

КОМПЛЕКС ВКЛЮЧЕНИЯ МЕБГИДРОЛИНА С ГИДРОКСИПРОПИЛ-В-ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ

Тюкова Виктория Сергеевна

ассистент, МИРЭА-Российский технологический университет, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, АО «Институт фармацевтических технологий», РФ, Москва

Бизязева Анна Сергеевна

студент, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, РФ, Москва

The inclusion complex of mebhydroline with hydroxypropyl- β -cyclodextrin

Victoriia Tiukova

Assistant, MIREA-Russian University of Technology, Institute of Chemical Technologies named after M.V. Lomonosov, AO «Institute of Pharmaceutical Technologies», Russia, Moscow

Anna Bizyaeva

student, Russian University of Chemical Technology D.I. Mendeleev, Russia, Moscow

Аннотация. Для расширения спектра лекарственных препаратов для терапии аллергических воспалений слизистой оболочки глаз актуальным остается разработка новых антигистаминных препаратов. В данной статье описывается получение комплекса включения мебгидролина с гидроксипропил- β -циклодекстрином различными методами и оценка его константы стабильности по методу фазовой растворимости Хигучи-Конорса.

Abstract. To expand the range of drugs for the treatment of allergic inflammation of the mucous membrane of the eyes, the development of new antihistamines remains relevant. This article describes how to obtain the inclusion complex of mebhydroline with hydroxypropyl- β -cyclodextrin using various methods and to evaluate its stability constant using the Higuchi-Conors phase solubility method.

Ключевые слова: мебгидролин; гидроксипропил- β -циклодекстрин; комплекс включения; офтальмология.

Keywords: mebhydrolin; hydroxypropyl- β -cyclodextrin; inclusion complex; ophthalmology.

В период цветения и межсезонья у большинства населения могут возникать такие неприятные ощущения, как слезотечение и аллергические воспаления слизистой оболочки глаз, которые вызывают дискомфорт и требуют незамедлительного медицинского вмешательства. Для таких целей используются антигистаминные лекарственные средства, которые являются антагонистами гистаминовых рецепторов, благодаря чему способны в кратчайшие сроки устранить зуд и остановить сильное слезотечение. Для расширения спектра лекарственных препаратов, используемых для терапии аллергических реакций слизистой оболочки глаз актуальным остаётся разработка новых антигистаминных лекарственных препаратов.

Мибгидролин является эффективным антигистаминным лекарственным веществом. Используется в комплексном лечении различных заболеваний, по эффективности не уступает десенсибилизирующим препаратам нового поколения. Основным его преимуществом является то, что он не обладает седативным и снотворным действием. К сожалению, на фармацевтическом рынке не представлена жидкая лекарственная форма с данным активным веществом, поскольку мебгидролин практически не растворим в воде.

Циклодекстрины представляют собой циклические структуры, в которых звенья глюкозы соединены между собой альфа-(1,4)-гликозидными связями. Молекула циклодекстрина имеет форму усеченного конуса (рис.1), внешняя поверхность которого гидрофильна, а внутренняя – гидрофобна, поэтому циклодекстрины могут образовывать комплексы включения, увеличивающие устойчивость к нагреванию и окислению, растворимость в воде, терапевтическую эффективность включаемых веществ.

Из всех используемых в фармацевтической промышленности циклодекстринов для получения комплекса включения наиболее широко применяют гидроксипропил- β -циклодекстрин (ГП β ЦД) из-за его наибольшей растворимости в воде.



Рисунок 1. Схематическое изображение молекулы циклодекстрина (по Крамеру, 1954) [1]

Методы получения комплексов включения

Гетерофазный метод. Для получения комплекса включения гетерофазным методом к водному раствору ГПβЦД добавляли точную навеску мебгидролина, перемешивали в течение часа при нагревании до 60°C. Полученный раствор охлаждали, фильтровали через предварительно взвешенный мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, а затем подвергали лиофильной сушке [2].

