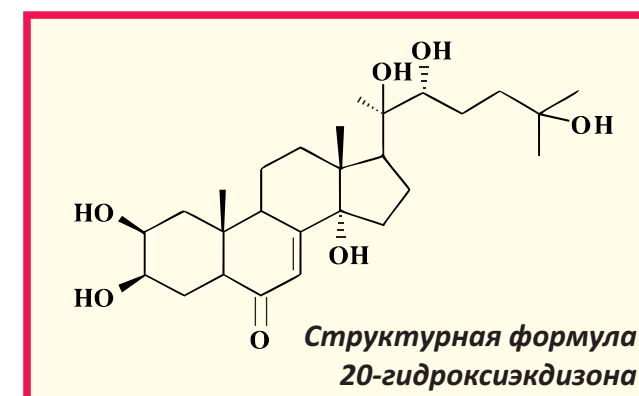


Современные тенденции разработки новых препаратов основываются на создании наноструктурных композиций с улучшенными характеристиками. Одним из подходов к созданию наноструктурных композиций является синтез клатратных комплексов с применением таких клатратообразователей как, например, циклодекстрины, арабиногалактан и гуммиарабик и др., которые обеспечивают улучшение физико-химических свойств лекарственных препаратов, что приводит к увеличению всасываемости препаратов, повышению их биодоступности и, в конечном итоге, позволяет снизить дозы применяемых средств.

Цель исследования: изыскание новых клатратных комплексов β-циклодекстрина, арабиногалактана и гуммиарабика с 20-гидроксиэкдизоном с улучшенной биодоступностью

Материалы и методы:

Исследования проведены на базе ООО «НИЦ «ПАМ». Клатратные комплексы β-циклодекстрина, арабиногалактана и гуммиарабика с 20-гидроксиэкдизоном были получены твёрдофазным методом синтеза на шаровой планетарной мельнице Активатор 2S с материалом помольных стаканов из корунда и шаров из оксида циркония диаметры 3, 5 и 10 мм. Измерение размера полученных частиц проведено на приборе Zetasizer Nano ZS. Сравнительный анализ наработанных клатратных комплексов 20-гидроксиэкдизона был проведен методами ИК и УФ спектроскопий.

