

ХІМІЧНІ НАУКИ

Мала Н.В.

студентка,

Київський національний університет технологій та дизайну

Бричка С.Я.

провідний науковий співробітник, доктор технічних наук,

старший науковий співробітник,

Київський національний університет технологій та дизайну,

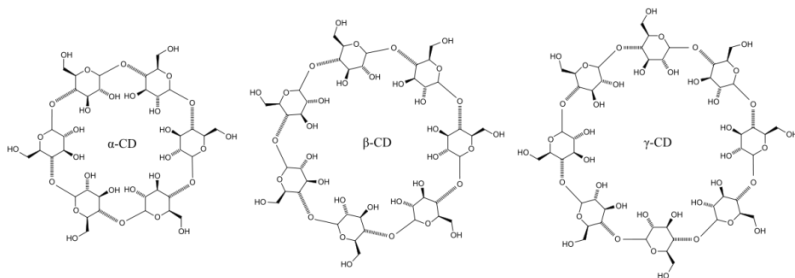
Інститут газу Національної академії наук України

ЦИКЛОДЕКСТРИНИ В СИСТЕМАХ ДОСТАВКИ ЛІКІВ

Циклодекстрини (ЦД) відносяться до класу природних макроциклічних олігосахаридів, що отримуються за допомогою ферментативної ізомеризації крохмалю. Як відомо, циклодекстрини – це олігосахариди, що складаються з α -1,4-D-глюкопіранозних одиниць з внутрішніми гідрофобними порожнинами. Така структура дає можливість включати молекули лікарських засобів в систему доставки без утворення ковалентних зв'язків.

Циклодекстрини розрізняють за кількістю залишків глюкози, що містяться в одній їх молекулі. Так найпростіший представник – α -циклодекстрин – складається з 6 глюкопіранозних ланок. β -циклодекстрин містить 7, а γ -циклодекстрин – 8 ланок. Саме ці три типи найбільш поширені і вивчені. Циклодекстрин, молекули якого складаються з 5 глюкопіранозних ланок, ферментативними методами досі не синтезований [1].

Структура трьох основних представників групи циклодекстринів:



Завдяки своїй унікальній структурі, вони здатні сформувати класичні комплекси включення за типом «гість-хазяїн» з різними типами молекул: органічними, неорганічними, металоорганічними та ін. На даний момент однієї з найбільш важливих і швидко прогресуючих обласних застосувань циклодекстринів та їх похідних є розробка та виробництво адресної системи доставки препаратів в організм, оскільки активні субстанції в молекулярних комплексах із циклодекстринами (порівнянно з вихідними) мають не лише вдосконалені фармакокінетичні параметри, а також придбані нові корисні властивості, підвищуючи їх фармакотерапевтичну цінність [2].

Завдяки цьому циклодекстрини відіграють роль своєрідних нанокапсул, які служать не тільки для зберігання і транспорту молекул фармакологічно активних молекул, але і дозволяють змінювати в бажану сторону агрегатний стан інкапсулюючих з'єднань, отримуючи з рідин і газів кристалічні речовини, знижувати або повністю усувати їх гідрофобність, що на порядок підвищує розчинність у воді. Крім цього, використання циклодекстринів як систем доставки забезпечує зниження рівня термічної і окислювальної деструкції лікарських речовин, підвищує їх біодоступність і біологічну активність, при цьому знижуючи вираженість побічних ефектів [3; 4].

Унікальна структура і фізико-хімічні властивості циклодекстринів забезпечують їм ряд переваг в системах доставки ліків:

- наявність великої кількості гідроксильних груп в молекулах циклодекстину дозволяє проводити хімічне модифікування їх;
- циклодекстрини із різними обсягами порожнини здатні інкапсулювати гостьові молекули різних розмірів;
- циклодекстрини відносяться до біосумісних речовин;
- циклодекстрини і їх похідні здатні багаторазово збільшувати розчинність важко розчинних у воді препаратів і підвищувати їх біодоступність;
- комплексоутворення із циклодекстрином запобігає подразнюючій дії препаратів на слизові, знижує токсичність, маскує неприємний смак і запах, що важливо при розробці лікарських форм для дітей;
- варіювання різних циклодекстринів і їх модифікованих похідних, а також їх комбінування з іншими носіями в системах доставки ліків дозволяють регулювати швидкість і ступінь вивільнення препаратів;
- лікарські засоби, включені в комплекси із циклодекстринами та їх похідними, стійкі до впливу деструктивних чинників (окисленню,

ферментативному розщепленню, надлишкової гігроскопічності твердих субстанцій, випаровуванню і т.д.), що багаторазово підвищує їх стабільність і збільшує гарантійні терміни зберігання [5; 6].

Недоліком багатьох препаратів на основі циклодекстрину є швидке зниження їх концентрації в плазмі крові після досягнення піку внаслідок метаболічної деструкції в самому організмі, що викликає необхідність збільшення дозових навантажень і, відповідно, це підвищує ймовірність розвитку побічних ефектів.

Відомі лікарські препарати які включені в комплекси із молекулами циклодекстрину або його хімічними похідними набувають нові корисні властивості, не властиві вихідним, що підсилює їх лікувальний ефект [7].

Перший фармацевтичний продукт на основі циклодекстрину, який був випущений на ринок – Prostaton (в вигляді сублінгвальних таблеток) був вироблений в Японії в 1976 р. корпорацією Ono Pharmaceutical Co., Ltd. З цим же періодом збіглося виникнення нової медичної концепції, заснованої на контрольованій доставці ліків з використанням спеціальних носіїв природного або синтетичного походження, з яких фармакологічно активна речовина вивільняється в заданому режимі і необхідних кількостях. З тих пір циклодекстрини та їх похідні, як біосумісні ексципієнти заняли міцні позиції в створенні платформених технологій доставки ліків [8; 9]. У таблиці 1 наведені деякі препарати (у вигляді комплексів із циклодекстрином і їх похідними), добре відомі на світовому фармацевтичному ринку.

