

БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗРОБКИ СКЛАДУ САМОЕМУЛЬГУЮЧИХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Боднар Л. А., Половко Н. П.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Самоемульгуюча система доставки лікарських засобів – суміш розчинника (олія або органічний розчинник) з двома поверхнево-активними речовинами (основний емульгатор та спів-емульгатор), яка при пероральному застосуванні здатна спонтанно самоемульгуватися в середовищі шлункового соку. В якості активних фармацевтичних інгредієнтів доцільно використовувати важкорозчинні у воді гідрофобні субстанції, які мають низький рівень біодоступності. Вибір компонентів основи та їх співвідношення мають значний вплив на розмір часток майбутньої емульсії, показники її стабільності, вибір лікарської форми, а також на фармакокінетичні параметри препарату.

Мета дослідження. Теоретичний аналіз біофармацевтичних аспектів розробки самоемульгуючих систем доставки лікарських засобів. Вивчення особливостей впливу обраних компонентів основи на біофармацевтичні показники самоемульгуючих систем доставки лікарських засобів.

Методи дослідження. Було проведено теоретичний аналіз доступних літературних та інтернет-джерел (наукометричні бази даних Scopus, Web of Science, Google Scholar) за даною тематикою.

Основні результати. Самоемульгуючі системи доставки лікарських засобів збільшують всмоктування з шлунково-кишкового тракту лікарських речовин за рахунок прискорення процесу розчинення, утворення солюбілізованих фаз, в яких розмір частинок зменшений до молекулярного рівня, утворення розчину важкорозчинної субстанції всередині ліпідного носія. Вибір компонентів основи значно впливає на біофармацевтичний профіль майбутнього препарату, для самоемульгуючих систем доставки ліків це розчинник (в класичному варіанті – ліпід) та поверхнево-активні речовини.

Вплив ліпідів на біодоступність при пероральному прийомі є дуже складними через численні механізми, за допомогою яких ліпіди можуть змінювати біофармацевтичні характеристики препарату. Факторами впливу на профіль всмоктування препарату та його розподіл в крові є довжина кислотного ланцюга тригліцеридів, ступінь насичення жирних кислот та кількість введеного ліпиду [5].

Перш за все ліпіди мають вплив на швидкість виведення препарату зі шлунку. Збільшення часу перебування в шлунку забезпечує більшу імовірність підвищення показників біодоступності. Ліпіди, які входять до складу препарату, в шлунково-кишковому тракті провокують затримку шлункового транзиту, час збільшується, що призводить до підвищення біодоступності. Основну роль у подовженні часу перебування в шлунково-кишковому тракті відіграють тригліцериди та довголанцюгові жирні кислоти.

Ще одним механізмом підвищення біодоступності є здатність препаратів з високим вмістом жирів стимулювати жовчовиділення та секрецію підшлункової

залози, що призводить до підвищення проникності стінок кишківника, а також до покращення транспортування через лімфатичну систему [1].

Не менш важливим є вплив ліпідів на перетравлення та розчинення лікарського засобу. Баланс між розчинністю лікарського засобу у водному середовищі шлунково-кишкового тракту та його проникненням через ліпофільну мембрану ентероцитів визначає його швидкість і ступінь поглинання. Після перорального прийому самоемульгуючої системи доставки ліків, шлункова ліпаза ініціює перетравлення екзогенних тригліцеридів і формування нових форм. Одночасно здійснюється механічне перемішування в шлунку, що сприяє утворенню емульсії, до складу якої входять шлунковий сік в якості водної фази та ліпіди лікарського препарату в якості олійної фази. Пізніше в тонкому кишечнику панкреатична ліпаза разом з його кофактором (ко-ліпазою) завершує розпад тригліцеридів до дигліцеридів, моногліцеридів і жирних кислот. Панкреатична ліпаза діє переважно на sn-1 і sn-3 позиції тригліцеридів для утворення 2-моногліцериду і вільної жирної кислоти.

