

# Нативные и модифицированные циклодекстрины KLEPTOSE®: многофункциональные вспомогательные вещества для молекулярной инкапсуляции

Молекулярная инкапсуляция с помощью циклодекстринов и их производных открывает новые, альтернативные возможности для разработки лекарственных средств

Elham Blouet  
Global Market Manager  
Pharma & Health Market Unit  
Roquette



## Многофункциональный эксипиент

Циклодекстрины (ЦД), как нативные, так и модифицированные, обладают способностью образовывать комплексы включения с различными органическими молекулами путем молекулярной инкапсуляции. Благодаря этому свойству ЦД и их производные стали удобным инструментом для создания новых препаратов. Они используются для повышения

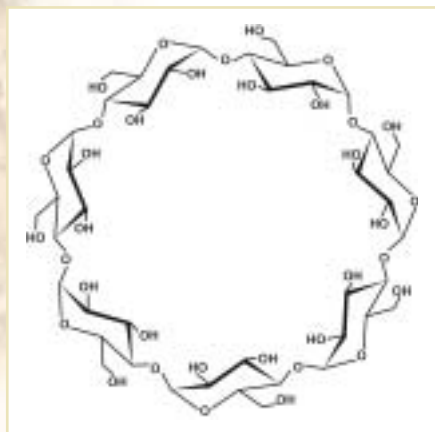


Рис. 1. Химическая структура бета-циклодекстрина

Растущий интерес к циклодекстринам вызван успешным опытом их использования при создании новых фармацевтических и косметических продуктов, многие из которых выведены на рынок в последние годы. Для решения специфических задач фармацевтической и косметической промышленности компания Roquette предлагает широкий спектр циклодекстринов KLEPTOSE®: бета-циклодекстрины, гидроксипропил-бета-циклодекстрины и метил-бета-циклодекстрины.

растворимости малорастворимых субстанций и, следовательно, позволяют отказаться от применения органических растворителей. Растет интерес к применению ЦД в качестве средства для улучшения физической и химической стабильности активных субстанций (защита от воздействия света, окисления и т. д.), для повышения местной переносимости лекарственных препаратов и в любых других случаях, когда образование комплекса включения помогает найти инновационное решение. Медикаменты, содержащие циклодекстрины и их производные, широко представлены на мировом фармацевтическом рынке в различных категориях, включая пероральные, парентеральные, местные и офтальмологические препараты.

## Нативные циклодекстрины

Циклодекстрины представляют собой циклические олигосахариды, получаемые на основе крахмала путем циклизации в присутствии циклогликозилтрансферазы. ЦД состоят из  $\alpha$ -(1,4) связанных глюкопиранозных звеньев. Существует несколько

видов нативных циклодекстринов; наиболее часто упоминаемые  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -циклодекстрины состоят соответственно из шести, семи и восьми  $\alpha$ -(1,4) глюкопиранозных звеньев. В промышленности наиболее широко используются бета-циклодекстрины (БЦД). KLEPTOSE® – коммерческое название бета-циклодекстринов, производимых компанией Roquette.

## KLEPTOSE®

Молекула бета-циклодекстрина имеет форму тора. Благодаря пространственному расположению гидроксильных групп молекула имеет полярную гидрофильную внешнюю поверхность и неполярную гидрофобную внутреннюю полость. Благодаря такому строению БЦД способны в присутствии воды инкапсулировать или «захватывать» гостевые молекулы и образовывать так называемые «комплексы включения». БЦД представляют собой кристаллическое однородное негигроскопичное вещество, малорастворимое в воде (примерно 1,85 % при комнатной температуре). Они практически

нетоксичны, не вызывают раздражения, разрешены как пищевой ингредиент и используются в составе пероральных и местных фармацевтических препаратов. БЦД не могут использоваться для парентерального применения в связи с нефротоксичностью.

### Модифицированные циклодекстрины

Нативные ЦД могут быть модифицированы путем гидроксилалкилирования, алкилирования и сульфалкилирования с целью повышения растворимости исходных нативных циклодекстринов.

Гидроксипропил-бета-циклодекстрины (ГПБЦД) обладают более высокой растворимостью (65 % при 25 °С). Они безопасны, что в сочетании с хорошей растворимостью открывает новые возможности для создания лекарственных средств.

Основным методом приготовления комплекса включения с нативными циклодекстринами является замешивание пастообразной смеси. По сравнению с нативными, модифицированные циклодекстрины обладают высокой растворимостью и образуют комплексы в водном растворе, что значительно упрощает процесс получения комплекса. ГПБЦД безопасны для использования в парентеральных, пероральных, офтальмологических препаратах и препаратах местного действия.

### KLEPTOSE® HPB / KLEPTOSE® HP

Компания Roquette разработала ряд гидроксипропил-бета-циклодекстринов с различными степенями замещения (Degree of Substitution (DS) – число гидроксипропильных групп на одну молекулу БЦД), которые описываются степенью молярного замещения (Molar substitution value (MS) – среднее число гидроксипропильных групп на одно звено ангидроглюкозы). KLEPTOSE® HPB и KLEPTOSE® HP представляют собой гидроксипропил-бета-циклодекстрины, предназначенные для применения в косметической и фармацевтической промышленности. Апирогенные модифицированные БЦД для парентерального применения производятся в соответствии со стандартом cGMP.



