

УДК 544.773.432:547.458:544.723.3

Полімерні β -циклодекстринвмісні системи з контрольованим вивільненням лікарських препаратів

Л.А. Орел, Л.В. Кобріна, С.І. Сінельников, С.В. Рябов

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України
48, Харківське шосе, Київ, 02160, Україна

Досліджено кінетику десорбції найпоширеніших лікарських препаратів (лоратадину, диклофенаку натрію, метопрололу сукцинату) з циклодекстринвмісних полімерних матриць і встановлено вплив функціоналізованих похідних β -ЦД на швидкість їх десорбції. Показано, що включення похідних β -ЦД у полімерну систему змінює характер взаємодії між препаратом і полімером, що дає змогу впливати на механізм вивільнення ліків. Встановлено, що збільшення ступеня шийвання полімерної матриці до певної величини прискорює десорбцію ліків, проте при подальшому його збільшенні вихід препарату не змінюється. Результати досліджень показали, що введення похідних β -ЦД у полімерну матрицю дає змогу уповільнити десорбцію досліджуваних препаратів у 2–4 рази, що перспективно при розробці нових комплексних лікарських препаратів з пролонгованою дією. Введення функціоналізованих циклодекстринів у склад полімерів може сприяти зниженню загальної токсичності лікарських препаратів, а також їх стабілізації при зберіганні.

Ключові слова: полімерні матриці, похідні β -циклодекстрину, десорбція, лікарські препарати.

Вступ.

Полімерні системи з контрольованим вивільненням лікарських препаратів – це спеціальні сполуки, в яких полімерний носій і активна речовина утворюють комплекс, який характеризується заданою фізіологічною активністю та регульованою фармакокінетикою [1]. Полімери з іммобілізованими лікарськими препаратами (ЛП) успішно використовують при розробці матеріалів для протезування, імплантів, систем з доставки ліків [2–5]. Контрольована кінетика десорбції ЛП з полімерної матриці дає змогу вирішити такі проблеми як підтримка сталої концентрації біологічно-активних речовин у крові, вивільнення ЛП протягом тривалого часу, захист сполук із коротким періодом напіврозпаду, підвищення стабільності ліків, зменшення частоти дозування й усунення побічних ефектів ліків [16].

Останнім часом велика увага приділяється дослідженням щодо здатності циклодекстринів, зокрема β -циклодекстрину (β -ЦД), утворювати комплекси включення з різними органічними субстратами [6]. У фармацевтиці розглядають β -ЦД як перспективний реагент для покращення розчинності та підвищення біологічної активності ЛП, а також для цільової доставки активних лікарських речовин в організмі [7–14]. Встановлено, що включення β -ЦД у полімерну систему доставки ЛП змінює взаємодію препарат–полімер, що дає змогу впливати на механізм вивільнення ЛП [15]. Тому вивчення процесів контрольованого вивільнення ЛП з полімерних матриць, що містять β -ЦД, – актуальне і перспективне.

Ця робота присвячена дослідженню кінетики десорбції ЛП з циклодекстринвмісних полімерних матриць і встановленню впливу функціоналізованих похідних β -ЦД на швидкість десорбції ЛП.

Експериментальна частина.

Для проведення експериментальної роботи використовували такі реагенти: β -циклодекстрин (β -ЦД) ММ 1135 фірми Cyclolab Ltd. (Угорщина).

Малеїновий ангідрид (МА) ММ 98; триетиламін (ТЕА) ММ 101; метакриловий ангідрид (МетА) ММ 154; акриламід (АА) ММ 85; метилен-біс-акриламід (МБАА) ММ 154, всі реактиви фірми Aldrich.

Водорозчинні похідні – малеїнат β -ЦД (β -ЦД-Мал) і метакрилат β -ЦД (β -ЦД-Мет) було синтезовано за методикою, описаною в роботі [18].

