

УДК 66.065.7+544.351.4

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОМПЛЕКСА ВКЛЮЧЕНИЯ МОКСИФЛОКСАЦИНА С ГИДРОКСИПРОПИЛ- β -ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ, ПОЛУЧЕННОГО МЕТОДОМ RESS

¹К. В. Суховерков, ¹И. М. Ле-Дейген, ^{1,2}А. М. Егоров, ¹Е. В. Кудряшова*

¹*Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, химический факультет,
Москва, Россия*

²*Российская медицинская академия последипломного образования Министерства
здравоохранения Российской Федерации (РМАПО), Москва, Россия*

*Helena_Koudriachova@hotmail.com

Поступила в редакцию 5.10.2016 г.

Для разработки новых лекарственных форм с высокой биодоступностью предложен эффективный способ получения комплексов включения моксифлоксацина (МФ) с гидроксипропил- β -циклогексстрином (ГПЦД) с использованием сверхкритических флюидных технологий в режиме RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solutions). Методом RESS получены частицы комплексов МФ-ГПЦД с размером 2–4 мкм, который является оптимальным для создания пероральной и ингаляционной форм лекарственного препарата на основе МФ. По данным сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) при RESS обработке смеси МФ и ГПЦД происходит образование частиц одного типа (многогранников неправильной формы), морфология которых отличается как от исходных компонентов системы (МФ и ГПЦД), так и от несвязанных МФ и ГПЦД после RESS обработки. Это указывает на кристаллизацию МФ в составе комплекса с ГПЦД. По данным рентгенофазового анализа образование комплекса приводит к снижению степени кристалличности МФ с 95 до 20–30 %. Методами ИК-спектроскопии и равновесного диялиза показано, что метод RESS обеспечивает большую эффективность включения лекарственной субстанции в комплекс с ГПЦД по сравнению с традиционными методиками (лиофилизации водного раствора и твердофазного смешивания компонентов).

Ключевые слова: моксифлоксацин, гидроксипропил- β -циклогексстрин, комплекс включения «гость—хозяин», сверхкритические флюиды (СКФ), Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS), ИК-спектроскопия, кинетика высвобождения лекарства.

ВВЕДЕНИЕ

Моксифлоксацин (МФ) относится к антибактериальным препаратам 4-го поколения группы фторхинолонов (ФХ); они ингибируют ДНК гиразу бактериальных клеток [1, 2], не оказывая влияния на ДНК топоизомеразы клеток млекопитающих. Механизм действия ФХ отличен от такого для других антибактериальных препаратов, что позволяет эффективно использовать их в терапии резистентных форм туберкулеза [3–6]. Однако применение МФ сопряжено с проявлением побочных эффектов, связанных с расстройством желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), фототоксичностью, гемодинамическими расстройствами и тромбообразо-

ванием [6]. Наиболее остро данная проблема проявляется в случае таких тяжелых инфекций, как туберкулез, когда требуется длительная медикаментозная терапия с применением высоких доз препарата. Побочные эффекты от действия МФ можно уменьшить за счет снижения терапевтической дозы лекарства путем оптимизации фармакокинетических характеристик препарата и создания новых систем доставки препарата.

Для оптимизации фармакокинетических свойств МФ перспективным является создание комплексов включения МФ с β -циклогексстрином (ЦД) и его производными. Производные ЦД широко применяются в фармацевтике в качестве комплексообразующих агентов, которые повышают растворимость в воде гидрофобных лекарственных субстанций, увеличивают их биодоступность и обеспечивают контролируемое высвобождение препарата [7]. ЦД всасываются в ЖКТ; их макроциклическое кольцо не разрушается в желудке и в тонком кишечнике, но постепенно деградирует в толстом кишечнике, что обеспечивает возможность создания препаратов с пролонгированным терапевтическим эффектом. В настоящее время известно более 30 фармацевтических препаратов различных групп, содержащих ЦД, среди них итраконазол (противогрибковое средство), гидрокортизон (противоаллергическое), диклофенак (противовоспалительное), митомицин (противоопухолевый антибиотик) и др. [8, 9].

Классическими методами синтеза комплексов включения ФХ с ЦД являются [8]:

- твердофазное смешивание с перетиранием,
- лиофилизация водного раствора смеси компонентов,
- испарение растворителя из водного раствора смеси компонентов.

Ранее нами было проведено подробное исследование физико-химических свойств, структуры и стабильности комплексов ряда фторхинолонов (левофлоксацина, офлоксацина и моксифлоксацина) с производными β -ЦД, полученных путем лиофилизации из водного раствора [10, 11]. Константа диссоциации комплексов различных ФХ составляет $8 \cdot 10^{-4} - 1 \cdot 10^{-3}$ М. Комплексообразование с гидроксипропилциклогексстрином (ГПЦД) повышает в 2–5 раз растворимость фторхинолонов в зависимости от препарата. Данный подход является перспективным для разработки новых лекарственных форм фторхинолонов с улучшенными фармакокинетическими характеристиками.

Однако эффективность включения лекарственного вещества в комплексы при образовании их методом лиофилизации водного раствора смеси компонентов, как правило, недостаточно высокая (20–60 %). В полученных препаратах содержится остаточная вода, что приводит к уменьшению их стабильности при хранении [12] и серьезно ограничивает возможности данного подхода для создания систем доставки лекарств.

Новые подходы, основанные на использовании сверхкритических флюидных технологий (СКФТ), позволяют преодолеть возникающие проблемы при создании новых лекарственных форм. СКФТ обладают целым рядом неоспоримых преимуществ по сравнению с традиционными технологиями, используемыми в современной биоинженерии, такими как: возможность проводить процесс в одну стадию и исключение использования растворителей (в том числе воды). Отсутствие стадий очистки и сушки многократно упрощает получение целевого продукта [13–19].

Настоящая работа посвящена разработке нового высокоэффективного способа получения комплексов включения моксифлоксацина и 2-гидроксипропил- β -цик-

лодекстрина с использованием СКФ. Применительно к синтезу комплексов включения «гость — хозяин» ФХ с циклодекстринами наиболее эффективным представляется метод RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solutions). Метод заключается в растворении сухой смеси компонентов системы в сверхкритическом (СК) флюиде, в частности, СК-СО₂, с последующим распылением через сопло определенного диаметра в сосуд, в котором создается атмосферное давление. СК-СО₂ является растворителем, способным эффективно растворять различные субстанции [20, 21]. За счет уникальных свойств СК флюидов (низкой вязкости, отсутствия поверхностного натяжения, высокой скорости процессов массопереноса), а также за счет оптимизации физико-химических параметров проведения синтеза (давления и температуры) можно добиться смещения термодинамического равновесия в сторону образования комплекса и повышения эффективности взаимодействия компонентов [20, 22—24].

В представленной работе исследованы возможности повышения эффективности включения лекарственной субстанции МФ в комплекс с 2-гидроксипропил-β-циклодекстрином при использовании метода RESS. Изучены физико-химические свойства таких комплексов в сравнении с комплексами, полученными методом лиофилизации водного раствора. Результаты работы будут применены для создания новых систем доставки МФ с улучшенными фармакокинетическими характеристиками для лечения резистентных форм туберкулеза.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Использованы моксифлоксацин фирмы «Sansh Biotech Pvt Ltd» (Индия), буферные соли и соляная кислота «Galakhim» (Россия), гидроксипропил-β-циклодекстрин «Zibo Industries» (Китай), диоксид углерода (ос.ч., ГОСТ 8050-85) производства Балашихинского кислородного завода (г. Балашиха, Московская обл.). Образец комплекса МФ-ГПЦД, полученный методом RESS, был любезно предоставлен сотрудниками ИПЛИТ РАН. Синтез данного образца был проведен с использованием СК-СО₂ в качестве растворителя; рабочие параметры процесса: 80 °С, 200 атм.

Для получения механической смеси компоненты (МФ и ГПЦД), взятые в мольном соотношении 1 : 1, перемешивали до получения однородного порошка, после чего смесь перетирали в агатовой ступке в течение 15 минут.

Синтез комплексов МФ-ГПЦД методом лиофилизации осуществляли следующим образом. Навеску МФ (0,5 г) растворяли в 20 мл 1 мМ раствора соляной кислоты (рН = 3) и смешивали с раствором ГПЦД в воде в мольном соотношении МФ : ГПЦД = 1 : 1. Смесь выдерживали при 30 °С в течение 24 часов и полученный раствор комплекса высушивали при –60 °С в течение 24 часов с использованием лиофильной сушилки производства «Thermo Scientific», США.