В тонкому кишечнику також відбувається хімічне перетворення фосфоліпідів: панкреатична фосфоліпаза А2 гідролізує одну молекулу жирної кислоти з положенням sn-2 фосфоліпиду з утворенням лізофосфатидилхоліну та жирної кислоти. Наявність екзогенних ліпідів у тонкому кишечнику також стимулює секрецію ендogenous жовчних ліпідів, включаючи жовчну сіль, фосфоліпіди та холестерин з жовчного міхура. Раніше утворені моногліцериди, жирні кислоти, і лізофосфоліпіди згодом об'єднуються в ряд колоїдних структур, включаючи міцели, одношарові та багатшарові везикули в присутності жовчних солей. За рахунок цього значно посилюється сольобілізаційна та поглинальна здатність тонкого кишечника для продуктів перетравлення ліпідів і ліків. Утворені міцели поглинаються клітинами шляхом піноцитозу, дифузії або ендцитозу. Потім лікарська речовина досягає системного кровообігу через ворітну вену або лімфатичну систему [4].

Наступний фактор – сприяння лімфатичному транспорту. Для високоліпофільних препаратів ліпіди можуть посилювати ступінь лімфатичного транспорту та збільшувати біодоступність прямо чи опосередковано через зниження ефекту першого проходження. Ліпіди збільшують кількість ліпопротеїнів, які реагують з молекулами ліків. Ліпопротеїн-лікарський комплекс покращує роботу кишкового лімфатичного транспорту і призводить до змін диспозиції лікарського засобу і, нарешті, змінює фармакокінетичний профіль малорозчинних препаратів.

Вченими університету Південної Данії було проведено дослідження впливу структури тригліцеридів з різною довжиною ланцюга жирних кислот у складі самоемульгуючих систем доставки лікарських засобів на лімфатичний транспорт і всмоктування важкорозчинних лікарських засобів в кров. Результати показали, що тригліцериди з довголанцюговими жирними кислотами ініціювали лімфатичний транспорт. Тому було припущено, що середньоланцюгові жирні кислоти посилюють всмоктування в системний кровообіг, тоді як довголанцюгові жирні кислоти посилюють лімфатичний транспорт. Таким чином, всмоктування лікарської речовини, яка входить до складу

самоемульгуючої системи доставки, може регулюватися шляхом варіації структури тригліцеридів з метою покращення біодоступності важкорозчинних лікарських речовин [5].

Ліпіди також мають вплив на проникність кишківника. Ліпідний компонент змінює розчинність речовини в самоемульгуючій системі доставки шляхом проникнення в гідрофобну частину моношару поверхнево-активної речовини. Ступінь проникнення ліпиду змінна і залежить від молекулярної маси, полярності, розміру і форми молекул ліпідів. Розчинність лікарської речовини у самоемульгуючій системі завжди вище, ніж розчинність в окремих допоміжних речовинах. Однак така більш висока розчинність значною мірою залежить від розчинності препарату в ліпідній фазі та взаємодії лікарської речовини з поверхнево-активною речовиною на межі поділу фаз.

Окрім молекулярної маси та полярності ліпідів, на розчинність впливають фізико-хімічні властивості самої лікарської речовини. Відповідно до біофармацевтичною класифікаційної системи в якості активних фармацевтичних інгредієнтів можна використовувати речовини, які відносяться до II (мають низьку розчинність та високу проникність), III (висока розчинність – низька проникність) та IV (низька розчинність – низька проникність) класів [4].

Ще одним фактором впливу ліпідів є зниження метаболізму та ефлюксної активності. У деяких випадках допоміжні речовини, включені до складу самоемульгуючих систем, можуть інгібувати пресистемний метаболізм ліків і кишковий ефлюкс, опосередкований Р-глікопротеїном, що призводить до підвищення всмоктування лікарських речовин. Певні ліпіди і поверхнево-активні речовини можуть послабити активність кишкових транспортерів та зменшити швидкість, але підвищити кількість надходження речовини до ентероцитів.

Варто також розглянути вплив поверхнево-активних речовин на біофармацевтичний профіль препарату. Поверхнево-активні речовини підвищують проникність через подвійний шар ліпідів клітинних мембран. В той час як більшість речовин всмоктуються пасивним трансклітинним шляхом, поверхнево-активні речовини впливають на клітинну мембрану і порушують структурну організацію її ліпідного бішару, що веде до посилення проникнення. Вони також сприяють підвищенню всмоктування за рахунок збільшення швидкості розчинення лікарського засобу [2].

