

# СРАВНЕНИЕ СКОРОСТИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ РАСТВОРОВ ГИДРОКСИМЕТИЛПРОПИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ И ГИДРОКСИЭТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ С ЦЕЛЬЮ ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНОГО ПОЛИМЕРА ДЛЯ РАЗРАБОТКИ УШНЫХ КАПЕЛЬ

## Гадир Баллул

магистрант, кафедра фармацевтической технологии, Институт фармации, химии и биологии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет (г. Белгород, Россия)  
E-mail: ghadeerballoul@gmail.com

## Д.С. Марцева

ассистент, кафедра фармацевтической технологии, Институт фармации, химии и биологии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет (г. Белгород, Россия)  
E-mail: dianamartceva@mail.ru

## Е.Т. Жилиякова

д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтической технологии, Институт фармации, химии и биологии, Белгородский национальный исследовательский университет (г. Белгород, Россия)  
E-mail: EZhilyakova@bsu.edu.ru

## Н.Н. Бойко

д.фарм.н., доцент, кафедра фармацевтической химии и фармакогнозии, Центр общего образования, Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)  
E-mail: boykoniknik@gmail.com

## Абдулхадид А. Бакри

аспирант, кафедра фармацевтической технологии, Институт фармации, химии и биологии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет (г. Белгород, Россия)  
E-mail: hadibm@icloud.com

## Висам Махмуд Аль-рубайе

аспирант, кафедра фармацевтической технологии, Институт фармации, химии и биологии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет (г. Белгород, Россия)  
E-mail: wissam.pharma@gmail.com

Капли представляют собой жидкую лекарственную форму, которая может вытекать из места введения, поэтому использование полимера, придаёт каплям вязкость и предотвращает снижение терапевтического эффекта раствора при инстиляции в наружное ухо. Использование вспомогательного вещества в виде полимера может повлиять на высвобождение действующих веществ. Цель работы – выбор оптимального полимера для разработки ушных капель путем сравнения скорости высвобождения активных веществ из растворов гидроксиметилпропилцеллюлозы (ГПМЦ) и гидроксипропилцеллюлозы (ГЭЦ). Изучено использование полимеров ГПМЦ и ГЭЦ для получения вязкоупругих жидких лекарственных форм в виде ушных капель в качестве вспомогательных веществ, которые контролирует высвобождение действующего вещества. Действующим веществом для анализа выбран офлоксацин ввиду высокой бактерицидной активности на микроорганизмы, вызывающие отит, в качестве вспомогательных веществ в анализируемых составах использованы ГПМЦ и ГЭЦ, спирт этиловый 96%-ный и вода очищенная. Вязкость растворов определяли с помощью вискозиметра стеклянного капиллярного ВПЖ-2, в соответствии с рекомендацией Государственной фармакопеи РФ. Высвобождение проводили методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану, используя трубчатую мембрану из регенерированной целлюлозы (модель ТЗ). Для идентификации действующего вещества использовали метод ВЭЖХ. В результате анализа полученных данных по высвобождению действующего вещества, для разработки состава и технологии ушных капель в качестве вспомогательного компонента была выбрана ГПМЦ.

**Ключевые слова:** ушные капли, ГПМЦ, гипромеллоза, ВЭЖХ, ГЭЦ, гидроксипропилцеллюлоза, биофармацевтические исследования, высвобождение активных компонентов.

**Для цитирования:** Гадир Баллул, Марцева Д.С., Жилиякова Е.Т., Бойко Н.Н., Абдулхадид А. Бакри, Висам Махмуд Аль-рубайе. Сравнение скорости высвобождения активных веществ из растворов гидроксиметилпропилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы с целью выбора оптимального полимера для разработки ушных капель. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2022;25(2):30–34. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-02-05>

Капли – это жидкая дозированная лекарственная форма, которая представляет собой раствор, эмульсию или суспензию одного или нескольких активных веществ в соответствующем растворителе и дозируется с помощью специального устройства (капельницы, пипетки и т.д.) [1, 2]. Существенный недостаток имеющихся на фармацевтическом рынке ушных капель в том, что они вытекают из уха, следовательно не оказывают полного терапевтического эффекта. Поэтому были изучены полимеры, которые, помимо увеличения вязкости раствора, оказывают опосредованно пролонгированный эффект.