Метод сорастворения. Для получения комплекса включения методом сорастворения точные навески мебгидролина и ГПβЦД помещали в коническую колбу вместимостью 25 мл и растворяли в спирте этиловом, перемешивали в течении часа при постоянной температуре 60°C, после чего растворитель упаривали на ротаторном испарителе [2].

Методы исследования комплексов включения

Количественное содержание мебгидролина в комплексах включения определяли методом УФ спектрофотометрии с помощью градуировочного графика зависимости поглощения от концентрации мебгидролина в ДМСО (рис.3) по следующей формуле:

$$X = \frac{C \cdot 10}{m_{\text{нав}}} \cdot 100\% \quad (1)$$

где: X – количественное содержание мебгидролина в комплексе включения, %;

C – концентрация мебгидролина в комплексе включения, определенная по градуировочному графику, мг/мл;

$m_{\text{нав}}$ – масса навески комплекса, мг.

Согласно методу фазовой растворимости Хигучи-Конорса рассчитана константа стабильности с использованием графической зависимости в координатах концентрации активного вещества от концентрации циклодекстрина. Константу стабильности определяли по следующей формуле:

$$K_c = \frac{S}{C_0 \cdot (1-S)} \quad (2)$$

где: S – угол наклона линейной зависимости диаграммы фазовой растворимости мебгидролина;

C_0 – растворимость мебгидролина в воде, ммоль/л

В пенициллиновый флакон вместимостью 10 мл помещали точную навеску мебгидролина (около 100 мг) и ГПβЦД (в зависимости от мольного соотношения компонентов), доводили объём водой до 5 мл, затем встряхивали на шейкере и нагревали в течение 7 часов при температуре 60°C. После чего растворы охлаждали и фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Регистрировали спектры поглощения растворов испытуемых образцов.

Концентрации мебгидролина и ГПβЦД для получения диаграммы фазовой растворимости мебгидролина в воде в полученных растворах в ммоль/л рассчитывали по следующим формулам:

$$C_{\text{мебгидролина}} = \frac{A \cdot (V_{\text{р-ля}} + V_{\text{ал}}) \cdot 1000}{k \cdot V_{\text{ал}} \cdot M_{\text{мебг.}}} \quad (3)$$

$$C_{\text{ЦД}} = \frac{m_{\text{нав}} \cdot V_{\text{разб}} \cdot 1000}{M_{\text{ЦД}}} \quad (4)$$

где: А-поглощение испытуемого образца, доли;

$V_{\text{р-ля}}$ – объём растворителя для разбавления, мл;

$V_{\text{ал}}$ – объём аликвоты, мл;

К – угол наклона зависимости поглощения от концентрации мебгидролина в воде;

$M_{\text{мебг.}}$ – молярная масса мебгидролина, г/моль;

$m_{\text{нав}}$ – масса навески ГПβЦД, мг;

$V_{\text{разб}}$ – объём разбавления, мл;

$M_{\text{ЦД}}$ – молярная масса ГПβЦД, мг.

Результаты. Различными методами получен комплекс включения мебгидролина с гидроксипропил-β-циклодекстрином, представляющий собой аморфный порошок белого цвета с желтоватым оттенком.

Растворимость комплекса включения, полученного гетерофазным методом, определена согласно методике, описанной в ГФ XIII ОФС.1.2.1.0005.15 «Растворимость». Исходная растворимость мебгидролина в воде составляет 0,115 мг/мл. Растворимость комплекса включения мебгидролина с гидроксипропил-β-циклодекстрином в воде составила 10 мг/мл. С учетом количественного содержания мебгидролина в комплексе включения, следует отметить, что растворимость мебгидролина в воде результате образования комплекса увеличилась практически в двадцать раз и составила 2 мг/мл. Данные представлены в виде гистограммы на рисунке 2.

