

УДК 678.6 : 615.03 : 543.42

В.В. Осташко, С.В. Рябов, С.М. Кобилінський, С.В. Лаптії,  
Ю.Ю. Керча, В.І. Кобилінська, А.С. Шаламай

## ІНКАПСУЛЮВАННЯ МОЛЕКУЛ-“ГОСТЕЙ” У ПОРОЖНИНІ β-ЦИКЛОДЕКСТРИНУ

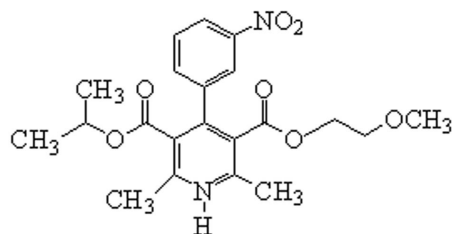
Одержано комплекси включення на основі β-циклодекстину та органічних молекул-“гостей” — німодипіну та фенсукцинала, які є активними інгредієнтами для виготовлення лікарських засобів. Методами ІЧ-, УФ-спектроскопії, диференційної скануючої калориметрії (ДСК) досліджено особливості комплексоутворення та деякі фізико-хімічні властивості комплексів включення.

Циклодекстрини (ЦД) — це циклічні олігомери α-D-глюкози, в яких D-глюкопіранозні фрагменти з'єднані α-1,4-глюкозидними зв'язками. Найбільш широко використовувані α-, β- та γ-циклодекстрини, які у своєму складі мають відповідно шість, сім та вісім глюкозних залишків.

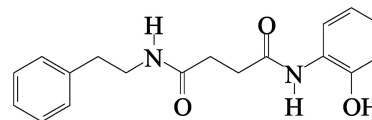
Своє застосування ЦД знайшли і у фармацевтичній галузі як комплексоутворюючі агенти, що покращують розчинність у воді малорозчинних лікарських субстанцій, підвищують їх біологічну стабільність, стійкість до гідролізу та УФ-випромінювання, біодоступність завдяки унікальній властивості циклодекстринів утворювати комплекси включення типу “гість-господар” з різними органічними молекулами. Багато публікацій присвячено системам з контрольованим вивільненням діючої речовини на базі ЦД і різноманітних лікарських засобів, так звані drug release systems [1—4], і цей напрям інтенсивно розвивається.

Об'єктом досліджень даної роботи були комплекси включення на основі нативного β-ЦД (β-циклодекстину), а також β-циклодекстину, модифікованого різними замісниками з органічними субстратами — німодипіном та фенсукциналом. Німодипін (2,6-диметил-4(3-нітрофеніл)-1,4-дигідро-3,5-піридинкарбонової кислоти метоксиетил-1-овий-ізопропіловий диетер) являється блокатором кальцієвих каналів (рис. 1), тобто уповільнює перенос іонів кальцію в клітини і таким чином уповільнює скорочення васкулярного (судинного) м'язу. Специфічною властивістю німодипіну є його вплив на кровопостачання мозку, здатність знижувати опір артерій і покращувати кровопостачання мозку, зменшувати гіпоксичні явища. Німодипін знайшов застосування як профілактичний і лікувальний засіб при ішемічних по-

рушеннях мозкового кровопостачання [5]. Формула німодипіну зображена нижче:



В свою чергу (N-(2-гідроксифеніл)-N'-фенілетилсукцинамід), або фенсукцинал — це перспективний препарат для профілактики і лікування цукрового діабету і його судинних ускладнень:



Тому вивчення процесів інкапсулювання цих лікарських сполук у гідрофобну порожнину циклодекстринів і отримання відповідних комплексів включення має, на нашу думку, не тільки науковий, але й практичний інтерес.

Для приготування комплексів включення застосовували оригінальну методику. Так, вихідні речовини (наприклад, циклодекстрин та німодипін) були взяті у відповідних мольних співвідношеннях, одержані прозорі розчини випарювали і потім сушили в сушильній шафі дві доби при певній температурі. В результаті одержали жовті порошкоподібні речовини.

