

Фексофенадин: новые возможности и перспективы в лечении аллергии (обзор)

А.Е. Позднякова

Fexofenadine: new opportunities and prospects in allergy treatment (review)

A.E. Pozdnyakova

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; г. Пятигорск

Ключевые слова: фексофенадина гидрохлорид, аллергия, антигистаминные препараты.

Резюме

Фексофенадин: новые возможности и перспективы в лечении аллергии (обзор)

А.Е. Позднякова

В течение последних нескольких десятилетий регистрируемое число случаев аллергических заболеваний, таких как аллергический ринит, бронхиальная астма, хроническая идиопатическая крапивница и атопический дерматит, неуклонно растет. Для лечения аллергических заболеваний применяются различные лекарственные препараты, предназначенные как для местного, так и системного введения. Фексофенадин, являясь антигистаминным препаратом нового поколения и активным метаболитом терфенадина – высокоселективного антагониста H1-гистаминорецепторов, обладает выраженным противоаллергическим эффектом. Изучение информации по соединению фексофенадина гидрохлорид проводилось по результатам опубликованных научных работ, представленных в поисково-информационных и библиотечных базах данных. Ограниченный ассортимент лекарственных форм с фексофенадина гидрохлоридом и достаточно низкая его пероральная доступность свидетельствуют о том, что требуется разработка новых составов для усиления системного противоаллергического действия фексофенадина гидрохлорида, а также поддержания оптимальных терапевтических концентраций препарата в месте действия. Ведутся исследования по подбору оптимальных технологических приемов, позволяющих создать лекарственные формы с фексофенадином, имеющие высокую биодоступность.

Ключевые слова: фексофенадина гидрохлорид, аллергия, антигистаминные препараты.

Abstract

Fexofenadine: new opportunities and prospects in allergy treatment (review)

A.E. Pozdnyakova

Over the past few decades, the reported number of cases of allergic diseases, such as allergic rhinitis, asthma, chronic idiopathic urticaria and atopic dermatitis, has been steadily increasing. For the treatment of allergic diseases, various medications are used, intended for both local and systemic administration.

Fexofenadine, being a new generation antihistamine and an active metabolite of terfenadine, a highly selective antagonist of H1-histaminoreceptors, has a pronounced antiallergic effect. The study of information on the compound fexofenadine hydrochloride was carried out based on the results of published scientific papers presented in search and information and library databases. The limited range of dosage forms with fexofenadine hydrochloride and its sufficiently low oral bioavailability indicate that the development of new formulations is required to enhance the systemic antiallergic effect of fexofenadine hydrochloride, as well as to maintain optimal therapeutic concentrations of the drug at the site of action. Research is underway on the selection of optimal technological techniques that allow the creation of dosage forms with fexofenadine, which have high bioavailability.

Key words: fexofenadine hydrochloride, allergy, antihistamines.

Введение

В течение последних нескольких десятилетий регистрируемое число случаев аллергических заболеваний, таких как аллергический ринит, астма, хроническая идиопатическая крапивница и атопический дерматит, неуклонно растет [1]. Клиницисты регулярно фиксируют сообщения о том, что пациенты не только испытывают снижение качества жизни, но и несут экономическое бремя, вызванное аллергическими и сопутствующими заболеваниями [2]. Снижение качества жизни опосредовано в первую очередь характерными симптомами аллергической реакции, например такими, как зуд, чихание, ринорея, слезотечение, ночное апноэ, нарушение сна. Эти симптомы могут значительно влиять на физические, социальные, эмоциональные и психические аспекты жизнедеятельности человека, изнуряя его [3].

Для лечения аллергических заболеваний применяются различные лекарственные препараты, предназначенные как для местного, так и системного введения. Системные кортикостероиды рекомендуются только для краткосрочного лечения тяжелых форм аллергических заболеваний из-за местных и системных побочных эффектов; однако интраназальные кортикостероиды являются наиболее эффективным методом лечения аллергического ринита, поскольку они сводят к минимуму неблагоприятные патофизиологические последствия аллергического воспаления [4].