Морфологию частиц и присутствие несвязанных МФ и ГПЦД в полученных образцах определяли методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) с помощью автоэмиссионного растрового электронного микроскопа SUPRA 40 («Carl Zeiss», Германия) согласно методике, описанной в работе [19]. Для достижения предельного разрешения в вакуумной камере, в которую помещались образцы, давление доводили до значения менее 5 · 10⁻⁶ мбар. Исследуемые образцы помещались на токопроводящую (углеродную) клейкую ленту и покрывались тонким (около 15–20 нм) слоем чистого золота для удаления электрического заряда, накапливающегося в процессе анализа. Золото наносилось методом плазменного

магнетронного напыления в установке Z-400 («Leybold», Германия). Анализ размеров микронизированных частиц проводили с использованием программного обеспечения Fiji. Для каждого образца обрабатывалось по 5 фотографий, взятых с различных участков нанесенного образца (центр, периферия). В среднем на одной фотографии обрабатывалось 30 частиц.

Регистрация ИК-спектров МФ и его комплексов в твердой фазе осуществлялась при помощи спектрометра Impact 410 («Nicolet», США). Регистрировались спектры порошков МФ или его комплексов с ГПЦД, смешанных с порошком KBr (4-кратный избыток по весу). Спектры регистрировали с разрешением 2 cm^{-1} за 64 скана и обрабатывали с помощью программы OMNIC.

ИК-спектры МФ и его комплексов с ГПЦД в водном растворе (15 мМ натрий-фосфатный буфер, pH = 7,5) регистрировали на ИК-Фурье спектрометре Tensor 27 («Bruker», Германия), оснащенном МСТ-детектором, охлаждаемым жидким азотом, по методике, описанной в [10, 19]. Измерения проводили в терmostатируемой ячейке нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО, BioATR-II, «Bruker», Германия) с использованием кристалла однократного отражения ZnSe при 22 °C и постоянной скорости продувки системы сухим воздухом аппаратом Jun-Air (Германия). На кристалл ячейки НПВО наносили пробу (30 мкл) образца, спектр регистрировали трижды в интервале от 4000 до 950 cm^{-1} . Спектральное разрешение составляло 1 cm^{-1} ; производили 70-кратное сканирование и усреднение. Фон регистрировали аналогично. Спектры обрабатывались и анализировались с помощью программы Bruker Opus 7.0 по следующей методике: атмосферная компенсация, линейная коррекция базовой линии (число итераций — 3), определение положения основных полос поглощения. Деконволюция полос поглощения проводилась по следующей методике: анализ второй производной спектра с целью обнаружения основных компонентов полосы поглощения, их числа и положения; применение процедуры «curve-fit» разложения пика по Лоренцу с допустимым значением RMS ошибки 0,005.

Скорость растворения комплексов МФ-ГПЦД исследовали методом кругового дихроизма (КД) в соответствии с методикой, описанной в работе [19]. Измерения проводили с использованием спектрометра КД «Jasco» J-815 (Япония) при температуре 25 °C в кварцевой кювете толщиной 1 мм при концентрации МФ в растворе 0,05–0,20 мг/мл.

Исследование высвобождения МФ проводилось методом равновесного диализа через мембррану Serva, проницаемую преимущественно для молекул с молекулярной массой менее 3кДа. Проба раствора комплекса МФ-ГПЦД (4 мг/мл по МФ) в разбавленной соляной кислоте (pH = 4) помещалась в диализный мешок и подвергалась диализу против равного объема раствора соляной кислоты (pH = 4) при 37 °C в течение 3 часов с отбором проб по 30 мкл для регистрации спектров КД.

Исследование образцов проводилось методом рентгенофазового анализа на дифрактометре D2 Phaser («Bruker», Германия) с использованием Cu K α излучения. Исследуемые порошки помещались в кювету из оргстекла без дополнительной обработки и разравнивались до плоской поверхности без добавления каких-либо компонентов и прессования. Все рентгенограммы снимались с шагом $\sim 0,02$ в интервале значений 20 от 4 до 50 град. с вращением 15 об/мин и выдержкой 0,5 с в точке. Анализ содержащихся в образцах компонентов проводили с использованием программы EVA по базе данных PDF-4 Organic.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Размер и морфология частиц комплексов МФ-ГПЦД

На рис. 1 приведены микрофотографии порошков исходного МФ, механической смеси МФ-ГПЦД и комплексов, полученных методами лиофилизации и RESS обработки при 80 °C и 200 атм. Для контроля представлены СЭМ микрофотографии МФ после RESS обработки в аналогичных условиях.

Из анализа микрофотографий следует, что исходный МФ представлен призматическими вытянутыми кристаллами длиной 8–12 мкм (рис. 1 *a, б*). Частицы МФ после RESS обработки представляют собой многогранные тонкие пластины размером 10–20 мкм, а также их агрегаты размером до 50 мкм (рис. 1 *и, к*). Морфология

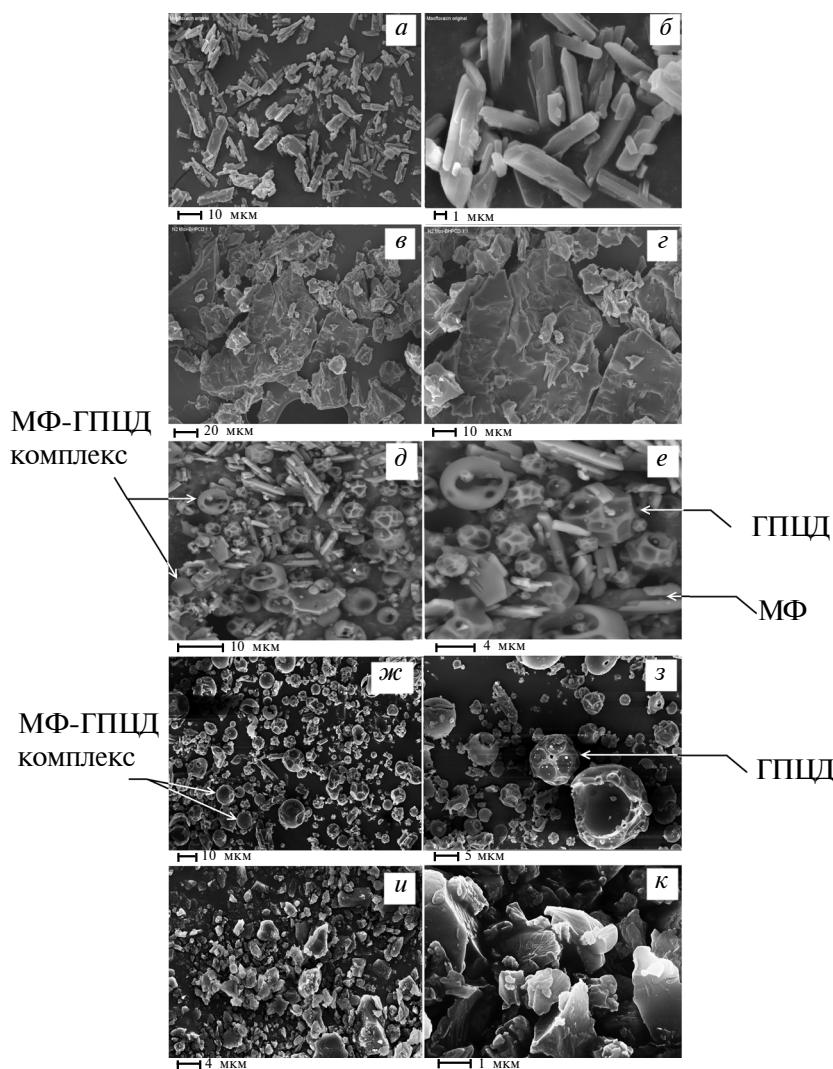


Рис. 1. Микрофотографии комплексов МФ с ГПЦД, полученных методом СЭМ:
а, б — исходный МФ; *в, г* — смесь МФ и ГПЦД; *д, е* — комплекс МФ-ГПЦД, полученный методом лиофилизации; *ж, з* — комплекс МФ-ГПЦД, полученный методом RESS; *и, к* — МФ после RESS обработки

**Физико-химические свойства комплекса включения
моксифлоксацина с гидроксипропилцеллодекстрином, полученного методом RESS**

частиц МФ после RESS обработки отлична от морфологии исходного образца МФ, что свидетельствует о прошедшей перекристаллизации МФ в СК-СО₂. Отметим, что образцы, полученные при RESS обработке МФ при 40 °C и 100 атм, с одной стороны, и при 80 °C и 200 атм, с другой стороны, отличаются друг от друга. Так, при 40 °C и 100 атм наблюдается в основном физический унос МФ из камеры растворения, а при 80 °C и 200 атм собираемые частицы имеют размер и морфологию, отличные от исходного МФ. Этот факт указывает на существенное влияние давления и температуры на растворимость МФ в СК-СО₂, что важно с точки зрения возможности повышения эффективности образования комплексов с использованием метода RESS. Аналогичные результаты наблюдались для ряда других веществ [25].

