

Szimvasztatin zárványkomplex képzése random metil- β -ciclodextrinnel

Rédai Emőke¹, Sipos Emese¹, Kiss Attila³, Tőkés Béla²

¹Gyógyszerészeti Kar, Gyógyszertechnológiai Tanszék, ²Gyógyszerészeti Kar, Fizikai Kémia Tanszék, Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem

³Debreceni Tudományegyetem, Természettudományi és Technológiai Kar, Kémiai Intézet, Szerves Kémiai Tanszék

Formarea complexelor de incluziune între simvastatin și random metil- β -ciclodextrină

Simvastatinul este cel mai des utilizat hipocolesterolemiant, insolubil în apă, având biodisponibilitatea de 5%. Pentru creșterea solubilității și optimizarea efectului biologic am recurs la complexare cu ciclodextrine. Complexarea a fost realizată din amestecuri fizice, prin malaxare, respectiv co-evaporare cu RAMEB, în raporturile molare de 1:1 și 1:2. Am studiat produsele prin determinări de solubilitate după metoda Higuchi și Connors și spectrofotometrie FT-IR. Am determinat cedarea simvastatinului din produse în mediu de suc artificial gastric, respectiv intestinal. Odată cu creșterea cantității de ciclodextrin crește solubilitatea simvastatinului, în funcție de metoda de preparare a complexului. Studiul FT-IR sugerează formarea unui complex de incluziune parțială.

Cuvinte cheie: simvastatin, random metil β -ciclodextrină, complex de incluziune, biodisponibilitate

Inclusion complex formation between simvastatin and random methyl- β -cyclodextrin

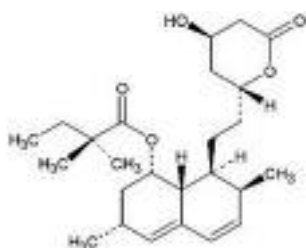
Simvastatin is the most frequently used drug in the treatment of hypercholesterolemia, it is insoluble in water, and has a bioavailability of 5%. In order to improve its solubility and for the optimization of the biologic effect we chose inclusion complexation. Products were prepared by physical mixing, kneading, and co-evaporation in two molecular ratios 1:1 and 1:2 with random methyl β -cyclodextrin. The products were analyzed by phase solubility studies using the method of Higuchi and Connors; dissolution in artificial gastric and intestinal juice and FT-IR spectrophotometry. Our results show that the solubility of simvastatin improves depending on the quantity of cyclodextrine. Solubility enhancement is influenced by the preparation method of the complex. FT-IR spectra show the formation of a partial inclusion complex.

Keywords: simvastatin, random methyl β -cyclodextrin, inclusion complex, bioavailability.

Orvostudományi Értesítő, 2011, 84 (2): 101-103

www.orvtudert.ro

A szimvasztatin az *Aspergillus terreus* fermentációs termékéből előállított lipidcsökkentő hatású szer. A szimvasztatin inaktív laktin (1. ábra), ami a *per os* alkalmazást követően a megfelelő béta-hidroxisavra hidrolizál. Ez utóbbi a fő metabolit, gátolja a 3-hidroxi-3-metilglutaril-koenzim-A (HMG-CoA)-reduktáz enzimet, ami a koleszterinszintézis egyik korai, sebességmeghatározó lépését katalizálja. A szimvasztatin a koleszterinszint csökkentők leggyakrabban alkalmazott képviselője, vízben gyakorlatilag oldhatatlan, biobiszponibilitása 5% körüli. Legfontosabb mellékhatása a máj transzamináz aktivitásának növekedése és a myopathia [1].



1. ábra. A szimvasztatin szerkezeti képlete

Rédai Emőke

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem
Gyógyszerészeti Kar, Gyógyszertechnológiai tanszék
540116 Marosvásárhely - Târgu Mureș
str. Gh. Marinescu 36
e-mail: remoke86@yahoo.com

A ciklodextrinek zárványkomplexeket képezhetnek a különböző molekulákkal. A gazdamolekula magába zárja teljes egészében vagy részben, fizikai erővel, azaz kovalens kötés nélkül, a vendégmolekulát. Megfelelő körülmények között a zárványkomplex disszociálhat, miközben a vendégmolekula visszanyeri eredeti sajátosságait. Ezáltal a ciklodextrinek alkalmasak oldékonyságnövelésre, stabilizálásra, szagtalanításra, a kellemetlen íz csökkentésére.