Антигистаминные препараты широко используются в качестве препаратов первой линии при лечении аллергических заболеваний, согласно клиническим рекомендациям различных стран мира. Однако, антигистаминные препараты первого поколения отличаются относительно высокой токсичностью, при этом среди побочных эффектов данной группы лекарственных препаратов выделяют: гепатотоксичность, кардиотоксичность, седативный эффект, антихолинергические эффекты и увеличение массы тела. Возрастные ограничения (детский и пожилой возраст), сопутствующие хронические заболевания (например, почечная или печеночная недостаточность) являются особыми условиями, при которых необходимо учитывать индивидуальные побочные эффекты антигистаминных препаратов первого поколения с учетом их дозировки [5, 6].

Антигистаминные препараты второго поколения широко используются при лечении аллергических заболеваний благодаря их слабовыраженным седативным эффектам и более значительному и продолжительному лечебному эффекту по сравнению с антигистаминными препаратами первого поколения [7]. Однако некоторые антигистаминные препараты второго поколения, такие как терфенадин и астемизол, редко используются из-за выраженной кардиотоксичности. Фексофенадин, являясь антигистаминным препаратом нового поколения и активным метаболитом терфенадина – высокоселективного антагониста H1-гистаминорецепторов, обладает выраженным противоаллергическим эффектом. Кроме того, не встречаются в литературе данные о кардиотоксичности и гепатотоксичности фексофенадина гидрохлорида, поскольку только около 5% дозы фексофенадина гидрохлорида метаболизируется печенью. Как субстрат Р-гликопротеина, он плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, по этой причине он не оказывает или оказывает в малой степени угнетающее действие на функции центральной нервной системы (ЦНС). Отсутствие способности к проникновению в ЦНС означает, что фексофенадин не вызывает седативного эффекта, не ухудшает концентрацию, память или работоспособность [8]. Фексофенадина гидрохлорид имеет меньшее сродство к холинорецепторам и альфа-адренергическим рецепторам и поэтому не проявляет антихолинергических побочных эффектов, в отличие от других антигистаминных препаратов. Фексофенадина гидрохлорид может также ингибировать выделение медиаторов воспаления тучными клетками, например, базофильного гистамина [9].

Материал и методы

Изучение информации по соединению фексофенадина гидрохлорид, проводилось с использованием результатов научных работ, представленных в поисково-информационных и библиотечных базах данных: eLibrary.ru, КиберЛенинка, Национальная электронная библиотека (НЭБ), Российская государственная библиотека (РГБ), архивы Google Scholar, Pubmed, ScienceDirect, Reaxys. Поиск проведен путем скрининга текстов по избранным ключе-

вым словам (фексофенадин гидрохлорид, аллергия, аллергические реакции, противоаллергические препараты, токсичность фексофенадина, эффективность фексофенадина) с последующим изучением содержания найденных публикаций. Учитывали материалы за 25 лет (с 1997 года по 01 июля 2022 года). Для анализа фармацевтического рынка Российской Федерации (РФ) лекарственных форм с фексофенадином использовали Государственный реестр лекарственных средств лекарственных средств (ГРЛС), размещенный на официальном сайте Министерства Здравоохранения РФ.

Результаты и обсуждение

По химическому строению фексофенадин гидрохлорид (ФГ) представляет собой 2-[4-[1-гидрокси-4-[4-[гидрокси (дифенил) метил] пиперидин-1-ил] бутил] фенил] - 2 - метилпропановой кислоты гидрохлорид (IUPAC), формула представлена на рисунке 1.

По физическим свойствам ФГ – белый кристаллический порошок, труднорастворимый в воде. Пероральная биодоступность у людей для ФГ составляет около 30-35%, что объясняется слабой растворимостью в воде, низкой способностью к пенетрации через стенку кишечника и высоким сродством к Р-гликопротеину [10].

По состоянию на 01.06.2022 в Государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС) Российской Федерации (РФ) зарегистрировано всего 7 торговых наименований лекарственных препаратов (ЛП), содержащих ФГ в качестве активной фармацевтической субстанции (АФС) и разрешенных к реализации на фармацевтическом рынке России [11]. Данные представлены в таблице 1.

Как видно из данных таблицы 1, все доступные на фармацевтическом рынке России лекарственные формы с ФГ представлены таблетками, покрытыми пленочными оболочками, предназначенными для перорального применения.

Ограниченный ассортимент лекарственных форм и достаточно низкая пероральная биодоступность свидетельствует о том, что требуется разработка новых составов для усиления системного противоаллергического действия ФГ, а также поддержания оптимальных терапевтических концентраций препарата в месте действия. Разрабатывались различные лекарственные формы с ФГ.