Механическая смесь МФ и ГПЦД состоит из вытянутых призматических параллелепипедов размером 8—12 мкм (рис. 1 *в, г*), которые соответствуют частицам МФ (рис. 1 *а, б*), и сфер с пористой поверхностью, имеющих размер 10—15 мкм, что соответствует частицам свободного ГПЦД. Частицы ГПЦД аналогичной морфологии и размера наблюдали в работе [8]. Помимо частиц МФ и ГПЦД, в смеси МФ и ГПЦД образуются частицы сферической формы с гладкой поверхностью, имеющие размер 3—4 мкм (рис. 1 *в, г*), которые, наиболее вероятно, соответствуют ГПЦД с адсорбированным МФ. Образование комплексов лекарственных субстанций с ЦД при твердофазном смешивании компонентов наблюдали ранее в работах [11].

В случае комплекса МФ-ГПЦД, полученного методом лиофилизации, наблюдается аналогичная картина, однако содержание свободных МФ и ГПЦД по отношению к частицам, соответствующим комплексу МФ-ГПЦД, на СЭМ микрофотографиях визуально меньше по сравнению с механической смесью (рис. 1 *д, е*).

Картина, наблюдавшаяся для смеси МФ-ГПЦД, после RESS обработки качественно отличается от таковой, полученной для механической смеси компонентов и лиофилизованного комплекса. Так, после RESS обработки частицы, соответствующие свободным МФ и ГПЦД, на микрофотографиях не наблюдаются. Происходит образование новой фазы, представленной фрагментами в виде многогранников неправильной формы размером 3—4 мкм (рис. 1 *ж, з*). Данная фаза, по-видимому, представляет собой комплекс МФ-ГПЦД. Важно отметить, что после RESS обработки в образце не наблюдается присутствия как частиц свободного МФ, так и сферических частиц свободного ГПЦД (рис. 1 *и, к*), который сохраняет свою морфологию после RESS обработки [8]. Полученные данные указывают, что при RESS обработке происходит взаимодействие МФ с ГПЦД, а не кристаллизация каждого из компонентов системы по отдельности. Данные по размерам и морфологии комплексов МФ-ГПЦД приведены в таблице 1.

Таблица 1

Морфология комплексов ФХ и ГПЦД, полученных различными методами

Образец	Форма частиц	Размер частиц, мкм	Комментарии по составу системы
МФ (рис. 1 <i>а, б</i>)	Призматические пластинки	9,5±3,5	—
Смесь МФ-ГПЦД (рис. 1 <i>в, г</i>)	Призматические пластинки МФ и сферы ГПЦД	9,5±3,5 (МФ) 11,2±5 (ГПЦД) 3,8±1,7 (МФ-ГПЦД)	Преимущественно частицы МФ и ГПЦД, встречаются частицы ГПЦД-МФ

Окончание таблицы 1

Морфология комплексов ФХ и ГПЦД, полученных различными методами

Образец	Форма частиц	Размер частиц, мкм	Комментарии по составу системы
МФ-ГПЦД (лиоф.) (рис. 1 <i>д, е</i>)	Сфера	$8,8 \pm 3,1$ (МФ) $11,2 \pm 5$ (ГПЦД) $3,8 \pm 1,7$ (МФ-ГПЦД)	Преимущественно частицы МФ и ГПЦД, наблюдаются частицы ГПЦД-МФ
МФ-ГПЦД (RESS) (рис. 1 <i>ж, з</i>)	Многогранники неправильной формы	$3,5 \pm 2$ (МФ-ГПЦД)	Свободных ГПЦД и МФ не наблюдается
МФ (RESS) (рис. 1 <i>и, к</i>)	Тонкие многогранные пластинки	20 ± 10	Встречаются агрегаты 40—50 мкм

Структура комплексов в твердом состоянии по данным ИК-спектроскопии

Для подтверждения образования комплекса МФ с ГПЦД на молекулярном уровне, а также для исследования структурных характеристик комплексов применен метод твердофазной ИК-спектроскопии, позволяющей наблюдать за изменением микроокружения функциональных групп МФ при его взаимодействии с ГПЦД непосредственно в микрочастицах, без взаимодействия компонентов комплексов с растворителем. На рис. 2 представлены спектры МФ (1), ГПЦД (2), смеси МФ с ГПЦД (3) и комплексов МФ с ГПЦД, полученных методом лиофилизации (4) и методом RESS (5).

В ИК-спектре МФ (рис. 2, кривая 1) следует выделить ряд наиболее интенсивных полос поглощения:

— 1720 — 1700 см^{-1} и 1622 — 1610 см^{-1} , которые соответствуют валентным колебаниям связи $\text{C}=\text{O}$ ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$) в карбоксильной и карбонильной группе хинолона соответственно;

— группа полос 1540 — 1510 см^{-1} и 1475 — 1425 см^{-1} , соответствующая валентным колебаниям связи $\text{C}=\text{C}$ ароматической структуры МФ с наложением деформационных колебаний связей $\text{C}-\text{H}$ ($\nu_{\text{C}-\text{C}}\text{ Ar} + \delta_{\text{CH}} + \delta_{\text{CH}_2} + \delta_{\text{CH}_3}$) [10, 26—27].

Данные полосы являются наиболее сильными, слабо маскируются другими полосами и представляют наибольший интерес для аналитических целей.

Основные полосы поглощения ГПЦД (рис. 2, кривая 2) расположены в области 1200 — 900 см^{-1} , где наиболее интенсивные пики при 1100 см^{-1} и 1172 см^{-1} соответствуют валентным колебаниям связи $\text{C}-\text{O}-\text{C}$, а также $\text{C}-\text{H}$ и $\text{C}-\text{O}-\text{H}$ связям полисахаридного остава соответственно [10]. Отнесение характеристических полос поглощения наблюдаемых в ИК-спектрах МФ, ГПЦД и комплексов МФ-ГПЦД, полученных различными методами, представлено в таблице 2.

Из данных, представленных на рис. 2 и 3, следует, что при комплексообразовании МФ с ГПЦД наблюдаются значительные изменения в области поглощения функциональных групп как МФ (1800 — 1400 см^{-1}), так и ГПЦД (1200 — 970 см^{-1}).

В случае механической смеси МФ и ГПЦД наблюдается смещение полос поглощения карбонильной и карбоксильной групп МФ в высокочастотную область на 8 и 4 см^{-1} соответственно (рис. 3, кривая 4). Это может быть обусловлено тем, что при взаимодействии с ГПЦД в молекуле МФ разрушается внутримолекулярная

