

A nisoldipin egyes ciklodextrinokkal való kölcsönhatásának vizsgálata

Molnár Judit¹, Gyéresi Árpád², Aigner Zoltán³, Révész Piroska³

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, ¹Ipari Gyógyszerészet és Biotechnológiai Tanszék, ²Gyógyszerészeti Kémiai Tanszék, ³Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszertechnológiai Intézet

Studierea interacțiunii a unor ciclodextrine cu Nisoldipina

Nisoldipina este un reprezentant de generația a doua a derivaților de 1,4 dihidropiridină cu efect antihipertensiv. Se caracterizează prin două trăsături nefavorabile: fotosensibilitatea care cauzează produși inactivi și solubilitatea redusă care influențează biodisponibilitatea. Pentru mărirea solubilității s-a ales formarea complexilor de incluziune cu ciclodextrine. S-au obținut produși cu β -ciclodextrine și RAMEB prin două metode: formarea amestecului fizic și malaxare. În cazul acestor produși s-a urmărit profilul de dizolvare în suc gastric și în suc intestinal artificial. Din rezultatele obținute reiese că RAMEB-ul este capabil să mărească solubilitatea Nisoldipinei.

The study of interaction of some cyclodextrins with Nisoldipine

Nisoldipine is a representative of the second generation of 1,4 dihydropyridine derivatives with antihypertensive effect. It has two disadvantages: photosensitivity, which causes the loss of effect, and the slow solubility with influence on bioavailability. To increase the solubility of Nisoldipine we chose the cyclodextrin inclusion complex method. The products were prepared with β -cyclodextrin and RAMEB using two methods: physical mixing and kneading. In case of these products the dissolution was investigated profile in artificial gastric and intestinal medium. The results show that the RAMEB was able to increase the solubility of Nisoldipine.

Orvostudományi Értesítő, 2007, 80 (2): 137-140

www.emeogysz.ro

A szív- és érrendszerre ható Ca-csatorna gátló szerek között megkülönböztetett jelentőségűek az 1,4-dihidropiridin (1,4-DHP, dipin) származékok. Ez az egyik leggyakrabban alkalmazott gyógyszer-csoport a hipertónia kezelésében.

Az 1,4-DHP származékoknak két előnytelen tulajdonsága van, a fényérzékenységük és a vízben való oldhatatlanságuk. Egy vegyületsorozat biohasznosíthatósága, így az 1,4-DHP származékoké is, nagymértékben függ a vízdékonyságától; a vízdékonyság növelése jelentősen javítja a biohasznosíthatóságot [2, 3, 6, 8]. Az egyes vegyületek vízdékonyságának növelésére és ezáltal a biológiai hatás optimalizálására többféle módszer alkalmazható: kristályforma módosítás, szemcseméret csökkentés, szilárd diszperzió készítés, ciklodextrinokkal történő komplexképzés [4].

Az 1,4-DHP származékok közül vizsgálatunk céljára a 2-ik generációs nisoldipint választottuk ki, mely o-nitrofenil-csoportot és elágazó szénláncú észter-csoportot tartalmaz (1. ábra).

Az oldékonyságának növelésére a ciklodextrines (CD) komplexképzés módszerét választottuk. A CD-ek természetes eredetű gyűrűs, nem redukáló oligoszacharidok, melyek zárványkomplexek képzésére alkalmasak. A gyengén oldódó és/vagy instabil vegyületekkel történő zárványkomplex képzés révén növelni tudja az illető vegyület oldékonyságát és stabilitását [1, 7].

A CD-ben α -D-glükóz egységek kapcsolódnak 1,4-glikozidos kötéssel gyűrűvé: az α -ciklodextrin 6 (2. ábra), a β -ciklodextrin 7 (3. ábra), míg a γ -ciklodextrin 8 egységet tartalmaz (4. ábra).