Например, отечественными учеными (Ю.А. Полковникова и соавт.) предпринимались попытки разработки состава микрокапсул с ФГ. Сравнение степени высвобождения ФГ из микрокапсул с глицериновой и желатиновой оболочками показало, что более полное и равномерное высвобождение ФГ происходит из гидрофильных микрокапсул (за 120 минут высвободилось 7,9% ФГ) [12].

Однако, учитывая плохую растворимость ФГ в воде, перспективным направлением создания его лекарственных форм можно считать разработку со-

ставов на основе твердых дисперсий ФГ, например, суспензий для перорального применения.

Так, в исследованиях Eedara В. В. и соавт., описано повышение растворимости и биодоступности ФГ путем приготовления твердых дисперсий с использованием носителей – полиэтиленгликоля 20 000 и полоксамера 188. Подход твердой дисперсии также может быть использован для повышения проницаемости слизистой оболочки кишечника для плохо абсорбируемых лекарственных средств (к которым относится ФГ). Например, полиэтиленгликоль 20 000 ингибирует активность Р-гликопротеина кишечника, повышая, кишечную абсорбцию лекарственного средства [10].

Проведенные экспериментальные исследования Eedara В. В. и соавт. подтвердили увеличение растворимости ФГ в семь раз в присутствии полиэтиленгликоля 20 000 / полоксамера 188 в воде, достигнутое благодаря эффекту смачиваемости, а также поверхностно – активным свойствам носителей, изучение абсорбции *in situ* подтвердило 2 – кратное увеличение в сравнении с обычной субстанцией ФГ [10].

Использование твердых дисперсий перспективно при разработке суспензий, гранул и таблеток, особенно – с ускоренным высвобождением, что актуально при купировании приступа аллергических реакций. Jain S. P. и соавт. описали способ получения гранул с ФГ и кросповидоном [13].

Yehia S. A. и соавт. разработали составы таблеток с увеличенной степенью относительной биодоступности на основе твердых дисперсий ФГ с носителем, в качестве которых использовали пропиленгликоль, хитозан, альгинат натрия, целлюлозу микрокристаллическую и аэросил [14,15].

Sarkal N. P. с коллегами изучали способы получения комплексов ФГ с β -циклодекстрином в соотношениях 1:1 и 1:2 методами «замешивания» и совместного осаждения. В работе было отмечено, что комплексы ФГ с β -циклодекстрином стабильны, идентифицируются аналитическими методами, и приводят к усилению растворения в сравнении с классической субстанцией ФГ [16].

В патенте US20030170310A1 (США) описывается технология комплекса ФГ – карбомер для последующего получения из него гранул или таблеток. Способ включает диспергирование ФГ в водном растворе гидроксида натрия, медленное добавление карбомера в форме водного геля при перемешивании в соотношении концентраций лекарственного средства и полимера от 1:0.5 до 1:0.6, что позволит сгустить дисперсию лекарственного средства при постепенном добавлении карбомерного геля до комплексообразования. Затем твердую фазу отделяют центрифугированием и фильтрованием, сушат при 40-45°C, до влажности 2-5%. Гранулированный комплекс фексофенадина, полученный таким образом, просеивают для получения желаемого размера частиц. Авторами экспериментально доказано, что комплекс ФГ с карбомером по сравнению с немоди-

ной биодоступности при оценке *in vivo* у крыс в 3,38 раза по сравнению с классическим ФГ [18].

Для улучшения всасывания ФГ при пероральном приеме E. Gundogdu и соавт. была разработана новая микроэмульсия (34,05% олеиновая кислота, 30% поверхностно-активного вещества (молеат сорбитана/ Лутрол Ф 68), 29,79% изопропиловый спирт и 6,16% дистиллированной воды), которая продемонстрировала большой потенциал для клинического применения ввиду хорошей биодоступности [19].

С точки зрения скорости наступления терапевтического эффекта для местного лечения аллергических заболеваний были бы предпочтительными топические лекарственные формы.

В.А. Чумаковой и соавт. был разработан гель для наружного применения с ФГ и проведена оценка его биологической доступности методом *in vitro*. Авторами установлено, что оптимальной гелевой основой является комбинация карбопола и глицерина, а также политиленоксида, которые обеспечивают полное и пролонгированное высвобождение фексофенадина на протяжении 24 часов [20].