Досліджувані лікарські препарати лоратадин ММ 383 (ЛР), диклофенак натрію ММ 296 (ДФ), метопролол сукцинат ММ 385 (МТП) належать до найпоширеніших ліків [17].

УФ-спектри записували на UV-Vis-спектрофотометрі UV-2401 РС фірми Shimadzu (Японія) з діапазоном частот 190–800 нм, ІЧ-спектри записували на ІЧ-спектрометрі з Фур'є-перетворенням Bruker Tensor-37 (Німеччина) з діапазоном частот 400–4000 cm^{-1} з роздільною здатністю 4 cm^{-1} .

Синтез зшитих полімерів на основі АА.

Наважку 3 ммоль АА (0,2 г) і 0,12 ммоль МБАА (0,02 г) розчиняли в 1 мл дистильованої води. До суміші додавали від 10 до 15 % мас. ЛП. Перемішували за

кімнатної температури до розчинення суміші, потім додавали 1 % мас. АПС (0,01 г) (амонію персульфат). Розчин реагентів витримували за $T = 80^\circ\text{C}$ протягом 2 год і залишали на добу за кімнатної температури. Утворений гель промивали кілька разів дистильованою водою на фільтрі Шотта, сушили та подрібнювали. Отриманий порошок висушували до сталої ваги за температури 70°C . Вихід полімерів у межах 90 %.

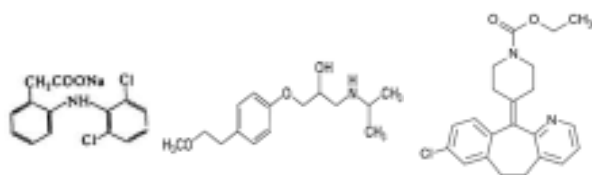
Синтез зшитих полімерів на основі АА та похідних β -ЦД

Наважку 0,06 ммоль відповідного похідного β -ЦД (0,1 г) розчиняли в 1 мл дистильованої води, додавали 3 ммоль АА (0,2 г) і 0,12 ммоль МБАА (0,02 г). До суміші додавали від 10 до 15 % мас. ЛП. Перемішували за кімнатної температури до розчинення суміші, потім додавали 1 % мас. АПС (0,01 г). Розчин реагентів витримували за $T = 80^\circ\text{C}$ протягом 2 год і залишали на добу за кімнатної температури. Утворений гель промивали кілька разів дистильованою водою на фільтрі Шотта, сушили та подрібнювали. Отриманий порошок висушували до сталої ваги за температури 80°C . Вихід полімерів у межах 70–80 %.

Для вивчення впливу ступеня зшивання полімерної матриці на десорбцію інкапсульованих препаратів синтезовано зразки за різних мольних співвідношень зшивача (МБАА) та АА.

Дослідження кінетики десорбції препаратів із полімерів у воді

Досліджувані ЛП вводили в полімерні матриці двома шляхами: інкапсуляцією (безпосередньо при синтезі полімеру) та набуханням (у вже синтезований полімер). Було використано різні біологічно активні молекули, які здатні утворювати комплекси включення з β -ЦД або його похідними, структурні формули яких наведено нижче:



ДКФ

МТП

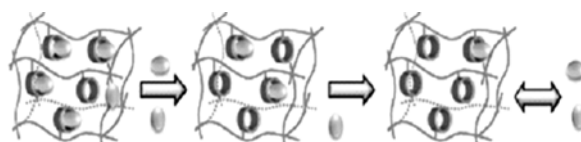
ЛР

200 мг полімеру з ЛП заливали 25 мл дистильованої води. Після чого відбирали (відразу та через певні проміжки часу) проби по 3 мл, вимірювали концентрацію ЛП і повертали пробу до досліджуваного розчину. Відбір проб здійснювали протягом 24 год. Паралельно проводили контрольний дослід із 30 мг досліджуваного препарату та 25 мл води (тобто розчинення препарату в воді у часі). Концентрацію вивільнених сполук встановлювали за допомогою УФ-спектроскопії, розраховуючи кількість препарату в розчині за допомогою калібрувального графіка. Оптичну густину для обчислення концентрації вимірювали в максимумах поглинання в більш довгохвильовій області (МТП – 274 нм, ДКФ – 275 нм, ЛР – 247 нм).