Современный фармацевтический рынок требует появления высокоэффективных лекарственных форм для наружного применения, обеспечивающих максимально быстрое проникновение препарата в очаг поражения при местном применении [3]. При использовании полимера следует принимать во внимание процесс высвобождения активной фармацевтической субстанции в клеточные мембраны наружного уха [4]. На этот процесс влияют многие факторы, такие как физические и химические взаимодействия, которые могут происходить между ингредиентами, и технология изготовления [5, 6]. Полимеры сыграли важную роль в развитии технологии доставки лекарств, контролируя высвобождение лекарственных средств в терапевтических дозах с разными интервалами, а также гидрофильных лекарственных средств [7, 8]. Такие полимеры в основном включают в себя производные целлюлозы [9]. Для исследования в качестве пролонгатора была выбрана гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) ввиду её стабильности в качестве вспомогательного вещества [10]. Было изучено время высвобождения ушных капель, содержащих офлоксацин в виде смеси, где в качестве вспомогательного вещества используется ГПМЦ и как альтернатива – гидроксиэтилцеллюлоза (ГЭЦ).

**Ц е л ь р а б о т ы** – выбор оптимального полимера для разработки ушных капель путем сравнения скорости высвобождения активных веществ из растворов гидроксиметилпропилцеллюлозы и гидроксиэтилцеллюлозы.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании были использованы:

ВЭЖХ для быстрого разделения Thermo Scientific Dionex UltiMate™ 3000 по методу Крувчинского;

аналитически чистый офлоксацин (CAS 82419-36-1), предоставлен «Muzi Agricultural Ltd» (Китай), ФС.2.1.0152.18;

этанол 96%-ный об., серийный номер 100718, ООО «Медхимпром» (Россия);

вискозиметр стеклянный капиллярный ВПЖ-2, производитель ООО «Лабтех» (Россия);

лабораторный иономер АНИОН-4110 (Россия); ГПМЦ D 4000 H 2208 (ГОСТ 33310-2015), предоставлен фирмой «Supelco»; Emprove® Chemicals Portfolio (Германия);

ГЭЦ 250 HX (CAS 9004-62-0), предоставлен фирмой «Supelco»; Emprove® Chemicals Portfolio (Германия);

трубчатая мембрана из регенерированной целлюлозы (модель T3), предоставлена фирмой «Cellu-Sep» (размер пор 25 Å, толщина в сухом виде 40 ± 2 мкм);

очищенная вода, ФС.2.2.0020.15.

В эксперименте использовали разработанные и апробированные методы идентификации, а также методы количественного определения исследуемого раствора с помощью ВЭЖХ. Исследование проводили с помощью хроматографа Thermo Scientific Dionex UltiMate™ 3000 Rapid Separation LC (ThermoFisher Scientific, США), хроматографической колонки Purospher Star C18 column, 100 мм × 2,1 мм ID, с размером частиц 2 мкм (Merck, Германия). При этом применяли систему детектирования Thermo Scientific UltiMate™ DAD-3000 RS (ThermoFisher Scientific, США), программное обеспечение Thermo Scientific Chromeleon™ 7.3 CDS. Подвижные фазы – А: 0,01 М аммония ацетат в воде pH 3,0; Б: 0,01 М аммония ацетат в ацетонитриле (80:20). Температура термостата колонки – 30 °С. Объем инъекции – 1,00 мкл. Скорость элюирования – 0,300 мл/мин. Режим элюирования изократический. Предустановленные длины волн диодно-матричного детектора – 254, 294 нм. Изучены процессы высвобождения офлоксацина гидрохлорида с использованием в качестве вспомогательных веществ ГПМЦ и ГЭЦ в допустимых концентрациях, в соответствии с ОФС.1.4.1.0003.15 на глазные капли методом диализа через полупроницаемую мембрану по Крувчинскому.

**Методика высвобождения офлоксацина гидрохлорида.** Исследуемый модельный раствор (5 мл) вводили в диализную ячейку, погруженную в изотонический раствор натрия хлорида на глубину 0,5 см. Через 10, 15, 20, 25, 30 мин отбирали образец диализата объемом 1 мл, при этом 5 мл

