

КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ РАСТИТЕЛЬНОЙ СУБСТАНЦИИ «ЛИМОНИДИН» С β -ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ

¹Асемова М.К., ¹Ельшибаев К., ²Мурзагулова К.Б., ¹Жусупова Г.Е.,

¹Абилов Ж.А.

¹Алматы, Казахский национальный университет им. аль-Фараби,
e-mail:

²Павлодар, ТОО Фармацевтическая компания «Ромат»

Во флоре Казахстана более 100 видов растений являются лекарственными. Имеющиеся запасы подавляющего большинства этих растений при их целесообразной заготовке были бы достаточны для удовлетворения потребностей медицины Республики Казахстан, но в настоящее время промышленное значение из них имеют лишь 5 %. В последние десятилетия в ведущих странах мира наметилась отчетливая тенденция по увеличению в общем объеме выпускаемых лекарственных средств доли растительных препаратов и к настоящему времени эта цифра превосходит 50 %. Совместимость растительных лекарственных средств с физиологическими системами организма в силу их подобия способна целенаправленно индуцировать и мобилизовать его защитные ресурсы, что на практике реализует принцип "лечить организм, а не болезнь". Преимущество растительных лекарственных препаратов заключается в мягкости и комплексности их терапевтического действия, малой токсичности, отсутствии кумулятивного эффекта, привыкания, редком индуцировании аллергических реакций, что особенно важно в случае заболеваний, требующих длительного лечения. Именно поэтому научные исследования, связанные с решением этой важной государственной проблемы в области технологии переработки промышленно значимых лекарственных растений Казахстана с целью получения на их основе лекарственных средств является чрезвычайно важным. Их производство отвечает потребностям РК в производстве новых эффективных оригинальных препаратов для населения. Для решения указанной глобальной государственной проблемы необходимо осуществлять отбор наиболее перспективных видов растений с учетом их биоактивности, сырьевых ресурсов на территории Казахстана, условий культивирования, степени сложности технологических процессов получения фитопрепаратов на их основе, исходя из экономических и экологических расчетов. Именно к таким растениям относятся и растения рода *Limonium* (L.) Mill семейства *Plumbagenaceae*. Они произрастают во всех областях Казахстана на солончаковых землях, непригодных для земледелия, и имеют промышленные запасы. Размножаются вегетативно и семенами, отличаются быстрым ростом и высокой урожайностью, в связи с чем, их запасы в природе сохраняются на первоначальном уровне при соблюдении правил и норм заготовки (согласно инструкции заготовки кермека). Кроме того, данные растения могут подлежать культивированию [1-2].

Корни кермека Гмелина внедрены в медицину и в Государственную Фармакопею Республики Казахстан [3]. В настоящее время аналогично вводится в медицину и надземная часть этих растений в силу ее эффективности в качестве лекарственного растительного сырья и получения на ее основе лекарственных средств соответственно.

Из корней кермека Гмелина получена высокоэффективная субстанция «Лимонидин» противовоспалительного, антимикробного, гепатопротекторного, антивирусного и антимуtagenного действия. При химическом исследовании корней *L. gmelinii* и субстанции «Лимонидин» идентифицированы флавонолы (мирицетин,

кверцетин, изорамнетин, монометилловый эфир мирицетина и новый флавонол, ранее не описанный в литературе 3,4,5,3',4',6'-гексагидроксиофлаван), их гликозиды (мирицитрин, рутин, 3-β-галактозилкверцетин и 3-β-галактозилмирицетин и другие моно- и биозиды, а также впервые описанные в литературе 3-α-галактопиранозидмирицетин и 3-O-α-L-(2"-галлоил)-арабинопиранозид мирицетин), пирогаллол, галловая и эллаговая кислоты. Основным мономерным флаваном является (-)-эпигаллокатехингаллат, идентифицированы также новые, не описанные в литературе различные формы флаван-3-олов: 3,5,7,3',4',6'-гексагидроксиофлаван, (-)-эпигаллокатехин-(4β→8)-(-)-3,5,7,3',4',6'-гексагидроксиофлаван и (+)-галлокатехин-(4α→8)-[(-)-эпигаллокатехин]₅-(4β→8)-(-)-эпигаллокатехингаллат [4]. Идентифицированы также неизвестные ранее для исследуемого вида растений мировой флоры аминокислотный, жирнокислотный, углеводородный и микроэлементный составы, витамины и ксантофиллы. Из стеролов идентифицирован наряду с известными впервые описанный в литературе 3-O-β-D-глюкопиранозид кампестерина. Витамины E и C наряду с полифенолами представляют собой мощные антиоксиданты, используемые для лечения и профилактики многих заболеваний, в патогенезе которых идет усиление перекисного окисления липидов, связанное с изменением функциональной активности мембран. Количество же тяжелых металлов не превышает допустимых норм для растительной субстанции, а жизненно важные макро- и микроэлементы содержатся в ней в необходимых количествах, что, по-видимому, в результате синергизма с другими важными компонентами и обуславливает широкий спектр физиологического действия полученного лекарственного средства – субстанции «Лимонидин». Субстанция «Лимонидин» на основе всех требуемых нормативных документов введена в медицину (ФС РК 42-1259-08, РК-ЛС-5№008963 от 22.09.2008) и в качестве действующего лекарственного средства была использована для получения на ее основе различных фармацевтических препаратов, внедренных в медицину (мазь «Лимонидин», сироп «Лимонидин», настойка «Лимонидин»). Учитывая тот факт, что самыми распространенными среди лекарственных форм на мировом фармацевтическом рынке являются препараты в виде таблеток, их получение является актуальным и чрезвычайно важным для создания отечественной фармацевтической промышленности.