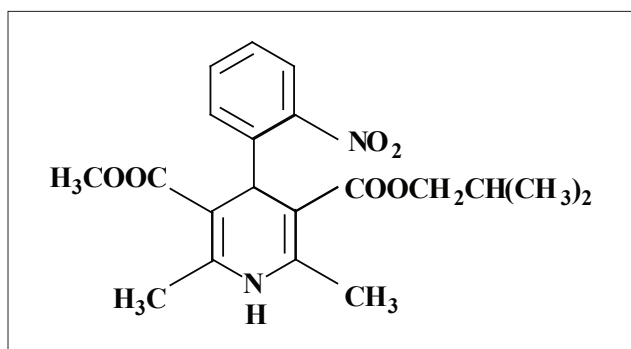
Az összes ciklodextrin szerkezetére jellemző a kosárszerű, vendégmolekula befogadására, zárványkomplex képzésre hajlamos szerkezet, ahol az üreg glikozidos oxigén atomokat és C-H kötések tartalmaz, így határozottan hidrofób.

Az üregek átmérője a glükózegységek számával függ össze. A természetes ciklodextrinok főbb tulajdonságait az 1. táblázat tartalmazza [1, 2].

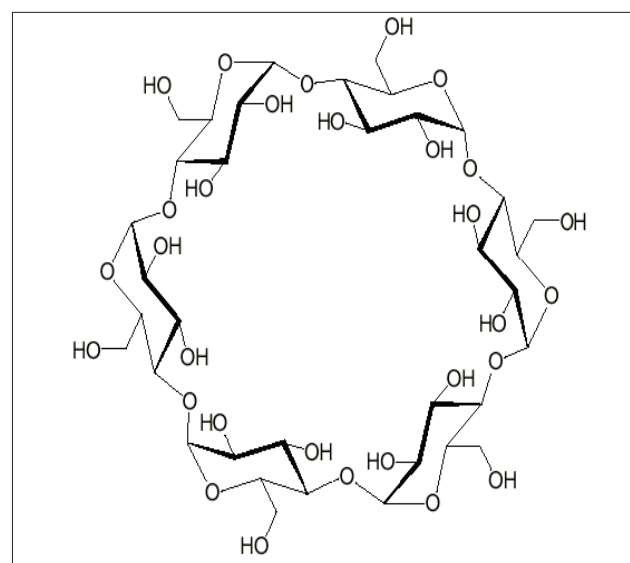
A természetes ciklodextrinok mellett egyes származékaik, pl. 2-hidroxi-propil- β -ciklodextrin (HP- β -CD) és random metil- β -ciklodextrin (RAMEB) szintén alkalmazhatók a vízdékonyság növelésére.

Az üregek átmérője a glükózegységek számával függ össze. A természetes ciklodextrinok főbb tulajdonságait az 1. táblázat tartalmazza [1, 2].

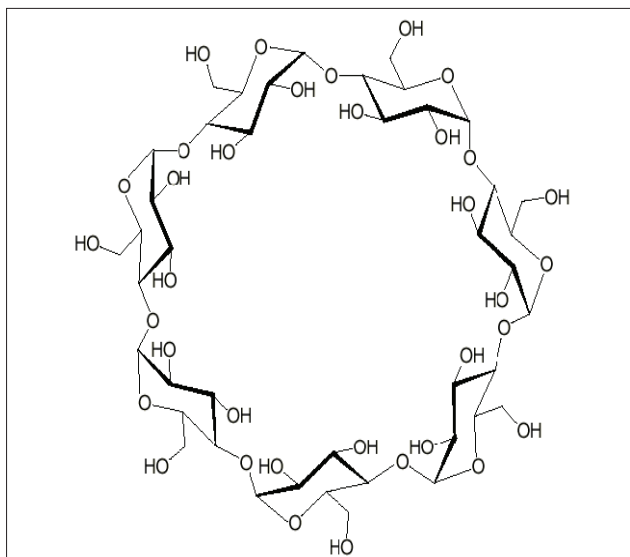
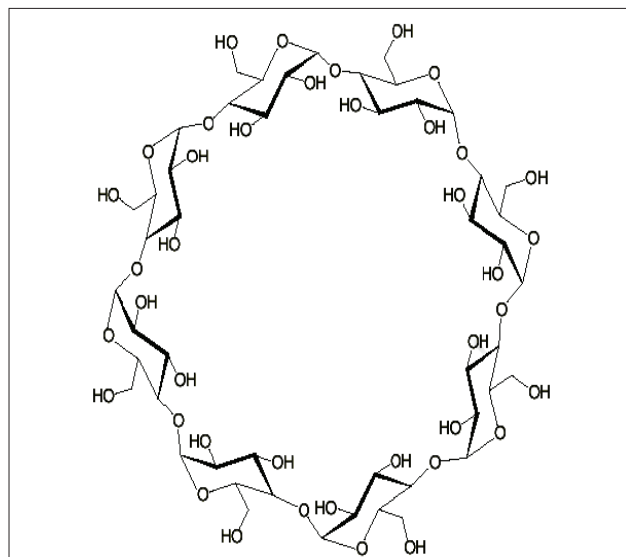
A természetes ciklodextrinok mellett egyes származékaik, pl. 2-hidroxi-propil- β -ciklodextrin (HP- β -CD) és random metil- β -ciklodextrin (RAMEB) szintén alkalmazhatók a vízdékonyság növelésére.