среды с добавлением изотонического раствора хлорида натрия переносили в мерную колбу вместимостью 200 мл, объем раствора доводили до отметки очищенной водой. Измерения в каждый момент времени проводили шестикратно. За конечный результат принимали среднее значение результатов количественного определения в процентах от номинала. В качестве полупроницаемой мембраны использовали диализную пленку фирмы «Cellu-Sep» с диаметром пор 25 Å [11]. Вязкость исходного исследуемого раствора определяли в соответствии с ОФС.1.2.1.0015.15 с помощью вискозиметра стеклянного капиллярного ВПЖ-2.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эксперименты проводили в лаборатории фармацевтических технологий НИУ «БелГУ» института фармации, химии и биологии. Количественные характеристики высвобождения раствора исследовали методом ВЭЖХ. Вязкость готовых растворов перед испытанием на высвобождение изучали с помощью вискозиметра типа ВПЖ-2, при температуре  $20 \pm 0,1$  °С. Высвобождение готового раствора проводили в среде изотонического раствора натрия хлорида, для которого поддерживалась температура  $37 \pm 0,5$  °С. Эксперименты повторяли шестикратно с расчетом среднего значения. Результаты высвобождения действующих веществ измерялись методом ВЭЖХ каждые 10, 15, 20, 25 и 30 мин.

В течение 30 мин из 2%-ного раствора ГПМЦ вязкостью 19,32 мм<sup>2</sup>/с перешло в изотонический

раствор 96,0% офлоксацина гидрохлорида. За это же время из 0,3%-ного раствора ГЭЦ вязкостью 14,48 мм<sup>2</sup>/с высвободилось 86,2% офлоксацина гидрохлорида.

Из данных, приведенных на рис. 1, видно, что скорость высвобождения офлоксацина гидрохлорида из 2%-ного раствора ГПМЦ выше, чем из 0,3%-ного раствора ГЭЦ. Вследствие этого представлены развернутые результаты ВЭЖХ модельного раствора офлоксацина гидрохлорида с 2%-ным раствором ГПМЦ. Измерения в каждой временной точке выполняли троекратно. За окончательный результат принимали среднее значение результатов количественного определения, процент от номинала.

Хроматограмма модельного раствора ушных капель для лечения отита в шести временных промежутках представлена на рис. 2.

В таблице приведены результаты кинетики высвобождения офлоксацина в среду изотонического раствора натрия хлорида.

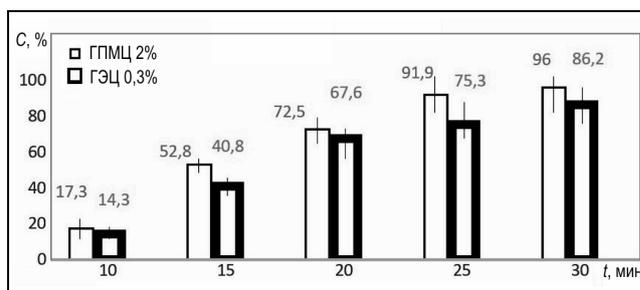


Рис. 1. Результаты высвобождения офлоксацина из растворов ГПМЦ и ГЭЦ в виде ушных капель с помощью ВЭЖХ