Таблиця 1. Залежність десорбції МТП від вмісту МБАА в полімерній матриці

Зразок полімеру	Вміст МБАА, моль/моль _{АА}	Десорбція за добу	
		г/л	%
1	0,045	0,65	52
2	0,070	0,80	64
3	0,140	0,80	64

Загальну схему десорбції ЛП з полімерного носія можна зобразити в такому вигляді:



Результати дослідження та їх обговорення

ІЧ-спектр синтезованого кополімеру АА-МБАА містить характеристичні смуги поглинання амідних груп ($\nu\text{C}=\text{O}$ та δNH_2) за 1653 і 1620 cm^{-1} відповідно, а також плече з δNH за 1528 cm^{-1} . У синтезованих кополімерах АА-МБАА з β -ЦД-Мал в ІЧ-спектрі з'являються смуги поглинання в області 1000–1100 cm^{-1} , що відповідають коливанням $\nu\text{C}-\text{O}$ глюкозидного кільця і глюкозидного містка β -ЦД, а також смуга поглинання з ν 1724 cm^{-1} , яка відповідає $\nu\text{C}=\text{O}$ естерного фрагмента. Вплив ступеня зшивання полімерної матриці на десорбцію МТП.

Швидкість вивільнення ЛП залежить, у тому числі, від густини зшивання полімерної матриці. Тому було проведено досліди десорбції ЛП з полімерів різного ступеня зшивання. В табл. 1 наведено дані десорбції МТП. Як бачимо, збільшення ступеня зшивання до певної величини посилює десорбцію, проте при дальшому його збільшенні десорбція препарату не змінюється. Отже, з аналізу даних табл. 1 можна зробити висновок, що існує оптимальний ступінь зшивання полімеру для ефективного вивільнення ЛП. Слід також зазначити, що впродовж доби препарат не вивільняється з

Таблиця 2. Десорбція ЛП з полімерів у воді

Зразок полімеру	Вміст похідного β -ЦД	ЛП	Десорбція, за добу, %
П-1	–	ЛР	39
П-2	+	ЛР	18
П-3*	+	ЛР	18
П-4	–	ДКФ	7
П-5	+	ДКФ	2
П-6	–	МТП	64
П-7	+	МТП	30
П-8**	+	МТП	15

*ЛР вводили у полімер шляхом набухання в спиртовому розчині препарату.

