

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра фармацевтичної хімії**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему: «ОСОБЛИВОСТІ АБСОРБЦІЇ ТА РОЗЧИНЕННЯ
ЛІПОФІЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН В УМОВАХ РІЗНОГО
ЛІПІДНОГО НАВАНТАЖЕННЯ: ОГЛЯД МЕХАНІЗМІВ, КЛІНІЧНИХ
ДАНИХ ТА РЕГУЛЯТОРНИХ ПІДХОДІВ»**

Виконав: здобувач вищої освіти

групи Фм21(4,6з)-01а

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація

освітньо-професійної програми Фармація

Іванна САПОЖНИКОВА

Керівник: доцент закладу вищої освіти

кафедри фармацевтичної хімії

к.фарм.н., доцент Ольга ГОЛОВЧЕНКО

Рецензент: доцент закладу вищої освіти

кафедри фармакогнозії та нутріціології

к.фарм.н., доцент Олена НОВОСЕЛ

АНОТАЦІЯ

У кваліфікаційній роботі проведено аналіз наукових літературних джерел та узагальнено сучасні дані щодо впливу ліпідного навантаження і прийому їжі на процеси розчинення, абсорбції та біодоступності лікарських засобів. Розглянуто основні механізми модифікації фізіології шлунково-кишкового тракту під впливом ліпідів їжі та їхній вплив на фармакокінетичні параметри лікарських речовин.

Систематизовано регуляторні підходи до оцінки впливу їжі, проаналізовано чутливість різних класів лікарських засобів до впливу їжі та роль лікарської форми у його модифікації. Отримані узагальнення можуть бути використані для формування раціональних рекомендацій щодо режиму застосування лікарських засобів відносно прийому їжі з метою підвищення ефективності та безпеки фармакотерапії.

Загальний обсяг роботи 49 сторінок.

Робота містить рисунків – 5, таблиць – 1, джерел літератури – 41.

Ключові слова: ліпідне навантаження, вплив їжі, біодоступність лікарських засобів, фармакокінетика.

ANNOTATION

In the qualification work, an analysis of scientific literature sources was conducted and current data on the impact of lipid load and food intake on the processes of dissolution, absorption, and bioavailability of medicinal products were summarized. The main mechanisms of modification of gastrointestinal physiology under the influence of dietary lipids and their effects on the pharmacokinetic parameters of active pharmaceutical ingredients were examined.

Regulatory approaches to the assessment of food effects were systematized, the sensitivity of different classes of medicinal products to food intake was analyzed, and the role of dosage form in modulating these effects was evaluated. The obtained generalizations may be used to develop rational recommendations on the

administration of medicinal products in relation to food intake in order to improve the effectiveness and safety of pharmacotherapy.

The total volume of the work is 49 pages.

The work contains 5 pictures, 1 table, 41 references.

Key words: lipid load, food effect, bioavailability of medicinal products, pharmacokinetics

ЗМІСТ

Вступ	6
РОЗДІЛ 1. ОСНОВНІ МЕХАНІЗМИ АБСОРБЦІЇ ТА РОЗЧИНЕННЯ ЛІПОФІЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН (огляд літератури)	9
1.1 Поняття ліпофільності та її вплив на фармакокінетику ліків	9
1.2 Фізико-хімічні характеристики ліпофільних речовин	12
1.3. Механізми розчинення у шлунково-кишковому тракті	14
1.4. Біодоступність ліпофільних речовин і фактори, що її визначають	16
1.4.1. Шляхи транспорту через епітелій	16
1.4.2. Розподіл ліпофільних лікарських речовин в організмі	20
1.4.3. Вплив мотилітету, рН та ферментів	21
1.5. Лімфатичний шлях абсорбції ліпофільних речовин	23
Висновки до розділу 1	24
РОЗДІЛ 2. БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ, ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ТА КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ВПЛИВУ ЛІПІДНОГО НАВАНТАЖЕННЯ ЇЖІ НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ	26
2.1. Вплив ліпідного навантаження на всмоктування та розчинення	26
2.1.1. Класифікація харчових жирів	27
2.1.2. Механізми впливу ліпідів на розчинення, стабільність активних фармацевтичних інгредієнтів у шлунково-кишковому тракті та абсорбцію	31
2.1.3. Вплив ліпідів на стабільність активних фармацевтичних інгредієнтів у шлунково-кишковому тракті	32
2.1.4. Вплив ліпідів на абсорбцію: лімфатичний транспорт та модифікація метаболізму та транспорту	33
2.2. Взаємодія АФІ з компонентами їжі	34
2.2.1. Тригліцериди (дієтичні ліпіди)	34

2.2.2. Фосфоліпіди	35
2.2.3. Жовчні кислоти та жовчні солі	36
2.2.4. Білково-жирові комплекси	37
2.3. Класи сполук, найбільш чутливі до впливу їжі з високим вмістом ліпідів	37
2.3.1. Лікарські речовини класу BCS II	38
2.3.2. Лікарські речовини класу BCS IV	38
2.3.3. Високоліпофільні лікарські речовини	39
2.4. Клінічні аспекти та аналіз даних про взаємодію з їжею	40
2.4.1. Значний клінічний ефект їжі	41
2.4.2. Помірний клінічний ефект їжі	42
2.4.3. Мінімальний або клінічно незначущий ефект їжі	42
2.5. Регуляторні підходи FDA/EMA до оцінки впливу їжі та відображення результатів у маркуванні	43
Висновки до розділу 2	46
Загальні висновки	48
Список літератури	50

ВСТУП

Однією з актуальних і водночас недостатньо очевидних проблем сучасної фармакотерапії є вплив їжі та її компонентів на ефективність і безпеку лікарських засобів. Особливе значення в цьому контексті має ліпідне навантаження раціону, яке здатне істотно змінювати процеси розчинення, абсорбції та системної експозиції пероральних лікарських форм. Це зумовлено тим, що механізми взаємодії лікарських засобів з компонентами їжі ґрунтуються на фармакокінетичних принципах, подібних до процесів всмоктування, розподілу та метаболізму лікарських речовин [1].

Відомо, що прийом їжі, зокрема високожирової та висококалорійної, може призводити як до підвищення біодоступності лікарських засобів, так і, навпаки, до її зниження або зростання міжіндивідуальної варіабельності фармакокінетичних параметрів. У деяких випадках це може зумовлювати недостатню ефективність фармакотерапії або підвищення ризику розвитку небажаних побічних реакцій.

Особливої актуальності ця проблема набуває з огляду на те, що значна частина сучасних активних фармацевтичних інгредієнтів належить до сполук із низькою водною розчинністю та високою ліпофільністю, для яких процес розчинення є лімітуючим етапом абсорбції. Для таких лікарських засобів зміни фізіології шлунково-кишкового тракту під впливом ліпідів їжі, зокрема секреція жовчних кислот, утворення змішаних міцел та зміна швидкості спорожнення шлунка, можуть суттєво впливати на фармакокінетичний профіль. Водночас питання клінічної значущості впливу ліпідного навантаження на біодоступність лікарських засобів та формування раціональних рекомендацій щодо режиму їх застосування залишаються предметом активного наукового обговорення [1, 2].

Сучасні регуляторні підходи до оцінки біоеквівалентності та впливу їжі передбачають обов'язковий аналіз фармакокінетичних параметрів у різних фізіологічних станах, зокрема натще та після прийому їжі з високим вмістом жиру. Відповідні настанови підкреслюють необхідність моделювання умов,

що максимально змінюють фізіологію шлунково-кишкового тракту, з метою виявлення потенційно клінічно значущих змін експозиції лікарських засобів. Отримані результати безпосередньо впливають на формування рекомендацій в інструкціях для медичного застосування, зокрема щодо прийому препарату з їжею, натще або у послідовному режимі.

У зв'язку з викладеним, систематизація сучасних наукових даних щодо впливу ліпідного навантаження та їжі на біодоступність лікарських засобів, аналіз механізмів цієї взаємодії та їх клінічних наслідків є актуальним завданням фармацевтичної науки та практики.

Метою кваліфікаційної роботи є огляд і узагальнення сучасних наукових літературних даних щодо впливу ліпідного навантаження та прийому їжі на процеси розчинення, абсорбції і біодоступності лікарських засобів, а також аналіз фармакокінетичних і клінічних аспектів цього впливу з метою формування науково обґрунтованих підходів до раціонального режиму застосування лікарських препаратів.

Для досягнення поставленої мети передбачається вирішення таких завдань:

- здійснити аналіз літературних першоджерел щодо фізіологічних змін шлунково-кишкового тракту під впливом їжі та ліпідного навантаження;
- узагальнити дані щодо механізмів впливу ліпідів їжі на розчинення, стабільність і абсорбцію лікарських засобів;
- проаналізувати чутливість різних класів лікарських речовин до впливу їжі з урахуванням біофармацевтичної класифікаційної системи;
- розглянути сучасні регуляторні підходи до оцінки впливу їжі та інтерпретації фармакокінетичних результатів;

- систематизувати дані щодо відображення результатів досліджень впливу їжі в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів.