Отже, циклодекстрини є універсальною матрицею для багатьох препаратів. У твердій лікарській формі (таблетки, гранули тощо) вони можуть прискорювати або уповільнювати вивільнення лікарського препарату залежно від природи і вмісту як препарату, так і ЦД.

У фармацевтичній промисловості ЦД використовують переважно як комплексоутворюючі агенти для збільшення розчинності у воді малорозчинних лікарських препаратів, а також для підвищення їхньої стабільності й біосумісності. Матриці на основі ЦД допомагають перетворювати рідкі препарати на мікрокристалічні чи аморфні порошки і до того ж вони не подразнюють шлунково-кишковий тракт пацієнтів.

**Комерційні лікарські препарати
на основі циклодекстринів та їх похідних**

Субстанція, включена в циклодекстрин	Торгова назва	Лікарська форма	Країна виробник
<i>α-циклодекстрин</i> Алпростадил (PGE1) OP-1206 (Limaprost) Cefotiamhexetil * HCl (Цефалоспорин)	Prostavastin, Rigidur Opalmon Pansporin T	Розчин для в/в введення Таблетки	Японія, США Японія
<i>β-циклодекстрин</i> Venexate HCl Цефалоспорин (ME1207) Хлордіазепоксид Дексаметазон Дифенгідрамін * HCl (Димедрол) Йод Нікотин Німесулід Нітрогліцерин Омепразол PGE2 Піроксикам Тіапрофенова кислота	Ulgut, Lonmiel Meiact Transillium Glymesason Stada-Travel Mena-Gargle Nicorette, Nicogum Nimedex Nitropen Omebeta Prostamon E Vrexin, Flogene Surgamyl	Капсули Таблетки Мазь Жувальні таблетки Розчин Таблетки сублінгвальні Супозиторії	Японія Аргентина Японія, Європа Японія Європа Японія Європа Японія Європа
<i>2-гідроксипропіл-β- діклодекстрин</i> Цизаприд Ітраконазол Мітоміцин	Propulsid Sporanox Mitozytrex	Супозиторії Розчин для перорального і в/в ведення Розчин для в/в введення	Європа Європа США
<i>Метил-β циклодекстрин</i> Хлорамфенікол 17-β-естрадіол	Chlorocil Aerodiol	Очні краплі Назальний аерозоль	Європа
<i>Сульфобутиловий ефір β-циклодекстрину</i> Вориконазол Зіпраксідон	Vfend Geodon Zeldox	Розчин для в/в введення Розчин для в/м введення	Європа США
<i>2-Гідроксипропіл- γ-циклодекстрин</i> Диклофенак натрію Тс-99 Теобогохіме	Voltaren Cardiotec	Очні краплі Розчин для в/в введення	Європа США

Джерело: [10]

Список використаних джерел:

1. Бодор Н., Бухвальд П. Теоретичні уявлення про утворення, структуру та енергетику деяких комплексів циклодекстрину / Бодор Н., Бухвальд П. // *J. of Incl. phenomena and macrocyclic chemistry*. – 2002. – V. 44 (1-4). – P. 9–14.
2. Брюстер М.Є. Застосування хімічно модифікованих циклодекстринів при розробці рецептур для систем доставки хімічних речовин / Брюстер М.Є., Лофтссон Т. // *Pharmazie*. – 2002. – V. 57. – P. 94–101.
3. Природні циклічні олігосахариди – циклодекстрини в системах доставки ліків / П.Ю. Федорова [та ін.] // *Медичний вісник Башкортостана*. – 2011. – С. 125–131.
4. Арун Рашид. Циклодекстрини як молекула-носії препарату: огляд / Arun Rasheed, Ashok Kular C.K, Sravanth V.V. // *Sci Pharm*. – 2008. – V. 76. – P. 567–598.
5. Брюстер М.Є. Застосування хімічно модифікованих циклодекстринів при розробці рецептур для систем доставки хімічних речовин / Брюстер М.Є., Лофтссон Т. // *Pharmazie*. – 2002. – V. 57. – P. 94–101.
6. Оцінка безпеки циклодекстрину / Мунро І.Ц., Ньюберн П.М., Бар А. // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* – 2004. – V. 39. – P. 3–3.
7. Чепмен П. Нанотехнології у фармацевтичній промисловості / Пол Чапман // *Експертна думка. Патенти*. – 2005. – V. 15 (3). – P. 249–257.
8. Комплексна супрамолекулярна хімія / Під ред. Szejtly J, Osa T. // *Elsevier Sci. Оксфорд*. – 1996. – V.3. Циклодекстрини.
9. Лофтссон Т. Фармацевтичне застосування циклодекстринів: фундаментальна наука та розробка продуктів / Торштейн Лофтссон, Маркус Е. Брюстер // *Дж. Фарм. Фармакол.* – 2010. – V. 62(11). – С. 1607–1621.
10. Кулакова І.І., Лисичкін Г.В., Яковлев Р.Ю., Селезень Н.Г. Спрямований транспорт лікарських засобів: Від ідеї до впровадження / І.І. Кулакова, Г.В. Лисичкін, Р.Ю. Яковлев, Н.Г. Селезень. – Рязань, 2018. – С. 61–62.