1. ábra. A nisoldipin kémiai szerkezete



2. ábra. α -ciklodextrin

3. ábra. β -ciklodextrin4. ábra. γ -ciklodextrin

1. táblázat. A természetes ciklodextrinek főbb tulajdonságai

| Tulajdonság | α | β | γ |
|---------------------------------|----------|---------|----------|
| Glükózegységek száma | 6 | 7 | 8 |
| Molekula tömeg | 972 | 1135 | 1297 |
| Üreg átmérő (Å) | 4,7-5,3 | 6,0-6,5 | 7,5-8,3 |
| Üreg térfogat (Å ³) | 174 | 262 | 427 |
| Vízoldékonyság (g/100 ml) | 14,5 | 1,85 | 23,2 |

Anyag és módszer

A vizsgált 1,4-dihidropiridin származék: nisoldipin (Bayer AG, Németország). A használt ciklodextrinek: β -ciklodextrin (β -CD), γ -ciklodextrin (γ -CD), 2-hidroxi-propil- β -ciklodextrin (HP- β -CD) és random metil- β -ciklodextrin (RAMEB) (Cyclolab, Budapest). Oldószerként metanolt (Chimopar, Bukarest), abszolút etanolt (Spektrum 3D, Debrecen) használtunk.

A spektrofotometriás méréseket 200-400 nm-es hullámhossztartományban, kvarc küvettákban a SHIMADZU UV PC 1601 készülékkel végeztük. A kioldásvizsgálatokat 5 mg hatóanyagtartalmú mintákból, 37 °C-on, 900 ml mesterséges gyomornedvben (pH = 1,1), illetve mesterséges bélmedvben (pH = 7,4) a Pharma Test PTW 11 és Erweka DT forgólapátos (100 ford./perc) készülékekkel végeztük [9].

2. táblázat. Az alkalmazott CD-ek oldékonyságnövelő hatása

| | $A (\lambda = 236 \text{ nm})$ | $c (\text{mg/ml})$ | Oldékonyság növekedés |
|-------------------|--------------------------------|--------------------|-----------------------|
| nisoldipin | 0,497 | 1,28 | 1,00 |
| + β -CD | 0,677 | 1,75 | 1,46 |
| + HP- β -CD | 0,509 | 1,31 | 1,09 |
| + γ -CD | 0,651 | 1,68 | 1,31 |
| + RAMEB | 0,958 | 2,47 | 1,92 |

Eredmények

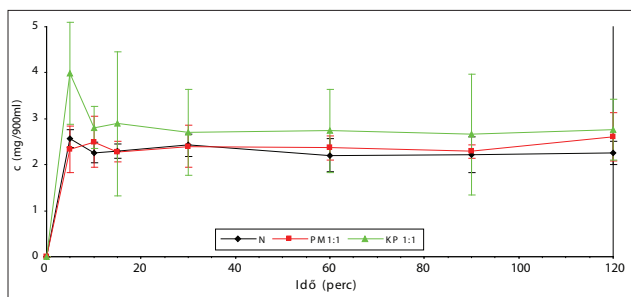
Az elővizsgálatok során a nisoldipin és a 4 különböző ciklodextrin kölcsönhatását vizsgáltuk. Spektrofotometriásan mértük az oldékonyság növekedését a β -ciklodextrin (β -CD), γ -ciklodextrin (γ -CD), 2-hidroxi-propil- β -ciklodextrin (HP- β -CD) és random metil- β -ciklodextrin (RAMEB) jelenlétében. Az alkalmazott ciklodextrinek oldékonyságnövelő hatásának mértékét 2. táblázat tartalmazza.