**полімер отримано на основі похідного β -ЦД-Мет, інші зразки – на основі β -ЦД-Мал.

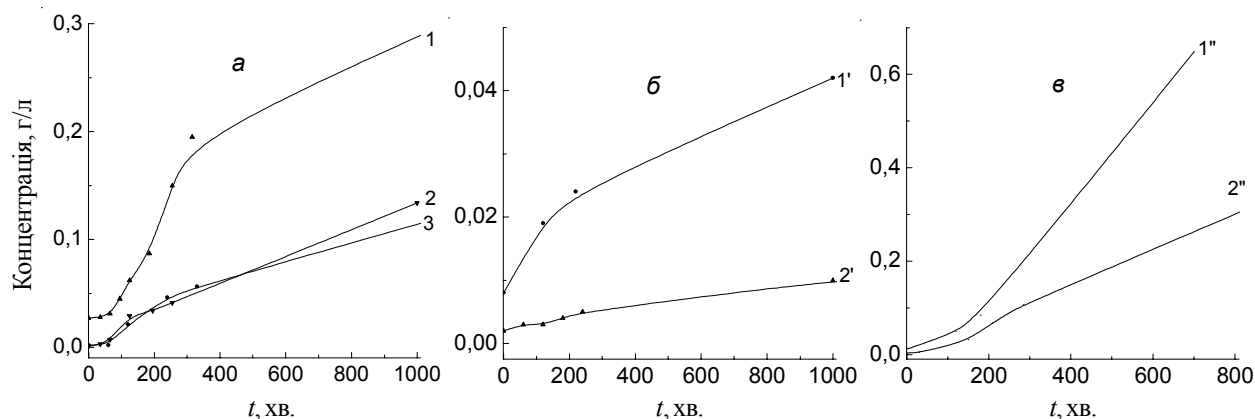


Рис. 1. Кінетика десорбції лоратадину (а), диклофенаку (б) і метопрололу сукцинату (в) з полімерів: П-1 (1); П-3 (2); П-2 (3); П-4 (1'); П-5 (2'); П-6 (1'') і П-7 (2'')

полімеру повністю.

В подальшому для уповільнення десорбції ЛП з ЦД-вмісних полімерів використовували матриці зі співвідношенням компонентів МБАА:АА = 0,07:1,00 (моль). Результати досліджень, наведені в табл. 2, свідчать про те, що за наявності похідного β -ЦД у полімері десорбція ЛП відбувається повільніше в середньому майже вдвічі для ЛР і МТП, а для ДКФ – у 4 рази. Як видно з табл. 2, спосіб введення препарату в полімер (шляхом набухання – зразок П-3 чи інкапсулюванням – зразок П-2) майже не впливає на значення його десорбції.

Для вивчення десорбції ЛП проведено порівняльне дослідження кінетики вивільнення ЛП зі зразків полімерів. Як видно з кривих рис. 1, протягом 4–5 год десорбція ЛР інтенсивніше відбувається у зразках, що не містять у своєму складі β -ЦД-Мал. Отримані експериментальні дані свідчать про те, що за наявності у складі полімеру похідного β -ЦД десорбція уповільнюється, а характер кінетичних кривих змінюється на лінійний. При цьому спосіб введення ЛП у полімер на кінетику його вивільнення не впливає. Отже, введення похідного β -ЦД у полімерну матрицю перспективне для уповільнення десорбції ЛП.

Цікаво було порівняти десорбцію ЛП зі зразків різного ступеня наповнення матриці, які містили або не містили β -ЦД-Мал. Для цього в зразки полімерів вводили від 0,29 до 0,60 мл 11 %-вого розчину МТП.

Як видно з даних табл. 3, за наявності похідного β -ЦД в полімері, десорбція МТП менша і уповільнена

Таблиця 3. Десорбція МТП у воді зі зразків полімерів різного ступеня наповнення

Зразок	Вміст МТП у полімері, %		
	10	20	30
АА-МБАА	0,474	0,882	1,1625
АА-МБАА+ β -ЦД-Мал	0,225	0,329	0,5070

в часі.

Вплив середовища на вивільнення ЛП.

Оскільки досліджувані ЛП мають переважно пероральний шлях уживання, важливо було перевірити вплив кислотності середовища на їх вивільнення. З огляду на це, слід було також визначити вплив різних похідних β -ЦД, які входять до складу полімеру, на десорбцію ЛП. Як препарат використовували МТП. Аналіз даних, наведених на рис. 2, свідчить, що зміна нейтрального середовища на кисле істотно не впливає на

Таблиця 4. Десорбція МТП з полімерів

Зразок полімеру	Наявність похідного β -ЦД у полімері		Десорбція за добу, %	
	β -ЦД-Мал	β -ЦД-Мет	H ₂ O	водний р-н HCl, рН = 3
П-8	–	+	15	17
П-7	+	–	30	26
П-6	–	–	64	60

