

Бета-циклодекстрины как инструмент солюбилизации нерастворимых АФС (BCS класс II и класс VI)

Бета-циклодекстрины давно зарекомендовали себя как эффективный инструмент для создания препаратов с улучшенными свойствами. Благодаря своей способности к молекулярной инкапсуляции активных фармацевтических субстанций (АФС), бета-циклодекстрин помогает улучшить как фармакологические свойства готового препарата – повысить растворимость, биодоступность, стабильность субстанции, так и повлиять на органолептические характеристики – замаскировать неприятный вкус или запах. В данной статье в формате «вопрос – ответ» рассмотрены основные принципы работы по солюбилизации АФС с бета-циклодекстринами

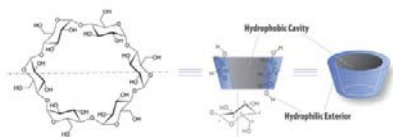


Carmen Popescu, PhD

Старший координатор проектов,
Roquette America Inc.

Что такое бета-циклодекстрин (БЦД)?

Бета-циклодекстрины (БЦД) представляют собой циклические олигосахариды, молекулы которых по форме похожи на тор. Они обладают внешней гидрофильной поверхностью и внутренней гидрофобной полостью. Подобная уникальная структура позволяет формировать комплексы включения, в которых липофильные (гидрофобные) вещества входят во внутреннюю полость БЦД без образования ковалентных связей.



Каковы цели применения БЦД?

- Повышение растворимости субстанции в воде (BCS класс II и класс VI).
- Повышение химической и физической стабильности.
- Снижение местного токсического действия (при пероральном или местном применении).

- Улучшение доставки к биологическим мембранам и через них.
- Маскировка вкуса и запаха препарата.
- Превращение жидкого вещества в аморфный порошок.

Какие типы бета-циклодекстринов доступны?

- Нативный β-циклодекстрин
- Бета-циклодекстрин, Kleptose® (Roquette)
- Модифицированный β-циклодекстрин
- Метил бета-циклодекстрин, Crystmab (Roquette)
- Гидроксипропил бета-циклодекстрин (HPBCD), степень замещения 0,62 (Kleptose® HPB, Roquette)
- Гидроксипропил бета-циклодекстрин (HP-CD), степень замещения 0,87 (Kleptose® HP, Roquette)
- Бета-циклодекстрин сульфобутиловый эфир натрия соли (SBECD, Captisol, CyDex)

Что следует принять во внимание при получении комплекса с БЦД?

- **Небольшие молекулы АФС:**
- Количество атомов: более 5 атомов образуют структуру молекулы (C, P, S или N)
- Количество конденсированных колец: не более 5

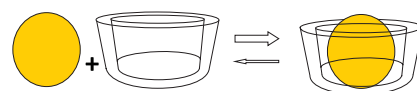
- Растворимость АФС в воде: менее 10 мг/мл
- Температура плавления: менее 250 °C
- Молекулярный вес: между 100 и 400
- Заряд молекулы: положительный, отрицательный, нейтральный
- Log P
- Константа диссоциации pKa
- Проблемы со стабильностью: фото-, химической и т.д.

Большие молекулы:

- Побочные цепочки макромолекул могут взаимодействовать с БЦД с образованием частичных комплексов.

Какие типы комплексов включения БЦД могут образовывать с АФС?

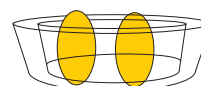
Комплекс 1 : 1



Комплекс 2 : 1



Комплекс 1 : 2

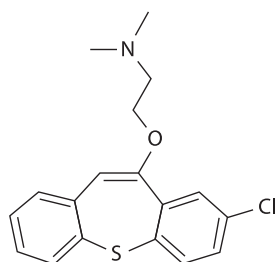


Каким образом можно солюбилизировать вещества посредством БЦД?

Технология может быть основана на взаимодействии в жидкой фазе, либо в форме твердой дисперсии.

Зотепин как модель лекарственного средства для растворения с БЦД

Зотепин является атипичным антипсихотическим препаратом, применяемым для терапии шизофрении, протекающей в хронической или острой стадии. Механизм действия связан с блокированием D2-рецепторов в центральной нервной системе. Препарат выпускается в форме таблеток с дозировкой 25 мг, 50 мг, 100 мг. Из-за низкой растворимости и выраженного пресистемного метаболизма его биодоступность составляет 7 – 13 %.



