группы -ОН, -СООН), (б) обладающие сильными анионными зарядами; (в) достаточной гибкостью, чтобы проникнуть в сеть слизи, (г) характеристиками поверхностного натяжения, подходящими для увлажненной слизистой тканей, а также (д) с высоким молекулярным весом.

В области создания мукоадгезивных лекарственных форм ведутся активные научные исследования. Так учеными из Италии (А. Abruzzo и др.) были исследованы буккальные пленки, содержащие пропранолола гидрохлорид в качестве действующего вещества и физическая смесь из ХТЗ и желатина, и

доказана пригодность этих мукоадгезивных полимеров для использования их в буккальных лекарственных формах [55].

Исследователями из Италии (L. Peroli и др.) проведены исследования по разработке «буккальных пластырей» для пролонгированной доставки ИБ. В результате экспериментов обнаружено, что наиболее перспективным является состав, содержащий в качестве пленкоформирующего компонента ПВП, а в качестве мукоадгезивного - NaКМЦ в соотношении 5:10 [129].

Исследователями из Индии (Swati Gupta, Suresh P, Vyas) проведены исследования по применению ХТЗ/Carbopol® гелевой окулярной системы для доставки тимолола малеата. Благодаря использованию гелевой системы становится возможным продление действия тимолола ввиду большей вязкости ЛФ, что препятствует быстрому дренажу, в отличие от обычных глазных капель [83].

Учеными из Египта (А.М.А. Макку и др.) проведены экспериментальные исследования по созданию буккальных дисков как новых систем доставки теноксикама. В качестве биоадгезивных полимеров использовались ХТЗ, альгинат натрия, гуар-гум, ГПМЦ, Carbopol® 934. Наибольшую мукоадгезивность показали образцы, содержащие хитозан и альгинат натрия [105].

Под руководством В.В. Хуторянского его научной группой (Великобритания) исследованы буккальные таблетки на основе хитозана для доставки ибупрофена. Были получены системы ЛВ-полимер различным способом: при помощи распылительной сушки, либо при совместном измельчении. Согласно проведенным экспериментам наилучшими свойствами обладала система, полученная при помощи распылительной сушки, что объясняется получением более гомогенного продукта и лучшим взаимодействием молекул ЛВ и полимера [138].

Учеными из Великобритании (F. Kianfar и др.) разработаны и исследованы матрицы для буккальных систем доставки на основе карригинана, ПЭГ 600 и полуксамера [95].

Кроме буккальных систем доставки интересным также является система назальной доставки ЛВ. Так, учеными из Италии (В. Lurri и др.) проведены исследования по получению систем доставки инсулина и ванкомицина на основе ХТЗ/гиалуронатного комплекса [103].

Кроме перечисленных выше исследований на сегодняшний день имеются МЛФ, находящиеся на стадии испытаний для промышленного выпуска - мукоадгезивная система для ротовой полости фентаниловый пластырь от BioDelivery Sciences International (Роли, штат Северная Каролина), который в настоящее время находится на III стадии испытаний. Он предназначен для оказания помощи в лечении раковой боли для опиоидно-терпимых пациентов. Из-за их высокой специфичности антитела могут быть рациональным выбором в качестве полимерной лиганды для проектирования конкретных участков мукоадгезивов. Этот подход используется для адресной доставки препаратов к опухолевым тканям. Преимущества мукозальных средств включают рецепторную специфичность, уменьшение кратности дозирования и поддержания эффективных плазменных концентраций без увеличения потребляемой дозы [133].

Ионообменные смолы были широко изучены в разработке новых биоадгезивных систем и других биомедицинских целей. Длительное пребывание ЛФ в желудке может улучшить биодоступность препаратов и уменьшить потери, особенно для тех, которые преимущественно всасывается в желудке. Плавающие ЛФ являются одной из альтернатив, призванные продлить пребывание ЛП в желудке. Некоторые ионообменные смолы, такие как холестирамин, обладают био / слизисто-адгезивными свойствами, которые могут быть вызваны их электростатическим взаимодействием с муцином и эпителиальными поверхностями клетки. Использование таких биоадгезивных смол является еще одним интересным подходом в разработке целевых препаратов для желудочно-кишечного тракта. Такой подход будет способствовать повышению локализованной доставки антибиотиков, на места колонизации *Helicobacter pylori*, что не удается достичь обычным ЛФ [133].

Таким образом, становится интересным исследование мукоадгезивных свойств ИПЭК и полимеров, полученных на их основе, так как это позволит создать системы доставки с направленной доставкой ЛВ в различные области ЖКТ.

### **1.8. Применение полимеров фармацевтического назначения и поликомплексов при получении быстрорастворимых лекарственных форм**

Быстрорастворимые (fast dissolving) в ротовой полости системы доставки - это твердые дозированные ЛФ, которые дезинтегрируют или растворяются в течение 1 минуты при помещении в ротовую полость без разжевывания и запивания водой [60]. Это отличает их от традиционных пероральных ЛФ с немедленным высвобождением (immediate release), выделение ЛВ из которых происходит не ранее, чем в желудке.

Первые быстрорастворимые в ротовой полости ЛФ являлись таблетированными, и дезинтегрировали благодаря подобранному составу, а именно за счет увеличения доли дезинтегрантов и разрыхлителей и др. [60].

Диспергируемые в ротовой полости ЛФ (orodispersible drug formulations) являются удобными и простыми в использовании. Особенно это актуально в педиатрии, гериатрии и для пациентов с нарушением функций глотания [70]. Кроме того, ЛВ из данных ЛФ, попадают в кровь, минуя пресистемную элиминацию, избегают разрушающего воздействия со стороны ферментов и пищеварительных соков благодаря чему достигается требуемый профиль высвобождения с более безопасной кинетикой всасывания [68].

К быстрорастворимым ЛФ относятся: пероральные лиофилизаты (oral lyophilisates), диспергируемые в ротовой полости таблетки (orodispersible tablets), гранулы (orodispersible granules) и пленки (orodispersible films) [75].

На рис. 1 представлены виды и способы получения быстрорастворимых в ротовой полости ЛФ. Есть несколько способов получения быстрорастворимых

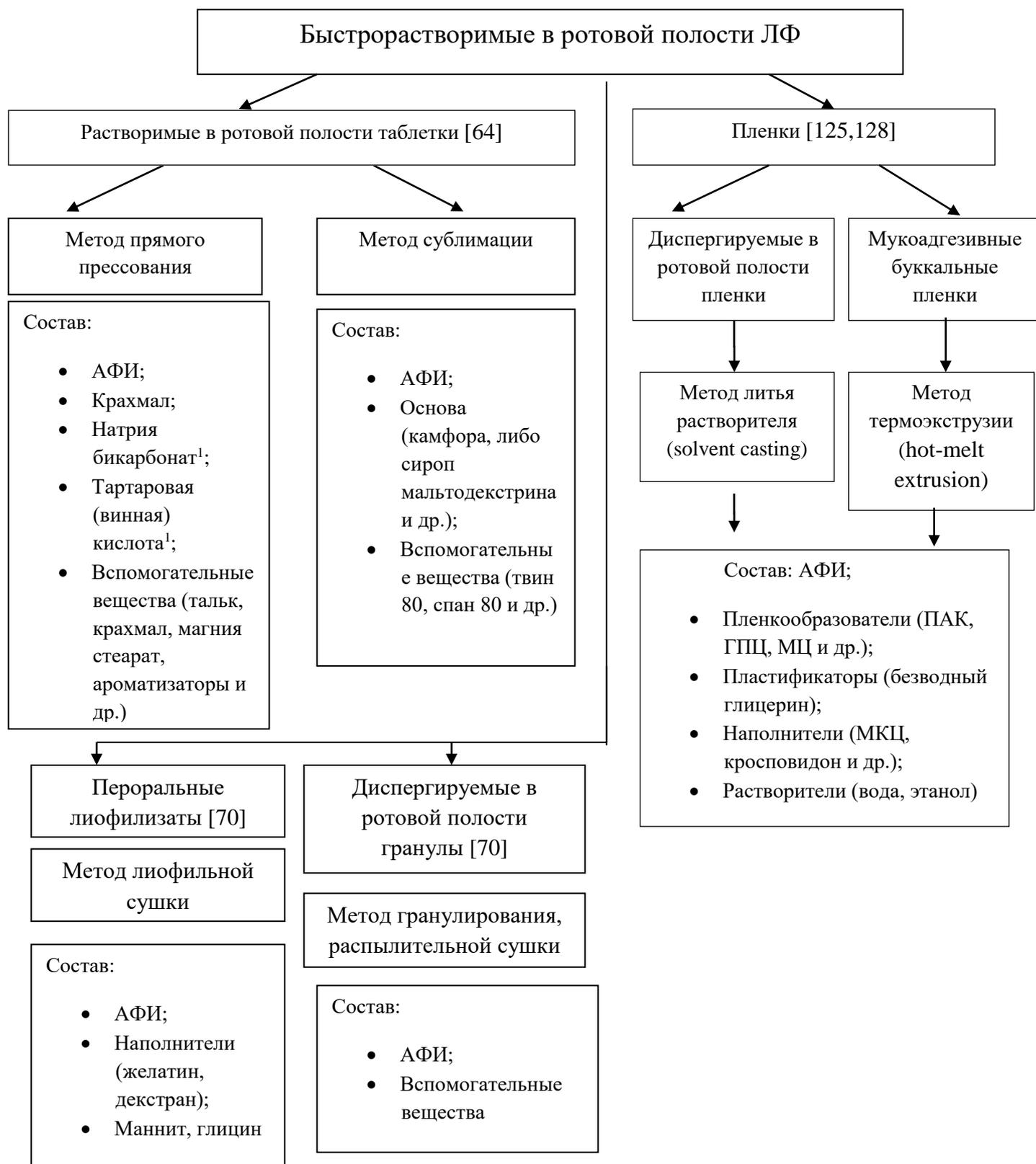
таблеток: метод прямого прессования всех компонентов, входящих в состав, в том числе «шипучих» таблеток, отличием является лишь наличие газообразующего компонента, а также метод сублимации – растворитель удаляется из предварительно полученной смеси основы, АФИ и вспомогательных веществ [69, 70].

Для создания диспергируемых в ротовой полости пленок используются различные пленкообразователи. Одним из главных требований предъявляемым, к этим полимерам является мукоадгезивная способность [140]. Особенно это относится к буккальным пленкам, которые должны легко прикрепляться к слизистой оболочке щеки и растворяться [68]. К часто используемым полимерам в этой области относятся: NaКМЦ, ПАК, ГПЦ, ГЭЦ, ГПМЦ, а также полимеры природного происхождения: ХТЗ, альгинат, крахмал, мальтодекстрин. Для промышленного производства используют более дорогостоящие полимеры: полуллан и ликоут [140].

К требованиям, предъявляемым к диспергируемым в ротовой полости пленкам относятся: небольшая толщина, гибкость, физическая устойчивость, однородность по составу и способность обеспечивать быструю доставку АФИ. Короткое время дезинтеграции – 30 секунд также является важным свойством для этих ЛФ. Свойства пленок зависят от наличия остаточной влаги, видов используемых пластификаторов, а также природы и свойств пленкообразователей, растворителей, физико-химических свойств АФИ, и технологии их получения [140].

Чаще всего полимеры, используемые для создания быстро диспергируемых пленок, обладают мукоадгезивной способностью, но это не является главным требованием для получения этих ЛФ [68].

На сегодняшний день существуют следующие быстрорастворимые ЛФ, выпускаемые зарубежными фирмами производителями ЛП: «Оланекс» (оланзапин) Ranbaxy lab. Ltd. (Нью-Дели, Индия), «Пепсид» (фамотидин) Merck



<sup>1</sup>- компоненты, добавляемые при изготовлении «шипучих таблеток»

Рис.1. Классификация по способам получения быстрорастворимых в ротовой полости ЛФ.

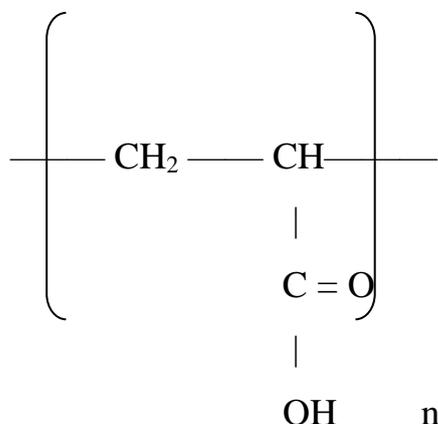
and Co. (Нью-Йорк, США), «Фельден» (пироксикам) Pfiser Inc. (Нью-Йорк, США), «Ромиласт» (монтелукаст) Ranbaxy lab. Ltd. (Нью-Дели, Индия) и др.

Таким образом, проведенный анализ литературы в области применения полимеров фармацевтического назначения показал перспективность создания новых систем доставки на основе различных марок Carborol<sup>®</sup> и противоположно заряженных ПЭ синтетического (Eudragit<sup>®</sup> EPO) и природного происхождения (ХТЗ) с целью получения модифицированного высвобождения ЛВ.

## ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Объекты исследования

#### 2.1.1. Carbopol® 71G NF, 2020 NF, 10 Ultrez NF, Noveon AA-1



М.м. 72.00

Описание дано согласно спецификации производителя (американской фирмы “Noveon” и Фармакопее США. Национальному формуляру) [49]. По химической структуре вещество представляет собой рПАК. Производитель: Lubrizol Advanced Materials (США).

#### Карбомер гомополимерный (С 71G, тип А)

**Описание** Carbopol® 71G – гранулированный продукт, предназначен для прямого прессования в таблетировании, для получения таблеток пролонгированного высвобождения.

Высокомолекулярный полимер акриловой кислоты, перекрестно связанный с аллиловыми эфирами полиспиртов. Гомополимер карбомера предварительно высушенный содержит не менее 56% и не более 68 % групп карбоксильной кислоты (-COOH).

**Упаковка и хранение** Хранят в плотно укупоренной таре при температуре не больше 45° С.

### **Идентификация**

**А:** ИК-спектроскопия ИК-спектр имеет полосы поглощения с частотами около 1710, 1454, 1414, 1245, 1172, 1115 и  $801\text{см}^{-1}$ , с сильной полосой поглощения при  $1710\text{ см}^{-1}$ .

**В:** доводят величину рН дисперсии (1:100) 1 н раствором натрия гидроксида до значения около 7,5; образуется вязкий гель.

**С:** прибавляют 2 мл водного раствора кальция хлорида (1:10) при перемешивании к 10 мл геля, полученного при испытании на подлинность теста - тотчас образуется белый осадок.

**Д:** готовят дисперсию 1:100. Прибавляют 0,5 мл раствора тимолового синего РР к 10 мл дисперсии: появляется оранжевое окрашивание. К другой порции 10 мл дисперсии прибавляют 0,5 мл раствора крезолового красного РР, появляется желтое окрашивание.

**Вязкость** Для гомополимерного карбомера типа А должна составлять 4000-11000 Па·с.

**Потеря в весе при высушивании** Сушат под вакуумом при температуре  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 1 часа: не более 2,0 %.

**Остаток при прокаливании** Не более 4,0 %, определения проводят на 1,0 г.

**Тяжелые металлы** Не более 0,002%.

**Предельное содержание акриловой кислоты** Должно составлять не более 0,25 % для испытуемого раствора – надосадочная жидкость полученная, после диспергирования 100 мг (точной навески) карбомера гомополимера с добавлением растворителя (25,0 г калия алюминиевых квасцов в 1000 мл воды) до 20,0 мл.

### **Карбомер интерполимер (С 2020, тип В)**

**Описание** Carbopol® ETD 2020 (более легко диспергируемый) – по химической природе является сополимером акриловой кислоты сшитый с

полиалкенилполиэфиром. Белый хлопьевидный порошок без запаха, практически не растворим в неполярных органических растворителях. Гигроскопичен. Этот тип быстро намокает, но медленно набухает, что снижает риск комкообразования.

Карбомер интерполимер – карбомер гомополимер или сополимер, который состоит из блока сополимера ПЭГ и сложного эфира кислоты с длинной алкильной группой.

**Упаковка и хранение** Хранят в плотно закупоренной таре при температуре не больше 45° С.

### **Идентификация**

**А:** ИК-спектроскопия ИК-спектр имеет полосы поглощения с частотами около 1710, 1454, 1414, 1245, 1172, 1115 и 801см<sup>-1</sup>, с сильной полосой поглощения при 1710 см<sup>-1</sup>.

**В:** не перемешивая, добавляют 2,5 г карбомера интерполимера к 500 мл воды в колбе вместимостью 800 мл и оставляют. Порошок должен смачиваться в течение не более 60 мин.

**С:** Добавляют около 5 г карбомера интерполимера к 500 мл воды, перемешивают и доводят значение величины рН среды 1 н раствором гидроксида натрия до 7,5. Образуется вязкий гель.

**Вязкость** Для карбомера интерполимера типа В должна находиться в пределах 47000 -77000 Па·с.

**Потеря в весе при высушивании** Сушат под вакуумом при температуре 80 °С в течение 1 часа: не более 2,0 %.

**Тяжелые металлы** Не более 0,002%.

**Предельное содержание акриловой кислоты** Должно составлять не более 0,25 % для испытуемого раствора – надосадочная жидкость полученная, после диспергирования 100 мг (точной навески) карбомера гомополимера с добавлением растворителя (25,0 г калия алюминиевых квасцов в 1000 мл воды) до 20,0 мл.

## **Карбомера моно- и сополимер (Carbopol® 10 Ultrez, Noveon® AA-1)**

**Описание** Carbopol® 10 Ultrez – белый аморфный хлопьевидный порошок без запаха. Образует водные дисперсии, которые обладают следующими свойствами: легко диспергируются и перемешиваются; менее подвержены комкообразованию. Представляет собой моно- и сополимер акриловой кислоты, редкосшитый полиалкилированным полиэфиром. Этот тип быстро намокает, но медленно набухает, что снижает риск комкообразования.

Noveon® - кислотная форма полимера акриловой кислоты с дивинилгликолем.

Сополимер карбомера - высокомолекулярный сополимер акриловой кислоты и длинноцепочечного алкилметакрилата, поперечно-сшитого аллиловыми эфирами полиспиртов.

**Упаковка и хранение** Хранят в плотно закупоренной таре при температуре не больше 45° С.

### **Идентификация**

**А:** ИК-спектроскопия ИК-спектр имеет полосы поглощения с частотами около 1710, 1454, 1414, 1245, 1172, 1115 и 801см<sup>-1</sup>, с сильной полосой поглощения при 1710 см<sup>-1</sup>.

**В:** добавляют около 5 г сополимера карбопола к 500 мл воды и перемешивают, образуется дисперсия со слоем пены, которая не исчезает при комнатной температуре в течении 1 ч.

**Вязкость** Должна находиться в пределах: для типа А – 4500-13500, В – 10000-29000, С – 25000 -45000 Па·с.

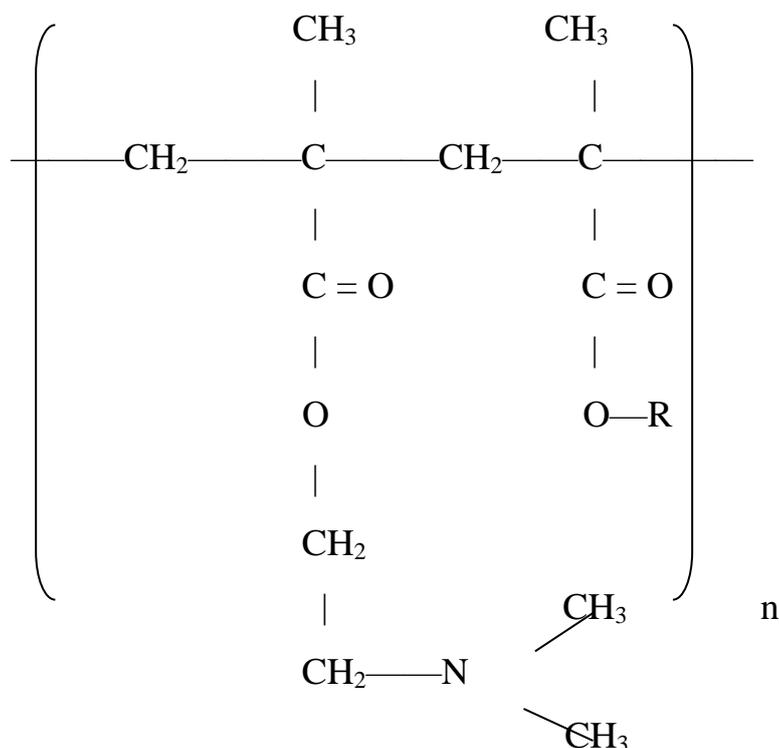
**Потеря в весе при высушивании** Сушат под вакуумом при температуре 80 °С в течение 1 часа: не более 2,0 %.

**Тяжелые металлы** Не более 0,002%.

Предельное содержание акриловой кислоты. Должно составлять не более 0,25 % для испытуемого раствора – надосадочная жидкость полученная, после диспергирования 100 мг (точной навески) карбомера гомополимера с

добавлением растворителя (25,0 г калия алюминиевых квасцов в 1000 мл воды) до 20.0 мл.

### 2.1.2. Eudragit® EPO



Сополимер катионного характера на основе диметиламиноэтилметакрилата и нейтральных эфиров метакриловой кислоты [142]. Производитель: Evonik Industries (Германия).

**Описание** Белый аморфный порошок с характерным запахом аминов.

**Растворимость** 1г твердого вещества растворяется в 7 ч метанола, этанола, изопропанола, ацетона, этилацетата, хлороформа и 1н соляной кислоты, образуя прозрачные до слабо опалесцирующих растворы. Твердое вещество практически не растворяется в петролейном эфире и воде.

**Сухое вещество** Не менее 98%. 1 г вещества высушивается в течение 3 часов при 110° С в сушильном шкафу согласно Ph. Eur. «Потери при сушке».

**Щелочное число** 180 мг калия гидроксида на 1 г сухого вещества. Стандартные пределы: 162-198.

Щелочное число определяется по аналогии с кислотным числом. Оно показывает, сколько мг калия гидроксида эквивалентны основным группам, содержащимся в 1 г сухого вещества.

Определение проводится в соответствии с Ph. Eur. «Титрование в безводной среде»: 0,2 г ЕРО растворяют в 96 мл безводной уксусной кислоты и 4 мл воды. Титрование производят с использованием 0,1 н хлорной кислоты.

**Вязкость** 3-12 Па·с. Измеряется вискозиметром «Брукфилд», адаптер 30 при 20°С.

**Показатель преломления**  $n^{20}_D$ : 1,380-1,385 согласно Ph. Eur.

«Показатель преломления».

**Относительная плотность**  $d^{20}_4$ : 0,810-0,820 согласно Ph. Eur.

«Относительная плотность».

**Контроль идентичности** Идентичность определяют с помощью инфракрасной спектроскопии на сухой пленке Eudragit® Е толщиной около 15 мкм.

Для приготовления пленки на кристаллическое стекло (КВг, NaCl) наносят несколько капель контрольного раствора и высушивают в вакууме в течение 2 часов при 70°С.

На ИК-спектре различают характерные полосы эфирных групп при 1150-1190, 1240 и 1270 см<sup>-1</sup>, а также колебания С-О-эфира при 1730 см<sup>-1</sup>.

Заметны также колебания  $\text{C-N}$  при 1385, 1450, 1490, и  $2950 \text{ см}^{-1}$ . Абсорбция, возникающая при  $2770$  и  $2820 \text{ см}^{-1}$ , объясняется диметиламиновыми группами.

### **Контроль чистоты**

1. Сульфатная зола: макс. 0,1 % согласно Ph. Eur. «Сульфатная зола» или USP «Residue on ignition».

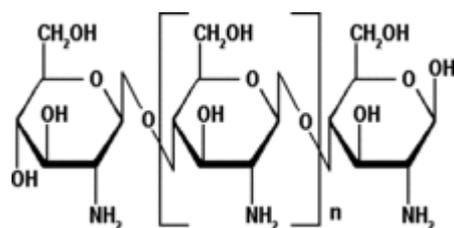
2. Тяжелые металлы: макс. 20  $\text{млн.}^{-1}$  согласно USP «Heavy metals».

3. Мышьяк: макс. 2  $\text{млн.}^{-1}$  согласно USP «Arsenic».

**Хранение** Не допускается хранение при температуре выше  $30^\circ\text{C}$ . Хранить в плотно закупоренном сосуде, без допуска влаги. Eudragit® EPO при более высоких температурах склонен к образованию комков. Стойкость при хранении не менее 2 лет.

При расчете концентраций исходили из молекулярной массы мономерного звена полимера.

### **2.1.3. Хитозан**



Производитель: Sigma Aldrich (США).

**Внешний вид:** белый или почти белый порошок.

**Растворимость:** плохо растворим в воде, практически не растворим в этаноле.

### **Качественный анализ**

А. Инфракрасная абсорбционная спектрофотометрия.

**В.** Развести в 50 мл раствора довести до 250 мл 25% раствором аммиака, не должны образовываться объемные желеобразной массы.

**С.** К 10 мл добавить 90 мл раствора ацетона, не должны образовываться объемные желеобразной массы.

Приготовление раствора. Растворяют 1,0 г в 100 мл воды и энергично перемешивают в течение 20 мин механической мешалкой.

Внешний вид раствора. Раствор должен быть не более чем опалесцирующим в сравнении с эталоном II и не более интенсивно окрашен, чем эталонный раствор ВУ5.

**Вещества, нерастворимые в воде:** не более 0,5%. К 2,00 г добавить воды до 400,0 мл, помешивая, пока не произойдет полного растворения. Перенести раствор в 2-литровый стакан, добавить 200 мл воды, нагревать в течение 2 ч, фильтровать через стеклянный фильтр, удалить остатки воды и высушить до постоянной массы в сушильном шкафу при температуре 100-105 ° С. Остаток должен весить не более 10 мг.

**Определение pH** От 4,0 до 6,0 для раствора.

**Вязкость** От 80 до 120 % от значения, указанного на этикетке, определяется по раствору, приготовление которого указано выше. Определение вязкости с помощью вращающегося вискозиметра при 20°C, при вращении шпинделя: 20 об/мин.

**Степень дезацетилирования** Испытание раствора. Растворяют 0,250 г в воде и разводят до 50,0 мл тем же растворителем при интенсивном перемешивании. Разбавить 1,0 мл раствора до 100,0 мл водой. Измерить абсорбцию от 200 нм до 205 нм, как первую производную поглощения кривой. Определить pH раствора. Подготовить растворы 1,0 мкг/мл, 5,0 мкг/мл, 15,0 мкг/мл и 35,0 мкг/мл N-ацетилглюкозамина, провести измерение каждого раствора от 200 нм до 205 нм, как первая производная кривой поглощения. Сделать стандартную кривую первой производной при 202 нм в зависимости от концентрации N-ацетилглюкозамина, и вычислить наклон кривой методом наименьших квадратов линейной регрессии, используя стандартную кривую для

определения эквивалентного количества N-ацетилглюкозамина для данного вещества на экспертизу. Расчёт степени дезацетилирования (молярная) рассчитать с помощью выражения:

$$\frac{100 \times M3 \times (C1 - C2)}{(M1 \times C1) - [(M2 - M3) \times C3]}$$

C1 - концентрация хитозана в исследуемом растворе в микрограмм на миллилитр,

C2 - концентрация N-ацетилглюкозамина в исследуемом растворе, определенная по стандартной кривой подготовленной с использованием контрольного раствора в микрограмм на миллилитр,

M1 - 203 (относительная молекулярная масса N-ацетилглюкозамин блока ( $C_8H_{13}NO_5$ )),

M3 - относительная молекулярная масса гидрохлорида хитозана. M3 рассчитывается из значения pH в растворе, предполагая, что значение  $pK_a = 6,8$ , используя следующие выражения:

$$M3 = f \times M2 + (1 - f) \times (M2 + 36,5)$$

$$f = \frac{\rho}{1 + \rho}$$

$$\rho = 10^{(pH - pK_a)}$$

M2 - 161 (относительная молекулярная масса дезацетилированного блока (глюкозамин) ( $C_6H_{11}NO_4$ )).

**Хлориды:** от 10,0 до 20,0%. Определение согласно Европейской Фармакопее 6-ого издания.

**Тяжелые металлы:** не более 40 частей на миллион.

**Потеря в массе при высушивании:** максимум 10 %, определяется на 1,000 г сушкой при 105°C.

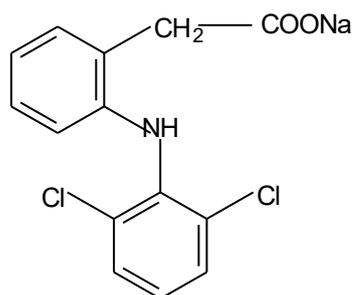
**Сульфатная зола:** максимум 1,0 %, определяется по 1,0.

**Хранение** При температуре 2-8 ° C, в защищенном от влаги и света месте.

#### 2.1.4. Диклофенак натрия

По химической структуре диклофенак натрия (ФС 42-2824-92) – это о-

(2,6-дихлорфениламино)-фенил ацетат) – натрия [17].



$C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$

М.м. 296 г/моль

Производитель: Sigma Aldrich (США).

**Описание** От белого с кремовым оттенком до светло-кремового цвета кристаллический порошок без запаха.

**Растворимость** Легко растворим в метаноле, растворим в 96% этаноле, мало растворим в воде, практически не растворим в хлороформе.

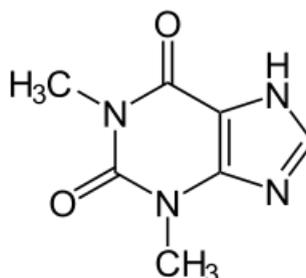
**Подлинность** УФ-спектр 0,001% раствора препарата в 0,01М растворе натрия гидроксида в области 250-350 нм имеет максимум поглощения при 276 нм.

**Посторонние примеси** 0,2 г препарата растворяют в 10 мл смеси метанол/ЛУК 9:1. 0,01 мл (200 мкг) полученного свежеприготовленного раствора микропипеткой наносят на линию старта пластинки «Силуфол-254». В качестве свидетеля используют 0,01 мл (0,5 мкг) свежеприготовленного 0,005% раствора препарата в смеси метанол/ЛУК. Пластинку помещают в камеру со смесью хлороформ – ацетон – муравьиная кислота 80:10:3. После прохождения фронтом 10 см, пластинку вынимают, сушат и опрыскивают 0,5% раствором бихромата калия в разведенной серной кислоте. Любое дополнительное пятно на хроматограмме анализируемого вещества не должно по совокупности величины и интенсивности окраски превосходить пятно свидетеля.

**Количественное определение** Проводят методом УФ-спектроскопии. Навеску, содержащую около 0,075-0,1 г ДН, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл спирта 95% и 50 мл 0,02 М раствора натра едкого, встряхивают до растворения, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют. 1 мл приготовленного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем 0,01 М раствором натра едкого

и перемешивают. Измеряют оптическую плотность при длине волны 276 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

### 2.1.5. Теофиллин



По химической структуре теофиллин (ФС) – это 1,3-диметил-7Н-пурин-2,6-дион [17].



М.м. 180,164 г/моль

Производитель: Sigma Aldrich (США).

**Описание** Белый кристаллический порошок горького вкуса.

**Растворимость** Трудно растворим в холодной воде, легко — в горячей, растворим в кислотах и щелочах (амфотерное соединение).

**Температура плавления** 268 °С.

**Подлинность** Теофиллин, подобно другим алкалоидам пуринового ряда, дает мурексидную пробу. За счет кислых свойств водорода имидной группы в положении 7 теофиллин дает соли с металлами. Наиболее характерные из них серебряные и кобальтовые соли. С солями кобальта теофиллин образует белый с розоватым оттенком осадок комплексной соли (отличие от теобромина, который образует соль иного цвета). Теофиллин в отличие от других алкалоидов пуринового ряда дает устойчивое интенсивно зеленое окрашивание с щелочным раствором нитропруссиды натрия.

**Количественное определение** Проводят косвенно методом нейтрализации по азотной кислоте, выделенной после образования серебряной соли (метод ГФ XIII).

**Посторонние примеси** Количество бензойной кислоты в препарате должно быть не менее 58 и не более 62%.

### **2.1.6. Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 100мг «Вольтарен ретард»**

Производитель: Novartis International AG (США). Серия. S020.

**Описание** Таблетки круглые, двояковыпуклые розового цвета со скошенными краями. На одной стороне нанесена черными чернилами маркировка «CG», на другой «CGC».

**Форма выпуска** 10 таблеток пролонгированного действия, покрытых оболочкой 100 мг в блистере из ПВХ/Al фольги.

**Условия хранения** При температуре не выше 30°C, предохранять от действия влаги.

**Срок годности** 5 лет.

### **2.1.7. Муцин**

Использовался муцин слизистой желудка свиньи, II типа, с содержанием остатков сиаловых кислот ~ 1% (Sigma Aldrich).

**Описание** Желтоватый аморфный порошок.

## 2.2. Методы исследования

### 2.2.1. Определение оптимального соотношения и характеристического состава реагирующих компонентов методом гравиметрии и элементного органического анализа

Готовили водные дисперсии Carbopol® различных марок, при набухании полимера в течение 24 часов в среде воды очищенной при определенной концентрации (0,015 – 0,001) (таблица 1). После чего рН геля Carbopol® доводили до значения 7,0 и к образцам набухшего геля приливали равный объем раствора ЕРО (0,005 М), приготовленного путем растворения порошка полимера в воде очищенной с добавлением 1н раствора уксусной кислоты с последующим доведением до значения рН=7,0. Полученные системы выдерживали в течение 7 суток, затем сливали надосадочную жидкость и осадок высушивали при комнатной температуре в течение 2 суток, с последующим высушиванием в вакуум-сушильном шкафу (Binder, Германия) при температуре 60 °С, при давлении 4 атм. до постоянного веса и взвешивали на аналитических весах (Vibra,Shinko Denshi CO LTD., Япония) с точностью до 0,0001.

В таблице 1 представлены данные о соотношении реагирующих компонентов в смеси.

Таблица 1

#### Соотношение, масса и концентрация (с) полимеров, использованных при получении ИПЭК Carbopol® / ЕРО (ХТЗ)

№ п/п	$Z = \frac{Carb}{EPO}$	Навеска Carbopol®,г (ν Carb, ммоль)	Концентрация Carbopol®, моль/л	V 0,005 М ЕРО, мл (ν ЕРО, ммоль)	V 0,005 М ХТЗ, мл (ν ХТЗ, ммоль)
1	3/1	0,054 (0,75)	0,015	50 (2,5)	50 (2,5)
2	2/1	0,036 (0,5)	0,01	50 (2,5)	50 (2,5)

3	1.5/1	0,027 (0,375)	0,0075	50 (2,5)	50 (2,5)
4	1.25/1	0,0225 (0,3125)	0,00625	50 (2,5)	50 (2,5)
5	1/1	0,018 (0,25)	0,005	50 (2,5)	50 (2,5)
6	1/1.25	0,0144 (0,2)	0,004	50 (2,5)	50 (2,5)
7	1/1.5	0,012 (0,16)	0,003	50 (2,5)	50 (2,5)
8	½	0,009 (0,125)	0,0025	50 (2,5)	50 (2,5)
9	1/3	0,006 (0,083)	0,0017	50 (2,5)	50 (2,5)
10	1/4	0,0045(0,0625)	0,00125	50 (2,5)	50 (2,5)
11	1/5	0,0036 (0,05)	0,001	50 (2,5)	50 (2,5)

Элементный органический анализ проводился на приборе «CHN-3 анализатор» (TA Instruments, Англия). Азот определяли сжиганием навески вещества в кварцевой трубке при помощи электропечи за счет кислорода твердых окислителей оксида меди в атмосфере диоксида углерода, по объему выделившегося азота определяют его содержание в испытуемом веществе [14].

Для определения азота брали навеску вещества, взятую с точностью до  $10^{-7}$  на микровесах. Содержание азота (X) в процентах вычисляли по формуле:

$$X = [a(V - n) \cdot 100] / g ,$$

где а – масса 1 мл азота при данной температуре (t) и данном исправленном давлении (p); V – объем азота, мл; n – поправка, полученная для данного объема при калибровании азотомера, мл; g – навеска, мг.

Элементный органический анализ используется для определения доли таких элементов как углерод, водород, азот, сера и другие. С точки зрения исследования состава образцов нам было интересно определить содержание азота в конечном продукте ИПР – ИПЭК. Так как один из полимеров ЕРО (либо ХТЗ, в случае пары С71g/ХТЗ) содержит азот, становится возможным узнать долю включённого в состав ИПЭК поликатиона.

### **2.2.2. Определение структурных особенностей полученных поликомплексов методом ИК–спектроскопии**

ИК-спектры с Фурье-преобразователем ИПЭК Carborol<sup>®</sup>/ЕРО, Carborol<sup>®</sup>/ХТЗ в сравнении с индивидуальными полимерами снимали на приборе ИК-спектрометре Thermo Scientific Nicolet iS5 с НПВО - приставкой в области частот 500-4000 см<sup>-1</sup>. Для этого точную навеску образца, массой 0,7-0,8 мг, предварительно растертого до порошка наносили на поверхность цинк-селенового кристалла, снимали ИК-спектр. Отнесение полос поглощения в ИК-спектрах проводили в соответствии с литературой [17, 49, 50, 142].

### **2.2.3. Определение структурных особенностей полученных поликомплексов методом дифференциальной сканирующей калориметрии с моделируемой температурой**

Принцип ДСК-МТ исследования основан на измерении разности между тепловыми потоками, идущими от испытуемого образца и образца сравнения, как функции от температуры или времени.

Различия тепловых потоков возникают вследствие поглощения или высвобождения теплоты в образце в результате таких тепловых эффектов, как плавление, кристаллизация, химические реакции, полиморфные превращения, испарение и другие. По разности тепловых потоков можно также определять удельную теплоемкость и изменение теплоемкости [13].

Измерения проводились на ДСК с моделируемой температурой на приборе модели Discovery (TA Instruments, Англия). Образцы в количестве 5-7 мг в закрытой алюминиевой капсуле помещали в термоячейку прибора, предварительно откалиброванного по стандартным образцам (бензойная кислота, октадекан и индий металлический) и сканировали в интервале температур от 25°С до 250°С со скоростью 2°С/мин. Получали ДСК-термограмму - график

зависимости температуры от реверсивного теплового потока, определяли температуру стеклования каждого испытуемого образца.

#### **2.2.4. Определение основных технологических характеристик порошков полученных поликомплексов**

##### Определение фракционного состава

Для определения фракционного состава порошка был собран набор сит с размерами отверстий, покрывающими весь диапазон размеров частиц в образце (75 мкм, 150 мкм, 180 мкм, 355 мкм, 500 мкм), время исследования составило 5 мин, амплитуда движения сит 1,0 мм, цикл 8сек/2сек.

Ситовой анализ был выполнен методом механического просеивания через вибросито ВА 200 N, так как данный метод применяют для анализа порошков или гранул, у которых не менее 80 % частиц имеют размер более 75 мкм. Предварительно была определена оптимальная масса пробы и время просеивания.

Методика определения фракционного состава: была определена масса каждого сита с точностью до 0,1 г. Точную навеску испытуемого вещества помещали на верхнее сито и закрывали крышкой. Проводили просеивание механическим методом в течение установленного времени, затем осторожно (без потерь вещества) снова взвешивали каждое сито и определяли массу вещества на каждом из сит. Таким же способом определяли массу вещества на поддоне [17].

##### Определение сыпучести порошков

Так как степень сыпучести порошков характеризуется сыпучестью (скоростью протекания порошка через отверстие), насыпным объемом, углом естественного откоса, все эти критерии были определены.

Сыпучесть определяется как время, в течение которого определенная масса вещества проходит (протекает) через отверстие определенного размера.

Методика определения сыпучести: проводили на приборе определения сыпучести порошков, гранулята типа GT (Erweka, Германия), с диаметром

выходного отверстия (15 мм), при минимальной скорости перемешивания. В сухую воронку с закрытым выходным отверстием помещали без уплотнения навеску испытуемого материала – порошков индивидуальных (со)полимеров, ИПЭК на их основе, взятую с точностью  $\pm 0,5$  %. Количество испытуемого материала занимало не менее 80–90 % от объема воронки [17].

Открывали выходное отверстие воронки и определяли время, за которое через отверстие пройдет весь образец. Испытание проводили не менее трех раз.

Методика определения угла откоса: проводили по методике определения сыпучести на приборе определения сыпучести порошков, гранулята типа GT (Erweka, Германия), с диаметром выходного отверстия (15 мм), при минимальной скорости перемешивания. В сухую воронку с закрытым выходным отверстием помещали без уплотнения навеску испытуемого материала – порошков индивидуальных (со)полимеров, ИПЭК на их основе, взятую с точностью  $\pm 0,5$  %. Истечение порошка из отверстия воронки производили на ровную горизонтальную поверхность [17]. Измерение значения угла естественного откоса проводили в трех повторах.

#### Определение насыпного объема

Испытание позволяет определить при заданных условиях насыпные объемы, до и после уплотнения, способность к уплотнению, а также насыпную плотность отдельных материалов (например, порошков, гранул).

Определение насыпного объема проводили на приборе для определения насыпной плотности гранулятов (тип SVM 121), состоящем из следующих частей:

- встряхивающего устройства, обеспечивающего  $(250 \pm 15)$  соскоков цилиндра в минуту с высоты  $(3 \pm 0,2)$  мм;
  - подставки для градуированного цилиндра, снабженного держателем;
  - градуированного цилиндра вместимостью 250 мл (цена деления – 2 мл);
- массой цилиндра  $(220 \pm 40)$  г.

Методика определения: В сухой цилиндр вместимостью 250 мл помещали без уплотнения навеску испытуемого материала, имеющего насыпной объем в диапазоне от 50 мл до 250 мл. Аккуратно закрепляли цилиндр на подставке и

фиксируют насыпной объем до уплотнения  $V_0$  с точностью до ближайшего деления. Производят 10, 500 и 1250 соскоков цилиндра и фиксируют объемы  $V_{10}$ ,  $V_{500}$ ,  $V_{1250}$  с точностью до ближайшего деления. Если разность между  $V_{500}$  и  $V_{1250}$  превышала 2 мл, производили еще 1250 соскоков цилиндра [17].

### **2.2.5. Получение таблетированных лекарственных форм на основе интерполиэлектролитных комплексов**

Для исследования набухающих свойств матриц таблетки, массой 0,10 г, диаметром 8 мм получали прямым прессованием на ручном гидравлическом прессе (PerkinElmer, США) из синтезированных ИПЭК С71г/ЕРО, С2020/ЕРО, С10/ЕРО, NAA-1/ЕРО, С71г/ХТЗ. В качестве сравнения получали таблетки индивидуальных (со)полимеров (С71г, С2020, С10, NAA-1, ЕРО, ХТЗ) при давлении 25 кгс/см<sup>2</sup>.

Для исследования высвобождения таблетки (состава: диклофенака натрия 0,1; ИПЭК 0,05), общей массой 0,15 г, (состава: теофиллина 0,1; ИПЭК 0,1) общей массой 0,2 г, диаметром 8 мм получали прямым прессованием на ручном гидравлическом прессе (PerkinElmer, США) из синтезированных ИПЭК С71г/ЕРО, С2020/ЕРО, С10/ЕРО, NAA-1/ЕРО, С71г/ХТЗ при давлении 25 кгс/см<sup>2</sup>.

### **2.2.6. Исследование диффузионно-транспортных свойств поликомплексных матриц**

Исследование диффузионно-транспортных свойств образцов ИПЭК проводили по анализу кинетики набухания и высвобождения модельных ЛВ.

Кинетику набухания полимерных матриц изучали в условиях, имитирующих продвижение по ЖКТ. Для этого матрицы поликомплексов выдерживали в течение 1 ч в 40 мл кислой среды 0,1М HCl (pH=1,2), затем последовательно переносили в среды фосфатных буферов со значениями pH=5,8;

6,8 и 7,4 (по 2 часа в каждой среде) (согласно методике) [102]. Исследование проводили при  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  на приборе термостате (КА IC control eco 18c). Образцы поликомплексов промокали от излишней влаги фильтровальной бумагой и взвешивали на аналитических весах с точностью до 0,00001г. Степень набухания (Н, %) образцов определяли по формуле:

$$H\% = \frac{m_2 - m_1}{m_1} \cdot 100 \%, \text{ где}$$

$m_1$  - масса сухого образца;

$m_2$  - масса набухшего образца.

Исследование кинетики высвобождения ЛВ проводилось на тестере растворимости Erweka DT-626 (Германия). В качестве модельных сред, имитирующих среды ЖКТ были выбраны - 0,1М раствор соляной кислоты (рН=1,2- 1 час) и фосфатные буферы (рН=5,8 – 2 часа, рН =6,8 – 2 часа; рН =7,4 – 2 часа). Объем среды растворения составил 900 мл, скорость вращения корзинки - 100 об/мин, температура среды  $-37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$ .

Отбор проб проводился во всех средах через каждые 30 мин. Взамен отобранных проб приливали равное количество буферного раствора.

Количественно высвободившееся действующее вещество определяли спектрофотометрическим методом, согласно существующим методикам, приведенным в ФС, USP, ВР, Ph.Eur. [49]. Все модельные ЛВ имеют прямую зависимость оптической плотности растворов от концентрации ЛВ в растворе, поэтому данный метод выбран как универсальный для всех модельных ЛВ. В качестве раствора сравнения использовался соответствующий фосфатный буфер. Содержание ЛВ рассчитывали по следующей формуле:

$$C_{\text{ЛВ, } \mu\text{л}} = \frac{D \times \text{М.м.} \times 10}{\epsilon}, \text{ где}$$

D - оптическая плотность;

$\epsilon$  - молярный коэффициент поглощения ( $0,437 \cdot 10^3$ )

10 - кратность разведения.

### 2.2.7. Исследование мукоадгезивных свойств образцов интерполиэлектролитных комплексов

При исследованиях на растяжение (метод отрыва) препарат приводится в контакт с тканями слизистой оболочки и измеряется сила, которая требуется для разрушения адгезионной связи. Один из самых удобных подходов к тестированию адгезии лекарственной формы к ткани слизистой оболочки (субстрата) включает использование автоматического растягивающего устройства, например, анализатор текстур (Stable Microsystems, Великобритания). Этот метод был разработан для таблеток, дисков, порошков, гранул. В зависимости от природы, геометрии и физических свойств лекарственной формы в качестве субстрата могут использоваться различные виды адгезивов и способы проведения экспериментов [93].

Мукоадгезию изучали методом текстурного анализа на приборе 5965 (Instron, Англия), с использованием силовой ячейки на 50 Н и муцина в качестве адгезивного субстрата по описанной ранее методике [73-75]. Таблетированные матрицы из ИПЭК (масса 170 мг, диаметр 11,28 мм) получали прессованием на гидравлическом прессе (Glenrothes, Англия) при давлении 10 тонн в течение 30 с. Матрицы из муцина (масса 130 мг, диаметр 11,28) прессовали при давлении 10 тонн в течение 60 с. Тестируемые матрицы закрепляли на подвижном стальном верхнем пуансоне (ИПЭК) и на неподвижной плате (муцин), с помощью цианакрилатного клея. Гидратацию обеих типов матриц проводили добавлением 50 мкл деионизированной воды в течение 5 мин до получения поверхностного гелевого слоя. Далее, верхний пуансон опускали на нижнюю платформу со скоростью 0,1 мм/с до достижения постоянной силы ( $F$ ) в 1,3 Н. Данное усилие сохраняется в течение 360 с, после чего происходит постепенный отрыв верхнего пуансона при постоянной скорости в 0,1 мм/с до достижения высоты в 2,5 см. Работа мукоадгезии измерялась в единицах усилия, необходимого для отрыва биоадгезивной поликомплексной матрицы от муциновой (максимальная величина нажима -  $\sigma$ ) и отрывное усилие ( $W$ ) рассчитывалось по площади кривой

«отрывное усилие» - «удлинение», требуемое для отрыва двух матриц друг от друга.

### **2.2.8. Измерение размера и поверхностного заряда частиц интерполиэлектролитных комплексов**

Измерение размера и заряда частиц было необходимо для объяснения механизмов мукоадгезии. Была приготовлена суспензия из образцов ИПЭК в концентрации 0,01%, диспергирована, затем проводили измерение заряда и размера частиц на приборе Zetasizer Nano ZS (Malvern, Англия) методом динамического светорассеяния.

### **2.2.9. Технология получения быстродиспергируемых таблеток и определение времени их дезинтеграции**

Для получения быстродиспергируемых таблеток были приготовлены сиропы мальтодекстрина в различной концентрации (81,8%, 62%, 40,9%). В этом сиропе диспергированы ИПЭК NAA-1-ЕРО 1-2, NAA-1-ЕРО 1-1, С71g-ЕРО 1-1 в концентрации 6, 10, 18, 20, 30 %. Затем высушены лиофильно в течение суток при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  (в аппарате для лиофильной сушки Labconco). С целью снижения образования пузырей в процессе сушки были подобраны ПАВ: спан-80 и твин-80. Все этапы получения быстродиспергируемых таблеток приведены на рис. 2.

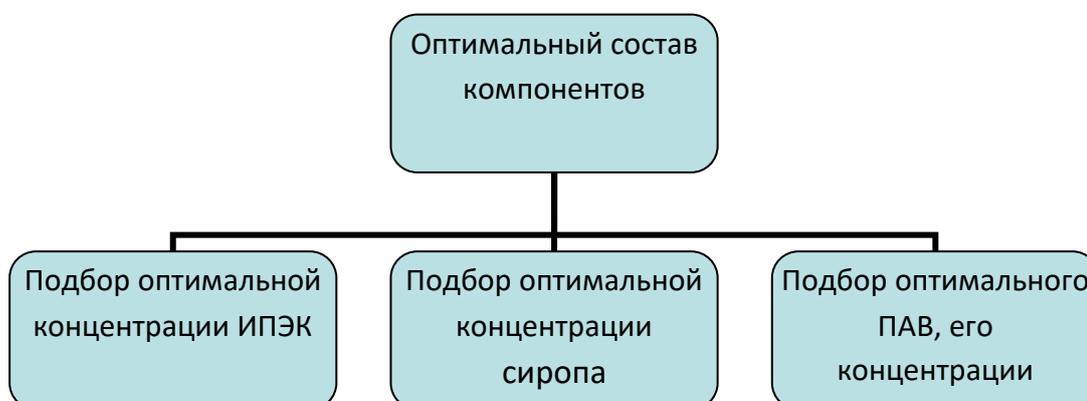


Рис. 2. Этапы получения быстродиспергируемых таблеток.

Быстродиспергируемые таблетки, полученные на основе сиропа мальтодекстрина DE 38 40,9%, содержащие ИПЭК С71g-ЕРО 1-1, NAA-1-ЕРО 1-2, спан-80 0,5%, были помещены в сосуд, содержащий 200 мл деионизированной воды. Фиксировалось время от момента помещения таблетки в среду до ее полного разрушения. Оценка полного или неполного разрушения таблеток проводилась визуально. Испытания были проведены в 5-кратном повторении [78].

## **Фармакологические исследования**

### **2.2.10. Исследование токсичности**

Для проведения фармакологических исследования по определению «острой» токсичности и токсикологических характеристик полученных лабораторных образцов ИПЭК были отобраны 145 белых беспородных мышей-самцов массой 17-25 г. и 145 крыс. Исследования проводились согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (под редакцией Хабриева Р. У., 2005)», «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Миронов А.Н., Бунатян Н.Д. и др., 2012).

До начала экспериментов все животные содержались в стандартных условиях вивария с естественным световым режимом на полнорационной сбалансированной диете (ГОСТ Р 50258-92) с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997), а также правил лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 3 51000.3-96 и 51000.4-96). Все исследования были согласованы с комитетом по этической экспертизе.

Было исследовано 5 образцов ИПЭК и 6 образцов индивидуальных полимеров на основе которых они получены:

1 –я группа состояла из образцов ИПЭК:

Образец №1: Carbopol® 71g/ Eudradit® ЕРО (С71g/ ЕРО);

Образец №2: Carbopol® 10 Ultrez/ Eudradit® EPO (C10/ EPO);

Образец №3: Carbopol® 2020/ Eudradit® EPO (C2020/ EPO);

Образец №4: Noveon® AA-1/ Eudradit® EPO (N AA-1/ EPO);

Образец №5: Carbopol® 71g/ Хитозан (C71g/ ХТЗ);

2 –я группа состояла из образцов полимеров:

Образец №6: Carbopol® 71g;

Образец №7: Carbopol® 10 Ultrez;

Образец №8: Carbopol® 2020;

Образец №9: Noveon® AA-1;

Образец №10: Eudradit® EPO;

Образец №11: Хитозан.

Были приготовлены образцы композиций в дозах 1000, 2000 и 3000 мг/кг в крахмальной слизи, которые вводились в желудок с использованием специального зонда с целью определения «острой» токсичности. Каждая доза была введена 6 мышам и 6 крысам. Параллельно контрольная группа животных получала крахмальную слизь в том же объеме. Был проведен анализ картины общего действия (наличие угнетающего или возбуждающего действия со стороны центральной нервной системы, отличительные особенности в поведении в сравнении с животными контрольной группы).

Оценку действия композиций на центральную нервную систему проводили по изменению ориентировочно-исследовательской реакции и двигательной активности животных. Метод «открытое поле» на установке «Открытое поле» был использован для изучения двигательной и исследовательской (ориентировочной) реакции животных [82]. В «открытом поле» в течение 3 мин регистрировали следующие параметры: 1) - количество пересечений линий и вертикальных стоек, что отражает неспецифический уровень возбуждения; 2) - количество заглядываний в отверстия как показатель исследовательской активности животного.

Результаты экспериментов обрабатывали статистически с вычислением t-критерия Стьюдента.

### **2.2.11. Определение концентрации диклофенака натрия в плазме крови кроликов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии**

Для фармакокинетических исследований были отобраны 12 кроликов-самцов породы Шиншилла со средним весом 3,70 кг после ночного 12-часового голодания [32]. Каждому кролику было введено по 1 таблетке (массой 0,15, состава: диклофенака натрия 0,1; ИПЭК 0,05). Через определенные интервалы времени: 1; 2; 4; 8; 12 и 24 ч с момента введения отбирали пробы крови из ушной вены кроликов по 0,5-0,7 мл. Затем после получения сыворотки крови к ней добавляли 0,2 мл 0,1 н раствора соляной кислоты, 3 мл хлороформа, центрифугировали. Затем к 2,6 мл нижнего органического слоя добавляли 150 мкл 0,1 н раствора гидроксида натрия, центрифугировали при 5000 об/мин 10 мин. После получения щелочного рэжкстракта вводили через дозатор в хроматограф.

Измерения проводились на хроматографе LC-20 Prominence (Shimadzu, Япония) со встроенным УФ/Вид-спектрофотометрическим детектором при длине волны 280 нм. Используемые в работе спирт этиловый ректифицированный, уксусная кислота и фосфорная кислота – фармакопейного чистоты. Анализ проводился с подвижной фазой – 96% спирт, 0,15 М водный раствор однозамещенного фосфата натрия, уксусная кислота в соотношении 55:40:5. Хроматографическое разделение проводили при комнатной температуре ( $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ) на аналитической колонке с привитой фазой C18 размером 4,6x250 мм (зернение сорбента 10 мкм). Объемная скорость элюирования составляла 1 мл/мин, время появления хроматографического пика составляло 11-12 мин. Концентрацию ДН рассчитывали по методу абсолютной калибровки. Основные фармакокинетические показатели рассчитывались в программе по прикладной фармакокинетике Thermo Kinetica<sup>®</sup> (Version 5.0, Build 5.00.11; Thermo Fisher Scientific, США).