Рис. 2. Преимущества применения ГПБЦД для производителей и пациентов

### KLEPTOSE® CRYSMEB EXP

Первое поколение модифицированных циклодекстринов KLEPTOSE® HPB успешно используется в фармацевтической промышленности уже несколько лет. KLEPTOSE® CRYSMEB EXP представляет собой второе поколение продукта, которое находится в стадии разработки и обладает рядом преимуществ, включая более высокую солюбилизационную способность в сочетании с высокой биологической переносимостью.

KLEPTOSE® CRYSMEB EXP – это смесь метил-бета-циклодекстринов, содержащая в среднем четыре метильные группы на молекулу БЦД (т. е. MS составляет в среднем 0,57). По сравнению с нативными БЦД, они легко растворяются в воде (20 % при 20 °С), и их растворимость увеличивается при повышении температуры.

KLEPTOSE® CRYSMEB EXP, так же как и KLEPTOSE® HPB, может использоваться в различных целях:

- для увеличения растворимости в воде и повышения скорости растворения малорастворимых лекарств;
- для улучшения транспорта действующего вещества в биологические ткани без их повреждения;
- для снижения риска побочного действия препарата;
- для маскирования горького вкуса или неприятного запаха некоторых субстанций.

KLEPTOSE® CRYSMEB EXP также может использоваться при производстве косметических средств в различных целях, в частности для солюбилизации или стабилизации ингредиентов.

Таблица 1. Основные характеристики бета-циклодекстринов KLEPTOSE®:

|                                       | KLEPTOSE®   | KLEPTOSE® HPB<br>(среднее молярное замещение, около 0,62)  | KLEPTOSE® HP<br>(высокое молярное замещение, около 0,90)   | KLEPTOSE® CRYSMEB EXP<br>(лабораторная разработка)                      |
|---------------------------------------|---|--|--|---|
| МНН                                   | Betacyclodextrin  | Гидрохупропил бетациклодекстрин  | Гидрохупропил бетациклодекстрин  | 2-O-methyl бетациклодекстрин  |
| Типы продукта                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Стандартный</li> <li>Для прямого прес-сования</li> <li>С различным размером частиц (200 F, 10)</li> <li>С низким содержанием влаги (7 РС)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Пероральный</li> <li>Парентеральный (апирогенный, контроль эндотоксинов)</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Пероральный</li> <li>Парентеральный (апирогенный, контроль эндотоксинов)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Стандартный</li> </ul>           |
| Применение                            | Производство лекарственных и косметических средств  |  |  |   |
| Группы препаратов                     | Пероральные и местного действия   | Пероральные, офтальмологические, парентеральные и местного действия  | Пероральные, офтальмологические, парентеральные и местного действия  | Пероральные, офтальмологические, парентеральные (*) и местного действия |
| Растворимость в воде                  | 1,85 % при комнатной температуре  | 65 % при 25 °С   | 65 % при 25 °С   | 20 % при 20 °С  |
| Стандартный метод получения комплекса | Полутвердая фаза: замешивание пастообразной массы или суспензия   | В жидкой фазе: водный раствор  | В жидкой фазе: водный раствор  | В жидкой фазе: водный раствор   |
| Монографии                            | EP, USP, JP   | EP, USP  | EP, USP  | Монография Roquette   |
| DMF                                   | США   | США, Канада  | США, Канада  | –   |
| Пищевой статус                        | Допустимое суточное потребление: 5 мг / кг массы тела   | –  | –  | –   |
| Патенты, ограничения в применении     | Ограничений нет   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Патент Shiseido для <u>косметического применения</u> истек в 2009 году</li> <li>Всемирный патент Janssen для <u>фармацевтического применения</u> истек в 2004 году, в США действует до 2019 года</li> </ul> |  | Патент Roquette: производство и применение в ЛС                         |

(\*) Предварительные исследования по токсикологии показали безопасность KLEPTOSE® CRYSMEB для применения в парентеральных препаратах

### Основные области применения и преимущества

Благодаря своим свойствам, циклодекстрины и их производные находят широкое применение в производстве различных лекарственных и косметических средств.

Они позволяют:

- повысить растворимость субстанций в воде, скорость их растворения и биодоступность;
- повысить физическую и химическую стабильность субстанций (увеличить срок годности и сократить время вывода препарата на рынок);

- улучшить переносимость при местном или парентеральном применении;
- улучшить органолептические свойства препарата (маскировка вкуса и/или запаха);
- улучшить транспорт субстанции через биологические мембраны;
- предотвратить взаимодействие «субстанция – субстанция», «субстанция – наполнитель» и «субстанция – упаковка»;
- перевести маслянистые, жидкие или летучие вещества в стабильную микрокристаллическую форму.

В косметических средствах:

- замаскировать или высвободить парфюмерную композицию;
- обеспечить транспорт действующего вещества;
- повысить эффективность УФ-фильтров;
- уменьшить местное раздражающее действие.

Многофункциональность нативных и модифицированных бета-циклодекстринов KLEPTOSE® позволяет создавать новые лекарственные и косметические средства с улучшенными физическими, химическими и биофармацевтическими характеристиками.

[www.roquette-pharma.com](http://www.roquette-pharma.com)