



Микронизация глюкокортикостероидных лекарственных препаратов и их применение в медицине

Ю.С. Ковалева, д.м.н., Н.К. Зяблицкая, к.м.н.

Адрес для переписки: Юлия Сергеевна Ковалева, julia_jsk@mail.ru

Для цитирования: Ковалева Ю.С., Зяблицкая Н.К. Микронизация глюкокортикостероидных лекарственных препаратов и их применение в медицине // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 27. С. 16–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-27-16-20

Рассмотрены методы получения нано- и микрочастиц, предназначенных для доставки лекарственных веществ, в том числе глюкокортикостероидов. Приведены данные зарубежных и отечественных клинических исследований эффективности и безопасности микронизированных глюкокортикостероидных препаратов. Представлены результаты применения комбинированных топических глюкокортикостероидных препаратов, произведенных по технологии микронизации, в дерматологической практике.

Ключевые слова: микронизированные препараты, топические глюкокортикостероидные препараты, бетаметазона дипропионат, эффективность, безопасность

Введение

Разработка новых фармацевтических препаратов – ресурсоемкий и многостадийный процесс, требующий вовлечения исследователей из различных областей знания. Поэтому одним из направлений развития современной фармакологии является повышение эффективности с одновременным снижением возможного негативного влияния уже известных лекарственных веществ.

Низкая биодоступность препаратов вследствие плохой растворимости в воде и неадекватной скорости растворения считается одной из наиболее значительных проблем, ограничивающих терапевтическую эффективность уже существующих и разрабатываемых лекарственных средств [1].

Для улучшения параметров растворимости используется несколько подходов, в том числе нанотехнологии, технологии ми-

кронизации, получения сокристаллов и твердых дисперсий, коллоидных систем доставки лекарств, таких как микроэмульсии, самоэмульгирующие системы, липосомы.

Среди вышеупомянутых наиболее надежным методом повышения скорости растворения является микронизация [2]. Термин «микронизация» используется для техники уменьшения размера частиц, при которой их распределение по размерам составляет менее 10 мкм. Соответственно к наноразмерам относят размер частиц менее 100 нм.

Более высокая растворимость малых частиц достигается за счет уменьшения радиуса, увеличения общей поверхности и поверхностного натяжения. С этой точки зрения нанонизация нерастворимых в воде веществ имеет преимущества перед микронизацией, однако получить наноразмерные

частицы удается не во всех случаях, что связано как со свойствами лекарственных средств, так и с имеющимися технологиями [3]. Со временем нанотехнологии могут стать мощным фармакологическим инструментом [4].

Для увеличения удельной поверхности частиц используют разные методы микронизации: измельчение, распылительная сушка, кристаллизация и др. Недостатками таких технологий являются образование частиц с широким диапазоном распределения по размеру, деградация продукта из-за теплового или механического воздействия и загрязнение следами токсичных растворителей. В настоящее время для устранения последнего фактора используют сверхкритическую флюидную технологию. Это позволяет получать препараты с высокой биодоступностью и стабильностью. К методам на основе сверхкритической флюидной технологии, использующей преимущества некоторых специфических свойств газов в сверхкритических условиях, в частности, относятся:

- RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solution) – быстрое расширение сверхкритических растворов;
- SAS (Supercritical Antisolvent) – сверхкритический антирастворитель;
- PGSS (Particles from Gas Saturated Solutions) – частицы газонасыщенных растворов.

Преимущество указанных методов связано не только с их тех-



ническими характеристиками, позволяющими получить препараты с заданным распределением частиц по размеру и морфологии, но и с другими, более важными для фармацевтической промышленности вопросами, а именно с их «зелеными», безопасными и экологичными внутренними характеристиками [5].

Перспективные для микронизации топические препараты

В дерматологической практике наиболее перспективными для микронизации являются [6, 7]:

- глюкокортикостероиды;
- циклоспорин, такролимус, дитранол;
- азелаиновая кислота;
- ретиноиды;
- бензоилпероксид;
- ципротерона ацетат;
- фотосенсибилизаторы (для ПУВА-терапии);
- нестероидные противовоспалительные препараты и анальгетики;
- ацикловир, пенцикловир;
- антимикотики;
- подофиллотоксин, салициловая кислота.

Микронизированные молекулы могут входить в состав таблеток, спреев, мазей, кремов.

Глюкокортикостероиды

Глюкокортикостероиды признаны высокоэффективными при многих иммуноопосредованных заболеваниях. Препараты данной группы обладают выраженным противовоспалительным, сосудосуживающим, антиаллергическим и антипролиферативным действием, но плохо растворимы.

Системные глюкокортикостероиды ассоциируются с развитием побочных реакций, что ограничивает их длительное применение. Топические глюкокортикостероиды действуют локально, однако требуется их высокая биодоступность, постепенное высвобождение и длительный эффект [8].