Об'єкт дослідження – пероральні лікарські засоби та умови їх застосування відносно прийому їжі.

Предмет дослідження – вивчення впливу ліпідного навантаження та фізіологічного стану організму (натще або після їжі) на розчинення, абсорбцію, фармакокінетичні параметри та біодоступність лікарських засобів.

Методи дослідження – аналіз і узагальнення наукових літературних джерел, опублікованих у відкритих наукових базах даних. Електронний пошук проводився в базах Willey, ScienceDirect, Google Scholar, ResearchGate, PubMed, Web of Science, EBSCO та Scopus із використанням ключових термінів, пов'язаних із впливом їжі, ліпідного навантаження, біодоступності та фармакокінетики лікарських засобів. Особлива увага приділялася публікаціям останніх років.

Практичне значення отриманих результатів полягає в можливості використання узагальнених даних для формування раціональних рекомендацій щодо режиму застосування лікарських засобів відносно прийому їжі, що сприятиме підвищенню ефективності фармакотерапії та зменшенню ризику небажаних ефектів.

Наукова новизна роботи полягає у систематизації сучасних наукових даних щодо механізмів впливу ліпідного навантаження на біодоступність лікарських засобів та узагальненні фармакокінетичних і клінічних аспектів цього впливу з позицій сучасних регуляторних підходів.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Робота складається зі вступу, 2 розділів, загальних висновків та списку використаної літератури. Основний текст викладено на 49 сторінках, робота містить 1 таблицю і 5 рисунків.

РОЗДІЛ 1

ОСНОВНІ МЕХАНІЗМИ АБСОРБЦІЇ ТА РОЗЧИНЕННЯ ЛІПОФІЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН (Огляд літератури)

1.1. Поняття ліпофільності та її вплив на фармакокінетику ліків

Ліпофільність – це здатність сполуки розчинятись в жирах, оліях, ліпідах та неполярних розчинниках, таких як гексан або толуол. Ліпофільність лікарських препаратів – це їх здатність розчинятися в ліпідах, що є вирішальним для розробки ліків, оскільки він визначає, як ліки перетинають клітинні мембрани (рис. 1.1), впливаючи на абсорбцію, розподіл, метаболізм та екскрецію (ADME) [1].

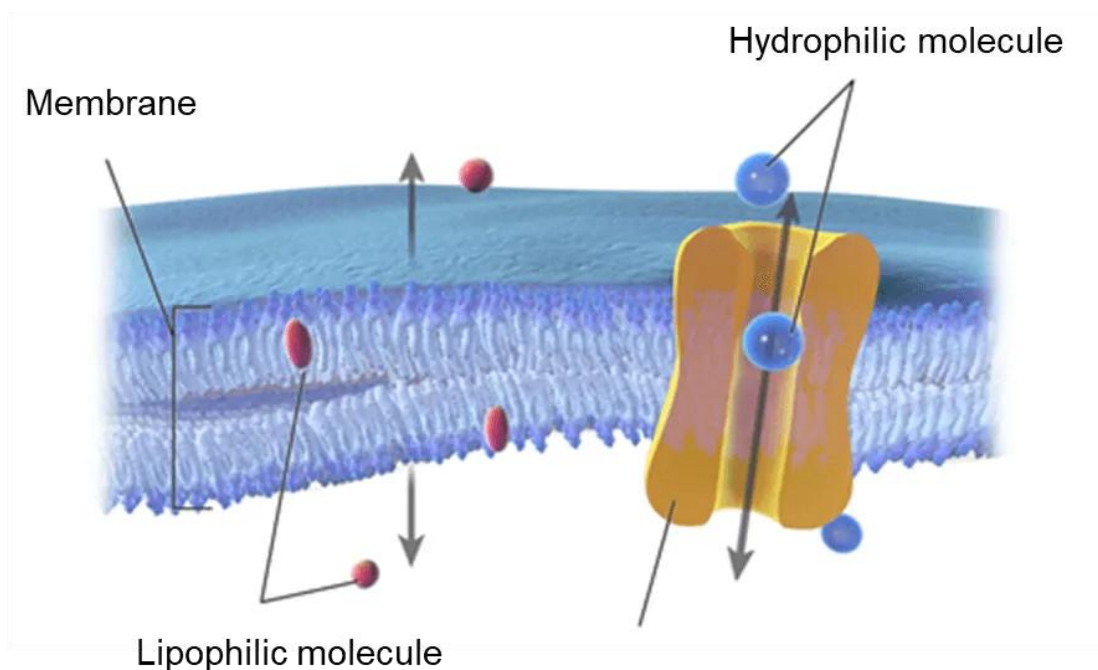


Рис.1.1. Вплив ліпофільності лікарських речовин на здатність проникати через біологічні мембрани [1]

Ліпофільність визначається як спорідненість препарату до ліпідного середовища. Вона стала критичним параметром, як фармацевтична характеристика препаратів, оскільки це вказує на зв'язок з його біологічними,

фармакокінетичними та метаболічними властивостями. Ліпофільність визначається, як розподіл лікарської субстанції між органічною фазою, яка зазвичай є *n*-октанолом, попередньо насиченим водою, та водною фазою, яка зазвичай є водою, попередньо насиченою *n*-октанолом. Коефіцієнт розподілу (*P*) називається відношенням рівноважних концентрацій (*C_i*) розчиненої сполуки у двофазній системі, що складається з *n*-октанолу та води (рис. 1.2). Коефіцієнт розподілу (*P*) зазвичай подається у вигляді логарифма за основою 10 ($\log P$). Значення $\log P$ представляє константу розподілу сполуки в нейтральній формі. Коефіцієнт розподілу ($\log D$) представляє коефіцієнт розподілу сполуки як у нейтральній, так і в іонізованій формі при будь-якому значенні рН. Найбільш релевантним дескриптором, прийнятим більшістю вчених, є $\log D$ 7,4. Цей показник представляє коефіцієнт розподілу при рН 7,4, який нагадує реальні біологічні та фізіологічні розподіли. $\log P$ та $\log D$ можна експериментально визначити за допомогою різних методів, включаючи метод струшування колби, хроматографічні та потенціометричні методи [1-3].

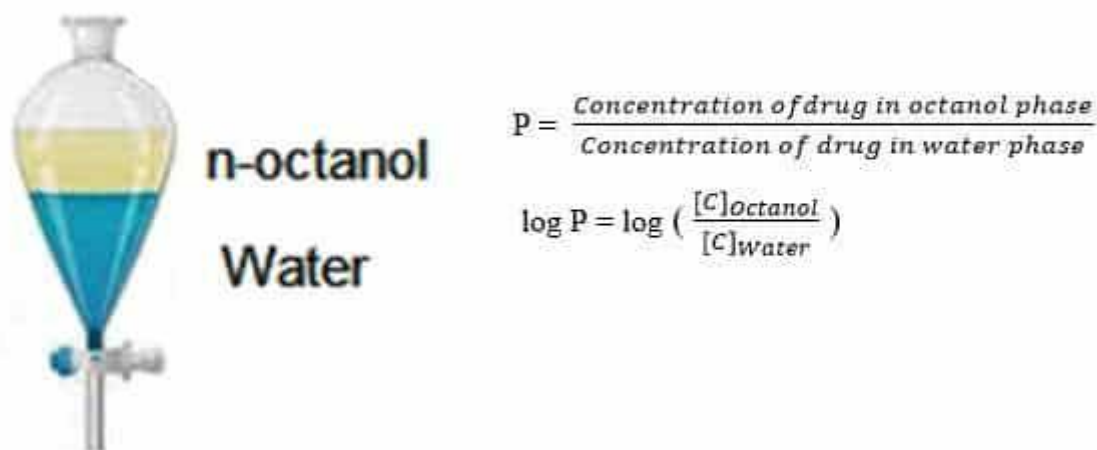


Рис.1.2. Визначення коефіцієнту ліпофільності [1]

У процесі розробки лікарських препаратів ліпофільність (або гідрофобність) є дуже важливим показником, який має вирішальний вплив на їх фармакокінетику та фармакодинаміку.

Важливість ліпофільності може бути відображена в кількох аспектах:

- *Всмоктувальні властивості:* ліпофільність відіграє вирішальну роль у всмоктуванні ліків у шлунково-кишковому тракті. Як правило, ліки потребують достатньої ліпофільності для проникнення через біологічні мембрани, такі як слизова оболонка шлунково-кишкового тракту. Однак надмірна ліпофільність також може призвести до поганої розчинності у водному середовищі, що впливає на розчинення та всмоктування [2].
- *Розподіл:* ліпофільність впливає на розподіл ліків в організмі. Ліки з вищим показником ліпофільності частіше проникають через клітинні мембрани та потрапляють у середину клітини або у жирові тканини. Це може бути корисним для препаратів, яким потрібно діяти всередині клітин-мішеней, але для тих, яким потрібно підтримувати високі концентрації в крові, така властивість може призводити до нерівномірного розподілу [2].
- *Метаболізм ліків:* ліпофільність ліків також може впливати на їхній метаболізм. Більш ліпофільні препарати зазвичай легше проходять через систему метаболічних ферментів печінки, що призводить до утворення метаболітів, які легше виводяться, що, в свою чергу, також впливає на період напіввиведення та швидкість кліренсу препарату в організмі [2].
- *Спорідненість препарату до мішеней:* ліпофільність препаратів може впливати на їх спорідненість до мішеней. Деякі мішені можуть бути легше націлені на препарати в ліпідному середовищі. Помірно ліпофільні препарати зазвичай легше взаємодіють з мембранними білками або іншими ліпідними структурами [2].
- *Розчинність:* розчинність ліків у воді також пов'язана з їхньою ліпофільністю. Наприклад, більш ліпофільні препарати мають нижчу розчинність у воді, що може обмежувати їхню здатність застосовуватись у вигляді пероральних лікарських форм [2].

