

УДК 615.03

## СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ БОРОНИРОВАННОГО EUDRAGIT® ЕРО ДЛЯ МУКОАДГЕЗИВНЫХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Гордеева Д.С. (Казанский государственный медицинский университет)

Научные руководители – канд. фарм. наук, доцент Мустафин Р.И. (Казанский государственный медицинский университет),

канд. хим. наук., профессор Хуторянский В.В. (Университет Рединга)

Эффективность фармакотерапии зависит от биодоступности лекарственного средства. В данной работе была разработана методика получения химически модифицированного Eudragit® ЕРО с участием 4-бромфенилбороновой кислоты для применения в системах доставки лекарств с целью повышения мукоадгезивных свойств полимера. Адгезия лекарственной формы с применением данного полимера в качестве носителя, увеличит время пребывания лекарства на слизистой и повысит биодоступность препарата.

**Введение.** Современная фармацевтическая промышленность стремительно развивается. На рынке лекарственных препаратов (ЛП) присутствует масса лекарственных средств (ЛС) в различных лекарственных формах (ЛФ) от растворов до таблеток. При этом эффективность фармакотерапии во многом зависит от способа доставки ЛС и от вида ЛФ. Поэтому перед учеными на сегодняшний день стоит задача повысить биодоступность лекарств путем различных технологий и применения новых вспомогательных веществ. На фармрынке среди вспомогательных веществ широко применяются полимеры от компании Evonik Röhm GmbH (Германия) торговой марки Eudragit®, которые используются в качестве пленочных покрытий для таблеток. Данные полимеры представляют и особый научный интерес за счет своих физико-химических свойств. Наше внимание привлек поликатион Eudragit® ЕРО, терполимер на основе диметиламиноэтилметакрилата, метилметакрилата и бутилметакрилата. За счет наличия в его структуре диметиламиногрупп он обладает способностью к адгезии. Наша работа направлена на получение химически модифицированного Eudragit® ЕРО с применением 4-бромфенилбороновой кислоты с целью повышения мукоадгезивных свойств полимера и применения продукта в системах доставки ЛВ для увеличения биодоступности ЛС. Например, покрытие модифицированным полимером микро- и наноразмерных частиц, которые могут быть использованы для интраназальной доставки психотропных веществ в мозг, позволит увеличить время пребывания ЛС на слизистой и, как следствие, его количество в органе-мишени, что повысит эффективность лечения.

**Основная часть.** В ходе данного исследования была разработана методика получения модифицированного Eudragit® ЕРО (ЕРО) с участием 4-бромфенилбороновой кислоты (4БФБК). Синтез вещества проводился в течение 24 ч. с последующей диализной очисткой и лиофильным высушиванием в сублимационной сушилке Heto Power Dry LL 3000 (Thermo Electron Corporation, США). Затем было проведено исследование физико-химических свойств боронированного ЕРО с применением ИК-спектрометра Nicolet iS5 (Thermo Scientific, США) с НПВО-приставкой и ЯМР-спектрометра DPX 400 МГц (Bruker, Германия). Мукоадгезивные свойства были исследованы по способности удерживаться на изолированной слизистой оболочке носовой перегородки овец. Данный метод был разработан научной группой Хуторянского В.В. Также нами была разработана технология получения микрокапсул (МК) с применением полисахарида – альгината натрия на приборе В-390 (VUCMI, Швейцария) методом УЗ-электрораспыления. Полученные МК были исследованы с применением прямого микроскопа Primo Star (ZEISS, Германия), а также в УФ-свете с использованием портативного УФ-источника (Jialitte F114, КНР) с применением цифрового USB-микроскопа (OT INL40 1000X, КНР). В качестве наноразмерных частиц мы выбрали липосомы, которые были получены методом «гидратация липидной пленки». Было проведено исследование размера и стабильности липосом незагруженных и загруженных флуоресцеином натрия на приборе Zetasizer Nano-ZS (Malvern Instruments, Великобритания) методом

динамического рассеивания света. Были разработаны методики получения покрытых микро- и наноразмерных частиц и подобрана оптимальная концентрация ЕРО для покрытия МК и липосом.

**Выводы.** В результате проделанной работы был синтезирован химически модифицированный ЕРО с участием 4БФБК. Пики на ИК-спектрах при 2820, 2822, 2870 и 2769  $\text{см}^{-1}$  подтверждают наличие диметиламиногрупп в структуре ЕРО. На  $^1\text{H}$ -ЯМР спектре боронированного ЕРО наблюдаются сигналы при 7,8 и 7,5 ppm, которые отсутствуют на спектре чистого ЕРО. Это свидетельствует о наличии фенилбороновой кислоты в составе синтезированного продукта. Методом УЗ-электрораспыления были получены МК размером  $0,365 \pm 0,018$  мкм, концентрация ЕРО для покрытия микрочастиц составила – 0,05%. Полученные методом «гидратация липидной пленки» наночастицы стабильны в течение недели. Незагруженные липосомы имели размер  $85 \pm 1$ , а загруженные флуоресцеином натрия –  $82 \pm 1$ . Оптимальная концентрация ЕРО для получения покрытых липосом – 0,3%. Следующий этап данной работы заключается в покрытии МК и липосом модифицированным ЕРО. В заключении, можно сделать вывод, что химически модифицированный 4-бромфенилбороновой кислотой Eudragit® ЕРО может быть использован для покрытия микро- и наноразмерных частиц с целью увеличения мукоадгезивных свойств ЛФ и повышения биодоступности ЛС.