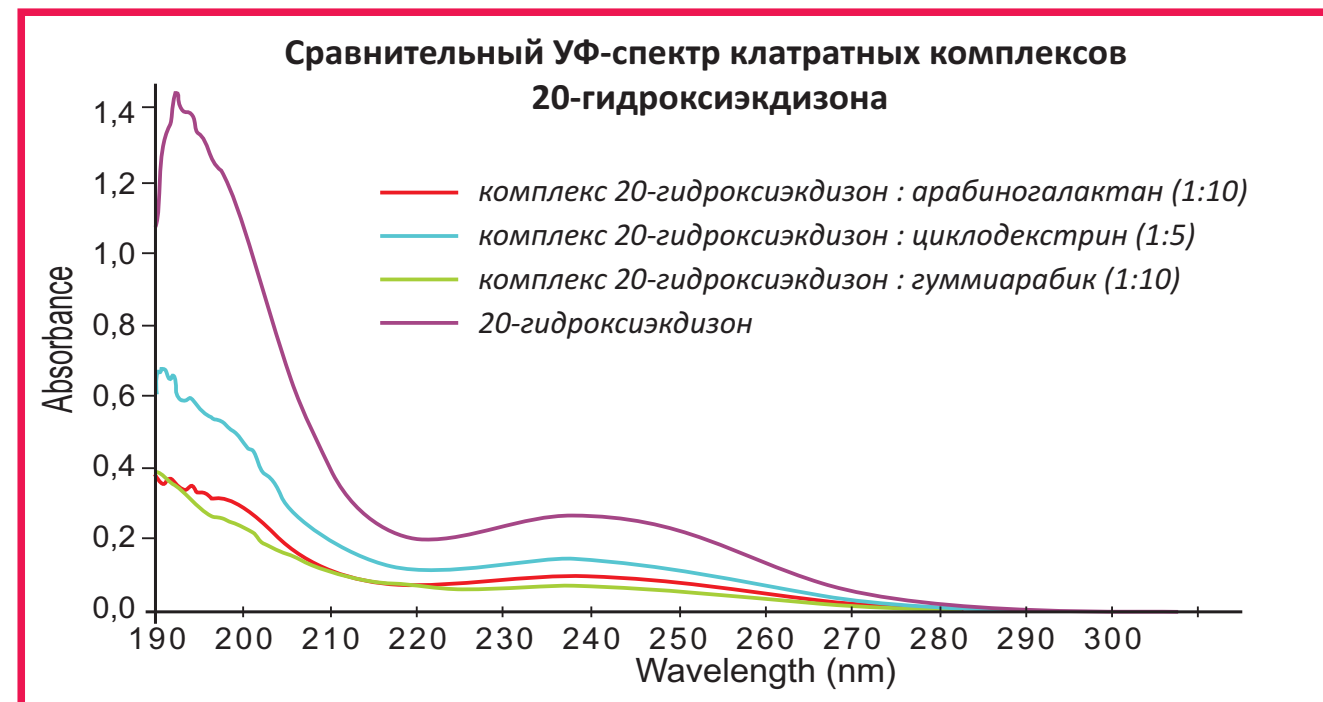
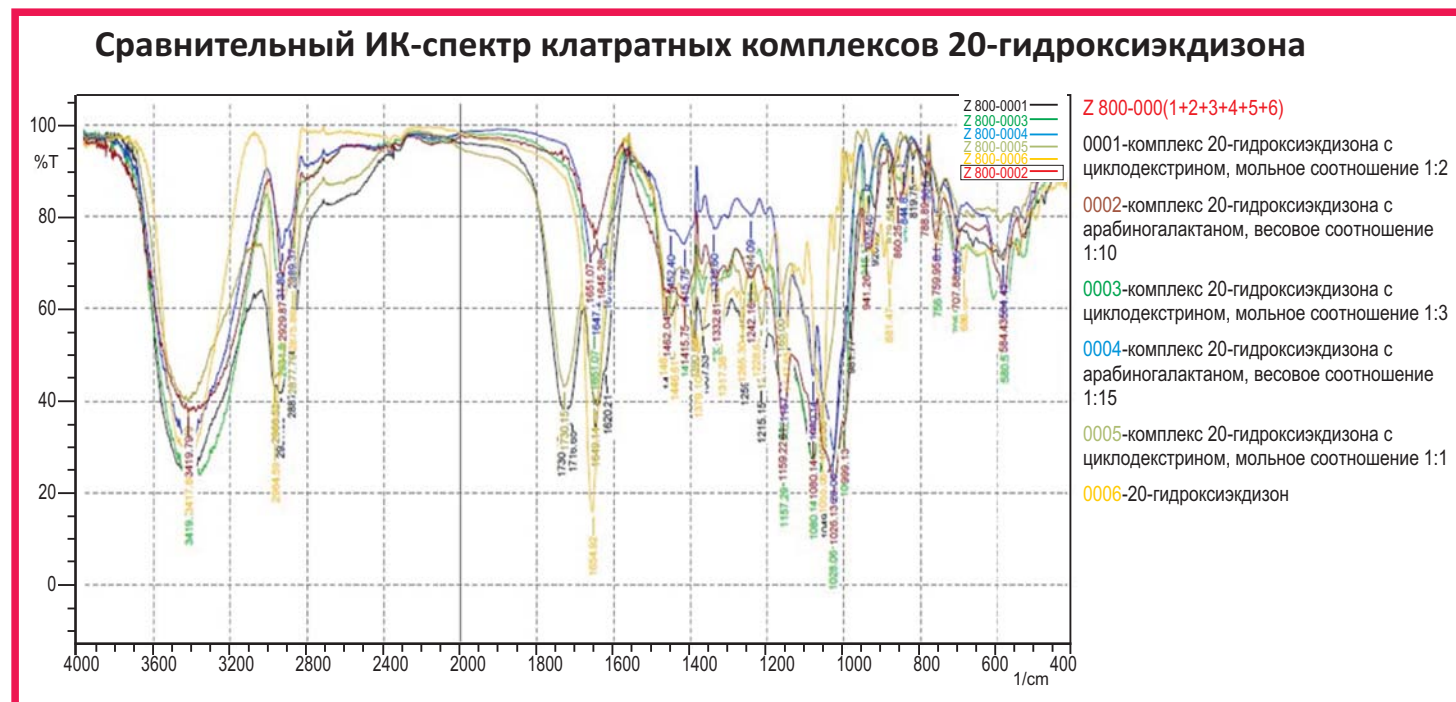