Через гідрофобну природу багатьох сайтів зв'язування білків, підвищення ліпофільності лігандів (лікарських препаратів) зазвичай посилює

їхню спорідненість з мішенню, але при цьому може збільшуватись ризик нецільових ефектів. При розробці нових лікарських молекул дослідники часто модулюють ліпофільність препаратів, коригуючи молекулярну структуру шляхом введення певних хімічних груп для оптимізації їх дії *in vivo*, це забезпечує досягнення препаратом відповідних концентрацій в організмі та ефективну взаємодію з мішенями [1, 2].

У фармацевтичній промисловості сформувалося уявлення, що сучасні лікарські засоби відрізняються від препаратів попередніх десятиліть за низкою фізико-хімічних характеристик. Зокрема, відзначають тенденцію до збільшення молекулярної маси та ліпофільності діючих речовин. Такі зміни часто пов'язують із поглибленням знань про молекулярні механізми захворювань і структуру рецепторів, що зумовлює необхідність створення більш складних за будовою молекул. Водночас обґрунтованість цього уявлення може бути підтверджена лише на основі системного аналізу експериментальних і статистичних даних [2, 3].

1.2. Фізико-хімічні характеристики ліпофільних речовин

Фізико-хімічні властивості лікарських речовин є визначальними факторами, що обумовлюють їх розчинність у біологічних середовищах та ефективність абсорбції в шлунково-кишковому тракті. Згідно з класичними положеннями, ліпофільні лікарські речовини характеризуються низькою розчинністю у воді та високою спорідненістю до неполярних середовищ, що безпосередньо впливає на їх біодоступність при пероральному застосуванні. Було показано, що ці загальні принципи залишаються валідними й у сучасних дослідженнях, проте нові огляди знаменують розширення розуміння ролі їжі, ліпідів та динамічних процесів травлення у реалізації цих принципів [4].

Одним із ключових параметрів, що описують ліпофільність сполук, є коефіцієнт розподілу ($\log P$). Високі значення $\log P$ свідчать про переважний розподіл речовини у ліпідній фазі та обмежену здатність до розчинення у водному середовищі. Для багатьох сучасних низькорозчинних активних

фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) саме низька водна розчинність стає лімітуючим етапом процесу абсорбції, що пояснює інтенсивний інтерес до ліпідних формуляцій і стратегії солюбілізації. Сучасні огляди детально описують, як ліпіди та продукти їх травлення (жирні кислоти, моногліцериди, змішані мицели) модифікують доступну розчинну фракцію АФІ у просвіті кишечника [5].

Кислотно-основні властивості (pK_a) визначають ступінь іонізації речовини в залежності від рН середовища; при цьому неіонізована форма зазвичай демонструє кращу мембранну проникність, а іонізована – вищу водну розчинність. Сучасні огляди підкреслюють, що для слабких основ і кислот важлива динаміка рН у межах шлунка та тонкої кишки, а також вплив стану після їжі або натще на рН-профіль та наявність солюбілізуючих компонентів у кишечному середовищі. Це має прямий вплив на фазовий стан (розчинний, суспендований, міцелярний) АФІ у часі після прийому їжі [6].

Фізичний стан сполуки, його кристалічність, поліморфізм, аморфність і розмір частинок, значною мірою визначає як термодинамічну, так і кінетичну розчинність. Аморфні форми часто мають вищу початкову (кінетичну) розчинність, проте вони можуть бути термодинамічно нестабільними і схильними до рекристалізації під впливом біологічного середовища. Сучасні огляди демонструють також, що для практичного прогнозування біодоступності критично важливо враховувати не тільки початкові властивості матеріалу, але й їх трансформацію під час травлення/емульгування ліпідів у просвіті кишечника [4].

Міжмолекулярні взаємодії з розчинником і з компонентами їжі (жири, фосфоліпіди, жовчні кислоти, білки) визначають ефективність солюбілізації та утворення мікросередовищ, здатних розчиняти ліпофільні молекули. Останні огляди підкреслюють роль процесів ліпідного травлення (ліполітичний гідроліз тригліцеридів до моногліцеридів і жирних кислот) як головного драйвера формування цих солюбілізуючих агрегацій, що часто пояснює підвищення розчинності і всмоктування АФІ після прийому їжі [5].

Отже, базові фізико-хімічні характеристики, такі як ліпофільність, $\log P$, pK_a , кристалічний стан, міжмолекулярні взаємодії, залишаються ядром пояснювальної моделі розчинення й абсорбції ліпофільних речовин. Сучасні огляди підтверджують ці положення та надають додаткові механістичні дані про вплив ліпідів, динаміку травлення та біорелевантні середовища, що робить можливим більш точне прогнозування впливу їжі та розробку стратегії формуляції [4-6].

1.3. Механізми розчинення у шлунково-кишковому тракті

Процес розчинення лікарської речовини після перорального прийому є ключовою ланкою на шляху до її абсорбції. Діючий компонент, потрапивши до порожнини шлунково-кишкового тракту (ШКТ), має перейти у розчинений стан у кишковому вмісті, оскільки лише розчинена форма здатна дифундувати через епітеліальний бар'єр і потрапляти до системного кровообігу. Розчинення в межах ШКТ є динамічним процесом, на який впливають фізіологічні умови (рН, об'єм рідин, перистальтика), фізико-хімічні властивості АФІ (розчинність, ліпофільність) та наявність компонентів їжі, особливо ліпідів [7].

Однією з перших стадій у пероральному розчиненні є диспергування лікарської форми у шлунку. Тут тверда форма має розчинитися або розпастися на дрібні частинки в умовах кислотного середовища та механічної перистальтики. Однак, оскільки рН у шлунку низький, водна розчинність багатьох сполук може бути обмежена, а значна частина розчинення відбувається вже у тонкому кишечнику, де середовище стає менш кислим, а поверхня контактної області значно більша. У тонкому кишечнику також спостерігається найінтенсивніше всмоктування, близько 90 % біодоступності забезпечується саме на рівні цієї ділянки ШКТ завдяки великій поверхні всмоктування та інтенсивному кровотоку [7].

Для ліпофільних АФІ розчинення у кишковому вмісті є критичним етапом, оскільки їх природна водна розчинність низька. У тонкій кишці вплив ліпідів харчового походження помітно змінює умови розчинення: жовчні солі

та продукти ліполізу виступають як солюбілізатори, утворюючи міцели й емульсії, які здатні інкапсулювати ліпофільні молекули й підтримувати їх розчинений стан у кишковому просвіті. Це дозволяє ліпофільним АФІ залишатися у розчиненому стані протягом тривалого періоду, що значно впливає на їх біодоступність. При цьому фізіологічні зміни внаслідок вживання їжі (зокрема, з високим вмістом жирів), наприклад, збільшення концентрації жовчних солей, зміна рН та уповільнення спорожнення шлунку, створюють сприятливі умови для розчинення ліпофільних сполук [8].

Серед механізмів, що визначають розчинення та подальшу абсорбцію, важливе значення мають:

- *Динаміка рН та ферментативні впливи.* Різні відділи ШКТ мають різні значення рН, що визначає ступінь іонізації молекул (іонізована форма краще розчиняється у воді, але гірше проникає через ліпідний бар'єр мембрани). У тонкому кишечнику рН стає більш нейтральним, сприяючи розчиненню більшості АФІ [9].
- *Перистальтика та спорожнення шлунка.* Рівень механічної активності шлунка та швидкість його спорожнення визначають, як швидко лікарська форма досягає кишечника, де відбувається основне розчинення та всмоктування. Продукти їжі, особливо жирні, уповільнюють спорожнення шлунку, що подовжує час, доступний для розчинення, але одночасно може впливати на швидкість всмоктування [4].
- *Роль жовчних солей і ліполізу.* Продукти травлення ліпідів жовчні солі, жирні кислоти та моногліцериди здатні утворювати міцели, які підвищують розчинність ліпофільних АФІ у кишковому вмісті. Більше того, концентрація цих солей збільшується при прийомі їжі, яку організм перетравлює, що створює солюбілізуюче середовище для ліків [4].