A 2. táblázatból kitűnik, hogy a β -CD és a RAMEB esetén volt a legnagyobb az oldékonyság növekedés, ezért ezt a két segédanyagot használtuk a termékek előállítására. A termékeket 1:1 molarányban készülték kétféle módszerrel: fizikai keverék készítésével (PM) és gyúrással (KM). Mind a négy termék esetében kioldásvizsgálatot végeztünk mesterséges gyomornedvben és mesterséges bélmedvben. A termékekből kioldódott nisoldipin mennyiséget 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120 percnként levett mintákból spektrofotometriásan egy kalibrációs görbe ($A = 0,0516 \times \text{konc}$) segítségével határoztuk meg 236 nm-es hullámhosszon. Az így kapott értékeket a nisoldipin azonos időben mesterséges gyomornedvből (GyN) és mesterséges bélmedvből (BN) levett mintáihoz hasonlítottuk.

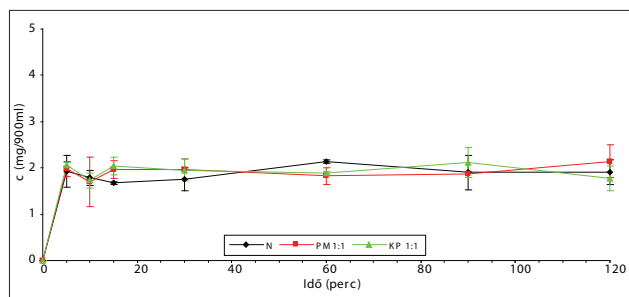
A β -CD-el előállított fizikai keverék (PM) és gyúrt termék (KM) kioldódás értékeit a 3. táblázat tartalmazza. A mesterséges gyomornedvben, egyes időpontokban történő vizsgálat során a nagy szórás értékek a kis hatóanyagtartalommal magyarázhatók, melyet a lapát nem minden esetben egyenletes homogenizáló képessége tovább ront.

A 5. ábrán a β -CD-el előállított termékeknek gyomornedvben történt vizsgálat eredményei láthatók grafikus formában. A gyúrt termék esetén a kioldódás értékek a tiszta nisoldipinhez képest enyhe növekedést mutattak.

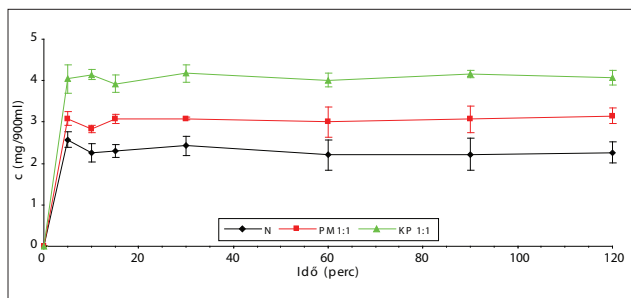
A 6. ábra a β -CD-el előállított termékeknek bélmedvben történt vizsgálat eredményeit mutatja grafikusán. Itt gyakorlatilag nem tapasztalható az oldékonyság növekedése.



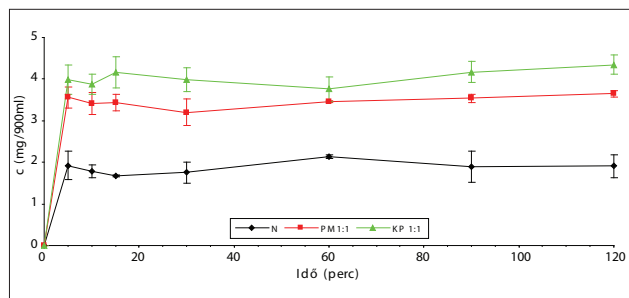
5. ábra. A nisoldipin és β -CD-el előállított PM és KM kioldódás értékei gyomornedvben



6. ábra. A nisoldipin és β -CD-el előállított PM és KM kioldódás értékei bélmedvben



7. ábra. A nisoldipin és RAMEB-el előállított PM és KM kioldódás értékei gyomornedvben



8. ábra. A nisoldipin és RAMEB-el előállított PM és KM kioldódás értékei bélmedvben

A RAMEB-el előállított fizikai keverék (PM) és gyúrt termék (KM) kioldódás értékeit a 4. táblázat tartalmazza.