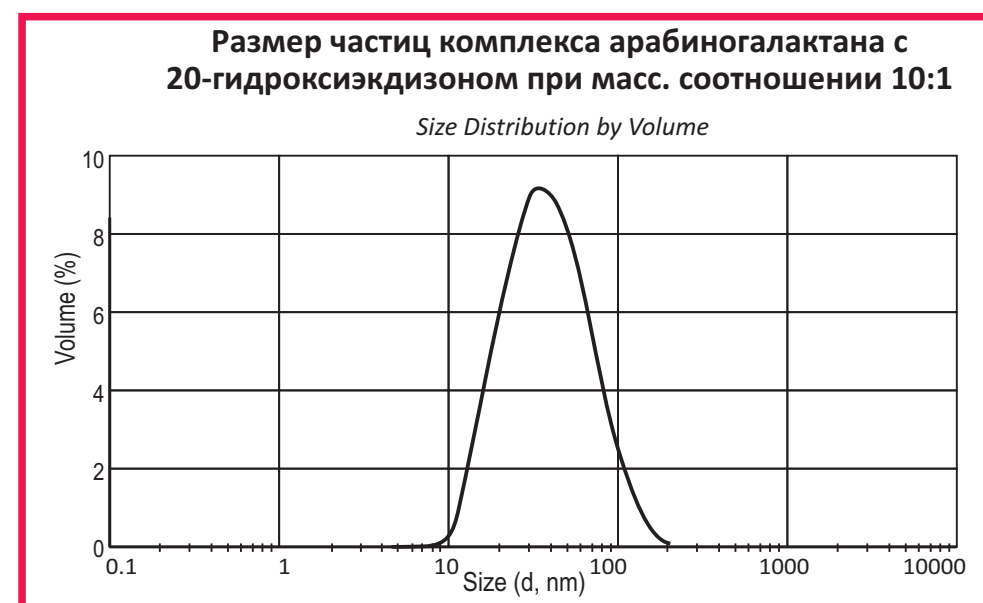