- *Взаємодії з компонентами їжі.* Частинки їжі змінюють фізичні умови у ШКТ (об'єм, в'язкість, механічний опір), що впливає на розчинення і дифузію АФІ до слизової оболонки. Зміна рН, наявність великих частинок їжі та вміст жирів можуть пролонгувати час перебування препарату в травному тракті та змінювати стан розчинної фази [4].
- *Форма лікарського препарату та технологічні фактори.* Вивільнення діючої речовини з лікарської форми (таблетка, капсула, суспензія) – це початковий етап розчинення. Методи, що підвищують швидкість розчинення (мікронізація, аморфні дисперсії), можуть істотно підвищити швидкість доступу АФІ до тієї стадії, де її абсорбція найефективніша [10].

Отже, механізми розчинення у ШКТ включають не тільки фізико-хімічну здатність АФІ до переходу в розчин, а й складний комплекс фізіологічних та біохімічних факторів, які взаємодіють між собою в часі та просторі травлення. Розуміння цих механізмів є вирішальним для прогнозування поведінки ліків *in vivo*, розробки біорелевантних тестів розчинення та подальшої оптимізації формуляцій з урахуванням впливу їжі [4, 8-10].

1.4. Біодоступність ліпофільних речовин і фактори, що її визначають

Біодоступність – це частка введеної дози лікарської речовини, яка в незмінному вигляді потрапляє у системний кровообіг і стає доступною для терапевтичної дії. Вона визначається швидкістю і ступенем абсорбції, а також пресистемним метаболізмом, включно з першопрохідним ефектом у печінці та в кишечнику [9].

1.4.1. Шляхи транспорту через епітелій

Після перорального прийому ліки мають пройти крізь епітеліальний бар'єр ШКТ, щоб потрапити до кровообігу. Основним місцем цього процесу є

тонкий кишечник, де велика площа поверхні та висока васкуляризація створюють сприятливі умови для абсорбції [9].

Усі фармакокінетичні процеси, включно з всмоктуванням, розподілом, біотрансформацією та екскрецією, безпосередньо залежать від проходження лікарських речовин через біологічні мембрани. Ліпідні бішарові мембрани є ключовими структурними компонентами клітин, що формують різноманітні органели та забезпечують організацію клітинних структур. Основу мембран складає ліпідний бішар, в якому гідрофільні голівки фосфоліпідних молекул орієнтовані назовні, а ліпофільні хвости спрямовані всередину бішару. Мембранний матрикс містить мозаїчно розташовані глобулярні білки, у тому числі рецептори лікарських речовин, які відіграють роль у специфічному взаємодії з молекулами. Неполарні та малополярні сполуки, такі як прості та складні ефіри, вищі спирти й жирні кислоти, здатні легко дифундувати через ліпідну фазу мембрани, тоді як вода та невеликі полярні молекули проникають через тимчасові водяні канали, що формуються внаслідок теплового руху молекул [9, 11, 12].

Перш ніж досягти місця своєї дії, ліки проходять в організмі ряд тканинних бар'єрів. Існує 5 основних механізмів транспорту речовин через біологічні мембрани (бар'єри). Всмоктування ж ліпофільних речовин може відбуватися за такими механізмами [11]:

- *Пасивна дифузія* (рис.1.3) є одним із головних механізмів, через який лікарські речовини проникають крізь клітинні мембрани. Цей процес не потребує енергетичних витрат і відбувається в напрямку градієнта концентрації, від ділянки з вищою концентрацією до області з нижчою. Рух молекул триває доти, поки концентрації по обидва боки мембрани не зрівняються [11, 12].

Особливо важливим цей механізм є для ліпофільних сполук. Їх здатність проникати через ліпідний бішар залежить від заряду молекули: чим більший заряд, тим гірше речовина розчиняється в жирах і повільніше проходить через мембрану [11].

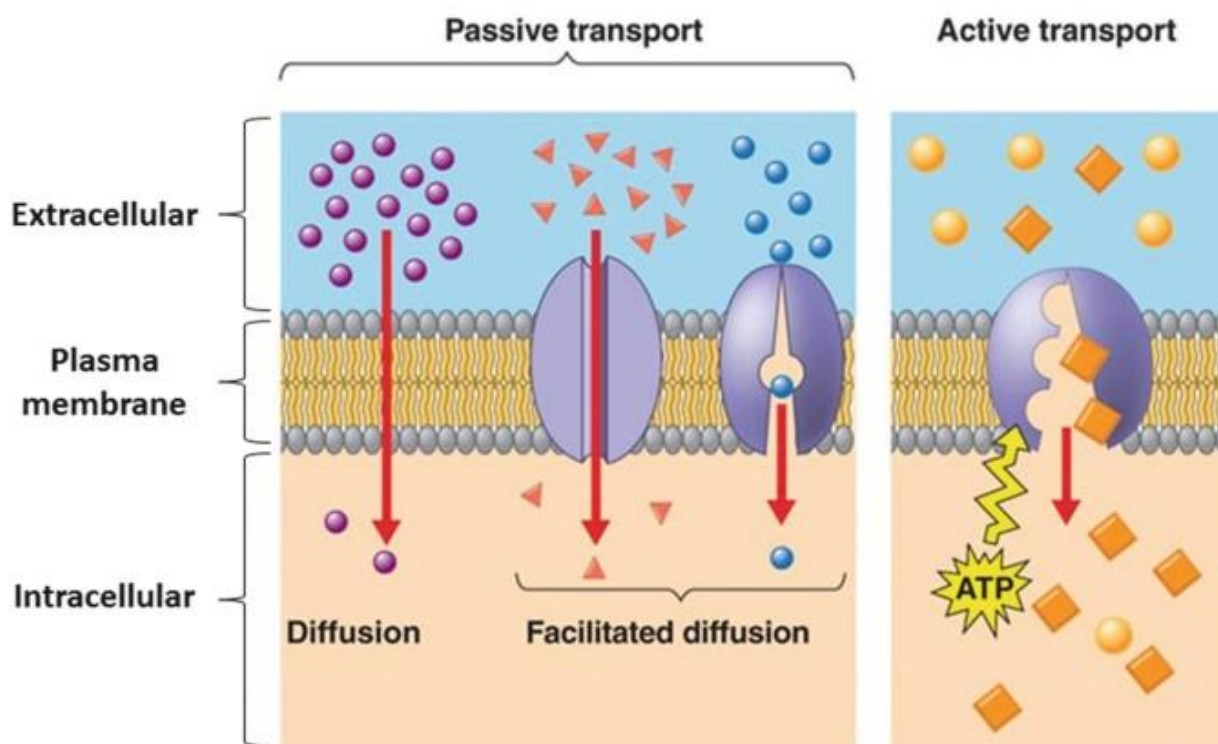


Рис.1.3. Транспорт ліпофільних речовин шляхом пасивної дифузії, полегшеного та активного транспорту [11]

- Крім пасивної дифузії, деякі речовини здатні проходити через клітинні мембрани за допомогою специфічних переносників. *Полегшений транспорт* (рис.1.3.) відбувається завдяки білкам-переносникам (пермеазам), які вибірково зв'язуються з певними молекулами, наприклад амінокислотами чи глюкозою, і сприяють їх проникненню всередину клітини. Цей процес, подібно до пасивної дифузії, рухає молекули за градієнтом концентрації, не потребуючи додаткових енергетичних витрат, проте він значно підвищує швидкість транспорту порівняно з простою дифузією [11, 12].

Для ліпофільних лікарських речовин полегшений транспорт менш поширений, оскільки більшість таких молекул добре проходять через мембранний ліпідний бішар пасивно. Однак у деяких випадках спеціальні носії можуть прискорювати проникнення ліпофільних сполук, особливо якщо вони входять до складу ліпідних нанокapsул або систем самодиспергованих

емульсій, які використовують специфічні мембранні білки для поглинання [11, 12].

- *Активний транспорт* (рис. 1.3) відрізняється від полегшеного тим, що білки-переносники використовують енергію, що виділяється під час гідролізу АТФ, для переміщення молекул через мембрану. Цей механізм дозволяє переміщувати речовини проти концентраційного або електрохімічного градієнта. Хоча класично активний транспорт асоціюється з амінокислотами, азотистими сполуками та їх похідними, сучасні фармацевтичні дослідження показують, що ліпофільні препарати, інкапсульовані у спеціальні носії, також можуть використовувати активні механізми для більш ефективного всмоктування у тонкому кишечнику [11, 12].

Таким чином, у контексті біодоступності ліпофільних лікарських речовин полегшений і активний транспорт відіграють роль додаткових шляхів всмоктування, що доповнюють пасивну дифузію, особливо при використанні сучасних ліпідних формуляцій.

- *Піноцитоз* – це процес, при якому клітина захоплює речовини із позаклітинного середовища шляхом формування невеликих везикул (рис.1.3). Під час цього процесу ділянка мембрани локально загинається всередину, утворюючи кишеню, яка потім замикається і формує везикулу з захопленою речовиною. Везикула відокремлюється від мембрани і транспортується всередину клітини для подальшої внутрішньоклітинної обробки [11, 13].