Растительные субстанции отличаются высокой гигроскопичностью, слабой растворимостью в участках желудочно-кишечного тракта и низкой всасываемостью, нестабильностью в различных участках желудочно-кишечного тракта. Имеются различные возможности изменения агрегатного состояния и физико-химических свойств таких субстанций. Одним из таких способов является получение комплексов включения (КВ) с различными циклодекстринами. Применение технологии микро- и нано-капсулирования лекарственных веществ (ЛВ) может улучшить терапевтическую эффективность биологически активных компонентов растительных субстанций.

Нами был использован метод молекулярного инкапсулирования действующих веществ (ДВ) на основе различных циклодекстринов (ЦД) с получением клатратов ЦД. Затем полученный клатрат (комплекс) ЛВ с ЦД использовался как действующее инкапсулированное вещество для разработки таблеток.

Это направление исследований - одно из самых перспективных и бурно развивающихся в мире направлений по созданию новых систем доставки действующих веществ. Циклодекстрины представляют собой олигосахариды в форме ведра с гидрофобной полостью и гидрофильной внешней поверхностью. Внутренний диаметр циклодекстринов составляет 0,78 нм, внешний 1,53 нм. Молекула маленького по размеру вещества встраивается во внутреннюю полость, а в большой молекуле малая часть ее входит во внутреннюю полость ЦД, а большая часть входит во внешнюю оболочку ЦД. Поскольку действующие вещества Лимонидина представляют собой

большие молекулы, то макромолекулярные комплексы включения образуются по отдельным функциональным группам. Комплексообразование проходит на молекулярном уровне и его называют еще молекулярным инкапсулированием. Благодаря молекулярной структуре и форме циклодекстрины обладают уникальной возможностью действовать как контейнеры путем заключения гостевых молекул в свою внутреннюю полость. Полученные в результате комплексы включений используются в нескольких видах применений в разработке фармацевтических формул [5].

С макромолекулами, такими как Лимонидин, их взаимодействия представляется через образование ван-дер-ваальсовых, гидрофобных и водородных связей, что позволяет отнести эти комплексы к объектам супрамолекулярной химии. Химическое превращение таких комплексов приводит к образованию сложных молекулярных конструкций, таких как катенаны, ротаксаны, полиротаксаны и трубки, которые нелегко получить другими способами. Способность циклодекстринов образовывать прочные комплексы в водных растворах с большим количеством «гостей» различных типов привела к их использованию в качестве строительных блоков для наноструктур, образующихся путем их самоорганизации.

Циклодекстрины находят широкое применение в фармацевтическом производстве. Многие циклодекстрины хорошо изучены и по ним представлено много информации в технической литературе. Однако циклодекстрины только недавно приобрели значимость в промышленном производстве, так как улучшения процесса производства сделали их более экономически доступными в крупных размерах и агентства по разработке формул, и контрольные органы стали знакомы с преимуществами этих препаратов. Комплексообразование субстанции «Лимонидин» с β -циклодекстрином в соотношении 1:1, очевидно, происходит за счет проникновения 3,4,5 – оксигенбензоильного кольца в полость ЦД.