Концентрацию препарата рассчитывали по методу абсолютной калибровки. Для этого к 0,5 мл интактной сыворотки крови, полученной обычным способом, добавляли известное количество препарата (стандартный раствор в этиловом

спирте) для получения растворов с концентрацией 0,5, 1, 2, 4 и 7.5 мкг/мл сыворотки (5 растворов) [31]. Полученные калибровочные растворы обрабатывали и анализировали описанным выше способом. Калибровочный график в изученном интервале концентраций представлял собой прямую линию.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### 3.1. Обоснование выбора полимеров и метода получения ИПЭК

Для получения ИПЭК была выбрана рПАК, выпускаемых под торговой маркой Carborol<sup>®</sup>, а именно 71g, 2020, Ultrez 10, Noveon AA-1 в качестве полианиона. В качестве поликатиона использовался линейный ПЭ Eudragit<sup>®</sup> EPO, противоионом была выбрана каждая из вышеуказанных марок Carborol<sup>®</sup>. Кроме этого в качестве еще одного поликатиона был использован ХТЗ, а в качестве противоиона – один из марок Carborol<sup>®</sup> 71g. Используемые марки полимера Carborol<sup>®</sup> отличаются друг от друга расстоянием между сшивками, молекулярной массой полимера, вязкостью растворов, а также типом (А, В, С). Так как полимер С71g имеет наибольшее расстояние между сшивками, интересным было исследовать возможность его взаимодействия с линейным жесткоцепочечным полимером ХТЗ, с перспективой встраивания линейного полимера в пространство между поперечными сшивками рПАК.

Выбор этих (со)полимеров был обусловлен их оптимальными физико-химическими характеристиками (таблица 2).

Carborol<sup>®</sup> является рПАК, то есть имеет поперечные сшивки между полимерными цепями. Главным условием для синтеза образцов ИПЭК является предварительная экспозиция полимера в растворе, так как это необходимо для смачивания и набухания порошка полимера. Далее, спустя сутки после выдержки полимера в водной среде и доведения дисперсии до нужного значения рН взаимодействия, к нему добавляется покапельно раствор линейного ПЭ. Именно такой порядок добавления компонентов был выбран в связи с высокой вязкостью дисперсии Carborol<sup>®</sup>. Растворы ПЭ были растворены в водном растворе с добавлением 1н раствора уксусной кислоты, далее также доведены до рН взаимодействия. В качестве рН взаимодействия было подобрано значение наиболее близкое к нейтральному, в то же самое время такое, при котором оба взаимодействующих полимера находятся в растворенном и ионизированном состоянии и способны к взаимодействию. Далее по мере добавления раствора

**Физико-химические характеристики используемых марок Carbopol®**

Марка	Тип	Вязкость (0,5%, рН 7,5), Па·с	ММ, КДа	ММ между сшивками, КДа
C2020	Карбомер интерполимер Тип В (сополимер АК и ЭГ, сшитый АЭПЭ)	4 700 – 7 700 <sup>1</sup>	4 500	11,4
C71g	Карбомер гомополимер Тип А (ПАК, сшитая АЭПЭ)	400 – 1 100	3 000	237,6
N AA-1	Поликарбофил (ПАК, сшитая ДВГ)	200 – 1 200	3 000	– <sup>2</sup>
C 10	Карбомер Интерполимер Тип А (ПАК, сшитая АЭПЭ)	45 000-65 000	– <sup>2</sup>	– <sup>2</sup>

*Примечания:*

<sup>1</sup> – выпускается частично нейтрализованным;

<sup>2</sup> – данные отсутствуют.

поликатиона к полианиону происходит образование ИПЭК в виде осадка, который потом исследуется как новый носитель для пероральной контролируемой доставки ЛВ.

Исходные ПЭ были взяты в мольном соотношении 1:1. Была приготовлена дисперсия в водной среде из Carbopol® различных марок 71g, 2020, Ultrez 10, Noveon® AA-1 после предварительного настаивания их в течение суток в воде

очищенной, что необходимо для полного смачивания и набухания микрогелей этих полимеров. После чего дисперсии были доведены 0,1н раствором гидроксида натрия до рН взаимодействия ( $pH=7,0$ ).

ЕРО был растворен в воде очищенной с добавлением 1н раствора уксусной кислоты. Далее также доведен 0,1н раствором гидроксида натрия до рН взаимодействия ( $pH=7,0$ ) [33,39,78].

ХТЗ также был растворен в воде очищенной с добавлением 1 н раствора уксусной кислоты. Далее также доведен 0,1н раствором гидроксида натрия до рН взаимодействия ( $pH=7,0$ ).

После чего раствор ЕРО/ХТЗ был покапельно добавлен к дисперсии Carbopol® при постоянном перемешивании с помощью лопастной мешалки ИКА RW16 basic (Германия).

Далее полученная смесь, состоящая из осадка ИПЭК и надосадочной жидкости, была выдержана в течение 7 суток для более полного протекания взаимодействия между частицами микрогеля и линейного полимера. Затем осадок ИПЭК был отделен от надосадочной жидкости, промыт водой очищенной, отцентрифугирован (центрифуга ELMi SkyLine CM-6M) в течении 10 минут, при скорости 3500 оборотов/минуту, высушен в вакуум-сушильном шкафу (Binder, Германия) при температуре 60°C под давлением и измельчен. Все этапы получения образцов ИПЭК представлены на рис. 3.

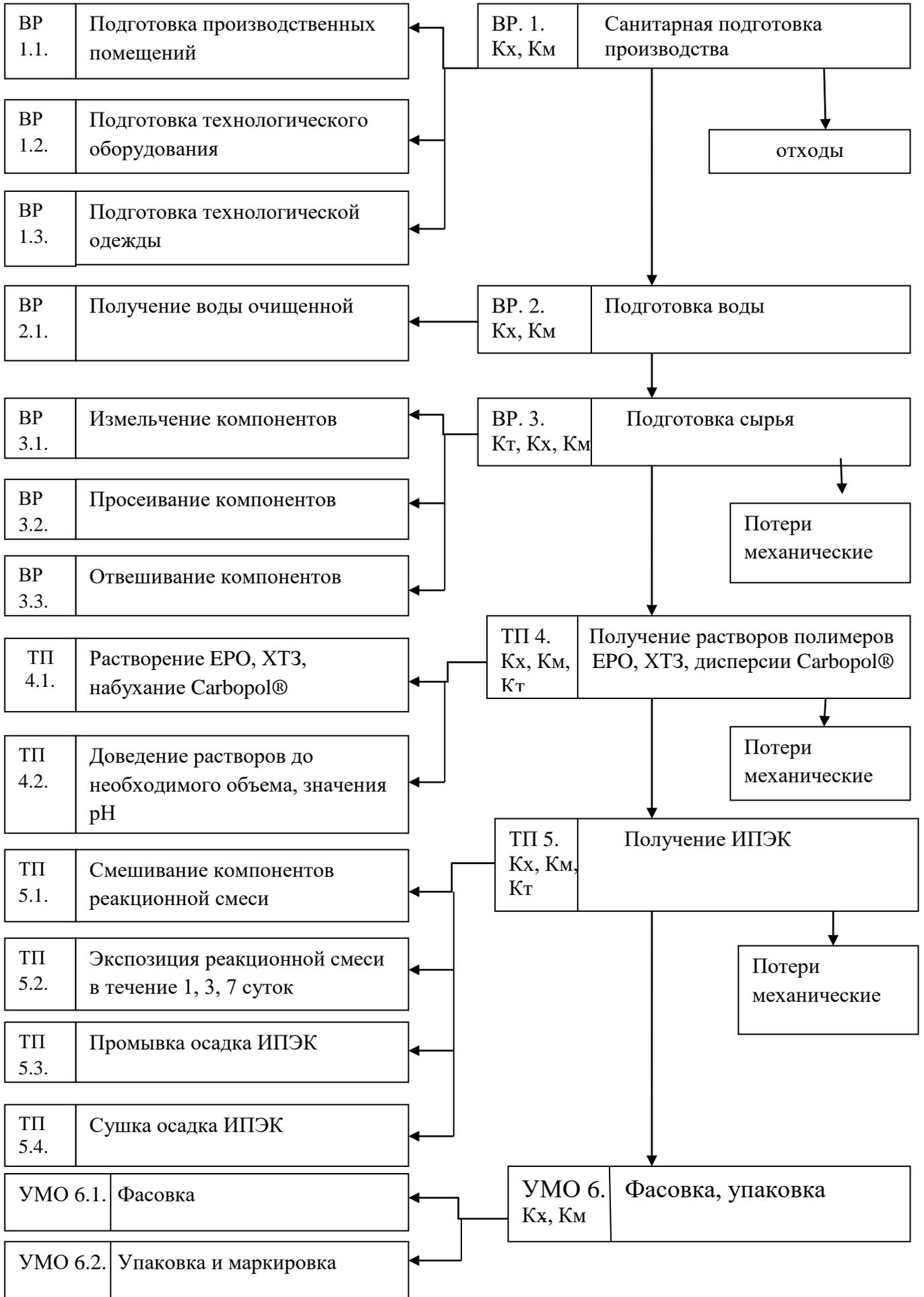


Рис. 3. Технологическая схема получения образцов ИПЭК.

### 3.2. Определение состава методом гравиметрии

Согласно проведенному гравиметрическому исследованию ряда образцов ИПЭК (рисунок 4), синтезированных от избытка одного из полимеров – Carbopol® к избытку другого - Eudragit® (3:1 до 1:5), можно сделать следующие выводы. У образцов С 2020/ЕРО, С 71g/ЕРО, С 10/ЕРО, С 71 g / ХТЗ с возрастанием доли ЕРО (или ХТЗ) в смеси наблюдается уменьшение массы осадка, и уменьшение доли включенного поликатиона, что может быть связано с тем, что избыточное количество ЕРО (ХТЗ) остается в надосадочной жидкости. Так как уменьшается количество рПАК от первого стакана к последнему, линейный ПЭ – ЕРО, либо жесткоцепочечный полисахарид - ХТЗ взаимодействует с Carbopol® лишь до насыщения вакантных карбоксильных групп, а избыток противоположно заряженного ПЭ остается в надосадочной жидкости, поэтому несмотря на увеличение доли ЕРО (ХТЗ) при синтезе, увеличение массы конечного продукта не происходит, так как избыток непрореагировавшего полимера удаляется с надосадочной жидкостью. Результаты гравиметрии представлены на рис. 4.

ИПЭК на основе пары N AA-1/ЕРО при гравиметрическом анализе показал следующие результаты: сначала масса образцов и доля включенного ЕРО повышается до соотношения 1:1, затем снижается по мере возрастания доли ЕРО и снижения доли рПАК. Также, как и у вышеуказанных образцов, по мере снижения количества рПАК (от 1:1,25 до 1:5) наблюдается снижение массы осадка ИПЭК и доли включенного линейного полимера, что связано с насыщением вакантных карбоксильных групп Carbopol®, и удалением избыточного количества ЕРО с надосадочной жидкостью.

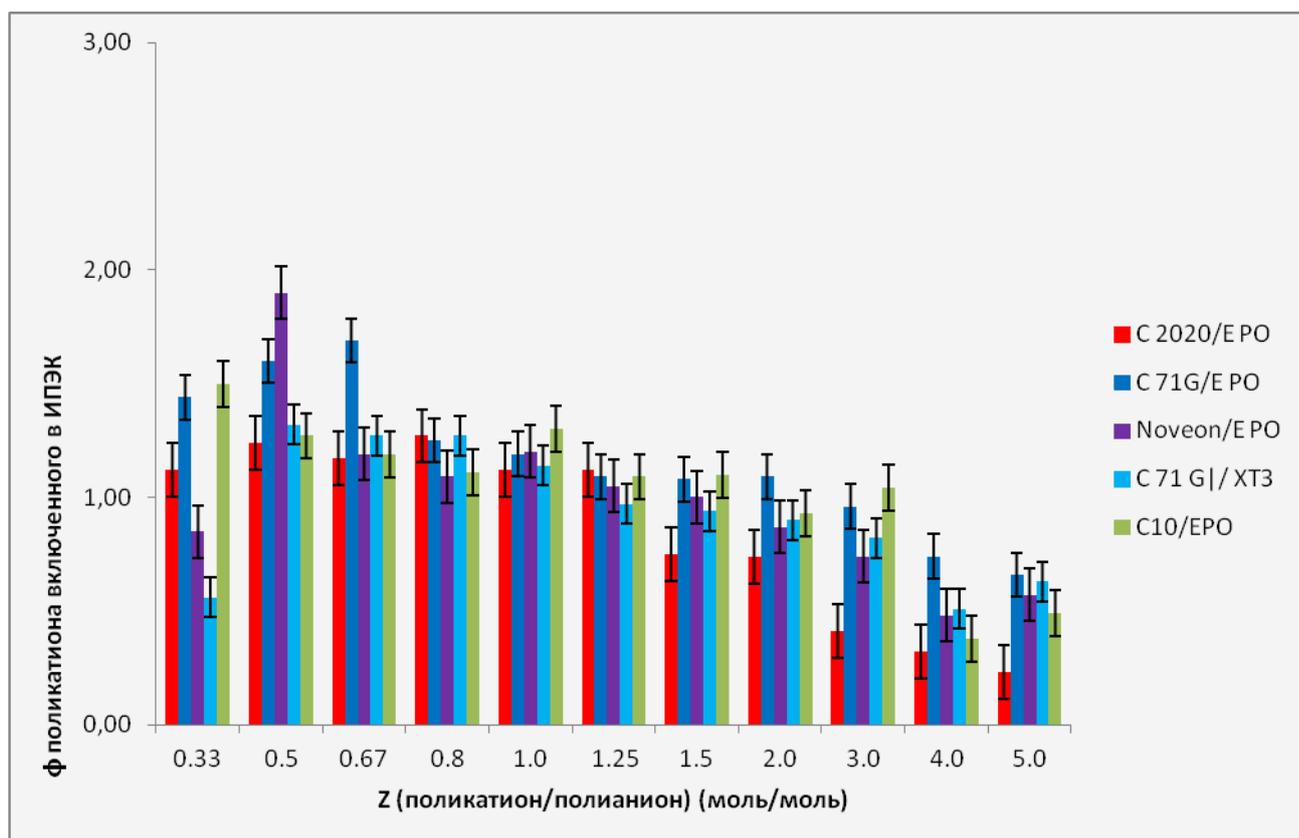


Рис. 4. Результаты гравиметрического анализа образцов ИПЭК Carbopol®/EPO (XT3). По оси абсцисс – мольное соотношение полимеров Carbopol®/Eudragit® EPO (XT3); по оси ординат – доля поликатиона (EPO (XT3)), включенного в ИПЭК.

### 3.3. Определение характеристического состава интерполиэлектролитных комплексов методом элементного органического анализа

Элементный органический анализ используется для определения доли таких элементов как углерод, водород, азот, сера и других. С точки зрения исследования состава образцов нам было интересно определить содержание азота в конечном продукте ИПР – ИПЭК. Так как один из полимеров EPO (либо XT3, в случае пары C71g/ XT3) содержит азот, становится возможным узнать долю включённого в состав ИПЭК поликатиона. Чтобы исследовать возможность получения комплексов разного состава, основываясь на изначальных свойствах полимера

Carborol<sup>®</sup>, таких как расстояние между сшивками, были получены образцы ИПЭК при разном времени синтеза. Основной целью исследования явилось изучить возможность влияния времени ИПЭР на состав образца, а именно получение комплекса с увеличенным содержанием поликатиона ЕРО. Согласно элементному анализу были получены следующие данные (таблица 1 Приложения 2).

Таким образом, согласно проведенному элементному анализу, можно сделать вывод о том, что исследуемые ПЭ при соотношении 1:1 в реакционной смеси образуют продукт с избытком редкосшитого полимера Carborol<sup>®</sup>. При том, увеличение времени синтеза не привело к значительному увеличению доли включенного ЕРО, так как количество азота в составе образца остается практически неизменным. Для более детального изучения полученных образцов была проведена ДСК.

#### **3.4. Исследование структурных особенностей полученных образцов ИПЭК методами ИК–спектроскопии и дифференциальной сканирующей калориметрии с моделируемой температурой (ДСК-МТ)**

ИК-спектроскопия является одним из методов, позволяющих доказать образование нового соединения, отличного от исходных образцов полимеров. На ИК-спектрах появляется полоса поглощения при  $1560\text{ см}^{-1}$ , отсутствующая у индивидуальных полимеров, которая обусловлена образованием ионных связей между карбоксилатными группами Carborol<sup>®</sup> и протонированными диметиламиногруппами ЕРО, либо аминогруппами ХТЗ. Появление новых полос поглощения, ранее отсутствующих у исходных полимеров, доказывает образование между ними поликомплексов (рис. 1 - 10 Приложения 1).

Кроме того, интересным было изучить влияние времени ИПЭР на состав получаемого образца ИПЭК. Для этого образцы ИПЭК были синтезированы при разном времени экспозиции: 1 сутки, 3 суток, 7 суток. Также были сняты ИК-спектры поликомплексов (рис. 11 – 14 Приложения 1). Согласно полученным результатам можно увидеть, что полосы поглощения  $2820, 2770, 1730, 1560\text{ см}^{-1}$

сохраняются независимо от времени, в течение которого проводилась выдержка образцов при синтезе, соответственно время синтеза незначительно влияет на состав получаемого образца.

Согласно проведенной ДСК-МТ было доказано образование комплексов как химически индивидуальных соединений, имеющих определенную температуру стеклования ( $127^{\circ}$ - $138^{\circ}$ С) (рис. 20 – 31 Приложения 1), отличающуюся от образцов индивидуальных полимеров ( $68^{\circ}$  -  $131^{\circ}$ С) (рис. 15 – 19 Приложения 1), использованных для получения ИПЭК. В первую очередь были исследованы образцы индивидуальных полимеров: Carbopol<sup>®</sup> различных марок и ЕРО. Можно отметить, что температура стеклования Carbopol<sup>®</sup> различных марок колеблется от  $125$ - $132^{\circ}$  С, а для ЕРО составляет  $68,5^{\circ}$  С. Затем были исследованы образцы ИПЭК при различном времени синтеза с целью обнаружения влияния времени реакции между противоположно заряженными ПЭ. Можно отметить, что для образцов ИПЭК С71g/ЕРО, С2020/ЕРО наблюдается тенденция к снижению температуры стеклования, причиной чему может быть незначительное увеличение содержания ЕРО, как полимера, обладающего более низким значением  $T_g$ . Возможной причиной увеличения содержания ЕРО в составе ИПЭК могут быть особенности структуры С71g, а именно большое расстояние между сшивками, что обеспечивает проникновение молекул ЕРО вглубь микрогелей сшитого полимера. Для С2020/ЕРО также характерно незначительное снижение  $T_g$ , причиной чему может быть увеличение доли ЕРО на поверхности, так как значительно меньшее расстояние между сшивками по сравнению с С71g не позволяет молекулам ЕРО проникнуть вглубь мицеллы. Другие же образцы ИПЭК характеризуются независимым от времени синтеза значением  $T_g$ , то есть увеличение времени реакции между полимерами не приводит к повышению доли ЕРО в составе комплекса.

Результаты элементного анализа и ДСК были объединены в таблице 2 Приложения 2. Согласно проведенным исследованиям образцы ИПЭК С2020/ЕРО, С71g/ЕРО обладают тенденцией к снижению  $T_g$ , что может доказывать увеличение доли азота в составе образцов, однако, эти изменения в

значениях  $T_g$  невелики, что согласовывается с результатами элементного анализа, и еще раз говорит о незначительных различиях в составе между полученными образцами. То есть, увеличение времени ИПЭР не приводит к возрастанию доли поликатиона в составе ИПЭК.

Таким образом, проведены синтез и физико-химическое исследование условий образования ИПЭК как новых химических соединений. Изучены их свойства по сравнению с индивидуальными (со)полимерами: согласно проведенной ИК - спектроскопии у образцов ИПЭК появляется новая полоса поглощения при  $1560 \text{ см}^{-1}$ , в отличие от индивидуальных (со)полимеров, ДСК анализом было доказано образование комплексов как химически индивидуальных соединений, имеющих определенную температуру стеклования, отличающуюся от образцов индивидуальных полимеров, это дает предпосылку для дальнейших исследований образцов в качестве носителей для доставки ЛВ.

### **3.5. Исследование основных технологических характеристик образцов ИПЭК в сравнении с индивидуальными (со)полимерами**

Фракционный состав порошков и гранул и распределение частиц по размерам выражен в виде массовой доли порошка, просеянного через сита, в процентах. Результаты исследования представлены в таблице 3.

Согласно проведенному ситовому анализу порошки ИПЭК по классификации измельченности порошков можно отнести к среднемелким, так как наибольшая доля (25,8%) составила фракция 180 мкм, которая должна быть не более 40% от всей массы для такого порошка [17]. Порошки индивидуальных сополимеров Carborol<sup>®</sup> можно отнести к крупному порошку, так как основную часть порошков составили фракции 355, 500 мкм (44,1%; 44,9%) [17]. Таким образом, образцы ИПЭК обладают преимуществами по сравнению с индивидуальными сополимерами, по размеру частиц порошка, что является перспективным при создании пероральных таблетированных ЛФ.

**Фракционный состав порошков ИПЭК и индивидуальных сополимеров**

Размер сита, мкм	Массовая доля порошка, просеянного через сито (%)	
	ИПЭК (С2020/ЕРО, С71g/ЕРО, С10/ЕРО, NAA-1/ЕРО)	Carbopol® 2020, 10, Noveon® AA-1
Менее 75	23,6±0,1	0±0,1
75	21,5±0,1	0,2±0,1
150	5,1±0,1	0,4±0,1
180	25,8±0,1	10,4±0,1
355	13,3±0,1	44,1±0,1
500	10,6±0,1	44,9±0,1

Исследование насыпных объемов образцов позволило определить при заданных условиях насыпные объемы и плотности до и после уплотнения (представлены в таблице 4), коэффициент прессуемости и показатель Хауснера. Согласно проведенным исследованиям можно наблюдать, что образцы индивидуальных (со)полимеров обладают большей способностью к уплотнению, по сравнению с образцами ИПЭК. Так как разность между двумя последними определениями насыпного объема индивидуальных (со)полимеров составила более 2 мм исследования в 1250 соскоков цилиндра были проведены повторно. Для более детального изучения технологических свойств были рассчитаны коэффициент прессуемости и показатель Хауснера.

В последнее время коэффициент прессуемости и показатель Хауснера стали удобными для прогнозирования сыпучести порошка. Основной методикой их определения является измерение объема до оседания ( $V_0$ ) и конечного объема после уплотнения порошка ( $V_{1250}$ ). Для исследуемых образцов был рассчитан коэффициент прессуемости и показатель Хауснера [17, 49]. Результаты представлены в таблице 5.

**Результаты исследования насыпного объема и плотности образцов  
ИПЭК и индивидуальных (со)полимеров до и после уплотнения**

Технологические характеристики	ИПЭК (C2020/EPO, C71g/EPO, C10/EPO, NAA- 1/EPO)	Carbopol® 2020, 10, Noveon® AA-1	Eudragit® EPO
$V_0$	160,0 мл ±0,1	210,0 мл ±0,1	145,9 мл ±0,1
$V_{10}$	146,0 мл ±0,1	196,0 мл ±0,1	70,0 мл ±0,1
$V_{500}$	118,0 мл ±0,1	162,0 мл ±0,1	53,0 мл ±0,1
$V_{1250}$	116,0 мл ±0,1	140,0 мл ±0,1	51,0 мл ±0,1
$V_{1250}$	-	130,0 мл ±0,1	51,0 мл ±0,1
$V_{1250}$	-	128,0 мл ±0,1	-
$\rho_0$	0,0625 г/мл	0,2650 г/мл	0,1650 г/мл
$\rho_{10}$	0,0684 г/мл	0,2846 г/мл	0,3457 г/мл
$\rho_{500}$	0,0847 г/мл	0,3442 г/мл	0,4566 г/мл
$\rho_{1250}$	0,0862 г/мл	0,3983 г/мл	0,4745 г/мл
$\rho_{1250}$	-	0,4289 г/мл	0,4744 г/мл
$\rho_{1250}$	-	0,4356 г/мл	-

Сыпучесть порошков выражена в секундах с точностью до 0,1 с, отнесенных к 100 г образца. Угол естественного откоса выражен в градусах, как вычисленное среднее значение. Результаты представлены в таблице 5.

При исследовании сыпучести и угла естественного откоса для индивидуальных (со)полимеров, значения этих показателей определить не удалось, так как образцы не высыпались из воронки прибора определения сыпучести порошков при принудительном перемешивании. На основании измеренного объема до оседания ( $V_0$ ) и конечного объема после уплотнения

порошка ( $V_{1250}$ ) образцов, а также рассчитанного коэффициента прессуемости и показателя Хауснера степень сыпучести образцов ИПЭК определена как удовлетворительная, а для индивидуальных (со)полимеров как очень плохая [17, 49].

Таблица 5

**Результаты исследования сыпучести, угла естественного откоса, коэффициента прессуемости и показателя Хауснера образцов ИПЭК и индивидуальных (со)полимеров**

Технологическое свойство	ИПЭК (С2020/ЕРО, С71g/ЕРО, С10/ЕРО, NAA-1/ЕРО)	Carbopol® 2020, 10, Noveon® AA-1	Eudragit® ЕРО
Сыпучесть	324,9с/ 100г	не определена	не определена
Угол естественного откоса	45,0°	не определен	не определен
Коэффициент прессуемости	25,00	39,04	65,04
Показатель Хауснера	1,34	1,64	2,86
Степень сыпучести	удовлетворительная	очень плохая	очень плохая

Согласно проведенным исследованиям технологических показателей можно сделать вывод о том, что образцы ИПЭК обладают преимуществами по сравнению с индивидуальными (со)полимерами, и являются перспективными для дальнейшего использования в технологии таблетированных ЛФ и позволят избежать использование большого количества вспомогательных веществ в производстве.

### **3.6. Исследование кинетики набухания образцов поликомплексных матриц с мониторингом происходящих внутриматричных процессов**

Следующим этапом явилось исследование диффузионно-транспортных свойств, а именно сначала была проведена оценка набухаемости образцов (рис. 5) ИПЭК в условиях, имитирующих среды ЖКТ (0,1 М раствор хлористоводородной кислоты – в качестве аналога желудочного сока, фосфатные буферные растворы при  $pH=5.8, 6.8, 7.4$ , имитирующие различные отделы кишечника).

Образцы были выдержаны в кислой среде 1 час, далее последовательно перемещены из одной буферной среды в другую, где находились по 2 часа. Оценка прироста в массе образцов ИПЭК была проведена гравиметрическим способом. Кроме того, что фиксировалась масса образцов, также были проведены визуальные наблюдения за изменениями образцов матриц. Исходя из полученных данных, построены графики набухаемости образцов ИПЭК. Согласно проведенным испытаниям образцы ИПЭК на основе С2020/ЕРО, С 71G/ЕРО обладают схожими профилями набухания, но у ИПЭК С2020 /ЕРО показатели несколько ниже на протяжении всего времени эксперимента, а к седьмому часу значения становятся практически равными. С10/ЕРО отличается от всех остальных образцов более низкими значениями набухающей способности, хотя, имеет аналогичный профиль набухания. Также, стоит отметить, что результаты набухающей способности N AA-1/ ЕРО также повторяют остальные образцы до третьего часа эксперимента, но затем, при переносе в среду со значением  $pH=6.8$ , степень набухаемости резко возрастает, а к концу эксперимента также становится близкой к результатам образцов ИПЭК на основе С2020 NF/ ЕРО, С 71G/ ЕРО. Это может быть связано с набухающей способностью полианионной составляющей ИПЭК – N AA-1, которая особенно проявляется при переносе в среду, близкую к более нейтральному значению  $pH=6.8$ . Набухаемость образца на основе С 71G/ХТЗ идентична профилям остальных образцов, но стоит отметить, что к концу испытания образец показал большие значения, чем другие матрицы. Это может обусловлено составом исследуемого ИПЭК. Так как набухаемость

обусловлена не только сшитой ПАК, но и природным полисахаридом – ХТЗ, продукт взаимодействия этих полимеров также показывает высокую набухающую способность.

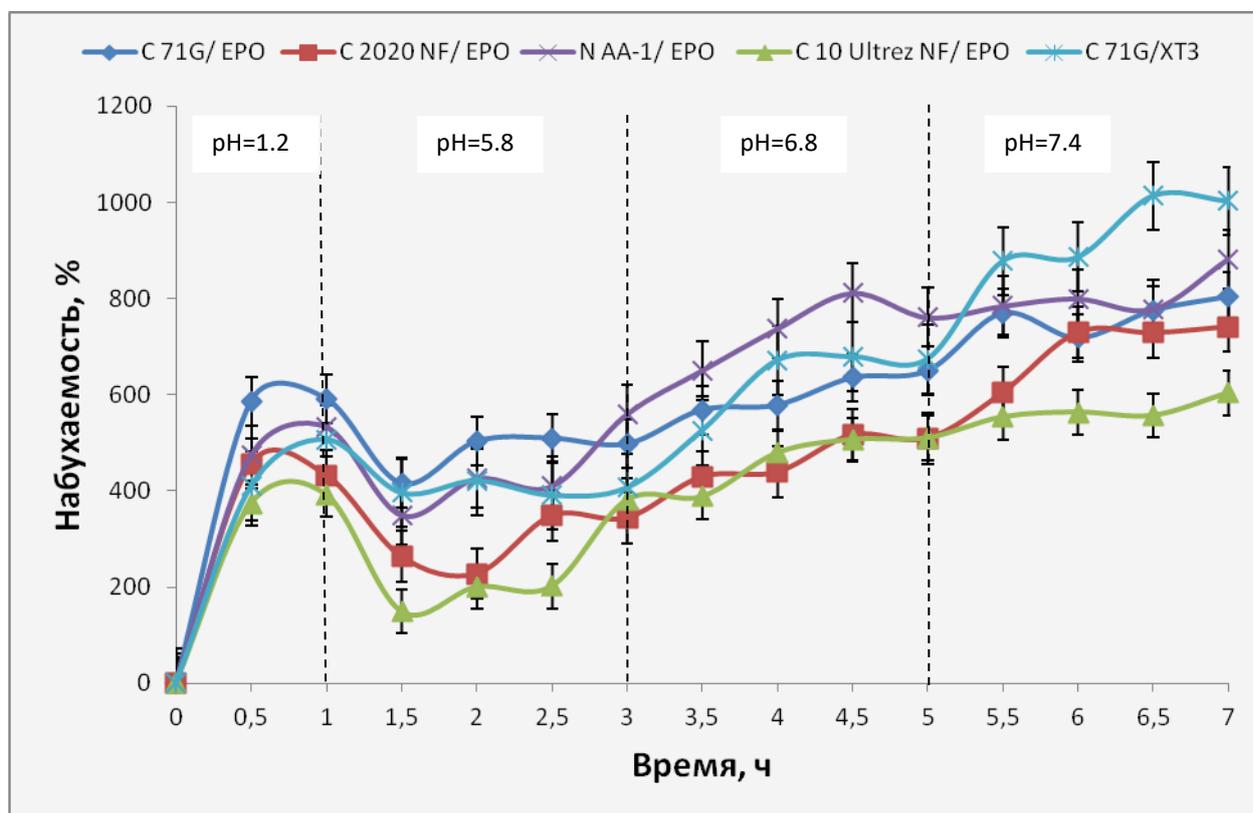


Рис. 5. Кинетика набухания образцов ИПЭК в условиях, имитирующих среды ЖКТ (при pH=1,2; 5,8; 6,8; 7,4).

Для более детального изучения процессов, происходящих в матрице ИПЭК по мере пребывания и продвижения по средам, имитирующим ЖКТ, была проведена ИК-спектроскопия образцов матрицы (рис. 32 – 36 Приложения 1). При пребывании образцов ИПЭК в кислой среде (рис. 32 Приложения 1), таблетки состоят из наружного слоя геля и внутренней плотной сухой матрицы. Согласно ИК-спектроскопии, отсутствие полосы поглощения в наружном гелевом слое при  $1560\text{ см}^{-1}$ , подтверждает отсутствие межмакромолекулярных связей, а внутренний слой матрицы в форме таблетки имеет характерную для всех комплексов полосу поглощения при  $1560\text{ см}^{-1}$ , обусловленную образованием ионных связей между карбоксилатными группами Carborol® и протонированными диметиламино группами EPO, либо аминогруппами ХТЗ в ИПЭК. ИК-спектры внутренних слоев

"ядра" матриц демонстрируют сохранение межмакромолекулярных ионных связей в процессе пребывания в средах, имитирующих среды ЖКТ, а также восстановление тех, что разрушаются в наружном слое после пребывания в кислой среде, которая сохраняется на протяжении всего времени эксперимента, что говорит об устойчивости поликомплексов и перспективности дальнейших исследований.

Для сравнения свойств исходных полимеров и образующихся поликомплексов была исследована набухающая способность индивидуальных полимеров в тех же условиях (рис. 37 – 41 Приложения 1). Согласно полученным результатам можно отметить, что ЕРО растворяется при кислом значении рН, что объясняется тем, что он является желудочно-растворимым полимером. Полимеры на основе ПАК показывают очень высокую набухающую способность в 4-5 раз превышающую набухаемость ИПЭК. ХТЗ же в качестве индивидуального полимера показывает набухаемость близкую к профилю набухания образца ИПЭК С 71g/ХТЗ, но, тем не менее, уступающую ему по показателям. На графиках можно увидеть профили набухания образцов индивидуальных полимеров и ИПЭК на их основе в сравнении. Таким образом, можно предположить, что исходные полимеры не подходят в качестве систем с пролонгированным высвобождением модельных ЛВ. Так как один из них – ЕРО, растворяется в среде «имитирующей желудок», а другой на основе рПАК – показывает высокие набухающие свойства. Создание нового соединения на их основе – ИПЭК приводит к сочетанию в нем свойств обоих компонентов. Так содержание рПАК в структуре способствует сохранению матрицы в среде желудка и препятствует разрушению ЕРО, находящемуся в структуре ИПЭК, а ЕРО способствует снижению высокой набухающей способности полимеров рПАК, таким образом, полученный образец ИПЭК обладает оптимальными набухающими свойствами.

Кроме исследования кинетики набухания образцов поликомплексов в условиях, имитирующих среды ЖКТ, было проведено исследование набухаемости в среде, имитирующей рН ротовой полости. Так как исследуемые

образцы могут быть перспективными в качестве мукоадгезивных систем доставки, в связи с этим одним из направлений является создание трансбуккальных ЛФ. Результаты проведенных испытаний представлены на графике (рис. 6).

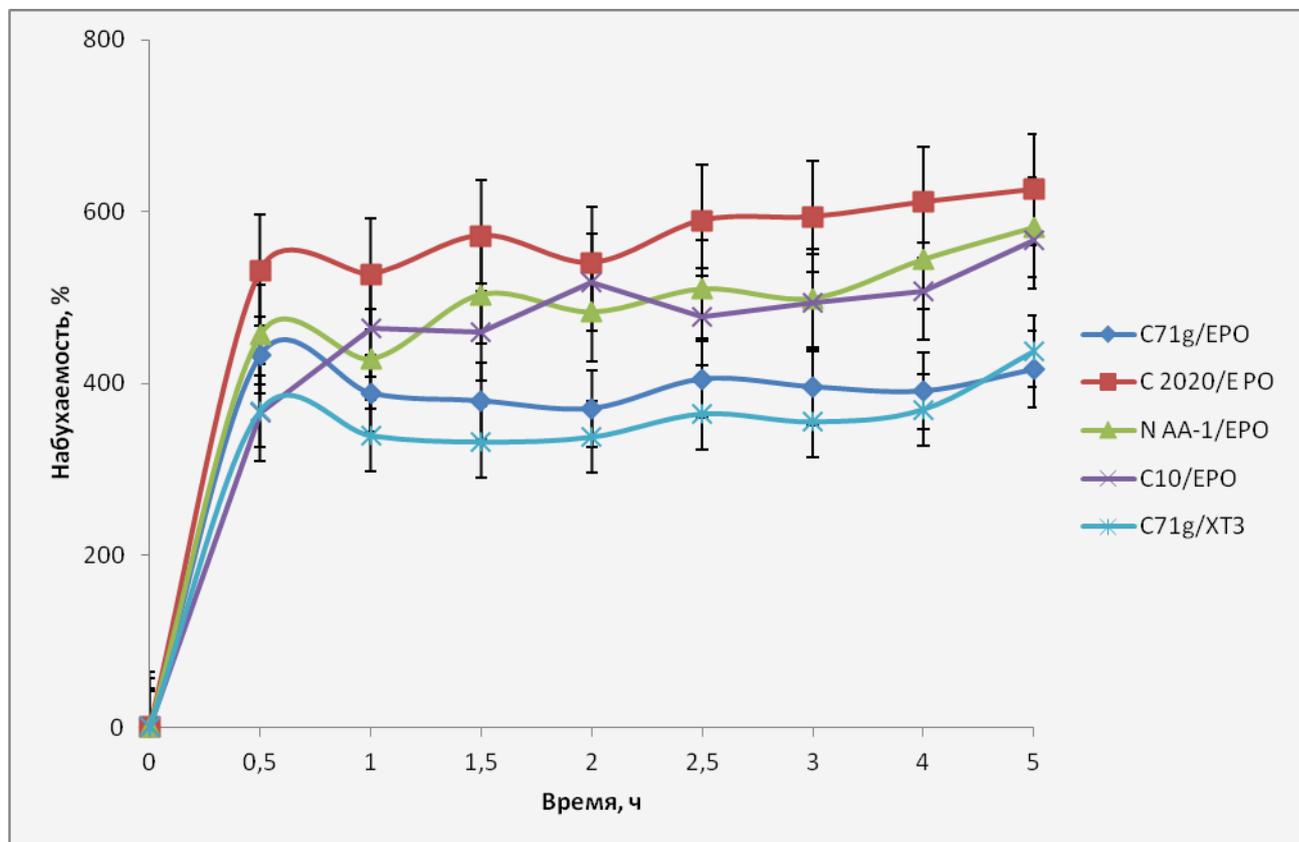


Рис.6. Набухаемость образцов ИПЭК в соотношении (1:1) (при pH=7,0, имитирующем трансбуккальные условия).

Согласно проведенным испытаниям наибольшей набухающей способностью обладает ИПЭК С 2020/ЕРО, что может быть связано с большей вязкостью этой марки Carborol® (в 4-7 раз превышающая другие марки), наименьшим расстоянием между шивками, что обеспечило наибольшую набухающую способность образца ИПЭК. Профили набухаемости у всех образцов схожи, стоит отметить, что образцы на основе С71g/ХТЗ и С71g/ЕРО обладают идентичной набухаемостью, что можно объяснить тем, что основной вклад в процессы набухания вносит С71g, при том в течение первых 30 минут происходят процессы смачивания и набухания матрицы, с последующим снижением набухания к первому часу, и сохранением степени набухания до конца

эксперимента. Другие же образцы ИПЭК показывают равномерную степень набухания на протяжении всего времени эксперимента.

### **3.7. Исследование кинетики высвобождения модельных лекарственных веществ из поликомплексных матриц**

Следующим этапом оценки диффузионно-транспортных свойств оказалось исследование кинетики высвобождения ЛВ. Первым изучаемым модельным ЛВ был теофиллин, который по физико-химическим свойствам является хорошо растворимым ЛВ. В связи с этим соотношение исходных компонентов (ИПЭК:ЛВ) было подобрано 1:1. Матрицы на основе ИПЭК С2020/ЕРО, С71g/ЕРО, С 71g/ХТЗ не разрушились в течение всего времени эксперимента и постепенно высвобождали ЛВ (рис. 7). Показатели высвобождения к концу эксперимента составляют от 45 до 70%. Профили высвобождения из трех матриц схожи и практически повторяют друг друга, все три поликомплекса согласно классификации, имеют профиль высвобождения «по уравнению первого порядка» [129].

Образцы других ИПЭК С10/ЕРО, N AA-1/ЕРО и теофиллина разрушились в течение первого часа эксперимента при пребывании их в среде со значением  $pH=1,2$ , имитирующей желудок.

Вторым ЛВ был выбран диклофенак натрия, который в отличие от теофиллина является труднорастворимым. Исходные компоненты (ИПЭК:ЛВ) были подобраны в соотношении 0,5:1. Согласно проведенным испытаниям профили высвобождения диклофенака натрия (рис. 8) из всех образцов ИПЭК можно разделить на 2 группы: обеспечивающие постепенный и, практически, идентичный характер высвобождения ДН, начиная с первой среды, имитирующей начальные отделы кишечника (С2020/ЕРО, С71g/ЕРО) и, систем, демонстрирующих замедленное высвобождение с выраженной лаг-фазой ( $t_{lag} \approx 3$  ч; С71g/ХТЗ, NAA-1/ЕРО, С10/ЕРО и ВР). У поликомплекса на основе N AA-1 / ЕРО можно также отметить, что при пребывании матрицы с ЛВ в среде со

значением  $pH=6,8$  степень высвобождения возрастает, что объясняется большей набухаемостью этого образца в исследуемой буферной среде.

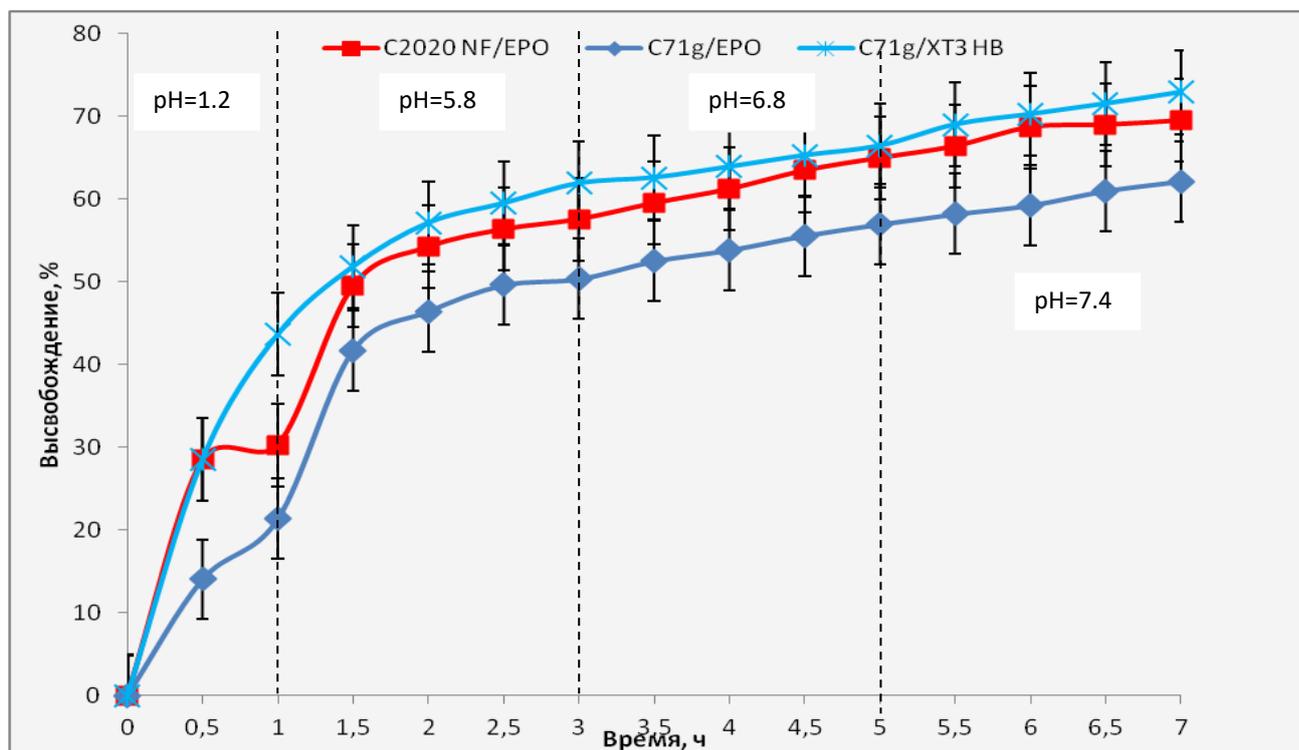


Рис. 7. Высвобождение теофиллина из матриц на основе ИПЭК С2020/ЕРО, С71g/ЕРО, С 71g/ХТЗ.

Таким образом, изучаемые образцы разделились на две группы: с постепенным характером высвобождения - на основе С 2020/ЕРО, С71g/ЕРО и с замедленным типом высвобождения ЛВ - на основе С71g/ХТЗ, NAA-1/ЕРО.

Для более детального изучения процессов высвобождения ДН из образцов ИПЭК был проведен его анализ путем математического моделирования процессов высвобождения диклофенака натрия из изучаемых поликомплексных матриц по уравнению Korsmeуer-Реррас (таблица 6). Анализ показал, что деление профилей на условные 2 группы подтверждается и рассчитанными значениями констант высвобождения. Все образцы характеризуются Super Case II механизмом транспорта (показатель  $n > 1$ ) [96]. Коэффициент корреляции, характеризующий наиболее близкую совпадемость экспериментальных значений с теоретически рассчитанными ( $R^2=0,99$ ), наблюдается у образца С2020/ЕРО.

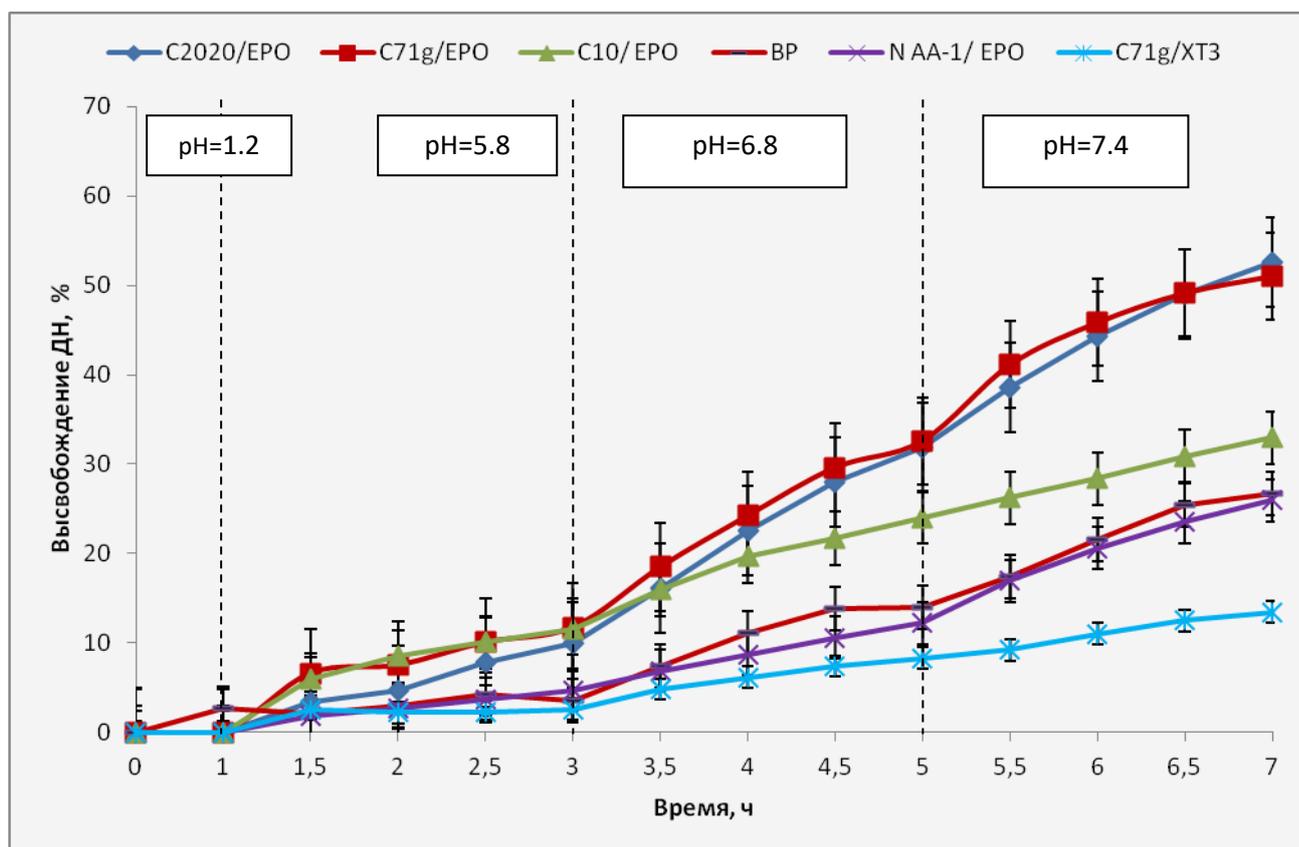


Рис. 8. Высвобождение диклофенака натрия из матриц ИПЭК в сравнении с Вольтареном® ретард (BP).

Учитывая характер сравниваемых профилей [141], обсчёт кривых был проведен на соответствие кинетике первого порядка, что привело и к возрастанию  $R^2$ . Для образца ИПЭК C10/EPO характерен аномальный транспорт. Наибольший коэффициент корреляции и соответствие кинетике первого порядка наблюдается у образцов C 2020/ EPO, C10/EPO (0,99). Наименьшая константа высвобождения наблюдается у образцов C71g/ XT3, N AA-1/EPO (1,5-1,6).

Таким образом, проведенная оценка кинетики высвобождения исследуемых *in vitro* образцов ИПЭК с модельными ЛВ показала перспективность поликомплексов как новых носителей для доставки ЛВ, в связи с этим были проведены дальнейшие исследования по разработке технологии получения таблетированных форм с целью их исследования в экспериментах *in vivo*.

**Результаты математического моделирования процессов  
высвобождения диклофенак натрия из изучаемых поликомплексных матриц  
по уравнению Korsmeyer-Peppas**

Параметры	NAA-1/ EPO	C2020/EPO	C71g/ EPO	C71g/ ХТЗ	C10/EPO
Экспонента высвобождения ( <i>n</i> )	1,58±0,076	1,33±0,05	1,16±0,06	1,17 ±0,09	0.80 ±0.03
Константа высвобождения ( <i>k</i> )	1,57±0,19	5,02±0.40	6,76±0,69	1,64±0.23	7.74± 0.37
Коэффициент корреляции ( <i>R</i> <sup>2</sup> )	0,98981	0,99369	0,98445	0,97017	0.99123
Механизм транспорта	Super Case-II транспорт	Super Case-II транспорт	Super Case-II транспорт	Super Case-II транспорт	Аномаль- ный транспорт
Соответствие кинетике 1-ого порядка ( <i>R</i> <sup>2</sup> )	0,99363	0,99124	0,98630	0,98022	0.99308

**3.8. Разработка технологии получения поликомплексных  
матричных таблеток диклофенака натрия пролонгированного  
действия с доставкой в толстый отдел кишечника**

Согласно проведенным исследованиям образцы ИПЭК показали себя как перспективные носители для доставки ЛВ в толстый отдел кишечника. В связи с этим разработана технологическая схема (рис. 9) по получению поликомплексных матричных таблеток с диклофенаком натрия.

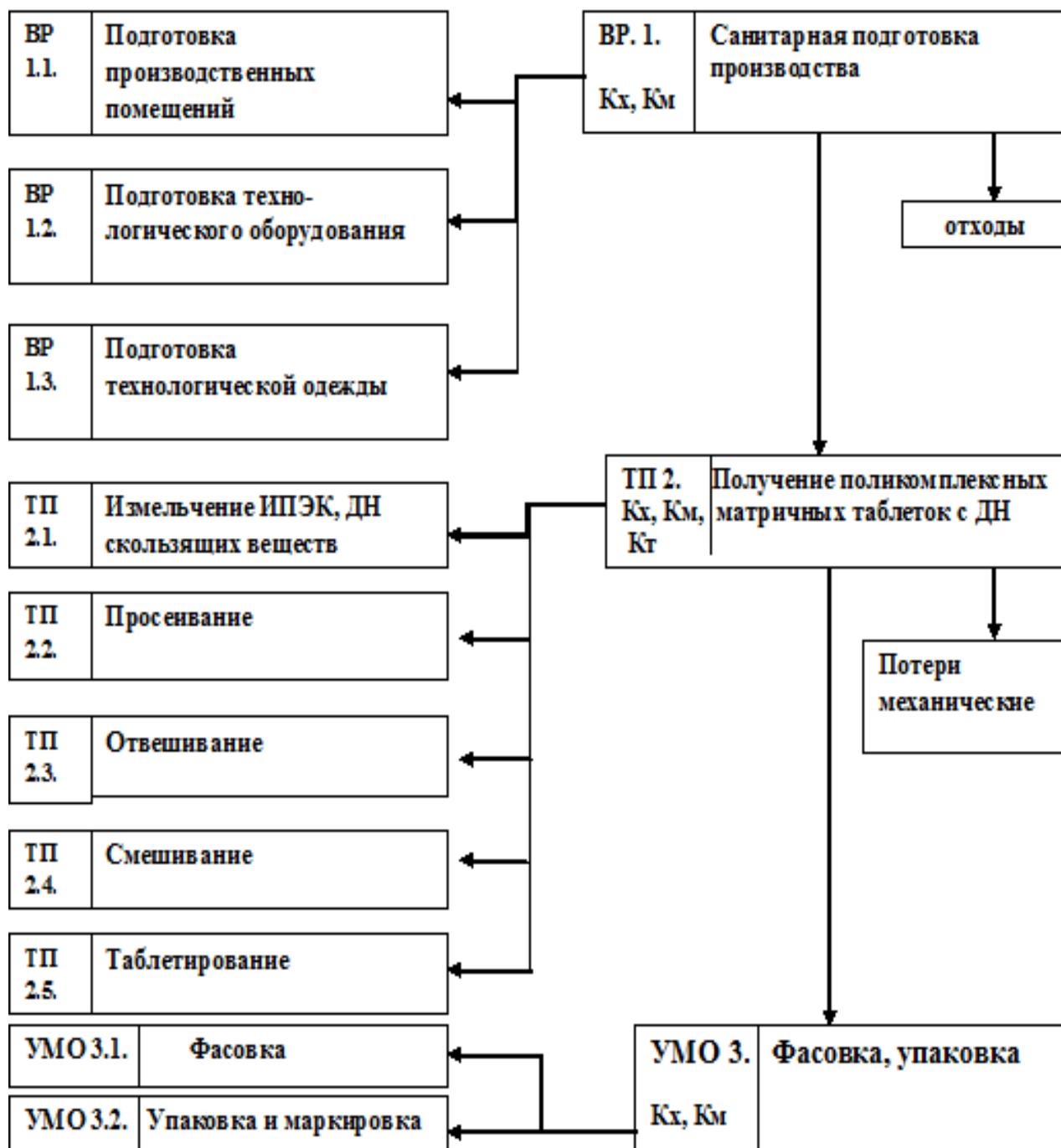


Рис. 9. Технологическая схема получения поликомплексных матричных таблеток ДН пролонгированного действия с доставкой в толстый отдел кишечника (где ТП – технологический процесс, ВР – вспомогательные работы, К<sub>х</sub>, К<sub>т</sub>, К<sub>м</sub> – контроль химический, технологический, микробиологический).

### 3.9. Исследование мукоадгезивных свойств ИПЭК

Следующим этапом исследований явилось получение и исследование мукоадгезивных свойств ИПЭК. Для исследования были синтезированы образцы ИПЭК с различным соотношением исходных компонентов – полимеров (таблица 7) и полученных при разном времени ИПР.