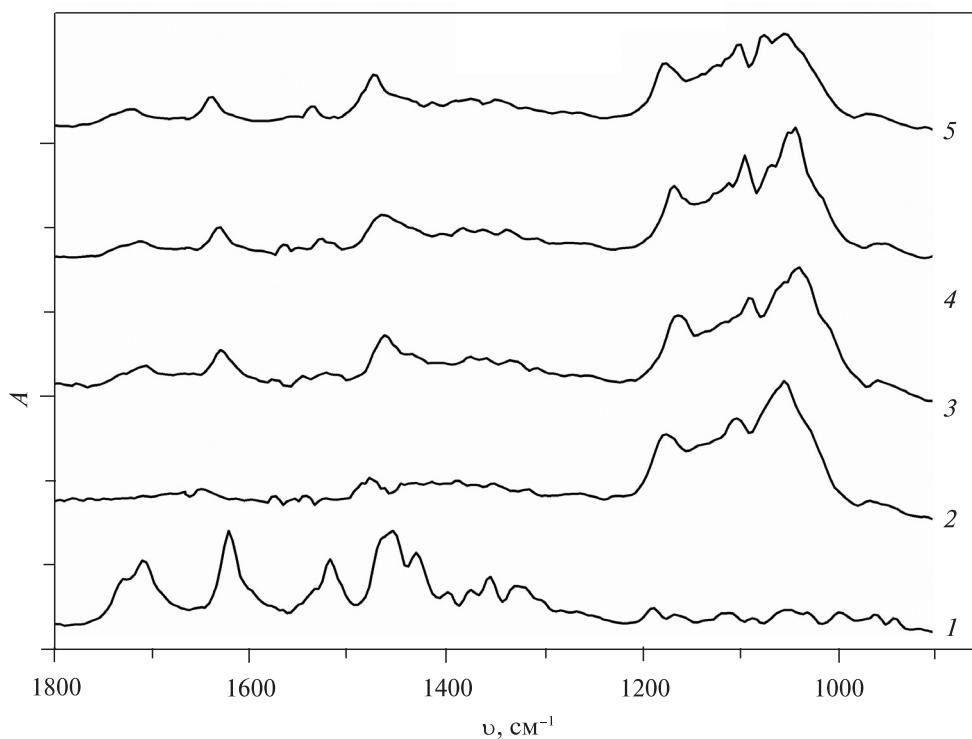


Рис. 2. ИК-спектры порошков:
1 — МФ; 2 — ГПЦД; 3 — смеси МФ-ГПЦД; 4 — комплекса, полученного методом лиофилизации; 5 — RESS комплекса

Таблица 2

Основные полосы поглощения в ИК-спектрах МФ и комплексах МФ-ГПЦД

Группа/положение пика, см^{-1}	$\nu_{\text{C}-\text{C}}$ (Ар)	$\nu_{\text{C}=\text{C}}$ (хинолон)	$\nu_{\text{C}=\text{O}}$	$\nu_{\text{C}=\text{O}}$ в COOH
МФ	1428, 1452	1516	1620	1708
МФ-ГПЦД, мех. смесь	1460	1518	1628	1712
МФ-ГПЦД, лиофилизат	1464	1526	1628	1706
МФ-ГПЦД, RESS	1444, 1472	1532	1636	1706
ГПЦД свободный	1172	1100	1052	970
ГПЦД в смеси	1170	1090	1040	970
ГПЦД в лиофилизированном комплексе	1168	1088	1036	970
ГПЦД в RESS комплексе	1166	1086	1036	970

водородная связь между близкорасположенными группами $-\text{COOH}$ и $\text{C}=\text{O}$, характерная для фторхинолонов [27], за счет образования водородных связей с гидроксильными группами ГПЦД. Данный эффект наблюдали ранее при образовании комплексов фторхинолонов с ЦД [28—30]. С другой стороны, в ИК-спектре ГПЦД в присутствии МФ полоса поглощения связи $\text{C}-\text{O}-\text{H}$ претерпевает

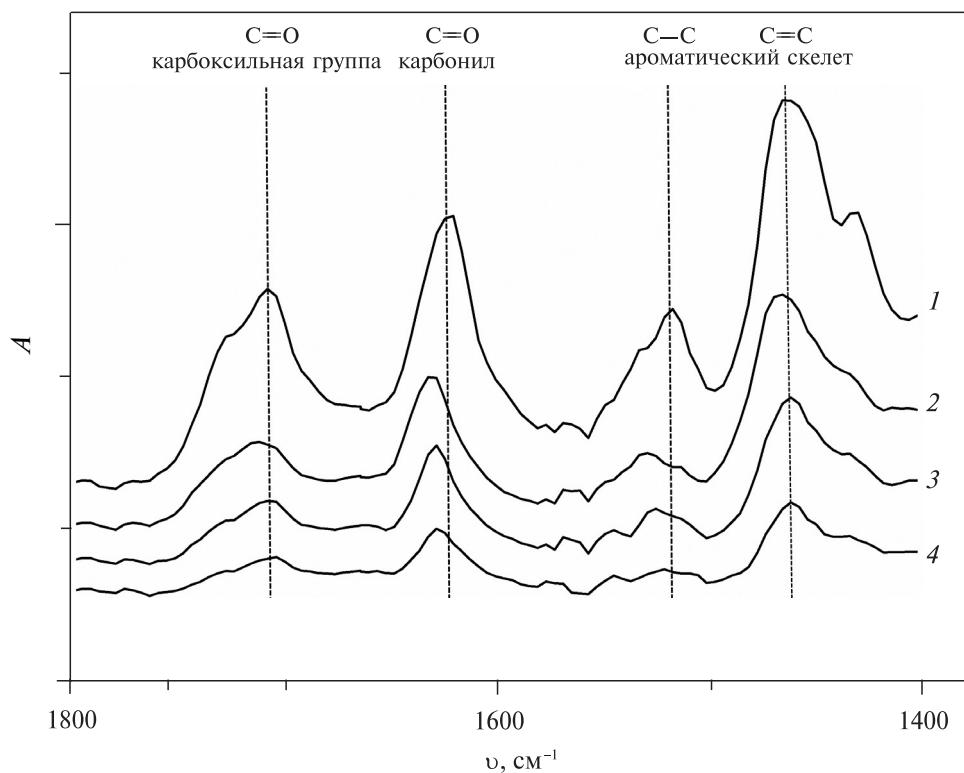


Рис. 3. ИК-спектры в области 1800—1400 см^{−1}:
1 — МФ; 2 — RESS комплекса МФ-ГПЦД; 3 — комплекса МФ-ГПЦД, полученного методом лиофилизации; 4 — смеси МФ с ГПЦД

низкочастотные сдвиги (рис. 2 и таблица 2), что согласуется с предположением о вовлечении гидроксильных групп ГПЦД в образование водородных связей с карбоксильной группой МФ. Полоса при 1452 см^{−1}, соответствующая валентным колебаниям С—С связей ароматического ядра, смещается на 8 см^{−1} в более высокочастотную область, а полосы при 1516 и 1428 см^{−1} практически исчезают. Снижение интенсивности характеристических полос поглощения МФ и их смешение в область больших частот является характерным явлением, наблюдаемым для фторхинолонов при их включении в состав комплексов с производными ЦД, что отмечается в работах [29, 30].

Таким образом, данные ИК-спектроскопии позволяют предположить, что в случае МФ и ГПЦД образование комплексов включения происходит уже на этапе формирования механической смеси. Этот факт согласуется с данными, полученными методом СЭМ (рис. 1 в, г), и литературными данными, указывающими на то, что комплексы включения ЦД с ароматическими молекулами могут быть образованы при механическом смешивании компонентов, как это, например, наблюдалось в случае офлоксацина и ГПЦД в работе [11].

При образовании комплекса МФ-ГПЦД методом лиофилизации в области характеристических полос поглощения МФ наблюдаются изменения, аналогичные описанным выше для механической смеси компонентов, но эти изменения более выражены (рис. 3, кривая 3). Так, полоса поглощения карбонильной группы (частота 1620 см^{−1}) смещается на 8 см^{−1} в область больших частот, а в области

поглощения колебаний ν_{C-C} (Ar) ароматической структуры МФ наблюдается высокочастотный сдвиг (с 1452 до 1464 см⁻¹). В целом, спектр комплекса, полученного методом лиофилизации, незначительно отличается от спектра механической смеси МФ и ГПЦД. Морфология комплексов (по данным СЭМ), полученных двумя обсуждаемыми методами, также качественно не различается, что указывает на образование комплексов МФ-ГПЦД аналогичной структуры, однако эффективность включения МФ в комплекс с ГПЦД при лиофилизации увеличивается.

Спектр комплекса, полученного методом RESS, значительно отличается от спектров комплекса, полученного при лиофилизации (рис. 3, кривая 2). Так, для полосы поглощения карбонильной группы наблюдается более выраженное смещение в область более высоких частот (на 16 см⁻¹), чем в случае лиофилизованного комплекса. В области поглощения ароматической структуры также наблюдаются характерные изменения: полоса при 1516 см⁻¹ смещается в высокочастотную область на 16 см⁻¹, полосы при 1452 см⁻¹ и 1428 см⁻¹ сдвигаются на 20 см⁻¹ и 16 см⁻¹ также в область более высоких частот (таблица 2). Наблюдаемые высокочастотные сдвиги в ИК-спектрах МФ свидетельствуют о том, что в образовании комплекса МФ-ГПЦД задействованы следующие функциональные группы МФ: ароматическая структура хинолона, карбонильная и карбоксильная группы.