Зотепин

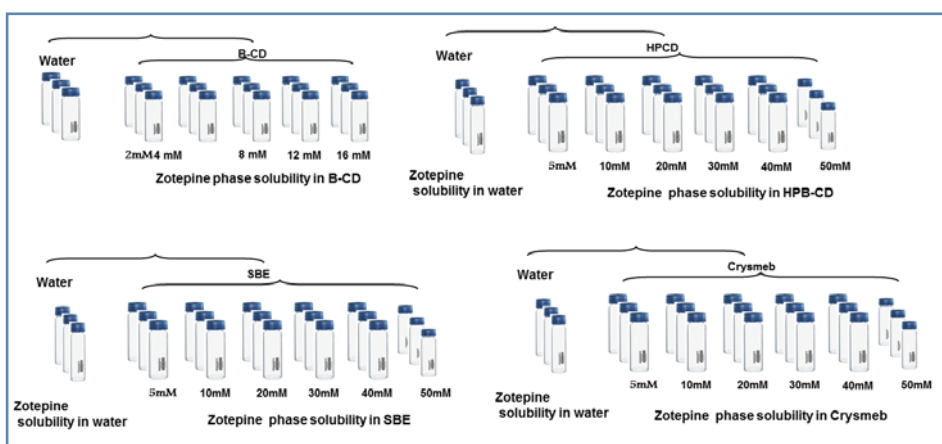
Зотепин – эффективный и доступный препарат в сравнении с другими антипсихотическими средствами, и увеличение его растворимости посредством нативных или модифицированных БЦД может повысить его конкурентоспособность на фармацевтическом рынке.

Что представляет собой метод фазовой растворимости?

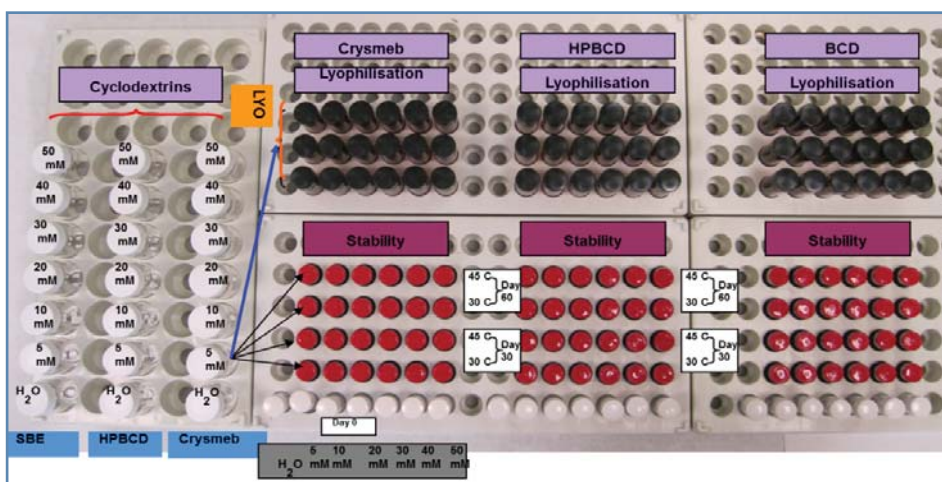
Одним из методов, с помощью которых оценивают эффективность применения циклодекстринов для солюбилизации, является профиль фазовой растворимости. Оценка фазовой растворимости основана на методе Хигучи и Коннора. Избыточное количество АФС вносят в водный раствор с циклодекстринами, концентрацию которых в каждом новом опыте постепенно повышают (от 10 до 50 ммоль (или 200 ммоль)). В качестве жидкой фазы выступают деионизированная вода (рН 6,5) и фос-



*ДСК – дифференциальная сканирующая калориметрия



Комплект флаконов для изучения фазовой растворимости



Комплект образцов для изучения солюбилизации методом ВЭЖХ, лиофилизации и проверки стабильности

фатный буфер. Флаконы перемешивают в течение 1, 3 или 7 дней при комнатной температуре (25 °С), чтобы определить время перемешивания, достаточное для достижения предела солюбилизации. Образцы

этих растворов фильтруют (0,45 µm) и анализируют с помощью метода ВЭЖХ. Затем концентрацию солюбилизированного АФС фиксируют для каждой концентрации БЦД (в молях или ммольях). Результаты в виде гра-

фика представляют собой кривую – профиль фазовой растворимости АФС при соответствующей концентрации БЦД.