Таблица 7

#### Образцы ИПЭК, синтезированные для анализа биоадгезивных свойств

№	Полианион	Поликатион	Соотношение полимеров (Carbopol <sup>®</sup> / Eudragit <sup>®</sup> EPO (Хитозан))		
1	Carbopol <sup>®</sup> 71g	Хитозан	2:1	1:1	1:2
2	Carbopol <sup>®</sup> 71g	Eudragit <sup>®</sup> EPO	2:1	1:1	1:2
3	Carbopol <sup>®</sup> 2020	Eudragit <sup>®</sup> EPO	2:1	1:1	1:2
4	Carbopol <sup>®</sup> 10 Ultrez	Eudragit <sup>®</sup> EPO	2:1	1:1	1:2
5	Noveon <sup>®</sup> AA-1	Eudragit <sup>®</sup> EPO	2:1	1:1	1:2

Эпителиальные клетки слизистых оболочек покрыты двумя типами муцина, один из которых связан со слизистыми клетками, другой является секретируемым (растворимый муцин) – это биомакромолекулы, которые образуют гидратированный вязкий слой геля. Большинство муцинов несет отрицательный заряд из-за наличия карбоксилатных групп (сиаловых кислот) и сульфогэфирных групп на терминальных концах сахаристых остатков. рКа муцина составляет 1.0-2.6 при полной ионизации в физиологических условиях. Муцин слизистой оболочки желудка обладает способностью переходить из состояния вязкого раствора в мягкий гель при изменении рН от нейтрального к кислому. Особенно это характерно для желудочного муцина свиньи, который при концентрации 26% и больше переходит в жидкий кристаллический гель [93].

Одной из основных причин мукоадгезивной способности ИПЭК является поверхностный заряд частиц. С одной стороны адгезия обусловлена взаимодействием карбоксильных групп редкосшитого полимера (Carbopol®), с олигосахаридными цепями муцина, с другой стороны причиной мукоадгезии может служить взаимодействие положительно-заряженных диметиламиногрупп с отрицательно-заряженными цепями муцина, содержащими карбоксильные группы остатков сиаловых кислот и сульфогэфирных групп на концах сахаристых остатков (рис. 10) [93].

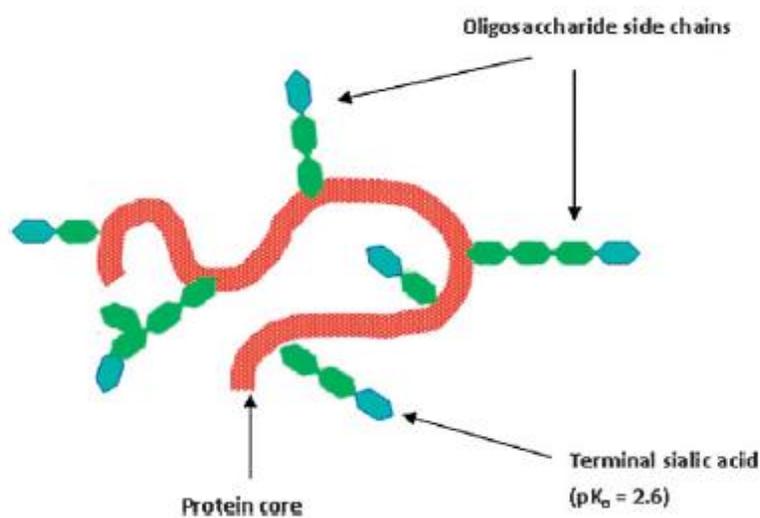


Рис. 10. Структурная схема звеньев муцина [93].

Результаты исследования биоадгезии представлены на графиках (рис. 42 – 49 Приложения 1) и в таблице (5, 6, 7). Благодаря проведенной гидратации муцина и прикрепленного к нему образца ИПЭК, происходит образование гидрогелевого слоя, что и способствует мукоадгезии образца.

График зависимости отрывной силы от удлинения (рис. 42 Приложения 1), можно разделить на 3 участка. На начальном этапе, отрывная сила увеличивается пропорционально удлинению до достижения максимума, когда контактирующая площадь между тестируемым материалом и муцином остается постоянной. На втором этапе, происходит стремительное падение, вследствие отрыва поликомплексного компакта от муцина. И, наконец, третья фаза характеризуется остаточной пролонгацией отрывного усилия из-за образования фибриллярных

структур, обусловленных взаимодействием набухших гидратированных поверхностей компактов муцина и ИПЭК.

Согласно графикам (рис. 42 Приложения 1) можно увидеть, что наибольшей мукоадгезивной способностью обладают ИПЭК с избытком полианиона - С2020 (2:1), что можно объяснить наличием несвязанных карбоксильных групп Carborol<sup>®</sup>, которые способны вступать во взаимодействие с нитями муцина, в отличие от ИПЭК с эквивалентным соотношением компонентов, либо с избытком поликатиона ЕРО, в которых нет свободных карбоксильных групп Carborol<sup>®</sup>, ввиду взаимодействия их с диметиламиногруппами ЕРО.

На следующем графике (рис. 43 Приложения 1) представлены мукоадгезивные свойства ИПЭК С71g/ХТЗ, полученных при различных соотношениях (2:1, 1:1, 1:2). Согласно кривым наибольшей мукоадгезивной способностью обладает ИПЭК с избыточным содержанием ХТЗ (1:2), чуть меньшей - с избыточным содержанием С71g (2:1). Такое явление можно объяснить присутствием свободных аминогрупп ХТЗ в комплексе состава (1:2), которые способны взаимодействовать с отрицательно-заряженными нитями муцина. А свободные карбоксильные группы С71g в образце ИПЭК с избытком Carborol<sup>®</sup> (2:1), обеспечивают взаимодействие с олигосахаридными цепями муцина и обеспечивают мукоадгезивность образцов ИПЭК.

На следующем графике приведены результаты ранее описанных образцов в сравнении (рис. 44 Приложения 1). Мукоадгезивные свойства ( $\sigma$ ) С2020/ЕРО статистически выше отрицательного контроля – полиэтилена (таблица 6), несмотря на то, что различия в значениях отрывного усилия ( $W$ ) несущественны. В случае С71g/ХТЗ, наблюдается иная тенденция, а именно, отсутствие статистически значимых различий величин  $\sigma$  в сравнении с полиэтиленом, при практически в 2 раза большей величине  $W$  тестируемого образца ИПЭК. Выраженное снижение мукоадгезивных свойств, в случае С71g/ХТЗ, обусловлено, на наш взгляд, образованием завершеного продукта ИПЭР - сшитый-линейный ПЭ, и, формированием структуры, характеризующейся, с одной стороны,

практическим отсутствием свободных ионизированных групп, а с другой, снижением подвижности полимерных цепей, уменьшающих внутреннюю диффузию мукоадгезивного материала с гидратированными цепями муцина и, как следствие, влияющих на работу биоадгезии. В тоже время, конструкция ИПЭК С2020/ЕРО, подразумевает наличие «дефектных» структур, обусловленных протяженными этиленгликолевыми последовательностями блок-сополимерной структуры С2020, оставляющих свободными часть гидратированных карбоксильных групп фрагментов цепей карбопола, не участвующих в ИПЭР [37].

На следующем графике (рис. 45 Приложения 1) приведены результаты исследования мукоадгезивных свойств образцов ИПЭК в сравнении, синтезированных в соотношении (2:1), то есть с избытком полианиона - рПАК. Интересным было изучить биоадгезивные свойства именно этих образцов, так как они получены с избытком рПАК, карбоксильные группы которой обуславливают способность к адгезии на поверхности слизистых оболочек. Согласно полученным результатам по мукоадгезивной способности исследуемые образцы распределились следующим образом С2020/ЕРО>С71g/ЕРО С10/ ЕРО> N AA-1/ЕРО>С71g/ХТЗ. Таким образом, если сравнить образцы, полученные на основе ЕРО и Carbopol<sup>®</sup> различных марок, то можно увидеть, что наибольшей мукоадгезивной способностью обладает образец С2020/ЕРО, чуть меньшей С 71g/ЕРО. Это можно объяснить структурой исходных полимеров и получаемых ИПЭК. Получаемые ИПЭК благодаря образованию «дефектных» структур, обусловленных протяженными этиленгликолевыми последовательностями блок-сополимерной структуры С2020, имеют не участвующие в образовании ионных связей гидратированные карбоксильные группы, взаимодействующие с нитями муцина, обеспечивая тем самым мукоадгезивность образца. С другой стороны, еще одной причиной, обуславливающей мукоадгезивность может быть превалирующая вязкость исходного полимера С2020, которая составляет 4700-7700 Па·с, в 4-7 раз превышающая другие марки Carbopol<sup>®</sup>. Вслед за С2020/ЕРО высокой адгезивностью обладает образец С71g/ЕРО. Что можно также связать с образованием большого количества «дефектных» областей в структуре ИПЭК,

причиной тому может быть большое расстояние между сшивками, которое больше, чем у других образцов Carborol<sup>®</sup> в 10 раз и составляет 237,6 кДа. Остальные же образцы показали меньшую мукоадгезивность.

Кроме этого были получены образцы ИПЭК при разном времени синтеза и изучена их мукоадгезивная способность. На следующем графике (рис. 46 Приложения 1) представлена мукоадгезивная способность ИПЭК С71g-ЕРО, полученных при разном времени синтеза: 1 час, 1 сутки, 3 суток, 7 суток. Согласно результатам исследования можно отметить, что наибольшей мукоадгезивной способностью обладает образец ИПЭК С71g-ЕРО (7 суток), остальные образцы (1 час, 1 сутки, 3 суток) показали значительно меньшую и примерно одинаковую мукоадгезивную способность. Если соотнести данные по поверхностному заряду и размеру частиц с мукоадгезивностью можно отметить, что отрицательный заряд частиц  $-19,8$  (89,3%),  $-40,7$  (10,7%), обусловленный наличием карбоксильных групп редкосшитого полимера (С 71g), способствует взаимодействию с олигосахаридными цепями муцина, обеспечивая адгезивность.

Далее было проведено исследование мукоадгезивной способности на образцах С2020–ЕРО (рис. 47 Приложения 1). Исходя из результатов можно предположить, что время синтеза образцов ИПЭК оказало незначительное влияние на мукоадгезивные свойства образцов С2020–ЕРО, адгезия этих поликомплексов главным образом достигается благодаря взаимодействию карбоксильных групп редкосшитого полимера (С 2020) с олигосахаридными цепями муцина.

Исследование мукоадгезивной способности ИПЭК NAA-1-ЕРО (рис. 52) показало, что наибольшей мукоадгезивной способностью обладает образец, полученный при времени синтеза 7 суток, а остальные образцы показывают значительно меньшую адгезивность. Адгезивная способность также обусловлена отрицательным зарядом карбоксильных групп редкосшитого полимера (NAA-1) на поверхности частиц ИПЭК, обеспечивающих взаимодействие с олигосахаридными цепями муцина.

Согласно проведенным испытаниям образцов ИПЭК С10-ЕРО (рис. 48 Приложения 1) можно увидеть, что наибольшей мукоадгезивной способностью обладает образец, полученный при времени синтеза 7 суток. Как и в случае остальных образцов ИПЭК мукоадгезивность обусловлена взаимодействием карбоксильных групп редкосшитого полимера с олигосахаридными цепями муцина.

Таким образом, согласно проведенным испытаниям образцов на мукоадгезивную способность можно сделать вывод, что увеличение времени синтеза ИПЭК до 7 суток приводит к получению комплексов с наиболее выраженными мукоадгезивными свойствами, которые обусловлены присутствием на поверхности частиц ионизированных карбоксильных групп, которые обуславливают отрицательный заряд частиц и их взаимодействие с олигосахаридными цепями муцина.

В следующих таблицах (8, 9) приведены результаты исследования мукоадгезивной способности образцов синтезированных в разных соотношениях ИПЭК, а также индивидуальных полимеров и значения, и поверхностного заряда частиц.

В соответствии с полученными результатами образцы, имеющие большой поверхностный заряд, показывают лучшую мукоадгезивную способность (С2020/ЕРО (1-2)  $ZP = -6,42$ ,  $\sigma = 88,6$  кПа; С71g/ЕРО (1-2)  $ZP = 5,5$ ,  $\sigma = 94,6$  кПа; С10/ЕРО (1-2),  $ZP = 7,7$ ,  $\sigma = 85,3$  кПа; NAA-1-ЕРО (1-2)  $ZP = +15,0$ ,  $\sigma = 111,0$  кПа). Причиной этому может быть наличие положительно-заряженных диметиламиногрупп ЕРО на поверхности частиц ИПЭК, которые взаимодействуют с отрицательно-заряженными цепями муцина, содержащими карбоксильные группы остатков сиаловых кислот и сульфогэфирных групп на концах сахаристых остатков. Увеличение доли ЕРО в составе является причиной повышения мукоадгезии, такую зависимость можно пронаблюдать на образцах С71g-ЕРО, С10-ЕРО, N AA-1-ЕРО. Но образец, полученный на основе С2020-ЕРО имеет обратную тенденцию: при возрастании доли С2020 в структуре, мукоадгезия увеличивается. Мукоадгезивность карбоксилсодержащих полимеров,

**Результаты исследования мукоадгезивной способности и  
поверхностного заряда образцов ИПЭК (полученных на основе С2020 (С71g,  
С10, NAA-1) и ЕРО)**

<b>Состав</b>	<b>Соотношение полимеров</b>	<b><math>\sigma</math> (кПа)</b>	<b>W (мДж)</b>	<b>ZP</b>
Carbopol 2020-Eudragit EPO 7d	2-1	57.333 ± 5.033	802 ± 109	-39.6
	1-1	42.667 ± 1.528	678 ± 25	-30.7
	1-2	88.667 ± 24.906	656 ± 51	-6.42
Carbopol 2020-Eudragit EPO 1h	1-1	31,00±1,732	1777± 185	-29,7
Carbopol 2020-Eudragit EPO 1d	1-1	48,00±2,000	2161±214	-24,2
Carbopol 2020-Eudragit EPO 3d	1-1	32,333±5,131	1953±72	-20,4
Carbopol 2020-Eudragit EPO 7d	1-1	42.667 ± 1.528	678 ± 25	-40.3
Carbopol 71G- Eudragit E PO7d	2-1	54.667 ± 8.505	1010 ± 95	-27.6
	1-1	67.000 ± 30.806	1272 ± 448	-39.0
	1-2	94.667 ± 16.862	1902 ± 322	5.5
Carbopol 71G- Eudragit E PO 1h	1-1	35,000±5,196	1546±269	
	1-1	48,000±6,000	2631±286	
Carbopol 71G- Eudragit E PO 1d	1-1	58,000±3,605	2340±350	-23,2
	1-1	67.000 ± 30.806	1272 ± 448	-15,2
Carbopol 71G- Eudragit E PO 3d				-21,86
Carbopol 71G-Eudragit EPO 7d				-20,86
Carbopol 10-Eudragit E PO 7d	2-1	45.000 ± 6.055	643 ± 57	-45.0

	1-1	103.500 ± 0.707	2154 ± 66	-14,4
	1-2	85.333 ± 20.207	1462 ± 210	7,7
Carbopol 10-Eudragit E PO 1h	1-1	32,000± 6,082	1190± 135	-31,9
Carbopol 10-Eudragit E PO 1d	1-1	69,333±11,590	5082± 913	-22,2
Carbopol 10-Eudragit E PO 3d	1-1	48,333± 2,081	2218± 163	-29,8
Carbopol 10-Eudragit EPO 7d	1-1	103.500 ± 0.707	2154 ± 66	-31,7
Noveon-Eudragit E PO 7d	2-1	48.500 ± 5.916	741 ± 33	-55,4
	1-1	100.333 ± 12.503	1848 ± 335	-3,7
	1-2	111.000 ± 9.539	2611 ± 413	15,0
Noveon-Eudragit E PO 1h	1-1	38,333±3,785	1195± 308	-39,7
Noveon-Eudragit E PO 1d	1-1	66,333±12,423	2782± 250	-31,4
Noveon-Eudragit E PO 3d	1-1	46,666± 6,027	3086±768	-21,6
Noveon-Eudragit E PO 7d	1-1	100.333 ± 12.503	1848 ± 335	-39
C2020	-	83.750 ± 3.594	1599 ± 408	-36,66
C71g	-	61.667 ± 10.017	1682 ± 162	-51,03
ХТЗ	-	55.333 ± 10.116	1289 ± 137	
ЕРО	-	18.630 ± 2.549		+48,8
Полиэтилен (отрицательный контроль)	-	13.426 ± 0.655	407 ± 175	

**Результаты исследования мукоадгезивной способности и  
поверхностного заряда образцов ИПЭК С71g-ХТЗ**

Состав	Соотношение полимеров	$\sigma$ (кПа)	W (мДж)	ZP (поверхностный заряд)	
C71g-ХТЗ	2-1	19.667 ± 0.577	624 ± 116	-3.6 (99%)	39.5 (1%)
	1-1	15.333 ± 2.309	910 ± 77	-10.2 (80%)	31.6 (20%)
	1-2	39.667 ± 8.021	810 ± 104	-36.3 (44%)	13.8 (56%)

таких как рПАК часто связано со способностью карбоксильных групп к образованию водородных связей с олигосахаридными цепями муцина [93].

Интересно отметить, что мукоадгезивные свойства ИПЭК могут быть обусловлены как наличием ионизированных диметиламиногрупп ЕРО, так и присутствием карбоксильных групп Carborol®. Таким образом, оба компонента способствуют проявлению мукоадгезивных свойств, но ионные связи между ЕРО и нитями муцина оказываются более сильными по сравнению с водородными связями между Carborol® и олигосахаридными цепями муцина, что способствует лучшей мукоадгезии.

Согласно результатам анализа поверхностного заряда, образцов ИПЭК С71g/ХТЗ были получены две фракции в каждом из образцов (2:1,1:1, 1:2). Одной из особенностей ХТЗ, является хлопьевидная структура, что и способствовало разделению суспензии с ИПЭК на две фракции: тяжелую и легкую (таблица 12).

**Интерпретация результатов исследования мукоадгезивной способности  
и поверхностного заряда образцов ИПЭК С71g-ХТЗ**

Образец С71g/ХТЗ	Тяжелая фракция – обогащена Carbopol®	Легкая фракция – обогащена ХТЗ
2:1	Наименьший отрицательный заряд, что связано с присутствием неионизированных несвязанных СООН групп ввиду избытка Carbopol® (99%)*	Положительно заряженные, так как преимущественно состоит из ХТЗ и содержит заряженные аминокруппы (1%)*
1:1	Средний отрицательный заряд, так как часть $\text{COO}^-$ групп нейтрализована (80%)*	Положительно заряжена и состоит из ХТЗ (20%)*
1:2	Большой отрицательный заряд, обусловлен $\text{COO}^-$ (44%)*	Положительный заряд обусловлен $\text{NH}_3^+$ ХТЗ, который находится в избытке (56%)*

Где \* - это процентное соотношение фракции от общего количества образца ИПЭК.

Наибольшей мукоадгезивной способностью среди ИПЭК С71g/ХТЗ обладает образец с избытком ХТЗ (1:2), то есть состоящий из двух фракций, одна из которых несет отрицательный заряд -36,3 (44%), обусловленный карбоксильными группами, а вторая - положительный заряд 13,8 (56%) обусловленный аминокруппами ХТЗ. Таким образом, мукоадгезия может быть связана присутствием обеих групп, обеспечивающих взаимодействие с нитями муцина с образованием водородных (карбоксильные группы) и ионных (аминокруппы) связей.

### 3.10. Исследование размера и поверхностного заряда частиц

Кроме мукоадгезивной способности был исследован поверхностный заряд и размер частиц, что позволяет объяснить причину и особенности мукоадгезии образцов. На следующих рисунках представлены графики распределения размера и заряда частиц ИПЭК С71g-ЕРО, С2020-ЕРО, С10-ЕРО, НАА-1-ЕРО, полученных при разном времени синтеза (1 сутки, 3 суток, 7 суток).

Согласно полученным результатам исследования наибольшим размером частиц обладают образцы, полученные при времени синтеза 1 сутки, 3 суток, по сравнению с исходным размером индивидуального полимера С71g (рисунки 50 - 53, 66 - 69 Приложения 1), что можно объяснить агрегацией частиц ИПЭК. Агрегация частиц особенно выражена в случае образца С71g-ЕРО (3 суток), так как появляется второй пик с размером частиц 5110 нм. Затем по мере увеличения времени синтеза образца до 7 суток размер частиц снижается, так как происходит компактизация частиц, они становятся еще более плотными, заряд незначительно увеличивается, что связано с увеличением доли ЕРО в составе ИПЭК. С увеличением времени синтеза частицы становятся более компактными, в связи с большим расстоянием между сшивками большая доля молекул ЕРО может проникнуть вглубь микрогелей карбопол. Заряд частиц наименьший у индивидуального полимера вследствие наличия большого числа несвязанных карбоксильных групп на поверхности молекул С71g. Далее при получении ИПЭК заряд частиц повышается в 2-3 раза, что обусловлено наличием в структуре комплекса положительно заряженных диметиламиногрупп ЕРО, которые взаимодействуют с ионизированными карбоксильными группами С71g, тем самым снижая количество несвязанных групп, обеспечивающих отрицательный заряд.

Согласно полученным результатам исследования ИПЭК С2020-ЕРО размер частиц увеличивается с увеличением времени синтеза (рисунки 54 – 57, 70 - 73 Приложения 1). Так, максимальный пик на графике распределения частиц увеличивается в ряду С2020 - С2020-ЕРО (1 сутки) - С2020-ЕРО (3 суток) - С2020-

ЕРО (7 суток): 184,9 нм - 209,1 нм - 239,6 нм - 504,3 нм. Это явление можно объяснить агрегацией частиц, которая возрастает с увеличением времени синтеза образцов ИПЭК. Если обратить внимание на поверхностный заряд частиц, то наблюдается незначительное его изменение: -37,4 (94%) – в случае индивидуального полимера, -30,5 составляет для образца ИПЭК С2020-ЕРО (1 сутки), -21,1 – для С2020-ЕРО (3 суток), -40,1 - для С2020-ЕРО (7 суток). Таким образом, заряд увеличивается в ряду С2020 - С2020-ЕРО (1 сутки) - С2020-ЕРО (3 суток), что можно объяснить снижением количества ионизированных карбоксильных групп С2020 на поверхности, но затем при возрастании времени синтеза до 7 суток наблюдается резкое снижение заряда. Одной из причин такого явления может быть агрегация частиц ИПЭК, в результате которой возрастает не только размер частиц и число карбоксильных групп на поверхности.

В соответствии с полученными результатами в ряду С10 – С10-ЕРО (1 сутки) – С10-ЕРО (3 суток) (рисунки 58 – 61, 74 - 77 Приложения 1) размер частиц уменьшается: 453,5 нм – 253,8 нм (93,5%) – 188,4 нм, но у образца ИПЭК С10-ЕРО (7 суток) снова возрастает до 294,0 нм (91,3%), 50,62 нм (8,7%). Причиной этому может быть агрегация частиц. Если обратить внимание на поверхностный заряд частиц, то можно увидеть, что он изменяется незначительно, строгой зависимости между размером и зарядом частиц не прослеживается.

Согласно проведенным испытаниям по мере увеличения времени синтеза ИПЭК в ряду NAA-1 – NAA-1-ЕРО (1 сутки) – NAA1-ЕРО (3 суток) – NAA-1-ЕРО (7 суток) размер частиц увеличивается: 148,5 нм – 181,1 нм – 268,3 нм – 297,9 нм, вследствие повышения их агрегации (рис. 62 – 65, 78 - 81 Приложения 1). Если обратить внимание на заряд частиц (рисунки 68-69), то можно увидеть, что в ряду NAA-1 – NAA-1-ЕРО (1 сутки) – NAA1-ЕРО (3 суток) он повышается, что объясняется взаимодействием положительно-заряженных диметиламиногрупп ЕРО с ионизированными карбоксильными группами NAA-1, в результате чего снижается количество последних и повышается поверхностный заряд. А в случае образца NAA-1-ЕРО (7 суток) заряд вновь резко снижается, что можно объяснить

увеличением количества ионизированных карбоксильных групп НАА-1, вследствие агрегации частиц ИПЭК.

Исследование поверхностного заряда индивидуального полимера ЕРО показывает, что частицы имеют положительный заряд  $\sigma = +44,2$ , что обусловлено наличием положительно-заряженных диметиламиногрупп в структуре полимера (рис. 82 Приложения 1).

Результаты анализа размера и поверхностного заряда приведены в таблице 11.

Таблица 11

**Средний размер и поверхностный заряд частиц образцов ИПЭК,  
полученных при разном времени синтеза**

Исследуемый параметр	Наименование образца			
	C71g	C71g-ЕРО (1 сутки)	C71g-ЕРО (3 суток)	C71g-ЕРО (7 суток)
Размер частиц (средний) нм	198,7	348,1 (93,4%); 83,2 (6,6%)	382,3 (73,6%); 5110 (26,4%)	208,8
Заряд частиц (средний) мВ	-49,2	-14,7	-22,6	-19,8 (89,3%); -40,7 (10,7%)
	C2020	C2020-ЕРО (1 сутки)	C2020-ЕРО (3 суток)	C2020-ЕРО (7 суток)
Размер частиц (средний) нм	184,9	209,1	239,6	504,3
Заряд частиц (средний) мВ	-37,4 (94%); -51,5 (6%)	-30,5	-21,1	-40,1
	C10	C10-ЕРО (1 сутки)	C10-ЕРО (3 суток)	C10-ЕРО (7 суток)

<b>Размер частиц (средний) нм</b>	453,5	253,8 (93,5%); 44,18 (6,5%)	188,4	294,0 (91,3%); 50,62 (8,7%)
<b>Заряд частиц (средний) мВ</b>	-32,3	-26,0 (85,8%); -11,8 (14,2%)	-30,3	-29,1
	<b>NAA-1</b>	<b>NAA-1-EPO (1 сутки)</b>	<b>NAA-1EPO (3 суток)</b>	<b>NAA-1-EPO (7 суток)</b>
<b>Размер частиц (средний) нм</b>	145,5	181,1	268,3	297,9
<b>Заряд частиц (средний) мВ</b>	-38,6	-32,1	-23,1	-39,2

Таким образом, анализ размера и поверхностного заряда частиц показал, что полученные образцы ИПЭК обладают наноразмерностью, заряд частиц зависит от присутствия свободных ионизированных карбоксильных групп Carborol® (Noveon®), либо положительно-заряженных диметиламиногрупп EPO на поверхности. Образцы ИПЭК (особенно полученные при времени синтеза 1 сутки, 3 суток) обладают большим зарядом, чем индивидуальные полимеры Carborol® (Noveon®), так как часть ионизированных карбоксильных групп вступает во взаимодействие с положительно-заряженными диметиламиногруппами EPO. При увеличении времени синтеза до 7 суток наблюдается увеличение размера частиц вследствие их агрегации (C2020-EPO, C10-EPO, NAA-1-EPO). Вследствие чего снижается и их заряд из-за присутствия большого числа ионизированных карбоксильных групп на поверхности частиц.

Таким образом, проведенная комплексная оценка биоадгезивных свойств: мукоадгезии, размера, поверхностного заряда поликомплексных носителей в сравнении с индивидуальными (co)полимерами показала перспективность использования образцов ИПЭК в качестве мукоадгезивных компонентов.

### 3.11. Разработка технологии получения быстродиспергируемых таблеток на основе поликомплексных носителей

Одним из направлений использования синтезированных ИПЭК явилось получение быстродиспергируемых таблеток, а также исследование их свойств. На следующей схеме приведены этапы получения этих ЛФ (рис. 11).

#### *1. Подбор оптимального состава ИПЭК для получения быстродиспергируемых таблеток*

В качестве оптимальных образцов ИПЭК выбраны С71g-ЕРО 1-1, NAA-1-ЕРО 1-2, NAA-1-ЕРО 1-1, обладающие высокой мукоадгезивной способностью, но отличающиеся значениями поверхностного заряда ( $Z=-15,2$ ;  $Z=15,0$ ;  $Z=-31,4$ ).

#### *2. Подбор оптимальной концентрации ИПЭК*

Были получены таблетки с содержанием ИПЭК в различной концентрации: 6, 12, 18, 24, 30 % с использованием сиропа №1 мальтодекстрина в концентрации 62%.

Наилучшими свойствами обладали таблетки с содержанием ИПЭК 6% и 12 %. В качестве образцов были выбраны несколько ИПЭК с отличающимися зарядом поверхности частиц и мукоадгезивными свойствами: NAA-1-ЕРО 1:2 ( $Z=+15,0$ ; Stress max= 111,000±9,539), NAA-1-ЕРО 1:1 ( $Z=-31,4$ ; Stress max= 66.333±12,423), С 71g-ЕРО 1:1 ( $Z=-15,2$ ; Stress max=48,000±6,000).

#### *3. Подбор оптимальной концентрации сиропа мальтодекстрина.*

Были приготовлены сиропы мальтодекстрина различной концентрации: 81,8%, 62%, 40,9%. Таблетки на основе сиропа № 3(40,9%) оказались оптимальными по свойствам, суспензия на этом сиропе легко дозировалась в блистеры, таблетки после лиофильной сушки были ровными, без пузырей.

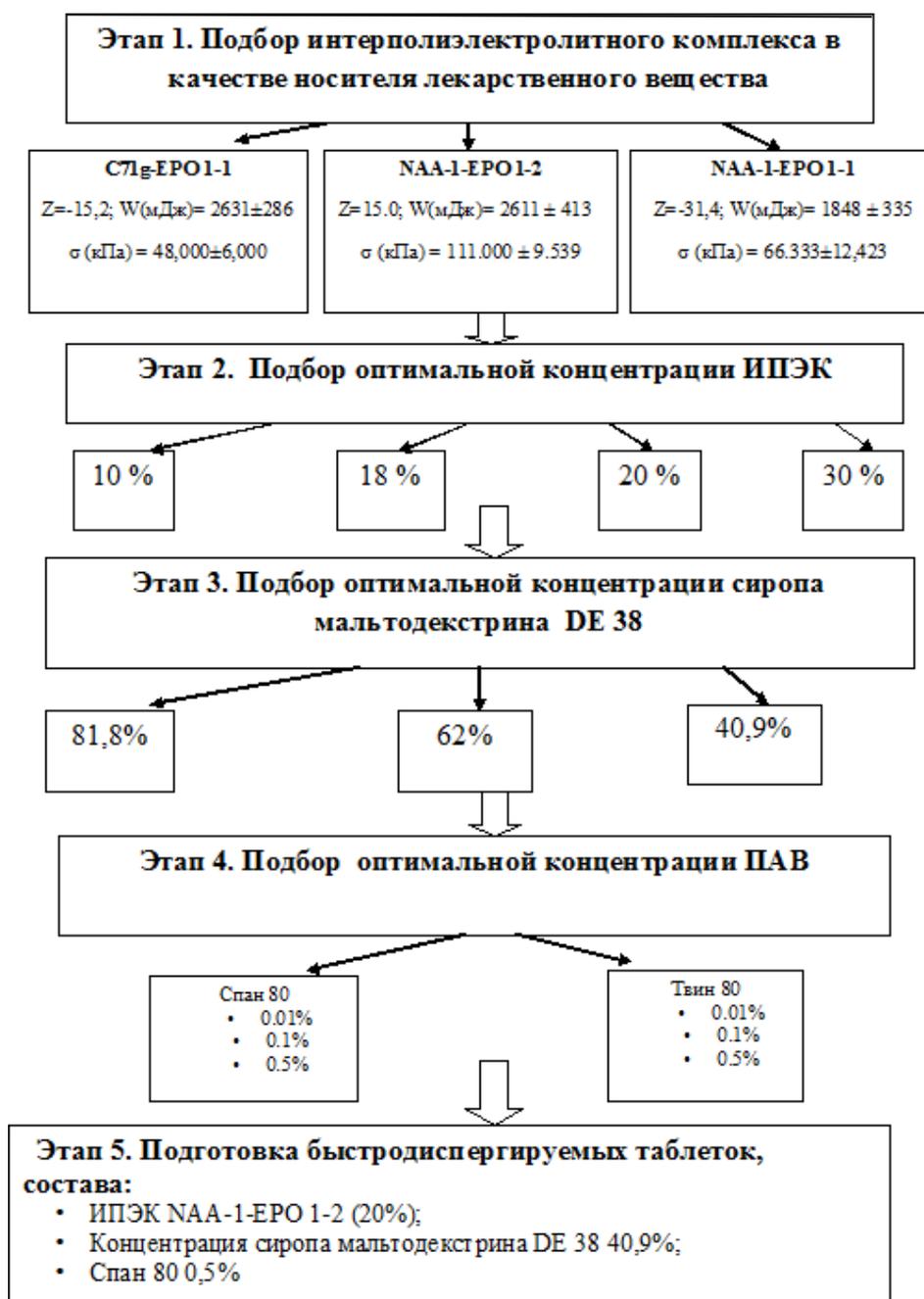


Рис. 11. Алгоритм исследований по получению быстро-диспергируемых таблеток.

Далее был изучен один из важных критериев таких ЛФ как время распадаемости. Кроме того, проведена оценка размера и заряда частиц на приборе Zetasizer Nano ZS (Malvern) (таблица 12).

### Оценка распадаемости быстродиспергируемых таблеток

Наименование образца	Среднее время распадаемости	Примечания	Размер частиц (средний), нм	Заряд частиц
N AA-1-EPO 1:1	3'10''	Таблетки сломались	70,37	-39,2
N AA-1-EPO 1:2	19''	-	137,3	-31,7
C71g-EPO 1d 1:1	11''	-	18,48	-29,9

Примечания:

' - минута; '' - секунда.

Согласно полученным результатам наиболее оптимальными образцами оказались составы на основе N AA-1-EPO 1:2, C71g-EPO 1сутки 1:1, так как они имели оптимальное время распадаемости (до 3х минут), а также оказались более прочными по сравнению с таблетками состава N AA-1-EPO 1:1, которые ломались при испытании. После оценки распадаемости таблеток был также измерен поверхностный заряд и размер частиц. Заряд частиц образцов оказался примерно одинаковым (-39,2; -31,7; -29,9), а средний размер частиц различался значительно (70,37 нм; 137,3 нм; 18,48 нм), причиной этому может быть агрегация частиц. Кроме того, представлены кривые распределения размера частиц, согласно которым образцы имеют способность к агрегации, что объясняется

наличием нескольких пиков на графике распределения размера частиц (рисунки 83 – 85 Приложения 1).

Именно по этой причине, в связи с быстрой агрегацией частиц ИПЭК были использованы различные ПАВ для получения быстродиспергируемых таблеток с целью снижения образования пузырьков при изготовлении, а также снижения агрегации частиц после оценки распадаемости таблеток.

#### *4. Подбор оптимального ПАВ*

Спан-80 и твин-80 были использованы в качестве ПАВ в трех различных концентрациях (0,01%, 0,1%, 0,5%). В качестве преимуществ твина-80 как эмульгатора можно отметить хорошую растворимость в воде, безопасность, нетоксичность, а спана-80, несмотря на нерастворимость в воде, высокую степень биоразложения (98%). Были приготовлены быстрорастворимые таблетки на основе сиропа мальтодекстрина IT38 (40,9%), проведена оценка распадаемости таблеток (таблица 3 Приложения 2), исследованы размер и заряд частиц (на приборе Zetasizer Nano ZS (Malvern) после определения распадаемости образцов, обладающих липкостью. Такими образцами оказались составы, полученные с использованием спана-80 (таблица 4 Приложения 3).

Согласно полученным результатам, видно, что исследуемые образцы имеют многофракционный состав, то есть несколько фракций частиц в зависимости от размера и заряда частиц находится в образце.

Для оценки влияния наличия ПАВ на свойства быстродиспергируемых таблеток из исследованных выше композиций были выбраны составы, содержащие спан-80 в качестве ПАВ в наибольшей концентрации, а также два образца ИПЭК, которые оказались наиболее прочными, и имели меньшее время распадаемости - NAA-1-ЕРО 1-2, С71g-ЕРО 1-1 и вновь получены таблетки. После определения распадаемости быстрорастворимых таблеток состава NAA-1-ЕРО 1-2 (20%), мальтодекстрина 40,9%, спана-80 (0,5%); С71g-ЕРО 1-1 (20%), мальтодекстрина 40,9%, спана-80 (0,5%) были исследованы размер и заряд полученных частиц.

Согласно полученным результатам исследования (рис. 86, 87, 88 Приложения 1, таблица 13) после проведения теста на распадаемость быстродиспергируемых таблеток, размер частиц в обоих составах ИПЭК уменьшился, что может быть обусловлено наличием спана-80 в составе. Если обратить внимание на поверхностный заряд частиц, то можно увидеть, что в случае состава С71g-ЕРО 1-1 (20%), мальтодекстрина 40,9%, спана-80 (0,5%), наблюдается незначительное его снижение, обусловленное наличием ионизированных карбоксильных групп С71g. В случае состава NAA-1-ЕРО 1-2 (20%), мальтодекстрина 40,9%, спана-80 (0,5%), заряд частиц повышается от -39,2 до -15,7 (99,7%), что может быть связано с тем, что на поверхности частиц мелкого размера находится меньшее количество карбоксильных групп.

Таблица 13

**Сравнительное исследование размера и заряда частиц образцов ИПЭК до получения быстродиспергируемых таблеток и после оценки их распадаемости**

	Размер частиц (средний) нм		Заряд частиц (средний) мВ	
	До	После	До	После
С71g-ЕРО (7 суток)	208,8	106,6(96,9%) 20,11 (1,7%) 5223 (1,8%)	-19,8 (89,3%) -40,7 (10,7%)	-23
NAA-1-ЕРО (7 суток)	297,9	114,0	-39,2	-15,7 (99,7%) 82,2 (0,3%)

Согласно результатам, образцы на основе ИПЭК NAA-1-ЕРО 1-2 показали самую низкую способность к агрегации. Таким образом, согласно проведенным исследованиям, оптимальным составом является композиция: NAA-1-ЕО 1-2

(20%), сиропа мальтодекстрина 40,9%, спана-80 (0,5%), имеющая среднее время распадаемости 26,3 секунды, средний размер частиц 114,0 нм, поверхностный заряд -15,7 (таблица 14).

Таблица 14

**Оценка времени распадаемости быстродиспергируемых таблеток на основе ИПЭК NAA-1-ЕРО 1-2 (20%), размера и заряда частиц**

Состав	ИПЭК	Мальто-декстрин IT38	ПАВ	Среднее время распадаемости, секунды''	Размер, нм	Заряд частиц
	NAA-1-ЕРО 1-2 (20%)	Сироп (40,9%)	Span 80 (0,5%)	26,3	114,0	-15,7

То есть наименьшая способность к агрегации обеспечит более быстрое всасывание ЛВ из таблеток и более быстрый терапевтический эффект. Этот образец может быть использован для дальнейшего получения быстродиспергируемых таблеток с использованием АФИ. Разработана технологическая схема по получению быстродиспергируемых таблеток с использованием ИПЭК (рис. 12).

Таким образом, оценка распадаемости быстродиспергируемых в ротовой полости таблеток, анализ размера и заряда полученных частиц доказали перспективность использования образцов ИПЭК в качестве носителей для доставки ЛВ в ЛФ немедленного высвобождения, по результатам исследования разработана технологическая схема по получению быстродиспергируемых таблеток.

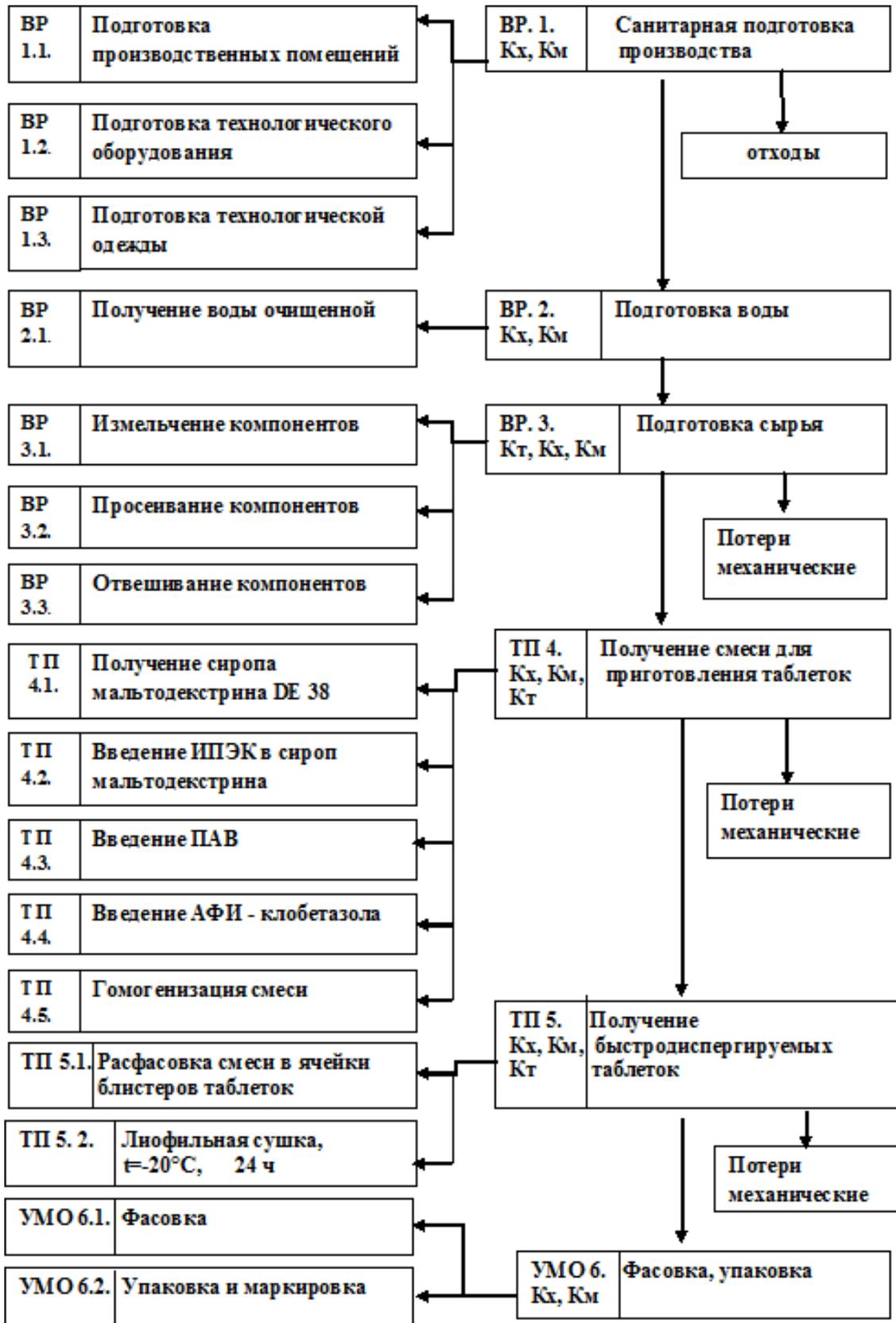


Рис. 12. Технологическая схема по получению быстродиспергируемых таблеток (где ТП – технологический процесс, ВР – вспомогательные работы, К<sub>х</sub>, К<sub>т</sub>, К<sub>м</sub> – контроль химический, технологический, микробиологический).

### 3.12. Исследование токсичности синтезированных образцов ИПЭК

Результаты проведенных исследований показали, что введение всех исследуемых доз образцов ИПЭК и индивидуальных полимеров не приводило к гибели животных, у мышей и у крыс не было отмечено признаков интоксикации, и их поведение не отличалось от такового у животных контрольной группы. Максимальная доза, которую возможно было ввести экспериментальным животным- 3000 мг/кг, не вызывала их гибели, в связи с этим ЛД-50 (основной показатель, характеризующий «острую» токсичность), определить не удалось. Результаты экспериментов представлены в таблице 5 Приложения 2.

Как видно из таблицы, характер картины общего действия всех образцов, практически не отличался от контрольных показателей ни в одной из исследуемых групп, что свидетельствует о том, что исследованные образцы являются практически нетоксичными.

Поскольку одним из основных показателей интоксикации являются изменения со стороны центральной нервной системы, нами была проведена оценка поведения животных, которым в течение 14 дней вводили образцы ИПЭК и индивидуальных (со) полимеров, в тесте «открытое поле». Этот метод входит в перечень рекомендуемых тестов при токсикологической оценке лекарственных препаратов, (Миронов, 11). Исследуемые образцы были введены белым мышам в дозе 2000 мг/кг в течение 14 дней. Определяли показатели исследовательской и двигательной активности. Результаты исследований представлены в таблицах 6 и 7 Приложения 2.

Как видно из таблиц, ни один из исследуемых образцов при ежедневном введении в течение 14 дней не оказывал влияния на поведенческие характеристики мышей в «открытом поле», не изменяя показателей двигательной и исследовательской активности по сравнению с контрольной группой животных.

Таким образом, проведенные исследования токсичности исследуемых образцов показали перспективность и безопасность ИПЭК и индивидуальных (со)полимеров Carbopol®, Eudragit® EPO, ХТЗ как носителей лекарственных

веществ для их направленной доставки в определенные области желудочно-кишечного тракта.

### **3.13. Исследование фармакокинетических параметров поликомплексных матричных таблеток на основе диклофенака натрия при пероральном введении кроликам**

На рис. 13 представлены фармакокинетические кривые зависимости концентрации ДН в плазме крови кроликов от времени эксперимента. Как видно из рисунка, исследуемые образцы ИПЭК разделились на две группы. Образец ИПЭК С 71g/ЕРО характеризуется высвобождением равномерного количества ДН в верхних отделах ЖКТ с 1-го по 8 час эксперимента с последующим снижением концентрации ЛВ в сыворотке крови к концу эксперимента (рис. 13). Другие образцы ИПЭК - С2020/ЕРО, С71g/ХТЗ НВ, N АА-1/ЕРО и референтный препарат «Вольтарен® ретард» - характеризуются «кишечным» типом высвобождения, так как первые 3±1 часа высвобождается небольшое количество ЛВ, это говорит об устойчивости комплексов в верхних отделах ЖКТ. Высвобождение большей части ЛВ происходит с 4 по 12 час эксперимента, о чем говорит возрастание концентрации ДН в сыворотке крови.

Для более подробного исследования высвобождения в условиях *in vivo* был проведен анализ фармакокинетических параметров образцов в сравнении с референтным лекарственным препаратом «Вольтарен® ретард», результаты которого представлены в таблице 15. Биодоступность оценивалась по показателям:  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , АUC, которые, соответственно, обозначают максимальный уровень концентрации ЛВ в плазме крови, время наступления максимума концентрации, площадь под кривыми зависимости «концентрация ЛВ – время» [31]. Фармакокинетические параметры еще раз подтверждают, что все исследуемые образцы разделились на две группы: первая, к которой относится

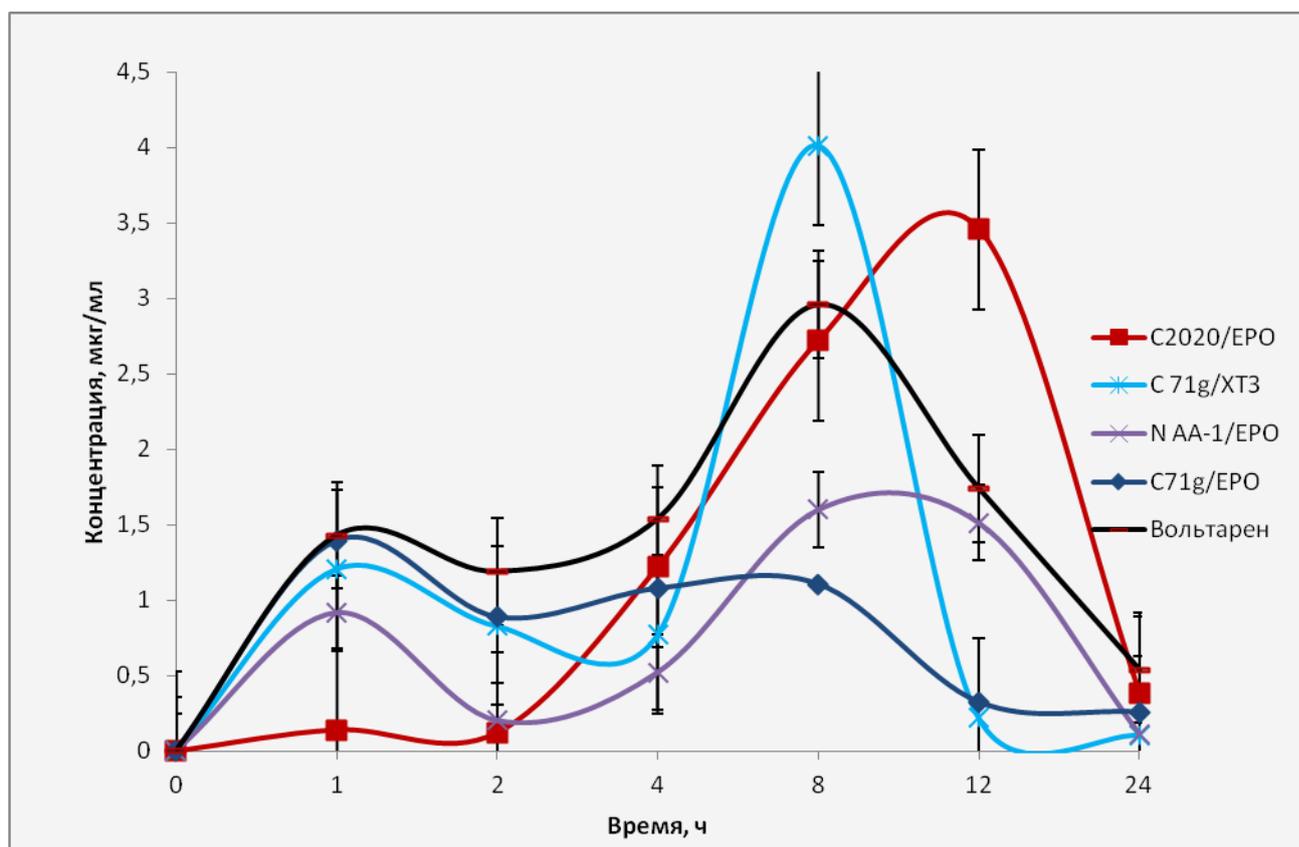


Рис. 13. Фармакокинетические профили высвобождения ДН из матриц ИПЭК в сравнении с Вольтареном® ретард (ВР).

C71g/EPO, обеспечивает пролонгированное высвобождение ЛВ в течение 8 часов преимущественно в верхних – проксимальных отделах ЖКТ; вторая группа ИПЭК больше подходит для систем доставки ЛВ в дальние - дистальные отделы ЖКТ, так как  $8 \leq t_{\max} \leq 12$ , кроме того наблюдается большие значения  $C_{\max}$  и AUC. При сравнении с референтным препаратом Вольтарен® ретард образцы ИПЭК N AA-1/EPO, C71g/XT3 характеризуются наиболее близкими значениями времени наступления максимальной концентрации ( $t_{\max}=8$  ч), а один из образцов C2020/EPO превосходит его ( $t_{\max}=12$  ч). По значениям максимального уровня концентрации ЛВ в плазме крови ( $C_{\max}$ ) наиболее близкими к Вольтарену® ретард оказались образцы на основе C2020/EPO, C71g/XT3. Профили этих же образцов C2020/EPO, C71g/XT3 характеризуются близкой площадью под кривые зависимости «концентрация ЛВ – время» ( $AUC_{0-\tau}$ ), а C2020/EPO ( $AUC_{0-\tau}=44,88 \pm 0,74$ ) превосходит референтный препарат Вольтарен® ретард ( $AUC_{0-\tau}=39,9 \pm 1,99$ ). Профиль последнего образца ИПЭК (C2020/EPO) характеризуется

значительно большей площадью под фармакокинетической кривой ( $AUC_{0-\tau}$ ). Максимальная концентрация ЛВ в крови наблюдается через 12 часов, это обеспечивает выход второй, большей дозы ДН из системы непосредственно в толстый отдел кишечника, то есть бимодальное высвобождение. Таким образом, обеспечивается желаемая время-зависимая фармакологическая система с постепенным нарастанием концентрации ЛВ в крови через определенный интервал времени от начала приема.

Для сравнения исследуемых систем была рассчитана относительная биодоступность  $F_{rel}$  по формуле:

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

Наибольшей биодоступностью обладают комплексы, отнесенные к типу систем с «кишечным» высвобождением ДН: С2020/ЕРО (96,23%), С71g/ХТЗ (95,23%), N AA-1/ЕРО (101,63%).

Таким образом, согласно проведенным исследованиям, полученные образцы ИПЭК разделились на несколько видов: универсальные по отношению к применяемому ЛВ, с «кишечным» типом высвобождения, с наибольшей относительной биодоступностью. Более универсальными в отношении используемых ЛВ, обладающих разными физико-химическими свойствами, явились С2020/ЕРО, С71g/ЕРО, С71g/ХТЗ, так как матрицы на их основе не зависимо от исследуемого ЛВ, не разрушились и высвобождали ТФ и ДН на протяжении всего времени эксперимента. К системам с «кишечным» типом высвобождения можно отнести С2020/ЕРО, С71g/ХТЗ, N AA-1/ЕРО, так как они характеризуются высвобождением в дистальных отделах ЖКТ. Образец С71g/ЕРО также высвобождает ЛВ при значениях рН и времени эксперимента, соответствующих дальним отделам кишечника, но несмотря на изначальную схожесть в свойствах с С2020/ЕРО при испытании *in vitro* на «вращающейся корзинке» в средах фосфатных буферов, С71g/ЕРО показал отличительную фармакокинетическую кривую с постепенным высвобождением ДН в течение

первых 8 часов в случае *in vivo* экспериментов, в первую очередь благодаря набухающей способности поликомплекса.

Таблица 15

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

Тип системы		Фармакокинетические параметры				
Поли-анион	Поли-катион	T <sub>m</sub> ax (ч)	C <sub>max</sub> (мкг/мл)	AUC <sub>0-τ</sub> (мкг*ч/мл)	MRT (ч)	F <sub>rel</sub>
N AA-1	ЕРО	8	1,6±0,07	21,92±0,34	10,61±0,54	101,63%
C2020		12	3,46±0,06	44,88±0,74	25,06±0,89	96,23%
C71g		1	1,39±0,18	14,52±1,89	13,56±0,50	77,52%
C71g	ХТЗ	8	4,00±0,14	36,09±2,07	13,19±1,04	95,23%
«Вольтарен ретард»		8	2,96±0,98	39,9±1,99	13,6±0,68	—

Таким образом, согласно проведенным испытаниям высвобождения и фармакокинетическим исследованиям «кишечным типом» высвобождения обладает образец ИПЭК С2020/ЕРО, что является весьма перспективным для использования их в качестве носителей для доставки ЛВ в дальние отделы кишечника. Таким образом, сравнительная биофармацевтическая оценка между референтным препаратом «Вольтарен® ретард» и поликомплексными матричными носителями показала, что разработанные пероральные системы доставки не уступает Вольтарену® ретард по основным фармакокинетическим параметрам

( $AUC_{0-t}$ ,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ), обладают высокими показателями относительной биодоступности ( $F_{rel}$ ) и обеспечивают локализованную доставку в толстый отдел кишечника, что является весьма перспективным для синтезированного нами нового полимерного носителя на основе ИПЭК С2020/ЕРО, С71g/ХТЗ, NAA-1/ЕРО. Результаты всех исследований систематизированы и приведены в таблицах 16, 17. Кроме того, разработаны основные показатели качества ПМН для модифицированного высвобождения в толстом отделе кишечника и для быстродиспергируемых таблеток (таблицы 18,19).

