

УДК 615.03

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ПОЛИКОМПЛЕКСНЫХ МАТРИЦ В СТАНДАРТНЫХ И БИОРЕЛЕВАНТНЫХ СРЕДАХ МЕТОДАМИ USP III И USP IV

А.В. Ситенкова (Буховец)¹, Н. Фотаки², Р.И. Мустафин^{1*}

Резюме. В статье приводятся результаты исследования высвобождения лекарственного вещества – индометацина из пероральных систем доставки на основе интерполимерных комплексов с участием химически комплементарных сополимеров Eudragit®. Оценку высвобождения проводили двумя методами: «проточная ячейка» (метод USP IV) и «качающийся цилиндр» (метод USP III) в буферных растворах и биорелевантных средах. Исследования показали, что высвобождение индометацина можно охарактеризовать как «кишечный тип». При оценке методом USP III высвобождается большее количество индометацина за единицу времени, что может быть связано с механическим воздействием на матрицы эродирующего типа при проведении теста «Растворение» по методу USP III.

Ключевые слова: тест «Растворение», биорелевантные среды, индометацин, интерполимерные комплексы, пероральные системы доставки лекарственных веществ, Eudragit®.

A COMPARATIVE STUDY OF DRUG RELEASE FROM POLYCOMPLEX MATRICES IN STANDARD AND BIORELEVANT MEDIA USING USP III AND USP IV APPARATUS

A.V. Sitenkova (Bukhovets)¹, N. Fotaki², R.I. Moustafin^{1*}

Abstract. The results of Indomethacin release from the oral drug delivery systems based on interpolymer complexes with Eudragit® copolymers are presented. The release assessment was performed by two methods – flow-through cell (USP IV Apparatus) and the reciprocating cylinder (USP III Apparatus) in standard buffer solutions and biorelevant media. The release of indomethacin can be described as «intestinal» type. According to the results Indomethacin was released faster using USP III Apparatus due to stress-effect on the erosion type matrices.

Keywords: dissolution test, biorelevant media, Indomethacin, interpolymer complexes, oral drug delivery systems, Eudragit®.

1 – ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49

2 – Университет Бата, Великобритания, Бат, Клэвرتون-Даун, BA2 7AY

1 – Kazan State Medical University, 49, Butlerov str., Kazan, 420012, Russia

2 – University of Bath, Claverton Down, BA2 7AY, Bath, UK

* адресат для переписки:

E-mail: rouslan.moustafine@gmail.com

Тел.: 8 (917) 399 90 48

ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее востребованных областей направленной доставки лекарственных веществ (ЛВ) является толстый отдел кишечника. Использование такого рода систем позволяет достичь успехов как в терапии заболеваний толстого кишечника (язвенный колит, болезнь Крона, колоректальный рак, хронический панкреатит, синдром раздраженного кишечника), так и в терапии системных заболеваний путем повышения биодоступности ЛВ, оптимальной зоной абсорбции которых является данная область желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1–4].

Индометацин (рКа=4,5) как классический представитель нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) является удачной моделью при создании систем доставки ЛВ в область толстого кишечника ввиду того, что применение НПВС является доказанным способом успешного лечения воспалительных заболеваний толстого кишечника и одним из путей профилактики колоректального рака [5].

Целью данной работы явилось исследование высвобождения индометацина из систем с контролируемой доставкой на основе интерполимерных комплексов с участием химически комплементарных сополимеров Eudragit® различными методами теста «Растворение» с использованием как простых буферных сред, так и специальных биорелевантных сред.

Целью данной работы явилось исследование высвобождения индометацина из систем с контролируемой доставкой на основе интерполимерных комплексов с участием химически комплементарных сополимеров Eudragit® различными методами теста «Растворение» с использованием как простых буферных сред, так и специальных биорелевантных сред.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве носителей в системах контролируемой доставки индометацина были выбраны три образца интерполимерных комплексов (IPC) на основе сополимеров Eudragit®EPO и Eudragit®S100 с условными наименованиями IPC-1, IPC-2 и IPC-3 соответственно [6]. В качестве модельного труднорастворимого НПВС (растворимость в воде составляет 0,002–0,007 мг/мл) использовали индометацин (Sigma Aldrich, Милан, Италия). Синтез IPC и получение таблетированных полимерных матриц проводили по методикам, описанным ранее [6]. Тест «Растворение» методом USP III («качающийся цилиндр») проводили на приборе BIO-DIS (Agilent Technologies, США), методом USP IV («проточная ячейка») – на приборе CE 7 Smart (Sotax, Швейцария). Тест «Растворение» проводили в стандартных буферных средах с различным значением pH: 0,1 М хлористоводородная кислота (pH 1,2) и фосфатные буферные растворы со значениями pH 5,8, 6,8 и 7,4, – а также в биорелевантных средах FaSSGF, FaSSIF-V2, FaSSCoF, полученных по известным методикам [7–9]. Скорость опускания цилиндра при проведении теста «Растворение» методом USP III составила 5 качаний в мин (dpm), скорость потока при проведении оценки методом USP IV – 16 мл/мин для буферных систем и 4 и 8 мл/мин для биорелевантных сред. Концентрацию индометацина в отбираемых пробах определяли УФ-спектрофотометрически при длине волны 270 нм с использованием прибора Lambda 25 (Perkin Elmer, США). Отбираемый в количестве 3 мл объем немедленно восполнялся чистым буферным раствором. Математическое моделирование кривых высвобождения проводили с использованием программы Origin® (Scientific Graphing & Analysis software, Version 7.5; OriginLab Corporation, США).