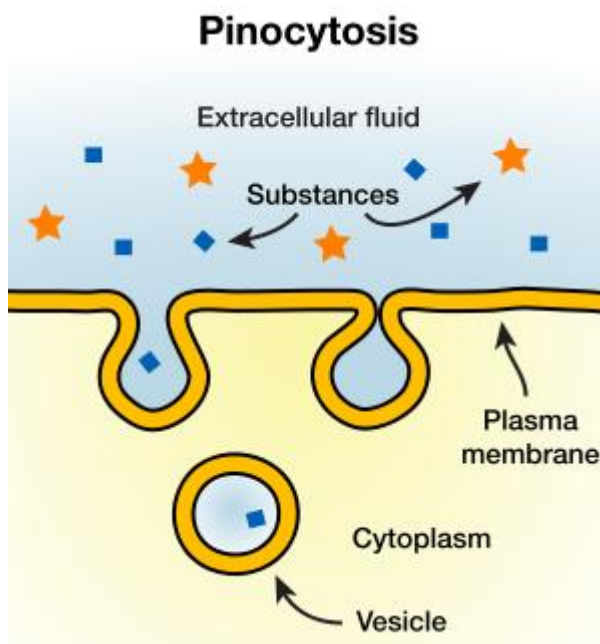


Рис. 1.4. Транспорт ліпофільних речовин шляхом піноцитозу [13]

Хоча традиційно піноцитоз асоціюється з транспортом білків, пептидних гормонів та великих полярних молекул, сучасні фармацевтичні технології демонструють, що ліпофільні лікарські речовини, інкапсульовані в наночастинки або ліпідні системи доставки, також можуть використовувати цей механізм для покращеного всмоктування в кишечнику. Такий транспорт дозволяє ефективно доставляти ліпофільні сполуки у клітини-мішені, оминаючи обмеження, пов'язані з їх розчинністю в водному середовищі і пасивною дифузією через мембрану [11, 13].

Таким чином, піноцитоз є важливим додатковим механізмом транспорту ліпофільних ліків, особливо у випадку застосування сучасних ліпідних наноформуляцій, що підвищують їхню біодоступність [11, 13].

1.4.2. Розподіл ліпофільних лікарських речовин в організмі

Механізми проходження речовин через біологічні мембрани універсальні і визначають не лише всмоктування ліків у різних відділах шлунково-кишкового тракту, але й їх розподіл по органах і тканинах, біотрансформацію та виведення. Після потрапляння лікарської речовини в

кровообіг її подальша доля значною мірою залежить від фізико-хімічних властивостей, розміру молекули та здатності розчинятися в ліпідах [11].

Високомолекулярні сполуки, такі як гепарин, маніт або речовини, що міцно зв'язані з білками плазми, не здатні проходити через ендотелій капілярів і залишаються в судинному руслі. Низькомолекулярні водорозчинні сполуки можуть проникати через пори у стінках капілярів, потрапляючи у міжклітинні простори [11, 14-16].

На відміну від цього, жиророзчинні сполуки легко долають клітинні мембрани, гематоенцефалічний бар'єр, плацентарний бар'єр та інші фізіологічні бар'єри, що дозволяє їм досягати більшості органів і тканин. Розподіл таких речовин також залежить від інтенсивності кровообігу у конкретних органах [11, 16].

Багато ліпофільних лікарських речовин накопичуються у тканинах, утворюючи депо, з якого поступово вивільняються і забезпечують пролонговану дію. Ця здатність визначається коефіцієнтом розподілу лікарської речовини у системі ліпіди-вода, що відображає їхню схильність до накопичення у жировій тканині. Так, деякі сполуки, наприклад похідні барбітурової кислоти (тіопентал-натрій), мають високу схильність до депонування у жировій тканині, тоді як інші, наприклад етанол, сечовина чи диметилсульфоксид, розподіляються більш рівномірно по організму [11, 15, 16].

Особливо важливим цей фактор стає при ожирінні, коли маса жирової тканини може перевищувати 50 % маси тіла. У таких випадках ліпофільні лікарські речовини активно депонуються в ліпоцитах, що може впливати на їхню фармакокінетику, тривалість дії та ефективність терапії [11].

1.4.3. Вплив мотилітету, рН та ферментів

Фізіологічні фактори, такі як мотилітет ШКТ, рН середовища та ферментативна активність, мають критичний вплив на біодоступність [17].

Мотилітет ШКТ – це комплекс рухів органів травлення (стравоходу, шлунка, кишківника), що забезпечують просування їжі, її перемішування,

ферментативне оброблення та виведення неперетравлених решток, що є критично важливим для травлення та засвоєння поживних речовин. Це фізіологічний процес, що включає скорочення м'язів, як перистальтичні хвилі, так і більш складні рухи шлунка та кишківника. Рух шлунку і кишечнику впливає на те, як довго препарат перебуває в області, де відбувається розчинення і абсорбція. Наприклад, для ліпофільних речовин класу базових кислотних похідних (наприклад, ніфедипін, фенітоїн) тривалість шлункового транзиту визначає, наскільки повно вони розчиняться перед переходом у тонку кишку, де середовище менш кисле і більш сприятливе для пасивної дифузії. Також факторами впливу є уповільнене спорожнення шлунка при прийомі жирної їжі або у випадках гастропарезу може подовжити контакт препарату з кислотним середовищем, що уповільнює розчинення ліпофільної молекули. Та, навпаки, прискорене спорожнення (наприклад, після прийому рідких форм) може зменшити час на розчинення, що знижує біодоступність препаратів [18, 19].

Значення рН у різних відділах ШКТ впливає на ступінь іонізації лікарської молекули, що критично для ліпофільних сполук. Ліпофільні молекули зазвичай залишаються менш іонізованими у відповідному середовищі, що сприяє пасивній дифузії через клітинні мембрани. Наприклад, омепразол (слабка основа) залишається стабільним у кислотному середовищі шлунка, але при переході у тонкий кишечник його всмоктування активується за рахунок зниження кислотності та збільшення ліпофільності. Для кислотних ліпофільних сполук (наприклад, тіопентал) кислотне середовище шлунка забезпечує низьку іонізацію, що покращує проникнення через ліпідний бішар [9].

Ферменти шлунково-кишкового тракту та мікрофлора можуть впливати на стабільність ліпофільних лікарських речовин до їхнього всмоктування (рис.1.5).

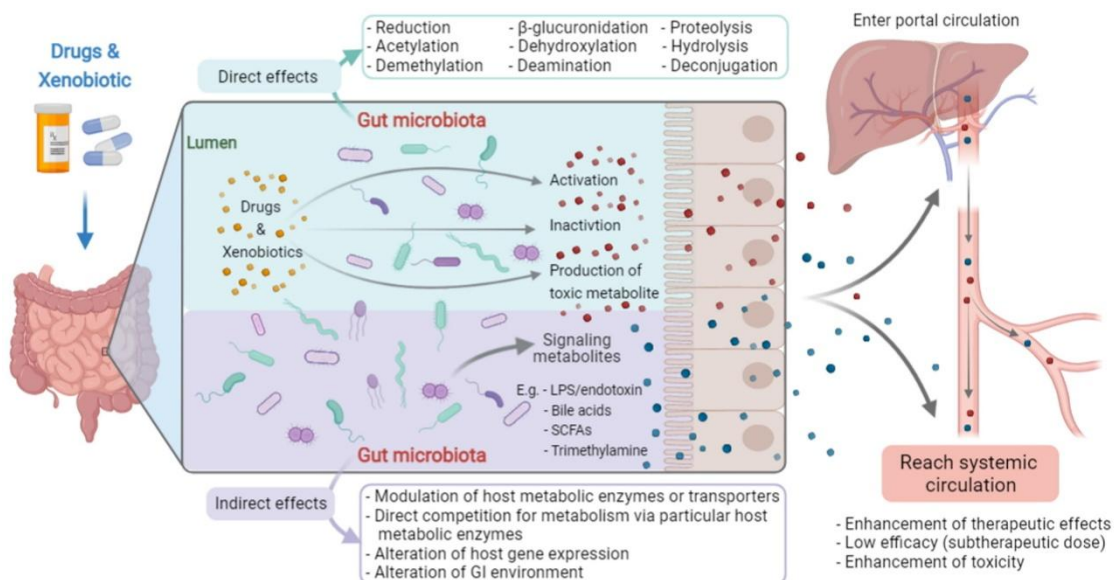


Рис. 1.5. Вплив мікрофлори на метаболізм ліків та ксенобіотиків [20]

Ферменти шлунка та підшлункової залози: можуть гідролізувати ефірні або ліпідні похідні препаратів. Наприклад, ліпофільні естерні форми пробуколу або симвастатину можуть піддаватися гідролізу до активних метаболітів вже у шлунку або дванадцятипалій кишці. Мікрофлора тонкого та товстого кишечника здатна модифікувати молекули через бактеріальний метаболізм, що зменшує їх біодоступність або, навпаки, активує проліки. Наприклад, ліпофільні проліки типу ланопросту перетворюються ферментами на активні кислоти, здатні проникати у системний кровообіг [9, 20, 21].

Ці фактори взаємодіють між собою й створюють динамічне середовище, в якому кінцевий ефект залежить від структури АФІ, фармацевтичної форми та стану травної системи.