Vizsgálataink célja a szimvasztatin oldékonyságának növelése ciklodextrin származék segítségével, valamint e társítás során képződő termékek vizsgálata.

Anyag és módszer

Felhasznált anyagok: szimvasztatin (Labormed, Bukarest, Románia), random metil- β -ciclodextrin (Cyclolab LTD, Budapest, Magyarország) metilezettségi fok 12 (RAMEB), metanol és etanol (Chimopar SA, Bukarest, Románia), dikálium-hidrogén-foszfát (Lachner, Prága, Csehország), kálium-dihidrogén-foszfát (Penta, Prága, Csehország).

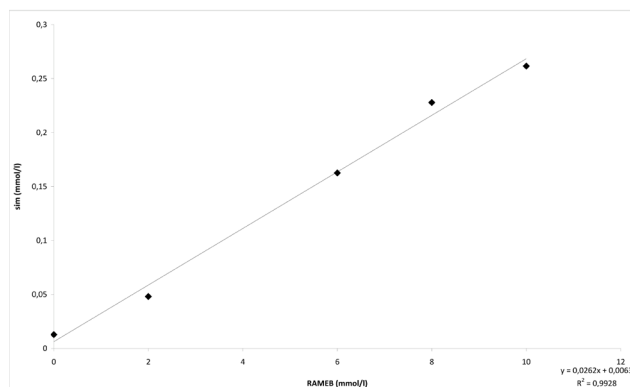
A mesterséges gyomornedv pH-ja 1,1, összetétele: 94 g 1 M-os sósav, 0,35 g nátrium-klorid és desztillált víz 1000 ml-ig, a mesterséges bélmedv pH-ja 7, összetétele: 11,94 g dikálium-hidrogén-foszfát, 7,1 g kálium-dihidrogén-foszfát és desztillált víz 1000 ml-ig.

Termékek előállítása:

- a fizikai keveréket 20 percig mozsárban történő elegyítéssel nyertük (FR1:1 - fizikai keverék 1:1 molarányban, FR1:2 - fizikai keverék 1:2 molarányban,)
- gyúrára 50%-os (v/v) etanolt alkalmaztunk a porkeverékkel megegyező mennyiségben, az oldószert 45°C-on elpárolgattuk, majd 200 µm pórusátmérőjű szitán préseltük át a terméket (GR1:1 - gyúrt termék 1:1 molarányban, GR1:2 - gyúrt termék 1:2 molarányban),
- ko-evaporizációval két terméket nyertünk, az első esetben oldószerként vizet és metanolt, a második termékénél etanolt és metanolt alkalmaztunk. A szimvasztatint metanolban oldottuk, vízben illetve etanolban a ciklodesztrin származékot, elegyítettük az oldatokat, majd elpárolgattuk az oldószert és a termékeket 200 µm-es szitán átszitáltuk (CR1:1 - ko-evaporizációs termék 1:1 molarányban, CR1:2 - ko-evaporizációs termék 1:2 molarányban, C1R1:1 - ko-evaporizációs1 termék 1:1 molarányban, C1R1:2 - ko-evaporizációs1 termék 1:2 molarányban).

Termékek vizsgálata:

- oldékonyság vizsgálat: Higuchi és Connors módszere alapján végeztük. A RAMEB desztillált vizes oldataihoz (0, 2, 6, 8, 10 mM/l) nagy feleslegben szimvasztatint (3 mg/ml) adtunk, 24 órát kevergettük az oldatokat, majd a nem oldódott szimvasztatint membránszűréssel eltávolítottuk (0,45 µm pórusátmérőjű cellulóz). Az oldatokat megfelelően hígítottuk, kalibrációs görbe alapján kiszámítottuk a feloldódott szimvasztatin mennyiségét. Az oldódott szimvasztatin koncentrációkat a RAMEB koncentráció függvényében ábrázolva megkaptuk az oldódási izotermát [2].
- a kioldódást mesterséges bélnedvben és gyomornedvben követtük két órán keresztül, 500 ml kioldó közegben, 100 fordulat/perc keverési sebességnél, 37°C-on. 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120 perc elteltével 5-5 ml mintát vettünk ki, majd ezt azonos mennyiségű közeggel



2. ábra. Szimvasztatin RAMEB oldódási izoterma

pótoljunk. A minták szimvasztatin tartalmát spektrofotometriásan mértük 239 nm-en (Jenway 6405 UV/VIS spektrofotométer).

