

Методы синтеза и технология производства лекарственных средств

© Коллектив авторов, 2004

А. В. Астахова, Н. Б. Демина

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ: ПОЛУЧЕНИЕ, ИССЛЕДОВАНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЛЕКСОВ ВКЛЮЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ С ЦИКЛОДЕКСТРИНАМИ (ОБЗОР)

ММА им. И. М. Сеченова, Москва

Современные технологии и многообразие вспомогательных веществ с широкими параметрами свойств позволяют в значительной степени варьировать характеристики лекарственных веществ при заключении их в лекарственную форму, обеспечивая направленные разработки составов и технологий для создания лекарственных препаратов с желаемыми фармакокинетическими и терапевтическими свойствами.

Одной из основных биофармацевтических характеристик, во многом определяющей биоэквивалентность препарата, считается растворимость лекарственного вещества [1 – 6]. Растворимость во многом определяет возможность создания лекарственной формы с эффективной дозой лекарственного средства, кинетику высвобождения его из лекарственной формы, скорость и полноту всасывания. Особенно остро эта проблема стоит при создании препаратов с ограниченно растворимыми лекарственными средствами.

В настоящее время разработаны и используются различные пути повышения растворимости лекарственных веществ: использование специальных вспомогательных веществ — промоторов всасывания, солюбилизация, получение твердых дисперсных систем, включение в липосомы, нанокапсулы и другие [7 – 10]. К числу таких методов относится также включение лекарственных средств в комплекс циклодекстрина [3, 11 – 14].

Циклодекстрины представляют собой олигосахариды, образованные в результате ферментативного разложения крахмала. Фермент циклодекстрингликозилтрансфераза продуцируется различными микроорганизмами, особенно *Bacillus macerans*. В зависимости от условий реакции циклодекстрины содержат 6, 7 или 8 звеньев глюкозы, соединенных α -(1,4) связями. Такие соединения известны как α -, β - и γ -циклодекстрины [12, 13, 15, 16].

На рис. 1 представлена форма β -циклодекстрина.

Циклодекстриновое кольцо гидрофильно снаружи и сравнительно устойчиво внутри. В жидком или твердом состоянии молекулы циклодекстрина способны к формированию соединений с другими молекулами. Эти соединения проявляют новые физико-химические свойства, не характерные для веществ по отдельности [10, 12, 13, 15, 16]. Проявляются следующие изменения: устойчивость к нагреванию и окислению, увели-

чение растворимости и биодоступности, что, в конечном счете, приводит к увеличению терапевтической эффективности [2, 5, 6, 17 – 19].

В таблице приведены основные свойства циклодекстринов.

Из природных циклодекстринов перспективное значение приобрел лишь β -циклодекстрин в силу своей доступности, α - и γ -циклодекстрины в настоящее время очень дороги [12, 13, 20]. В тоже время следует отметить, что широкое применение β -циклодекстрина ограничивается его низкой растворимостью, которая резко увеличивается при нагревании, допуская легкую рекристаллизацию при последующем охлаждении. С середины 80-х годов были начаты исследования по получению различных производных циклодекстрина [3, 20]. Среди них наиболее перспективны гидроксильные производные: гидроксипропиловые и гидроксипропиловые. Для этих веществ характерно: высокая растворимость и отсутствие гемолитической активности, отсутствие острой и хронической токсичности, эмбриотоксичности, тератогенного и мутагенного действий. Исследования проводились как на животных, так и на добровольцах. Мутагенное действие изучалось по стандартной методике на культуре *Salmonella thyphimurium*. Для растворов этих веществ характерна очень высокая термостабильность и очень низкая вязкость. В настоящее время разработана несложная технология получения β -циклодекстрина, производство которого налажено ТОО “Новадекс” (Уфа).

Включение молекулы лекарственного вещества в молекулу циклодекстрина является по сути истинной молекулярной капсуляцией, что приводит к значительным изменениям физико-химических, и даже биологических свойств молекулы лекарственного вещества, а именно: увеличению стабильности молекул, снижению летучести, улучшению их растворимости и биодоступности [2, 5, 6, 17 – 19]. Одно из наиболее интересных свойств циклодекстринов – их способность к образованию сложных соединений с большим количеством разнообразных молекул, которые, по-видимому, должны соответствовать одному условию, а именно, быть полностью или, наконец, частично совместимы с кольцом циклодекстринов [2, 11, 13, 15, 16, 21, 22]. Интересен механизм образования включений. Такой

тип включения называется “хозяин — гость”. В свободном состоянии полость циклодекстрина заполнена водой, которая вытесняется гидрофобным соединением. Гидрофобная молекула ориентируется так, чтобы контакт между ее гидрофобной частью и молекулярной полостью циклодекстрина был максимален. Гидрофильная часть включаемой молекулы остается вне полости циклодекстрина, обеспечивая контакт с гидроксильными группами циклодекстрина, что объясняет наличие водородных связей. Таким образом, взаимодействие циклодекстрина с лекарственными веществами происходит за счет гидрофобного взаимодействия, ван-дер-ваальсовых сил и образования водородных связей [9, 13, 23].