**Результаты исследований образцов ИПЭК для получения матричных таблеток ПМН с ДН для модифицированного высвобождения в толстом отделе кишечника**

	ИПЭК при различном времени синтеза (1 сутки, 3 суток, 7 суток (сут.)) и мольном соотношении ПЭ (1:1; 2:1; 1:2)																				
	C71g-EPO					C2020-EPO					C10-EPO					NAA-1-EPO					C71g - ХТЗ
	1 сут.	3 сут.	7 сут.			1 сут.	3 сут.	7 сут.			1 сут.	3 сут.	7 сут.			1 сут.	3 сут.	7 сут.			7 сут.
	1:1	1:1	1:1	2:1	1:2	1:1	1:1	1:1	2:1	1:2	1:1	1:1	1:1	2:1	1:2	1:1	1:1	1:1	2:1	1:2	1:1
ИК-спектро- скопия	На ИК-спектре различают характерные полосы межмолекулярных солевых связей (при $1560\text{ см}^{-1}$ ), полосу при $1730\text{ см}^{-1}$ , соответствующую валентным колебаниям карбоксильных групп и полосы при $2770$ и $2820\text{ см}^{-1}$ , связанные с наличием диметиламино групп.																				
Элементный анализ  Z = [Carb]/[EPO] = [Carb]:[1]	2.6	2.4	2.1	3.9	2.1	3.0	2.8	2.4	3.6	1.7	3.1	2.5	2.2	3.7	2.1	2.3	2.1	2.3	3.6	1.6	2.1
T <sub>c</sub> , °C	T <sub>c</sub> = 120,50-144,40 ± 0,86 °C																				_*

ДСК-МТ	Термограммы ДСК-МТ характеризуются единственной температурой стеклования, не должно наблюдаться стеклования свободного ЕРО в интервале температур от 40 до 60°C.					-*
	Выбраны для дальнейших исследований:					
	С71g-ЕРО (1:1) 7 суток	С2020-ЕРО (1:1) 7 суток	С10-ЕРО (1:1) 7 суток	НАА-1-ЕРО (1:1) 7 суток	С71g- ХТЗ (1:1) 7 суток	
Токсичность	Нетоксичны. При введении дозы 3000 мг/кг все животные живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы					
Технологические свойства	Степень сыпучести удовлетворительная. Коэффициент прессуемости=25.00, Показатель Хауснера=1.34					
Высвобождение ТФ	Профиль высвобождения «по уравнению первого порядка»	Профиль высвобождения «по уравнению первого порядка»	Образцы разрушились	Образцы разрушились	Профиль высвобождения «по уравнению первого порядка»	
Высвобождение ДН	Постепенный характер высвобождения	Постепенный характер высвобождения	Замедленный характер высвобождения	Замедленный характер высвобождения	Замедленный характер высвобождения	
Механизм транспорта ДН**	Super Case-II транспорт	Super Case-II транспорт	Аномальный транспорт	Super Case-II транспорт	Super Case-II транспорт	
Фармакокинетические исследования	Пролонгированное высвобождение ДН в течение 8 часов, преимущественно в	«Кишечный» тип высвобождения, подходит для систем доставки в	-*	«Кишечный» тип высвобождения, подходит для систем доставки в дистальные	«Кишечный» тип высвобождения, подходит для систем доставки в дистальные отделы	

	проксимальных отделах ЖКТ	дистальные отделы ЖКТ, так как $8 \leq t_{\max} \leq 12$		отделы ЖКТ, так как $8 \leq t_{\max} \leq 12$	ЖКТ, так как $8 \leq t_{\max} \leq 12$
--	------------------------------	---	--	---	--

\*исследования не проводились

\*\* Согласно математическому моделированию процессов высвобождения ДН из изучаемых поликомплексных матриц по уравнению Korsmeyer-Peppas.

Вывод: согласно результатам проведенных исследований оптимальным образцом ПМН для получения матричных таблеток с ДН для модифицированного высвобождения в толстом отделе кишечника является С2020-ЕРО (1:1) 7 суток.

**Результаты исследований образцов ИПЭК для получения ПМН для быстродиспергируемых таблеток**

Исследования	ИПЭК при различном времени синтеза (1 сутки, 3 суток, 7 суток (сут.)) и мольном соотношении ПЭ (1:1; 2:1; 1:2)																				
	C71g-EPO					C2020-EPO					C10-EPO					NAA-1-EPO					C71g-XT3
	1	3	7			1	3	7			1	3	7			1	3	7			7 сут.
	сут.	сут.	сут.			сут.	сут.	сут.			сут.	сут.	сут.			сут.	сут.	сут.			
1:1	1:1	1:1	2:1	1:2	1:1	1:1	1:1	2:1	1:2	1:1	1:1	1:1	2:1	1:2	1:1	1:1	1:1	2:1	1:2	1:1	
Мукоадгезивные свойства	По мукоадгезивной способности исследуемые образцы распределились следующим образом: C2020/EPO > C71g/EPO > C10/EPO > N AA-1/EPO > C71g/XT3. Образцы с избытком одного из полимеров (EPO – C71g-EPO, C10-EPO, N AA-1-EPO, Carbopol® – C2020/EPO) обладают большей мукоадгезивной способностью.																				
	Напряжение отрыва образцов в диапазоне $\sigma$ (кПа)= 31.00 – 111.00 ± 12.50; работа мукоадгезии W (мДж)= 643 – 5082±413																				
Поверхностный заряд (ZP)	Поверхностный заряд частиц находится в пределах: +15.0 до -45.0. При увеличении времени синтеза заряд частиц снижается. Выбраны образцы с максимальным, минимальным и средним значениями.																				
	-15.2	-21.8	-20.8	-27.6	5.5	-24.2	-20.4	-40.3	-39.6	-6.4	-22.2	-29.8	-31.7	-45.0	7.7	-31.4	-21.6	-39.0	-55.4	15.0	-10.2

Размер частиц, нм	Образцы ИПЭК обладают наноразмерностью, размер частиц находится в пределах $83,2-504.0 \pm 0.2$ нм. При увеличении времени синтеза до 7 суток наблюдается увеличение размера частиц вследствие их агрегации (С2020-ЕРО, С10-ЕРО, NAA-1-ЕРО).																			
Оценка распадаемости таблеток	Распадаемость быстродиспергируемых таблеток находится в диапазоне от 5 до 32 секунд. Из трех исследованных образцов носителей С71g-ЕРО (1:1) 7суток, NAA-1-ЕРО(1:1) 7суток, NAA-1-ЕРО (1:2) 7суток, оптимальным оказался NAA-1-ЕРО (1:2) 7суток – время распадаемости 26,3 секунды, размер частиц после оценки распадаемости таблеток имеет мономодальное распределение, не наблюдается агрегации частиц																			

Вывод: оптимальным ПМН для получения быстродиспергируемых таблеток является NAA-1-ЕРО (1:2) при времени синтеза 7 суток.

**Основные показатели качества ПМН для модифицированного высвобождения ДН в толстом отделе кишечника на основе С2020-ЕРО (1:1) при времени синтеза 7 суток**

Показатель	Метод определения	Результат
Описание	визуально	Мелкодисперсный белый аморфный порошок без запаха
Растворимость	ГФ XIII , ОФС.1.2.1.0005.15	Препарат практически нерастворим в воде, ограниченно набухает в воде и других полярных растворителях, спирте и др.
Подлинность	Инфракрасный спектр препарата, снятый в таблетке с калия бромидом	На ИК-спектре различают характерные полосы межмолекулярных солевых связей (при 1560 см <sup>-1</sup> ), полосу при 1730 см <sup>-1</sup> , соответствующую валентным колебаниям карбоксильных групп и полосы при 2770 и 2820 см <sup>-1</sup> , связанные с диметиламиногруппами
Определение свободного сополимера катионного характера на основе диметиламино-этилметакрилата и нейтральных эфиров метакриловой кислоты (Eudragit® EPO)	Определение проводится методом ИК-спектроскопии в сочетании с методом ДСК-МТ	При наличии на спектре полос поглощения при 2770 и 2820 см <sup>-1</sup> , а также полосы при 1640 см <sup>-1</sup> , соответствующей валентным колебаниям карбонильных групп мономерных звеньев, обусловленных влиянием ионизированных диметиламино групп сополимера EPO, на ДСК-термограмме не должно наблюдаться стеклования свободного EPO в интервале температур от 40 до 60°C.
Сульфатная зола и тяжелые металлы.	ГФ XIII, ОФС.1.2.2.2.0014.15, ГФ XIII, ОФС.1.2.2.2.0012.15	Сульфатная зола из 1 г препарата (точная навеска) не должна превышать 0,2%, на тяжелые металлы (не более 0,001% в

		препарате;
Срок годности	В сухом, защищенном от света месте.	5 лет
Упаковка, маркировка		По 5 кг в мешки бумажные по ГОСТ 2226-2013, транспортная тара в соответствии с ОСТ 64-034-87, на этикетке указывают изготовитель, его товарный знак, название, количество, условия хранения.
Таблица 19		
<b>Основные показатели качества ПМН для получения быстродиспергируемых таблеток на основе НАА-1-ЕРО (1:2) при времени синтеза 7 суток</b>		
<b>Показатель</b>	<b>Метод определения</b>	<b>Результат</b>
Описание	визуально	Мелкодисперсный белый аморфный порошок без запаха
Растворимость	<b>ГФ XIII , ОФС.1.2.1.0005.15</b>	Препарат практически нерастворим в воде, ограниченно набухает в воде и других полярных растворителях, спирте и др.
Подлинность	Инфракрасный спектр препарата, снятый в таблетке с калия бромидом	На ИК-спектре различают характерные полосы межмолекулярных солевых связей (при 1560 см <sup>-1</sup> ), полосу при 1730 см <sup>-1</sup> , соответствующую валентным колебаниям карбоксильных групп и полосы при 2770 и 2820 см <sup>-1</sup> , связанные с диметиламино группами
Определение свободного сополимера катионного характера на основе диметиламиноэтилметакрилата и нейтральных эфиров метакриловой кислоты	Определение проводится методом ИК-спектроскопии в сочетании с методом ДСК-МТ	При наличии на спектре полос поглощения при 2770 и 2820 см <sup>-1</sup> , а также полосы при 1640 см <sup>-1</sup> , соответствующей валентным колебаниям карбонильных групп мономерных звеньев, обусловленных влиянием ионизированных диметиламино групп сополимера ЕРО, на ДСК-термограмме не должно наблюдаться стеклования свободного ЕРО в интервале температур от 40 до

(Eudragit® EPO)		60°C.
Размер частиц и поверхностный заряд частиц	Методом динамического светорассеяния диспергированной 0,01% суспензии ПМН	Размер частиц имеет мономодальное распределение, средний размер 114 нм, поверхностный заряд частиц -15,7
Мукоадгезивная способность	Методом текстурного анализа с использованием силовой ячейки на 50 Н и муцина в качестве адгезивного субстрата	Напряжение отрыва $\sigma$ (кПа)=111.000 $\pm$ 9.539; работа мукоадгезии $W$ (мДж)=2611 $\pm$ 413
Срок годности	В сухом, защищенном от света месте.	5 лет
Упаковка, маркировка		По 5 кг в мешки бумажные по ГОСТ 2226-2013, транспортная тара в соответствии с ОСТ 64-034-87, на этикетке указывают завод-изготовитель, его товарный знак, название препарата, количество, условия хранения.

## ВЫВОДЫ

1. На основе противоположно заряженных полиэлектролитов (поликатиона - Eudragit<sup>®</sup> ЕРО, либо хитозана и полианионов Carbopol<sup>®</sup> 71g, 2020, Ultrez 10, Noveon AA-1) получены образцы новых химически индивидуальных соединений – интерполиэлектролитных комплексов.
2. Гравиметрическое исследование показало, что линейный полиэлектролит – Eudragit<sup>®</sup> ЕРО, либо жесткоцепочечный полисахарид - хитозан взаимодействует лишь до насыщения вакантных карбоксильных групп Carbopol<sup>®</sup>, а избыток противоположно заряженного полиэлектролита остается в надосадочной жидкости.
3. По результатам элементного анализа, исследуемые полиэлектролиты при соотношении 1:1 в реакционной смеси образуют продукт с избытком редкосшитого полимера Carbopol<sup>®</sup>. При том, увеличение времени синтеза не приводит к значительному увеличению доли включенного ЕРО, так как количество азота в составе образца остается практически неизменным.
4. Появление новых полос поглощения на ИК-спектрах образцов поликомплексов при  $1560\text{ см}^{-1}$ , ранее отсутствующих у индивидуальных (со)полимеров, обусловлена образованием ионных связей между карбоксилатными группами Carbopol<sup>®</sup> и протонированными диметиламиногруппами ЕРО, либо аминогруппами хитозана и доказывает образование новых химически индивидуальных соединений – интерполиэлектролитных комплексов.
5. Согласно проведенной дифференциальной сканирующей калориметрии с моделируемой температурой было доказано образование комплексов как химически индивидуальных соединений, имеющих определенную температуру стеклования, отличающуюся от образцов индивидуальных (со)полимеров.
6. Согласно проведенному ситовому анализу порошки ИПЭК по классификации измельченности порошков можно отнести к среднемелким,

так как наибольшая доля (25,8%) составила фракция 180мкм, которая должна быть не более 40% от всей массы для такого порошка.

7. На основании измеренного объема до оседания ( $V_0$ ) и конечного объема после уплотнения порошка ( $V_{1250}$ ) образцов, а также рассчитанного коэффициента прессуемости и показателя Хауснера степень сыпучести образцов интерполиэлектролитных комплексов определена как удовлетворительная, а для индивидуальных (со)полимеров как очень плохая.
8. Исследование кинетики набухания образцов поликомплексов показало способность матриц равномерно набухать в средах, имитирующих среды желудочно-кишечного тракта, наличие полосы поглощения при  $1560 \text{ см}^{-1}$  на ИК-спектрах, обусловленная образованием ионных связей между карбоксилатными группами Carbopol® и протонированными диметиламиногруппами ЕРО, либо аминогруппами хитозана, сохраняется на протяжении всего времени эксперимента, что доказывает устойчивость поликомплексов.
9. Исследование кинетики высвобождения модельного лекарственного вещества теофиллина, который по физико-химическим свойствам является хорошо растворимым, показало что высвобождение из матриц С2020/ЕРО, С71g/ЕРО, С 71g/ХТЗ согласно классификации профилей высвобождения происходит «по уравнению первого порядка».
10. Высвобождение труднорастворимого диклофенака натрия из всех образцов матриц можно разделить на 2 группы: обеспечивающие постепенный и, практически, идентичный характер высвобождения диклофенака натрия, начиная с первой среды, имитирующей начальные отделы кишечника (С2020/ЕРО, С71g/ЕРО) и, систем, демонстрирующих замедленное высвобождение с выраженной лаг-фазой ( $t_{lag} \approx 3 \text{ ч}$ ; С71g/ХТЗ, НАА-1/ЕРО, С10/ЕРО и ВР).
11. Математическое моделирование процессов высвобождения подтвердило деление профилей на условные 2 группы рассчитанными значениями

констант высвобождения. Все образцы характеризуются Super Case II механизмом транспорта (показатель  $n > 1$ ), кроме образца C10/ЕРО, для которого характерен аномальный транспорт.

12. По результатам исследования мукоадгезивной способности образцы интерполиэлектролитных комплексов распределились следующим образом: C2020/ЕРО > C71g/ЕРО > C10/ЕРО > N AA-1/ЕРО > C71g/ХТЗ.
13. Увеличение времени синтеза образцов поликомплексов до 7 суток приводит к получению наиболее выраженных мукоадгезивных свойств, которые обусловлены присутствием на поверхности частиц ионизированных карбоксильных групп, которые обуславливают отрицательный заряд частиц и их взаимодействие с олигосахаридными цепями муцина.
14. Увеличение доли ЕРО в составе является причиной повышения мукоадгезии (C71g-ЕРО, C10-ЕРО, N AA-1-ЕРО), что связано со взаимодействием положительно-заряженных диметиламиногрупп ЕРО с отрицательно-заряженными цепями муцина, содержащими карбоксильные группы остатков сиаловых кислот и сульфэфирных групп на концах сахаристых остатков.
15. Образец, полученный на основе C2020-ЕРО имеет обратную тенденцию: при возрастании доли C2020 в структуре, мукоадгезия увеличивается, что связано со способностью карбоксильных групп к образованию водородных связей с олигосахаридными цепями муцина.
16. Анализ размера и поверхностного заряда частиц показал, что полученные образцы ИПЭК обладают наноразмерностью, заряд частиц зависит от присутствия свободных ионизированных карбоксильных групп Carborol® (Noveon®), либо положительно-заряженных диметиламиногрупп ЕРО на поверхности.
17. При увеличении времени синтеза до 7 суток наблюдается увеличение размера частиц вследствие их агрегации (C2020-ЕРО, C10-ЕРО, NAA-1-ЕРО).

18. Оптимальным составом для получения быстродиспергируемых таблеток является композиция: NAA-1-ЕО 1-2 (20%), сиропа мальтодекстрина 40,9%, спана-80 (0,5%).
19. При исследовании токсичности введение всех доз образцов поликомплексов и индивидуальных полимеров не приводило к гибели животных, у мышей и у крыс не было отмечено признаков интоксикации, и их поведение не отличалось от такового у животных контрольной группы.
20. Исследуемые образцы при ежедневном введении в течение 14 дней не оказывали влияния на поведенческие характеристики животных в «открытом поле», не изменяя показателей двигательной и исследовательской активности по сравнению с контрольной группой.
21. В результате фармакокинетических исследований образцы поликомплексов разделились на две группы: С 71g/ЕРО характеризуется высвобождением равномерного количества ДН в верхних отделах ЖКТ с 1–го по 8 час эксперимента с последующим снижением концентрации ЛВ в сыворотке крови к концу эксперимента, а другие образцы ИПЭК - С2020/ЕРО, С71g/ХТЗ НВ, N AA-1/ЕРО и референтный препарат «Вольтарен® ретард» - характеризуются «кишечным» типом высвобождения, так как первые  $3 \pm 1$  часа высвобождается небольшое количество ЛВ.
22. Фармакокинетические параметры подтверждают, что все исследуемые образцы разделились на две группы: первая, к которой относится С71g/ЕРО, обеспечивает пролонгированное высвобождение ЛВ в течение 8 часов преимущественно в верхних – проксимальных отделах ЖКТ; вторая группа образцов больше подходит для систем доставки ЛВ в дальние - дистальные отделы ЖКТ, так как  $8 \leq t_{\max} \leq 12$ .
23. Наибольшей биодоступностью обладают комплексы, отнесенные к типу систем с «кишечным» высвобождением ДН: С2020/ЕРО (96,23%), С71g/ХТЗ (95,23%), N AA-1/ЕРО (101,63%).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные на основе исследуемых марок полимеров интерполиэлектролитные комплексы позволяют создать новые системы доставки лекарственных веществ - поликомплексный матричный носитель - с модифицированным высвобождением. Преимуществом носителей является их безопасность, так как исходные (со)полимеры относятся к полимерам фармацевтического назначения, которые на протяжении многих десятилетий использовались в фармацевтической промышленности. Кроме того, это подтверждается экспериментально в работе при исследовании токсичности. Технологические свойства образцов интерполиэлектролитных комплексов превосходят индивидуальные (со)полимеры, что позволит значительно сократить число используемых вспомогательных веществ при получении лекарственной формы. Диффузионно-транспортные свойства носителей показали способность обеспечивать направленную доставку диклофенака натрия в область толстого кишечника: с постепенным характером и с замедленным типом высвобождения.

Исследования мукоадгезивных свойств образцов интерполиэлектролитных комплексов показали перспективность их использования при разработке мукоадгезивных, а также быстродиспергируемых ЛФ.

Согласно проведенным результатам исследования становится возможным использование поликомплексных матричных носителей при создании различного рода систем, не только замедляющих высвобождение ЛВ – пролонгированных форм или локализирующих высвобождение в заданном отделе кишечника (отсроченное высвобождение), но и обеспечивающих немедленное высвобождение - из быстродиспергируемых таблеток в ротовой полости.

## ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

Основные итоги выполнения диссертационного исследования сводятся к следующим положениям:

1. Получены образцы ИПЭК Carbopol® 71g/ Eudragit® EPO, Carbopol® 2020 NF/ Eudragit® EPO, Carbopol® 10 Ultrez/ Eudragit® EPO, Noveon® AA-1/ Eudragit® EPO, Carbopol® 71g/ хитозан и установлено, что они обладают лучшей сыпучестью согласно изученным технологическим характеристикам (угол естественного откоса  $45,0^\circ$ ), насыпной плотностью (показатель Хауснера = 1,34), фракционным составом по сравнению с исходными сополимерами.

2. Показано, что диффузионно-транспортные свойства пероральных образцов ИПЭК в средах, имитирующих pH ЖКТ, обеспечивают направленную доставку ДН в область толстого кишечника: с постепенным характером высвобождения (англ. «delayed») - на основе Carbopol®2020/Eudragit® EPO, Carbopol®71g/Eudragit® EPO; с отсроченным типом высвобождения (англ. «intestinal») - на основе Carbopol®71g/хитозана, Noveon®NAA-1/Eudragit® EPO.

3. Разработана технология получения матричных таблеток поликомплексных носителей с ДН для модифицированного высвобождения в толстом отделе кишечника

4. Доказано, что образцы являются практически нетоксичными (ЛД-50 не определяется при введении в желудок в максимальной дозе 3000 мг/кг) и при 14 дневном введении не оказывают влияния на центральную нервную систему при исследовании острой токсичности.

5. Согласно биофармацевтической оценке в экспериментах *in vivo* с модельным веществом ДН показано, что исследуемые образцы делятся на 2 группы: 1- обеспечивающие пролонгированное высвобождение в проксимальных отделах ЖКТ,  $t_{\max} \leq 8$  (Carbopol®71g/Eudragit®EPO); 2 - обеспечивающие направленное высвобождение в дистальных отделах ЖКТ,  $t_{\max} = 12$  (Carbopol®2020/Eudragit® EPO).

6. Установлено, что при сравнительном исследовании мукоадгезивных свойств образцов убывает в последовательности: Carbopol®2020/Eudragit® EPO >

Carbopol<sup>®</sup>71g/Eudragit<sup>®</sup> EPO > Carbopol<sup>®</sup>10/Eudragit<sup>®</sup> EPO > Noveon<sup>®</sup>NAA-1/Eudragit<sup>®</sup> EPO > Carbopol<sup>®</sup>71g/хитозан.

7. Разработана технология получения быстродиспергируемых лекарственных форм с трансмукозальной доставкой на основе синтезированных поликомплексных носителей, оптимальным составом обладает композиция состава: NAA-1-EPO в мольном соотношении 1:2 – 20%, сиропа мальтодекстрина – 40,9%, спана-80 – 0,5%, имеющая среднее время распадаемости 26,3 секунды, средний размер частиц 114,0 нм, поверхностный заряд -15,7.

### **Практические рекомендации**

«Поликомплексный матричный носитель» может производиться на химических и химико-фармацевтических заводах и фабриках с целью дальнейшего его применения в производстве ЛФ – таблеток ДН с модифицированным высвобождением.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

«Поликомплексный матричный носитель» является перспективным не только для производства пероральных ЛФ с модифицированным высвобождением, но и для разработки новой ЛФ – быстродиспергируемых таблеток с АФИ.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Carbopol® (2020 NF, 71g NF, 10 Ultrez) – C2020, C71g, C10

Eudragit® EPO – EPO

NaКМЦ – натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы

Noveon® AA-1 – NAA-1

АК – акриловая кислота

АФИ – активный фармацевтический ингредиент

АЭПЭ – аллиловый эфир пентаэритрита

БПК – белок-полимерный комплекс

ГПЦ – гидроксипропил целлюлоза

ДВГ - дивинилгликоль

ДЛ-100 – доза или концентрация вещества, вызывающая 100% гибель организмов

ДН – диклофенак натрия

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБ - ибупрофен

ИПК – интерполимерный комплекс

ИПР – интерполимерная реакция

ИПЭК – интерполиэлектролитный комплекс

КМЦ - карбоксиметилцеллюлоза

ЛВ – лекарственное вещество

ЛП – лекарственный препарат

ЛПНП – липопротеин низкой плотности

ЛПС - липополисахарид

ЛФ – лекарственная форма

М.м. – молекулярная масса

МЛФ – мукоадгезивная лекарственная форма

МЦ - метилцеллюлоза

НПЭК – нестехиометричный полиэлектролитный комплекс

ПАВ – поверхностно-активное вещество

ПАК – полиакриловая кислота

ПВП - поливинилпирролидон

ПВС – поливиниловый спирт

ПМН – поликомплексная матричная система

ПЭ - полиэлектролит

ПЭГ - полиэтиленгликоль

ПЭК – полиэлектролитный комплекс

рПАК – редкосшитая полиакриловая кислота

ТФ - теofilлин

ХТЗ – хитозан

ЭГ – этиленгликоль

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алеева, Г.Н. Роль вспомогательных веществ в обеспечении фармацевтических и терапевтических свойств лекарственных препаратов (обзор) / Г.Н. Алеева, М.В. Журавлева, Р.Х. Хафизьянова // Хим.-фарм. журнал. -2009. - Т.43, №4. – С.51-56.
2. Алексеев, К.В. Современные пленочные покрытия в технологии таблеток/ К.В. Алексеев, С.А. Сизяков, Е.В. Блынская, С.К. Алексеева и др.// Фармация. - 2009. - № 8. – С.45-49.
3. Алексеев, К.В. Физико-химические и технологические свойства редкосшитых акриловых полимеров/ К.В. Алексеев, В.Н. Ли, М.Т.Алюшин, В.Н. Демишев// Фармация. – 1986.- № 4.- С. 22-25.
4. Алексеев, К.В. Вспомогательные вещества в технологии твердых капсул/ К.В. Алексеев, Е.В. Блынская, А.С. Сульдин, С.А. Сизяков и др.// Фармация.- 2009.- №5.- С. 31-36.
5. Алексеев, К.В. Редкосшитые акриловые полимеры в Фармации. Получение и токсикологическая оценка/ К.В.Алексеев, В.Н. Ли, В.Н. Демишев, М.И. Алюшин// Фармация. – 1986.- № 3.- С. 19-22.
6. Алексеев, К.В. Редкосшитые акриловые полимеры в Фармации/ К.В.Алексеев, В.Н. Ли, В.Н. Демишев, О.Л. Бондаренко// Фармация. – 1987.- № 5.- С. 15-18.
7. Алексеев, К.В. Вспомогательные вещества в технологии таблеток с модифицированным высвобождением/ К.В. Алексеев, Е.В. Блынская, С.А.Сизяков, А.В. Машутин и др.//Фармация. – 2009.- №6.- С.49-55.
8. Алюшин, М.Т. Редкосшитые акриловые полимеры в Фармации/ М.Т. Алюшин, К.В. Алексеев, В.Н. Ли// Фармация. – 1986.- № 1.- С. 71-76.
9. Антипина, А.Д. Особенности равновесий при образовании комплексов поликислот и полиэтиленгликолей/ А.Д. Антипина, В.Ю.

Барановский, И.М. Паписов, В.А. Кабанов// Высокомолекулярные соединения. – 1972. - Серия А, Т.14, №4. – С. 941-949.

10. Арзамасцев, А.П. Количественная оценка результатов испытаний «Растворение»/ А.П. Арзамасцев, Н.П. Садчикова// Фармация. – 2003. - № 1. - С. 7-9.

11. Арзамасцев, А.П. Оценка высвобождения из твердых дозированных лекарственных форм в испытаниях *in vitro*/ А.П. Арзамасцев, Н.П. Садчикова, Т.Ю. Лутцева// Фармация.- 2004.- № 4. – С. 6-9.

12. Арзамасцев, А.П. Современное состояние проблемы применения ИК-спектроскопии в фармацевтическом анализе лекарственных средств// А.П. Арзамасцев, Н.П. Садчикова, А.В. Титова// Хим.-фарм.журнал.-2008.- Т.42, №8. – С.26-29.

13. Арзамасцев А.П. Особенности системы стандартизации субстанций в условиях рыночной экономики/ А.П. Арзамасцев, А.В. Титова// Ремедиум. – 2006. – №9. – С. 62-64.

14. Артюхов, В.Г. Физико-химические и биологические методы оценки качества лекарственных средств: учеб. пособие / В.Г. Артюхов, А.И.Сливкин; под ред. В.Г. Артюхова, А.И. Сливкина. – Воронеж: Издательство Воронежского государственного университета, 1999. – 368с.

15. Валуева, С.П. Влияние неионогенных групп, введенных в полимерную цепь, на обменные реакции между полиэлектролитами// С.П. Валуева, А.Б. Зезин, В.А. Савин // Высокомолекулярные соединения. – 1974.- Серия А, Т.16, №1. – С. 212-216.

16. Воюцкий, С. С. Курс коллоидной химии / С.С.Воюцкий. – М., 1976. – с. 340.

17. Государственная фармакопея Российской Федерации. XII издание. Часть I, II. – М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения. – 2008. – 704 с.

18. Жуйкова, Н.Н. Влияние влажности на прессование фармацевтических порошков / Н.Н. Жуйкова, О.С. Саблина, А.С. Гаврилов // Хим.-фарм.журнал.-2009.- Т.43, №1. – С.44-46.

19. Захматова, Е.Ю. Растворимость липоевой кислоты и кинетика набухания полимера / Е.Ю. Захметова, Р.Р. Зверев // Фармация.- 2005.- № 4.- С.35-36.

20. Зезин, А.Б. Кооперативное взаимодействие синтетических полиэлектролитов в водных растворах / А.Б. Зезин, В.В. Луценко, В.Б. Рогачева, О.А. Алексина и др. // Высокомолекулярные соединения. – 1972.- Серия А, Т.14, №4. – С. 772-779.

21. Зезин, А.Б. Новый класс комплексных водорастворимых полиэлектролитов/ А.Б. Зезин, В.А. Кабанов // Успехи химии. – 1982.- № 9. – С. 1447-1482.

22. Зезин, А.Б. Образование амидных связей в полиэлектролитных солевых комплексах / А.Б. Зезин, В.Б. Рогачева, В.С. Комаров, Е.Ф. Разводовский // Высокомолекулярные соединения. – 1975.- Серия А, Т.17, №12. – С. 2637-2643.

23. Зезин, А.Б. Полиэлектролитные комплексы/ А.Б. Зезин, В.Б. Рогачева// С.3-29.

24. Изумрудов, В.А. Явления самосборки и молекулярного «узнавания» в растворах (био)полиэлектриролитных комплексов / В.А. Изумрудов // Успехи химии.- 2008.- 77 (4).- С. 401-415.

25. Изумрудов, В.А. Исследование водорастворимых полиэлектролитных комплексов неэквивомольного состава / В.А. Изумрудов, В.А. Касаикин, Л.Н. Ермакова, А.Б. Зезин // Высокомолекулярные соединения. – 1978- Серия А, Т.20, № 2. – С. 400-406.

26. Изумрудов, В.А. Равновесие интерполиэлектролитных реакций и явление молекулярного «узнавания» в растворах интерполиэлектролитных комплексов / В.А. Изумрудов, А.Б. Зезин, В.А. Кабанов // Успехи химии.- 1991.- 60 (7).- С. 1570- 1595.

27. Изумрудов, В.А. Реакции образования нестехиометрических полиэлектролитных комплексов / В.А. Изумрудов, А.Б. Зезин, В.А. Кабанов // Высокомолекулярные соединения. – 1983.- Серия А, Т.25, №9. – С. 1972-1978.

28. Карпушкин, Е.А. Интерполиэлектролитная реакция между частицами противоположно заряженных микродгелей / Е.А. Карпушкин, А.С. Кечекьян, А.Б. Зезин // Высокомолекулярные соединения. – 2006.- Серия Б, Т.48, №11. – С. 2053-2057.

29. Киржанова, Е.А. Методы анализа мукоадгезии от фундаментальных исследований к практическому применению в разработке лекарственных форм / Е.А. Киржанова, В.В. Хуторянский, Н.Г. Балабушевич, А.В. Харенко, Н.Б. Демина // Разработка и регистрация лекарственных средств. - 2014. - №3. - С. 66-82.

30. Краюхина, М.А. Полиэлектролитные комплексы хитозана: формирование, свойства и применение / М.А. Краюхина, Н.А. Самойлова, И.А. Ямсков // Успехи химии. - 2008. – 77 (9). - С.854-869.

31. Литманович, Е.А. Влияние концентрационного режима на реологические свойства полиметакрилата натрия и его комплексов с блок-сополимером полистирол–поли-N-этил-4-винилпиридиний бромидом в водно-солевом растворе / Е.А. Литманович, Г.В. Сядук, Е.А. Лысенко, А.Б. Зезин и др. // Высокомолекулярные соединения. – 2006.- Серия А, Т.48, № 9. – С. 1682-1690.

32. Мустафин, Р.И. Биофармацевтическая оценка поликомплексной матричной системы доставки в толстый отдел кишечника на основе Carbomer 940/Eudragit® EPO / Р.И. Мустафин, Т.В. Кабанова, И.И. Сёмина, А.В. Буховец и др. //Хим.-фарм.журнал.-2011.- Т.45, №8. – С.41-44.

33. Мустафин, Р.И. Изучение диффузионно-транспортных свойств поликомплексных матричных систем, образованных хитозаном и

эудрагитом L100 / Р.И. Мустафин, А.А. Протасова, Г. Ван ден Моотер, В.А. Кеменова // Хим.-фарм.журнал.-2006.- Т.39, №12. – С.44-46.

34. Мустафин, Р.И. Изучение диффузионно-транспортных свойств поликомплексных матричных систем, образованных Eudragit® ЕРО и Carbomer® 940 / Р.И. Мустафин, Т.В. Кабанова, Е.Р. Жданова, А.В. Буховец и др. // Хим.-фарм.журнал.- 2010.- Т.44, №3. – С.61-64.

35. Мустафин, Р.И. Модифицирование хитозана включением его в интерполиэлектrolитный комплекс с эудрагитом L / Р.И. Мустафин, А.А. Протасова, Г. Ван ден Моотер, В.А. Кеменова // Хим.-фарм.журнал.-2006.- Т.40, №6. – С.35-37.

36. Мустафин, Р.И. Интерполимерные сочетания химически комплементарных типов сополимеров Eudragit® как новое направление в создании пероральных систем доставки и лекарственных форм с модифицированным высвобождением (критический обзор) / Р.И. Мустафин // Хим.-фарм.журнал.- 2011. - Т.45, №5. – С.28-39.

37. Мустафин, Р.И. Сравнительное исследование поликомплексов на основе Carborol® и противоположно заряженных полиэлектролитов как новых систем пероральной доставки/ Р.И. Мустафин, И.И. Семина, В.Р. Гарипова и др.// Хим.-фарм.журнал.-2015. - Т.49, №1. – С.117-122.

38. Мустафин, Р.И. Тест «Растворение» для особых лекарственных форм: глава 13 Науч.-пр. рук-ва для фарм. отрасли «Тест «Растворение» в разработке и регистрации лекарственных средств» / Р.И. Мустафин и др.; под общей редакцией И.Е. Шохина. – М.: Перо, 2015. – 320 с.

39. Оганесян, Е.А. Разработка пероральной лекарственной формы рифампицина на основе полимера Eudragit RL / Е.А. Оганесян, Х. Бадур, В.Ю. Балабьян, Р.Н. Аляутдин и др. // Фармация.- 2009. - №5.- С. 37-39.

40. Патент РФ №2445118 (2012); РЖ Химия, (2014).

41. Пергушов, Д.В. Интерполиэлектrolитное комплексообразование возможно в малополярных органических средах // Д.В.

Пергушов, Е.В. Ремизова, А.Б. Зезин, В.А. Кабанов // Физическая химия. – 2006.- Т.406, №5. – С. 642-646.

42. Попков, В.А. Влияние твердых дисперсий на растворимость лекарственных веществ / В.А. Попков, В.Ю. Решетняк, И.И. Краснюк, Ю.В. Сковпень // Фармация.- 2004.- № 1. – С. 17-21

43. Попков, В.А. Твердые дисперсии с полиэтиленгликолями в Фармации/ В.А. Попков, В.Ю. Решетняк, И.И. Краснюк, Ю.В. Сковпень// Фармация.- 2005.- № 3. – С. 39-42.

44. Раевский, О.А. Оценка острой токсичности органических соединений при внутривенном введении по отношению к мышам на основе межвидовых корреляций, параметров липофильности и физико-химических дескрипторов / О.А. Раевский // Хим.-фарм.журнал. - 2012. - Т.46, №2. – С.3-6.

45. Рогачева, В.Б. Межмакромолекулярное амидирование в разбавленном водном растворе полиэлектролитного комплекса полиакриловой кислоты и линейного полиэтиленimina / В.Б. Рогачева, Н.В. Гришина, А.Б. Зезин, В.А. Кабанов // Высокомолекулярные соединения.- 1983. – Т (А) 25. – С. 1530- 1535.

46. Савинова, И.В. Полимер-полимерные комплексы с участием синтетических полиамфолитов / И.В. Савинова, Н.А. Федосеева, В.П. Евдаков, В.А. Кабанов // Высокомолекулярные соединения. – 1976. - Серия А, Т.18, №9. – С.2050-2057.

47. Семкина, О.А. Вспомогательные вещества, используемые в технологии мягких лекарственных форм (мазей, гелей, линиментов, кремов) (обзор) / О. А. Семкина, М.А. Джавахян, Т.А. Левчук, Л.И. Гагулашвили и др. // Хим.-фарм.журнал. - 2005. - Т.39, №9. – С.45-48.

48. Слюсар, О.И. Изучения влияния различных факторов на структурно-механические и технологические характеристики гидрогелевых основ полимера акриловой кислоты / О.И. Слюсар, Т.П. Калмыкова, Ф Керманиан // Хим.-фарм.журнал. - 2003. - Т.37, №5. – С.51-53

49. Фармакопея США: USP 29; Национальный формуляр: NF24: в 2 т.: [пер. с англ.]. – М.: «ГЕОТАР-Медиа», 2009. Т. 2.- 1800с.
50. Федотов, А.П. О влиянии таблетирования с бромидом калия на инфракрасные спектры поглощения индометацина / А.П.Федотов, Т.П. Шахтштейндер, Ю.А. Чесалов // Хим.-фарм.журнал.-2009.- Т.43, №1. – С.50-52.
51. Хабриев, Р.У. Основные принципы классификации лекарственных форм / Р.У. Хабриев, В.А. Попков, И.И. Краснюк, И.И.Краснюк (мл.) // Хим.-фарм.журнал.-2009.- Т.43, №2. – С.51-56.
52. Харенко, Е.А. Мукоадгезивные лекарственные формы (обзор) / Е.А. Харенко, Н.И. Ларионова, Н.Б. Демина // Хим.-фарм.журнал.- 2009. - Т.43, №4. – С.21-29.
53. Ходжава, М.В. Влияние скользящих веществ на качество таблетированных лекарственных форм / М.В. Ходжава, Н.Б. Демина, В.А. Кеменова // Фармация.- 2011.- №7.- С. 31-33.
54. Чижова, Д.А. Высвобождение веществ из твердых дозированных лекарственных форм / Д.А. Чижова, Н.Д. Бунатян, Г.Ф. Василенко // Фармация.- 2008.- № 2 . – С. 50-52.
55. Abruzzo, A. Mucoadhesive chitosan/gelatin films for buccal delivery of propranolol / A. Abruzzo, F. Bigucci, T. Cerchiara, F. Cruciani et al. // Carbohydrate Polymers.- 2012.- 87.- P. 581-587.
56. Ali Said, A. E.-H. Radiation synthesis of interpolymer polyelectrolyte complex and its application as a carrier for colon-specific drug delivery system / A. E.-H. Ali Said // Biomaterials. - 2005. - № 26. – P. 2733-2739.
57. Aryal, M. Ultrasound-mediated blood-brain barrier disruption for targeted drug delivery in the central nervous system / M. Aryal, C.D. Arvanitis, P.M. Alexander et al. // Adv. Drug Deliver. Rev. - 2014. - P. 94-109.

58. Boddohi , S. Polysaccharide-based Polyelectrolyte Complex Nanoparticles from Chitosan, Heparin and Hyaluronan / S. Boddohi, N. Moore, P.A. Johnson et al. // *Biomacromol.* - 2009. - №6. - P. 1402-1409.
59. Bodmeier, R. Microencapsulation of Drugs with aqueous Colloidal polymer Dispersions / R. Bodmeier, J. Wang // *Journal of Pharmaceutical Sciences.* – 1993. - №2. – P. 191-194.
60. Borges, A. F. Oral films: Current status and future perspective: I – Galenical development and quality attributes / A. F. Borges, C. Silva, J.F.J. Coelho, S. Simões. // *J. Control. Rel.* - 2015. - P. 1–19.
61. Borges, A. F. Oral films: Current status and future perspective: II – Intellectual property, technologies and market needs /A. F. Borges, C. Silva, J.F.J. Coelho, S. Simões // *J. Control. Rel.* - 2015. - P. 108–121.
62. Bravo, S.A. Swellable Matrices for theControlled-Release of Diclofenac Sodium Formulation and In vitro Studies / S.A. Bravo, M.C. Lamas, C.J. Salomon // *Pharmaceutical development and technology.* - 2004. - №1.- P.1-9.
63. Builders, P.F. Preparation and characterization of mucinated cellulose microparticles for therapeutic and drug delivery purposes / P.F. Builders, Ibekwe N., Okpako L.C., Attama A.A. et al. // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* – 2009. - 72. – P. 34-41.
64. Bysell, H. Transport poly-L-lysine into oppositely charged poly(acrylic acid) microgels and its effect on gel deswelling / H. Bysell, Hansson P., M. Malmsten // *Journal of Colloid and Interface Science.* - 2008.- 323.- P. 60-69.
65. Bysell, H. Visualizing the Interaction between Poly-L-lysine and Poly(acryl acid) Microgels Using Microscopy Techniques: Effect of Electrostatics and Peptide Size / H. Bysell, M. Malmsten // *Langmuir.* - 2006.- 22.- P. 5476-5484.

66. Chen, M. C. Recent advances in chitosan-based nanoparticles for oral delivery of macromolecules / M. C. Chen, F. L. Mi, Z. X. Liao et al. // *Adv. Drug Deliver. Rev.* - 2013. - №. 6. - P. 865-879.
67. Chen, T. W. Alginate-coated chitosan membrane for guided tissue regeneration / T. W. Chen, S. J. Chang et al. // *J. Appl. Polym. Sci.* - 2006. - №5. - P. 4528-4534.
68. Cilurzo, F. Diclofenac fast-dissolving film: suppression of bitterness by a taste-sensing system / F. Cilurzo, I.E. Cupone, P. Minghetti et al. // *Drug Dev. Ind. Pharm.* - 2011. - № 3. - P. 252–259.
69. Cilurzo, F. Nicotine fast dissolving films made of maltodextrins: A feasibility study / F. Cilurzo, I.E. Cupone, P. Minghetti et al. // *AAPS PharmSciTech.* - 2010. - №4. - P. 1511–1517.
70. Cilurzo, F. Fast dissolving films made of maltodextrins / F. Cilurzo, I.E. Cupone, P. Minghetti et al. / *Eur. J. Pharm. Biopharm.* - 2008. - №3. - P. 895–900.
71. Cilurzo, F. The effects of bivalent inorganic salts on the mucoadhesive performance of a polymethylmethacrylate sodium salt / F. Cilurzo, F. Selmin, P.Minghetti, and L. Montanari // *Int. J. Pharm.* – 2005. - 301(1-2). – P.62–70.
72. Cilurzo, F. Characterization and physical stability of fast-dissolving microparticles containing nifedipine / F. Cilurzo, F. Selmin, P. Minghetti, et al. // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* - 2008. - 68(3) – P. 579–588.
73. Cilurzo, F. A new mucoadhesive dosage form for the management of oral lichen planus: formulation study and clinical study / F. Cilurzo, C.G.M. Gennari, F. Selmin et al. // *Eur. J. Pharm.- Biopharm.* – 2010. - 76(3). – P. 437–442
74. Comoglu, T. Formulation and in vitro evaluation of ketoprofen fast-dissolving tablets / T. Comoglu, O. Inal and H.B. Yaacoub.// *Pharm. Dev. Tech.* – Posted online on March 23, 2015 (doi: 10.3109/10837450.2015.1022792).

75. Comoglu, T. Preparation and evaluation an orally disintegrating tablet formulation containing a hydrophobic drug / T. Comoglu, B. Unal. // *Pharm. Dev. Tech.* - 2015. - №1, P. 60–64.
76. Cook, M.T. Mucoadhesion and mucosa-mimetic materials – A mini review / M.T. Cook, V.V. Khutoryanskiy // *Int. J. of Pharm.* - 2015. – 495. - P. 991-998.
77. Dai, S. pH-responsive polymers: synthesis, properties and applications / S. Dai, P. Ravi, K. C. Tam // *Soft Matter.* - 2008. - №3. - P. 435-449.
78. European Pharmacopoeia, 7<sup>th</sup> Edition.
79. Fukuda, M. Properties of sustained release hot-melt extruded tablets containing chitosan and xanthan gum / M. Fukuda, N.A. Peppas, J.W. McGinity // *International Journal of Pharmaceutics.* – 2006. - № 310. – P. 90-100.
80. Gomez-Carracedo, A. Glass transitions and viscoelastic properties of Carbopol<sup>®</sup> and Noveon<sup>®</sup> compacts / A. Gomez-Carracedo, C. Alvarez-Lorenzo, J.L. Gomez-Amoza, A. Concheiro // *International Journal of Pharmaceutics.* - 2004. - №274.- P. 233-243.
81. Gonzalez, M. Drug Matrix Interactions in Nanostructured Materials Containing Acetyl Salicylic Acid Using an Enteric Polymer As a coating / M. Gonzalez, A. Galano, J. Rieumont, T. Lopez et al. // *Journal of Physical Chemistry.* – 2008. – 112. – P. 20222-20226.
82. Gould, T.D. Mood and Anxiety Related Phenotypes in Mice: Characterization Using Behavioral Tests. Vol 2. N.-Y.: Humana Press, 2011. – 382 p.
83. Gupta, S. Carbopol/Chitosan Based pH Triggered In Situ Gelling System for Ocular Delivery of Timolol Maleate / S. Gupta, S.P. Vyas // *Sci Pharm.* – 2010.- 78.- P. 959-976.
84. Gupta, V.K. Investigation of Potential Ionic Interactions between anionic and cationic polymethacrylates of multiple coatings of novel colonic

delivery system / V.K. Gupta, T.E. Beckert, N.J. Deusch, M. Hariharan etc. // Drug Development and Industrial Pharmacy. – 2002. – 28(2). - P. 207-215.

85. Hall, D.H. Developing synthetic mucosa-mimetic hydrogels to replace animal experimentation in characterization of mucoadhesive drug delivery systems/ D.H. Hall, O.V. Khutoryanskaya, V.V. Khutoryanskiy // Soft Matter. – 2011. – 7. – P. 9620-9623.

86. Harting, S.M. Multifunctional Nanoparticulate Polyelectrolyte Complexes / S.M. Harting, R.R. Green, M.M. Dikov, A. Prokov// Pharmaceutical Research. – 2007. - № 12. – P. 2353-2369.

87. Janssens, S. Spray drying from complex solvent systems broadens the applicability of Kollicoat IR as a carrier in the formulation of solid dispersions / S. Janssens, M. Anne, P. Romboaut, G. V. den Mooter // European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2009.- 37.- P. 241-248.

88. Kabanova, T. Comparative evaluation of a new interpolyelectrolyte complexes made up of Eudragit® EPO and different types of Carbopol® using viscosity measurements / T. Kabanova, R. Moustafine, G. Chairulina, A. Bouchovech, Sh. Nasibullin, V. Garipova // Transact. 34<sup>th</sup> Annual Meeting & Exposition of the CRS, Long Beach, California U.S.A. (2007), CD-ROM.

89. Kabanova, T.V. Characterization of Eudragit® E 100/Carbomer 940P interpolyelectrolyte complexes using swellability measurements / T.V. Kabanova, E.R. Zdanova, R.I. Moustafine// Journal of Controlled Release, 116(2) (2006) e33-e35.

90. Kamel, R. Double-phase hydrogel for buccal delivery tramadol / R. Kamel, A. Mahmoud, G. El-Feky // Drug Development and Industrial Pharmacy. – 2012. – 38(4) – P. 468-483.

91. Khan, G.M. Formulation and in vitro evaluation of ibuprofen-Carbopol® 974P-NF controlled release matrix tablets III: influence of co-

excipients on release rate of the drug / G.M. Khan, Jiabi Z. // *Journal of Controlled Release*.- 1998.- 54.- P.185-190.

92. Khan, G.M. Studies on drug release kinetics from ibuprofen-carbomer hydrophilic matrix tablets: influence of co-excipients on release rate of the drug/ G.M. Khan, Zhu J.-B. // *Journal of Controlled Release*.- 1999.- 57.- P.197-203.

93. Khutoryanskiy, V.V. Advances in Mucoadhesion and Mucoadhesive polymers / V.V. Khutoryanskiy // *Macromolecular Bioscience*. – 2011. - 11. – P. 748- 764.

94. Khutoryanskiy, V.V. Hydrogen-bonded interpolymer complexes as materials for pharmaceutical applications/ V.V. Khutoryanskiy // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2007.- № 334. – P. 15-26.

95. Kianfar, F. Development and physico-mechanical characterization of carrageenan and poloxamer-based lyophilized matrix as a potential buccal drug delivery system / F. Kianfar, I. Ayensu, J.S. Boateng// *Drug Development and Industrial Pharmacy*. – 2013. - early online – P.1-9.

96. R.W. Korsmeyer, R. Gurney, E. Docler et al./ *Int. J. Pharm.*, (1983) 15, P. 25-35.

97. Krayukhina, M.A. Polyelectrolyte complexes of chitosan: formation, properties and applications / M.A. Krayukhina, N.A. Samoilova, I.A. Yamskov // *Russian Chemical Reviews*.- 2008. - 77(9).- P. 799-813.

98. Kurakhmaeva, K.B. Brain targeting of nerve growth factor using poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles / K.B. Kurakhmaeva, I.A. Djindjikhashvili, V.E. Petrov, V.U. Balabanyan et al. // *Journal of drug Targeting*. – 2009. – 17(8). – P. 564-574.

99. Lalatsa, A. Amphiphilic poly (L – aminoacids) – New materials for drug delivery / A. Lalatsa, A. Schatzlein, M. Mazza et al. // *J. Controlled Release*. - 2012. - №. 2. - P. 523-536.

100. Lee, M.-H. Preparation of Carbopol/Chitosan Interpolymer Complexes as a Controlled Release Tablet Matrix; Effect of Complex Formation Medium on drug Release Characteristics / M.-H. Lee, Chun M.-K., Choi H.-K. // Archives of Pharmaceutical Research.- 2008.- № 7.- P. 932-937.

101. Li, J. Redox-sensitive micelles self assembled from amphiphilic hyaluronic acid – deoxycholic acid conjugates for targeted intracellular delivery of paclitaxel / J. Li, M. Huo, J. Wang et al. // Biomater. - 2012. - №. 7. - P. 2310-2320.

102. Lorenzo-Lamoza, M.L. Design of microencapsulated chitosan microspheres for colonic drug delivery / M.L. Lorenzo-Lamoza, C. Remuñán-Lopez, J. Vila-Jato et al. // Journal of Controlled Release. - 1998(52). – P. 109-118.

103. Luppi, B. Novel mucoadhesive nasal insert based on chitosan/hyaluronate polyelectrolyte complexes for peptide and protein delivery/ B. Luppi, Bigucci F., L. Mercolini, A. Musenga et al. // Pharmacy and Pharmacology. – 2009. - 61.- P. 151-157.

104. Madhav, N.V.S. Recent trends in oral transmucosal drug delivery systems: in emphasis on the soft palatal route / N.V.S. Madhav, R. Semwal, D.K. Semwal et al. // Expert Opinion Drug Delivery. - 2012. – 9 (6) - P. 629-647.

105. Makky, A.M.A. A buccoadhesive disc as a novel drug delivery system of tenoxicam: formulation and in vitro/in vivo evaluation / A.M.A. Makky, N.A.H. El-Gendi, S.F. El-Menshawe, Y.E. El-Akkad // J. Drug Del. Sci. Tech. – 2012.- 22(2).- P. 145-152.

106. Margulis, E.B. Swellability testing of Chitosan/ Eudragit® L100-55 interpolyelectrolyte complex for colonic drug delivery / E.B. Margulis, R.I. Moustafine // Journal of Controlled Release. - 116(2). - (2006). - e36-e37.

107. Menjoge, A.R. Mechanistic investigations of phase behavior in Eudragit®E blends // A.R. Menjoge, M.G. Kulkarni // International Journal of Pharmaceutics. – 2007. - (343). – P. 106-121.

108. Mishra, D. Reconstitutable charged polymeric PLGA  $\alpha$ -b-PEI micelles for gene therapeutic delivery / D. Mishra, H. C. Kang, Y. H. Bae // *Biomater.* - 2011. - №15. - P. 3845-3854.
109. Morales, J.O. Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films / J.O. Morales, J.T. McConville // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* – 2011. - 77. – P. 187-199.
110. Moustafine, R.I. Interpolyelectrolyte complexes of Eudragit® EPO with sodium alginate as potential carriers for colonic drug delivery: monitoring of structural transformation and composition changes during swellability and release evaluating / R.I. Moustafine, Salachova A.R., Frolova E. S., Kemenova V.A. et al. // *Drug Development and Industrial Pharmacy.* – 2009. – №1. P. 1-13.
111. Moustafine, R.I. Design of a new polymer carriers on the base of Eudragit® E PO/ Eudragit® L100-55 940P interpolyelectrolyte complexes using swellability measurements / R.I. Moustafine, O.V. Bobyleva // *Journal of Controlled Release.* - 116(2). -2006. - e35-e36.
112. Moustafine, R.I. Diffusion transport properties of polymeric complex matrix systems based on Eudragit E100 and L100 copolymers / R.I. Moustafine, T.V. Kabanova // *Pharmaceutical Chemistry Journal.* - 39(2). – 2005. - 89-93.
113. Moustafine, R.I. Characteristics of interpolyelectrolyte complexes of Eudragit E 100 with Eudragit L 100 / R.I. Moustafine, T.V. Kabanova, V.A. Kemenova, G. Van den Mooter // *Journal of Controlled Release.* – 2005. - 103. – P. 191-198.
114. Moustafine, R.I. Synthesis and characterization of an interpolyelectrolyte complex based on Eudragit E100 and L100 copolymers / R.I. Moustafine, T.V. Kabanova // *Pharmaceutical Chemistry Journal.*- 38(11). – 2004. – P. 625-627.
115. Moustafine, R.I. Characteristics of interpolyelectrolyte complexes of Eudragit E 100 with sodium alginate / R.I. Moustafine, V.A. Kemenova, G. Van

den Mooter // International Journal of Pharmaceutics. – 2005. - 294. – P. 113-120.

116. Moustafine, R.I. Comparative evaluation of interpolyelectrolyte complexes of Chitosan with Eudragit® L100 and Eudragit® L100-55 as potential carriers for oral controlled drug delivery/ R.I. Moustafine, E. B. Margulis, L.F. Sibgatullina, V.A. Kemenova, G. Van den Mooter // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 70. – 2008. –P. 215-225.

117. Moustafine, R.I. Diffusion transport in interpolyelectrolyte matrix systems based on chitosan and Eudragit L100/ R.I. Moustafine, A.A. Protasova, G. Van den Mooter, V.A. Kemenova // Pharmaceutical Chemistry Journal. - 2005. -39(12). — P. 663-666.