Принимая во внимание гетерогенность аллергопатологий, предпочтительна разработка узконаправленных лекарственных препаратов. Например, для терапии аллергического ринита перспективно создание назальных форм с длительным удержанием активного компонента в полости носа за счет использования гелеобразующего и/или биоадгезивного вспомогательного вещества.

В последние годы перспективным местом доставки АФС стала носовая полость, что обусловлено высокой степенью васкуляризации кровеносными сосудами, особенностями строения и ферментной активности слизистой носа. Введение лекарственных препаратов в носовую полость является безболезненным и может быть использовано в экстренных ситуациях пациентом. Также не требуются особые условия и дополнительный персонал для введения препарата в полость носа. При разработке назальных форм следует учитывать работу системы мукоцилиарного клиренса, природу компонентов препарата, отсутствие раздражающего действия на слизистую носа. Весьма актуальным направлением можно считать использование твердых дисперсий ФГ с улучшенными технологическими и физико-химическими свойствами для разработки таких назальных лекарственных форм как гели, капли, спреи.

В патенте US20010051613A1 (США) «Novel formulations of fexofenadine» предлагаются составы жидкой лекарственной формы с ФГ и различными вспомогательными веществами (соразработителями), например, полиэтиленгликолем, хитозаном, циклодекстрином. Представленные композиции могут быть использованы в будущем для разработки спреев и капель назальных [21].

Balakrishnan P. и соавт. предложили состав «термообратимого геля назального с ФГ», который

остаётся жидким при комнатной температуре и превращается в гель при температуре тела (температура полости носа составляет около 34 °С) [22,23]. Состав включал карбопол (в качестве мукоадгезивного полимера и гелеобразующего агента) и гидроксипропил-β-циклодекстрина в качестве солюбилизирующего агента и усилителя проникновения. Из литературных данных известно, что карбопол может «разрыхлять» плотные соединения в клетках, тем самым усиливая парацеллюлярный транспорт лекарств [24]. Ученые, проведя эксперимент на кроликах, подтвердили, что биодоступность ФГ из разработанного геля была в 11,3 раза выше, чем у водного раствора препарата.

Перспективны также разработки композиции ФГ для лечения офтальмологических заболеваний аллергической природы, таких как аллергический конъюнктивит. Однако стоит отметить, что подобные разработки на сегодняшний день ведутся мало.

Заключение

Фексофенадина гидрохлорид – современный антигистаминный препарат последнего поколения, с определёнными физико-химическими особенностями, ограничивающими его широкое использование как АФС в разработке новых лекарственных форм. Данный факт подтверждается ограниченным ассортиментом лекарственных препаратов с фексофенадина гидрохлоридом на фармацевтическом рынке России. В тоже время, активно ведутся исследования по преодолению возникающих технологических трудностей и повышению системной биодоступности препарата. При этом наиболее перспективным направлением можно считать разработку твердых дисперсий с последующей их технологической модификацией. Также актуально создание топических лекарственных форм ФГ, например, назальных или офтальмологических.

Литература

1. Brożek G., Lawson J., Szumilas D. et al. Increasing prevalence of asthma, respiratory symptoms, and allergic diseases: four repeated surveys from 1993-2014 // *Respir Med.* 2015; 109(8): 982-990. doi: 10.1016/j.rmed.2015.05.010.
2. Zuberbier T., Lotvall J., Simoons S. et al. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a G.A (2) LEN review // *Allergy.* 2014; 69(10): 1275-1279. doi: 10.1111/all.12470.
3. Baiardini I., Braido F., Brandi S. et al. Allergic diseases and their impact on quality of life // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97(4): 419-428. doi:10.1016/S1081-1206(10)609283
4. Meltzer E. O., Rosario N. A., Van Bever H. et al. Fexofenadine: review of safety, efficacy and unmet needs in children with allergic rhinitis // *Allergy, asthma, and clinical immunology: official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology.* 2021; 17(1):113. doi.org/10.1186/s13223-021-00614-6
5. Horak F., Stübner U. P. Comparative tolerability of second generation antihistamines // *Drug safety.* 1999; 20(5): 385-401. <https://doi.org/10.2165/00002018-199920050-00001>
6. Мальшичева М. В., Ненашева Н. М. Обзор новых препаратов для лечения аллергических болезней с позиции персонализированной терапии // *Астма и аллергия.* 2022; 1: 12-20. doi: 10.24412/2308-3190-2022-12697
7. Караулов А. В. Антигистаминные препараты с позиций доказательной медицины: выбор препаратов при сезонном аллергическом

pinite // Российский аллергологический журнал. 2013; 2: 43-49.