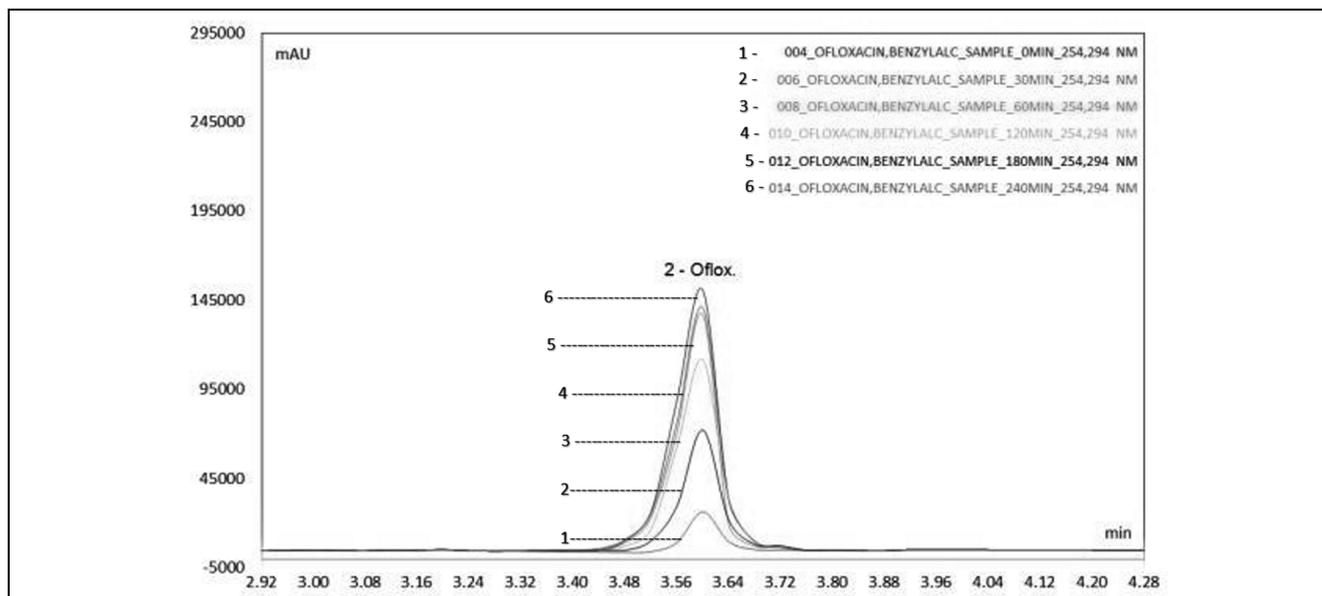


Рис. 2. Хроматограмма модельного раствора ушных капель в шести временных точках офлоксацина

Таблица. Результаты кинетики высвобождения офлоксацина

Время, мин	n	Площадь пика	Фактическое количество офлоксацина в диализате, мг/мл	Найдено офлоксацина, % от номинала	Среднее значение
10	1	24325	0,4830	16,10	17,26
	2	28227	0,5605	18,68	
	3	25679	0,5099	17,00	
15	1	86512	1,7177	57,26	52,75
	2	72520	1,4399	48,00	
	3	80059	1,5896	52,99	
20	1	117827	2,3395	77,98	72,45
	2	108480	2,1539	71,80	
	3	102115	2,0275	67,58	
25	1	134672	2,6740	89,13	90,91
	2	141826	2,8160	93,87	
	3	135579	2,6920	89,73	
30	1	155447	3,0865	102,88	96,00
	2	131299	2,6070	86,90	
	3	148422	2,9470	98,23	

Как видно из таблицы, полное высвобождение офлоксацина гидрохлорида 102,88; 86,90 и 98, 23% от номинала, что составляет 96,00% от среднего значению эксперимента, произошло на 30-й минуте.

## ВЫВОДЫ

Согласно ОФС.1.4.1.0003.15, вязкость раствора не должна превышать 150 мм<sup>2</sup>/с. Гидроксиметилпропилцеллюлоза и гидроксипропилцеллюлоза, которые использовались в исследовании в качестве полимеров в составе жидкой лекарственной формы в виде капель, обладали вязкостью 19,32 и 14,48 мм<sup>2</sup>/с соответственно.

Полученные результаты показали, что скорость высвобождения офлоксацина гидрохлорида с использованием 2%-ного раствора ГПМЦ выше, чем с использованием 0,3%-ного раствора ГЭЦ в качестве вспомогательного компонента.

Таким образом, для достижения необходимого фармакологического эффекта в течение 30 мин при высокой скорости высвобождения выявлена большая эффективность 2%-ного раствора ГПМЦ, который рекомендуется выбрать для разработки ушных капель.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Общая фармакопейная статья, ОФС.1.4.1.0011.15 Растворы (Obshhaja farmakopejnaja stat'ja, OFS.1.4.1.0011.15 Rastvory).

2. *Pahuja P., Arora S., Pawar P.* Ocular drug delivery system: a reference to natural polymers. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2012; 9(7): 837–861.

3. *Tangri P., Khurana S.* Basics of ocular drug delivery systems. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*. 2011; 2(4): 1541–1552.

4. *Fu Y., Kao W.J.* Drug release kinetics and transport mechanisms of non-degradable and degradable polymeric delivery systems. *Expert Opin Drug Deliv*. 2010; 7(4): 429–444. doi:10.1517/17425241003602259.

5. *Son G.H., Lee B.J., Cho C.W.* Mechanisms of drug release from advanced drug formulations such as polymeric-based drug-delivery systems and lipid nanoparticles. *Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2017; 47: 287–296. <https://doi.org/10.1007/s40005-017-0320-1>.

6. *Fuller C.S., Mac Rae R.J., Walther M., Cameron R.E.* Interactions in poly (ethylene oxide) – hydroxypropyl methylcellulose blends. *Polymer*. 2001; 42(23): 9583–9592.