A 7. ábrán a RAMEB-el előállított termékeknek gyomornedvben történt vizsgálat eredményei láthatók grafikus formában. Az oldékonyság növekedés jól látható mindkét termék esetén, a gyúrt termék esetén ez kifejezettebb.

A 8. ábrán grafikusán ábrázoltuk a RAMEB-el előállított termékek bélmedvben végzett vizsgálatának eredményeit.

Itt is megfigyelhető az oldékonyság növekedése mindkét termék esetében. A növekedés a gyúrt termék esetén a gyomornedvben történt vizsgálathoz hasonlóan szintén kifejezettebb.

3. táblázat. A β -CD - el előállított PM és KM kioldódás értékei

| Termék | Közeg | t (perc) | Nisoldipin | | PM | | KM | |
|--------|-------|----------|--------------------------------|--------|--------------------------------|--------|--------------------------------|--------|
| | | | $C_{\text{átlag}}$ (mg/900 ml) | SD | $C_{\text{átlag}}$ (mg/900 ml) | SD | $C_{\text{átlag}}$ (mg/900 ml) | SD |
| Gy N | 5 | 2,57 | 0,1913 | 2,33 | 0,5038 | 3,99 | 1,1000 | |
| | 10 | 2,26 | 0,2247 | 2,50 | 0,5584 | 2,81 | 0,4500 | |
| | 15 | 2,29 | 0,1542 | 2,28 | 0,2235 | 2,89 | 1,5606 | |
| | 30 | 2,42 | 0,2369 | 2,40 | 0,4640 | 2,71 | 0,9325 | |
| | 60 | 2,20 | 0,3584 | 2,37 | 0,2655 | 2,74 | 0,9129 | |
| | 90 | 2,21 | 0,3867 | 2,29 | 0,1519 | 2,66 | 1,3133 | |
| | 120 | 2,26 | 0,2543 | 2,60 | 0,5273 | 2,76 | 0,6577 | |
| | B N | 5 | 1,92 | 0,3464 | 1,98 | 0,1563 | 2,07 | 0,0504 |
| 10 | | 1,79 | 0,1601 | 1,71 | 0,5324 | 1,73 | 0,1590 | |
| 15 | | 1,68 | 0,0296 | 1,96 | 0,1902 | 2,03 | 0,1900 | |
| 30 | | 1,76 | 0,2489 | 1,97 | 0,2181 | 1,95 | 0,2385 | |
| 60 | | 2,13 | 0,0414 | 1,82 | 0,1799 | 1,89 | 0,0353 | |
| 90 | | 1,90 | 0,3723 | 1,87 | 0,0653 | 2,12 | 0,3249 | |
| 120 | | 1,91 | 0,2671 | 2,14 | 0,3483 | 1,77 | 0,2695 | |