118. Moustafine, R.I. Modification of chitosan by inclusion into interpolyelectrolyte complex with Eudragit L / R.I. Moustafine, A.A. Protasova, G. Van den Mooter, V.A. Kemenova // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2006. - 40(6). – P. 325-328.

119. Moustafine, R.I. Eudragit E modified by inclusion into an interpolyelectrolyte complex / R.I. Moustafine, G. Van den Mooter, V.A. Kemenova // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2005. - 39(1). – P. 39-42.

120. Moustafine, R.I. Physicochemical characterization and drug release properties of Eudragit® E PO / Eudragit® L100-55 interpolyelectrolyte complexes / R.I. Moustafine, I.M. Zaharov, V. A. Kemenova // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.- 2006. - 63(1). – P. 26-36.

121. Moustafine, R.I. Diffusion transport properties of polymeric complex matrix systems based on Eudragit and sodium alginate / R.I. Moustafine, I.M. Zakharov // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2004. - 38(8). – P. 456-458.

122. Muramatsu, M. Application of Carbopol® to controlled release preparations I. Carbopol® as a novel coating material / M. Muramatsu, Kanada k.,

Nishida A., Ouchi K. et al. // International Journal of Pharmaceutics. – 2000. - №199. – P. 77-83.

123. Obeidat, W.M. Evaluation of Matrix Tablets Based on Eudragit E 100/Carbopol 971P Combinations for Controlled Release and Improved Compaction Properties of Water Soluble Model Drug Paracetamol / W.M. Obeidat, A. Nokhodchi, H. Alkhatib // AAPS published online: 28 February 2015.

124. Paker-Leggs, S. Propranolol forms affect properties of Carbopol-containing extruded-spheronized beads / S. Paker-Leggs, S.H. Neau // International Journal of Pharmaceutics. – 2008. - № 361. – P. 169-176.

125. Park, S.-H. Preparation of extended-release matrix tablet using Chitosan /Carbopol interpolymer complex / S.-H. Park, Chun M.-K., Choi H.-K. // International Journal of Pharmaceutics. – 2008. - № 347. – P. 39-44.

126. Parojcic, J. An Investigation into the Factors Influencing Drug Release from Hydrophilic Matrix Tablets Based on Novel Carbomer Polymers // J. Parojcic, Z. Duric, M. Jovanovic, S. Ibric // Drug Delivery. - 2004. - № 11. – P. 59-65.

127. Pather, S.I. Current status and the future of buccal drug delivery systems / S.I. Pather, M.J. Rathbone, S. Senel // Expert Opinion Drug Delivery. – 2008. – 5 (5) - P. 531-542.

128. Perioli, L. Development of mucoadhesive patches for buccal administration of ibuprofen / L. Perioli, V. Ambrogi, F. Angelici, M. Ricci et al. // Journal of Controlled Release. - 2004. - 99.- P.73-82.

129. Perumal, D. Microencapsulation of ibuprofen and Eudragit® RS 100 by the emulsion solvent diffusion technique / D. Perumal // International Journal of Pharmaceutics. – 2001. - № 218. – P. 1-11.

130. Preis, M. Mechanical strength test for orodispersible and buccal films / M. Preis, K.Knop, J.Breitkreutz. // Int. J. Pharm. - 2014. - №1-2. - P. 22–29.

131. Quinteros, D.A. Interaction between Eudragit E100 and Anionic Drugs: Addition of Anionic Polyelectrolytes and Their Influence on Drug Release Performance / D.A. Quinteros, R.H. Manzo, D.A. Allemandi // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2011. – DOI 10.1002/ips.22651.
132. Roy, S.K. Bioadhesive polymers Platforms for Transmucosal Drug Delivery Systems - a Review / S.K. Roy, B. Prabhakar // *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. – 2010. – 9. – P. 91-104.
133. Salamat-Miller, N. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery / N. Salamat-Miller, M. Chittchang, T. P. Johnston // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2005. - 57. - P. 1666-1691.
134. Sandri, G. The role of chitosan as a mucoadhesive agent in mucosal drug delivery / G. Sandri, S. Rossy, M.C. Bonferoni, F. Ferrari et al. // *J. Drug Del. Sci. Tech.* – 2012.- 22(4).- P. 275-284.
135. Senel, S. Recent developments in buccal and sublingual delivery systems / S.Senel, M.J. Rathbone, M. Cansiz, I.Parher // *Expert Opinion Drug Delivery*.- 2012. – early online.- 1-14.
136. Shi, J. Biom mineralized polysaccharide alginate membrane for multi-responsive controlled drug delivery / J. Shi, X. Liu et al. // *J. Membr. Sci.* - 2010. - №. 1. - P. 262-270.
137. Slavkova, M. Orodispersible drug formulations for children and elderly / M. Slavkova, J. Breitkreutz. // *Eur. J. Pharm. Sci.* - 2015, - P. 2–9.
138. Sogias, I.A. Chitosan-based mucoadhesive tablets for oral delivery of ibuprofen / I.A. Sogias, A.C. Williams, V.V. Khutoryanskiy // *International Journal of Pharmaceutics*. - 2012. - №436. - P.602-610.
139. Tangri, P. Recent advances in oral mucoadhesive drug delivery systems a review / P. Tangri, N.V.S.Madhav // *International Journal of Pharma Research and Development – Online*. – 2011. –3. - P. 151-162.

140. Visser, J.C. Orodispersible films in individualized pharmacotherapy: The development of a formulation for pharmacy preparations / J.C. Visser, H.J. Woerdenbag, S. Crediet, et al. // Int. J. Pharm. - 2015. - №1. - P. 155–163.

141. [www.colorcon.com](http://www.colorcon.com)

142. [www.corporate.evonik.com](http://www.corporate.evonik.com)

Приложение 1

Рисунки 1 - 89

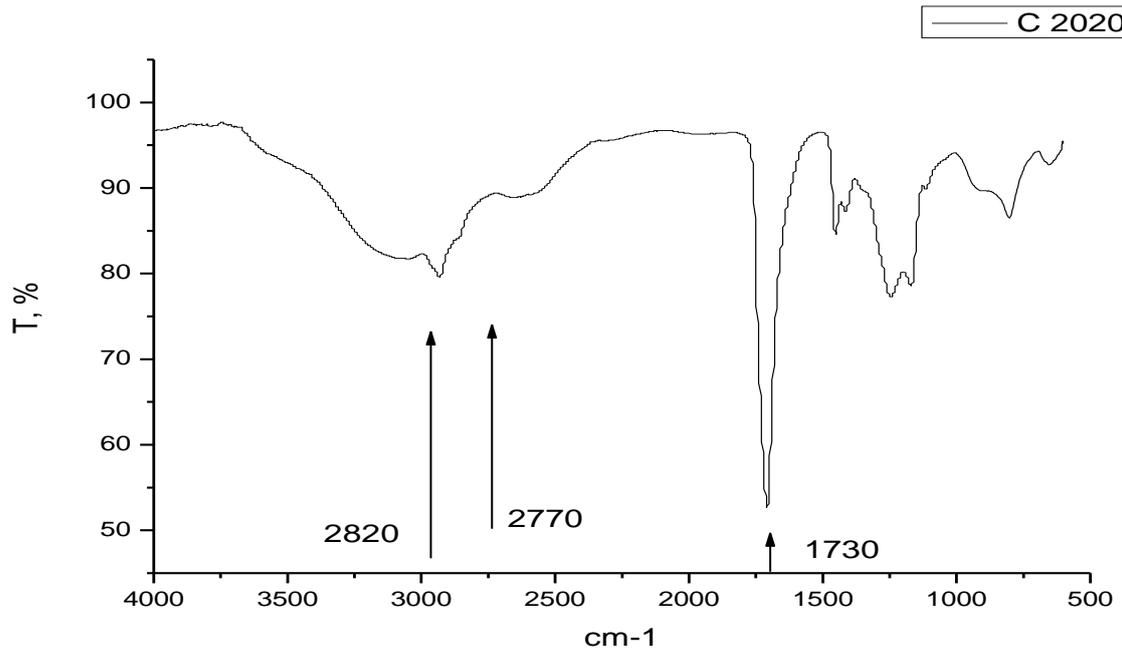


Рис. 1. ИК-спектр образца индивидуального полимера С2020. По оси абсцисс – волновое число, по оси ординат – пропускание.

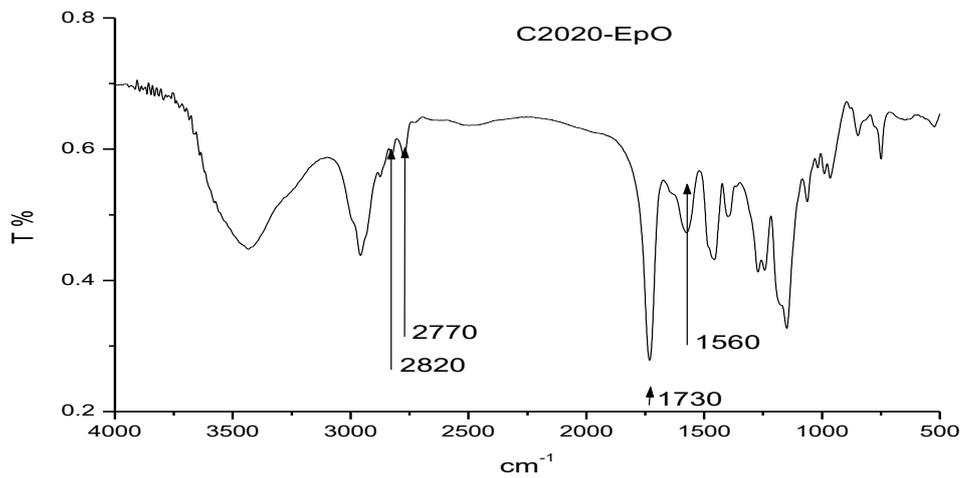


Рис. 2. ИК-спектр образца ИПЭЖ С2020/ЕРО. По оси абсцисс – волновое число, по оси ординат – пропускание.

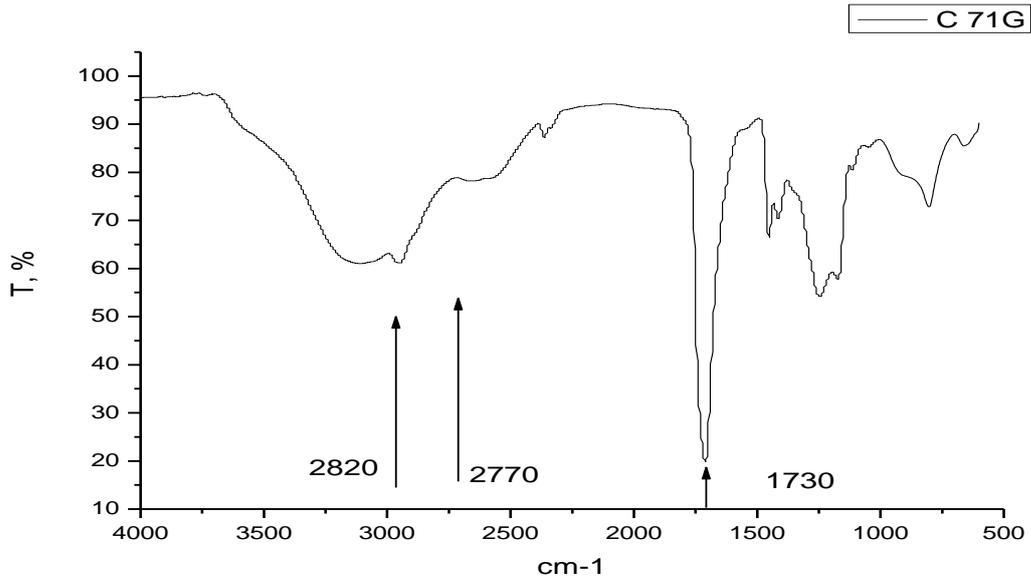


Рис. 3. ИК-спектр образца индивидуального полимера С 71g. По оси абсцисс – волновое число, по оси ординат – пропускание.

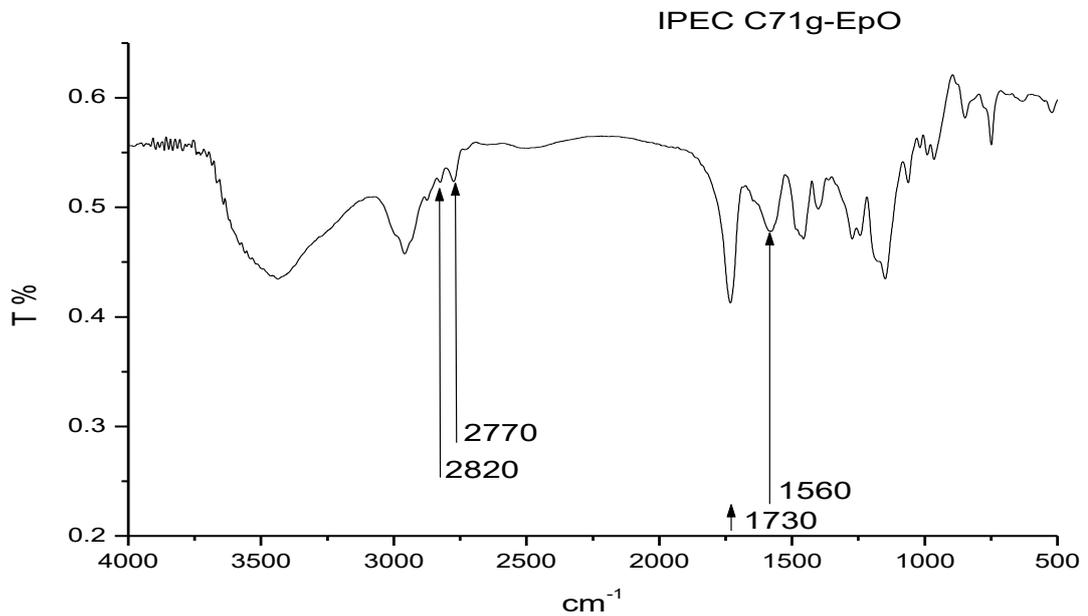


Рис. 4. ИК-спектр образца ИПЭК С 71g/ЕРО. По оси абсцисс – волновое число, по оси ординат – пропускание.

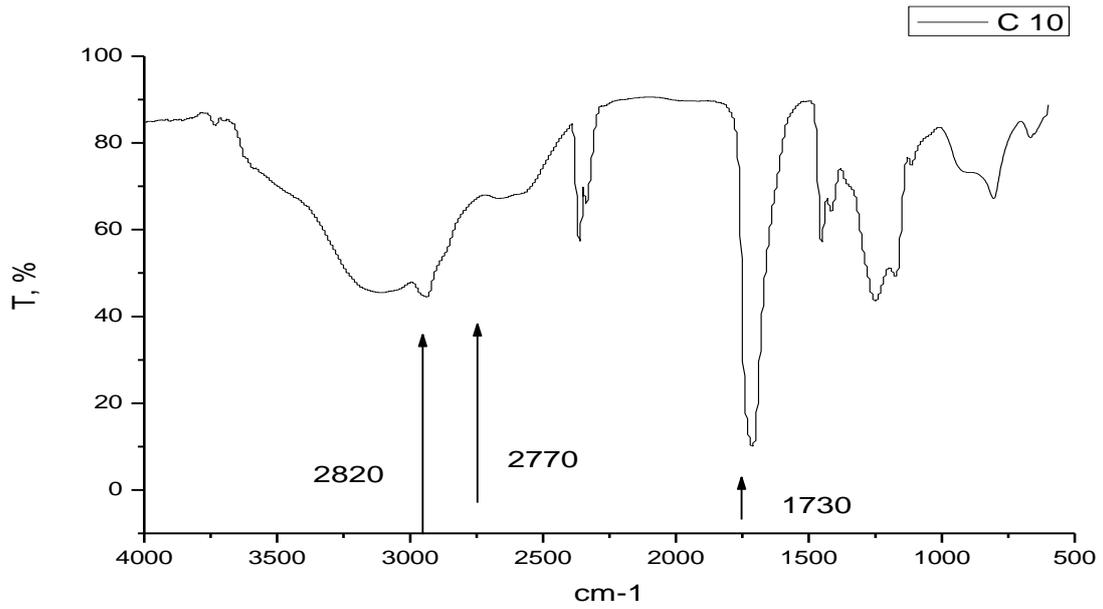


Рис. 5. ИК-спектр образца индивидуального полимера С 10. По оси абсцисс – волновое число, по оси ординат – пропускание.

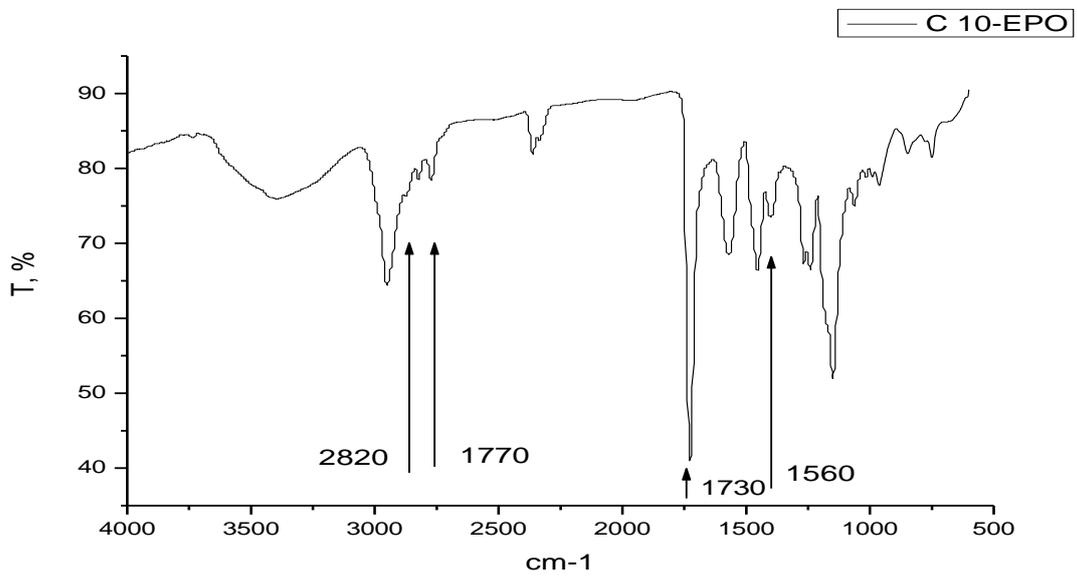


Рис. 6. ИК-спектр образца ИПЭК С 10/ЕРО. По оси абсцисс – волновое число, по оси ординат – пропускание.

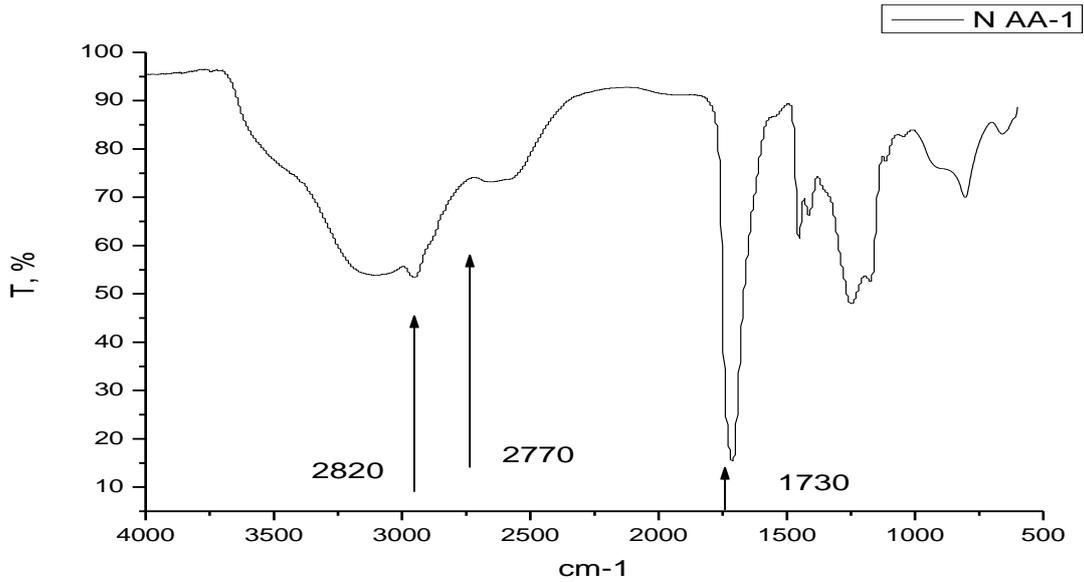


Рис. 7. ИК-спектр образца индивидуального полимера N AA-1. По оси абсцисс – волновое число, по оси ординат – пропускание.

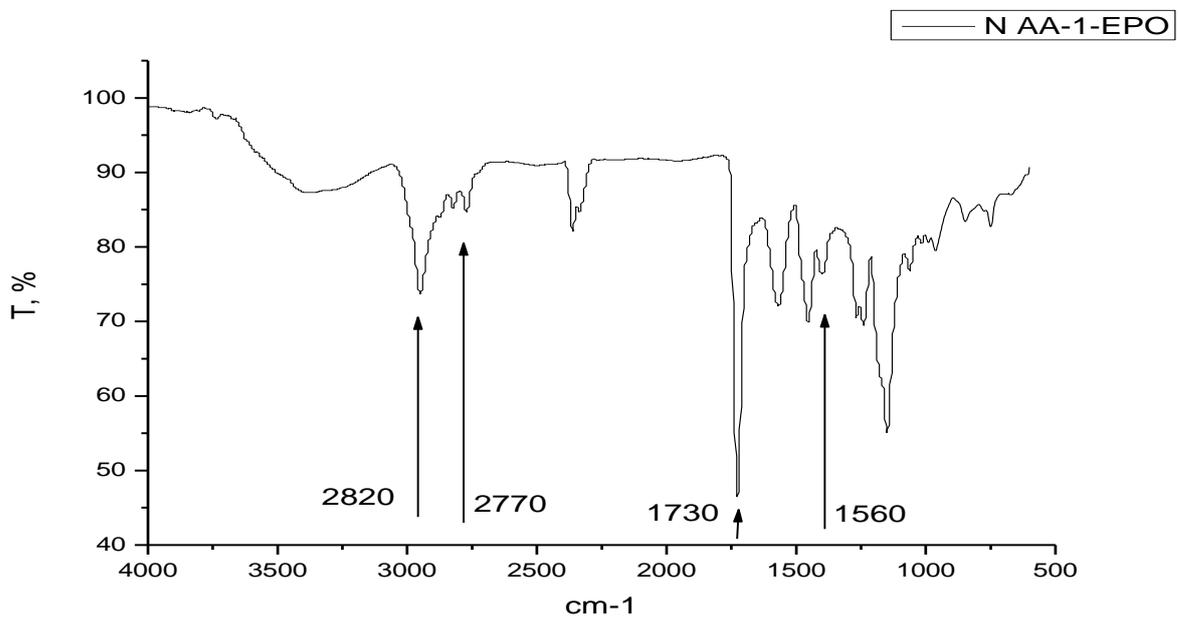


Рис. 8. ИК-спектр образца ИПЭК N AA-1/ЕРО. По оси абсцисс – волновое число, по оси ординат – пропускание.

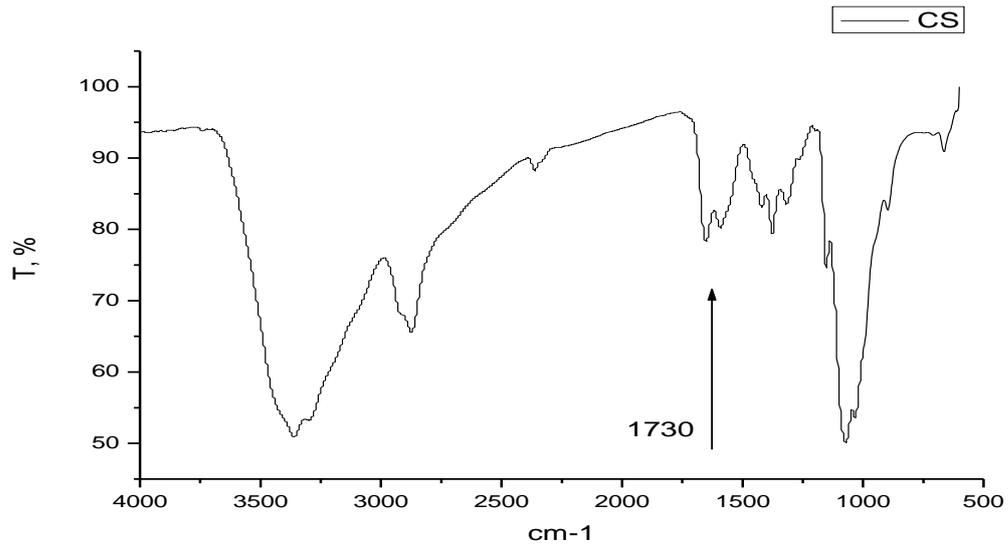


Рис. 9. ИК-спектр образца индивидуального полимера ХТЗ. По оси абсцисс – волновое число, по оси ординат – пропускание.

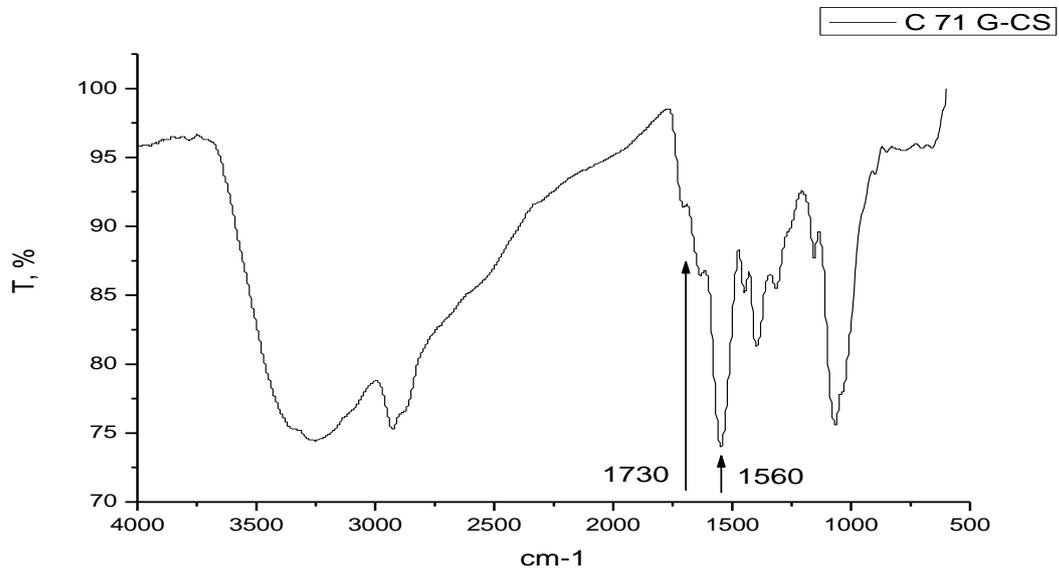


Рис. 10. ИК-спектр образца ИПЭК С 71g/ХТЗ. По оси абсцисс – волновое число, по оси ординат – пропускание.

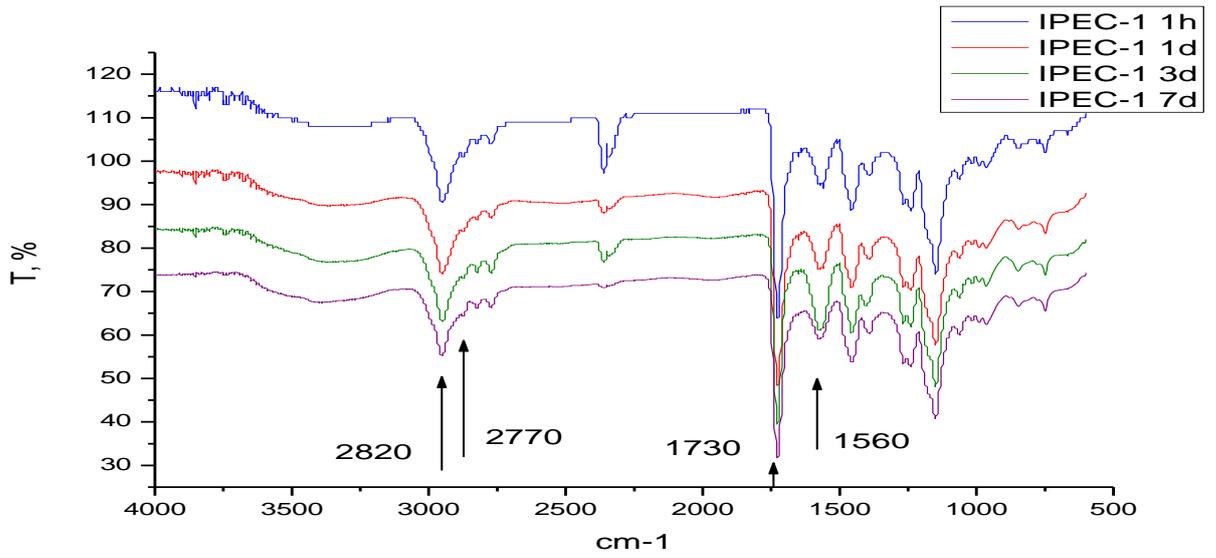


Рис. 11. ИК-спектры образцов ИПЭК С71g/ЕРО при разном времени синтеза.

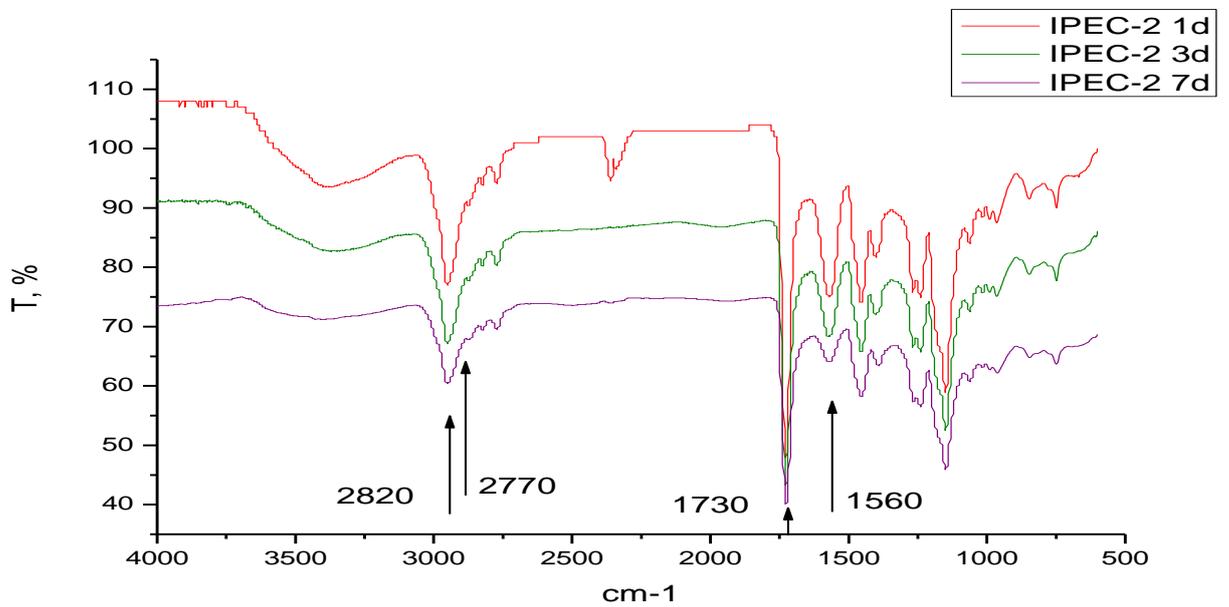


Рис. 12. ИК-спектры образцов ИПЭК С2020/ЕРО при разном времени синтеза.

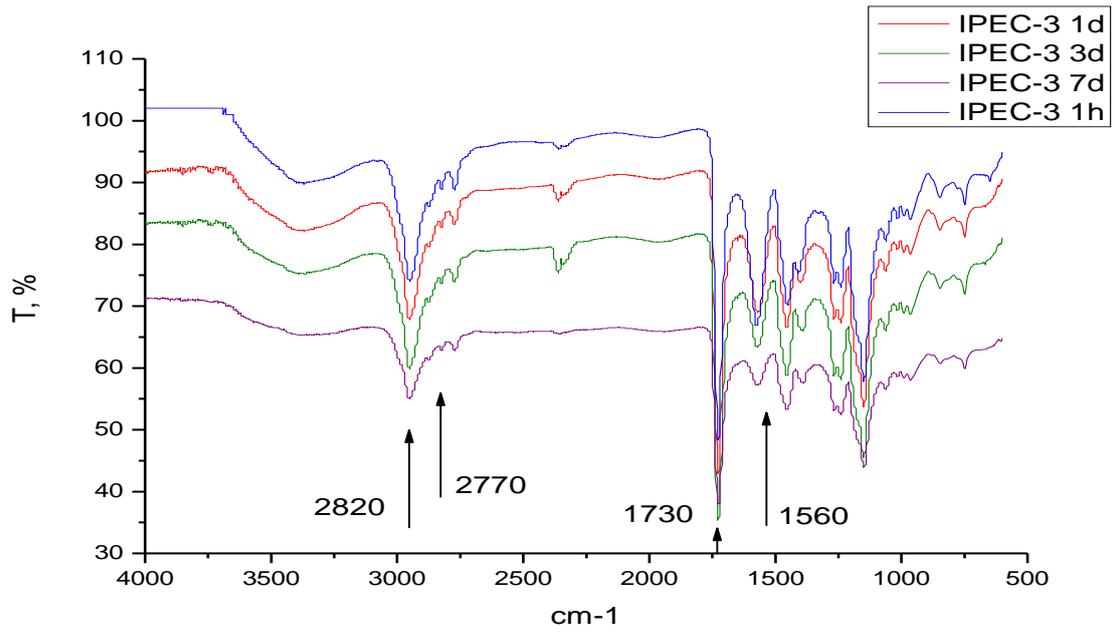


Рис. 13. ИК-спектры образцов ИПЭК С10-ЕРО при разном времени синтеза.

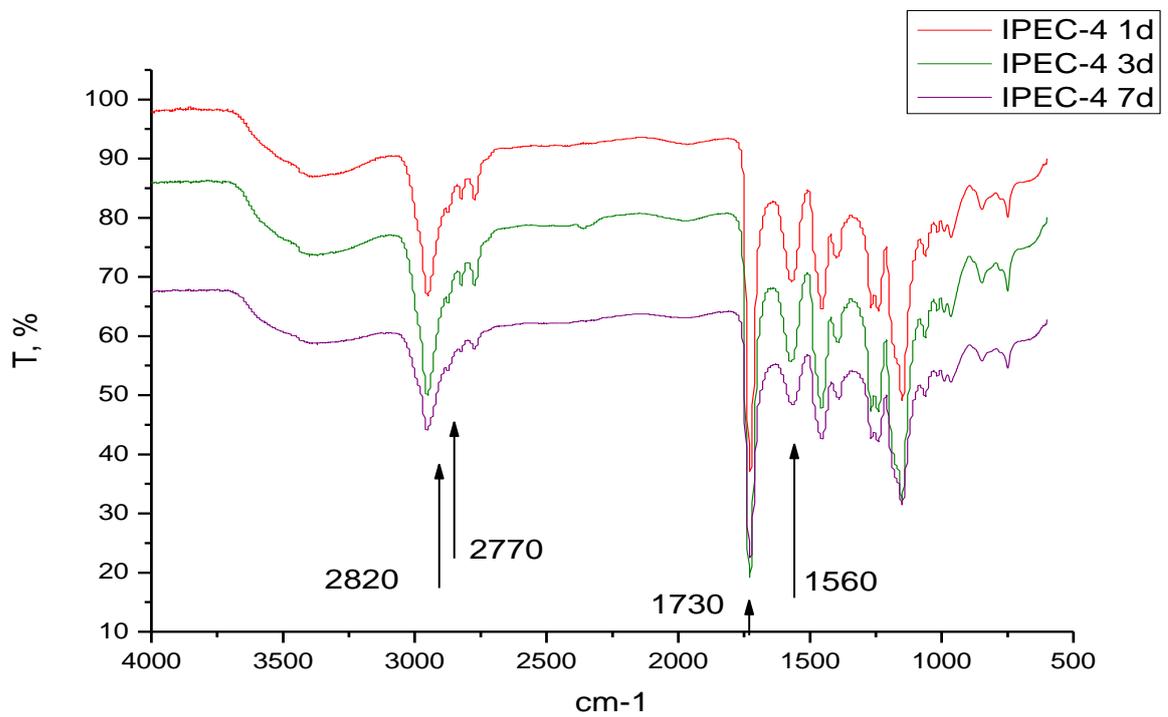


Рис. 14. ИК-спектры образцов ИПЭК НАА-1-ЕРО при разном времени синтеза.

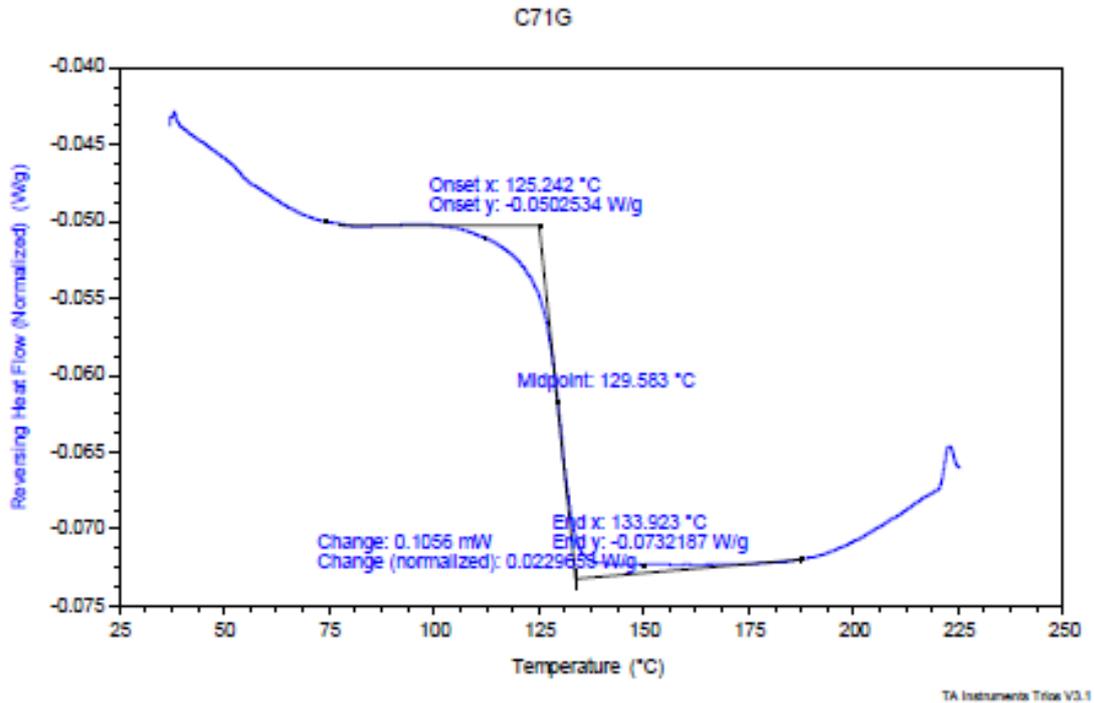


Рис. 15. ДСК - термограмма индивидуального полимера С 71g. По оси абсцисс – температура, по оси ординат – реверсивный тепловой поток.

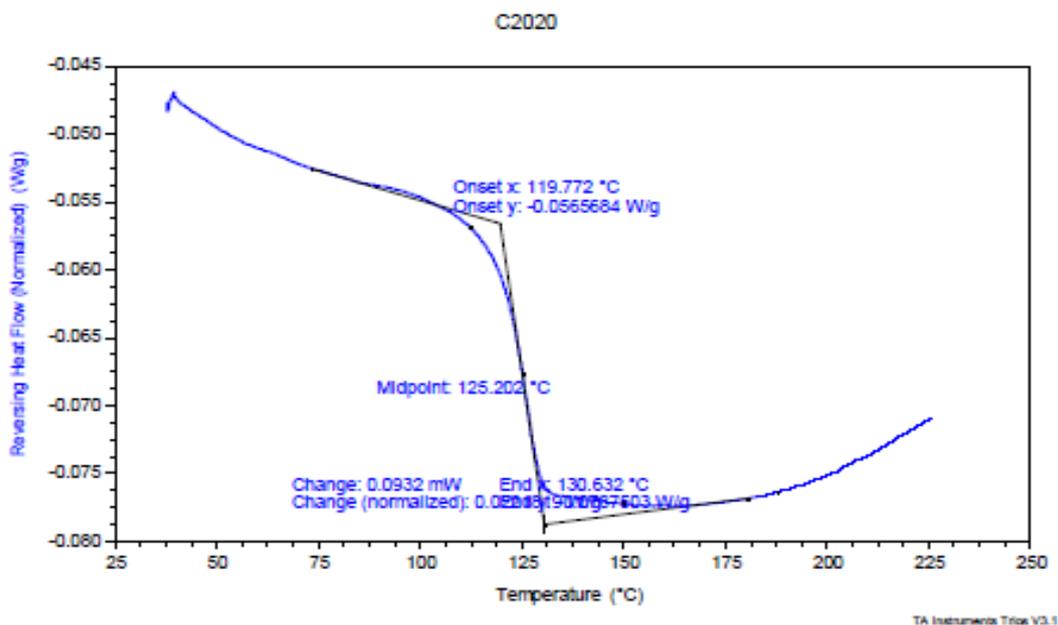


Рис. 16. ДСК – термограмма индивидуального полимера С 2020. По оси абсцисс – температура, по оси ординат – реверсивный тепловой поток.

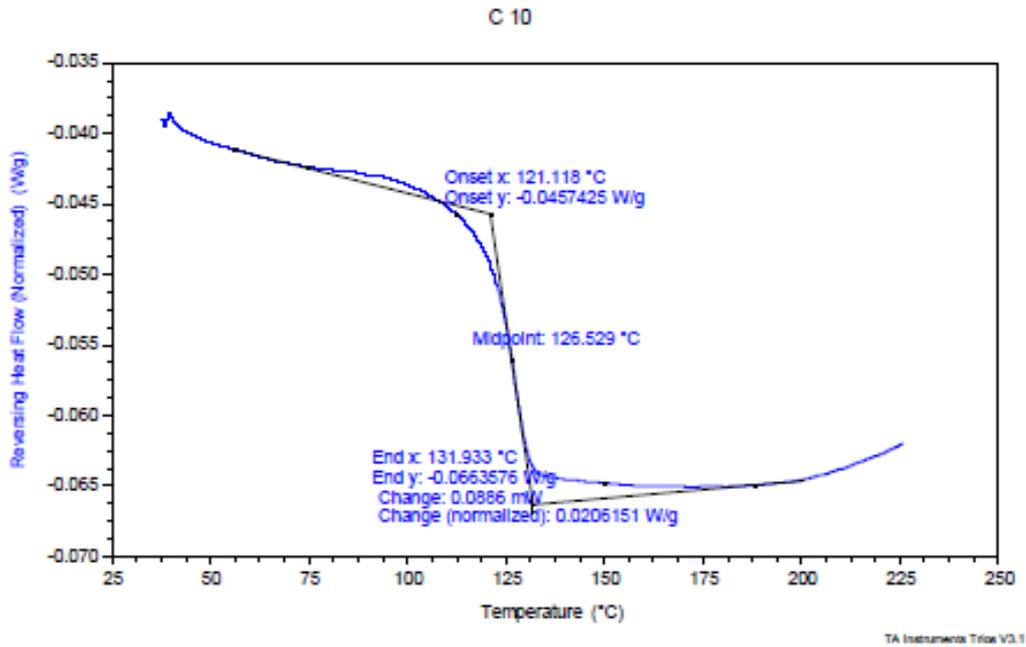


Рис. 17. ДСК - термограмма индивидуального полимера C10. По оси абсцисс – температура, по оси ординат – реверсивный тепловой поток.

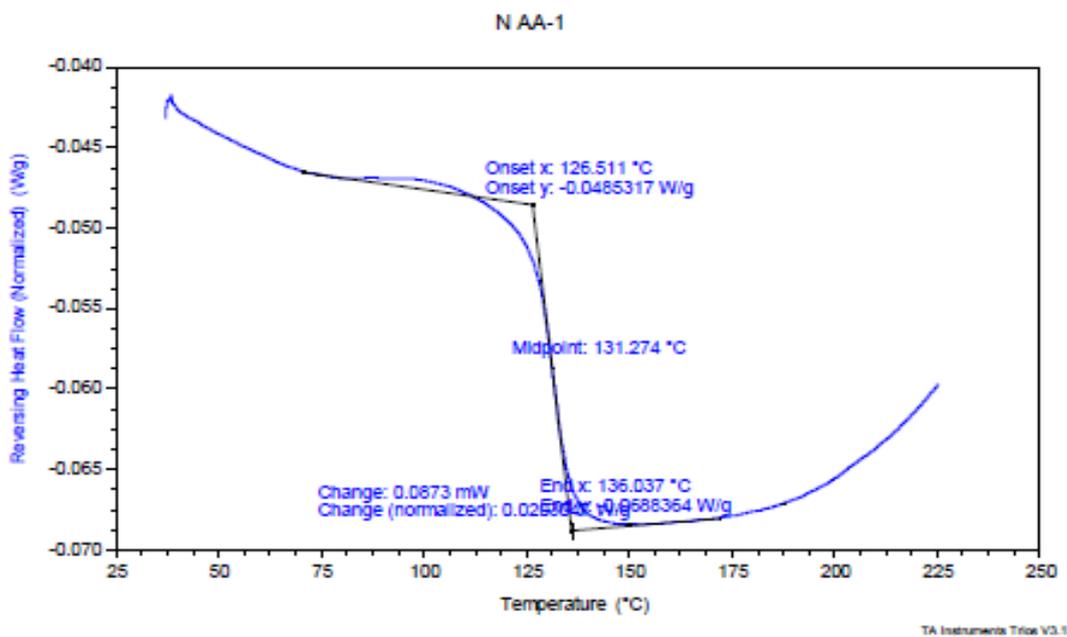


Рис. 18. ДСК - термограмма индивидуального полимера N AA-1. По оси абсцисс – температура, по оси ординат – реверсивный тепловой поток.

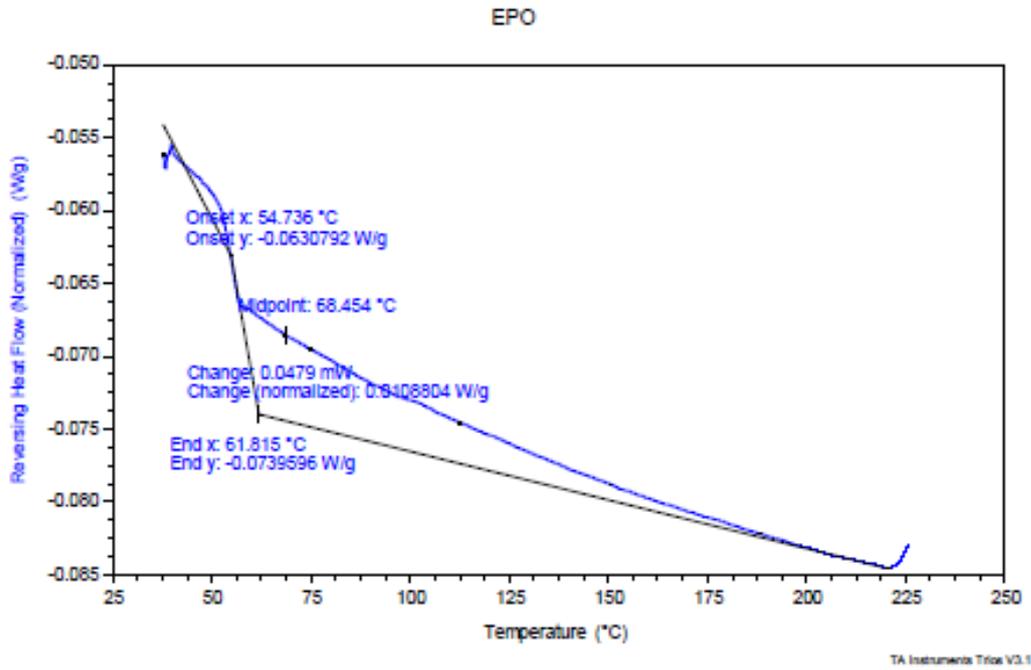


Рис. 19. ДСК - термограмма индивидуального полимера ЕРО. По оси абсцисс – температура, по оси ординат – реверсивный тепловой поток.

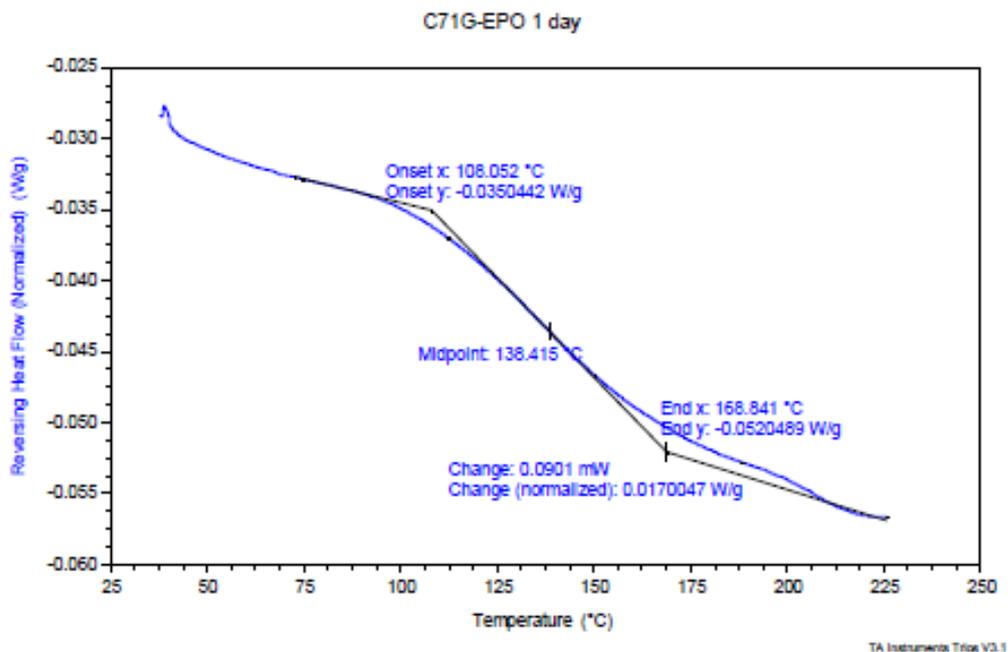


Рис. 20. ДСК – термограмма образца ИПЭЖ C71g/EPO 1 сутки. По оси абсцисс – температура, по оси ординат – реверсивный тепловой поток.

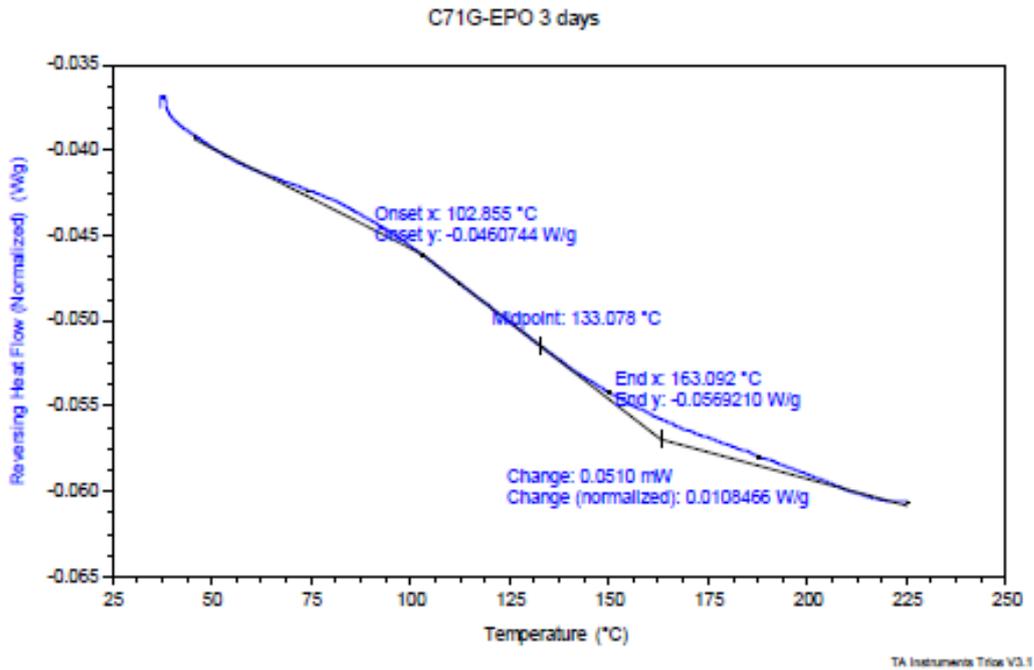


Рис. 21. ДСК - термограмма образца ИПЭК С71g/ЕРО 3 суток. По оси абсцисс – температура, по оси ординат – реверсивный тепловой поток.

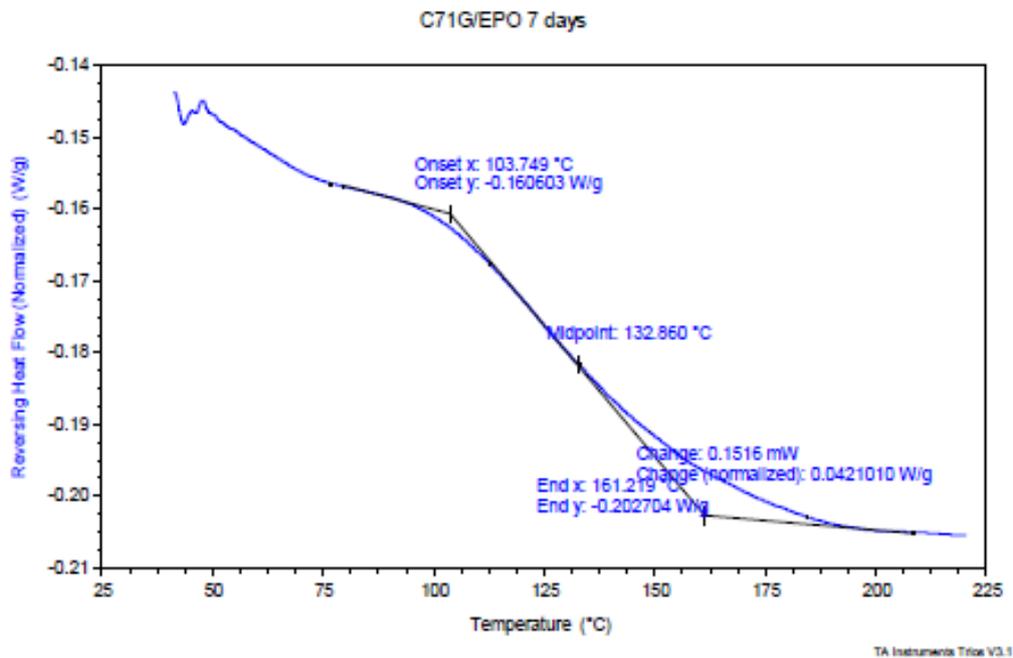


Рис. 22. ДСК термограмма образца ИПЭК С71g/ЕРО 7 суток. По оси абсцисс – температура, по оси ординат – реверсивный тепловой поток.