**УФ-спектроскопічні дослідження.** Для дослідження утворення комплексів провели серії дослідів з незаміщеним β-циклодекстрином. Для кожної серії приготували в колбах 1, 2, 4, 6 та 8 %-ні

© В.В. Осташко, С.В. Рябов, С.М. Кобилінський, С.В. Лаптії, Ю.Ю. Керча, В.І. Кобилінська, А.С. Шаламай, 2009

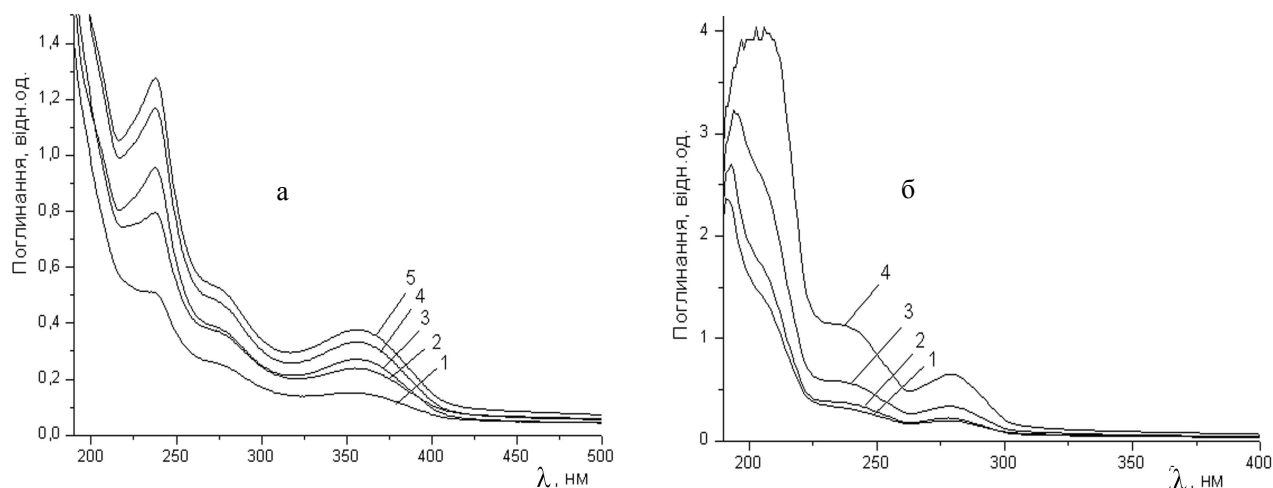


Рис. 1. УФ-спектри системи німодипін- $\beta$ -ЦД (а) та фенсукцинал- $\beta$ -ЦД (б): 1-5 — 1 %-й, 2 %-й, 3 %-й, 4 %-й, 6 %-й водні розчини  $\beta$ -ЦД.

водні розчини циклодекстрину та присипали в кожну колбу трьохкратний надлишок твердого німодипіну у кількості 1.06 г (0.0025 моль) або 0.8 г (0.0026 моль) фенсукциналу. Колби струшували 1 добу при кімнатній температурі, потім осад відфільтровували. УФ-спектри одержаних прозорих розчинів приведені на рис. 1, а, б [6].

Спектри поглинання німодипіну характеризуються  $\pi \rightarrow \pi^*$  і  $n \rightarrow \pi^*$  переходами ( $\lambda_{\max} = 237$  і 358 нм відповідно). Як видно зі спектрів, спостерігається підвищення інтенсивності смуг поглинання німодипіну зі збільшенням концентрації  $\beta$ -ЦД. Це свідчить про покращення розчинності німодипіну, що може бути зв'язано з утворенням комплексу включення (рис. 1, а).

Спектри фенсукциналу характеризуються  $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходом ( $\lambda_{\max} = 280$  нм). Аналогічно, для фенсукциналу спостерігається зі збільшенням концентрації  $\beta$ -ЦД підвищення інтенсивності смуг поглинання, яке характеризує ймовірне комплексоутворення (рис. 1, б).

**ІЧ-спектроскопічні дослідження.** Проведені порівняння ІЧ-спектрів механічних сумішей вихідних речовин та їх комплексів включення. Так, у спектрі німодипіну характерні смуги поглинання з частотами  $\nu_{C=O} = 1700$ ,  $\nu_{asNO_2} = 1530$ ,  $\nu_s NO_2 = 1350$ ,  $\nu_{C-O} = 1089$ ,  $\nu_{NH} = 3271$  і  $3216$ ,  $\nu_{CHаромат} = 3087$   $cm^{-1}$ . Ряд смуг поглинання в області 700—900  $cm^{-1}$  характеризують позаплощинні деформаційні коливання ароматики. Ці смуги вибрані для характеристики механічної суміші цієї речовини з  $\beta$ -циклодекстрином та комплексом включен-

ня, оскільки вони не перекриваються зі смугами поглинання  $\beta$ -циклодекстрину.