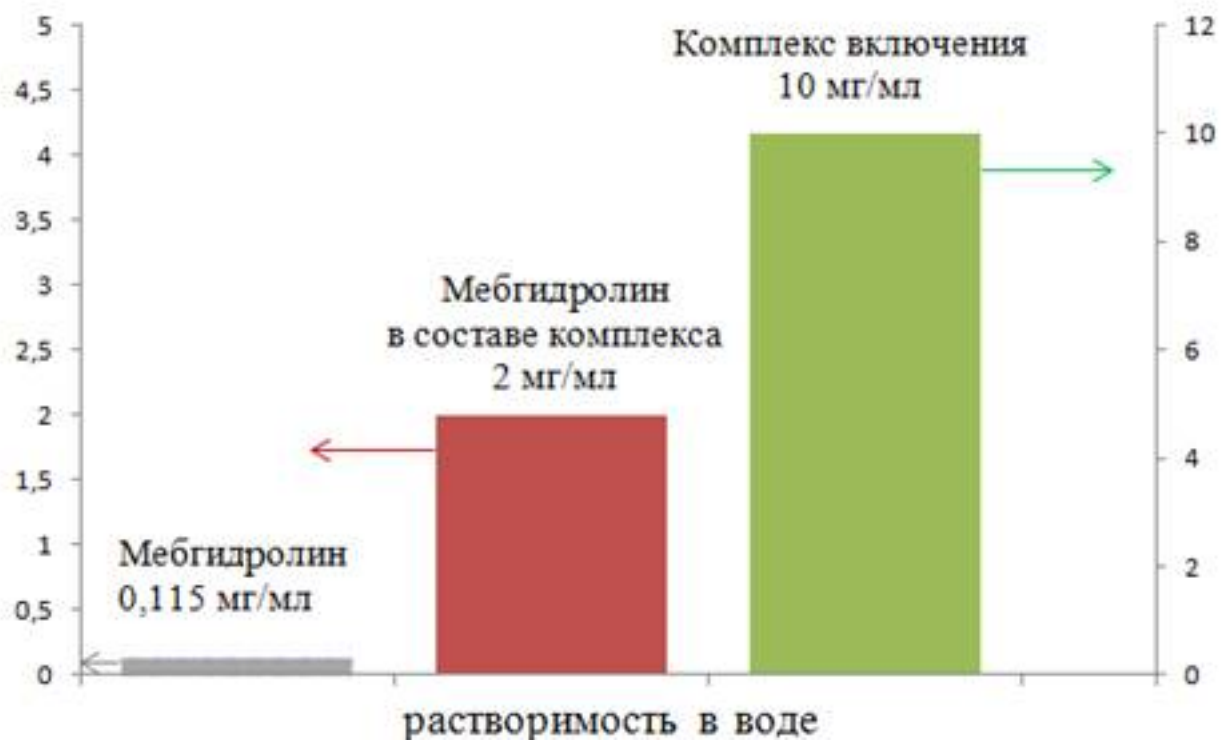


Рисунок 2. Данные по растворимости объектов исследования

На рисунке 3 представлена градуировочная зависимость поглощения раствора мегидролина в ДМСО от концентрации.