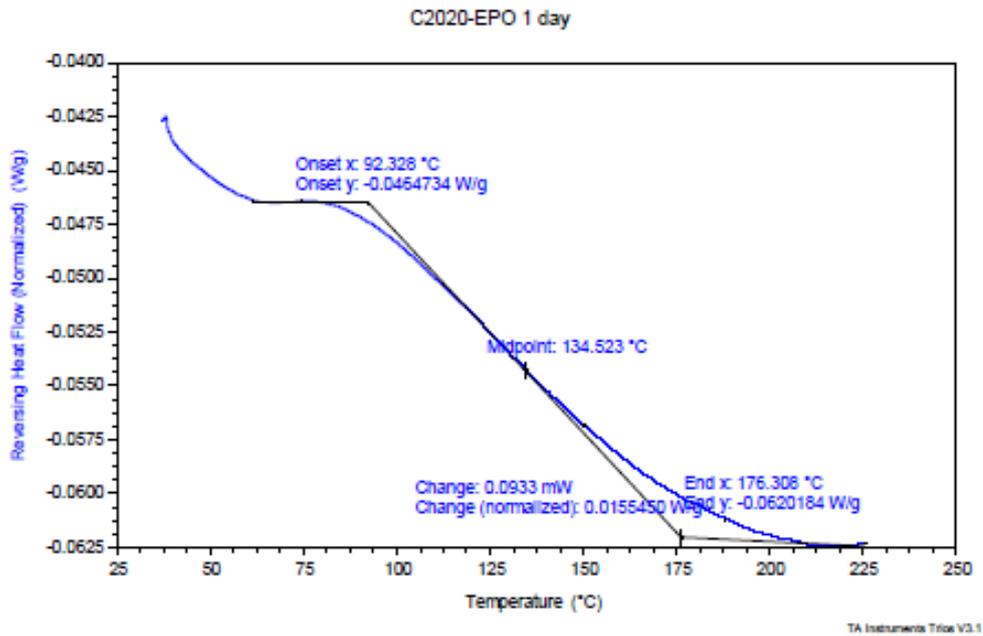


Рис. 23. ДСК термограмма образца ИПЭК С2020/ЕРО 1 сутки. По оси абсцисс – температура, по оси ординат – реверсивный тепловой поток.

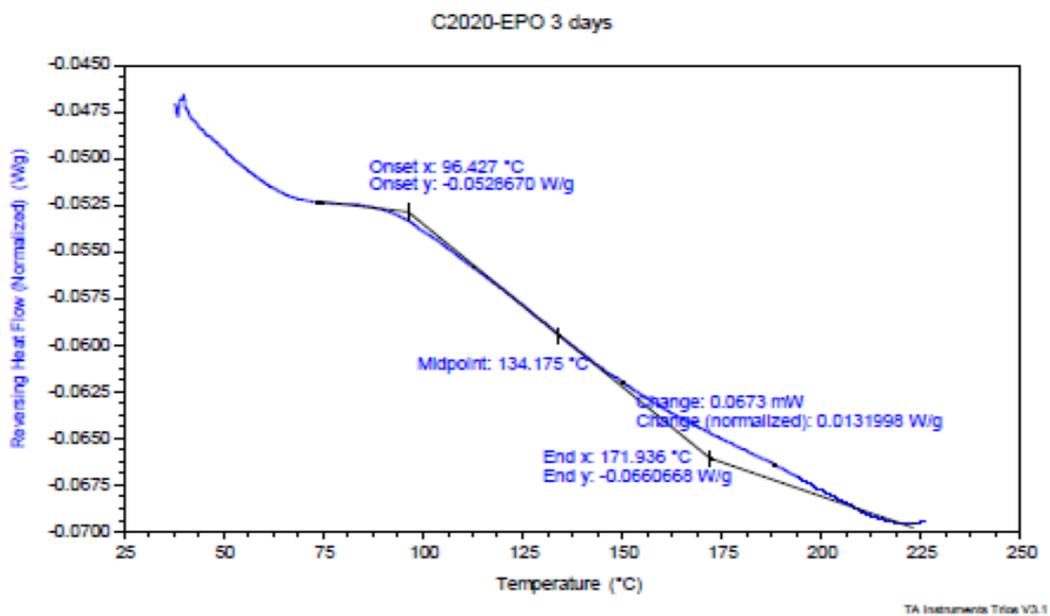


Рис. 24. ДСК термограмма С2020/ЕРО 3 суток. По оси абсцисс – температура, по оси ординат – реверсивный тепловой поток.

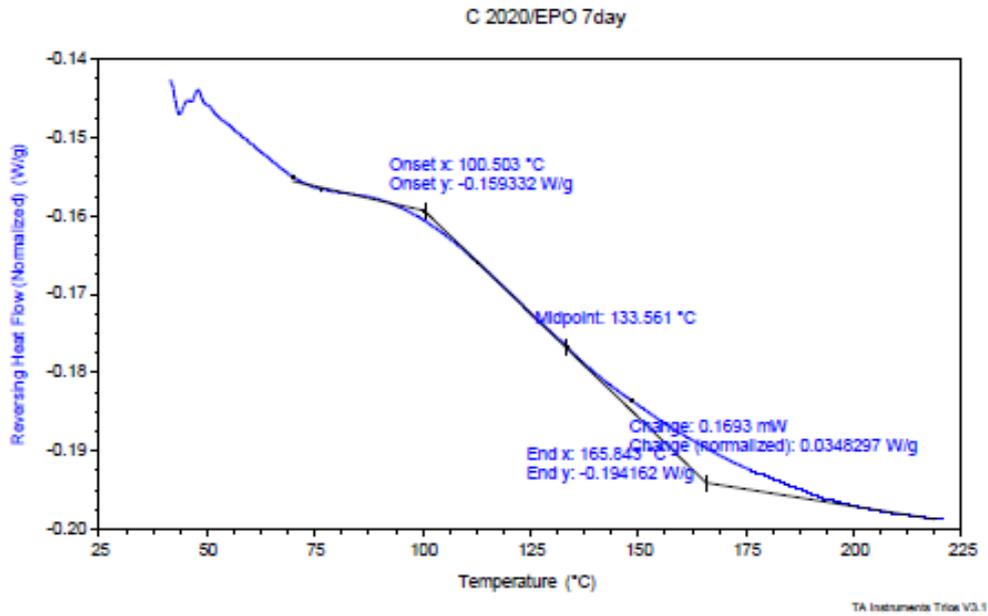


Рис. 25. ДСК термограмма Образца ИПЭК С2020/ЕРО 7 суток. По оси абсцисс – температура, по оси ординат – реверсивный тепловой поток.

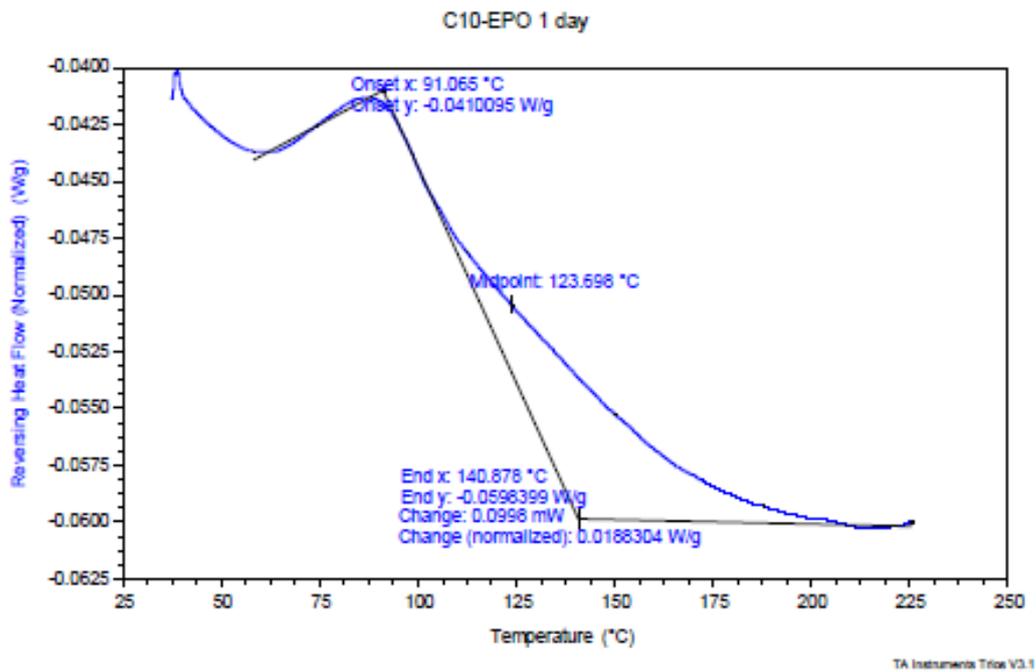


Рис. 26. ДСК термограмма образца ИПЭК С10/ЕРО 1 сутки. По оси абсцисс – температура, по оси ординат – реверсивный тепловой поток.

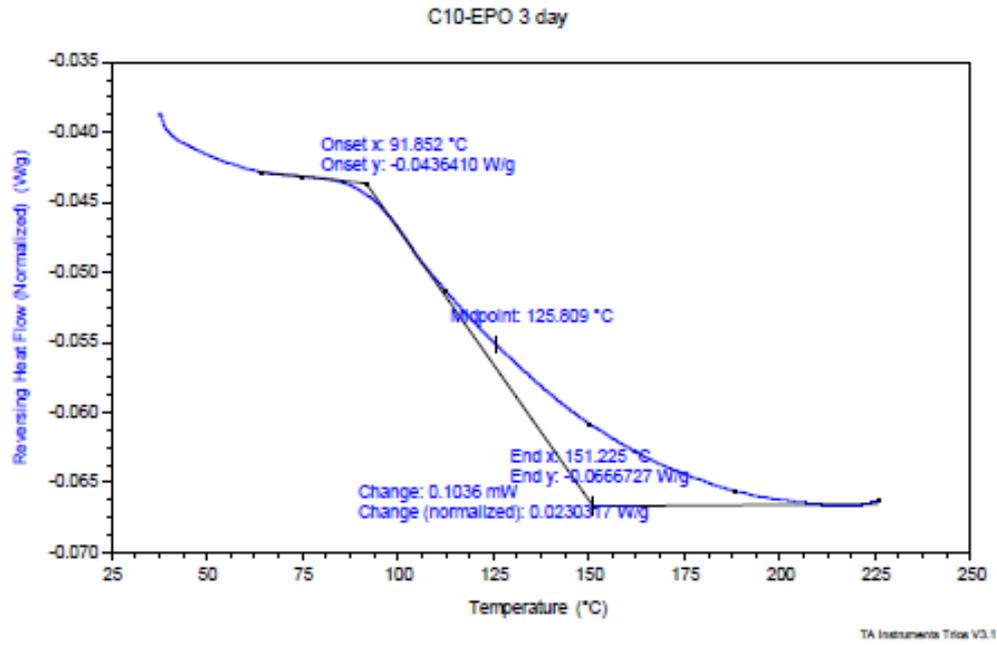


Рис. 27. ДСК термограмма образца ИПЭК С10/ЕРО 3 суток. По оси абсцисс – температура, по оси ординат – реверсивный тепловой поток.

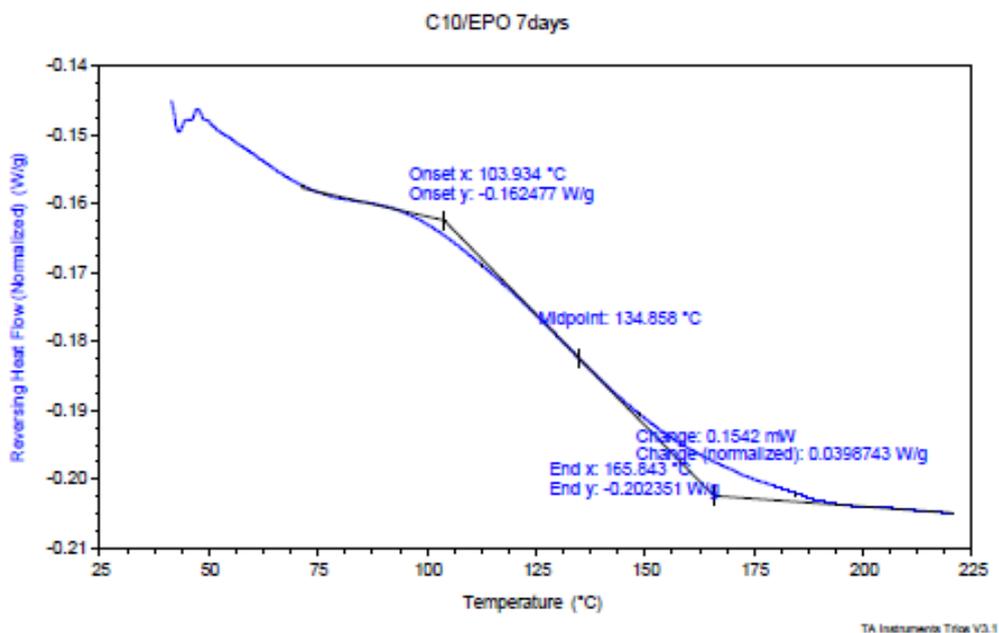


Рис. 28. ДСК-термограмма образца ИПЭК С10/ЕРО 7 суток. По оси абсцисс – температура, по оси ординат – реверсивный тепловой поток.

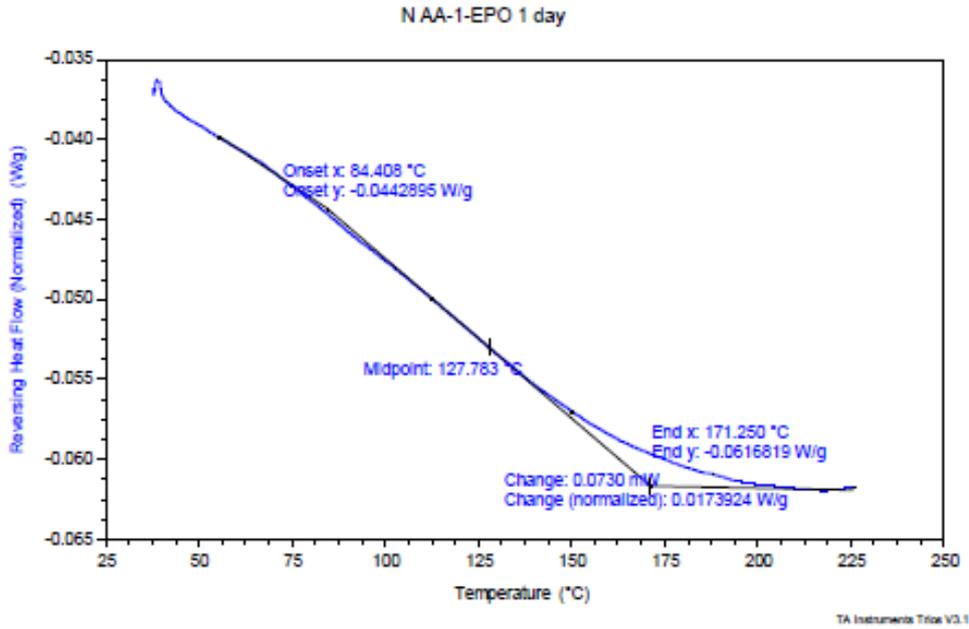


Рис. 29. ДСК - термограмма N AA-1/ЕРО 1 сутки. По оси абсцисс – температура, по оси ординат – реверсивный тепловой поток.

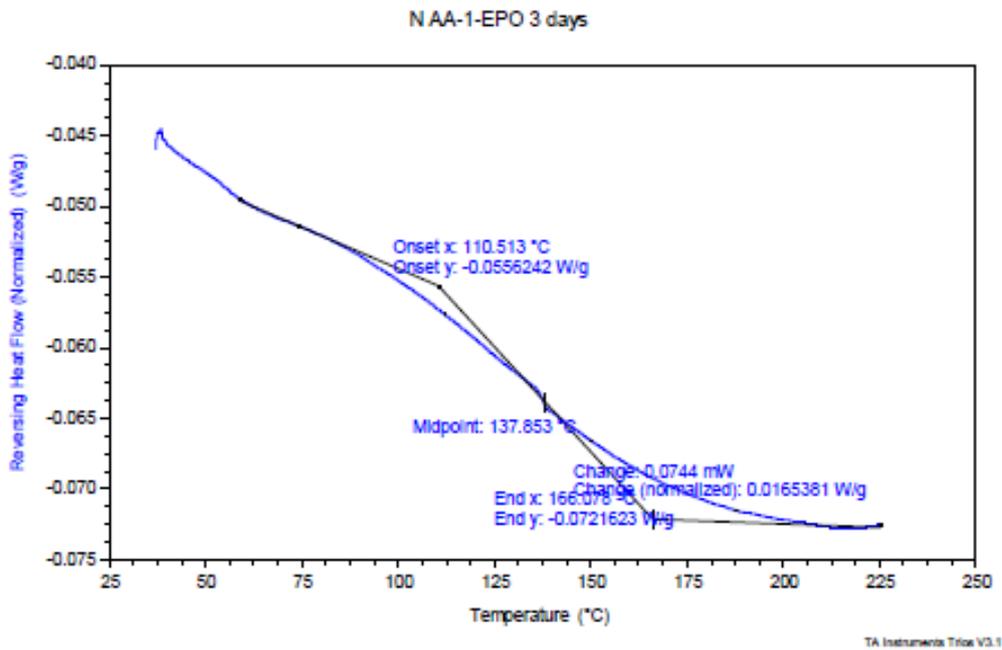


Рис. 30. ДСК – термограмма N AA-1/ЕРО 3 суток. По оси абсцисс – температура, по оси ординат – реверсивный тепловой поток.

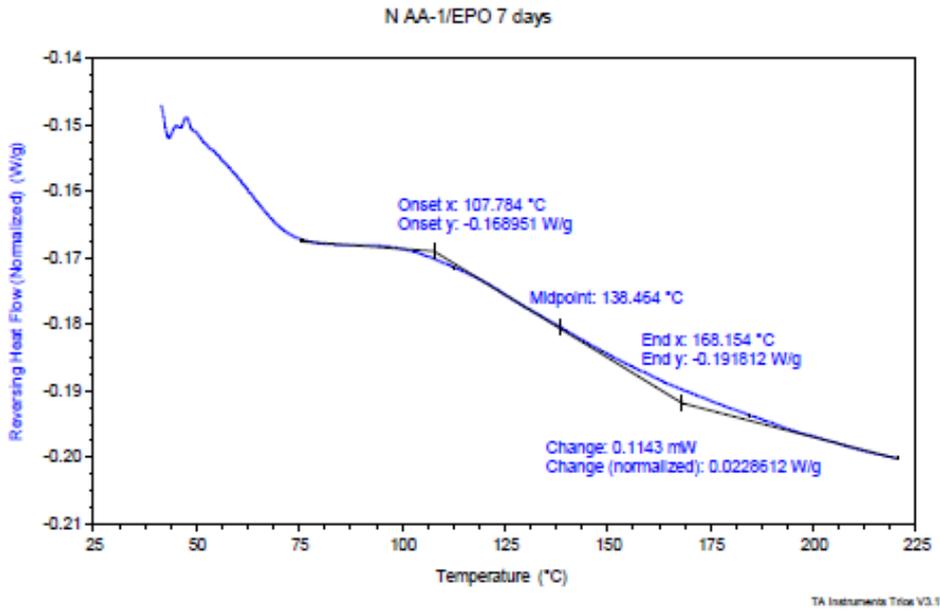


Рис. 31. ДСК -термограмма образца ИПЭК N AA-1/ЕРО 7 суток. По оси абсцисс – температура, по оси ординат – реверсивный тепловой поток.

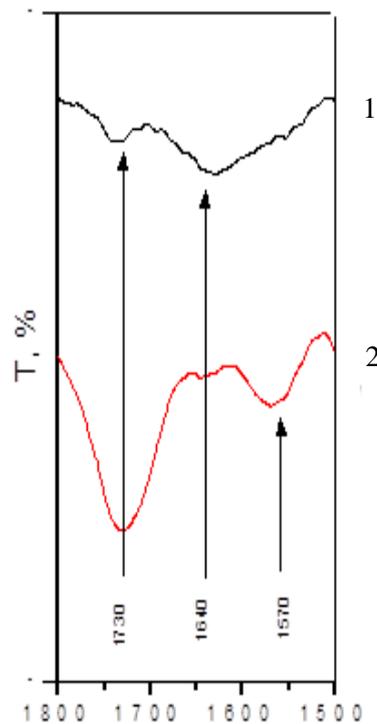


Рис. 32. ИК-спектры наружного гелевого слоя (1) и внутренней матрицы (2) ИПЭК в процессе эксперимента набухаемости при pH=1.2.

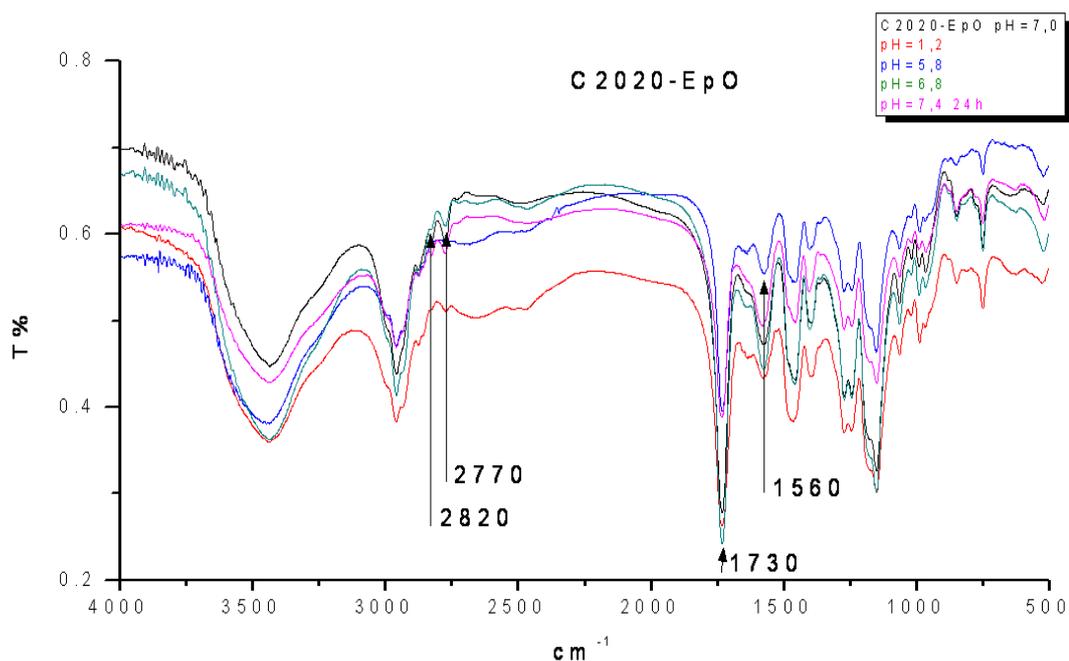


Рис. 32 а. ИК-спектры образцов ИПЭК С 2020/ЕРО в процессе эксперимента набухаемости при пребывании в средах с различным значением рН.

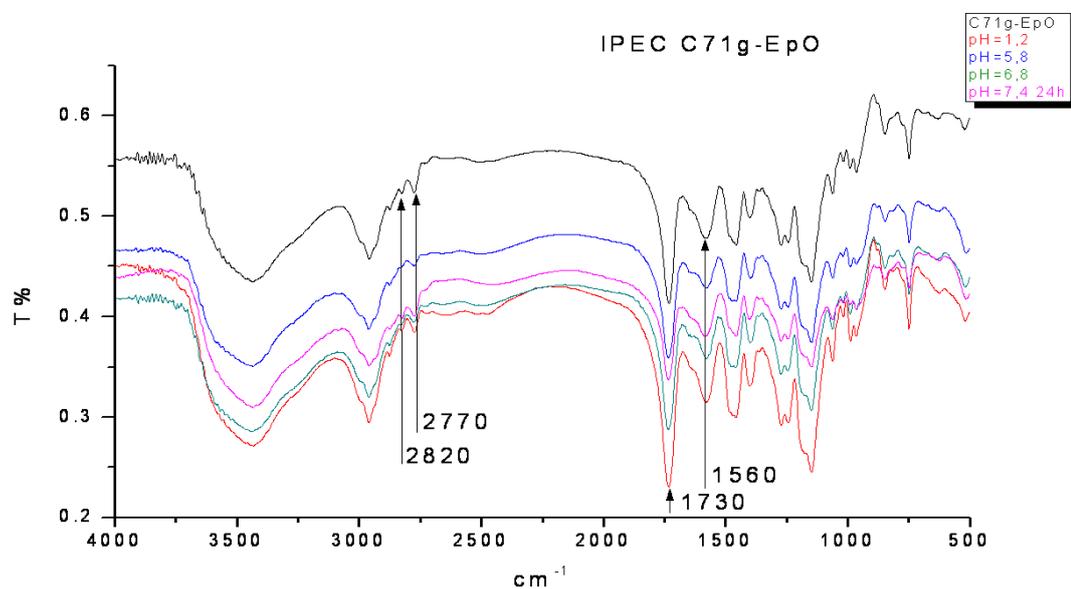


Рис. 33. ИК-спектры образцов ИПЭК С 71g/ЕРО в процессе эксперимента набухаемости при пребывании в средах с различным значением рН.

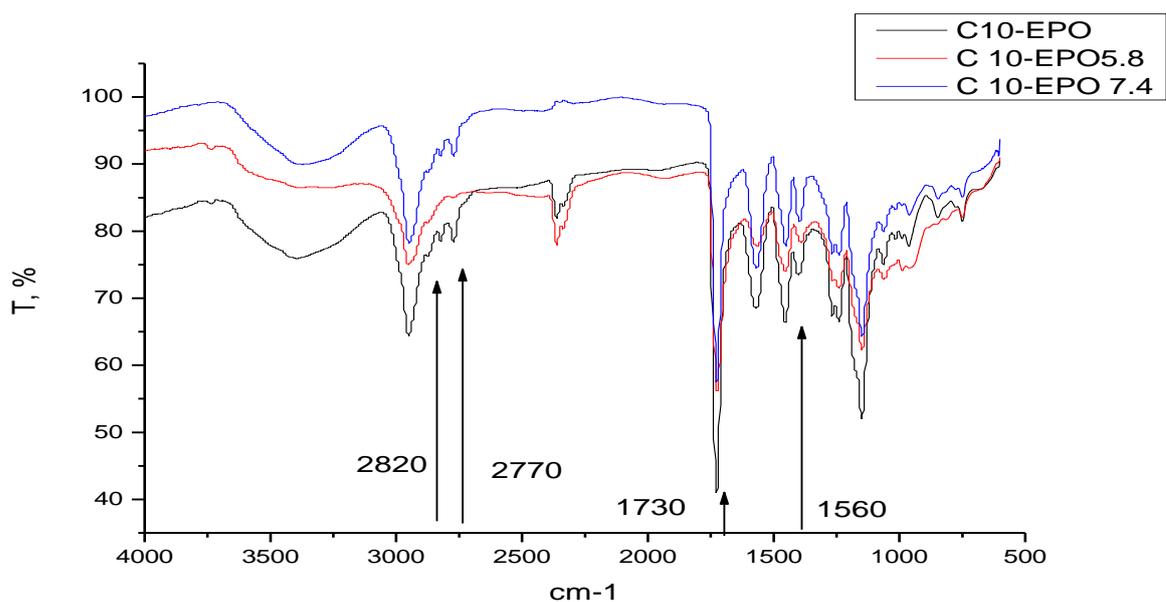


Рис. 34. ИК-спектры образцов ИПЭК С 10/ЕРО в процессе эксперимента набухаемости при пребывании в средах с различным значением рН.

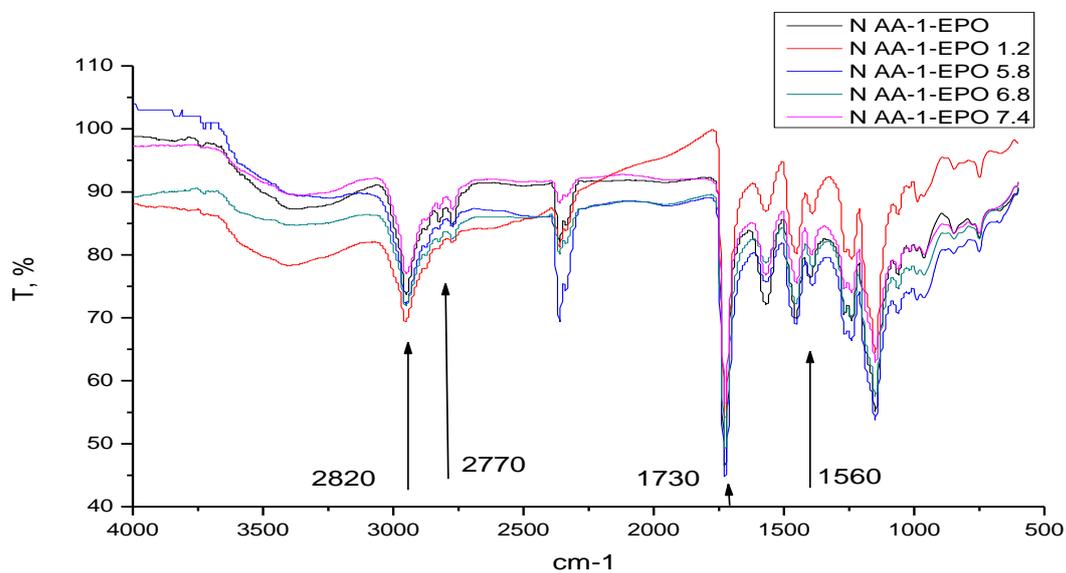


Рис. 35. ИК-спектры образцов ИПЭК N AA-1/ЕРО в процессе эксперимента набухаемости при пребывании в средах с различным значением рН.

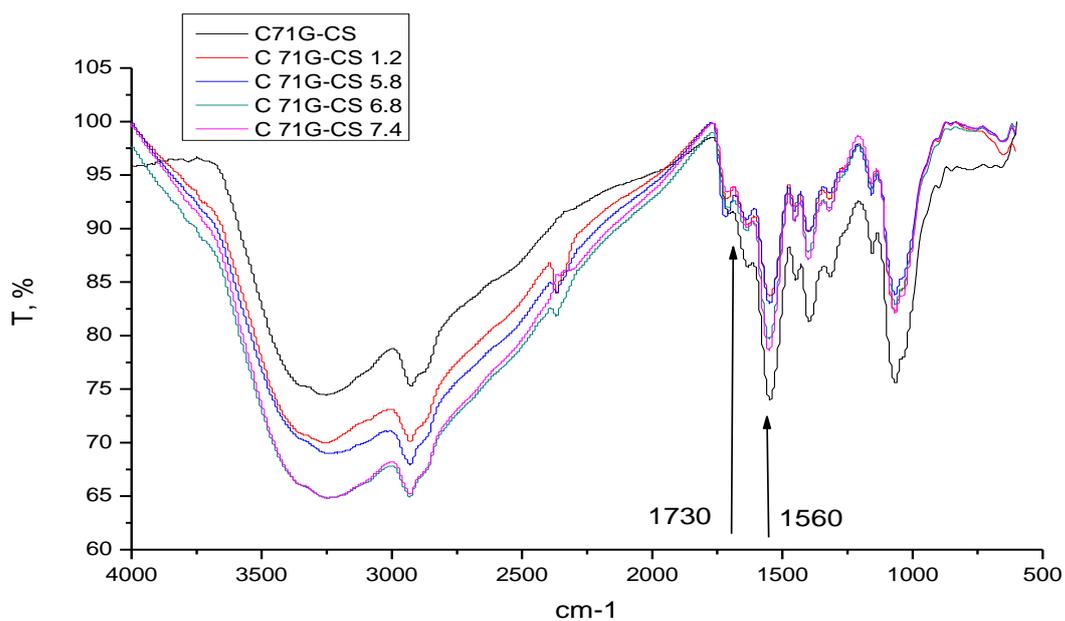


Рис. 36. ИК-спектры образцов ИПЭК С 71G/ХТЗ в процессе эксперимента набухаемости при пребывании в средах с различным значением рН.

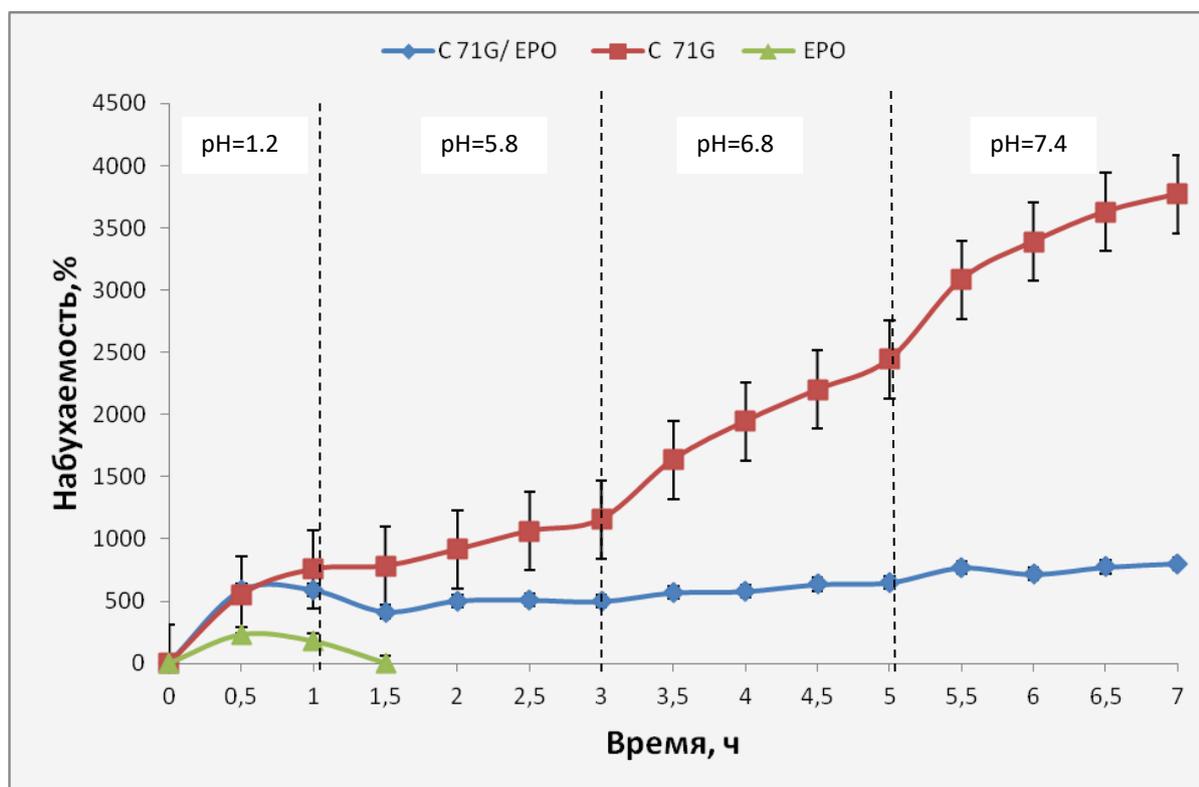


Рис. 37. Набухаемость матриц на основе индивидуальных полимеров (Е РО, С71g) и ИПЭК С 71g/Е РО.

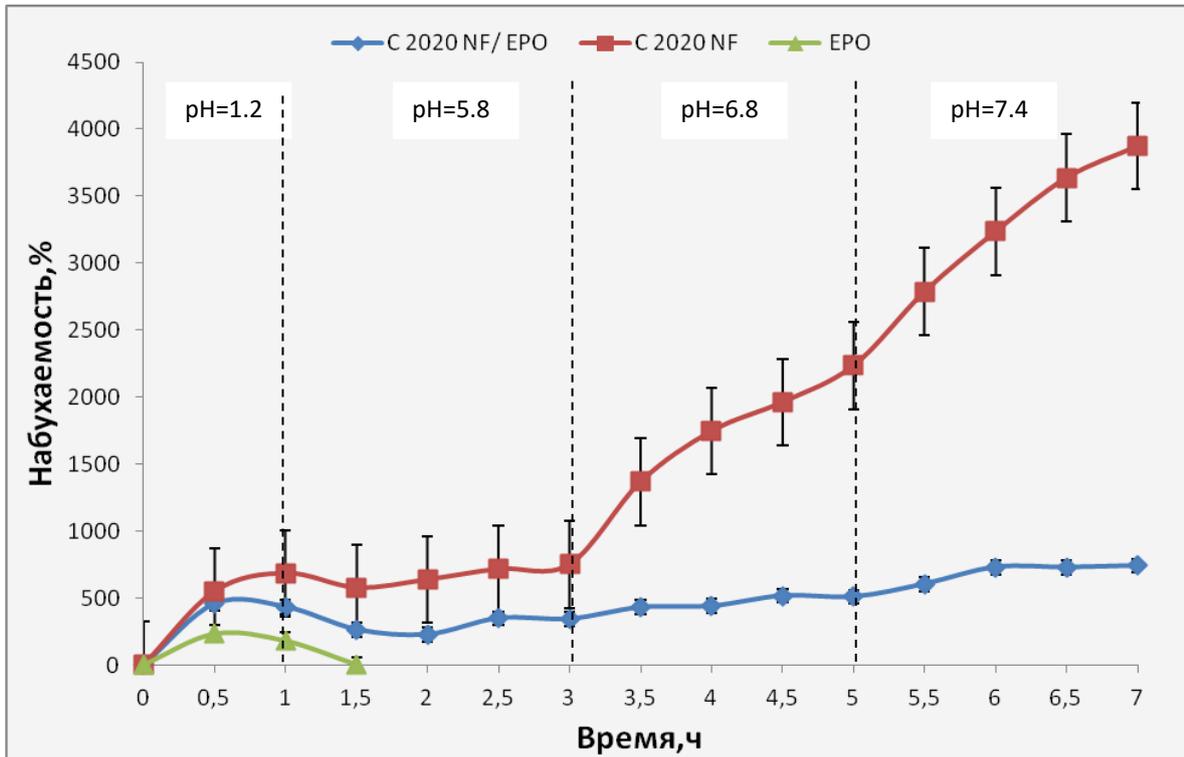


Рис. 38. Набухаемость матриц на основе индивидуальных полимеров (Е РО, С2020) и ИПЭК С 2020/Е РО.

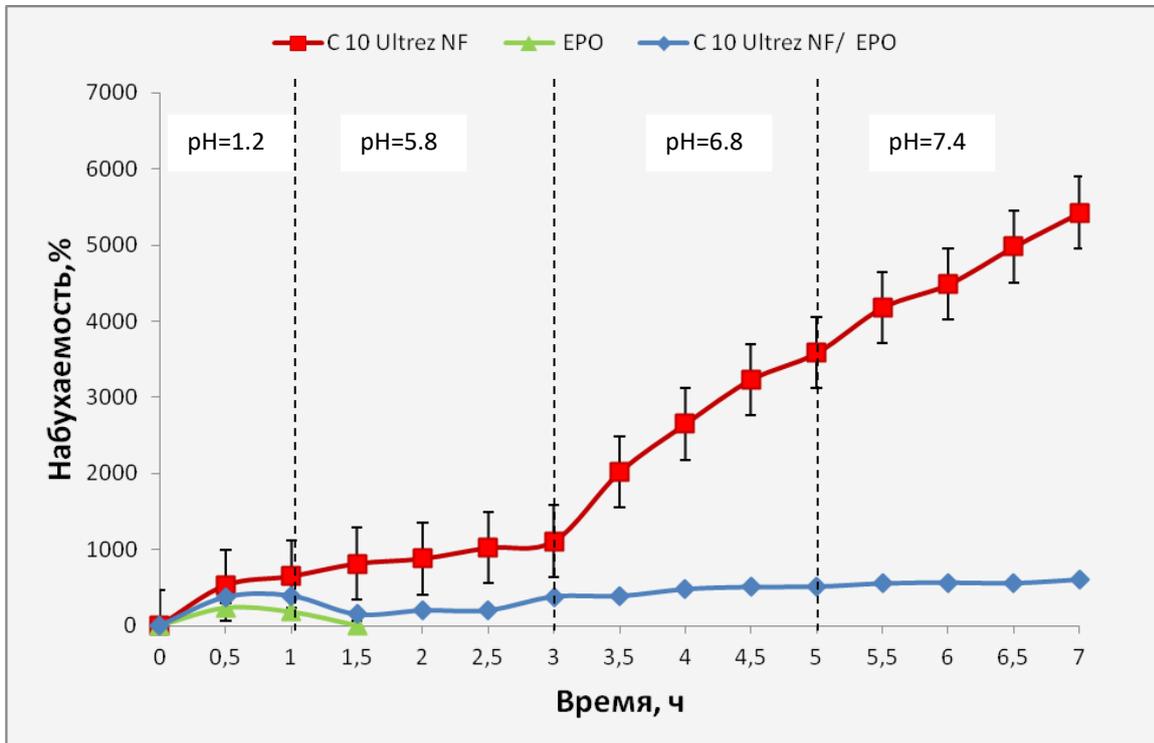


Рис. 39. Набухаемость матриц на основе индивидуальных полимеров (Е РО, С 10 NF) и ИПЭК С 10 NF/Е РО.

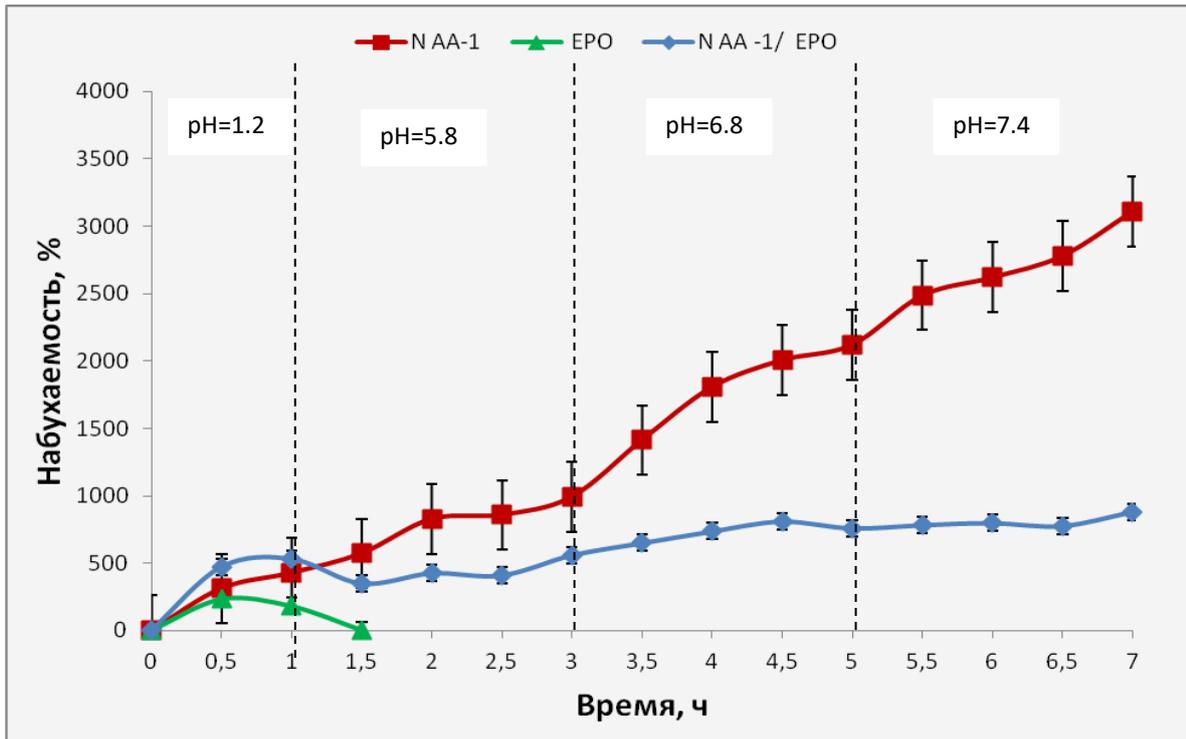


Рис. 40. Набухаемость матриц на основе индивидуальных полимеров (EPO, NAA-1) и ИПЭК NAA-1/EPO.

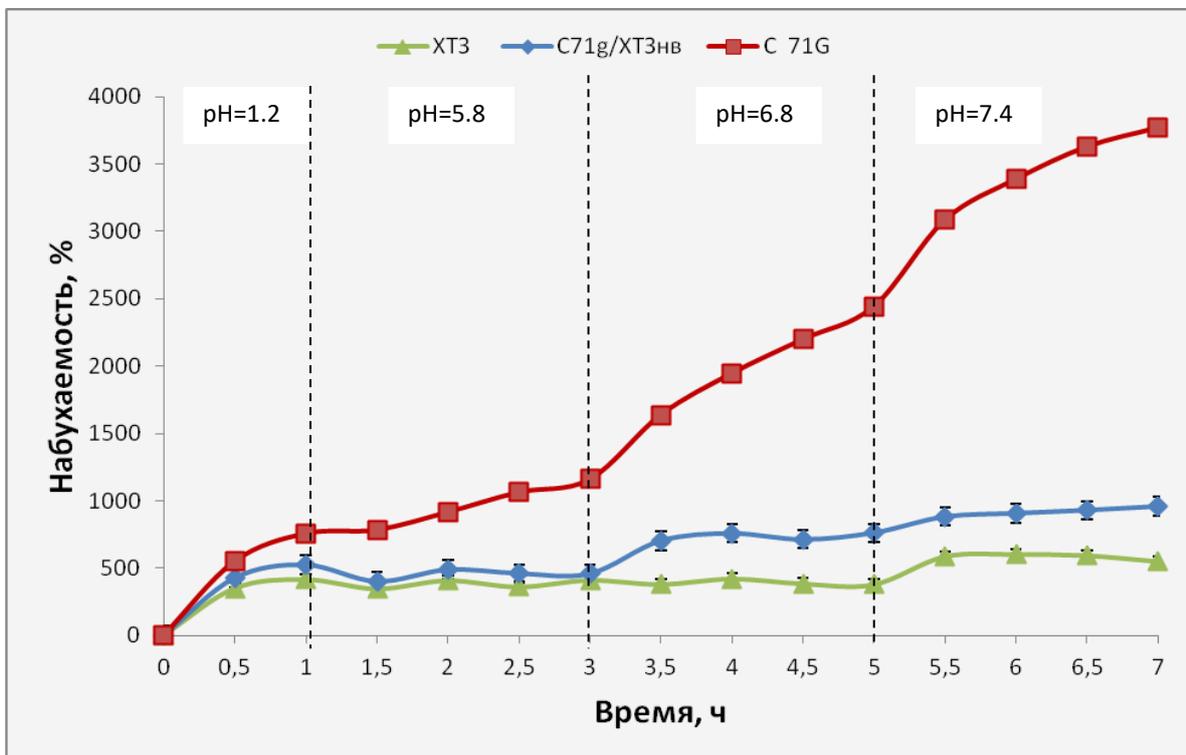


Рис. 41. Набухаемость матриц на основе индивидуальных полимеров (C71g, XT3) и ИПЭК C71g/XT3.

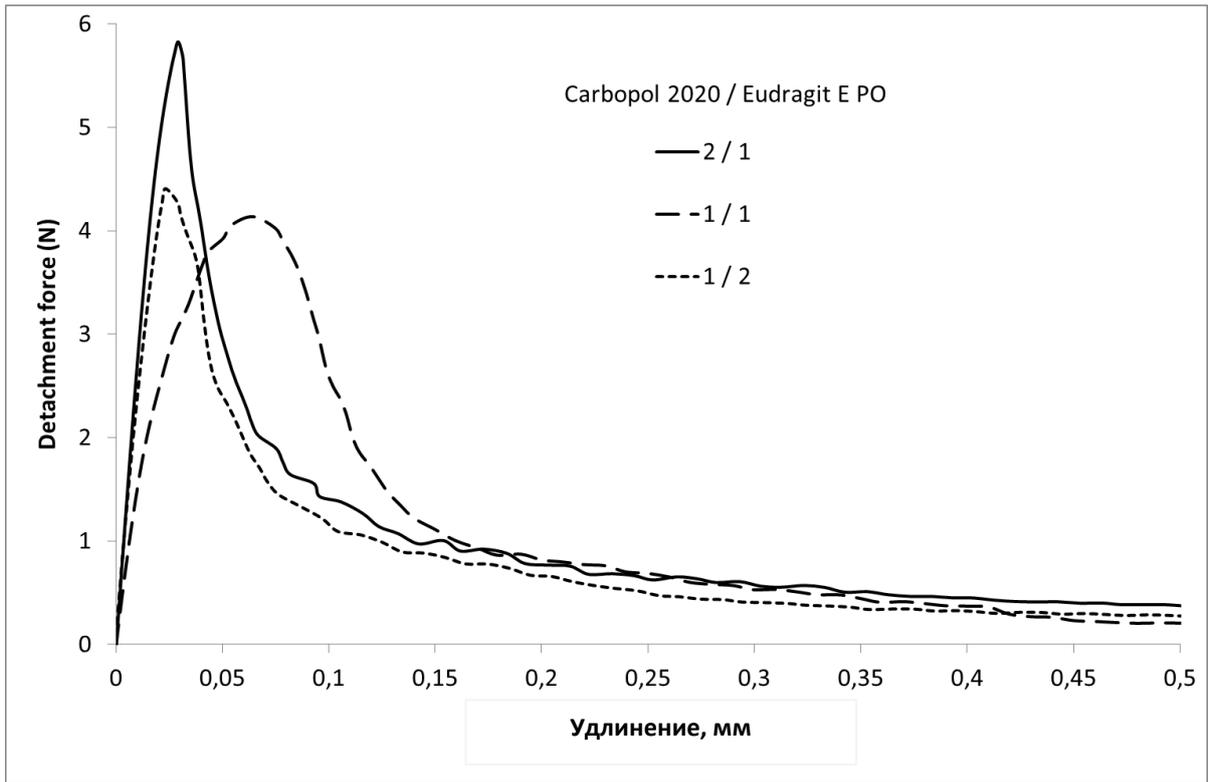


Рис. 42. Зависимость отрывной силы от удлинения образцов ИПЭК Carbopol<sup>®</sup> 2020/Eudragit<sup>®</sup> EPO при различных соотношениях (2:1, 1:1, 1:2).

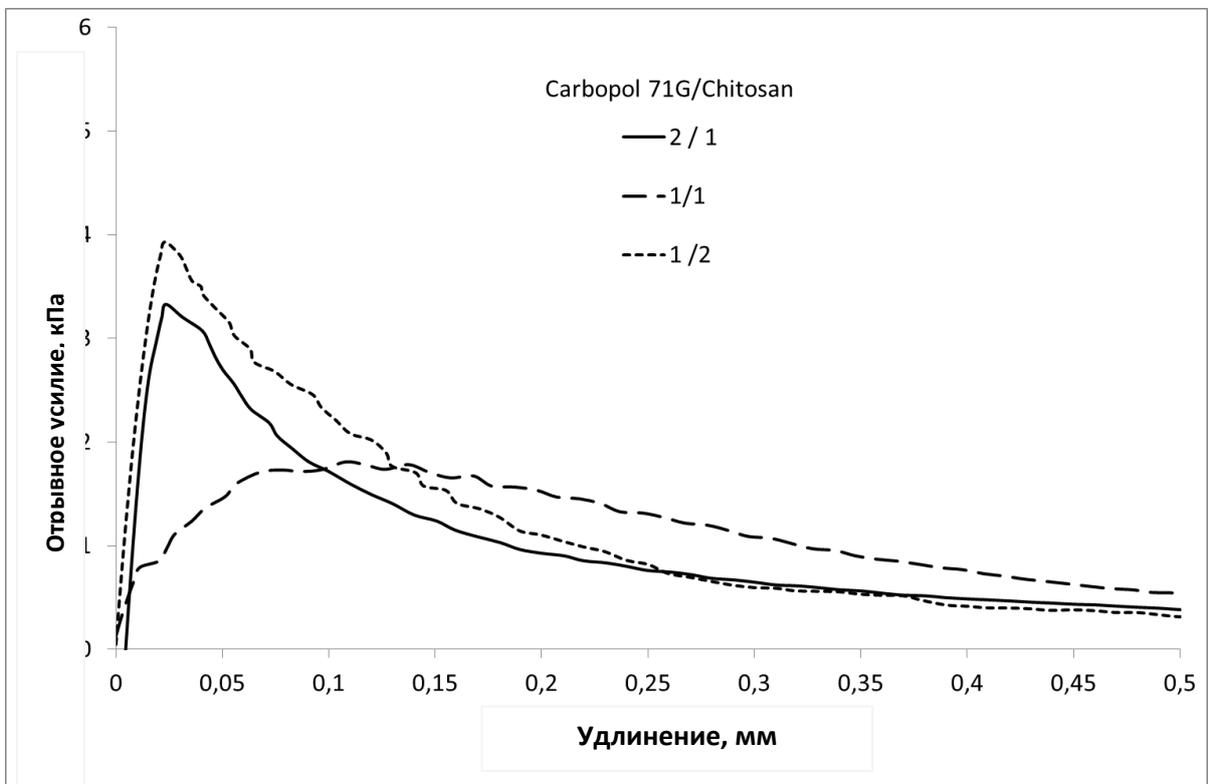


Рис. 43. Зависимость отрывной силы от удлинения образцов ИПЭК Carbopol<sup>®</sup> 71 G/ХТЗ при различных соотношениях (2:1, 1:1, 1:2).

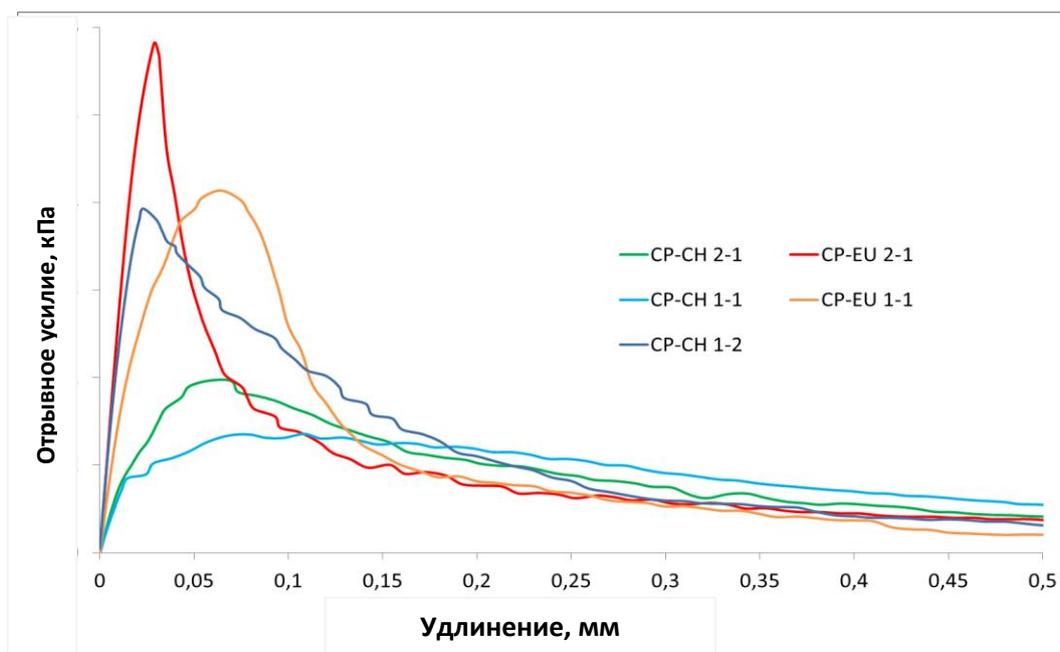


Рис. 44. Зависимость отрывной силы от удлинения образцов ИПЭК Carbopol® 71 G/XT3, Carbopol® 2020/Eudragit® EPO при различных соотношениях (2:1, 1:1, 1:2).