Для характеристики  $\beta$ -ЦД вибрано ряд смуг поглинання в області 1000—1200  $cm^{-1}$ , які характеризують коливання глюкозидного містка і глюкозидного кільця циклодекстрину. Смуга поглинання ОН-груп характеризується  $\nu = 3423$   $cm^{-1}$ . Як видно із порівняння спектрів механічної суміші  $\beta$ -ЦД з німодипіном і спектром комплексу включення (1:1), всі характерні смуги поглинання для німодипіну присутні в обох спектрах і не міняють своє положення, а співвідношення інтенсивностей смуг поглинання  $\beta$ -ЦД і німодипіну однакові для

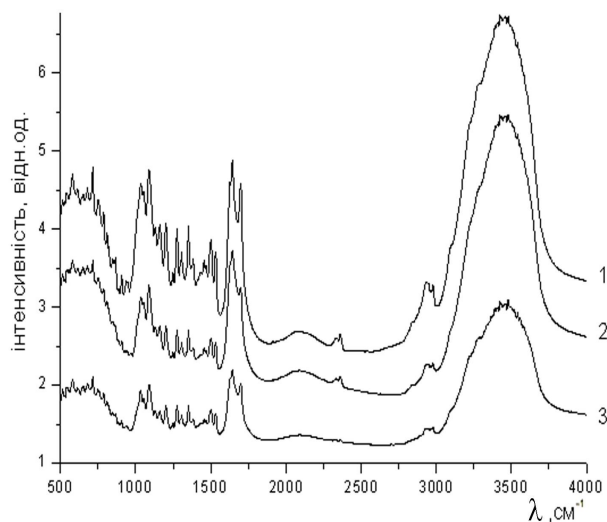


Рис. 2. ІЧ-спектри комплексів включення німодипін- $\beta$ -ЦД складу 1:1 (1), 1:2 (2) і механічної суміші (3).

обох досліджуваних сполук. Відмічено невеликий зсув  $\nu_{\text{OH}}$  з 3423 до 3416  $\text{cm}^{-1}$  для механічної суміші. Ймовірно, це відбувається за рахунок утворення міжмолекулярних водневих зв'язків типу  $\text{OH}\cdots\text{O}-\text{N}$  та  $\text{OH}\cdots\text{O}$  (рис. 2).

Основні смуги поглинання  $\beta$ -ЦД (область 1000—1200  $\text{cm}^{-1}$ ) не перекриваються зі смугами поглинання фенсукциналу, які характеризують коливання амідних груп, а саме  $\nu_{\text{C}=\text{O}}=1672, 1631, \delta_{\text{NH}}=1532 \text{ cm}^{-1}$ . Коливання ароматичних зв'язків  $\text{C}=\text{C}$  спостерігається при 1600 і 1453  $\text{cm}^{-1}$ . В спектрі механічної суміші  $\beta$ -ЦД—фенсукцинал і комплексу включення цих речовин (1:1) чітко фіксуються вище наведені смуги поглинання, а співвідношення інтенсивностей смуг поглинання фенсукциналу і  $\beta$ -ЦД однакове для суміші і комплексу (рис. 3).

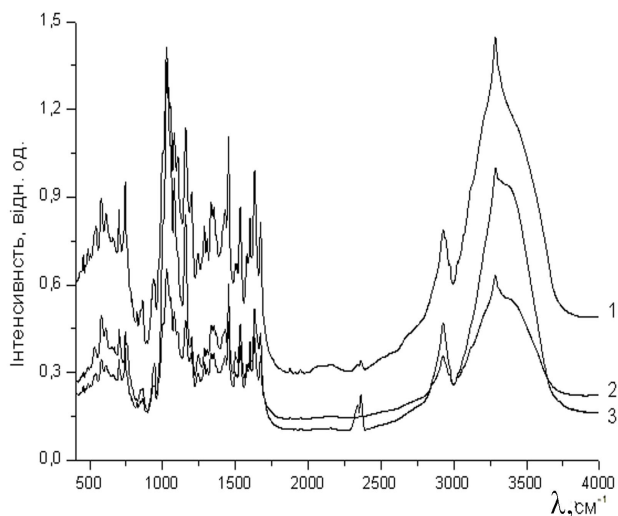


Рис. 3. ІЧ-спектри механічної суміші (1) та комплексів включення фенсукцинал— $\beta$ -ЦД складу 1:1 (2) , 1:2 (3).