Какие типы профилей фазовой растворимости существуют?

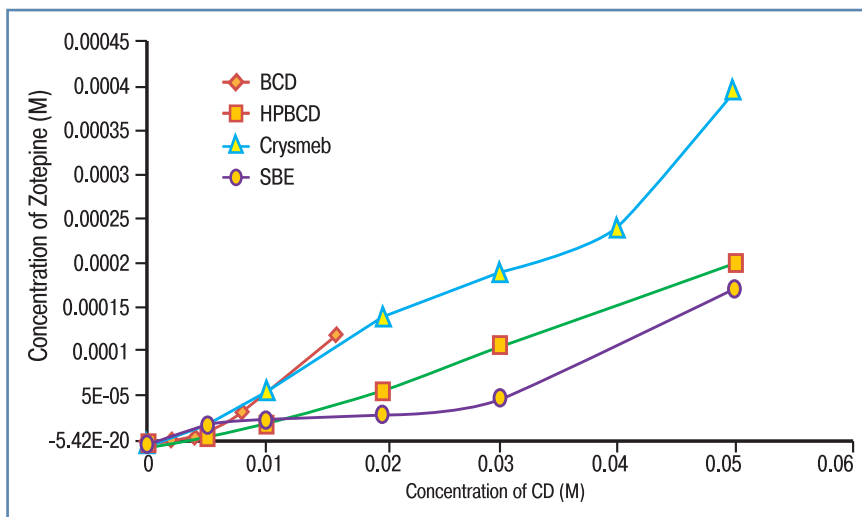
Существует несколько типов:

AL: комплекс 1 : 1, растворимость повышается в линейной зависимости;

AP: комплекс с различной стехиометрией (вначале 1 : 1, затем 1 : 2 либо иной тип взаимодействия);

AN: данный тип профиля трудно интерпретировать;

B: образование комплекса с ограниченной растворимостью в водной среде.



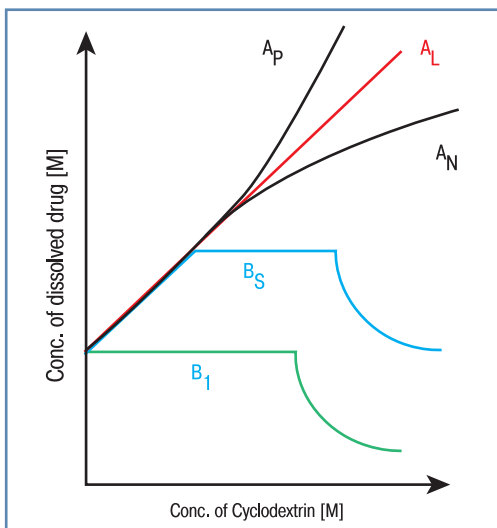
Профиль фазовой растворимости Zotепина с разными типами БЦД

Что такое константа стабильности ($K_{1:1}$) и эффективность комплексообразования (CE)?

Константа стабильности и эффективность комплексообразования являются характеристиками комплекса включения. Оба параметра рассчитывают исходя из кривой профиля растворимости.

$$Eqn 1: K_{1:1} = \frac{m}{S_0(1-m)} \quad Eqn 2: CE = \frac{m}{(1-m)},$$

где m – угол наклона кривой, определенный в соответствии с линейной регрессией, S_0 – максимальная растворимость субстанции в воде и фосфатном буфере.



Примеры кривых повышения растворимости

Подтверждают ли профили фазовой растворимости образование комплекса?

Нет. Профили фазовой растворимости не доказывают образование комплекса включения. Они характеризуют влияние концентрации циклодекстрина на растворимость субстанции.

Помимо образования комплекса включения, БЦД также могут взаимодействовать с веществами без включения их в полость или образовывать агрегатные комплексы, в результате чего растворимость повышается благодаря структурам типа мицелл.