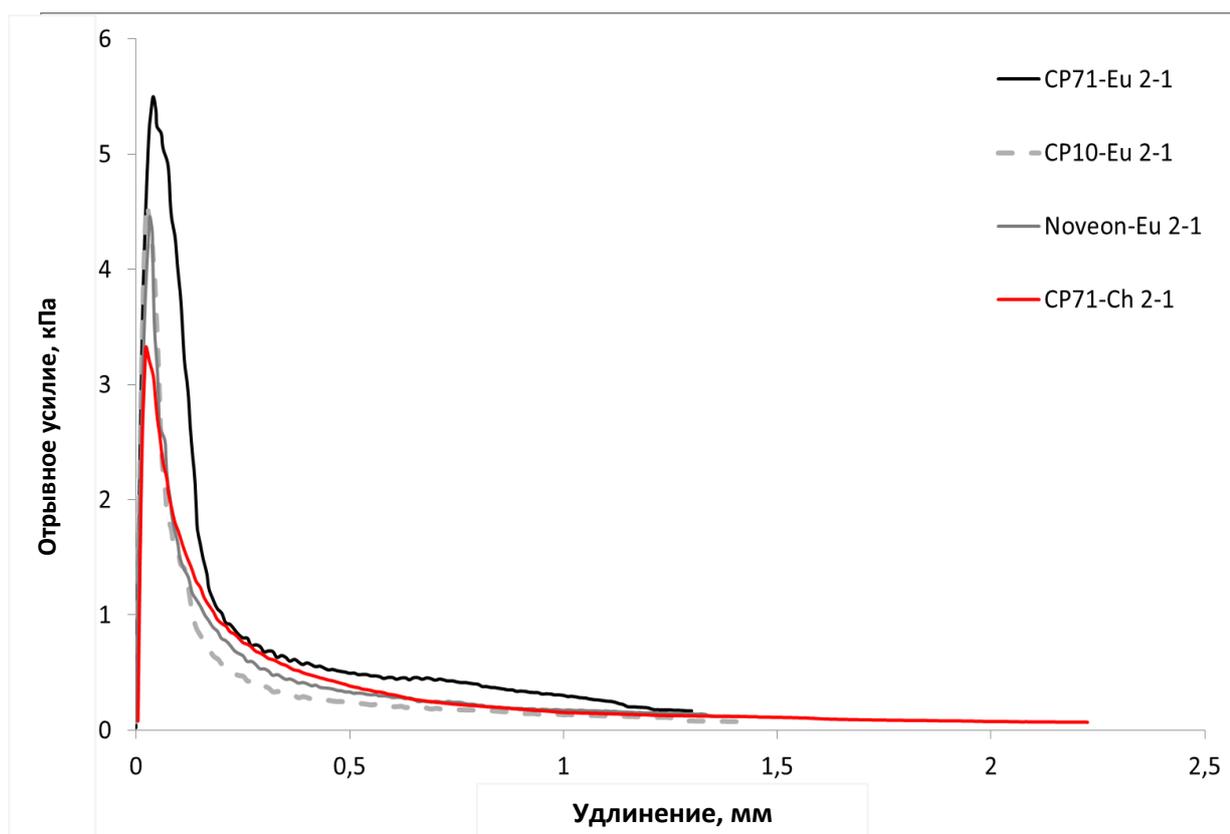


Рис. 45. Зависимость отрывной силы от удлинения образцов ИПЭК С10/ЕРО (2:1), С71g/ЕРО (2:1), NAA-1/ЕРО (2:1), С71 g/XT3 (2:1).

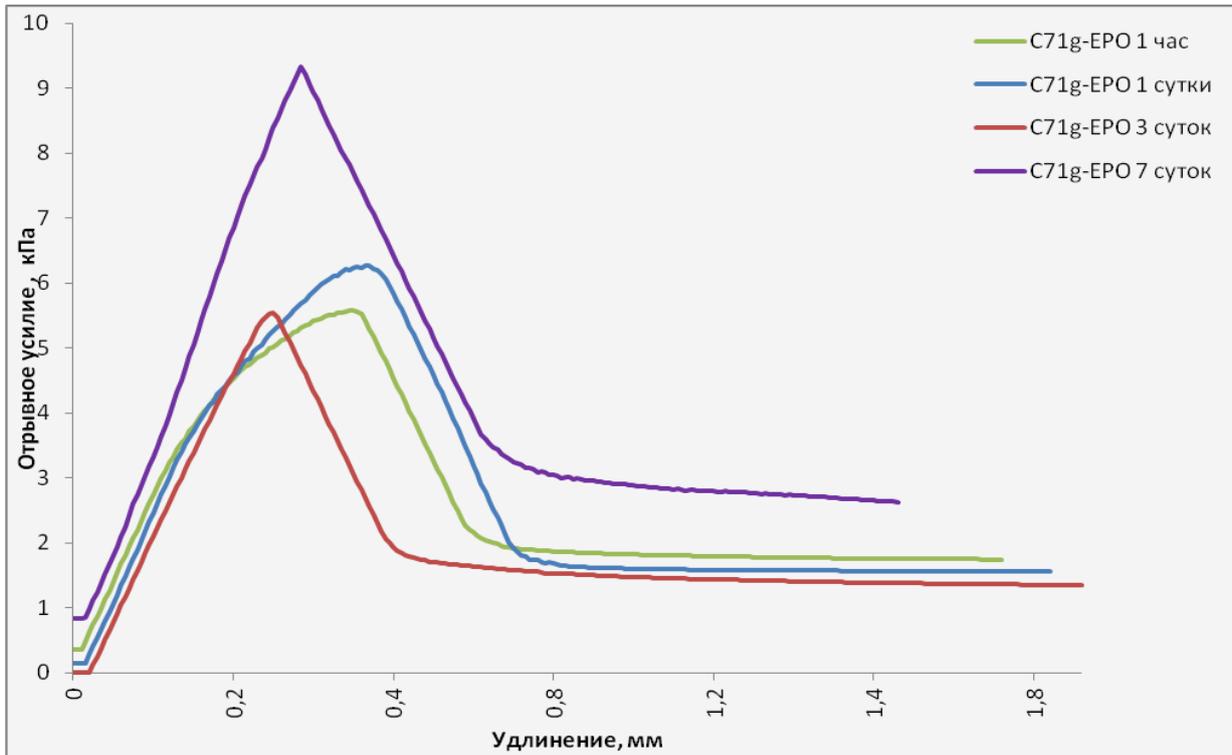


Рис. 46. Зависимость отрывной силы от удлинения образцов ИПЭК С71g-ЕРО, полученных при разном времени экспозиции.

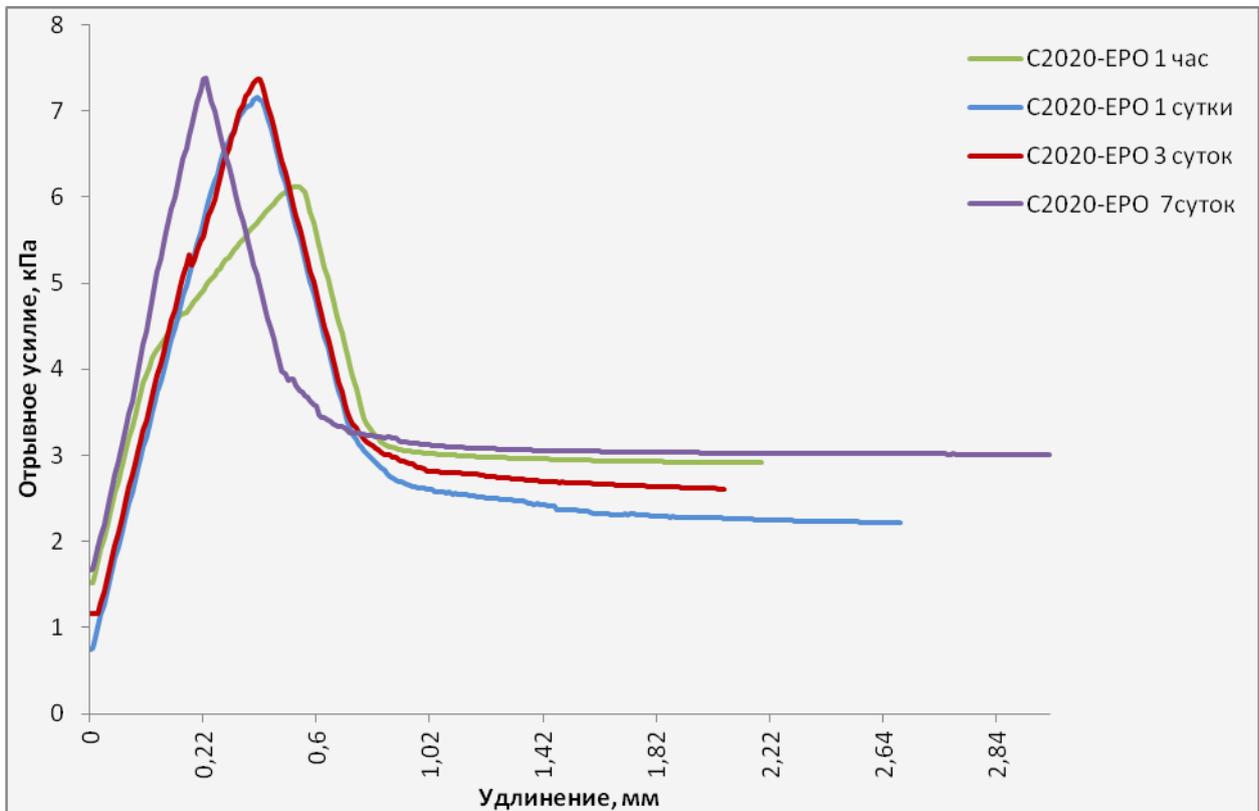


Рис. 47. Зависимость отрывной силы от удлинения образцов ИПЭК С2020-ЕРО, полученных при разном времени экспозиции.

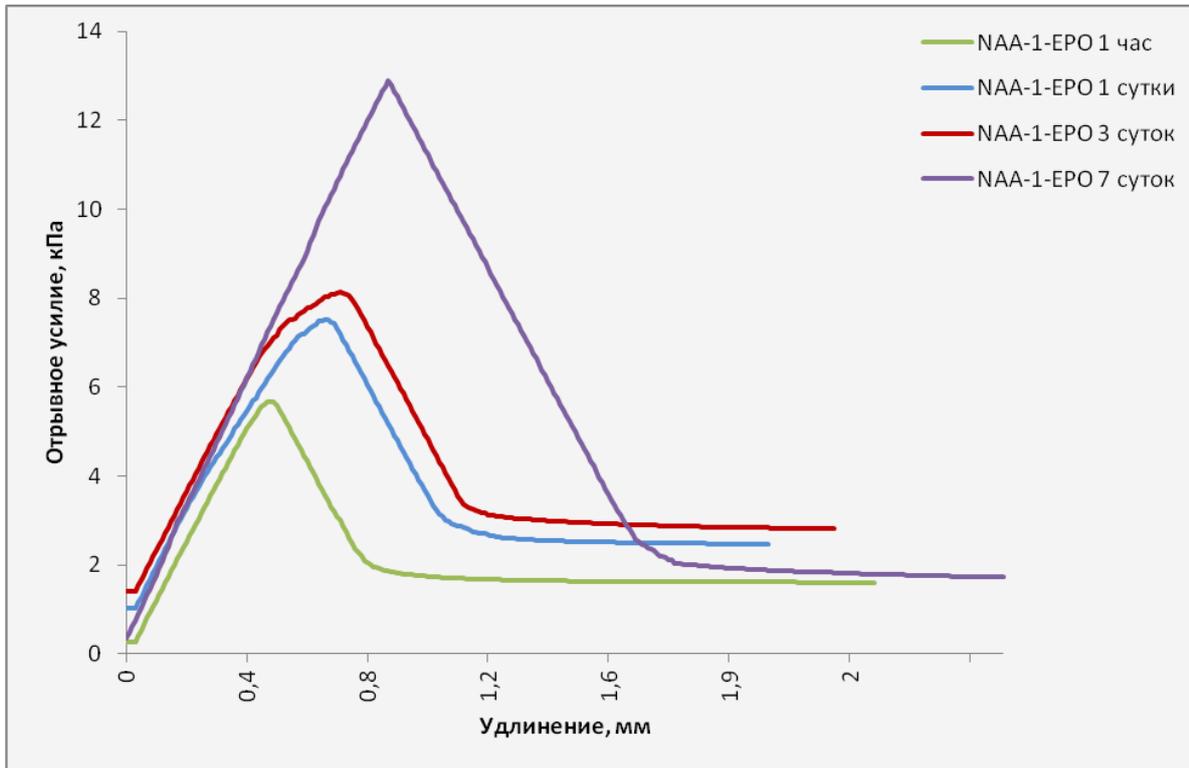


Рис. 48. Зависимость отрывной силы от удлинения образцов ИПЭК NAA-1-ЕРО, полученных при разном времени экспозиции.

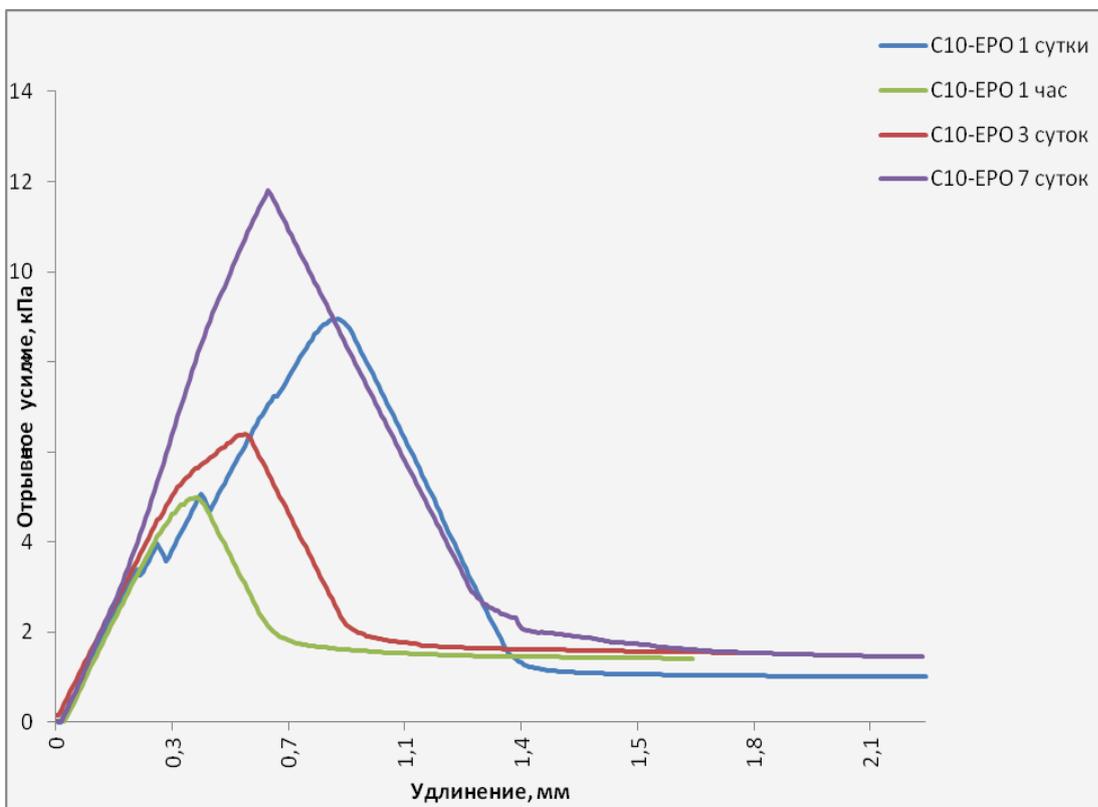


Рис. 49. Зависимость отрывной силы от удлинения образцов ИПЭК С10-ЕРО, полученных при разном времени экспозиции.

## Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 232.5	<b>Peak 1:</b> 198.7	100.0	55.13
<b>Pdl:</b> 0.343	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.975	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Result quality</b>	<b>Refer to quality report</b>		

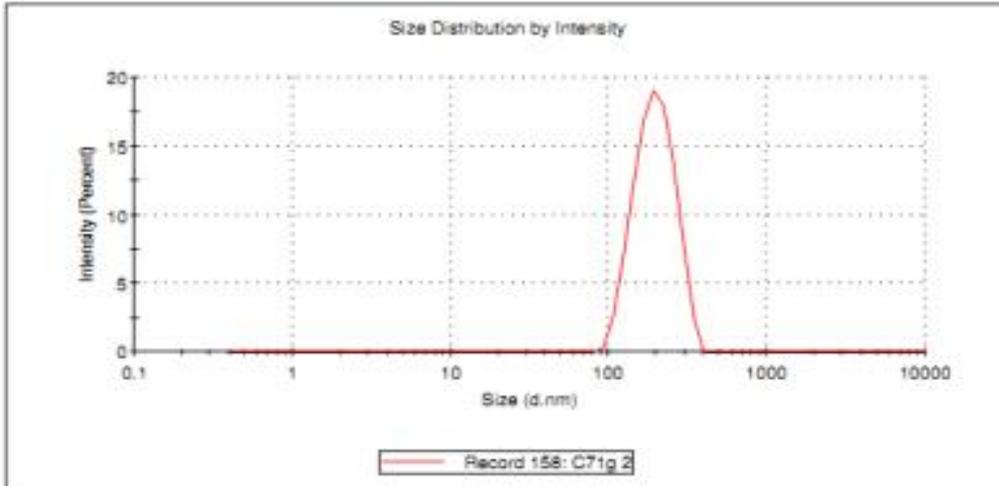


Рис. 50. Распределение размера частиц C71g. По оси абсцисс – размер (нм), по оси ординат – интенсивность (%).

## Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 636.6	<b>Peak 1:</b> 348.1	93.4	59.24
<b>Pdl:</b> 0.635	<b>Peak 2:</b> 83.20	6.6	10.47
<b>Intercept:</b> 1.07	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Result quality</b>	<b>Refer to quality report</b>		

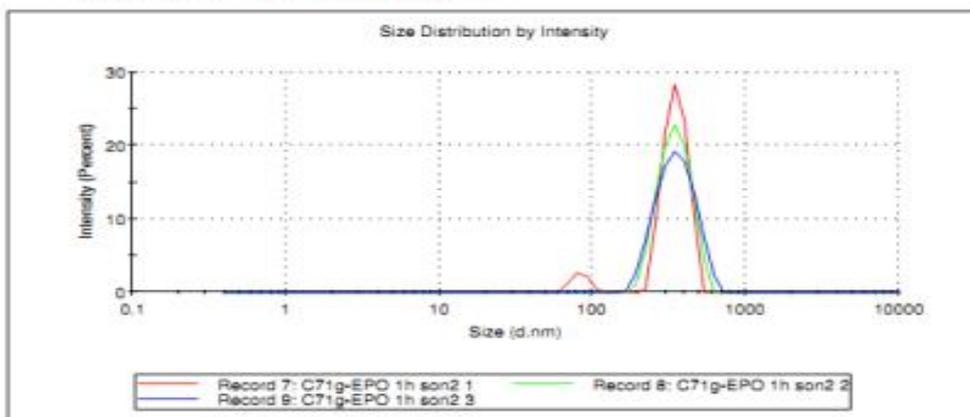


Рис. 51. Распределение размера частиц ИПЭК C71g/EPO (1 сутки). По оси абсцисс – размер (нм), по оси ординат – интенсивность (%).

## Results

	Size (d.nm...	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 713.4	<b>Peak 1:</b> 362.3	73.6	121.0
<b>Pdl:</b> 0.679	<b>Peak 2:</b> 5110	26.4	541.6
<b>Intercept:</b> 0.269	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

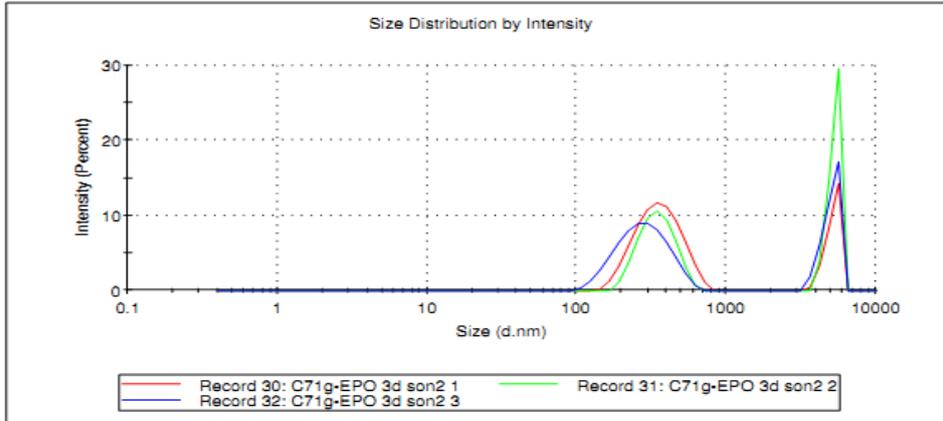


Рис. 52. Распределение размера частиц ИПЭК С71g/ЕРО (3 суток). По оси абсцисс – размер (нм), по оси ординат – интенсивность (%).

## Results

	Size (d.nm...	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 448.7	<b>Peak 1:</b> 208.6	100.0	39.73
<b>Pdl:</b> 0.543	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.915	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

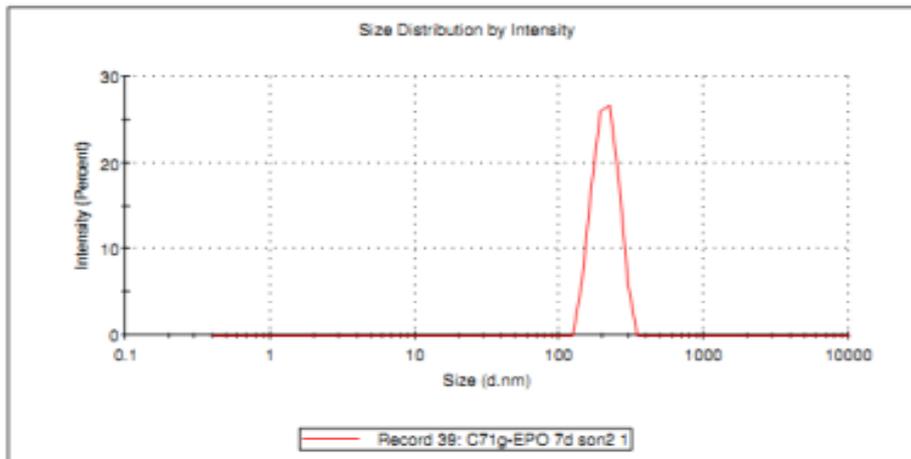


Рис. 53. Распределение размера частиц ИПЭК С71g/ЕРО (7 суток). По оси абсцисс – размер (нм), по оси ординат – интенсивность (%).

## Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n...)
<b>Z-Average (d.nm):</b> 2249	<b>Peak 1:</b> 184.9	100.0	10.39
<b>Pdl:</b> 1.000	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 1.21	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Result quality</b>	<b>Refer to quality report</b>		

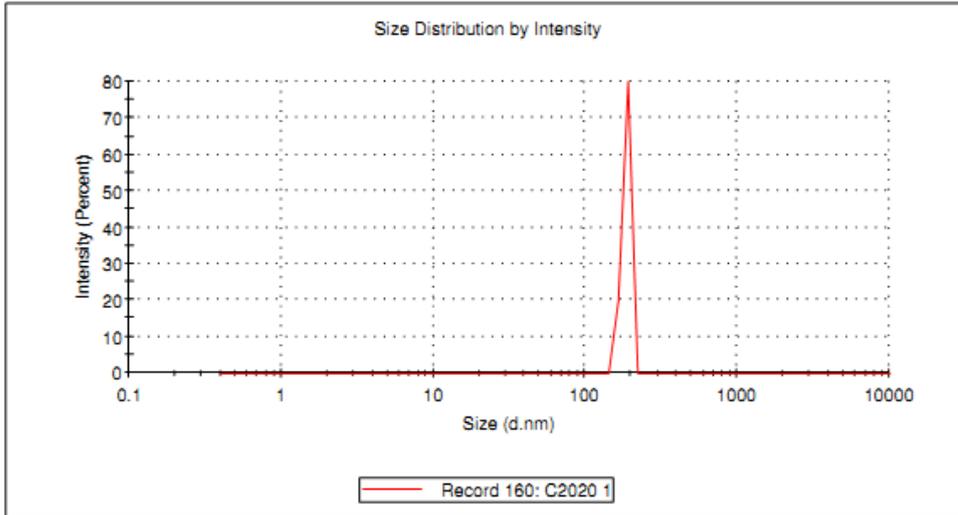


Рис. 54. Распределение размера частиц С2020. По оси абсцисс – размер (нм), по оси ординат – интенсивность (%).

## Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n...)
<b>Z-Average (d.nm):</b> 269.6	<b>Peak 1:</b> 209.1	100.0	90.02
<b>Pdl:</b> 0.503	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.806	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Result quality</b>	<b>Refer to quality report</b>		

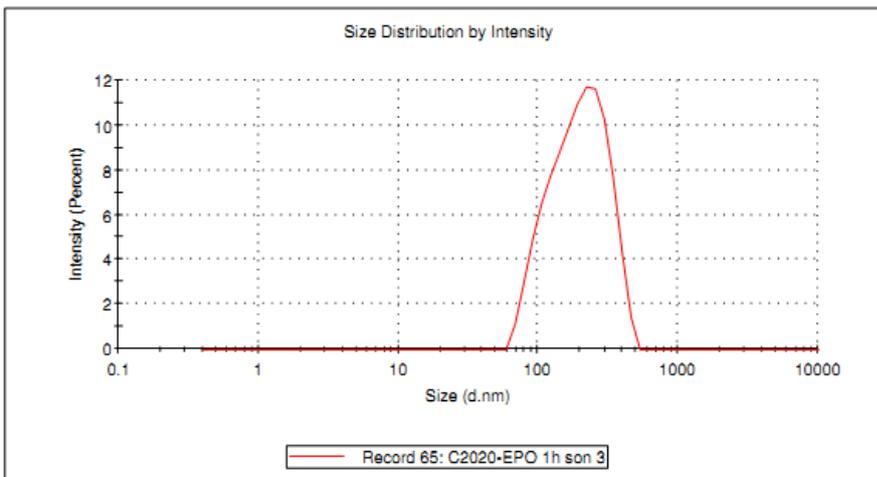


Рис. 55. Распределение размера частиц С2020-ЕРО (1 сутки). По оси абсцисс – размер (нм), по оси ординат – интенсивность (%).

## Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 502.6	<b>Peak 1:</b> 239.6	100.0	34.43
<b>Pdl:</b> 0.485	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 1.04	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

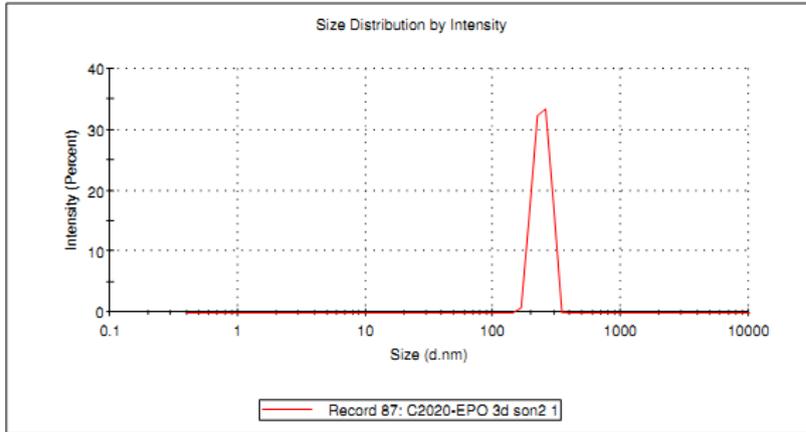


Рис. 56. Распределение размера частиц ИПЭК С2020-ЕРО (3 суток). По оси абсцисс – размер (нм), по оси ординат – интенсивность (%).

## Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 1015	<b>Peak 1:</b> 504.3	100.0	62.54
<b>Pdl:</b> 0.682	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.932	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

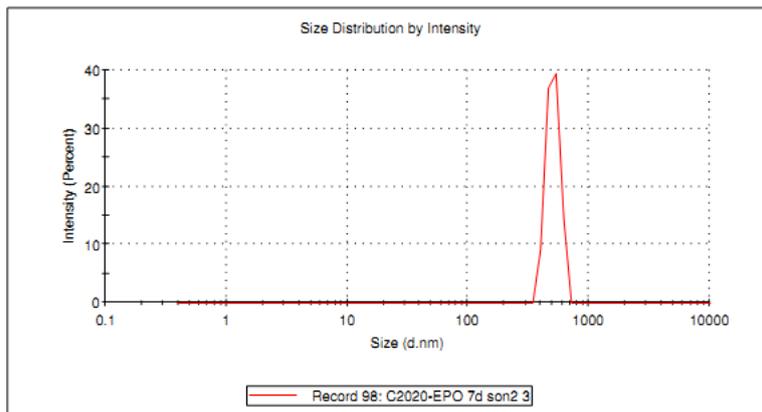


Рис. 57. Распределение размера частиц ИПЭК С2020-ЕРО (7 суток). По оси абсцисс – размер (нм), по оси ординат – интенсивность (%).

## Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 961.8	<b>Peak 1:</b> 453.5	100.0	52.43
<b>Pdl:</b> 0.708	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.939	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

Result quality **Refer to quality report**

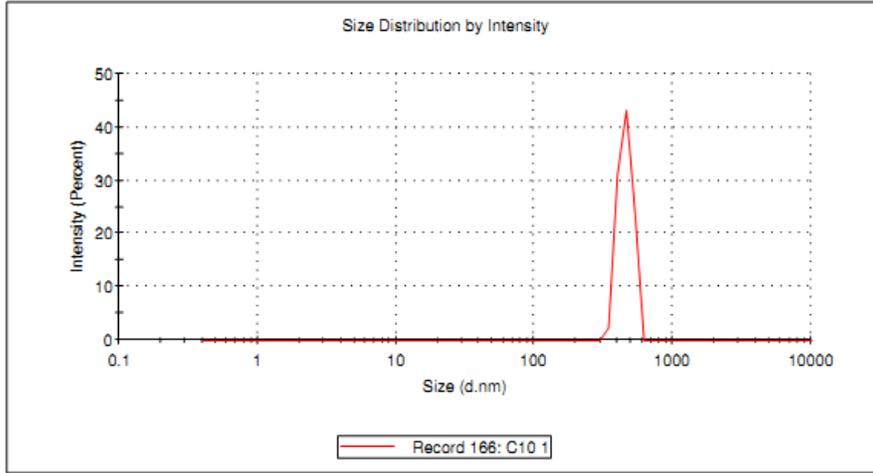


Рис. 58. Распределение размера частиц С10. По оси абсцисс – размер (нм), по оси ординат – интенсивность (%).

## Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 697.6	<b>Peak 1:</b> 253.6	93.5	33.44
<b>Pdl:</b> 0.644	<b>Peak 2:</b> 44.18	6.5	4.535
<b>Intercept:</b> 1.04	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

Result quality **Refer to quality report**

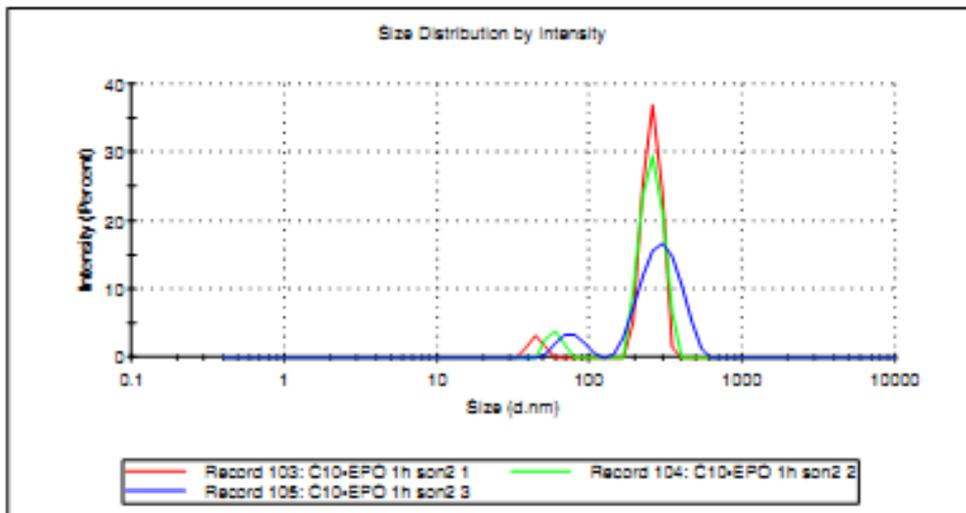


Рис. 59. Распределение размера частиц ИПЭК С10-ЕРО (1 сутки). По оси абсцисс – размер (нм), по оси ординат – интенсивность (%).

## Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 835.3	<b>Peak 1:</b> 188.4	100.0	21.04
<b>Pdl:</b> 0.796	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.964	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

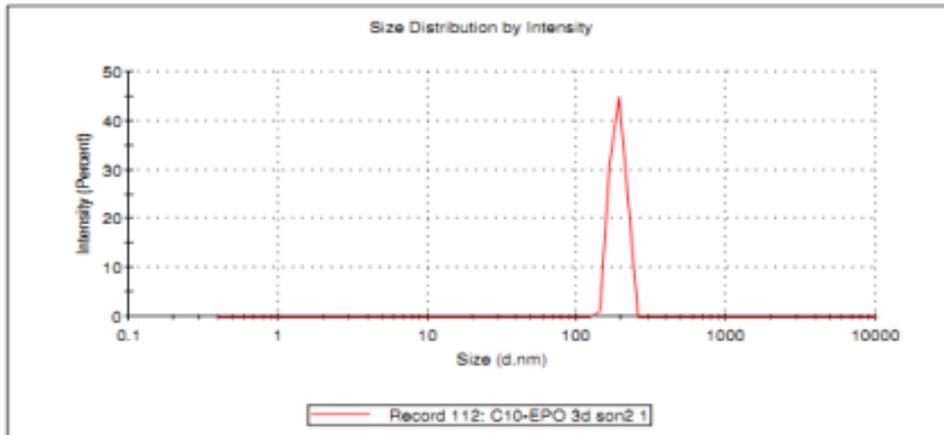


Рис. 60. Распределение размера частиц ИПЭК С10-ЕРО (3 суток). По оси абсцисс – размер (нм), по оси ординат – интенсивность (%).

## Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 571.9	<b>Peak 1:</b> 294.0	91.3	74.11
<b>Pdl:</b> 0.639	<b>Peak 2:</b> 50.62	8.7	9.479
<b>Intercept:</b> 0.596	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

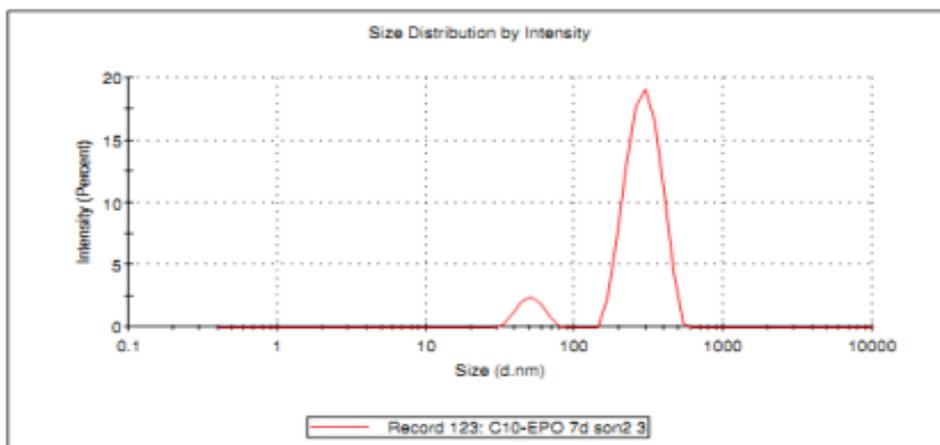


Рис. 61. Распределение размера частиц ИПЭК С10-ЕРО (7 суток). По оси абсцисс – размер (нм), по оси ординат – интенсивность (%).

## Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 1404	<b>Peak 1:</b> 145.5	100.0	8.383
<b>Pdl:</b> 0.919	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 1.18	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

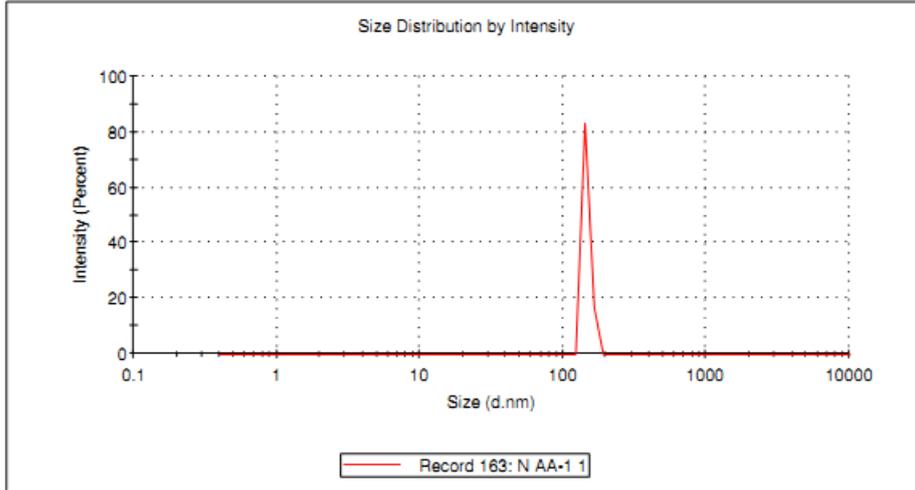


Рис. 62. Распределение размера частиц НАА-1. По оси абсцисс – размер (нм), по оси ординат – интенсивность (%).

## Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 1285	<b>Peak 1:</b> 181.1	100.0	12.35
<b>Pdl:</b> 0.947	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 1.09	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

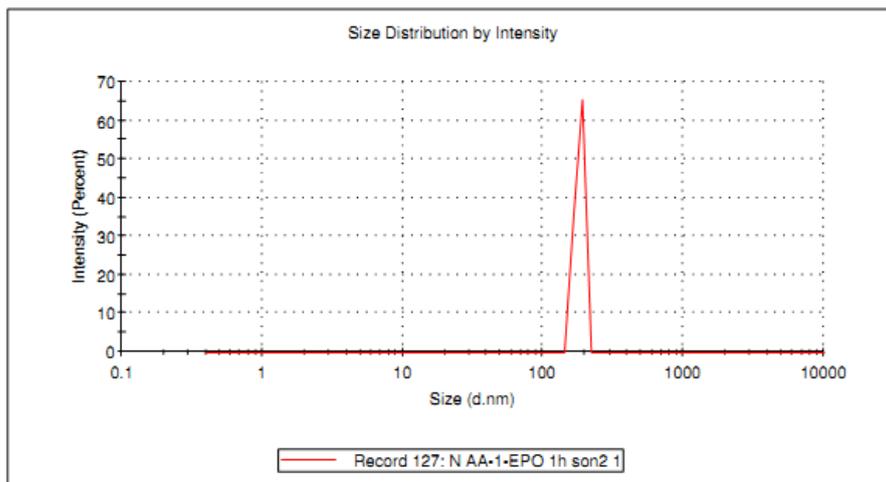


Рис. 63. Распределение размера частиц ИПЭК НАА-1-ЕРО (1сутки). По оси абсцисс – размер (нм), по оси ординат – интенсивность (%).

## Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 933.6	<b>Peak 1:</b> 268.3	100.0	24.12
<b>Pdl:</b> 0.805	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 1.17	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

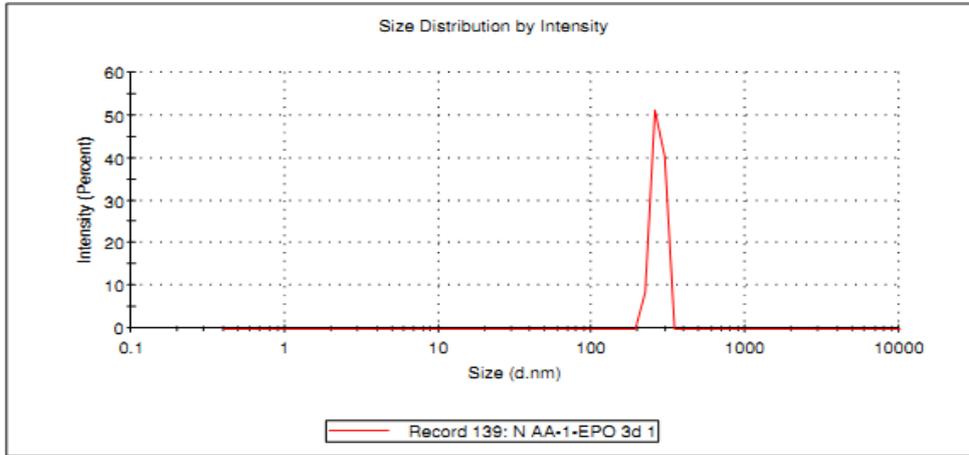


Рис. 64. Распределение размера частиц ИПЭК НАА-1-ЕРО (3 суток). По оси абсцисс – размер (нм), по оси ординат – интенсивность (%).

## Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 889.2	<b>Peak 1:</b> 297.9	100.0	31.71
<b>Pdl:</b> 0.729	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 1.05	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

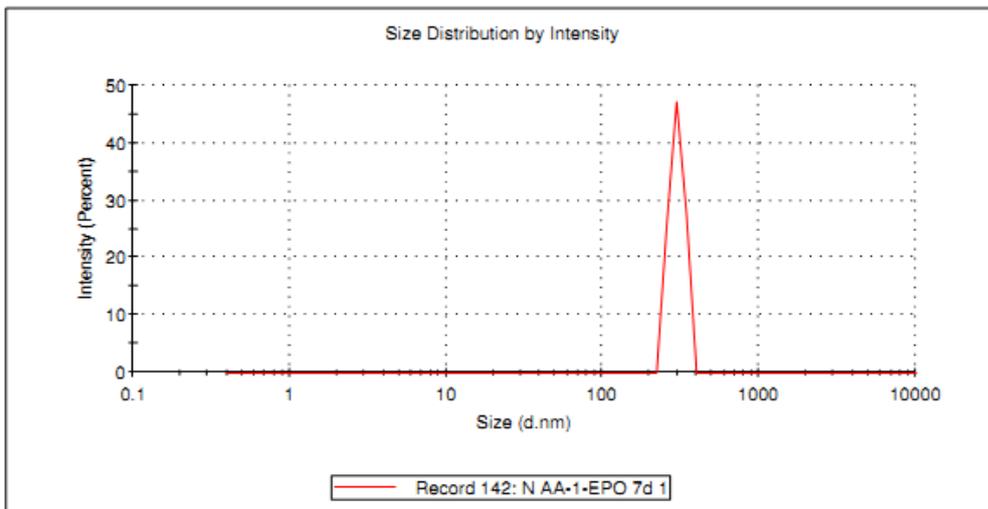


Рис. 65. Распределение размера частиц ИПЭК НАА-1-ЕРО (7 суток). По оси абсцисс – размер (нм), по оси ординат – интенсивность (%).

### Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV):</b> -49.2	<b>Peak 1:</b> -49.2	100.0	5.42
<b>Zeta Deviation (mV):</b> 5.42	<b>Peak 2:</b> 0.00	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm):</b> 0.0149	<b>Peak 3:</b> 0.00	0.0	0.00

**Result quality** Good

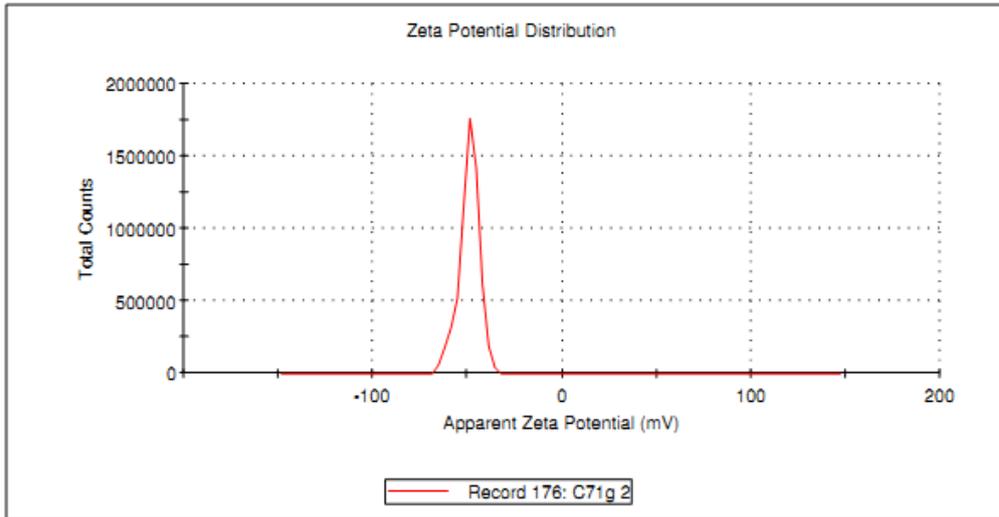


Рис. 66. Распределение заряда частиц C71g. По оси абсцисс – поверхностный заряд (мВ), по оси ординат – количество частиц.

### Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV):</b> -14.7	<b>Peak 1:</b> -14.7	100.0	5.83
<b>Zeta Deviation (mV):</b> 5.83	<b>Peak 2:</b> 0.00	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm):</b> 0.0106	<b>Peak 3:</b> 0.00	0.0	0.00

**Result quality** Good

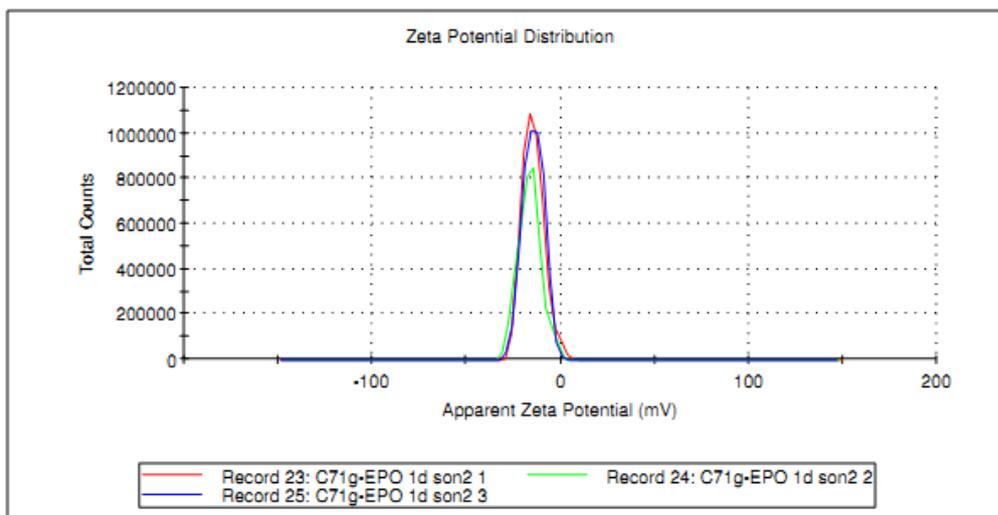


Рис. 67. Распределение заряда частиц ИПЭК C71g-EPO (1сутки). По оси абсцисс – поверхностный заряд (мВ), по оси ординат – количество частиц.

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -22.6</b>	<b>Peak 1: -22.6</b>	100.0	3.83
<b>Zeta Deviation (mV): 3.83</b>	<b>Peak 2: 0.00</b>	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm): 0.00443</b>	<b>Peak 3: 0.00</b>	0.0	0.00
<b>Result quality Good</b>			

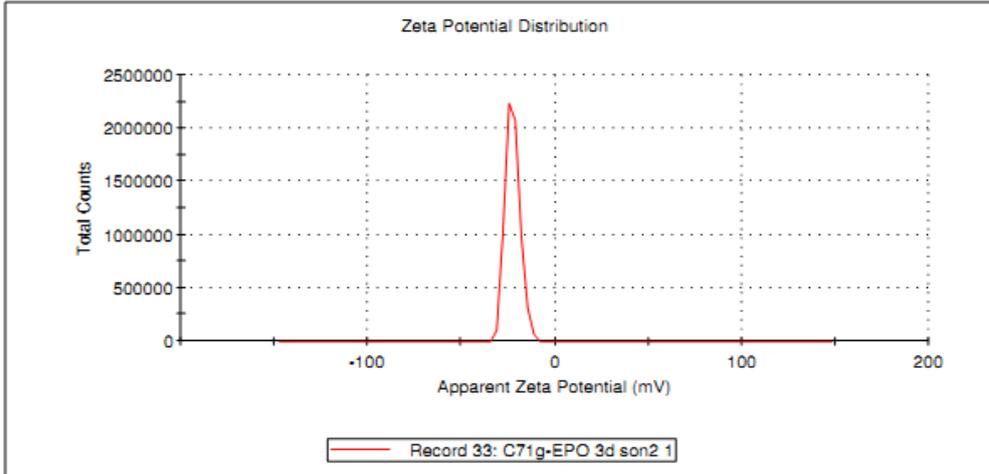


Рис. 68. Распределение заряда частиц ИПЭК С71g-ЕРО (3 суток). По оси абсцисс – поверхностный заряд (мВ), по оси ординат – количество частиц.

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -21.7</b>	<b>Peak 1: -19.8</b>	89.3	6.52
<b>Zeta Deviation (mV): 8.86</b>	<b>Peak 2: -40.7</b>	10.7	3.40
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0116</b>	<b>Peak 3: 0.00</b>	0.0	0.00
<b>Result quality Good</b>			

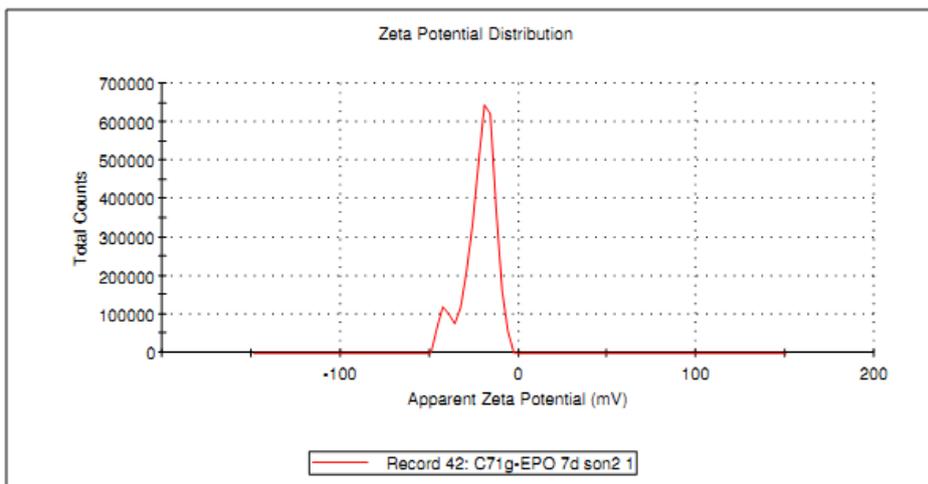


Рис. 69. Распределение заряда частиц ИПЭК С71g-ЕРО (7 суток). По оси абсцисс – поверхностный заряд (мВ), по оси ординат – количество частиц.

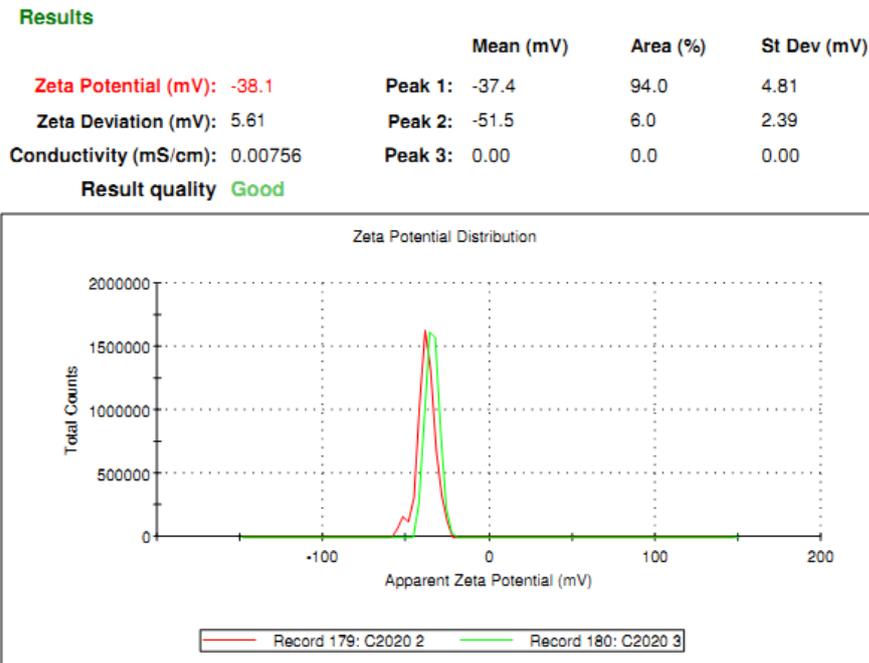


Рис. 70. Распределение заряда частиц С2020. По оси абсцисс – поверхностный заряд (мВ), по оси ординат – количество частиц.

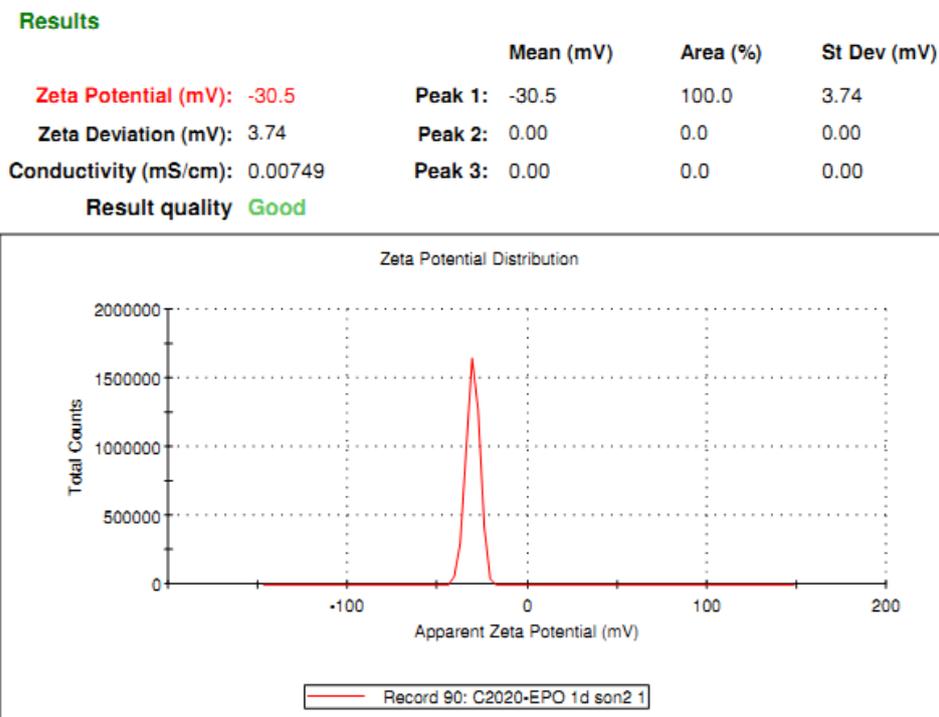


Рис. 71. Распределение заряда частиц ИПЭК С2020-ЕРО (1 сутки). По оси абсцисс – поверхностный заряд (мВ), по оси ординат – количество частиц.