В ИК-спектре ГПЦД при комплексообразовании с МФ полосы поглощения связей C—O—C, C—H и C—O—H полисахаридного остова претерпевают низкочастотные сдвиги, что свидетельствует о вовлечении данных функциональных групп ЦД во взаимодействие с МФ (таблица 2). Причем наблюдаемые изменения наиболее выражены в случае комплекса МФ-ГПЦД, полученного методом RESS, что указывает на наиболее высокую степень включения МФ в комплекс.

Наблюдаемые отличия в спектрах комплексов, полученных различными способами, и соответственно различная эффективность включения МФ в комплекс объясняются тем, что в случае метода лиофилизации комплекс образуется в водном растворе, где движущей силой комплексообразования МФ с ГПЦД являются гидрофобные взаимодействия [11, 23]. В случае метода RESS наблюдаемое повышение эффективности образования комплекса включения МФ-ГПЦД при обработке СК-СО₂ (80 °C, 200 атм), возможно, обусловлено перечисленными ниже молекулярными причинами:

- 1) сдвиг термодинамического равновесия в сторону образования комплекса, который обеспечивается проведением процесса при давлении 200 атм;
- 2) снижение при повышении давления СК-СО₂ температуры плавления и стеклования лекарственной субстанции и ГПЦД, соответственно, и переход компонентов смеси в расплавленное состояние [8, 31, 32], что обеспечивает их более эффективное взаимодействие при RESS обработке.

Кроме того, растворимость ряда лекарственных субстанций, содержащих, как и МФ, ароматический фрагмент, а также полярные карбоксильные и/или карбонильные группы (ибупрофен, ацетилсалicyловая кислота, будезонид, эконазол и др.), в СК-СО₂ существенно повышается при увеличении его давления и температуры проведения процесса. Для различных субстанций растворимость (мольная доля) в СК-СО₂ при 40 °C и 100 атм оценивается величиной $(2-5) \cdot 10^{-3} - 5 \cdot 10^{-6}$ [33, 34], а при повышении давления до 250 атм она может возрастать в 20 и более раз [31, 33–36]. Существенное повышение растворимости наблюдалось и при увеличении температуры проведения процесса с 40 до 80 °C и далее до 130 °C [36]. Причем данный эффект наиболее ярко проявляется при давлениях 200 атм и более, когда достигается достаточно высокая плотность СК-СО₂ [34–36]. Такое

повышение растворимости МФ в СК-СО₂, по-видимому, также способствует повышению взаимодействия компонентов комплекса, что наблюдалось для других аналогичных комплексов [31, 33].

ИК-спектроскопия комплексов МФ-ГПЦД в растворе

Для более детального исследования структурных характеристик комплексов ГПЦД-МФ, полученных методом RESS и методом лиофилизации, был применен метод ИК-спектроскопии в водном растворе, который позволяет учитывать влияние гидратации на структуру комплекса. Кроме того, использование данного метода позволяет также оценить устойчивость комплексов в водных растворах. На рис. 4 представлены ИК-спектры комплексов МФ-ГПЦД, полученных методом RESS и методом лиофилизации, в сравнении с исходным МФ в фосфатном буфере (0,15 М; pH = 7,5).

Расположение полос поглощения основных функциональных групп в ИК-спектре МФ в твердом состоянии и в водном растворе различаются незначительно, а их относительные интенсивности отличаются из-за различий в агрегатном состоянии и гидратации. Так, по сравнению с твердым состоянием, в ИК-спектре МФ в водном растворе относительная интенсивность полосы при 1500–1420 см⁻¹, отвечающей поглощению колебания ν_{C=C} ароматической структуры хинолона, возрастает при переходе в водный раствор. Это может быть связано с образованием агрегатов молекул МФ в водном растворе за счет гидрофобных взаимодействий [6–7], где ароматические структуры ФХ участвуют в π-стэкинг взаимодействиях, что приводит, в свою очередь, к изменению коэффициента молярного поглощения соответствующих функциональных групп. Интенсивность полос карбонильной и карбоксильной групп, напротив, снижается (рис. 4а) за счет образования водородных связей в результате гидратации.

При образовании комплексов МФ с ГПЦД, полученных различными способами, в ИК-спектрах МФ в водном растворе наблюдаются как изменение в интенсивности характеристических полос, так и изменения в структуре полос поглощения. Наиболее ярко данный эффект проявляется в случае полосы поглощения колебания ν_{C=C} ароматической структуры МФ при 1500–1420 см⁻¹. Для определения степени включения МФ в комплекс с ГПЦД проведен количественный анализ относительных интегральных интенсивностей компонентов рассматриваемой полосы поглощения методом деконволюции. Следует отметить, что полосы поглощения в ИК-спектрах водных растворов лекарственных субстанций (в данном случае МФ) чаще всего представляют собой многокомпонентные полосы, состоящие из 2–5 компонентов, отражающих то или иное состояние функциональной группы. Так, полосы поглощения карбонильных и карбоксильных групп чрезвычайно чувствительны к изменению степени гидратации, в то время как полосы, характерные для колебаний связей C—C, C=C и C—H, чувствительны в первую очередь к изменению полярности микроокружения и к плотности упаковки молекул в случае образования надмолекулярных структур. Изучая ИК-спектры образцов-эталонов ФХ, находящихся полностью в составе комплекса (полученных при 20-кратном мольном избытке ГПЦД), а также получая зависимости ИК-спектров МФ от концентрации ГПЦД, экспериментально определяли соотношение компонентов, характерное для функциональных групп, находящихся в связанном с ГПЦД состоянии. Так, в ИК-спектре МФ полоса поглощения 1500–1420 см⁻¹ является составной: в случае свободного МФ обнаружено три основных компонента — 1440, 1452 и 1463 см⁻¹, их вклады составляют 59, 35 и 6 %

соответственно. При комплексообразовании с ГПЦД наблюдается снижение вклада поглощения при 1452 см^{-1} за счет увеличения вклада двух других компонентов. В избытке ГПЦД (ГПЦД : МФ = 10 : 1) вклад поглощения при 1452 см^{-1} снижается практически до нуля. В независимом эксперименте показано, что изменение интегральной интенсивности поглощения при 1452 см^{-1} в ИК-спектрах образцов