Концентрація поверхнево-активних речовин має вплив на розмір крапель емульсії, яка утворюється в шлунку. Концентрація, необхідна для утворення стабільної емульсії коливається від 30 до 60 %. З метою запобігання подразнення шлунку варто використовувати якомога нижчу концентрацію поверхнево-активних речовин.

Існує залежність між розміром краплі та вмістом обраної поверхнево-активної речовини. Збільшення концентрації поверхнево-активних речовин призводить до зменшення розміру крапель, що пов'язано зі стабілізацією молекул поверхнево-активної речовини на межі поділу фаз. З іншого боку, у деяких випадках середній розмір крапель може збільшуватися зі збільшенням концентрації поверхнево-активних речовин. Це явище може бути пояснено

порушенням міжфазної поверхні, викликаним посиленням проникнення води в краплі олії опосередковано підвищеною концентрацією поверхнево-активної речовини, і це може призвести до викиду крапель олії у водну фазу.

Роль поверхнево-активних речовин у самоемулгуючих системах доставки лікарських засобів полягає в тому, щоб зменшити міжфазний натяг і врегулювати спонтанну кривизну поверхні поділу, щоб забезпечити процес диспергування та утворення «плівки», яка може легко покрити ліпідне ядро крапель емульсії та призвести до спонтанного утворення нано- або мікроемульсії. Більше того, додавання другої поверхнево-активної речовини до системи зазвичай спричиняє подальше зниження міжфазного натягу аж до дуже малого, навіть короточасного негативного значення, при якому межа поділу буде розширюватися, утворюючи дрібні дисперсні краплі [3].

Висновки. Системи доставки ліків на основі ліпідів, особливо самоемулгуючі, є перспективним напрямком у покращенні біодоступності важкорозчинних лікарських речовин. Підвищення біодоступності пояснюється рядом наступних факторів: доставкою препарату в розчині до шлунково-кишкового тракту, збільшенням секреції жовчі, легшим розподілом препарату на змішані міцели, які, як вважають, полегшують всмоктування препарату, стимуляцією лімфатичного транспорту та підвищеною кишковою проникністю.

Вплив ліпідів та поверхнево-активних речовин на біодоступність лікарських засобів, що вводяться перорально, дуже складний через численні механізми, за допомогою яких складові можуть змінювати біофармацевтичні характеристики препарату. Краще розуміння ролі окремих ліпідів та поверхнево-активних речовин у формуванні системи доставки лікарського засобу, що стосується процесу диспергування, структури частинок утвореної емульсії та солюбілізації лікарської речовини, є дуже важливим для успішної розробки цих препаратів. Вивчення біофармацевтичних аспектів розробки складу самоемулгуючих систем доставки лікарських засобів може бути корисним для розвитку технології отримання більш безпечних, стабільніших та ефективних складів самоемулгуючих систем.

Список літератури

1. Development and characterization of clove oil nanoemulsions and self-microemulsifying drug delivery systems / K. Kheawfu et al. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2018. Vol. 46. P. 330–338.
2. Jameer A Tamboli, Shrinivas K Mohite Development of solid self-microemulsifying drug delivery system of diacerein for enhanced dissolution rate. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2019. Vol. 12, №2. P. 315–319.
3. Improved oral bioavailability of poorly water-soluble indirubin by a supersaturatable self-microemulsifying drug delivery system / Zhi-Qiang Chen et al. *International Journal of Nanomedicine*. 2012 Vol. 7. P. 1115–1125.
4. Preparation and in vitro/in vivo evaluation of puerarin solid self-microemulsifying drug delivery system by spherical crystallization technique / Gang Cheng et al. *AAPS PharmSciTech*. 2016. Vol. 17, №6. P. 1336–1346.
5. Self-micro emulsifying drug delivery systems (SMEDDS): a review on physico-chemical and biopharmaceutical aspects / Sh. D. Maurya et al. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. 2017. Vol. 7, № 3. P. 55–65.