Прибор CE 7 Smart Sotax

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования высвобождения индометацина из трех образцов поликомплексных матриц в буферных средах методами USP III и USP IV представлены на рисунках 1 и 2, в биорелевантных средах – на рисунках 3 и 4 соответственно.

Как видно из полученных результатов, высвобождение индометацина из поликомплексных матриц, полученное в результате сравнительной оценки двумя фармакопейными методами, можно охарактеризовать понятием «кишечный тип». В случае буферных систем высвобождение ЛВ происходит только в средах со значением pH 6,8 и 7,4, моделирующих нижние отделы ЖКТ, а в случае биорелевантных сред – только в средах кишечника FaSSIF-V2 и FaSSCoF. Следует отметить, что таким образом достигается эффект предотвращения выхода ЛВ на этапе, соответствующем верхнему отделу ЖКТ.

В случае всех поликомплексных систем методом USP III удалось получить более высокие значения высвобождения индометацина, что можно объяснить гидродинамическими условиями данного метода, а именно известным механическим стресс-

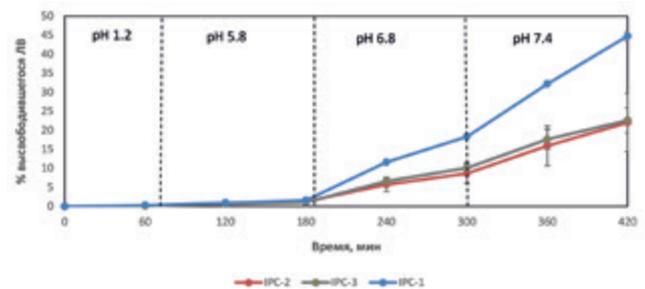


Рисунок 1. Профили высвобождения индометацина из поликомплексных матриц в буферных средах методом USP III («качающийся цилиндр»)

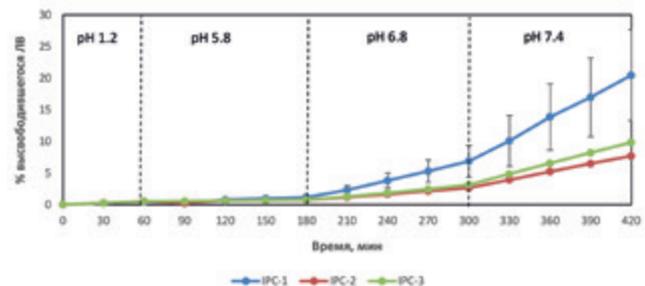


Рисунок 2. Профили высвобождения индометацина из поликомплексных матриц в буферных средах методом USP IV («проточная ячейка»)

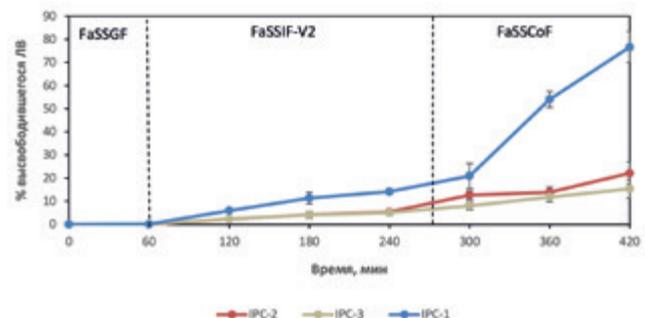


Рисунок 3. Профили высвобождения индометацина из поликомплексных матриц в биорелевантных средах методом USP III («качающийся цилиндр»)

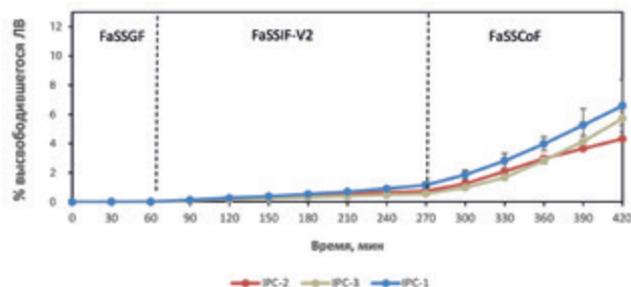


Рисунок 4. Профили высвобождения индометацина из поликомплексных матриц в биорелевантных средах методом USP IV («проточная ячейка»)

воздействием на таблетлируемую матрицу. Исходя из чего было выдвинуто предположение, что поликомплексные матрицы с индометацином относятся к так называемому эродирующему, ненабухающему типу. Для подтверждения данного предположения было проведено математическое моделирование высвобождения индометацина из исследуемых поликомплексов методом «качающийся цилиндр» с использованием уравнения Korsmeyer – Peppas [10]. Результаты представлены в таблицах 1, 2.