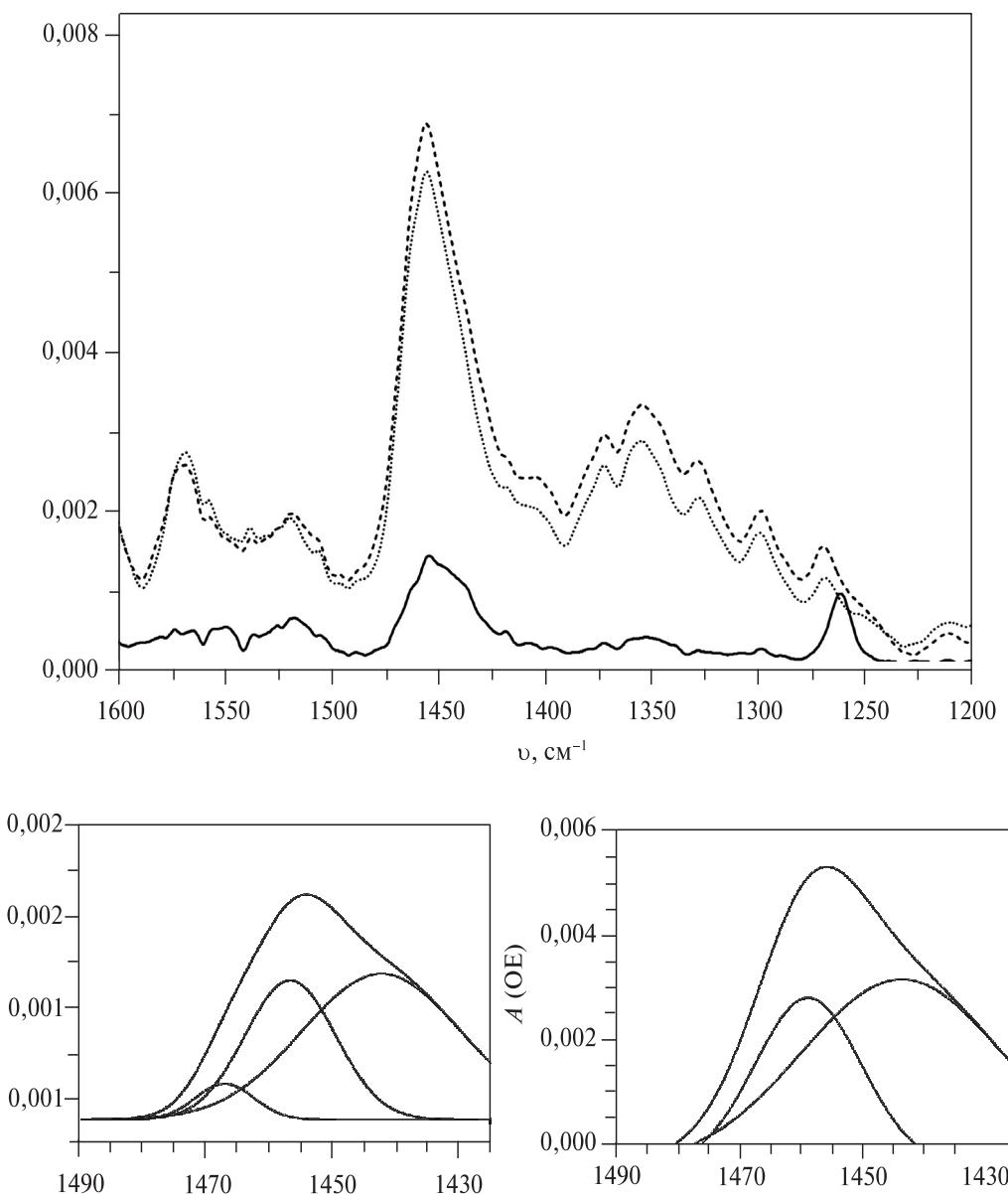


Рис. 4. ИК-спектры МФ (сплошная линия), лиофилизованного комплекса МФ-ГПЦД (пунктир) и комплекса МФ-ГПЦД (удлиненный пунктир) после обработки RESS (а); результат деконволюции полосы поглощения при $1500\text{--}1420\text{ см}^{-1}$ для исходного МФ (б) и комплекса МФ-ГПЦД, обработанного методом RESS (в); условия: концентрация МФ — 1,2 мг/мл, комплекса — 2,5 мг/мл в 15 мМ натрий-фосфатном буфере, $\text{pH} = 7,5$; 25°C

относительно исходного спектра коррелирует с эффективностью включения МФ в комплекс с ГПЦД в зависимости от способа синтеза комплекса (определенной методом равновесного диализа).

При получении комплекса методом лиофилизации вклад полосы при 1452 cm^{-1} снижается незначительно — с 35 (в свободном МФ) до 28 %. В случае комплекса, полученного методом RESS, ее интенсивность снижается до нуля за счет повышения вклада двух других компонентов (см. рис. 4 σ). Это свидетельствует о том, что в последнем случае степень включения МФ в комплекс существенно выше, чем для комплекса, полученного методом лиофилизации.

Кинетика высвобождения МФ из комплексов МФ-ГПЦД в водном растворе

На рис. 5 приведены полученные методом равновесного диализа кинетические кривые высвобождения МФ из образцов различного происхождения в водном растворе (при $\text{pH} = 4$). При их анализе предполагается, что в системе протекают два процесса, разделенные по времени: высвобождение МФ во внешний раствор через диализную мембрану и более медленный процесс — диссоциация МФ из комплекса с последующим его высвобождением во внешний раствор. На начальном участке кинетической кривой (до 15 мин) наблюдается интенсивное увеличение концентрации МФ во внешнем растворе для всех исследуемых образцов, что, по-видимому, соответствует высвобождению МФ, не включенного в комплекс. Временной интервал кинетической кривой от 20 до 90 минут показывает существенные различия в кинетике высвобождения МФ в зависимости от спосо-

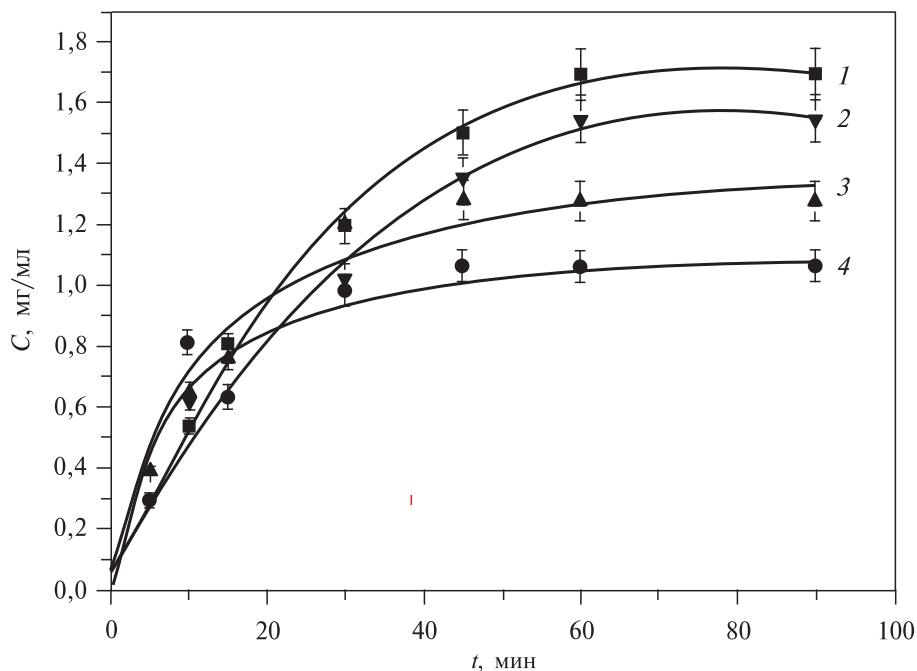


Рис. 5. Кинетические кривые накопления МФ в водном растворе:

1 — свободный МФ (контроль); 2 — смесь МФ и ГПЦД; 3 — комплекс, полученный методом лиофилизации; 4 — комплекс, полученный методом RESS. Условия: 0,1 mM раствор соляной кислоты, $\text{pH} = 4$; 37 °C; начальная концентрация МФ внутри диализной мембранны — 4 мг/мл

Физико-химические свойства комплекса включения моксифлоксацина с гидроксипропилцеллодекстрином, полученного методом RESS

ба получения образца. В случае смеси МФ-ГПЦД количество МФ, прошедшего через диализную мембрану во внешний раствор за 60—90 минут, отличается на 10—15 % от свободного МФ, что соответствует количеству МФ, связанного с ГПЦД.

Для образцов, полученных методом лиофилизации и методом RESS обработки, значительная часть МФ удерживается внутри диализной мембранны за счет образования комплекса, диссоциация которого происходит относительно медленно: в первом случае после 60—90 минут выдержки в растворе в составе комплекса удерживается 25 %, а во втором — около 40 % содержащегося в системе МФ. Полученный результат является свидетельством образования комплекса МФ с ГПЦД в обоих случаях, однако при обработке методом RESS степень включения МФ в комплекс с ГПЦД и стабильность комплекса к диссоциации в водном растворе выше, что хорошо согласуется с данными, полученными методом ИК-спектроскопии.

Скорость растворения образцов комплексов МФ-ГПЦД

При разработке лекарственных препаратов растворимость, а также скорость растворения лекарственной субстанции являются одними из наиболее важных характеристик, определяющих биодоступность препарата. Исследовано влияние комплексообразования с ГПЦД на скорость растворения МФ в модельных средах с pH = 7,5 и pH = 4, моделирующих среду кишечника и желудка соответственно. Полученные данные представлены в таблице 3.