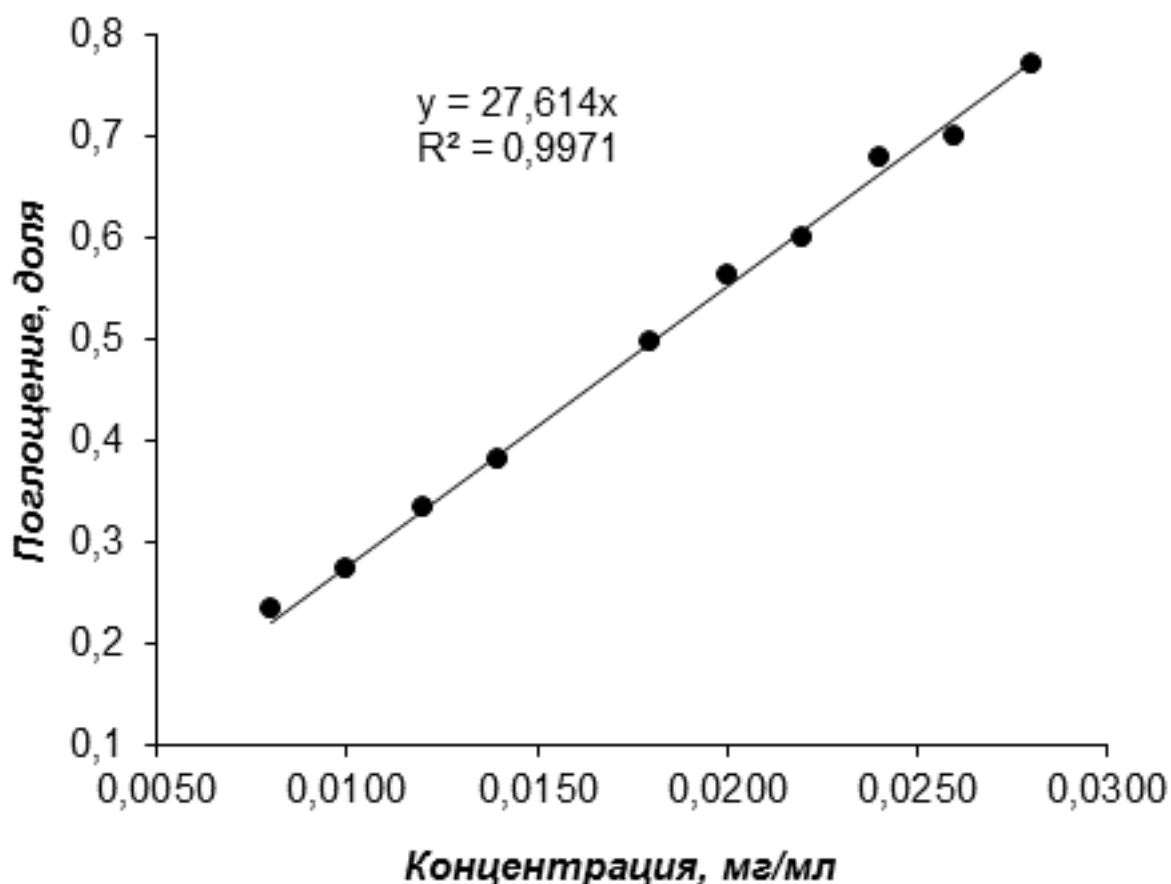


Рисунок 3. Градуировочная зависимость поглощения раствора мебгидролина в ДМСО от концентрации

В таблице №1 представлены результаты определения количественного содержания мебгидролина в комплексах. По полученным данным можно сделать вывод, что эффективность образования комплекса включения выше при использовании гетерофазного метода.

Таблица 1.

Эффективность образования комплексов включения Мебгидролина с гидроксипропил-β-циклодекстрином различными методами

Метод	Содержание мебгидролина		
	В комплексе включения, %	Не включенного в комплекс, масс. %	Включенного в комплекс, масс. %
Сорастворения	0,813	4,447	95,553
Гетерофазный	1,671	5,242	94,758

Диаграмма фазовой растворимости мебгидролина в воде по методу Хигучи-Конорса демонстрирует линейную зависимость количественного изменения величины растворимости мебгидролина в воде в зависимости от количества ГПβЦД в растворе (рис. 4).