| Zotepine Solubility Enhancement | | | | | | | |
|---------------------------------|---|--------------------|---|-----------------------|---|------------------|---|
| Conc. of BCD (M) | Solubility Increase ratio (S/S ₀) | Conc. of HPBCD (M) | Solubility Increase ratio (S/S ₀) | Conc. of Crystmeb (M) | Solubility Increase ratio (S/S ₀) | Conc. of SBE (M) | Solubility Increase ratio (S/S ₀) |
| 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 0.002 | 42.03 | 0.005 | 57.76 | 0.005 | 156.45 | 0.005 | 154.83 |
| 0.004 | 54.5 | 0.01 | 171.67 | 0.01 | 421.69 | 0.01 | 196.5 |
| 0.008 | 270.21 | 0.02 | 416.09 | 0.02 | 1068.92 | 0.02 | 242.1 |
| 0.012 | 322.86 | 0.03 | 792.12 | 0.03 | 1397.91 | 0.03 | 371.76 |
| 0.016 | 876.03 | 0.04 | 875.54 | 0.04 | 1778.57 | 0.04 | 419.28 |
| | | 0.05 | 1543.62 | 0.05 | 2871.18 | 0.05 | 1240.2 |

| Summary of Zotepine-Cyclodextrin Complexation | | | | |
|---|-----------|-----------------------------|------------------|-------|
| Stability constant ($K_{1:1}$) and Complexation efficiency (CE) | | | | |
| | m (Slope) | S ₀ ² | K _{1:1} | CE |
| BCD | 0.009 | 1.40E-07 | 62572.16 | 0.009 |
| HPBCD | 0.005 | 1.40E-07 | 33334.34 | 0.005 |
| Crystmeb | 0.008 | 1.40E-07 | 59637.77 | 0.008 |
| SBE | 0.001 | 1.40E-07 | 7943.325 | 0.001 |

Есть ли необходимость в изучении стабильности солюбилизации АФС с БЦД в жидкой фазе?

Солюбилизация АФС неэффективна, если комплекс не является стабильным. В рамках исследования образцы АФС : БЦД прошли изучение стабильности в течение 30 и 60 дней при температуре 30 и 45 °С.

Если комплекс не стабилен в жидкой фазе, какие есть альтернативы?

Комплекс может быть лиофильно высушен и подвергнут исследованию стабильности в сухом состоянии при аналогичных условиях в течение 30 и 60 дней при температуре 30 и 45 °С.

Каким образом доказывают образование комплекса?

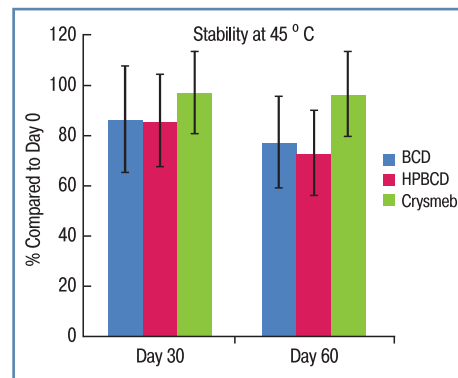
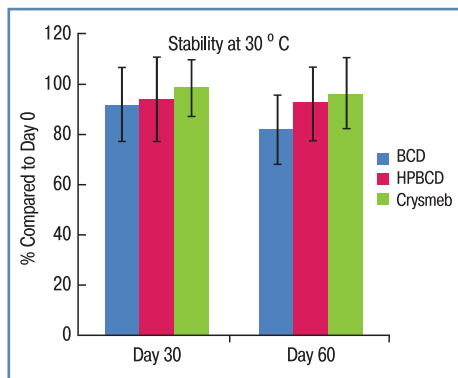
Результаты метода дифференциальной сканирующей калориметрии показывают исчезновение пика АФС в связи с образованием комплекса АФС : БЦД. Также могут быть применены другие аналитические методы.

Заключение в отношении фазовой растворимости Зотепина

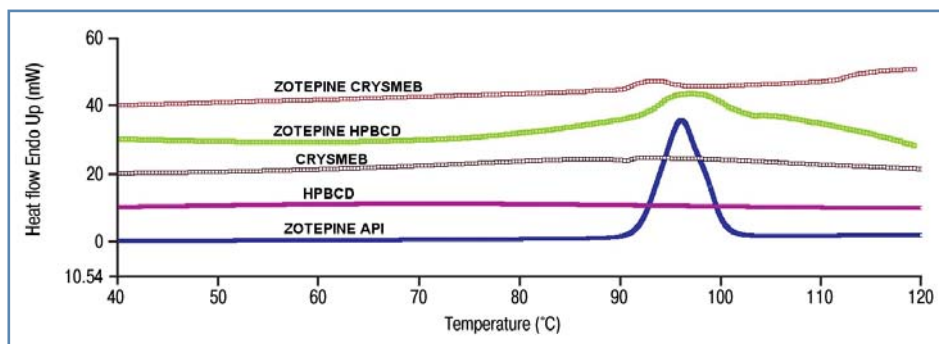
Во всех проведенных анализах разные типы БЦД продемонстрировали профиль растворимости субстанции типа AL (линейный, соотношение 1 : 1 моль). Высокую константу стабильности и эффективность комплексообразования показали два типа – KLEPTOSE® и KLEPTOSE® Crysmeb. Повышение растворимости Зотепина прошло в 2871, 1543 и 1240 раз в присутствии Kleptose® Crysmeb, Kleptose® HPB и SBECB соответственно.