- a tiszta anyagok és a termékek FT-IR spektrumát Perkin Elmer 16 PC FT-IR spektrofotométerrel vettük fel, 450-4400 cm⁻¹ hullámszám tartományban, 1 cm⁻¹ felbontással. A minta előkészítése: kálium bromid pasztillát készítettünk hidraulikus préssel, vákuumszívás alatt.

Eredmények és megbeszélés

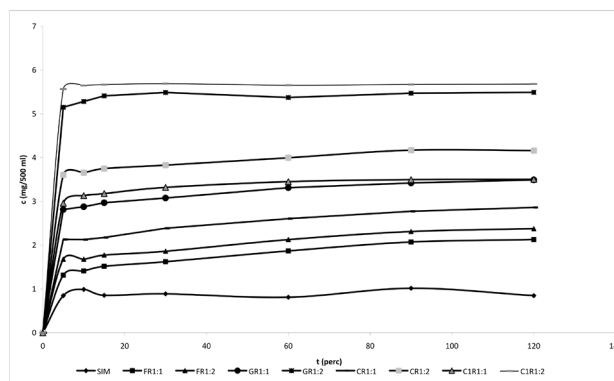
Oldékonyság vizsgálat: az oldódási izoterma (lásd 2. ábra) pontjai linearitást mutatnak a mért koncentráció tartományban. Higuchi és Connors által kidolgozott módszer alapján AL típusú görbét kaptunk, vagyis a ciklodesztrin koncentráció növekedésével nő a feloldott szimvasztatin mennyisége.

Az oldódási izoterma egyenletét felhasználva a látszólagos stabilitási állandó,

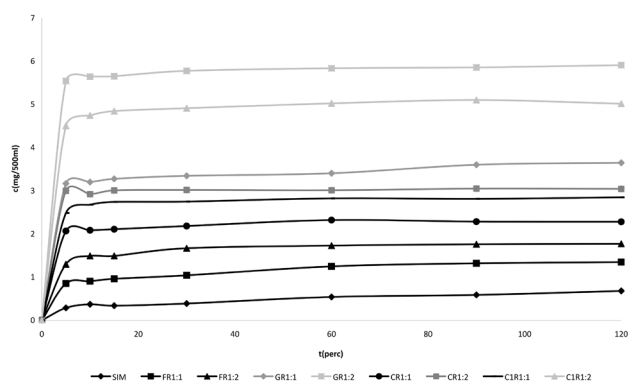
$$K_{1:1} = \frac{tg\alpha}{S_0(1-tg\alpha)}$$

(tg α az egyenlet iránytangense, S₀ az egyenes tengelymetszete, azaz a szimvasztatin oldékonysága), értéke 4,1. 103.

A kioldódás görbékén követhető a kioldódott szimvasztatin mennyiségének növekedése, mind a mesterséges gyomor- (3. ábra) mind pedig a mesterséges bélnedvben (4. ábra). Alkalmazott rövidítések: SIM - szimvasztatin, FR1:1 - fizikai keverék 1:1 molarányban, FR1:2 - fizikai keverék 1:2 molarányban, GR1:1 - gyúrt termék 1:1 molarányban, GR1:2 - gyúrt termék 1:2 molarányban, CR1:1 - ko-evaporizációs termék 1:1 molarányban, CR1:2 - ko-evaporizációs termék 1:2 molarányban, C1R1:1 - ko-evaporizációs1 termék 1:1



3. ábra. A kioldódott szimvasztatin mennyisége mesterséges gyomornedvben



4. ábra. A kioldódott szimvasztatin mennyisége mesterséges bélnedvben

mólarányban, C1R1:2 - ko-evaporizációs termék 1:2 mólarányban.