Таблица 1.

Математическое моделирование высвобождения индометацина из поликомплексных матриц, проведенного методом USP III в буферных средах

	Характеристики матриц		
	IPC-1	IPC-2	IPC-3
Экспонента высвобождения (<i>n</i>)	2,67±0,20	2,65±0,18	2,45±0,24
Константа высвобождения (<i>k</i>)	4,51354E-6±5,45152E-6	2,43791E-6±2,55662E-6	8,67824E-6±1,21687E-5
Коэффициент корреляции (<i>R</i> ²)	0,9906	0,9927	0,9846
Механизм транспорта	транспорт SuperCase-II	транспорт SuperCase-II	транспорт SuperCase-II

Таблица 2.

Математическое моделирование высвобождения индометацина из поликомплексных матриц, проведенного методом USP III в биорелевантных средах

	Характеристики матриц		
	IPC-1	IPC-2	IPC-3
Экспонента высвобождения (<i>n</i>)	2,98±0,37	2,08±0,25	1,76±0,12
Константа высвобождения (<i>k</i>)	1,13794E-6±2,53815E-6	7,71587E-5±1,1267E-4	3,69859E-4±2,54783E-4
Коэффициент корреляции (<i>R</i> ²)	0,9736	0,9737	0,9910
Механизм транспорта	транспорт SuperCase-II	транспорт SuperCase-II	транспорт SuperCase-II

Как видно из приведенных результатов математического моделирования, высвобождение индометацина происходит в соответствии с транспортным механизмом SuperCase-II, характерным, как известно, для ненабухающих эродирующих систем. В этом случае высвобождение ЛВ происходит за счет поверхностной эрозии матрицы, что подтверждает наше ранее

выдвинутое предположение о механизме транспорта из поликомплексных систем, а также объясняет тот факт, что как в буферных, так и в биорелевантных средах скорость высвобождения ЛВ при проведении теста «Растворение» методом «качающийся цилиндр» выше, чем при проведении теста методом «проточная ячейка».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, матричные системы на основе интерполимерных комплексов Eudragit® EPO/S100 с индометацином относятся к эродирующим матрицам, обеспечивающим высвобождение модельного ЛВ по так называемому кишечному типу, что позволяет рекомендовать данные системы для создания пероральных лекарственных форм с контролируемым высвобождением в толстом кишечнике.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Российскому фонду фундаментальных исследований за финансовую поддержку, оказанную в рамках научного проекта № 16-04-01692.

ЛИТЕРАТУРА

1. A.K. Philip, B. Philip. Colon Targeted Drug Delivery Systems: A Review on Primary and Novel Approaches // Oman Medical Journal. 2010. V. 25. № 2. P. 79–87.
2. C.A. Schoener, N.A. Peppas. Oral delivery of chemotherapeutic agents: background and potential of drug delivery systems for colon delivery // Journal of Drug Delivery and Science Technology. 2012. V. 22. № 6. P. 459–468.
3. F. Talaie, F. Atyabi, M. Azjdarzadeh, R. Dinarvand, A. Saadatizadeh. Overcoming therapeutic obstacles in inflammatory bowel diseases: A comprehensive review on novel drug delivery strategies // European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2013. V. 1–11.
4. Th.F. Vandamme, A. Lenourry, C. Charrueau, J.-C. Chaumeil. The use of polysaccharides to target drugs to the colon // Carbohydrate Polymers. 2002. V. 48. P. 219–231.
5. E.D.J. Courtney, D.M. Melville, R.J. Leicester. Review article: chemoprevention of colorectal cancer // Aliment Pharmacology & Therapeutics. 2004. № 19. P. 1–24.
6. A.V. Bukhovets, R.I. Moustafine, N. Fotaki. Biorelevant Dissolution Testing for the Evaluation of the Release Properties of Interpolymer Complexes Based on Eudragit® EPO and Eudragit® S100 Copolymers // AAPS Journal. 2015. Abstr. W1052.
7. M. Vertzoni, J. Dressman, J. Butler, J. Hempenstall, Ch. Reppas. Simulation of fasting gastric conditions and its importance for the in vivo dissolution of lipophilic compounds // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2005. V. 60. P. 413–417.
8. E. Jantratid, N. Janssen, Ch. Reppas, J. Dressman. Dissolution Media Simulating Conditions in the Proximal Human Gastrointestinal Tract: An Update // Pharmaceutical Research. 2008. V. 25. Art. 1663.
9. M. Vertzoni, A. Diakidou, M. Chatziliias, E. Soderlind, B. Abrahamsson, J. Dressman, Ch. Reppas. Biorelevant Media to Simulate Fluids in the Ascending Colon of Humans and Their Usefulness in Predicting Intracolonic Drug Solubility // Pharmaceutical Research. 2010. V. 27(10). P. 2187–2196.
10. R.W. Korsmeyer, R. Gurny, E. Docler, P. Buri, N.A. Peppas. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers // International Journal of Pharmaceutics. 1983. V. 15. P. 25–35.