Стабильность комплекса при заданных условиях: Crysmeb > SBECB > HPBCD > BCD.

Образование комплекса подтверждено для Kleptose® Crysmeb и Kleptose® HPB методом ДСК. Оба типа могут выступать кандидатами для солюбилизации Зотепина, при этом существование на фармацевтическом рынке нескольких препаратов, содержащих Kleptose® HPB, является его преимуществом при регистрации.



Исследование стабильности комплексов в течение 30 и 60 дней



ДСК термограммы лиофилизированных образцов с Зотепином

На основании результатов исследования можно выбрать подходящий тип циклодекстрина для солюбилизации Зотепина.

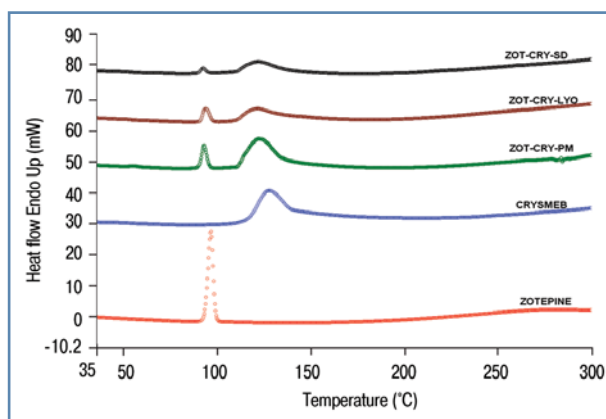
Какие методы доступны для солюбилизации в форме твердой дисперсии?

Распылительная сушка (SD), сублимационная сушка (LYO), замешивание пастообразной смеси с последующим высушиванием (PM).

Количество Зотепина и БЦД рассчитывают пропорционально в соответствии с соотношением 1 : 1 моль.

| Комплекс Зотепин : Kleptose HPB | |
|------------------------------------|---------|
| 1 : 1 моль | |
| Зотепин | 4 г |
| HPBCD | 16,86 г |

| Комплекс Зотепин : Kleptose Crysmeb | |
|--|----------|
| 1 : 1 моль | |
| Зотепин | 4 г |
| Crysmeb | 10,095 г |



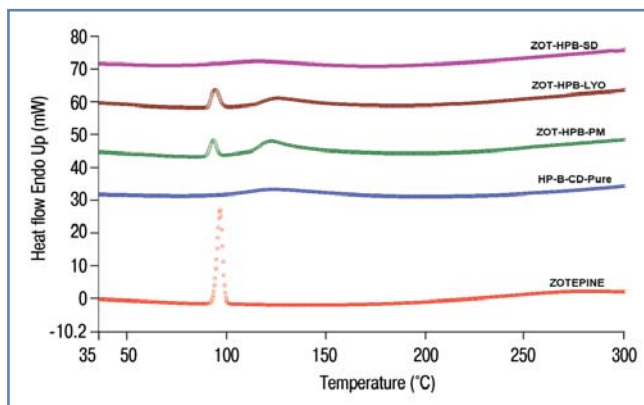
Термограммы твердых дисперсий Зотепин и Crysmeb

Решение о том, какой метод наиболее эффективен для получения комплекса, принимают на основании результатов ДСК и изучения растворимости.