$C_{\text{átlag}}$ = párhuzamos mérések átlaga, SD = szórás

4. táblázat. A RAMEB - el előállított PM és KM kioldódás értékei

| Termék | Közeg | t (perc) | Nisoldipin | | PM | | KM | |
|--------|-------|----------|--------------------------------|--------|--------------------------------|--------|--------------------------------|--------|
| | | | C _{átlag} (mg/900 ml) | SD | C _{átlag} (mg/900 ml) | SD | C _{átlag} (mg/900 ml) | SD |
| Gy N | | 5 | 2,57 | 0,1913 | 3,08 | 0,1676 | 4,05 | 0,3450 |
| | | 10 | 2,26 | 0,2247 | 2,83 | 0,0823 | 4,14 | 0,1223 |
| | | 15 | 2,29 | 0,1542 | 3,07 | 0,1166 | 3,92 | 0,2113 |
| | | 30 | 2,42 | 0,2369 | 3,09 | 0,0298 | 4,18 | 0,2076 |
| | | 60 | 2,20 | 0,3584 | 3,00 | 0,3574 | 4,01 | 0,1631 |
| | | 90 | 2,21 | 0,3867 | 3,07 | 0,3263 | 4,16 | 0,0974 |
| | | 120 | 2,26 | 0,2543 | 3,15 | 0,1911 | 4,07 | 0,1779 |
| | BN | | 5 | 1,92 | 0,3464 | 3,56 | 0,2605 | 3,98 |
| | | 10 | 1,79 | 0,1601 | 3,41 | 0,2571 | 3,88 | 0,2421 |
| | | 15 | 1,68 | 0,0296 | 3,44 | 0,2059 | 4,17 | 0,3745 |
| | | 30 | 1,76 | 0,2489 | 3,20 | 0,3210 | 3,98 | 0,2933 |
| | | 60 | 2,13 | 0,0414 | 3,46 | 0,0139 | 3,76 | 0,2989 |
| | | 90 | 1,90 | 0,3723 | 3,54 | 0,0923 | 4,17 | 0,2566 |
| | | 120 | 1,91 | 0,2671 | 3,65 | 0,0807 | 4,35 | 0,2240 |

C átlag = párhuzamos mérések átlaga, SD = szórási

Következtetések

Elővizsgálataink alapján a két természetes ciklodextrin (β -, γ -CD) és a két ciklodextrin származék (HP- β -CD, RAMEB) közül a β -CD és RAMEB tűnt alkalmasnak a nisoldipin oldékonyságának növelésére.

A β -CD-el, 1:1 molarányban készült két termék (PM, KM) közül a gyúrt termék (KM) esetében észleltünk gyorsabban igen mérsékelt oldékonyságnövekedést. A bélnedvben történő kioldódásvizsgálat eredményei arra utalnak, hogy a β -CD nem növeli a nisoldipin oldékonyságát.

A RAMEB-el, 1:1 molarányban készült két termék (PM, KM) esetében viszont mindkét közegben a nisoldipin jelentős oldékonyság növekedését észleltük. A gyúrt termék esetében az oldékonyságnövekedés nagyobb mértékű, mint a fizikai keverék esetén.

Irodalom

1. Barcza L. - *A molekuláris felismerés és néhány gyógyszeranalitikai vonatkozása*, Gyógyszerészet, 1994, 38, 477-484.
2. Bayomi M. A. et al. - *Effect of inclusion complexation with cyclodextrins of nifedipine in solid state*, Int. J. Pharm., 2002, 243, 107-117.
3. Gyéresi Á., Tőkés B., Regdon G., Kata M. - *Increasing the solubility and photostability of nifedipine with cyclodextrins*, Proc. 1st World Meeting APCI/APV, Budapest, 9/11 May 1995.
4. Leuner C., Dressan J. - *Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersion*, Eur. J. of Pharm. and Biopharm., 50, 2000, 47-60.
5. Lupuleasa D., Pana M., Craciun P. - *Ciclodextrine – prezentare si aplicatii farmaceutice*, Farmacia, 1995, XLIII, 1-2, 24-30.
6. Mielcarek J., Pawlaczyk J. - *Photochemical stability of the inclusion complexes formed by 1,4-dihydropyridine derivatives with β -cyclodextrin*, Acta Pol. Pharm., 1995, 52, 631-632
7. Szente L., Szejtli J. et al. - *Solution for insolubility problems of base-type drugs: multicomponent cyclodextrin complexation*, Proc. 1st World Meeting APCI/APV, Budapest, 9/11 May 1995.
8. Tsoucaris-Kupfer D., Legrand M. - *Increased hypotensive effect of the calcium antagonist nifedipine complexed with dimethyl β -cyclodextrin*, 5th international Symposium on Cyclodextrins, Paris, 28-29 March 1990.
9. ***Ph. Hg. VIII. IIIA k., Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2007, 2617-2625.