Образование комплекса МФ с ГПЦД методом лиофилизации существенно увеличивает скорость растворения препарата: количество растворенного МФ в течение 5 минут увеличивается в 2 раза в кислой среде и в 6 раз — в щелочной. При длительной (120 мин) выдержке комплекса с ГПЦД в слабощелочной и кислой средах количество растворенного МФ соответственно в 1,2 и 1,6 раза выше, чем для исходного МФ. Скорости растворения комплекса, полученного методом RESS, и исходного МФ (таблица 3) сравнимы во всем изученном диапазоне времен выдержки в водных растворах. Этот результат является несколько неожиданным, поскольку размер частиц МФ-ГПЦД, полученных методом RESS (2—4 мкм), существенно меньше, чем у исходного МФ (15—20 мкм). Наблюдаемые различия в кинетике перехода в раствор МФ из образцов, полученных различными методами, могут быть связаны с различной структурой комплексов, морфологией частиц или степенью их кристалличности.

Таблица 3

Кинетика растворения МФ образцов МФ-ГПЦД, полученных различными способами, при pH = 4 и pH = 7,5

Образец	Количество МФ, растворенного при pH = 4, г/л			Количество МФ, растворенного при pH = 7,5, г/л		
	5 мин	15 мин	120 мин	5 мин	15 мин	120 мин
МФ	13,4 (±1)	16,1 (±1)	25 (±1)	5,8 (±1)	13,4 (±1)	32 (±1)
Комплекс МФ-ГПЦД, полученный методом лиофилизации	22 (±1)	22 (±1)	35 (±1)	34,4 (±1)	34 (±1)	37 (±1)
Комплекс МФ-ГПЦД, полученный методом RESS	13 (±1)	18 (±1)	24 (±1)	6 (±1)	22 (±1)	32 (±1)

Степень кристалличности комплексов МФ-ГПЦД

Приведенная на рис. 6а рентгенограмма соответствует кристаллическому МФ. В образцах МФ-ГПЦД, полученных методами RESS и лиофилизации, основными компонентами являются аморфная фаза и кристаллический МФ (см. рис. 6). Степень кристалличности, оцененная по интегральным интенсивностям аморфного «гало» и пиков, относящихся к кристаллическим фазам, составляет порядка 30 % для RESS-комплекса и порядка 20 % для лиофилизованного комплекса.

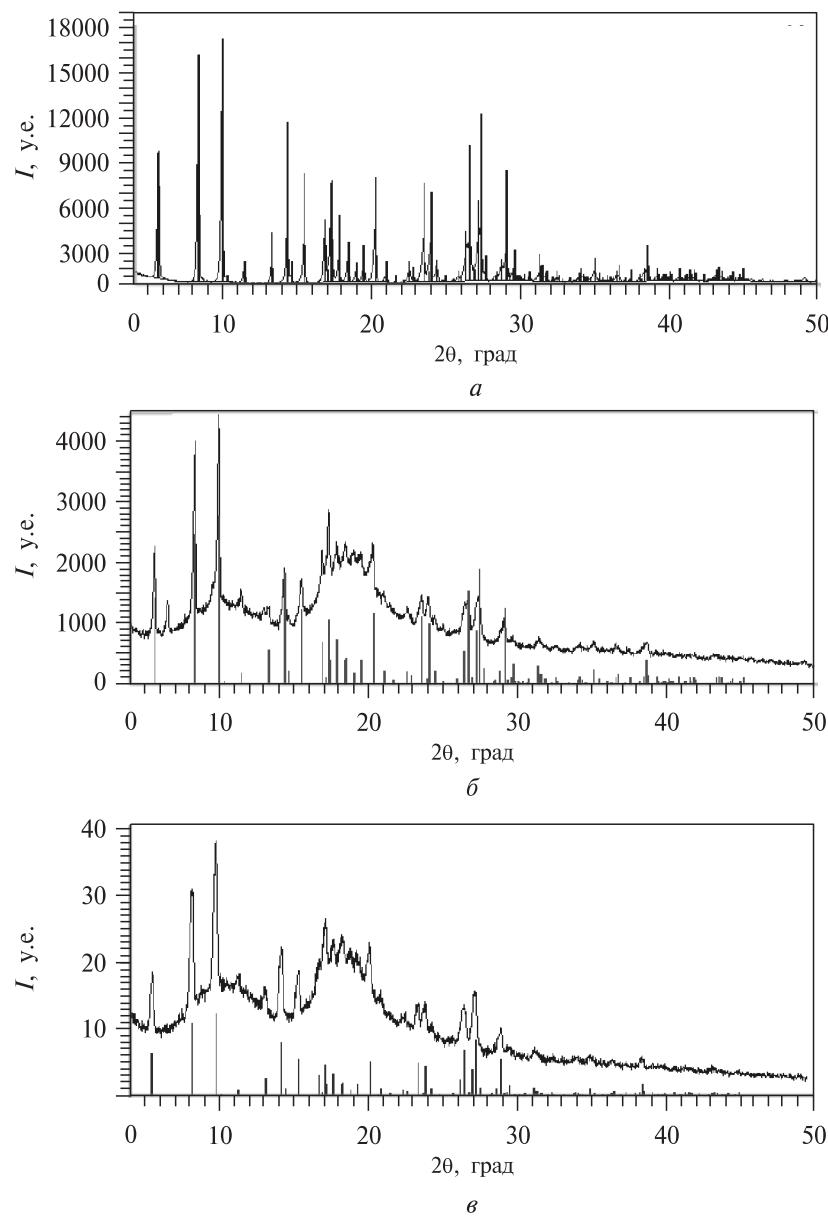


Рис. 6. Рентгенограммы:

a — исходного МФ; *б* — комплекса МФ-ГПЦД, полученного методом RESS; *в* — комплекса МФ-ГПЦД, полученного методом лиофилизации

Таким образом, при образовании комплексов МФ с ГПЦД как в случае применения метода лиофилизации, так и в случае обработки методом RESS расположение пиков МФ в рентгенограмме остается прежним, что свидетельствует о том, что МФ не подвергается переходу в другую полиморфную модификацию. При этом для МФ в комплексах наблюдается значительное увеличение доли аморфной фазы (до 70 и 80 % соответственно), которая образуется за счет взаимодействия МФ с ГПЦД. По-видимому, увеличение доли аморфной фазы является основной причиной увеличения скорости растворения в случае комплекса МФ-ГПЦД по сравнению с исходным МФ. Следует отметить, что увеличение доли аморфной фазы при образовании комплекса с ЦД наблюдалось также для других лекарственных субстанций, в частности, для таксифолина, ибупрофена, будезонида, что, как и в случае МФ, приводило к существенному повышению скорости растворения образцов [8, 37].

Отметим, что в случае частиц МФ-ГПЦД, полученных методом RESS, скорость растворения МФ изменилась в меньшей степени по сравнению с исходным МФ. Отличия в скорости растворения частиц комплексов МФ-ГПЦД, полученных различными методами, связаны, по-видимому, с различием в структуре и морфологии частиц. По данным СЭМ, использование метода RESS приводит к образованию визуально плотных частиц в виде многогранников неправильной формы, а метода лиофилизации — сферических частиц, образующих порошок визуально рыхлой, «рассыпчатой» консистенции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан эффективный способ получения комплексов включения МФ с ГПЦД с использованием сверхкритических флюидных технологий в режиме RESS. Показано, что при RESS обработке смеси МФ с ГПЦД происходит образование новой фазы, представленной частицами в виде многогранников неправильной формы размером 3–4 мкм. Анализ сдвигов характеристических полос в ИК-спектрах МФ при образовании комплексов показал, что метод RESS обеспечивает существенно более эффективное взаимодействие компонентов, большую степень включения лекарственной субстанции в комплекс с ГПЦД по сравнению с методом лиофилизации и более высокую стабильность комплексов по отношению к диссоциации в водном растворе (при pH = 7,5).

Можно предложить следующий механизм комплексообразования МФ с ГПЦД в СК-СО₂: в результате растворения определенной доли лекарственной субстанции в СК-СО₂ включение молекул МФ в поры ЦД происходит за счет распределения растворенного лекарственного вещества между фазой СК-СО₂ и внутренней полостью ЦД, что сопровождается образованием многоточечных межмолекулярных контактов, водородных связей и гидрофобных взаимодействий между молекулами МФ и ЦД. Данные, полученные нами ранее [38] методом молекулярного моделирования комплексов моксифлоксацина и левофлоксацина с производными ЦД, подтверждают сделанные выводы об участии соответствующих функциональных групп МФ и ГПЦД в образовании комплекса.