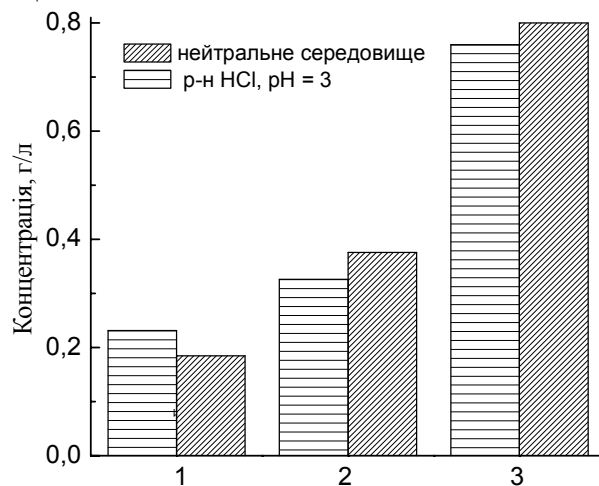


Рис. 2. Вивільнення МТП з полімерів у різних середовищах: зразок П-8 (1); зразок П-7 (2); зразок П-6 (3)

десорбцію МТП.

Як бачимо з даних, наведених в табл. 4, за наявності похідного β -ЦД у полімері десорбція ЛП відбувається значно повільніше.

Наявність похідного β -ЦД-Мет у полімері більше впливає на вповільнення десорбції препарату, ніж β -ЦД-Мал, а зміна нейтрального середовища на кисле не впливає істотно на десорбцію МТП.

Висновки.

Отже, на підставі результатів дослідження можна

зробити висновок, що введення похідних β -ЦД у полімерну матрицю дає змогу уповільнити десорбцію досліджуваних препаратів (лоратадину, диклофенаку натрію, метопрололу сукцинату), що перспективно при розробці нових комплексних лікарських препаратів з пролонгованою дією. Введення функціоналізованих циклодекстринів у склад полімерів може сприяти зниженню загальної токсичності лікарських препаратів, а також їх стабілізації при зберіганні.

Література

1. Платэ Н.А., Васильев В.Е. Физиологически активные полимеры. – М.: Химия, 1986. – 294 с.
2. Glangchai L.C., Caldorera-Moore M., Li Shi, Roy K. Nanoimprint lithography based fabrication of shape-specific, enzymatically-triggered smart nanoparticles // *J. Control. Release.* – 2008. – **125**. – P. 263–272.
3. Mundargi R.C., Babu V.R., Rangaswamy V. et al. Nano/micro technologies for delivering macromolecular therapeutics using poly(D,LL lactide-co-glycolide) and its derivatives // *Ibid.* – 2008. – **125**. – P. 193–209.
4. Di Benedetto L.J., Huang J.S. Poly(alkylenetartrates) as controlled release agents // *Polym. Degrad. Stability.* – 1994. – **45**. – P. 249–257.
5. De Scheerder I.K., Wilczek K.L., Verbeken E.V. et al. Biocompatibility of polymer-coated oversized metallic stents implanted in normal porcine coronary arteries // *Atherosclerosis.* – 1995. – **114**. – P. 105–114.
6. Li S., Perdy W.C. Cyclodextrins and their applications in analytical chemistry // *Chem. Rev.* – 1992. – **92**. – P. 1457–1470.
7. Fromming K.H., Szejtly Cyclodextrins in pharmacy. - Kluwer Academic Publishers, 1994. - 228 p.
8. Uekama K., Hirayama F., Irie T. Cyclodextrin drug carrier systems // *Chem. Rev.* – 1998. – **5**. – P. 2045–2076.
9. Szejtli J., Past, present, and future of cyclodextrin research // *Pure Appl. Chem.* – 2004. – **76**. – P. 1825–1845.
10. Uekama K., Design and evaluation of cyclodextrin-based drug formulation // *Chem. Pharm. Bull.* – 2004. – **52**. – P. 900–915.
11. Loftsson T., Jarho P., Mõsson M., Jarvinen T., Cyclodextrins in drug delivery // *Expert Opin. Drug Deliv.* – 2005. – **2**. – P. 335–351.
12. Stella V.J., He Q., Cyclodextrins // *Toxicol. Pathol.* – 2008. – **36**. – P. 30–42.
13. Otero-Espinar F., Torres-Labandeira J.J., Alvarez-Lorenzo C., Blanco-Mendez J., Cyclodextrins in drug delivery systems // *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* – 2010. – **20**. – P. 289–301.
14. Vyas A., Saraf S., Saraf S., Cyclodextrin based novel drug delivery systems // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2008. – **62**. – P. 23–42.
15. Liu Y.Y., Fan X.D. Synthesis, properties and controlled release behaviors of hydrogels networks using cyclodextrin as pendant groups // *Biomaterials.* – 2005. – **26**. – P. 6367–6374.
16. Bajpai A.K., Shukla S.K., Bhanu S., Kankane S. Responsive polymers in controlled drug delivery // *Progr. Polym. Sci.* – 2008. – **33**. – P. 1088–1118.
17. Ловягин А.Н. Универсальный фармацевтический справочник. – М.: ООО ПКФ “БАО”, 2004. – 608 с.
18. Опанасенко О.А., Рябов С.В., Сінельников С.І. Синтез і властивості зшитих β -циклодекстрин-місних кополімерів та їхня роль у фотокаталітичних процесах // *Укр. хім. журн.* – 2014. – **80**, № 5-6. – С. 58-63.