**Калориметричні дослідження.** Одним із методів підтвердження утворення комплексів включення є порівняння калориметричних кривих механічних сумішей вихідних речовин та їх комплексів включення.

Німодипін характеризується ендопіком при 125  $^{\circ}\text{C}$ , а досліджуваний  $\beta$ -ЦД має температуру дегідратації ( $T_{\text{дегідр}}$ ) близько 130  $^{\circ}\text{C}$ . Механічна суміш має два піки — 125 і 146  $^{\circ}\text{C}$ . Підвищення  $T_{\text{дегідр}}$   $\beta$ -ЦД, напевне, можна зв'язати з утворенням міжмолекулярних водневих зв'язків з молекулою німодипіну (див. вище зсув  $\nu_{\text{OH}}$   $\beta$ -ЦД у механічній суміші в низькочастотну область). Для комплексу включення характерний пік при 130  $^{\circ}\text{C}$

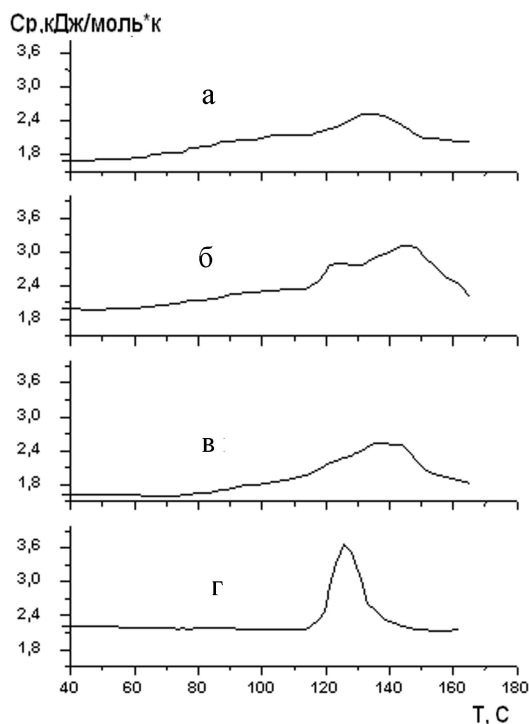


Рис. 4. Калориметричні криві німодипіну (а), комплексу включення системи німодипін— $\beta$ -ЦД (б), механічної суміші (в),  $\beta$ -ЦД (г).

і невелике плече при 123  $^{\circ}\text{C}$  (рис. 4).

Неповне зникнення піка німодипіну в комплексі включення можна пояснити тим, що німодипін входить у порожнину  $\beta$ -ЦД одним з трьох функціональних фрагментів (ізопропіловою, метоксиетиловою або *m*-нітрофеніловою групою), при цьому більша частина цієї органічної молекули знаходиться назовні порожнини макроциклу, і, таким чином, частково проявляє свої індивідуальні властивості. Такі припущення підтверджуються даними ІЧ-спектроскопії, оскільки положення смуг поглинання німодипіну практично не змінюється.

Фенсукцинал характеризується температурою плавлення ( $T_{\text{пл}}$ ) 175  $^{\circ}\text{C}$ , при цьому механічні суміші при співвідношеннях фенсукцинал :  $\beta$ -ЦД = 1:1 і 1:2 мають високі піки при  $T_{\text{пл}}$  170  $^{\circ}\text{C}$  та інтенсивні піки при температурі дегідратації циклодекстрину 142  $^{\circ}\text{C}$ . Комплекси включення мають температуру розкладу 100 і 170  $^{\circ}\text{C}$ , останню можна віднести до  $T_{\text{пл}}$  частково аморфізованого фенсукциналу, який, напевне, розподіляється на поверхні  $\beta$ -ЦД і утримується там водневими зв'язками. Температура розкладу комплексу нижча за  $T_{\text{дегідр}}$  циклодекстрину, напевно, тому, що фенсукцинал част-

ково заміщує воду в порожнині  $\beta$ -ЦД і зменшує впорядкованість його кристалогідратів (рис. 5).