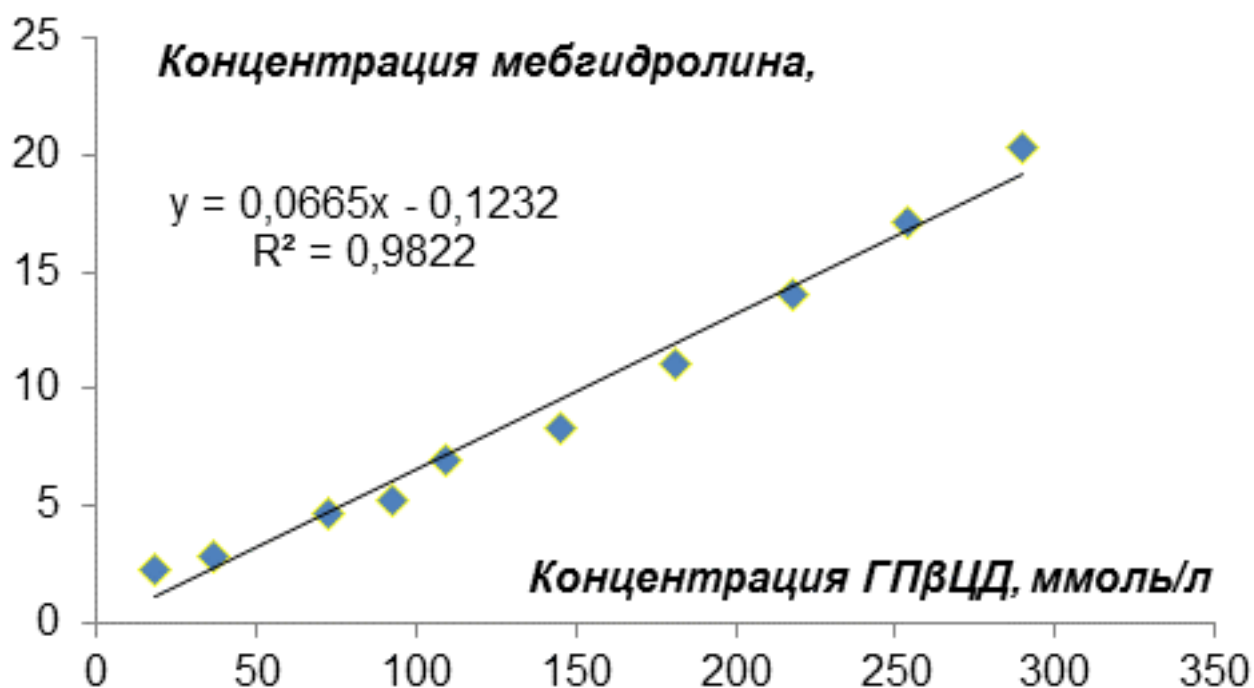


Рисунок 4. Графическая зависимость фазовой растворимости мебгидролина в воде

$$K_c = \frac{0,0694}{0,0694 * (1 - 0,0664)} * 1000 = 1025,3 \text{ M}^{-1}$$

Константа стабильности (K_c) комплекса включения мебгидролина с ГПβЦД соответствует $1025,3 \text{ M}^{-1}$. Полученное значение лежит в интервале $200 < K_c < 5000 \text{ M}^{-1}$ [3], что подтверждает стабильность полученного продукта, содержащего комплекс включения мебгидролина с ГПβЦД.

Выводы. В результате работы получен стабильный комплекс включения мебгидролина с гидроксипропил-β-циклодекстрином, представляющий собой порошок белого цвета с желтоватым оттенком, в результате образования комплекса включения растворимость активного вещества увеличилась приблизительно в 20 раз. Из всех методов получения комплексов включения наиболее эффективным оказался гетерофазный метод. Константа стабильности комплекса включения мебгидролина с ГПβЦД соответствует $1025,3 \text{ M}^{-1}$, что подтверждает стабильность полученного продукта.

Список литературы:

1. Федорова П.Ю., Андросон Р.К., Алехин Е.К., Усанов Н.Г. Природные циклические олигосахариды-циклодекстрины, в системах доставки лекарств. – Уфа, 2011.
2. Кедик С.А., Панов А.В., Тюкова В.С., Золотарева М.С. Циклодекстрины и их применение в фармацевтической промышленности (обзор). Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016, № 3 (16), С. 68-75.
3. Soares L.A., Leal A.F. V.B., Gil E. de Sousa, Cunha da L.C., Rezende K.R. Host-guest system of

4-nerolidylcatechol in 2-hydroxypropylb-cyclodextrin: preparation, characterization and molecular modeling // Journal of Inclusion Phenomena. Brazil, June 2009.