Надійшла до редакції 10 липня 2015 р.

Полимерные β -циклодекстринсодержащие системы с контролируемым высвобождением лекарственных препаратов

Л.А. Орел, Л.В. Кобрина, С.И. Синельников, С.В. Рябов

Институт химии высокомолекулярных соединений НАН Украины
48, Харьковское шоссе, Киев, 02160, Украина

Исследовано кинетику десорбции наиболее распространенных лекарственных препаратов (лоратадина, диклофенака натрия, метопролола сукцината) из циклодекстринсодержащих полимерных матриц и установлено влияние функционализированных производных β -ЦД на скорость их десорбции. Показано, что включение производных β -ЦД в полимерную систему изменяет характер взаимодействия между препаратом и полимером, что позволяет влиять на механизм высвобождения лекарств. Установлено, что увеличение степени сшивания полимерной матрицы до определенной величины ускоряет десорбцию лекарств, а при дальнейшем её увеличении выход препарата не изменяется. Результаты исследований показали, что введение производных β -ЦД в полимерную матрицу позволяет замедлить десорбцию исследуемых препаратов в 2–4 раза, что перспективно при разработке новых комплексных лекарственных препаратов с пролонгированным действием. Введение функционализированных циклодекстринов в состав полимеров может способствовать снижению общей токсичности лекарственных препаратов, а также их стабилизации при хранении.

Ключевые слова: полимерные матрицы, производные β -циклодекстрина, десорбция, лекарственные препараты.

β -Cyclodextrin-containing polymer systems with controlled release of drugs

L.A. Orel, L.V. Kobrina, S.I. Sinelnikov, S.V. Riabov

Institute of Macromolecular Chemistry NAS of Ukraine
48, Kharkivske shose, Kyiv, 02160, Ukraine

In the work presented, the kinetics of desorption a most ubiquitous drugs (loratadine, diclofenac sodium, metoprolol succinate) from cyclodextrin-containing polymeric matrices is studied and the effect of functionalized β -CD on the rate of desorption is established. It is found, that incorporation of β -CD derivatives into polymer system changes a character of interaction between drug and polymer, allowing to influence the drug release mechanism. It is shown, that increase the degree of cross-linking of the polymer matrix to a certain level leads to enhancing of drugs desorption, but further increasing degree of cross-linking does not influence on drugs release. Incorporating of the β -CD derivatives into polymer matrix results in slowing drugs desorption in 2–4 times. It is of interest for developing of a new drugs-polymer complexes with sustained release. Introduction of cyclodextrin derivatives in polymers can reduce the overall toxicity of drugs and stabilize them during storage.

Key words: polymeric matrices, β -CD derivatives, desorption, drugs.