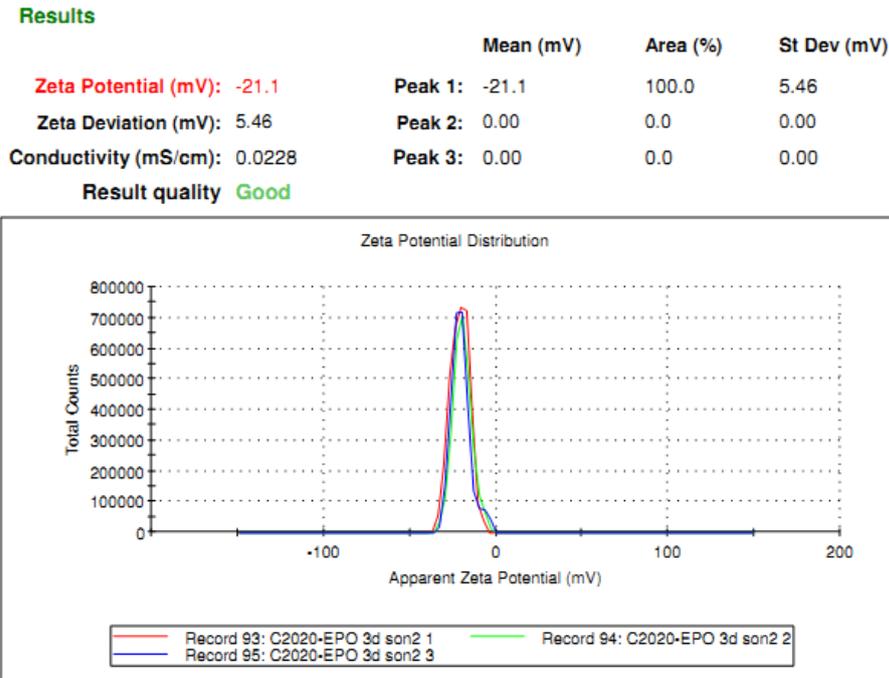


Рис. 72. Распределение заряда частиц ИПЭК С2020-ЕРО (3 суток). По оси абсцисс – поверхностный заряд (мВ), по оси ординат – количество частиц.

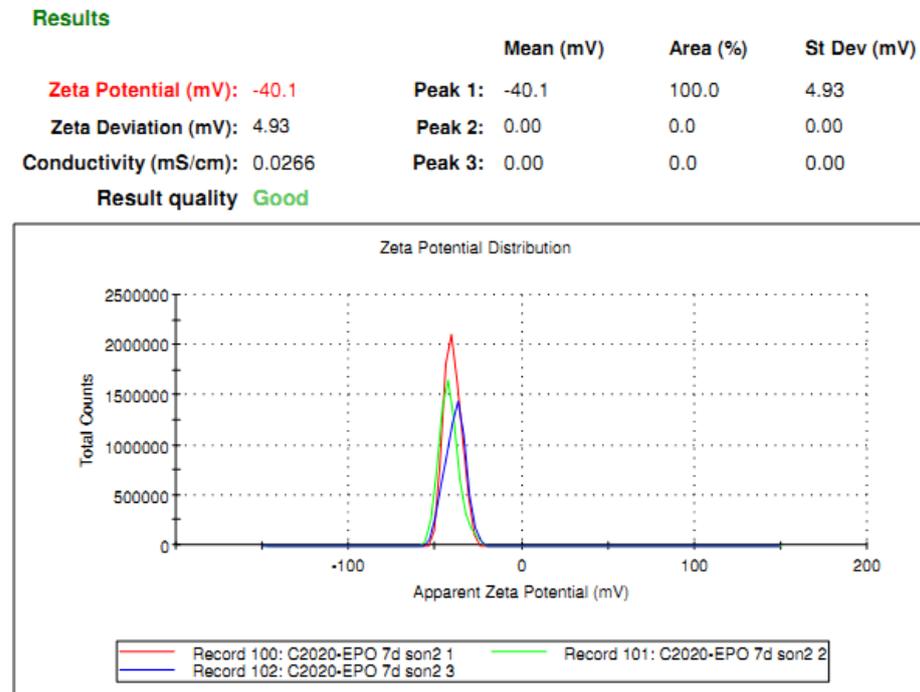


Рис. 73. Распределение заряда частиц ИПЭК С2020-ЕРО (7 суток). По оси абсцисс – поверхностный заряд (мВ), по оси ординат – количество частиц.

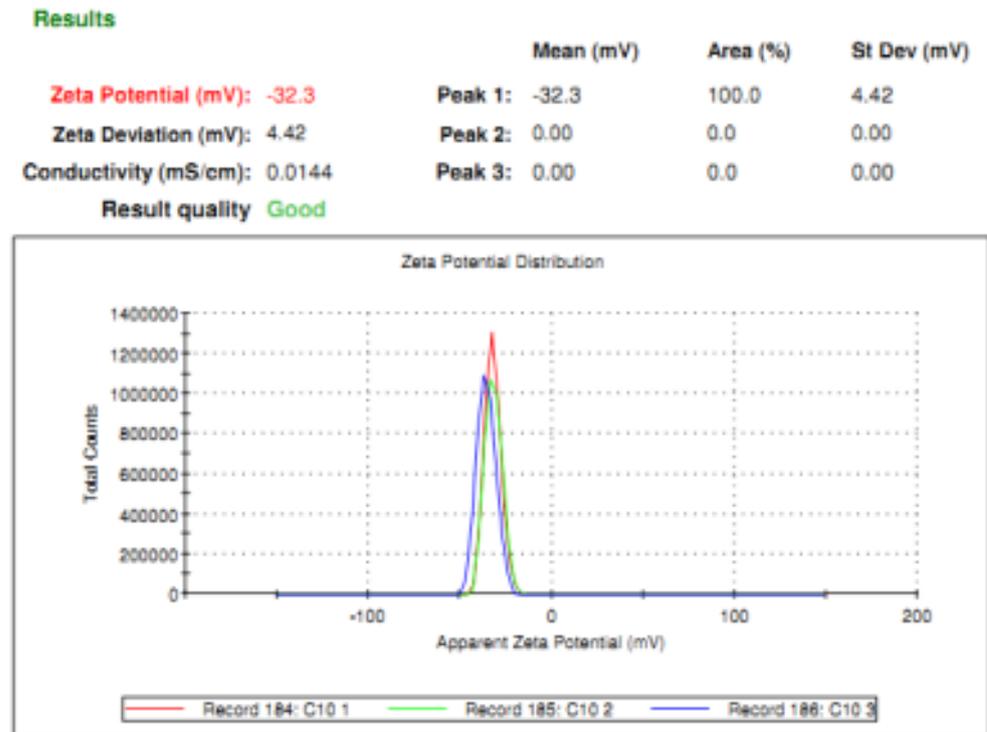


Рис. 74. Распределение заряда частиц С10. По оси абсцисс – поверхностный заряд (мВ), по оси ординат – количество частиц.

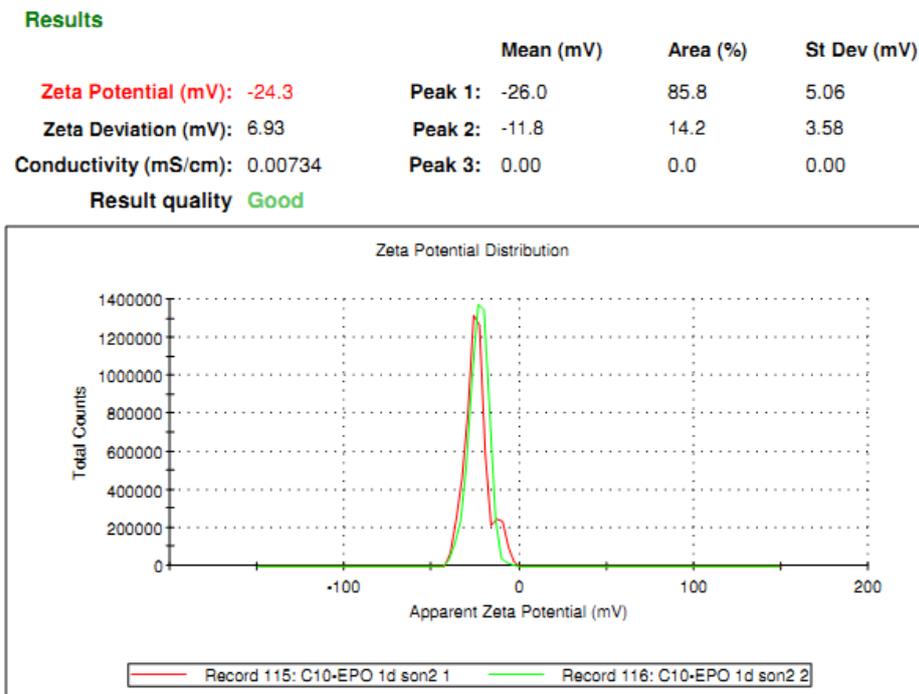


Рис. 75. Распределение заряда частиц ИПЭК С10-ЕРО (1 сутки). По оси абсцисс – поверхностный заряд (мВ), по оси ординат – количество частиц.

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -30.3</b>	<b>Peak 1: -30.3</b>	100.0	2.99
<b>Zeta Deviation (mV): 2.99</b>	<b>Peak 2: 0.00</b>	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0116</b>	<b>Peak 3: 0.00</b>	0.0	0.00
<b>Result quality Good</b>			

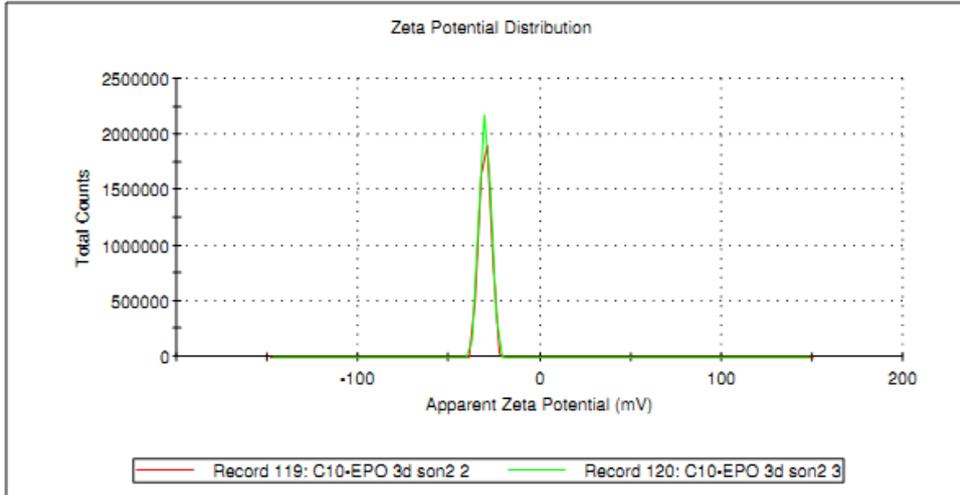


Рис. 76. Распределение заряда частиц ИПЭК С10-ЕРО (3 суток). По оси абсцисс – поверхностный заряд (мВ), по оси ординат – количество частиц.

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -29.1</b>	<b>Peak 1: -29.1</b>	100.0	5.31
<b>Zeta Deviation (mV): 5.31</b>	<b>Peak 2: 0.00</b>	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0135</b>	<b>Peak 3: 0.00</b>	0.0	0.00
<b>Result quality Good</b>			

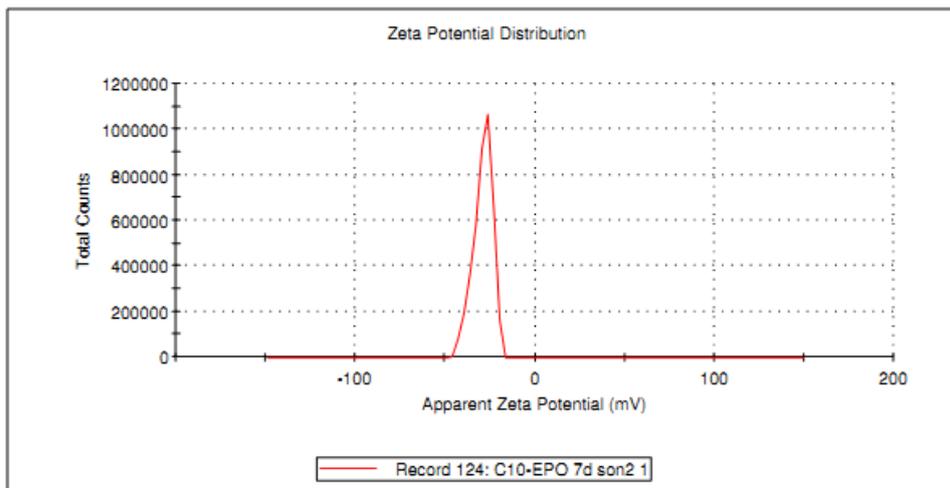


Рис. 77. Распределение заряда частиц ИПЭК С10-ЕРО (7 суток). По оси абсцисс – поверхностный заряд (мВ), по оси ординат – количество частиц.

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -38.6</b>	<b>Peak 1: -38.6</b>	100.0	5.77
<b>Zeta Deviation (mV): 5.77</b>	<b>Peak 2: 0.00</b>	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0208</b>	<b>Peak 3: 0.00</b>	0.0	0.00

**Result quality Good**

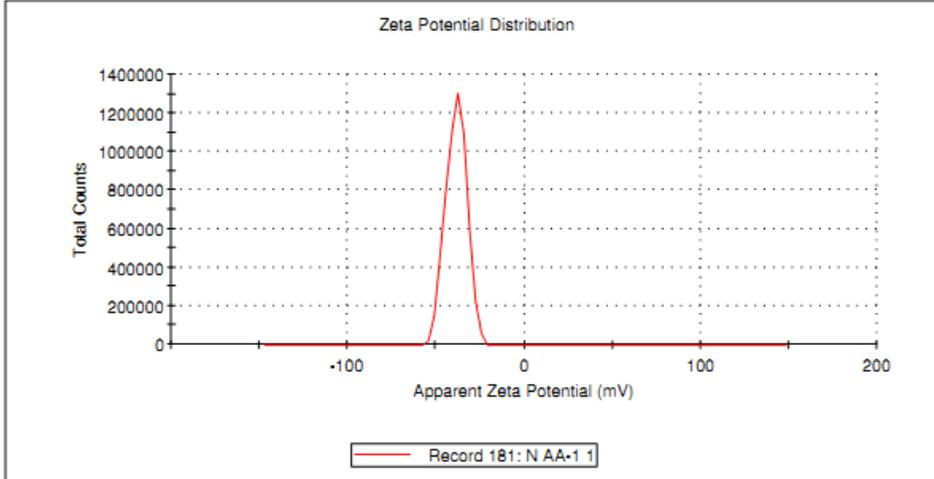


Рис. 78. Распределение заряда частиц NAA-1. По оси абсцисс – поверхностный заряд (мВ), по оси ординат – количество частиц.

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -32.1</b>	<b>Peak 1: -32.1</b>	100.0	6.54
<b>Zeta Deviation (mV): 6.54</b>	<b>Peak 2: 0.00</b>	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0116</b>	<b>Peak 3: 0.00</b>	0.0	0.00

**Result quality Good**

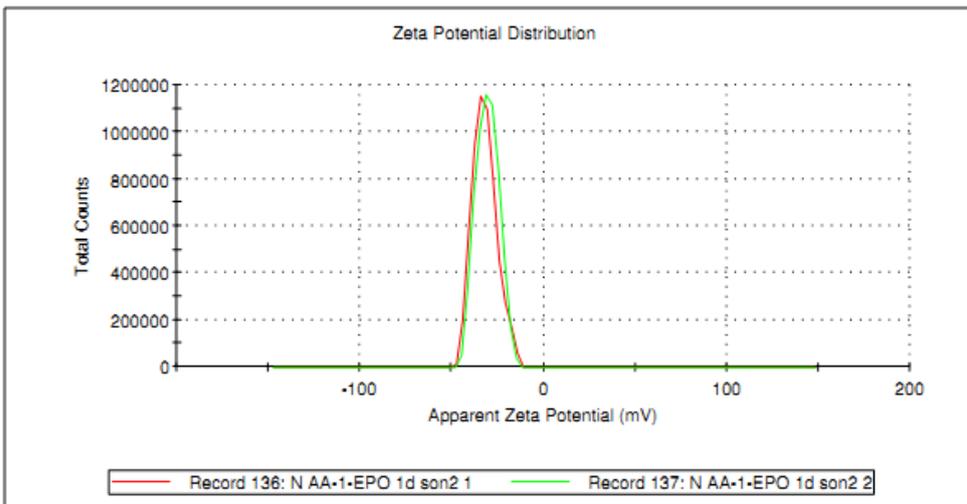


Рис. 79. Распределение заряда частиц NAA-1-EPO (1 сутки). По оси абсцисс – поверхностный заряд (мВ), по оси ординат – количество частиц.

## Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -23.1</b>	<b>Peak 1: -23.1</b>	100.0	6.18
<b>Zeta Deviation (mV): 6.18</b>	<b>Peak 2: 0.00</b>	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0271</b>	<b>Peak 3: 0.00</b>	0.0	0.00
<b>Result quality Good</b>			

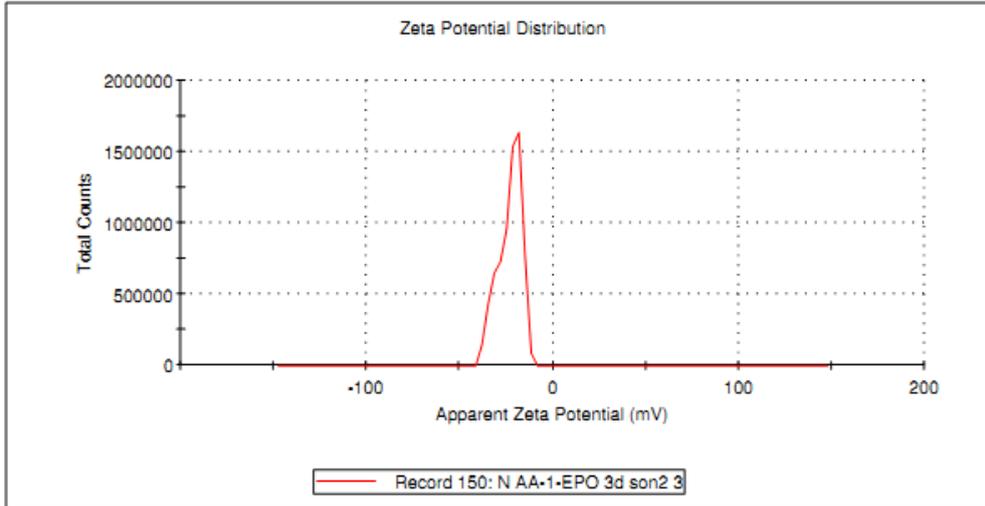


Рис. 80. Распределение заряда частиц NAA-1-EPO (3 суток). По оси абсцисс – поверхностный заряд (мВ), по оси ординат – количество частиц.

## Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -39.2</b>	<b>Peak 1: -39.2</b>	100.0	5.53
<b>Zeta Deviation (mV): 5.53</b>	<b>Peak 2: 0.00</b>	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0146</b>	<b>Peak 3: 0.00</b>	0.0	0.00
<b>Result quality Good</b>			

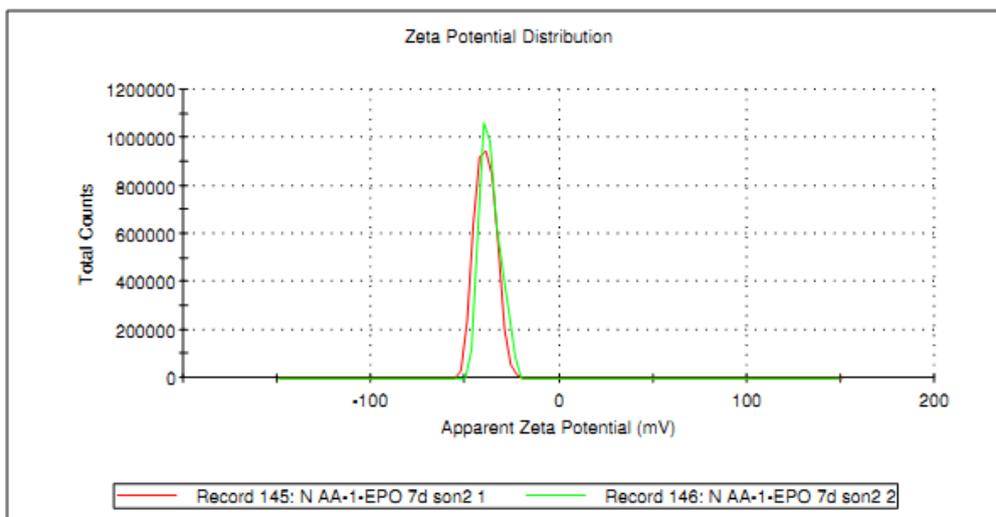


Рис. 81. Распределение заряда частиц NAA-1-EPO (7 суток). По оси абсцисс – поверхностный заряд (мВ), по оси ординат – количество частиц.

## Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): 44.2</b>	<b>Peak 1:</b> 45.3	95.5	7.51
<b>Zeta Deviation (mV): 9.22</b>	<b>Peak 2:</b> 17.7	4.5	3.21
<b>Conductivity (mS/cm): 0.122</b>	<b>Peak 3:</b> 0.00	0.0	0.00
<b>Result quality Good</b>			

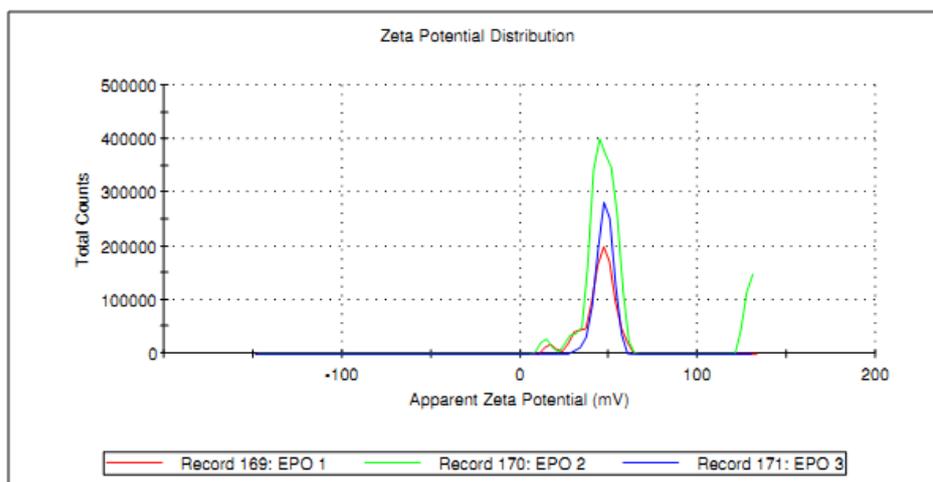


Рис. 82. Распределение заряда частиц ЕРО. По оси абсцисс – поверхностный заряд (мВ), по оси ординат – количество частиц.

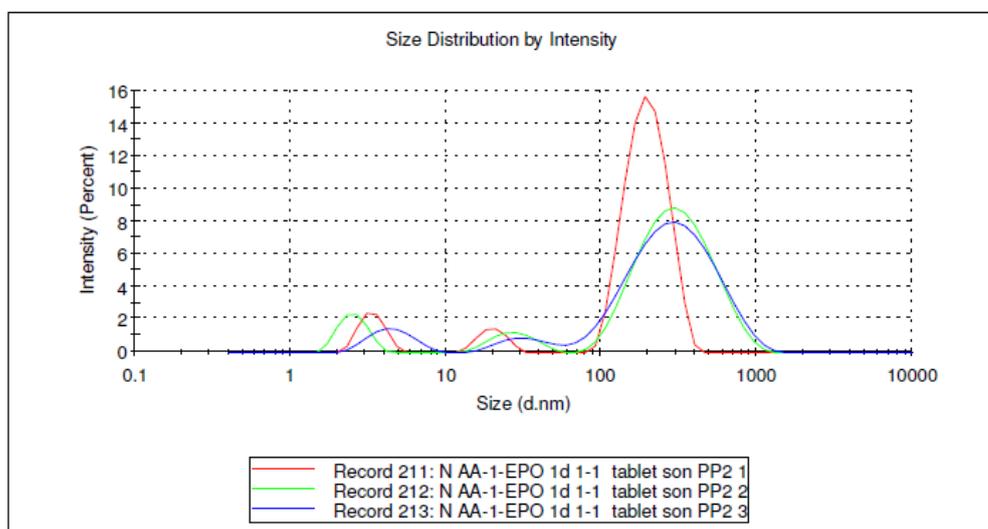


Рис. 83. Распределение размера частиц ИПЭК N AA-1-EPO 1:1. По оси абсцисс – размер (нм), по оси ординат – интенсивность (%).

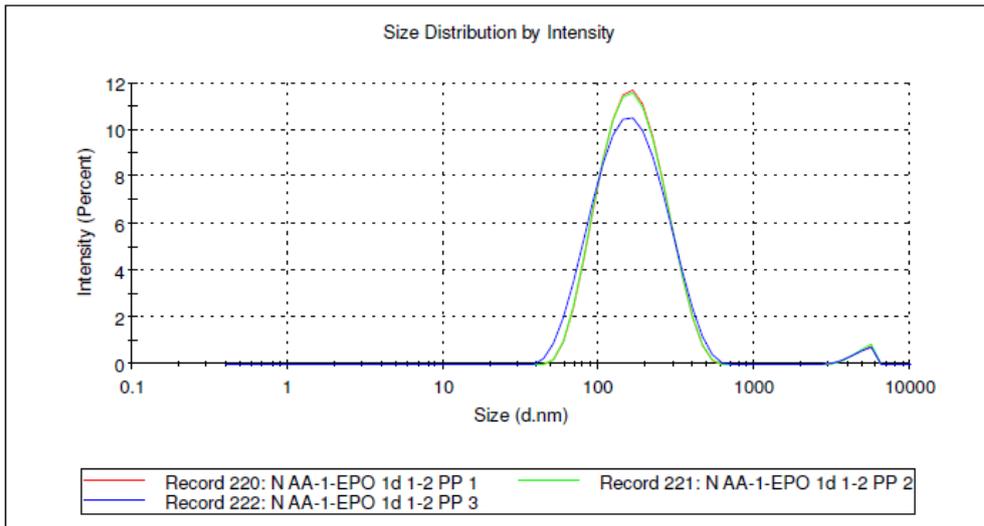


Рис. 84. Распределение размера частиц ИПЭК NAA-1-EPO 1:2. По оси абсцисс – размер (нм), по оси ординат – интенсивность (%).

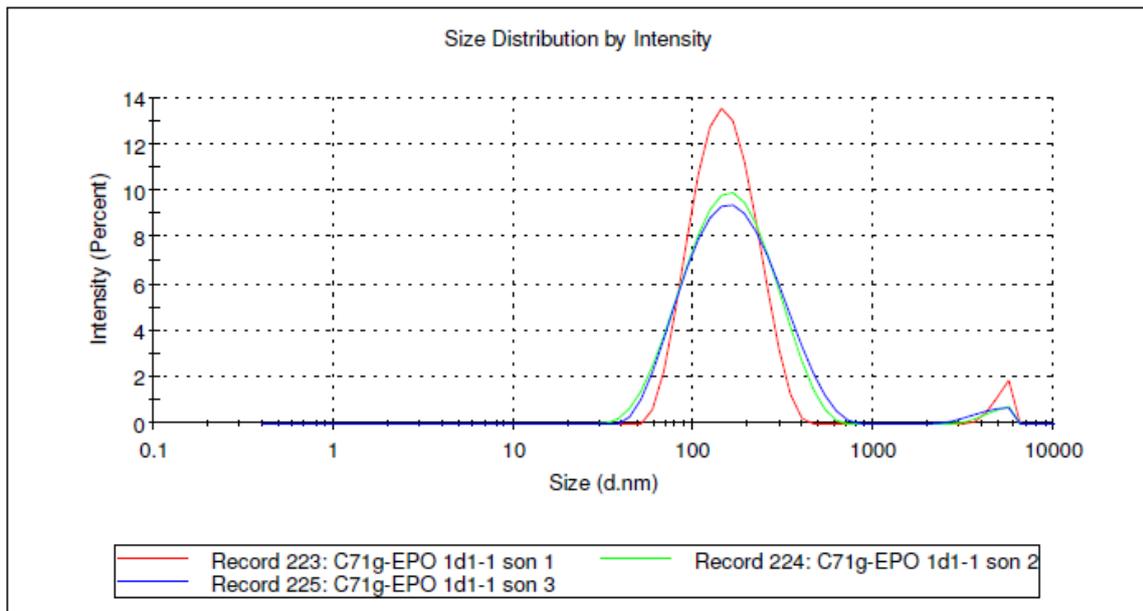


Рис. 85. Распределение размера частиц ИПЭК C71g-EPO 1:1. По оси абсцисс – размер (нм), по оси ординат – интенсивность (%).

## Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 82.58	<b>Peak 1:</b> 114.0	100.0	68.41
<b>Pdl:</b> 0.247	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.941	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Good

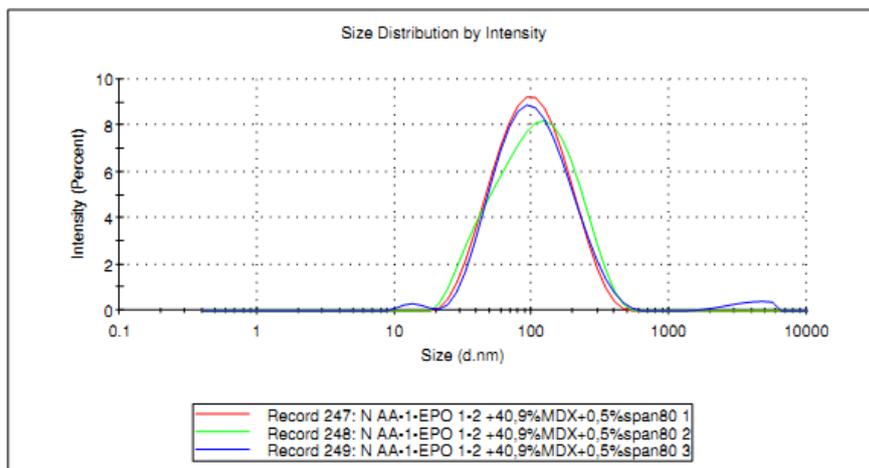


Рис. 86. Распределение размера частиц таблеток состава: NAA-1-EPO 1-2 (20%), мальтодекстрина 40,9%, спана-80 (0,5%). По оси абсцисс – размер (нм), по оси ординат – интенсивность (%).

## Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV):</b> -16.4	<b>Peak 1:</b> -15.7	99.7	4.69
<b>Zeta Deviation (mV):</b> 15.8	<b>Peak 2:</b> 82.2	0.3	0.00
<b>Conductivity (mS/cm):</b> 0.00883	<b>Peak 3:</b> 0.00	0.0	0.00

**Result quality** Good

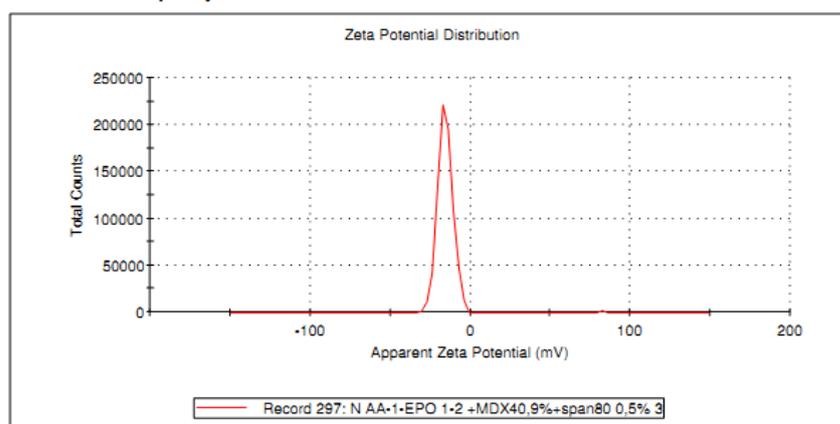


Рис. 87. Распределение заряда частиц таблеток состава: NAA-1-EPO 1-2 (20%), мальтодекстрина 40,9%, спана-80 (0,5%). По оси абсцисс – поверхностный заряд (мВ), по оси ординат – количество частиц.

## Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 93.13	<b>Peak 1:</b> 106.8	96.9	43.87
<b>Pdi:</b> 0.229	<b>Peak 2:</b> 20.11	1.7	3.015
<b>Intercept:</b> 0.933	<b>Peak 3:</b> 5233	1.3	454.4

Result quality **Good**

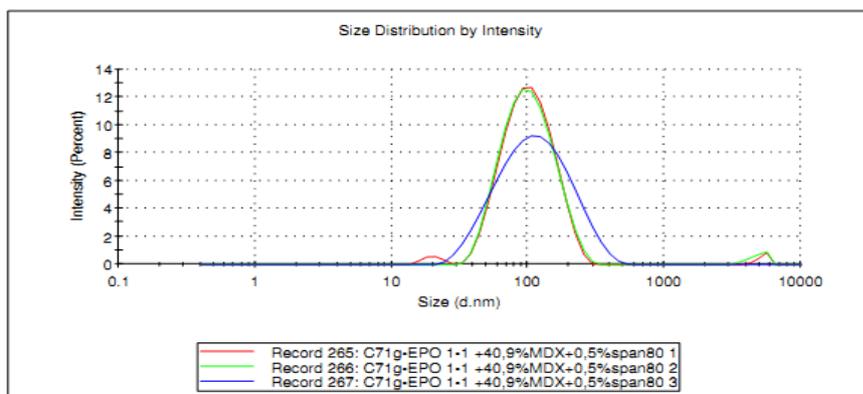


Рис. 88. Распределение размера частиц таблеток состава: C71g-EPO 1-1 (20%), мальтодекстрина 40,9%, спана-80 (0,5%). По оси абсцисс – размер (нм), по оси ординат – интенсивность (%).

## Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV):</b> -23.0	<b>Peak 1:</b> -23.0	100.0	4.06
<b>Zeta Deviation (mV):</b> 4.06	<b>Peak 2:</b> 0.00	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm):</b> 0.00366	<b>Peak 3:</b> 0.00	0.0	0.00

Result quality **Good**

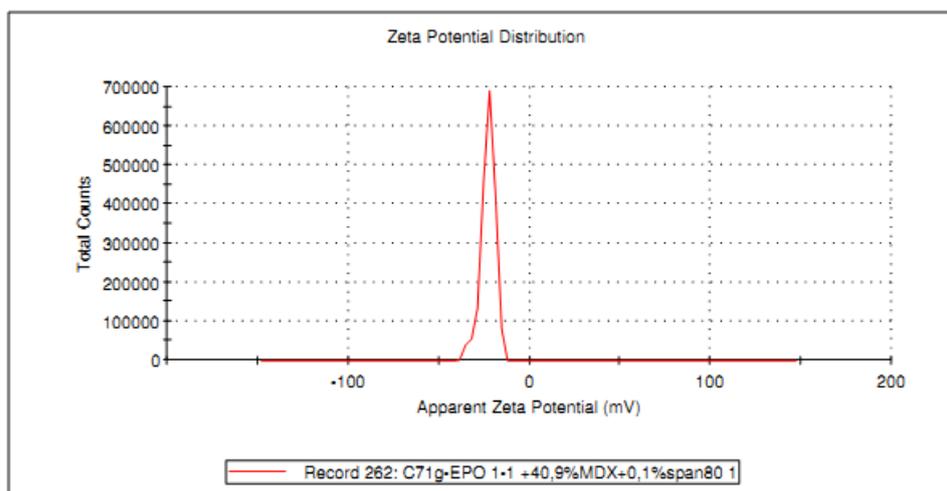


Рис. 89. Распределение заряда частиц таблеток состава: C71g-EPO 1-1 (20%), мальтодекстрина 40,9%, спана-80 (0,5%). По оси абсцисс – поверхностный заряд (мВ), по оси ординат – количество частиц.

Приложение 2

Таблицы 1 - 7

**Результаты элементного анализа образцов ИПЭК**

№	Состав реакционной смеси Z=(Carbopol/ЕРО, Carbopol/ХТЗ)	Время ИПЭР	Состав ИПЭК, Z=(Carbopol/ЕРО, Carbopol/ХТЗ)
1	C2020/ЕРО 1:1	1 сутки	3,0/1
2	C2020/ЕРО 1:1	3 суток	2,8/1
3	C2020/ЕРО 1:1	7 суток	2,4/1
4	C71G/ЕРО 1:1	1 сутки	2,6/1
5	C71G/ЕРО 1:1	3 суток	2,4/1
6	C71G/ЕРО 1:1	7 суток	2,1/1
7	C10/ЕРО 1:1	1 сутки	3,1/1
8	C10/ЕРО 1:1	3 суток	2,5/1
9	C10/ЕРО 1:1	7 суток	2,2/1
10	N AA-1/ЕРО 1:1	1 сутки	2,3/1
11	N AA-1/ЕРО 1:1	3 суток	2,1/1
12	N AA-1/ЕРО 1:1	7 суток	2,3/1
13	C71g/ХТЗ 1:1	7 суток	2,19:1

**Результаты элементного анализа и ДСК образцов ИПЭК, полученных при  
разном времени синтеза**

№ п/п	Состав реакционной смеси Z=(Carbopol/ЕРО, Carbopol/ХТЗ)	Время ИПЭР	Состав ИПЭК, Z=(Carbopol/ЕРО, Carbopol/ХТЗ)	Температура стеклования
1.	C2020/ЕРО 1:1	1 сутки	3,0/1	134,523
2.	C2020/ЕРО 1:1	3 суток	2,8/1	134,175
3.	C2020/ЕРО 1:1	7 суток	2,4/1	133,561
4.	C71G/ЕРО 1:1	1 сутки	2,6/1	138,415
5.	C71G/ЕРО 1:1	3 суток	2,4/1	133,078
6.	C71G/ЕРО 1:1	7 суток	2,1/1	132,860
7.	C10/ЕРО 1:1	1 сутки	3,1/1	123,698
8.	C10/ЕРО 1:1	3 суток	2,5/1	125,809
9.	C10/ЕРО 1:1	7 суток	2,2/1	134,858
10.	N AA-1/ЕРО 1:1	1 сутки	2,3/1	127,783
11.	N AA-1/ЕРО 1:1	3 суток	2,1/1	137,853
12.	N AA-1/ЕРО 1:1	7 суток	2,3/1	138,464

**Быстродиспергируемые таблетки в сравнении с различными ПАВ (спан-80, твин-80) и двумя типами ИПЭК: НАА-1-ЕРО 1-2, С71g-ЕРО 1-1**

	ИПЭК	ПАВ	Среднее время распадаемости	Липкость
Состав 1	НАА-1-ЕРО 1-2	Спан- 80 (0,01%)	32''	-
Состав 2	НАА-1-ЕРО 1-2	Спан- 80 (0,1%)	12''	-
Состав 3	НАА-1-ЕРО 1-2	Спан- 80 (0,5%)	11''	-
Состав 4	НАА-1-ЕРО 1-2	Твин- 80 (0,01%)	51''	+
Состав 5	НАА-1-ЕРО 1-2	Твин- 80 (0,1%)	14''	+
Состав 6	НАА-1-ЕРО 1-2	Твин- 80 (0,5%)	11''	+
Состав 7	С71g-ЕРО 1-1	Спан- 80 (0,01%)	31''	-
Состав 8	С71g-ЕРО 1-1	Спан- 80 (0,1%)	12''	-
Состав 9	С71g-ЕРО 1-1	Спан- 80 (0,5%)	15''	-
Состав	С71g-ЕРО 1-1	Твин- 80 (0,01%)	11''	+

10				
Состав 11	C71g-ЕРО 1-1	Твин- 80 (0,1%)	6''	+
Состав 12	C71g-ЕРО 1-1	Твин- 80 (0,5%)	5''	+

Примечание: '' – секунды.

Таблица 4

### Размер и заряд частиц образцов, полученных с использованием спана-80

Состав	Средний размер, нм	Заряд частиц
1	111,4 пик 1 170,6 нм (100%)	-28,5 (-30,6=96,6%; +83,3=3,4%)
2	95,16 пик 1 129,6 нм (90%) пик 2 3136 нм (7,8%) пик 3 17,03 нм (2,2%)	-24,8 (-31,7=83%; 72,4=13,8%; 26,5=3,3%)
3	82,58 пик 1 114 нм (100%)	-28,9
7	102,3 пик 1 113,1 нм (98,3%) пик 2 5160 нм (1,7%)	-14,0 (-33,8=55%; +12,1=25,9%; 68,5=18,9%)

8	86,04 пик 1 103,3 нм (98,2%) пик 2 22,17 нм (1,8%)	-23
9	93,13 пик 1 106,8 нм (96,9%) пик 2 5233 нм (1,3%) пик 3 20,11 нм (1,7%)	-17,5 (-17,6=99,8%; 89,1=0,2%)

Таблица 5

**Характер общего действия при введении образцов ИПЭК и индивидуальных полимеров мышами крысам**

№ п/п	Наименование Образца	Картина общего действия при введении дозы 1000 мг/кг	Картина общего действия при введении дозы 2000 мг/кг	Картина общего действия при введении дозы 3000 мг/кг
1	Carbopol® 71g/ Eudradit® EPO (C71g/ EPO)	Все животные живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы	Все животные живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы	Все животные живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы
2	Carbopol® 10 Ultrez/ Eudradit® EPO (C10/ EPO)	Все животные живы. Характер картины общего действия не	Все животные живы. Характер картины общего действия не	Все животные живы. Характер картины общего

		отличается от такового у контрольной группы	отличается от такового у контрольной группы	действия не отличается от такового у контрольной группы
3.	Carbopol® 2020/ Eudradit® EPO (C2020/ EPO)	Все животные живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы	Все животные живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы	Все животные живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы
4.	Noveon® AA-1/ Eudradit® EPO (N AA-1/ EPO)	Все животные живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы	Все животные живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы	Все животные живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы
5.	Carbopol® 71g/ Хитозан (С71g/ ХТЗ)	Все животные живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы	Все животные живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы	Все животные живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы
6.	Carbopol® 71g	Все животные живы. Характер картины общего действия не	Все животные живы. Характер картины общего действия не	Все животные живы. Характер картины общего

		отличается от такового у контрольной группы	отличается от такового у контрольной группы	действия не отличается от такового у контрольной группы
7.	Carbopol® 10 Ultrez	Все животные живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы	Все животные живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы	Все животные живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы
8.	Carbopol® 2020	Все животные живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы	Все животные живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы	Все животные живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы
9.	Noveon® AA-1	Все животные живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы	Все животные живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы	Все животные живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы
10.	Eudradit® EPO	Все животные живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у	Все животные живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у	Все животные живы. Характер картины общего действия не отличается от

		контрольной группы	контрольной группы	такового у контрольной группы
11.	Хитозан	Все животные живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы	Все животные живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы	Все животные живы. Характер картины общего действия не отличается от такового у контрольной группы

Таблица 6

**Исследовательская активность белых мышей в «открытом» поле  
после введения лабораторных образцов в течение 14 дней**

№ п/п	Состав комплексов	Доза мг/кг	Исследовательская активность (число заглядываний в отверстия за 3 мин) M <sub>±m</sub>	P
1	Carbopol® 71g/ Eudradit® EPO (C71g/ EPO)	2000 мг/кг	31 ±9	>0,05
2	Carbopol® 10 Ultrez/ Eudradit® EPO (C10/ EPO)	2000 мг/кг	52 ±19	>0,05
3	Carbopol® 2020/ Eudradit® EPO (C2020/ EPO)	2000 мг/кг	39 ±10	>0,05

4	Noveon® AA-1/ Eudradit® EPO (N AA- 1/ EPO)	2000 мг/кг	56 ± 14	>0,05
5	Carbopol® 71g/ Хитозан (С71g/ ХТЗ)	2000 мг/кг	37 ± 18	>0,05
6	Carbopol® 71g	2000 мг/кг	31 ± 9	>0,05
7	Carbopol® 10 Ultrez	2000 мг/кг	39 ± 10	>0,05
8	Carbopol® 2020	2000 мг/кг	39 ± 10	>0,05
9	Noveon® AA-1	2000 мг/кг	56 ± 14	>0,05
10	Eudradit® EPO	2000 мг/кг	39 ± 10	>0,05
11	Хитозан	2000 мг/кг	37 ± 18	>0,05
12	Контроль		48 ± 11	

Таблица 7

**Двигательная активность белых мышей в «открытом» поле после введения лабораторных образцов в течение 14 дней**

№ п/п	Состав комплексов	Дозы мг/кг	Двигательная активность (число пересеченных линий за 3 мин) M±m	P
1	Carbopol® 71g/ Eudradit® EPO (С71g/	2000 мг/кг	51 ± 11	>0,05

	EPO)			
2	Carbopol® 10 Ultrez/ Eudradit® EPO (C10/ EPO)	2000 мг/кг	59 $\pm$ 23	>0,05
3	Carbopol® 2020/ Eudradit® EPO (C2020/ EPO)	2000 мг/кг	38 $\pm$ 16	>0,05
4	Noveon® AA-1/ Eudradit® EPO (N AA- 1/ EPO)	2000 мг/кг	46 $\pm$ 17	>0,05
5	Carbopol® 71g/ Хитозан (C71g/ ХТЗ)	2000 мг/кг	48 $\pm$ 16	>0,05
6	Carbopol® 71g	2000 мг/кг	51 $\pm$ 11	>0,05
7	Carbopol® 10 Ultrez	2000 мг/кг	38 $\pm$ 16	>0,05
8	Carbopol® 2020	2000 мг/кг	59 $\pm$ 23	>0,05
9	Noveon® AA-1	2000 мг/кг	46 $\pm$ 17	>0,05

10	Еudradit® ЕРО	2000 мг/кг	38 $\pm$ 16	>0,05
11	Хитозан	2000 мг/кг	46 $\pm$ 17	>0,05
13	Контроль		58 $\pm$ 18	

### Приложение 3

**Локальный Этический Комитет  
государственного бюджетного образовательного учреждения высшего  
профессионального образования «Казанский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения и социального развития  
Российской Федерации**

420012, Казань, ул. Бултерова, 49

тел./факс (843)236-45-30

**Выписка из протокола заседания № 5**

от 28 мая 2012 г.

Заседание состоялось по адресу: Казань, ул. Бултерова, 49,

Казанский государственный медицинский университет в 15.00 часов.

На заседании присутствовали: Гурылева М.Э. – председатель, Нежметдинова Ф.Т., Садыкова Д.И., Щербакова А.Г., Заббарова А.Т., Вахитов Х.М., Рашитов Л.Ф., Хамитова Г.М., Стажеры – Нурмеев И.Н., Ключарев И.В.  
Приглашенные – Смирнова О.М., Минигулов И.Х.  
Секретарь – Шарафутдинова Л.А.

Слушали:

Диссертационная работа «Создание поликомплексных матричных систем доставки с импальзованием карбонов и противоположно заряженных полиэлектролитов и их фармакологическая оценка» исследователя кафедры фармакологии фармацевтического факультета с курсами фармакогнозии и ботаники (фармакология и клиническая фармакология, 14.00.25) Гариновой Вены Рашимовны, под руководством профессора, д.м.н. Семиной И.И. и доцента, к.фарм.н. Мустафина Р.И.

Представленные документы:

1. Протокол исследования.
2. Описание методов исследования и краткая аннотация на используемые лекарственные препараты
3. Профессиональные автобиографии исследователя (Гариновой В.Р.) и его научных руководителей Семиной И.И. и Мустафина Р.И.
4. Решение ЦЭК о планировании работы.

Решение:

Одобрить проведение запланированной диссертационной работы.

Председатель



Гурылева М.Э.

Секретарь

Шарафутдинова Л.А.



ANKARA UNIVERSITY FACULTY OF PHARMACY



10<sup>th</sup>  
International  
SYMPOSIUM ON  
PHARMACEUTICAL  
SCIENCES

JUNE 26-29, 2012 • ANKARA, TURKEY

# Certificate of Attendance

**Venera GARİPOVA**

Ankara University, Faculty of Pharmacy,  
Ankara - Turkey

*Maksut*

Prof. Dr. Maksut COŞKUN  
Chairperson

## CERTIFICATE OF ATTENDANCE

This is to certify that

**Venera Garipova**

(University of Kazan)

attended the

**3<sup>rd</sup> Galenus Workshop**

**“Predictive Dissolution Testing- News and Views”**

Institute of Pharmacy, Center of Drug Absorption and Transport

Ernst Moritz Arndt University Greifswald, Germany

July 02 – 04, 2014

The Organizing Committee

Chair of the Galenus Foundation



Prof. Dr. S. Klein



Prof. Dr. W. Weitschies

Institute of Pharmacy  
University of Greifswald  
Germany



Dr. C. D. Sonntag

Galenus Foundation  
Vienna  
Austria

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор

АО «Татхимфармпрепараты»

Ханнанов Т.Ш.



«20» сентября 2016 г.

420091, Казань

ул. Беломорская, д.260

## АКТ ВНЕДРЕНИЯ № 10

Наработки экспериментальной партии

«Поликомплексного матричного носителя»

для доклинического изучения

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: ведущего инженера – технолога исследовательского отдела Авдониной Нины Николаевны, заместителя начальника исследовательского отдела Насибуллина Шамиля Флюоровича, заместителя генерального директора по качеству Севодина Виталия Александровича, составили настоящий акт о том, что в исследовательском отделе АО «Татхимфармпрепараты» наработано 5 кг экспериментальной партии образца поликомплексного матричного носителя (Carbopol® 71g/Eudragit® EPO) на основании «Лабораторного регламента на производство поликомплексного матричного носителя». Авторы разработки: зав. кафедрой фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ Минздрава РФ», к.фарм.н., доцент Мустафин Руслан Ибрагимович и ассистент кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ Минздрава РФ» Гарипова Венера Расимовна.

Подписи членов комиссии: Насибуллин Ш.Ф. /

Авдониная Н.Н. /

Севодин В.А. /

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор

АО «Татхимфармпрепараты»

Ханнанов Т.Ш.



«30» сентября 2016 г.

420091, Казань

ул. Беломорская, д.260

## АКТ ВНЕДРЕНИЯ № 11

Наработки экспериментальной партии

«Таблеток диклофенака натрия с поликомплексным матричным носителем»  
для доклинического изучения

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: ведущего инженера – технолога исследовательского отдела Авдониной Нины Николаевны, заместителя начальника исследовательского отдела Насибуллина Шамиля Флюоровича, заместителя генерального директора по качеству Севодина Виталия Александровича, составили настоящий акт о том, что в исследовательском отделе АО «Татхимфармпрепараты» наработано 5 кг экспериментальной партии таблеток диклофенака натрия с поликомплексным матричным носителем (Carbopol<sup>®</sup> 71g/Eudragit<sup>®</sup> EPO) на основании «Лабораторного регламента на производство таблеток диклофенака натрия с поликомплексным матричным носителем». Авторы разработки: зав. кафедрой фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ Минздрава РФ», к.фарм.н., доцент Мустафин Руслан Ибрагимович и ассистент кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ Минздрава РФ» Гарипова Венера Расимовна.

Подписи членов комиссии: Насибуллин Ш.Ф. /

Авдониная Н.Н. /

Севодин В.А. /

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2445118

**СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ НОСИТЕЛЯ БИОЛОГИЧЕСКИ  
АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ  
ИНТЕРПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНОГО КОМПЛЕКСА**

Патентообладатель(и): *Мустафин Руслан Ибрагимович (RU), Кабанова  
Татьяна Владимировна (RU), Буховец Александра Викторовна (RU),  
Гарипова Венера Расимовна (RU), Насыбуллин Шамиль Флюрович (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2009147869

Приоритет изобретения **22 декабря 2009 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре  
изобретений Российской Федерации **20 марта 2012 г.**

Срок действия патента истекает **22 декабря 2029 г.**

Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

*Б.П. Симонов*



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2467766

**ПЕРОРАЛЬНАЯ СИСТЕМА ДОСТАВКИ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ОБЛАСТЬ КИШЕЧНИКА**

Патентообладатель(и): *Общество с ограниченной ответственностью "НитерЛЕК" (RU), Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (ГОУ ВПО Казанский ГМУ Минздрава России) (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2011118851

Приоритет изобретения **10 мая 2011 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **27 ноября 2012 г.**

Срок действия патента истекает **10 мая 2031 г.**

Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

*Б.П. Симонов*



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 467 766** (13) **C1**

(51) МПК  
A61K 47/30 (2006.01)  
A61K 31/196 (2006.01)  
A61K 31/405 (2006.01)

**(12) ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21)(22) Заявка: 2011118851/15, 10.05.2011

(24) Дата начала отчета срока действия патента:  
10.05.2011

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 10.05.2011

(45) Опубликовано: 27.11.2012 Бюл. № 33

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: МУСТАФИН Р.И. Изучение  
диффузионно-транспортных свойств  
поликомплексных матричных систем,  
образованных Eudragit® EPO и Carbomer 940  
// Химико-фармацевтический журнал, 2010,  
т. 44, №3, с.38-42. PRANSHU TANGRII.  
«Recent advances in oral drug delivery systems»  
[онлайн]. US 20080118570 A1, 22.05.2008.  
МУСТАФИН Р.И. Получение и (см. прод.)

Адрес для переписки:

420107, г.Казань, ул. Петербургская, 50,  
офис 210, Филиал ООО "Юридическая фирма  
Городисский и Партнеры" в г. Казань

(72) Автор(ы):

Мустафин Руслан Ибрагимович (RU),  
Семина Ирина Ивановна (RU),  
Буховец Александра Викторовна (RU),  
Гарипова Венера Расимовна (RU),  
Ситенков Александр Юрьевич (RU),  
Кабанова Татьяна Владимировна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Общество с ограниченной  
ответственностью "ИнтерЛЕК" (RU),  
Государственное образовательное  
учреждение высшего профессионального  
образования "Казанский государственный  
медицинский университет" Министерства  
здравоохранения и социального развития  
Российской Федерации (ГОУ ВПО  
Казанский ГМУ Минздрава России) (RU)

RU 2 467 766 C1

**(54) ПЕРОРАЛЬНАЯ СИСТЕМА ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ОБЛАСТЬ КИШЕЧНИКА****(57) Формула изобретения**

1. Пероральная система доставки лекарственных веществ в область кишечника, содержащая терапевтически активный компонент и фармацевтически приемлемый носитель, отличающаяся тем, что в качестве фармацевтически приемлемого носителя одержит полимерный носитель на основе интерполиэлектrolитного комплекса, олученного при взаимодействии редкоштитой полиакриловой кислоты (полианиона) сополимером диметиламиноэтилметакрилата и нейтральных эфиров метакриловой кислоты (поликатиона).

2. Система по п.1, отличающаяся тем, что поликатион представляет собой Eudragit® EPO.

3. Система по п.1, отличающаяся тем, что полианион выбран из группы, включающей Carbopol® 940, Carbopol® 971, Carbopol® 974 и Pemulen® TR-2 NF.

4. Система по п.1, отличающаяся тем, что терапевтически активный компонент может быть выбран из группы, содержащей диклофенак натрия, окспренолол.