Методы получения и исследования комплексов включения циклодекстринов с лекарственными веществами. В зависимости от свойств включаемого вещества существует несколько методик получения комплексов включения.

Метод соосаждения. Раствор лекарственного вещества добавляется к насыщенному раствору циклодекстрина в эквимолярных соотношениях и перемешивается в течение нескольких часов или нескольких суток. Затем растворитель удаляют посредством лиофильной сушки или упариванием.

Метод “замешивания”. Лекарственное вещество вместе с циклодекстрином растирается в присутствии растворителя до полного удаления растворителя.

Метод диспергирования. Лекарственное вещество вместе с циклодекстрином растирается без добавления растворителя.

Среди различных методов изучения взаимодействия циклодекстрина с лекарственным веществом наибольшее распространение получил метод “фазовой растворимости” [6, 13, 17, 24 – 27]. Это связано с тем, что взаимодействие с циклодекстрином практически всегда приводит к изменению растворимости лекарственного вещества и, как правило, к ее улучшению. Для изучения взаимодействия этим методом исследуется растворимость лекарственного вещества в растворах различной концентрации. По полученным кривым рассчитывается константа образования комплекса. Метод является одним из наиболее информативных при изучении процесса комплексообразования гидрофобных соединений.

С целью установления факта образования комплексов в растворах используются методы спектрополяриметрии, электронной и ЯМР-спектроскопии [17, 18, 23, 28, 29 – 34]. Для исследования взаимодействия 2-гидроксипропил-β-циклодекстрина с афлатоксинами в растворах был использован метод флуориметрии [13, 17, 18, 23, 31].

Для изучения комплексов включения в твердом состоянии широко используется ИК-спектроскопия, ЯМР-спектроскопия, дифференциальная сканирующая калориметрия, рентгеноструктурный анализ [23, 31, 32, 35 – 37].

Полно и достоверно процесс образования комплексов включения позволяет оценить метод ЯМР-спектро-

скопии. Метод ЯМР-спектроскопии позволяет исследовать комплекс включения, как в растворе, так и в твердом состоянии, устанавливать характер взаимодействия и структуру комплекса включения, определять стехиометрическое соотношение компонентов в комплексах и рассчитывать их константы устойчивости [12, 13, 17, 28, 37]. Величина химического сдвига в области высоких полей при C₃ и C₅ углеродных атомах молекулы циклодекстрина указывает на глубину погружения молекулы исследуемого вещества в полость молекулы циклодекстрина [13, 17, 37].

Использование термографических методов исследования комплекса включения основано на том, что термическая деструкция включенной молекулы происходит только после или во время термической деструкции циклодекстрина. Основным критерием образования комплекса включения является отсутствие термических эффектов, характерных для индивидуальных веществ [12, 13, 17, 18, 28, 38].

Рентгеноструктурный метод анализа в настоящее время является одним из эффективных методов идентификации комплексов включения лекарственных веществ. Дифрактограмма исследуемого вещества состоит из набора дифракционных максимумов, число, интенсивность и угловое расположение которых является строго индивидуальным для каждого кристаллического вещества. Подтверждение образования комплекса включения достигается сравнением дифрактограмм циклодекстрина, исследуемого вещества, их физической смеси и комплекса включения [12, 13, 28, 38 – 40].

Наиболее точные и достоверные результаты при определении состава комплекса включения и стехиометрического соотношения компонентов в комплексе дает метод микроэлементного анализа [10, 12, 13, 21, 28, 39, 40].

Изменение характеристик высвобождения лекарственного вещества при комплексообразовании с производными β-циклодекстрина при помощи теста “Растворение” или “Высвобождение” показало повышение изучаемых параметров для фуросемида, гидрохлортиазида, мебендазола, метронидазола, кавинтона и других [2, 3, 11 – 13].

Однако достаточно полную картину позволяет получить только комплексный подход к изучению комплексов включения и использование нескольких независимых методов.