1.5. Лімфатичний шлях абсорбції ліпофільних речовин

Абсорбція ліпофільних лікарських речовин у шлунково-кишковому тракті є складним процесом, на який впливають як фізико-хімічні властивості молекули, так і лікарська форма препарату. Одним із ключових механізмів для пероральних ліпофільних сполук є лімфатичний транспорт, який дозволяє

уникнути першопрохідного метаболізму в печінці та підвищує системну біодоступність [14].

Лімфатичний шлях відрізняється від портального тим, що речовина після всмоктування в ентероцитах потрапляє у мезентеріальні лімфатичні капіляри, минаючи печінковий бар'єр. Це відбувається через інкорпорацію ліпофільних молекул у хіломікрони, які формуються всередині ентероцитів після перетравлення тригліцеридів і жирних кислот у тонкому кишечнику. Хіломікрони складаються з ліпідів, аполіпопротеїнів та ліпофільних лікарських молекул, і їх транспортування у грудну протоку забезпечує доставку АФІ безпосередньо у системний кровообіг [14, 22].

Ефективність лімфатичного транспорту залежить від складу формуляції. Ліпідні носії, такі як тригліцериди з довгими ланцюгами, а також емульсійні системи SEDDS/SMEDDS (Self-Emulsifying Drug Delivery System/ Self-Microemulsifying Drug Delivery System), значно підвищують інтеграцію молекул у хіломікрони, що дозволяє збільшити кількість АФІ, що проходить лімфатичним шляхом. Крім того, ліпофільні проліки можуть активуватися ферментами у кишечнику, що сприяє включенню активного метаболіту у ліпідні агрегати та подальшому транспортуванню лімфатично [22].

Лімфатичний транспорт є особливо важливим для ліків із низькою водорозчинністю та високим $\log P$, для яких традиційні формуляції не забезпечують достатнього всмоктування. Використання ліпідних формуляцій не тільки підвищує біодоступність, але й дозволяє формувати депо АФІ в ліпідних тканинах, забезпечуючи пролонговану дію препарату та стабілізацію його концентрацій у плазмі [14, 22].

Висновки до розділу 1:

1. Вивчено поняття ліпофільності лікарських речовин та її роль у фармакокінетиці, зокрема вплив на процеси абсорбції, розподілу, метаболізму та екскреції, що визначають ефективність і безпеку фармакотерапії.

2. Проаналізовано фізико-хімічні характеристики ліпофільних сполук, зокрема показники $\log P$, $\log D$, кислотно-основні властивості, кристалічний стан і міжмолекулярні взаємодії, та встановлено їх визначальний вплив на розчинність, мембранну проникність і біодоступність лікарських засобів.
3. Описано основні механізми розчинення лікарських речовин у шлунково-кишковому тракті, з урахуванням ролі фізіологічних факторів (рН, мотилітет, ферментативна активність) і компонентів їжі, зокрема ліпідів, які модифікують солюбілізацію та фазовий стан активних фармацевтичних інгредієнтів.
4. Розглянуто шляхи транспорту ліпофільних лікарських речовин через епітелій кишечника, встановлено провідну роль пасивної дифузії, а також додаткове значення полегшеного, активного транспорту та піноцитозу, особливо при використанні сучасних ліпідних формуляцій.
5. Показано значення лімфатичного шляху абсорбції для ліпофільних сполук, який дозволяє частково уникнути першопрохідного метаболізму в печінці та підвищити системну біодоступність, а також визначено роль ліпідних носіїв і самоемульгувальних систем у посиленні цього механізму.

РОЗДІЛ 2

БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ, ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ТА КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ВПЛИВУ ЛІПІДНОГО НАВАНТАЖЕННЯ ЇЇЖІ НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

2.1. Вплив ліпідного навантаження на всмоктування та розчинення

Поняття «ліпідне навантаження» (lipid load) використовується для опису кількісних і якісних характеристик ліпідів, що надходять у шлунково-кишковий тракт разом із їжею або у складі лікарської форми, та визначають умови абсорбції перорально введених лікарських речовин. На відміну від спрощеного підходу, який враховує лише загальну масу жиру, сучасне трактування ліпідного навантаження охоплює сукупність взаємопов'язаних факторів, що формують біофармацевтичне середовище у кишечнику [23, 24].

До основних компонентів ліпідного навантаження належать:

- Кількісна характеристика ліпідів, яка визначається загальною масою або енергетичною цінністю жиру в їжі. Високе ліпідне навантаження стимулює секрецію жовчі та панкреатичних ферментів, що безпосередньо впливає на розчинення та стабільність ліпофільних активних фармацевтичних інгредієнтів у просвіті кишечнику [23, 24].
- Якісний склад ліпідів, зокрема тип жирних кислот (насичені, моно- та поліненасичені), довжина вуглецевого ланцюга (коротко-, середньо- та довголанцюгові жирні кислоти) і форма їх існування (тригліцериди, фосфоліпіди, вільні жирні кислоти). Ці параметри визначають механізм перетравлення ліпідів, інтенсивність утворення міцел та хіломікронів, а також шлях транспорту лікарських речовин – порталний або лімфатичний [23].
- Наявність супутніх ліпідних компонентів їжі, таких як фосфоліпіди, стерини та емульгатори природного походження, які можуть змінювати фізико-хімічні властивості кишкового вмісту. Ці компоненти здатні стабілізувати міцелярні структури, збільшувати ємність системи щодо

солюбілізації ліпофільних молекул і, відповідно, підвищувати їх доступність для абсорбції [23, 24].

- Час прийому їжі відносно введення лікарського засобу, що визначає ступінь перекриття процесів травлення ліпідів і вивільнення АФІ з лікарської форми. Прийом препарату під час або одразу після їжі з високим вмістом жиру може суттєво змінювати швидкість та повноту його всмоктування, тоді як прийом натще часто супроводжується зниженням біодоступності ліпофільних сполук [23, 24].

Рівень і склад ліпідного навантаження визначають інтенсивність жовчовиділення, активність ліпаз та формування міцелярних і хіломікроноподібних агрегатів у тонкому кишечнику. Саме ці структури відіграють ключову роль у солюбілізації ліпофільних АФІ та їх подальшій інкорпорації у хіломікрони в ентероцитах. У результаті формується альтернативний лімфатичний шлях транспорту, який дозволяє частково або повністю уникнути першопрохідного метаболізму в печінці та підвищити системну біодоступність лікарських засобів [23, 24].

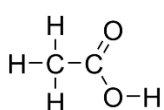
Таким чином, ліпідне навантаження є визначальним чинником впливу їжі для ліпофільних лікарських речовин, оскільки він формує динамічне біофармацевтичне середовище, у якому відбуваються процеси розчинення, абсорбції та початкового транспорту АФІ [23, 24].

2.1.1. Класифікація харчових жирів

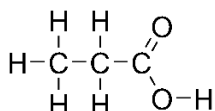
Харчові жири є гетерогенною групою сполук, що істотно відрізняються за хімічною будовою, фізико-хімічними властивостями та механізмами перетравлення й абсорбції. З фармацевтичної точки зору класифікація харчових жирів має принципове значення, оскільки саме ці характеристики визначають умови солюбілізації ліпофільних лікарських речовин, шлях їх транспорту та величину біодоступності. На відміну від нутриціологічних підходів, у фармації основна увага приділяється тим властивостям жирів, які впливають на формування міцел, хіломікронів та лімфатичний транспорт активних фармацевтичних інгредієнтів [23].

Одним із ключових параметрів харчових жирів є довжина вуглецевого ланцюга жирних кислот, яка безпосередньо визначає шлях їх всмоктування та вплив на ліпід-опосередкований вплив компонентів їжі [23].

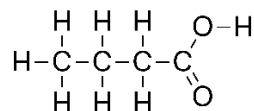
Коротколанцюгові жирні кислоти (SCFA) (до C6) характеризуються високою водорозчинністю і швидкою абсорбцією без участі жовчних кислот. Вони практично не стимулюють утворення хіломікронів і тому мають мінімальний вплив на лімфатичний транспорт ліпофільних лікарських речовин. У контексті пероральної біодоступності ліпофільних АФІ їх значення є обмеженим [23, 24].



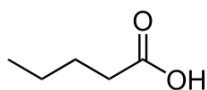
Оцтова кислота



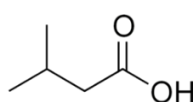
Пропіонова кислота



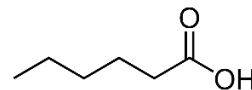
Масляна кислота



Валеріанова кислота

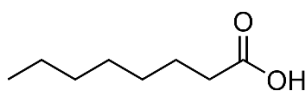


Ізовалеріанова кислота

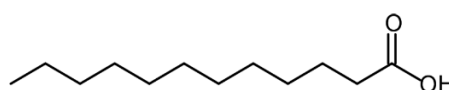


Капронова кислота

Середньоланцюгові жирні кислоти (MCFA) (C6–C12), що надходять переважно у складі середньоланцюгових тригліцеридів (MCT), абсорбуються в ентероцитах з подальшим транспортуванням через порталну вену без значної участі хіломікронів. Це зумовлює швидке надходження MCFA до печінки та слабку здатність таких жирів підсилювати лімфатичний транспорт ліпофільних лікарських засобів. Водночас середньоланцюгові тригліцериди можуть покращувати розчинення деяких АФІ, але їх вплив на уникнення першопрохідного метаболізму є обмеженим [23, 24].