Исследование фармакокинетики клатратных комплексов 20-гидроксиэкдизона проводили на 146 крысах-самцах линии Wistar. Масса крыс составляла 200-220 г. Крысам исследуемые соединения вводили однократно внутривенно в дозе 30 мг/кг массы тела. Пробы крови отбирали декапитацией животных. Кровь собирали в полипропиленовые пробирки, содержащие 100 мкл 5% Na₂-ЭДТА, через интервалы времени: 0,5, 1, 2, 4, 8, 16 и 24 часа после введения. На каждую временную точку брали по 5 крыс. Плазму крови отделяли центрифугированием при 4000 об/мин. в течение 15 мин. Образцы плазмы замораживали и хранили до анализа при температуре – 70°C. Количественное определение 20-гидроксиэкдизона в плазме крови крыс проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии при помощи хроматографа Waters с УФ детектором.

Результаты исследований:

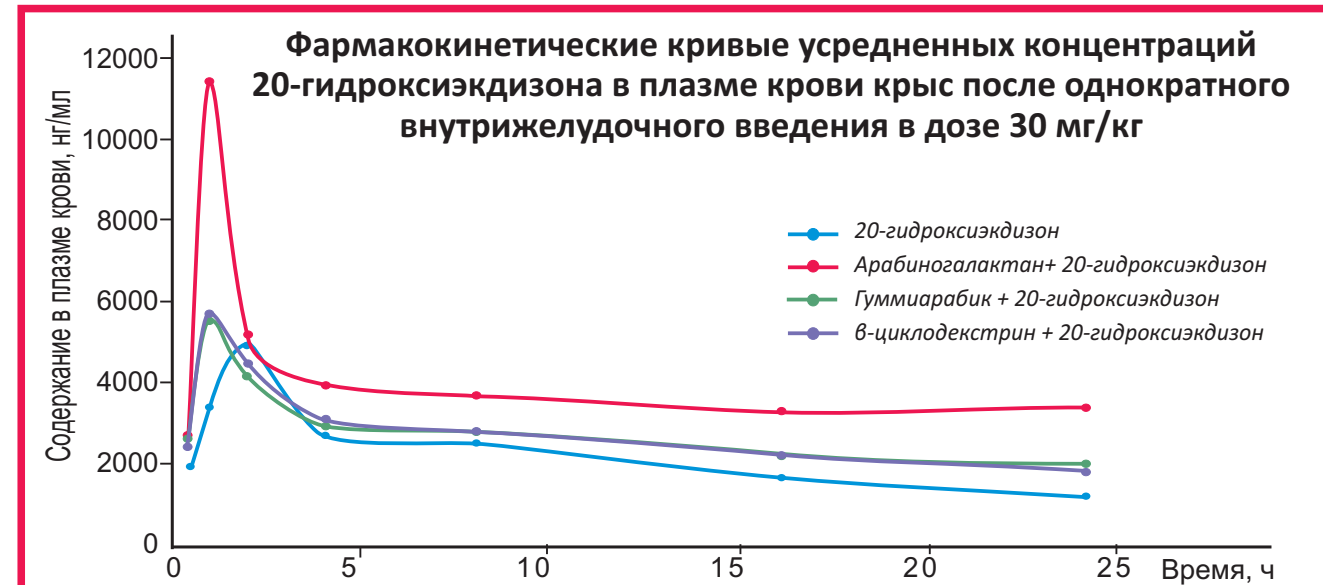
В результате проведенных исследований получены новые клатратные комплексы 20-гидроксиэкдизона с β-циклодекстрином, арабиногалактаном и гуммиарабиком при масс. соотношении: 20-гидроксиэкдизон : β-циклодекстрин от 1:2 до 1:25; 20-гидроксиэкдизон : арабиногалактан от 1:1 до 1:20; 20-гидроксиэкдизон : гуммиарабик от 1:1 до 1:20. Полученные клатратные комплексы имели кристаллическую форму в виде наночастиц размером менее 100 нм. Например, комплексы 20-гидроксиэкдизона с арабиногалактаном, при оптимальных массовых соотношениях 1:5 и 1:10 были также выделены в виде мелкодисперсного подвижного порошка светло желтого цвета со средним размером частиц 35,3 нм.

В ИК-спектрах показано снижение интенсивности сигналов характерных групп 20-гидроксиэкдизона, в частности, полос поглощения в областях 2984 см⁻¹ и 1055 см⁻¹ связанных с валентными колебаниями алкильных групп, а также полосы поглощения 1654 см⁻¹ соответствующей валентным колебаниям кето-группы. Однако наибольшее перекрытие сигналов отмечено в спектрах комплексов 20-гидроксиэкдизона с циклодекстрином и арабиногалактаном, в соотношениях 1:3 и 1:10 (номера 0002 и 0003 соответственно).



В процессе исследования фармакокинетики 20-гидроксиэкдизона и его наноразмерных форм была разработана методика количественного анализа изучаемого соединения методом ВЭЖХ в плазме крови. Для 20-гидроксиэкдизона (Патент РФ № 2572334) калибровочная кривая была линейна в диапазоне 1 - 4000 нг/мл, коэффициент достоверности аппроксимации составил R² = 0,999. Нижний предел количественного обнаружения - до 10 нг/мл.

Исследования сравнительной фармакокинетики предлагаемых клатратных комплексов на крысах линии Wistar при их внутривенном введении показали, что наилучшей биодоступностью обладает композиция 20-гидроксиэкдизона с арабиногалактаном в соотношении 1:10.



Установлено, что наиболее перспективным для дальнейшей разработки препарата оказался клатратный комплекс 20-гидроксиэкдизона с арабиногалактаном с массовым соотношением 1:10