Основные свойства и параметры молекул циклодекстринов.

Цикло-декст-рин	Количество звеньев глюкозы	Молекулярная масса	Растворимость в воде, г в 100 мл	Внутренние размеры (Å)		
				глубина	внутренний диаметр	наружный диаметр
α-	6	972	14,50	7,9 – 8,0	4,7 – 5,2	14,6 ± 0,4
β-	7	1135	1,85	7,9 – 8,0	6,0 – 6,4	15,4 ± 0,4
γ-	8	1297	23,20	7,9 – 8,0	7,5 – 8,3	17,5 ± 0,4

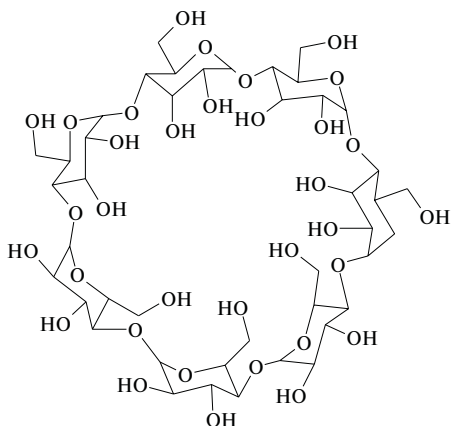


Рис. 1. Структурная формула β -циклодекстрина.

Применение циклодекстринов в медицине. Перспективы применения комплексов включения в медицине, в основном, связаны с изменением биофармацевтических и физических свойств лекарственных веществ. При комплексообразовании происходит маскирование неприятного запаха и вкуса, изменение агрегатного состояния, повышение растворимости в воде липофильных веществ, биодоступности и фармакологической активности, наблюдается пролонгирование терапевтического действия и ослабление нежелательных побочных эффектов лекарственных веществ. В комплексе включения повышается устойчивость веществ к воздействию факторов окружающей среды: температуры, света, окислителей [2, 3, 5, 6, 11, 17, 23, 28, 41 – 43].

Так, при включении в комплекс включения валидола устраняется специфический запах препарата, повышается его стабильность. Для экстрактов женьшеня и лука путем комплексообразования корректируется запах и вкус [3, 11 – 13].

β -циклодекстрин и его производные в комплексе включения ингибируют процесс фотохимического разложения нитроглицерина и ретинола ацетата [3, 11, 12, 34]. Помимо этого, комплекс включения с нитроглицерином хорошо таблетруется [3, 11, 12].

Циклодекстрины широко используются для стабилизации простагландинов, например препараты “Ваззапростан” и “Эдекс” в качестве активного вещества содержат альпростадил, включенный в комплекс с α -циклодекстрином [15, 16, 41].

Для ряда препаратов: нифедипина, гидрохлортиазида, пиридоксина гидрохлорида и ретинола ацетата, взаимодействие с 2,3-диметил- β -циклодекстрином не только улучшает растворимость, но и повышает устойчивость этих препаратов к действию света [3, 11, 12, 20, 41].

Комплексообразование с хлорамбуцилом приводит к заметному понижению скорости его гидролитического расщепления, тормозит окисление простагландинов и холекальцеферола [11, 12, 41].

Путем синтеза комплекса включения артемизина, его солей, эфиров и других производных с α -, β - и

γ -циклодекстринами получены препараты с длительным антиаллергическим действием. Влияние 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина на скорость диффузии гидрокортизона через целлофановую мембрану свидетельствует о возможности создания пролонгированной лекарственной формы данного комплекса включения [3, 11, 12, 20].

Изучение скорости высвобождения комплекса включения γ -аминомасляной кислоты с β -циклодекстрином показало, что он обладает пролонгированностью действия по сравнению с исходной лекарственной субстанцией [3, 12, 28].

При лиофилизации раствора прогестерона, β -циклодекстрина и ПЭГ-4000 наблюдается пролонгирование терапевтического эффекта прогестерона, что объясняется включением его в полость циклодекстрина. Комплекс включения кортизона ацетата с β -циклодекстрином также обладает свойством пролонгированного действия препарата [2, 11, 12, 41].

Приводятся данные о применении модифицированных циклодекстринов в композиции с поверхностно-активными веществами с целью создания устойчивых пролонгированных лекарственных форм для парентерального, энтерального и трансдермального применения [3, 11, 12, 20, 41].