Размер получаемых микрочастиц комплексов МФ-ГПЦД (2–4 мкм) является подходящим как для пероральной, так и ингаляционной формы лекарственного препарата на основе МФ [39]. Полученные результаты открывают широкие перспективы применения метода RESS для разработки систем доставки МФ пролонгированного действия для лечения туберкулезной инфекции.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, грант 15-13-00063.
Авторы выражают благодарность сотрудникам ИПЛИТ РАН В.К. Попову и Г.В. Мишакову за любезно предоставленные частицы комплекса МФ-ГПЦД, полученные методом RESS.

Определение степени кристалличности методом дифрактометрии выполнено в демонстрационном зале Bruker AXS GmbH в г. Москве; авторы выражают благодарность ведущему специалисту по дифрактометрии, канд. хим. наук С.Н. Путилину за помощь в проведении эксперимента и анализе результатов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cozarelli N.R. Science. 1980. Vol. 207. P. 953.
2. Schmitz F., Hofmann B., Hansen B., Scheuring S., Luckefahr M. J. Antimicrob. Chemother. 1998. Vol. 41. P. 481.
3. Bryskier A. J. Lowther. 2002. P. 233.
4. Gillespie S.H. Eur. Respir. Rev. 2016. Vol. 25. P. 19.
5. Fouad M., Gallagher J.C. Ann. Pharmacother. 2011. Vol. 45. P. 1439.
6. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Фторхинолоны. М.: Биоинформ, 1995. 208 с.
7. Ле-Дейген И.М., Скуредина А.А., Кудряшова Е.В. Биоорганическая химия. 2017. Т. 43. № 5. С. 464.
8. Bandi N., Wei W., Roberts C.B., Kotra L.P., Kompella U.B. Eur. J. Pharm. Sci. 2004. Vol. 23. P. 159.
9. Fenyvesi E. Cyclodext. news. 2013. Vol. 27. P. 1.
10. Дейген И.М., Егоров А.М., Кудряшова Е.В. Вестник Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2015. Т. 56. С. 387.
11. Скуредина А.А., Ле-Дейген И.М., Упоров И.В., Кудряшова Е.В. Коллоидный журнал. 2017. Т. 79. № 5. С. 627.
12. Guo Y., Byrn S.R., Zografi G. Pharm. Res. 2000. Vol. 17. P. 930.
13. Баграташвили В.Н., Егоров А.М., Кротова Л.И., Миронов А.В., Панченко В.Я., Паренаго О.О., Попов В.К., Ревельский И.А., Тимашев П.С., Цыпина С.И. СКФ-ТП. 2011. Т. 6. № 4. С. 88.
14. Баграташвили В.Н., Богородский С.Э., Егоров А.М., Кротова Л.И., Попов В.К., Севастянов В.И. СКФ-ТП. 2015. Т. 10. № 3. С. 26.
15. Whitaker M.J., Hao J., Davies O.R., Serhatkulu G., Stolnik-Trenkic S., Howdle S.M., Shakesheff K.M. J. Control. Release. 2005. Vol. 101. P. 85.
16. Sauceau M., Rodier E., Fages J. J. Supercrit. Fluids. 2008. Vol. 47. P. 326.
17. Воробей А.М., Покровский О.И., Устинович К.Б., Кротова Л.И., Паренаго О.О., Лунин В.В. СКФ-ТП. 2015. Т. 10 № 2. С. 51.
18. Moribe K., Tozuka Y., Yamamoto K. Adv. Drug Deliv. Rev. 2008. Vol. 60. P. 328.
19. Кудряшова Е.В., Дейген И.М., Суховерков К.В., Филатова Л.Ю., Клячко Н.Л., Воробей А.М., Покровский О.И., Устинович К.Б., Паренаго О.О., Антонов Е.Н., Дунаев А.Г., Кротова Л.И., Попов В.К., Егоров А.М. СКФ-ТП. 2015. Т. 10. № 4. С. 52.
20. Rudrangi S.R., Kaialy W., Ghori M.U., Trivedi V., Snowden M.J., Alexander B.D. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2016. Vol. 104. P. 164.
21. Al-Marzouqi A.H., Jobe B., Dowaidar A., Maestrelli F., Mura P. J. Pharm. Biomed. Anal. 2007. Vol. 43. P. 566.
22. Rudrangi S.R.S., Trivedi V., Mitchell J.C., Wicks S.R., Alexander B.D. Int. J. Pharm. 2015. Vol. 494. P. 408.
23. Al-Marzouqi A.H., Shehatta I., Jobe B., Dowaidar A. J. Pharm. Sci. 2006. Vol. 95. P. 292.
24. Toropainen T., Velaga S., Heikkilä T., Matilainen L., Jarho P., Carlos J et al. J Pharm. SCi. 2006. Vol. 95. P. 2235.
25. Charoenchaitrakool M., Dehghani F., Foster N.R. «Micronization by RESS to enhance the dissolution rates of poorly water soluble pharmaceuticals». Proceedings of 5th International Symposium on Supercritical Fluids. Atlanta (USA), 2000.
26. Sahoo S., Chakraborti C.K., Mishra S.C., Nanda U.N., Naik S. J. Pharm. Res. 2011. Vol. 4. P. 1129.

27. Дорофеев В.Л. Химико-фармацевтический журнал. 2004. № 38. С. 45.
 28. Sambasevam K.P., Mohamad S., Sarif N.M., Ismail N.A. Int. J. Mol. Sci. 2013. Vol. 14. P. 3671.
 29. Dsugi N.F.A., Elbashir A.A. Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc. 2015. Vol. 137. P. 804.
 30. Bhise S.D. Int. J. Res. Pharm. Biomed. Sci. 2011. Vol. 2. P. 596.
 31. Charoenchaitrakool M., Dehghani F., Foster N.R., Chan H.K. Ind. Eng. Chem. Res. 2000. Vol. 39. P. 4794.
 32. Charoenchaitrakool M., Dehghani F., Foster N.R. Int. J. Pharm. 2002. Vol. 239. P. 103.
 33. Martin T.A., Bandi N., Schulz R., Roberts C.B., Kompella U.B. AAPS Pharm. Sci. Tech. 2002. Vol. 3. P. 3.
 34. Coimbra P., Fernandes D., Gil M.H., de Sousa H.C. J. Chem. Eng. Data. 2008. Vol. 53. P. 1990.
 35. Гумеров Ф.М., Сагдеев А.А., Амирханов Д.Г. Растворимость веществ в сверхкритических флюидных средах. Саарбрюккен: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2016. 344 с.
 36. Al-Marzouqi A.H., Soleiman A., Shehadi I., Adem A. J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. 2008. Vol. 60. P. 85.
 37. Zu S., Yang L., Huang J., Ma C., Wang W., Zhao C., Zu Y. Int. J. Mol. Sci. 2012. Vol. 13. P. 8869.
 38. Le-Deygen I.M., Skuredina A.A., Uporov I.V., Kudryashova E.V. Analytical & Bioanalytical Chemistry. 2017. Vol. 409. Is. 27. P. 6451.
 39. Gradon L., Sosnowski T.R. Advanced Powder Technology. 2014. Vol. 25. P. 43.
-

PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF MOXIFLOXACIN INCLUSION COMPLEX WITH HYDROXYPROPYL- β -CYCLODEXTRIN SYNTHESIZED BY RESS METHOD

¹K.V. Sukhoverkov, ¹I.M. Le-Deygen, ^{1, 2}A.M. Egorov, ¹E.V. Kudryashova

¹Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation (RMAPE), Moscow, Russia

A new method to synthesize «guest—host» inclusion complex of moxifloxacin (MF) with 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HPCD) based on the supercritical fluid technologies in RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solutions) regime was suggested for further development of new drug formulations with improved bioavailability. Using the RESS method, the MF-HPCD complex was obtained as 2–4 micron particles, which are optimal for both oral and inhalation forms of the drug based on MF. According to the scanning electron microscopy data, the morphology of MF-HPCD particles obtained via RESS processing is different from both initial components and from MF-HPCD complex obtained by lyophilization from aqueous solution. According to the X-ray diffraction data, the crystallinity of MF drops from 95 to 20–30 % upon the formation of the complex with HPCD. The IR spectroscopic and equilibrium dialysis data demonstrated that RESS provides higher efficiency of the drug substance inclusion in the complex with HPCD compared to traditional methods such as lyophilization or solid-phase components mixing.

Key words: moxifloxacin, 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HPCD), «guest—host» inclusion complex, supercritical fluids (SCF), Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS), FTIR spectroscopy, drug release kinetics.