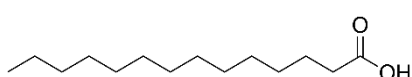
Каприлова кислота



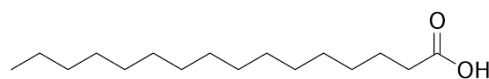
Лауринова кислота

Довголанцюгові жирні кислоти (LCFA) ($\geq$ C14) у складі довголанцюгових тригліцеридів (LCT) відіграють провідну роль у формуванні

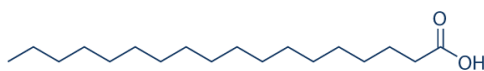
хіломікронів. Саме довголанцюгові тригліцериди є найбільш ефективними щодо стимуляції лімфатичного транспорту ліпофільних АФІ, оскільки вони сприяють інкорпорації лікарських молекул у ліпопротеїнові частинки та їх транспортуванню через лімфатичну систему кишечника. З цієї причини харчові раціони насичені довголанцюговими тригліцеридами або ліпідні формуляції розглядаються як ключовий інструмент посилення впливу їжі [23, 24].



Міристинова кислота



Пальмітинова кислота

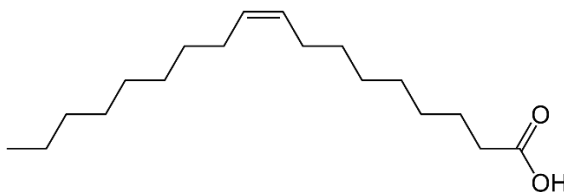


Стеарінова кислота

Окрім цього значення має також ступінь насиченості жирних кислот. Залежно від кількості подвійних зв'язків у вуглецевому ланцюгу жирні кислоти поділяють на насичені, мононенасичені та поліненасичені, що має значення для фізичних властивостей ліпідів і їх біофармацевтичної поведінки [23].

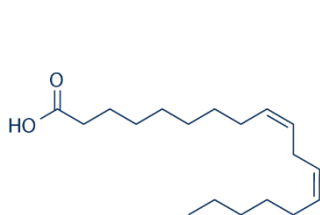
Насичені жирні кислоти (SFA) мають відносно високу температуру плавлення та можуть уповільнювати спорожнення шлунка. Це подовжує час перебування лікарської форми у шлунково-кишковому тракті, що може як підвищувати, так і знижувати біодоступність залежно від стабільності АФІ у кислому середовищі [24].

Мононенасичені жирні кислоти (MUFA), зокрема олеїнова кислота, сприяють формуванню стабільних міцелярних структур у присутності жовчних кислот. Це створює сприятливі умови для солюбілізації ліпофільних препаратів та часто асоціюється з підвищенням їх абсорбції [24].

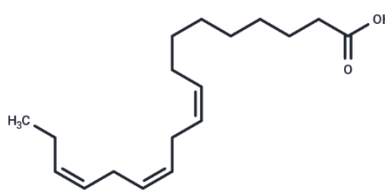


Олеїнова кислота

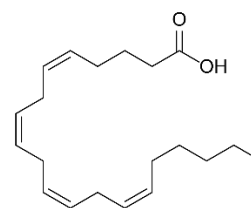
Поліненасичені жирні кислоти (PUFA) (омега-3 та омега-6) характеризуються високою біологічною активністю і здатні впливати не лише на фізико-хімічні властивості кишкового середовища, а й на експресію ферментів та транспортних білків. Таким чином, поліненасичені жирні кислоти можуть опосередковано модулювати фармакокінетику ліпофільних лікарських речовин [23, 24].



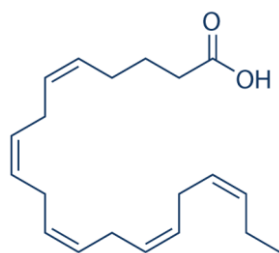
Лінолева кислота



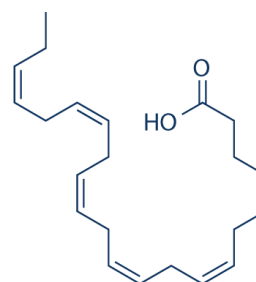
α-Ліноленова кислота



Арахідонова кислота



Ейкозапентаєнова кислота



Докозагексаєнова кислота

З фармацевтичної точки зору важливою є також форма, у якій харчові жири надходять до організму. Тригліцериди є основною формою дієтичних ліпідів і ключовим субстратом для утворення хіломікронів. Фосфоліпіди відіграють роль природних емульгаторів, підвищуючи стабільність міцел та ефективність солюбілізації ліпофільних АФІ. Стерини та інші мінорні ліпідні

компоненти можуть змінювати властивості кишкових ліпідних агрегатів і впливати на транспорт лікарських речовин [24].

Таким чином, класифікація харчових жирів за довжиною ланцюга, ступенем насиченості та молекулярною формою має ключове значення для розуміння механізмів впливу їжі. Знання цих відмінностей дозволяє прогнозувати поведінку ліпофільних лікарських речовин у шлунково-кишковому тракті, оптимізувати дизайн фармакокінетичних досліджень та розробляти ефективні ліпідні формуляції з підвищеною біодоступністю [23, 24].

2.1.2. Механізми впливу ліпідів на розчинення, стабільність активних фармацевтичних інгредієнтів у шлунково-кишковому тракті та абсорбцію

Ліпіди їжі та ліпідні формуляції (lipid-based formulations, LBF) здатні істотно змінювати біофармацевтичне середовище у шлунково-кишковому тракті. Це проявляється через три взаємопов'язані групи механізмів [25]:

- підвищення розчинення та солюбілізації ліпофільних АФІ,
- модифікацію їхньої стабільності у різних сегментах ШКТ,
- вплив на процеси абсорбції, включно з лімфатичним транспортом і змінами ентероцитарного метаболізму та транспорту.

Солюбілізація є центральним механізмом впливу їжі для АФІ з низькою водорозчинністю. Під час травлення жирів утворюються продукти ліполізу (вільні жирні кислоти, моногліцериди), які разом із жовчними солями та фосфоліпідами формують змішані міцели. Саме ці структури збільшують «місткість» кишкового середовища щодо ліпофільних молекул, підтримуючи їх у розчиненому стані та підвищуючи доступність для дифузії до епітелію. Роль міцелярної солюбілізації та вплив складу міцел на розчинення демонструють як оглядові праці, так і експериментальні дослідження, що аналізують солюбілізацію продуктів ліполізу в присутності жовчних солей та емульгаторів [26].

Міцелізація (формування міцел, змішаних міцел) має не лише «розчинювальний», а й динамічний характер: концентрація жовчних солей та продуктів ліполізу змінюється в часі після прийому їжі, а отже й розчинна фракція АФІ може коливатися. Це пояснює, чому для деяких препаратів спостерігається не лише зростання AUC (показує, скільки лікарської речовини загалом потрапило в кров за певний час), ключовий фармакокінетичний параметр, який характеризує загальну експозицію лікарської речовини в організмі після введення, але й зміни $t_{\max}$ (це час, який минає від моменту прийому препарату до моменту, коли його концентрація в крові стає максимальною) та профілю концентрацій у плазмі. Поглиблені фізико-хімічні моделі взаємодій “міцела-лікарська молекула” активно розвиваються (зокрема із застосуванням молекулярної динаміки) і підкреслюють, що афінність АФІ до міцел залежить від ліпофільності, йонізації та будови молекули [27].

Емульгування – ще один критичний шлях підсилення розчинення. Харчові ліпіди та/або ліпідні формуляції здатні утворювати емульсійні краплини, які суттєво збільшують площу міжфазного контакту та прискорюють «постачання» ліпофільної молекули до міцелярної фази. Особливо показовими є системи SEDDS та SMEDDS, які самодиспергуються у ШКТ з формуванням дрібнодисперсної емульсії та підвищують біодоступність саме через комбінацію емульгування та солубілізації [28].

2.1.3. Вплив ліпідів на стабільність активних фармацевтичних інгредієнтів у шлунково-кишковому тракті

Ліпіди можуть підвищувати хімічну та ферментативну стабільність АФІ в ШКТ за рахунок захисту молекули від агресивних умов (кислого рН шлунка, дії гідролаз, окиснювальних процесів). Ліпідні носії (у т.ч. ліпідні капсули, ліпідні наноструктури) здатні знижувати контакт АФІ з водною фазою та ферментами, що зменшує швидкість деградації, а інколи, знижує локальне подразнення слизової. Ці ефекти розглядаються у сучасних оглядах щодо застосування ліпідів у пероральних системах доставки для погано розчинних сполук [29].

Водночас стабільність може погіршуватися або змінюватися через інший механізм: інтенсивне травлення ліпідів призводить до накопичення продуктів ліполізу, які змінюють локальне мікросередовище (полярність, мікрофазний рН, співвідношення міцелярних компонентів), що інколи впливає на гідроліз/ізомеризацію/окиснення окремих молекул. Тому після їжі стабільність АФІ може бути як вищою (за рахунок інкапсуляції або солюбілізації), так і нижчою (за рахунок змінених умов реакцій у мікрофазі) [29].