7. *Liechty W.B., Kryscio D.R., Slaughter B.V., Peppas N.A.* Polymers for drug delivery systems. *Annu Rev Chem Biomol Eng*. 2010; 1: 149–173. doi:10.1146/annurev-chembioeng-073009-100847.

8. *Pekel N., Yoshi F., Kurve T., Guuven O.* Radiation crosslinking of biodegradable hydroxypropylmethylcellulose. *Carbohydr. Polym*. 2004; 55(2): 139–147.

9. *Rowe R.C., Sheskey P.J., Owen S.C.* Handbook of Pharmaceutical Excipients. 5<sup>th</sup> ed Pharmaceutical Press; American Pharmacists Association; Grayslake, IL: Washington, D.C.: 2005. p. 850.

10. *Takka S., Rajbhandari S., Sakr A.* Effect of anionic polymers on the release rate of Propranolol Hydrochloride from matrix tablets. *Eur. J.Pharm. Biopharm*. 2001; 52: 75–82.

11. Государственная фармакопейная статья РФ 14-е изд. 2018. Часть 4. 1814 с. (Gosudarstvennaja farmakopeja RF 14-e izd. 2018. Chast' 4. 1814 s.).

Поступила после доработки 9 декабря 2021 г.

# COMPARISON OF THE RATE OF RELEASE OF ACTIVE SUBSTANCES FROM SOLUTIONS OF HYDROXYMETHYLPROPYL CELLULOSE AND HYDROXYETHYL CELLULOSE FOR SELECTING THE OPTIMAL POLYMER FOR THE DEVELOPMENT OF EAR DROPS

© Authors, 2022

## Ghadeer Balloul

Undergraduate, Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Belgorod National Research University (Belgorod, Russia)  
E-mail: ghadeerballoul@gmail.com

## D.S. Martceva

Assistant, Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Belgorod National Research University (Belgorod, Russia)  
E-mail: dianamartceva@mail.ru

## E.T. Zhilyakova

Dr.Sc. (Pharm.), Professor, Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Belgorod National Research University (Belgorod, Russia)  
E-mail: EZhilyakova@bsu.edu.ru

## N.N. Boyko

Dr.Sc. (Pharm.), Associate Professor, Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)  
E-mail: boykoniknik@gmail.com

## Abdulhadi A. Bakri

Post-graduate Student, Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Belgorod National Research University (Belgorod, Russia)  
E-mail: hadibm@icloud.com

## Wissam Mahmoud Dawood al-rubaye

Post-graduate Student, Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Belgorod National Research University (Belgorod, Russia)  
E-mail: wissam.pharma@gmail.com

Drops are a liquid dosage form, which can go out of target place, so the use of a substance that gives the drops viscosity which prevents solution of drops to go out of place of applications, as polymers which are very important but that use may effect on release of active ingredients in drops, so in this study we studied the effect of used HPMC which is polymer used for viscoelastic, as well as an excipient and controlled-delivery component in ear drops.

The aim of the work was to compare the rate of release of active substances from solutions of hydroxymethylpropyl cellulose and hydroxyethyl cellulose, as the choice of the optimal polymer for the development of ear drops.

We have studied the use of HPMC and HEC polymer for obtaining viscoelastic liquid dosage forms in the form of ear drops, as excipients that control the release. For the analysis, ofloxacin was chosen as active substances, in view of its high activity on microorganisms that cause otitis media, and HPMC and HEC, ethyl alcohol 96% and purified water were used as auxiliary substances in the analyzed compositions. To determine the viscosity of solutions, we have chosen a glass capillary viscometer VPZH-2, in accordance with the recommendation of the State Pharmaceutical Organization. The release was carried out by equilibrium dialysis through a semipermeable membrane using a regenerated cellulose tubular membrane (model T3). The HPLC method was used to identify the active substance. In view of the data obtained on the release of the active substance, for the development of the composition and technology of ear drops, as an auxiliary component, we chose HPMC.

**Key words:** ear drops, HPMC, Hypromellose, HPLC, HEC, biopharmaceutical research, release active ingredients.

**For citation:** Ghadeer Balloul, Martceva D.S., Zhilyakova E.T., Boyko N.N., Abdulhadi A. Bakri, Wissam Mahmoud Dawood al-rubaye. Comparison of the rate of release of active substances from solutions of hydroxymethylpropyl cellulose and hydroxyethyl cellulose for selecting the optimal polymer for the development of ear drops. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2022;25(2):30–34. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-02-05>