Для солюбилизации лекарственных веществ используются β -циклодекстрин и его производные. При включении в комплекс с β -циклодекстрином повышается растворимость индометацина [11, 12]. В процессе комплексообразования с β -циклодекстрином повышается гидрофильность ряда стероидных соединений [2, 11, 12, 31, 41, 44].

При изучении свойств комплекса включения β -циклодекстрина с лекарственными веществами *in vitro* методом диализа через полупроницаемую мембрану установлено повышение их растворимости, что приводит к увеличению биодоступности препарата [3, 5, 11, 12, 14, 45].

Противовоспалительная активность кортизона ацетата в комплексе включения с β -циклодекстрином, как установлено в опытах *in vivo*, повышается в 4 раза. Комплекс включения 4-бифенилуксусной кислоты, полученный методом соосаждения и твердофазным методом, также обладает повышенной биодоступностью [2, 3, 11, 12, 18, 31, 41].

Комплексы включения карбамазепина с β - и γ -циклодекстрином обладают повышенной биодоступностью, у них значительно снижены побочные эффекты, свойственные препарату [3, 11, 13]. Отмечается снижение раздражающего действия кислоты ацетилсалициловой в комплексе включения, входящем в состав лекарственного препарата. При образовании комплекса включения с дипразином снижается раздражающее действие на систему желудочно-кишечного тракта, в частности на стенку желудка. Испытания проводились *in vivo*. Также при проведении биофармацевтической оценки комплекса включения методом диализа через

полупроницаемую мембрану установлено, что он обладает пролонгированностью действия [3, 11 – 13].

Лишь несколько исследований были проведены для изучения введения глазных капель, содержащих комплекс включения лекарственного вещества. Тем не менее было замечено уменьшение местного раздражения, вызванного флюорбипрофеном, когда последний был включен в β -циклодекстрин [3, 12]. Также выявлено, что включение натрия сульфатацетамида в β -циклодекстрин увеличивает его высвобождение из глазных мазей [11, 12, 46 – 50].