A szimvasztatin jellegzetes csúcsai: 3049 cm^{-1} -nél a szabad OH csoportok vegyértékrezgései; 3011, 2968 cm^{-1} -nél a C-H kötés rezgései; 1712 cm^{-1} -nél a karbonil csoport rezgései. A RAMEB spektrumában megtalálható egy széles sáv 3425 cm^{-1} -nél (a szabad OH csoportok vegyértékrezgései) és es csúcs 2930 cm^{-1} -nél (a C-H kötés rezgései).

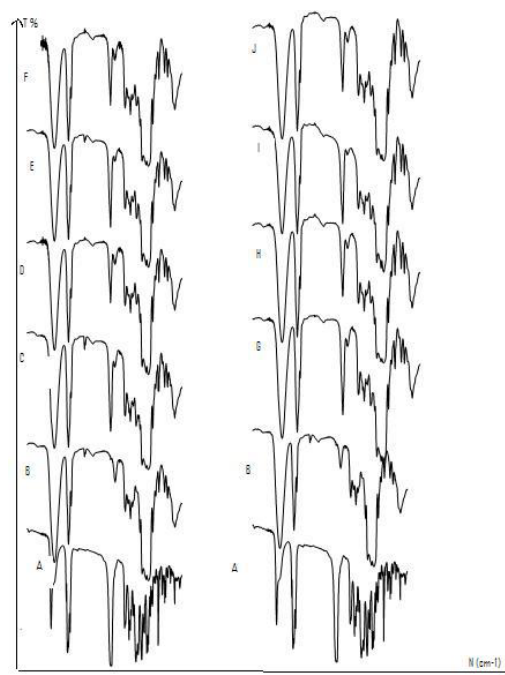
A termékek IR spektrumjai a ciklodextrinre jellemző csúcsokat mutatják, a szimvasztatin négy (3049, 3011, 2968, 1712 cm^{-1}) jellemző csúcsa közül három (3049, 3011, 2968 cm^{-1}) nem észlelhető a termékek spektrumában (5. ábra).

Következtetések

A szimvasztatin oldékonysága random metil- β -ciclodextrin hatására mindkét közegben nőtt. Már a fizikai keverék esetén megfigyelhető az oldékonyság fokozódása, a ciklodextrin mennyiség növekedésével a kioldódott szimvasztatin mennyisége szintén emelkedik. Ugyanez megfigyelhető a gyúrt és ko-evaporizációs termékeknél is, 1:2 mólaránynál jobb az oldékonyság. A ko-evaporizációs termékek esetén ezt a felhasznált oldószer is befolyásolja, metanol – etanol felhasználásával érték el az oldékonyság legkifejezettebb javulását.

Savas közegben a szimvasztatin inaktív lakton formájának egy része aktív karbonsavvá alakult és feltételezhetően ez a szerkezeti változás felelős az oldékonyságnövekedésért. A vékonybélben jellemző pH-n tapasztaltuk a legnagyobb oldékonyságnövekedést [3].

Az IR spektrumok alapján: a 3049, 3011, 2968 cm^{-1} -nél levő csúcsok a termékeknél nem jelentkeznek mivel a ciklodextrin mintegy árnyékolja a jelüket (beilleszkednek a RAMEB üregébe), a 1712 cm^{-1} hullámszámnál megjelenő karbonil csoportra jellemző csúcs azt jelzi, hogy egy részleges zárványkomplex jön létre.



5. ábra. A szimvasztatin, RAMEB és keverékek IR spektrumai (A - szimvasztatin, B - RAMEB, C - fizikai keverék 1:1, D - fizikai keverék 1:2, E - gyúrt termék 1:1, F - gyúrt termék 1:2, G - ko-evaporizációs termék 1:1, H - ko-evaporizációs termék 1:2, I - ko-evaporizációs termék 1:1, J - ko-evaporizációs termék 1:2)

Irodalom

1. Fürst Zs. (szerk) - Farmakológia, Medicina kiadó, Budapest, 2006, 563-565.
2. Higuchi T, Connors KA - Phase solubility diagram, Adv Anal Chem Instrum, 1965, 4: 17-21.
3. Süle A., Sente L., Csempez F. - Ciklodextrinek és sztatinek kölcsönhatásai, Acta Pharm Hung, 2005, 4:179-183.