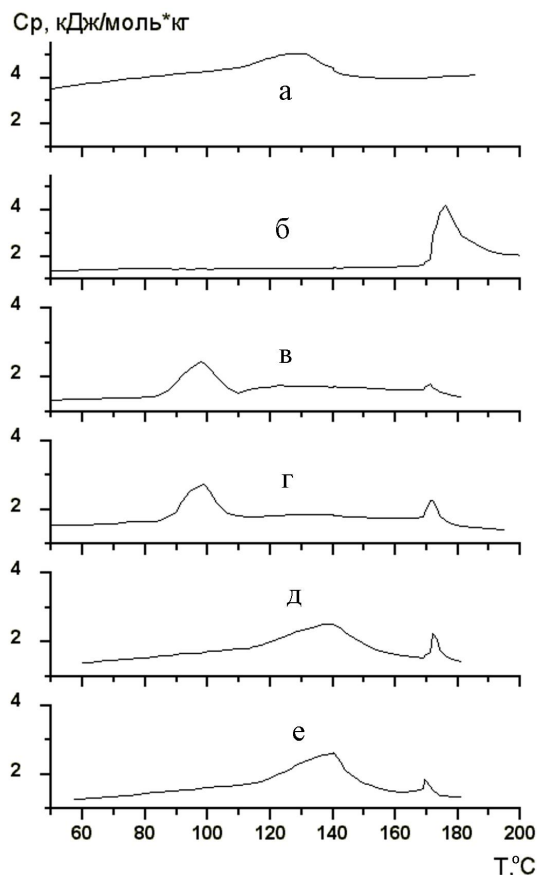


Рис. 5. Калориметричні криві  $\beta$ -ЦД (а), фенсукцинала (б), комплексів включення системи фенсукцинал— $\beta$ -ЦД 1:1 (в) і 1:2 (г), механічних сумішей 1:1 (д) і 1:2 (е).

Нами були проведені дослідження з одержання комплексів включення німодипіну і фенсукцинала з метил- та 2-гідроксипропілциклодекстрином. Однак такі комплекси якщо й утворюються, то дуже нестійкі. Цей факт, ймовірно, можна пояснити тим, що у цих похідних ЦД завдяки присутності замісників на верхньому та нижньому вінцях змінюється співвідношення між гідрофільною та гідрофобною складовою макроциклу [7] і тому їх здатність включати у свою внутрішню порож-

нину молекули німодипіну і фенсукцинала погіршується. В таких умовах молекули органічних сполук не обов'язково „ховатимуться” від полярного розчинника в гідрофобну порожнину.

Виходячи з аналізу приведених вище даних можна зробити висновок, що німодипін і фенсукцинал утворюють комплекси включення з  $\beta$ -ЦД і в той же час із заміщеними циклодекстринами цей процес затруднюється. Підвищення розчинності німодипіну і фенсукцинала у воді в присутності  $\beta$ -ЦД ми пов'язуємо з утворенням комплексів включення між ними.

**РЕЗЮМЕ.** Получены комплексы включения на основе  $\beta$ -циклодекстрина и органических молекул—“гостей” — нимодипина и фенсукцинала, которые являются активными ингредиентами для производства лекарственных средств. Методами ИК-, УФ-спектроскопии, дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) исследованы особенности комплексообразования и некоторые физико-химические свойства комплексов включения.

**SUMMARY.** The inclusion complexes based on  $\beta$ -cyclodextrin and organic molecules—“guests” — nimodipine and phensuccinal (pharmaceuticals) are developed. Peculiarities of the complex formation and some physico-chemical characteristics of these complexes are studied by the FTIR, UV-spectroscopy and DSC (differential scanning calorimetry).

1. Loftsson T. A report prepared for Nordic Industrial Fund. -1998.
2. Figueiras A., Ribeiro L., Veiga F.J.B. // J. Incl. Phenom. Chem. -2007. -**57**. -P. 173—177.
3. Lee P.S., Jan J.-Y., Song T.W., et al. // International J. Pharmac. -2006. -**316**. -P. 29—35.
4. Archontaki H.A., Mertzoni M.V., Athanassion-Malaki M.H. // J. Pharmac. and biomedical analysis. -2002. -**28**. -P. 761—769.
5. Энциклопедический справочник медицины и здоровья. -М.: Русское энциклопедическое товарищество, 2004.
6. Higuchi T., Connors K.A. // Adv. Anal. Chem. Instrum. -1965. -**4**. -P. 117—212.
7. Zhu X. et al. // Talanta. -2007. -**72**. -P. 237—242.

Інститут хімії високомолекулярних сполук  
НАН України, Київ  
ЗАТ НВЦ Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод, Київ

Надійшла 15.07.2009