Для получения комплексов включения ЦД с Лимонидином использовались следующие методы: а) Метод перемешивания с образованием пасты; б) Брикетирование смеси β -ЦД и субстанции через роликовый компактер, давление 20 тонн. Наиболее приемлемым является последний способ, так как субстанция Лимонидина гигроскопичная и в пасте расплывается.

Инкапсулированные комплексы получают в виде аморфно – кристаллических веществ. Выход продукта через пастообразование составляет 50 %, через брикетирование – почти количественный. Контроль инкапсулирования осуществлялся наблюдением за изменениями размера и формы частиц исходных веществ в микроскоп.

Строение полученных инкапсулированных форм установлено с применением ИК-спектроскопии, методом микрокалориметрии. В ИК-спектре меняется сдвиг поглощения карбонильной группы (1738 см^{-1}) и вид самого спектра.

Микрокалориметрические исследования исходной субстанции Лимонидин показали, что наблюдается эндотермический эффект при $110 \text{ }^\circ\text{C}$ с энергией 30.265 кДж/моль , что соответствует дегидратации продукта, в интервале $180\text{-}280 \text{ }^\circ\text{C}$ наблюдается процесс разложения комплекса с энергией – 13.595 кДж/моль , при 280°C масса субстанции уменьшается на 30 %.

Для физической смеси Лимонидина и β -ЦД характерно термическое разложение в четыре ступени. Первая ступень разложения наблюдается в интервале температур $50\text{-}100^\circ\text{C}$ и вторая – $250\text{-}260^\circ\text{C}$, третья – $305\text{-}320^\circ\text{C}$ и четвертая с 320°C до полного разложения. При температуре 89°C наблюдается эндотермический пик, характерный для дегидратации молекул воды из β -ЦД. При $110 \text{ }^\circ\text{C}$ наблюдается эндотермический эффект, соответствующий дегидратации субстанции. При $255 \text{ }^\circ\text{C}$ наблюдается экзотермический пик, который соответствует термическому разложению Лимонидина.

При 308 °С имеется эндотермический пик, соответствующий разложению β-ЦД. При 320 °С наблюдается экзотермический пик, который вероятно происходит в результате совместного термического разложения β-ЦД и Лимонидина. Таким образом, поведение физической смеси при термическом разложении соответствует разложению каждой компоненты.

Для брикетированной смеси Лимонидина:циклодекстрин характерно термическое разложение в четыре ступени, но практически не наблюдаются тепловые эффекты. Таким образом показано, что при брикетировании образуется комплексное соединение β-ЦД с Лимонидином.

Контроль полноты комплексобразования проводили наблюдением в микроскоп. В процессе комплексобразования меняется форма частиц и их размер. Размер комплекса составляет 1,53 нм, размер частиц комплекса в пределах 100-200 микрон. Исследованы сравнительные технологические свойства комплекса Лимонидин:ЦД и исходного Лимонидина. При комплексобразовании сыпучесть и насыпная плотность порошка повышаются. Комплекс не нуждается в дополнительной грануляции. Полученные данные включены в Спецификацию качества промежуточного полупродукта – комплекса включения Лимонидин:ЦД.

Биофармацевтические исследования комплекса заключаются в исследовании высвобождения Лимонидина из комплекса. За 45 минут при рН 4,5, рН 6,8 из комплекса высвобождается не менее 75% действующих веществ, в пересчете на дубильные вещества.

Таким образом, разработана промышленно доступная технология молекулярного инкапсулирования субстанции «Лимонидин» с β-циклодекстрином. Показано, что использование молекулярно инкапсулированных действующих веществ в составе разработанных и полученных препаратов приводит к повышению их стабильности и эффективности.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Лекарственные растения Казахстана и их использование. - Алматы: Ғылым, 1996. - 344 с.
- 2 Флора СССР. - М.: АН СССР, 1952. - Т. XVIII. - С. 411-467.
- 3 Государственная фармакопея Республики Казахстан. - Алматы: Жибек жолы». - 2008. - Т. 1. - 592 с.; 2009. - Т. 2. - 804 с.
- 4 Zhusupova G.E., Abilkaeva S.A. Dimeric prodelphinidins from *Limonium gmelinii* roots. III // Chemistry of Natural Compounds. - 2006. - № 2.- С.134-138.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10600-006-0068-8>.
5. Amit Chaudhary, Upendra Nagaich, Neha Gulati, V. K. Sharma, R. L. Khosa Enhancement of solubilization and bio availability of poorly soluble drugs by physical and chemical modifications: A recent review // Journal of Advanced Pharmacy Education & Research. - 2012. - Vol. 2, №1. - P. 32-67.