В связи с этим представляет интерес использование в различных областях медицины микро- и наноразмерных частиц

топических глюкокортикостероидов с улучшенной способностью проникать через мукозальный и эпидермальный барьеры, что позволяет достигать целевой концентрации в зоне воспаления, постепенным и длительным высвобождением, минимальным риском развития системных нежелательных эффектов.

Установлено, что местное применение глюкокортикостероидов эффективно при воспалительных заболеваниях дистальных отделов кишечника, таких как неспецифический язвенный колит и болезнь Крона. Так, А.А. Date и соавт. доказали, что ректальное применение наномолекулы будесонида (~ 230 нм) приводило к значительному уменьшению макро- и микроскопических характеристик воспаления в стенке толстого кишечника. Количество воспалительных макрофагов и интерлейкин- β -продуцирующих CD11b⁺-клеток снизилось по сравнению с использованием плацебо или микрочастиц вещества размером ~ 2 мкм [9]. В ряде исследований показано избирательное накопление микро- и наночастиц лекарственного средства в местах воспаления слизистой оболочки и язвенных поражений кишечника, а не в здоровой ткани, что свидетельствует о большем потенциале микро- и нанонизированных препаратов для целевого воздействия при воспалительных заболеваниях кишечника [9–11]. Интраназальные топические глюкокортикостероиды считаются наиболее эффективными в терапии аллергического ринита и назального полипоза. Микронизация нерастворимых или плохо растворимых в воде глюкокортикостероидов, например флутиказона пропионата, позволяет обеспечить оптимальную доставку лекарственного средства, минимизировав риски системных побочных эффектов [12].

Микронизированные субстанции глюкокортикостероидов широко используют в порошках и суспензиях для ингаляционной терапии заболеваний легких, так как частицы от 2 до 5 мкм лучше

проникают в пораженные отделы респираторного тракта, обеспечивая более высокий процент респираторной фракции активного вещества и соответственно его эффективность [13]. В.В. Архипов и соавт. сравнили микронизированный будесонид для небулизации со стандартной формой будесонида [14]. Так, плазменная пиковая концентрация микронизированного будесонида после ингаляции с использованием небулайзера не превышала 2 нмоль/л, немикронизированного составляла 3,5 нмоль/л (почти в два раза больше). После ингаляций с применением обеих форм препарата в системный кровоток поступало примерно 14–15% дозы, однако системный клиренс микронизированной суспензии будесонида оказался в 2,4 раза выше, чем у немикронизированной. Это свидетельствовало о большей безопасности первой в отношении развития системных нежелательных эффектов, так как их риск в первую очередь зависит от продолжительности циркуляции глюкокортикостероида в плазме.

Использование разных по составу смесей и способов микронизации позволяет расширить диапазон доз лекарственных средств, которые могут быть доставлены с помощью ингаляционных устройств, от 100 нг до 100 мг [15].

Топические глюкокортикостероиды являются основным и практически безальтернативным методом наружной терапии многих дерматозов в силу способности подавлять активацию иммунной системы, ассоциированной с кожей. Для топических глюкокортикостероидов характерно повышение концентрации действующего вещества только в зоне воспалительного процесса, за счет чего не оказывается резорбтивного супрессорного воздействия на иммунную систему и не развиваются тяжелые побочные эффекты [3].

Несмотря на очевидные преимущества топических препаратов, в ряде случаев приходится использовать системные глюкокортикостероиды. Как было от-



мечено ранее, одной из причин недостаточной эффективности топических глюкокортикостероидов является их недостаточная растворимость в жидкостях организма [8]. Микронизация глюкокортикостероидов решает проблему растворимости.

Благодаря микронизации топические глюкокортикостероиды легче и быстрее проникают к очагу воспаления [1]. Доказано, что уменьшение размеров частиц гидрокортизона с 100–125 до 2–10 мкм увеличивает его высвобождение из мазей в три-четыре раза [16]. Кроме того, микронизация действующего вещества, входящего в состав топических средств, повышает его устойчивость к ультрафиолетовому излучению.

Одна из первых работ по эффективности дексаметазона в свободном виде и включенного в липидную эмульсию (микронизация) проведена К. Yokoуama и соавт. [16]. В ходе исследования установлено, что при индуцированном артрите и формировании гранулем противовоспалительное действие микронизированного дексаметазона в три – пять раз выше, чем таковое обычного дексаметазона. Наряду с высокой терапевтической эффективностью при аллергических заболеваниях кожи микронизированные формы топических глюкокортикостероидов характеризуются меньшим риском неблагоприятных системных эффектов. Так, в двойном слепом рандомизированном исследовании, проведенном В. Lebrun-Vignes и соавт., у детей с atopическим дерматитом микронизированный дезонид продемонстрировал меньший потенциал в отношении подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (снижение секреции эндогенного кортизола), чем бетаметазона дипропионат, при сопоставимом терапевтическом эффекте [18].