8. Axelrod D., Bielory L. Fexofenadine hydrochloride in the treatment of allergic disease: a review // *Journal of asthma and allergy*, 2008; 1: 19-29. doi 10.2147/jaa.s3092

9. Huang C. Z., Jiang Z. H., Wang J. et al. Antihistamine effects and safety of fexofenadine: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials // *BMC pharmacology & toxicology*. 2019; 20(1): 72. doi 10.1186/s40360-019-0363-1

10. Eedara B. V., Nyavanandi D., Narala S. et al. Improved dissolution rate and intestinal absorption of fexofenadine hydrochloride by the preparation of solid dispersions: in vitro and in situ evaluation // *Pharmaceutics*. 2021; 13(3), 310. doi 10.3390/pharmaceutics13030310

11. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/>.

12. Полковникова Ю. А., Драчева Н. Н. Разработка состава микрокапсулированной лекарственной формы фексофенадина // *Успехи современного естествознания*. 2014; № 5(2): 122-124.

13. Jain S. P., Mehta D. C., Shab S. P. et al. Melt-in-mouth pellets of fexofenadine hydrochloride using crospovidone as an extrusion-spherulization aid. // *AAPS PharmSciTech*. 2010; 11(2): 917-923. doi 10.1208/s12249-010-0443-7

14. Yehia S. A., El-Ridi M. S., Tadros M. I. Phenylalanine-free taste-masked orodispersible tablets of fexofenadine hydrochloride: development, in vitro evaluation and in vivo estimation of the drug pharmacokinetics in healthy human volunteers // *Pharmaceutical development and technology*. 2015; 20(5): 528-539. doi 10.3109/10837450.2014.882942

15. Yehia S. A., El-Ridi M. S., Tadros M. I. et al. Enhancement of the Oral Bioavailability of Fexofenadine Hydrochloride via Cremophor® E1-Based Liquisolid Tablets // *Advanced pharmaceutical bulletin*. 2015; 5(4): 569-581. doi 10.15171/apb.2015.077

16. Sapkal N. P., Kilor V. A., Shevale B. D. et al. Study of the Complexation Behaviour of Fexofenadine with β -Cyclodextrin // *Indian journal of pharmaceutical sciences*. 2010; 72(3): 318-323. doi 10.4103/0250-474X.70477

17. Wadhwa H. Tasteless, directly compressible, fast-dissolving complexes and pharmaceutical formulations thereof // *US20030170310A1*. 2002.

18. Mandep Kaur S., Samal S. K., Roy S. et al. Successful oral delivery

of fexofenadine hydrochloride by improving permeability via phospholipid complexation // *European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*. 2020; 149: 105338 doi 10.1016/j.ejps.2020.105338

19. Gundogdu E., Alvarez I. G., Karasulu E. Improvement of effect of water-in-oil microemulsion as an oral delivery system for fexofenadine: in vitro and in vivo studies // *International journal of nanomedicine*. 2011; 6: 1631-1640. doi 10.2147/IJN.S22673

20. Хаджиева З. А., Чумакова В. А., Губанова А. Б. Изучение биодоступности гелей фексофенадина в опытах in vitro // *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 1-2: 236.

21. Illum L., P. W. James, Yu-Hui Cheng Novel formulations of fexofenadine // *US20010051613A1 (CIIIA)*. 2001.

22. Türker S., Onur E., Ozer Y. Nasal route and drug delivery systems // *Pharmacy world & science: PWS*. 2004; 26(3): 137-142. doi 10.1023/b-phar.0000026823.82950.fj

23. Balakrishnan P., Park E. K., Song C. K. et al. Carbopol-incorporated thermoreversible gel for intranasal drug delivery // *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2015; 20(3): 4124-4135. doi 10.3390/molecules20034124

24. Zaki N. M., Awad G. A., Mortada N. D. et al. Enhanced bioavailability of metoclopramide HCl by intranasal administration of a mucoadhesive in situ gel with modulated rheological and mucociliary transport properties // *European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*. 2007; 32(4-5): 296-307. doi 10.1016/j.ejps.2007.08.006