На основании приведенных данных можно сделать заключение об актуальности использования комплексобразования лекарственных веществ с циклодекстринами для улучшения биофармацевтических и физико-химических свойств.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. С. Ажгихин, *Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств*, Прогресс, Москва (1974).
2. В. Г. Беликов, Е. В. Компанцева, *Фармация*, № 2, 35 – 36 (1991).
3. В. Г. Беликов, Е. В. Компанцева, *Хим. фарм. журн.*, **24**(7), 19 – 23 (1990).
4. И. М. Перцева, И. А. Зупанец, *Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств*, Т. 1, 2, Харьков (1999).
5. К. Miyake, H. Arima, F. Hirayama, et al., *Pharm. Dev. Technol.*, **5**(3), 399 – 407 (2000).
6. V. Pose-Vilarnovo, I. Perdomo-Lopez, M. Echezarreta-Lopez, et al., *Eur. J. Pharm. Sci.*, **13**(3), 325 – 331 (2001).
7. Л. Б. Марголис, Л. Д. Бергельсон, *Липосомы и их взаимодействие с клетками*, Наука, Москва (1986).
8. Н. А. Оборотова, *Хим.-фарм. журн.*, **35**(4), 32 – 38 (2001).
9. В. Л. Багирова, Н. Б. Демина, И. А. Девяткина и др., *Фарматека*, № 6, 34 – 36 (1998).
10. N. Pariot, F. Edwards-Levy, M. C. Andry, et al., *Int. J. Pharm.*, **211**(1 – 2), 19 – 27 (2000).
11. В. Г. Беликов, Е. В. Компанцева, *Фармация*, № 3, 54 – 58 (1983).
12. В. Г. Беликов, Е. В. Компанцева, *Хим. фарм. журн.*, **20**(5), 525 – 532 (1986).
13. А. А. Штейнман, *Журн. Всесоюз. химич. общ. им. Д. И. Менделеева*, № 5, 514 – 518 (1985).
14. T. Loftsson, M. Masson, *Int. J. Pharm.*, **225**(1 – 2), 15 – 30 (2001).
15. *Вазапостан 20. Научная информация о препарате*, Шварц Фарма, Ганновер, Германия (1992).
16. Эдекс, *Научная информация о препарате*, Шварц Фарма, Ганновер, Германия (1994).
17. В. Г. Беликов, Е. В. Компанцева, *Фармация*, № 6, 33 – 36 (1989).
18. М. В. Гаврилин, Е. В. Компанцева, Л. С. Ушакова, *Фармация*, № 3, 21 – 23 (1993).
19. H. Yano, F. Hirayama, H. Arima, et al., *J. Pharm. Sci.*, **90**(4), 493 – 503 (2001).
20. Е. В. Компанцева, М. В. Гаврилин, Л. С. Ушакова, *Хим.-фарм. журн.*, **30**(4), 43 – 46 (1996).
21. M. Asztemborska, R. Nowakowski, D. Sybilska, *J. Chromatogr. A.*, **902**(2), 381 – 387 (2000).
22. D. Wang, R. Miller, J. Zheng, et al., *J. Clin. Pharmacol.*, **40**(11), 1257 – 1266 (2000).
23. С. В. Ключков, Е. В. Компанцева, *Хим.-фарм. журн.*, **25**(11), 67 – 69 (1991).
24. N. Ono, F. Hirayama, H. Arima, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **49**(1), 78 – 81 (2001).
25. G. Trapani, A. Latrofa, M. Franco, et al., *J. Pharm. Sci.*, **89**(11), 1443 – 1451 (2000).
26. K. Braesicke, T. Steiner, W. Saenger, et al., *J. Mol. Graph. Model.*, **18**(2), 143 – 152, 167 – 168 (2000).
27. R. G. Winkler, S. Fioravanti, G. Ciccotti, et al., *J. Comput. Aided. Mol. Des.*, **14**(7), 659 – 667 (2000).
28. В. Г. Беликов, Е. В. Компанцева, О. Г. Страусовская, *Фармация*, № 2, 23 – 25 (1996).
29. Е. Н. Вергейчик, Е. В. Компанцева, *Хим.-фарм. журн.*, **27**(9), 58 – 61 (1993).
30. J. W. Kang, A. Van-Schepdael, J. A. Orwa, et al., *J. Chromatogr. A.*, **879**(2), 211 – 218 (2000).
31. K. G. Flood, E. R. Reynolds, N. H. Snow, *J. Chromatogr. A.*, **903**(1 – 2), 49 – 65 (2000).
32. T. Nhujak, D. M. Goodall, *J. Chromatogr. A.*, **907**(1 – 2), 313 – 320 (2001).
33. M. Pumera, I. Jelinek, J. Jindrich, *Fresenius. J. Anal. Chem.*, **369**(7 – 8), 666 – 669 (2001).
34. K. Uecama, *J. Pharm. Sci.*, **66**, 706 – 710 (1977).
35. Е. С. Некрошус, В. Ю. Решетняк, *Фармация*, № 3, 29 – 34 (1989).
36. V. Cwiertnia, N. Hladon, M. Stobacki, *J. Pharm. Pharmacol.*, **51**, 1213 – 1218 (1999).
37. J. Nishijo, M. Tsuchitani, *J. Pharm. Sci.*, **90**(2), 134 – 140 (2001).
38. R. R. Burnette, K. A. Connors, *J. Pharm. Sci.*, **89**(11), 1389 – 1394 (2000).
39. Е. В. Компанцева, Е. Н. Вергейчик, *Хим. фарм. журн.*, **23**(10), 1270 – 1274 (1989).
40. N. Goyenechea, M. Sanchez, I. Velaz, et al., *Luminescence.*, **16**(2), 117 – 127 (2001).
41. М. В. Гаврилин, Е. В. Компанцева, Л. С. Ушакова, *Новости медицины и фармации*, № 1, 37 – 38 (1995).
42. М. В. Гаврилин, Л. А. Лукашова, Е. В. Компанцева и др., *Фармация*, № 3, 17 – 19 (1997).
43. Г. Н. Шестаков, Ю. К. Василенко, В. А. Компанцев и др., *Фармация*, № 4, 40 – 42 (1998).
44. T. Cserhati, E. Forgacs, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **22**, 25 – 31 (2000).
45. O. Kurihara, J. Nishijo, K. Uecama, et al. Пат. США 5051402, Sep. 24, (1991).
46. А. И. Тенцова, М. Т. Алюшин, *Полимеры в фармации*, Медицина, Москва, 1985.
47. D. M. Radulovic, K. D. Karljikovic-Rajic, B. M. Lucic, et al., *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **24** (5 – 6), 871 – 876 (2001).
48. E. Orban. Пат. США 5047396, Sep. 10, (1991).
49. N. T. Fischer, Пат. США 5,856,359 January 5, (1999).
50. H. Okamoto, A. Uetake, R. Tamaya, et al., *J. Chromatogr. A.*, **888** (1 – 2), 299 – 308 (2000).

Поступила 16.09.03