Y. Wang и соавт. сравнили эффективность такролимуса в форме лиофилизата тонких пленок или микронизированного тонким размалыванием кристаллов [19]. Размер лиофилизата тонких пленок составил 2,2 мкм, что подпадает

под определение микронизированных средств. Препарат в форме лиофилизата тонких пленок характеризовался лучшим временем удержания в легких, а также меньшей концентрацией в крови, чем препарат в форме микронизированных тонким размалыванием кристаллов, возможно из-за различной структуры частиц. Полученные данные позволили сделать вывод, что не только размер, но и форма частиц микронизированного вещества может влиять на его фармакодинамику.

В настоящее время актуальным направлением в дерматологии признано использование комплексных препаратов, в том числе микронизированных. Одним из первых на российском рынке производителей топических микронизированных препаратов стала фармацевтическая компания «Акрихин». Она производит целый ряд комбинированных глюкокортикостероидных препаратов, используя технологию микронизации. К таковым относятся средства линии Акридерм.

Акридерм

Основу средства линии Акридерм составляет микронизированный бетаметазона дипропионат.

Бетаметазона дипропионат – второй по силе действия после клобетазола пропионата топический стероид. Он является β-изомером дексаметазона, имеет только один атом фтора, что значительно снижает риск побочных эффектов, но без снижения противовоспалительной активности. Этот топический глюкокортикостероид пятого поколения широко применяется для лечения atopического, себорейного, контактного и аллергического дерматита, псориаза и других стероидочувствительных дерматозов [20].

Благодаря микронизации бетаметазона дипропионат легче и быстрее проникает к очагу воспаления, а также более безопасен [1, 3, 8, 20]. В состав Акридерма СК входит бетаметазона дипропионат и салициловая кислота, обладающая антисептическим и отшелушивающим свойствами. В основе

Акридерма ГК лежит субстанция микронизированного бетаметазона дипропионата. Помимо бетаметазона дипропионата в состав Акридерма ГК включены гентамицин и клотримазол, являющиеся антибактериальным и антимикотическими средствами.

Наличие двух лекарственных форм (крем и мазь) позволяет выбрать наиболее оптимальную в зависимости от степени воспаления и локализации процесса.

Эффективность кремов линии Акридерм доказана в отечественных исследованиях [8, 20–22]. В двух исследованиях установлено, что однократная аппликация крема Акридерм ГК в дополнение к комплексной терапии больных хроническими дерматозами позволила уже в первые сутки уменьшить или купировать зуд и жжение, снизить проявления воспаления, экссудации и импетигизации [21, 22]. Все участники исследования отметили хорошую переносимость крема Акридерм ГК. Побочных эффектов на фоне его применения не наблюдалось. Рецидивы встречались редко [21, 22].

Преимущество препаратов линии Акридерм в терапии хронических дерматозов обусловлено прежде всего фармакологическими и фармакокинетическими особенностями составляющих их компонентов. Это сбалансированная комбинация микронизированного наружного глюкокортикостероида (бетаметазона дипропионата) и других активных компонентов, необходимых для комплексной терапии дерматозов (клотримазола, гентамицина, салициловой кислоты).

Вывод

Современная медицина имеет в своем арсенале топические лекарственные препараты, произведенные по новым технологиям – микронизации, нанонизации. Эффективность этих препаратов доказана и отражена в многочисленных научных работах. Реализация программы импортозамещения позволила сделать данные лекарственные средства доступными для населения. ●



Реклама

ДЕЙСТВИЯ 4



АКРИДЕРМ® ГК



БЕРЕТ ПРОБЛЕМЫ
С КОЖЕЙ НА СЕБЯ

Согласно инструкции Акридерм ГК применяется для устранения красноты, зуда, воспаления и инфекций кожи при следующих заболеваниях: простой и аллергический дерматиты (особенно осложненные вторичным инфицированием), диффузный нейродермит, в т. ч. атопический дерматит, ограниченный нейродермит, экзема, дерматомикозы.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