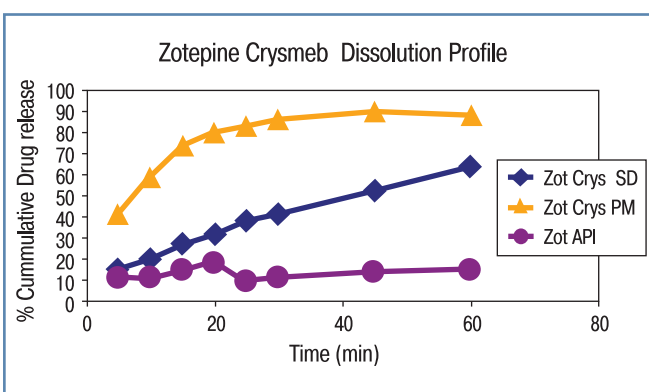
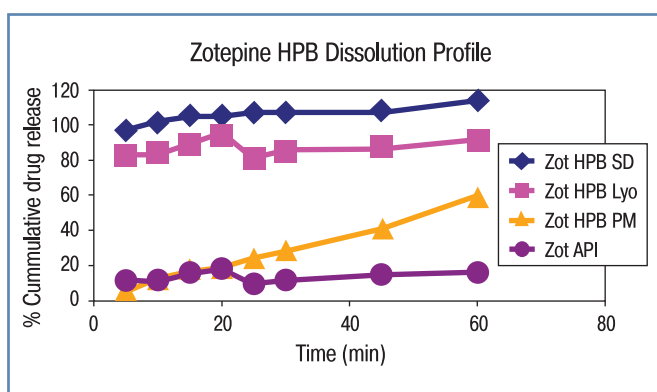
Заключение в отношении инкапсуляции Зотепина в форме твердых дисперсий с БЦД

Данные метода ДСК подтверждают образование комплекса субстанции с циклодекстринами в форме твердых дисперсий.

Комплексы Зотепина и KLEPTOSE® HPB, полученные с помощью метода распылительной сушки, являются хорошими кандидатами для выпуска в форме таблеток с более высокой растворимостью препарата и улучшенным профилем растворения. **■**



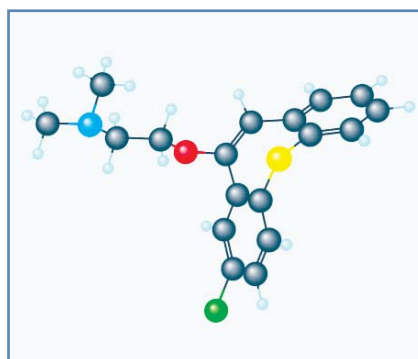
Термограммы твердых дисперсий Зотепин и HPBCD



Изучение растворимости твердых дисперсий Зотепина с разными типами БЦД

Список использованной литературы:

1. Determination of the Thermodynamic Solubility and the Affinity (Binding) Constants of Carbamazepine, Danazol and Albendazole in Hydroxypropyl Beta Cyclodextrin (KLEPTOSE®HPB) Solutions. Carmen Popescu, Hassan Almoazen, Wenli Lu, Anthony Samsa, Leon Zhou, Ashish Joshi, James Johnson. – AAPS 2011, Washington.
2. The Influence of β -Cyclodextrin Side Chain Substitutions on the Complexation Efficiency of a Model BCS Class II Compound. C. Popescu, C. Wiley, I. Zhou, P. Lefevre, and L. Felton. – AAPS 2011, Washington.
3. Physicochemical Properties that Influence Cyclodextrin Complexation. C. Popescu, C. Wiley, P. Lefevre, A. J. Hopfinger, L. Zhou¹, E. X. Esposito, and L. Felton. – AAPS 2012, Chicago.
4. Lorazepam Complexation with Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD) and Sufobutylether- β -cyclodextrin (SBE- β -CD): Phase Solubility Parameters Evaluation. Carmen Popescu, Wenli Lu, Leon Zhou, Hassan Almoazen, James Johns. – AAPS 2012, Chicago.
5. Influence of Cyclodextrin Complexation Method on the Physical Properties and Dissolution Profile of a BCS Class II Model Drug. C. Popescu, C. Wiley, S. Potharaju, P. Lefevre, L. Zhou, D. Peterson, and L. Felton. – AAPS 2012, Chicago.
6. Are Cyclodextrins a Viable Tool for Zotepine Solubilization? Prashanth Manda, Carmen Popescu, Abhishek Juluri, Leon Zhou, Michael A. Repka, S. Narasimha Murthy. – AAPS 2013, San Antonio.
7. Preparation and Characterization of Zotepine Solid Dispersions by Cyclodextrin Complexation. Carmen Popescu, Prashanth Manda, Abhishek Juluri, Leon Zhou, Michael A. Repka, S. Narasimha Murthy. – AAPS 2013, San Antonio.



ROQUETTE
Offering the best of nature™

Контактная информация:

ООО «РОКЕТТ РУС»
Россия, 109147, Москва,
ул. Воронцовская, д. 17
Тел. / факс : +7 (495) 775-75-87 (-88)
Roquette.rus@roquette.com
www.roquettepharma.com