Литература

1. Устинов М.В., Чаплыгин А.В. Микронизация и другие способы повышения эффективности и безопасности топических препаратов в дерматологии // Клиническая дерматология и венерология. 2019. Т. 18. № 4. С. 417–425.
2. Rasenack N., Müller B.W. Micron-size drug particles: common and novel micronization techniques // Pharm. Dev. Technol. 2004. Vol. 9. № 1. P. 1–13.
3. Матушевская Е.В., Свирицкая Е.В. Технологии микронизации лекарственных препаратов: новые возможности топических глюкокортикостероидов в дерматологии // Клиническая дерматология и венерология. 2017. Т. 16. № 1. С. 43–48.
4. Kumar-Sarangi M., Chandra-Joshi B., Ritchie B. Natural bioenhancers in drug delivery: an overview // P. R. Health Sci. J. 2018. Vol. 37. № 1. P. 12–18.
5. Padrela L., Rodrigues M.A., Duarte A. et al. Supercritical carbon dioxide-based technologies for the production of drug nanoparticles/nanocrystals – a comprehensive review // Adv. Drug Deliv. Rev. 2018. Vol. 131. P. 22–78.
6. Pardeike J., Hommoss A., Müller R.H. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products // Int. J. Pharm. 2009. Vol. 366. № 1–2. P. 170–184.
7. Schäfer-Korting M., Mehnert W., Korting H.-Ch. Lipid nanoparticles for improved topical application of drugs for skin diseases // Adv. Drug Deliv. Rev. 2007. Vol. 59. № 6. P. 427–443.
8. Матушевская Е.В., Свирицкая Е.В. Эффективность и безопасность микронизированных лекарственных препаратов и их применение в дерматологической практике // Клиническая дерматология и венерология. 2015. Т. 14. № 5. С. 4–10.
9. Date A.A., Halpert G., Babu T. et al. Mucus-penetrating budesonide nanosuspension enema for local treatment of inflammatory bowel disease // Biomaterials. 2018. Vol. 185. P. 97–105.
10. Lautenschläger C., Schmidt C., Lehr C.M. et al. PEG-functionalized microparticles selectively targeting flamed mucosa in inflammatory bowel disease // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2013. Vol. 85. № 3. Pt. A. P. 578–586.
11. Schmidt C., Lautenschläger C., Collnot E.M. et al. Nano- and microscaled particles for drug targeting to inflamed intestinal mucosa: a first in vivo study in human patients // J. Control. Release. 2013. Vol. 165. № 2. P. 139–145.
12. Denyer S. Pharmaceutical properties of fluticasone propionate nasal drops: a new formulation // Allergy. 1999. Vol. 54. Suppl. 53. P. 17–20.
13. Авдеев С.Н. Дозированный порошковый ингалятор Турбухалер: особенности и место среди других ингаляционных устройств доставки // Пульмонология. 2012. № 1. С. 117–122.
14. Архипов В.В., Прозорова В.К., Архипова Д.Е. Сравнительная характеристика ингаляционных ГКС // Эффективная фармакотерапия. 2013. № 21. С. 32–39.
15. Weers J.G., Miller D.P., Tarara T.E. Spray-dried PulmoSphere™ formulations for inhalation comprising crystalline drug particles // AAPS PharmSciTech. 2019. Vol. 20. № 3. P. 103.
16. Гаврилов А.С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов. Учебник. М., 2010.
17. Yokoyama K., Okamoto H., Watanabe M. et al. Development of a corticosteroid incorporated in lipid microspheres (liposteroid) // Drugs Exp. Clin. Res. 1985. Vol. 11. № 9. P. 611–620.
18. Lebrun-Vignes B., Legrain V., Amoric J., Taïeb A. Comparative study of efficacy and effect on plasma cortisol levels of micronised desonide cream 0.1 p. 100 versus betamethasone dipropionate cream 0.05 p. 100 in the treatment of childhood atopic dermatitis // Ann. Dermatol. Venereol. 2000. Vol. 127. № 6–7. P. 590–595.
19. Wang Y.B., Watts A.B., Peters J.I. et al. In vitro and in vivo performance of dry powder inhalation formulations: comparison of particles prepared by thin film freezing and micronization // AAPS PharmSciTech. 2014. Vol. 15. № 4. P. 981–993.
20. Филимонкова Н.Н., Бахлыкова Е.А. Комбинированная топическая терапия хронических дерматозов // Вестник дерматологии и венерологии. 2015. Т. 91. № 3. С. 147–152.
21. Герасимчук Е.В. Крем Акридерм-ГК как средство для лечения смешанных инфекций кожи // Клиническая дерматология и венерология. 2005. Т. 3. № 4. С. 142–146.
22. Хардинова С.А. Рациональный выбор комбинированного топического глюкокортикостероида в условиях амбулаторного приема врача-дерматовенеролога // Клиническая дерматология и венерология. 2018. Т. 17. № 2. С. 70–76.

Micronization of Corticosteroid Drugs and Their Use in Medicine

J.S. Kovaleva, MD, PhD, N.K. Zyablitskaya, PhD

Altai State Medical University

Contact person: Julia S. Kovaleva, julia_jsk@mail.ru

The review presents new methods for producing nano- and microparticles as drug delivery systems. The data of foreign and domestic clinical studies on the study of the efficacy and safety of micronized corticosteroid drugs used in medicine are presented. The results of the use of combined topical corticosteroid drugs produced using micronization technologies are described in detail.

Key words: micronized drugs, topical corticosteroid drugs, betamethasone dipropionate, efficacy, safety