2.1.4. Вплив ліпідів на абсорбцію: лімфатичний транспорт та модифікація метаболізму та транспорту

Оскільки для високоліпофільних АФІ (переважно з низькою водорозчинністю) суттєву роль може відігравати абсорбція через інкорпорацію в хіломікрони з подальшим надходженням у мезентеріальні лімфатичні судини. Цей шлях важливий тим, що дозволяє частково оминати першопрохідний метаболізм у печінці, підвищуючи системну експозицію. Механізми, моделі та біологія кишкової лімфатичної системи активно переглядаються у сучасних оглядах, а також у роботах, присвячених прогнозуванню лімфатичного транспорту *in vitro* та *in silico* [30].

Вплив ліпідних формуляцій на лімфатичний шлях суттєво залежить від типу жирів: довголанцюгові тригліцериди краще стимулюють хіломікроногенез і лімфатичний транспорт, що показано в експериментальних моделях та оглядах, присвячених механіці кишкового лімфатичного перенесення [30].

Окрім впливу на «розчинну фракцію», ліпіди можуть змінювати ентероцитарний метаболізм та ефлюкс-транспорт. У кишці ко-експресуються CYP-ферменти (зокрема CYP3A4) і транспортери (наприклад P-gp), а їжа та компоненти формуляцій можуть змінювати їх активність. Це здатне або зменшувати пресистемний метаболізм (при інгібуванні), або підвищувати його (при індукції), а також змінювати ступінь повернення молекули в просвіт кишки через ефлюкс. Сучасні огляди зосереджуються на підходах до

мінімізації Р-gr-опосередкованого ефлюксу та на загальній картині впливу харчових компонентів на СYP-системи [30].

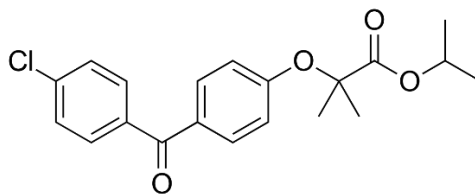
2.2. Взаємодія АФІ з компонентами їжі

Вплив їжі на пероральну біодоступність ліпофільних активних фармацевтичних інгредієнтів реалізується не лише через зміну моторики та секреції, а й через прямі та опосередковані молекулярні взаємодії АФІ з основними компонентами харчових продуктів. До найбільш значущих належать взаємодії з тригліцеридами та продуктами їх ліполізу, фосфоліпідами, жовчними кислотами та солями та білково-жировими комплексами. Такі взаємодії можуть як підвищувати (позитивний), так і знижувати (негативний) розчинення, стабільність і проникність АФІ [8].

2.2.1. Тригліцериди (дієтичні ліпіди)

Тригліцериди (особливо довголанцюгові, LCT) є основою ліпідного навантаження і після ферментативного розщеплення формують вільні жирні кислоти та моногліцериди, які разом із жовчними солями сприяють утворенню мицел і збільшують «місткість» кишкового середовища щодо ліпофільних АФІ. Це підвищує їхню видиму розчинність і частку розчиненої фракції, що є критичним для погано розчинних сполук [31].

Наприклад, фенофібрат (пероральний препарат класу фібратів, який використовується для лікування патологічного рівня ліпідів у крові) – класичний приклад препарату, біодоступність якого значно зростає при прийомі з жирною їжею, що пов'язують із підвищенням сольобілізації у присутності ліпідів та посиленням абсорбції після прийому їжі. Клінічні дані про істотне зростання експозиції після їжі узагальнюються в оглядах щодо формуляцій фенофібрату [4, 32, 33].

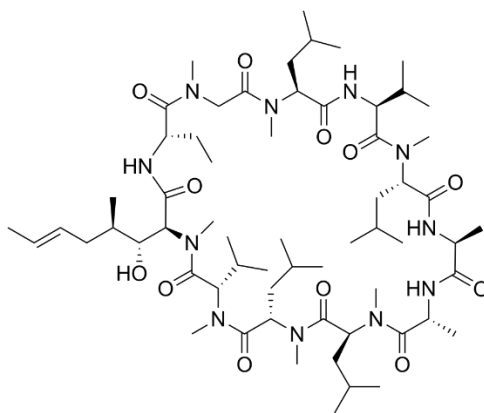


Фенофібрат

2.2.2. Фосфоліпіди

Фосфоліпіди (насамперед фосфатидилхолін у складі їжі або як допоміжна речовина формуляцій) виконують роль природних емульгаторів, стабілізуючи емульсії та змішані міцели. У присутності фосфоліпідів зростає ефективність міцелізації продуктів ліполізу та підвищується сольобілізація гідрофобних молекул, що може збільшувати як швидкість, так і повноту всмоктування [34].

Прикладом впливу фосфоліпідів на всмоктування препаратів, можна розглянути його вплив на циклоспорин А (інгібітор кальциневрину, використовується як імуносупресант, використовують при ревматоїдному артриті, псоріазі, хворобі Крона, нефротичному синдромі, екземі тощо). Циклоспорин є високоліпофільною молекулою, що здатна взаємодіяти з мембраноміметичними середовищами та міцелами. Дослідження показують, що зв'язування циклоспорину з міцелярними системами фосфоліпідів та взаємодія з фосфоліпідними доменами, має прямий вплив на його розчинення й транспорт [32-34].



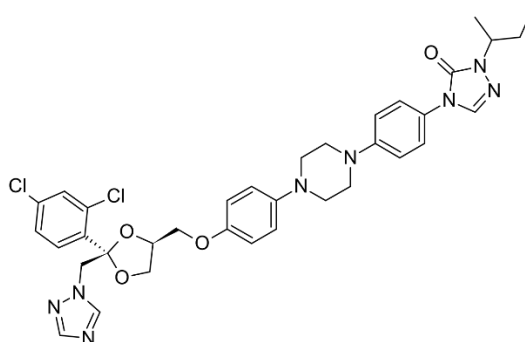
Циклоспорин

Це означає, що фосфоліпід-насичена їжа або фосфоліпідні ексципієнти можуть змінювати колоїдну форму перебування АФІ у ШКТ (міцели, емульсії, ліпідні агрегати), впливаючи на профіль абсорбції [34].

2.2.3. Жовчні кислоти та жовчні солі

Жовчні кислоти та солі є ключовими ендogenousними амфіфілами, що визначають міцелярну солубілізацію в тонкому кишечнику. Вони можуть діяти як солубілізатори ліпофільних АФІ та, за певних умов, як модифікатори проникності, змінюючи властивості слизового шару та мембран [35].

Приклад негативного впливу їжі з високим вмістом жирів описаний для ітраконазолу (протигрибковий препарат, який використовується для лікування низки грибкових інфекцій, таких як аспергіллез, бластомікоз, кокцидіоїдомікоз, гістоплазмоз та параккокцидіоїдомікоз). Для ітраконазолу показано, що концентрація жовчних солей у біологічних середовищах може впливати на стабільність пересичення та, відповідно, на проникність: зі збільшенням концентрації жовчних солей швидше зупиняється пересичення, що супроводжується зниженням проникнення у дослідів *in vitro* і може корелювати з негативним впливом компонентів їжі у певних лікарських формах [32, 33, 35].



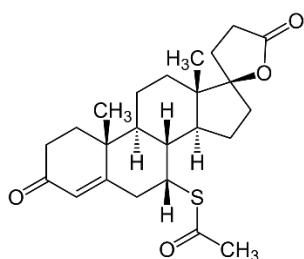
Ітраконазол

Отже, жовчні солі не завжди «лінійно покращують» всмоктування: вони можуть як підвищити розчинність, так і змінити колоїдний стан АФІ (перерозподіл у міцелах) та зменшити фракцію, доступну для проникнення, що важливо враховувати при аналізі відмінностей після їжі та натще [35].

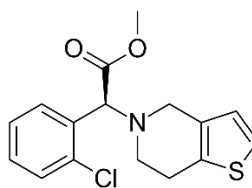
2.2.4. Білково-жирові комплекси

У складі харчових продуктів ліпіди часто присутні у вигляді комплексних структур, зокрема білково-жирових емульсій (молоко, суміші) або колоїдних систем, де білки (казеїн, сироваткові білки) стабілізують ліпідну фазу. Такі комплекси можуть змінювати солубілізацію АФІ, їх розподіл між фазами та подальшу проникність [4].

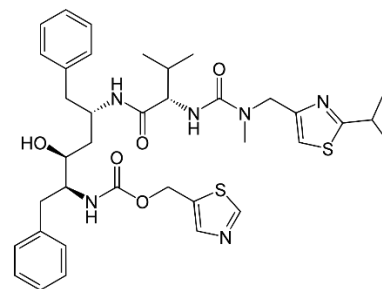
Наприклад, у дослідженні 2024 року показано, що наявність молочних білків здатна підвищувати розчинність ліпофільних модельних препаратів, таких як спіронолактон, клопідогрель, ритонавір, і впливати на їх проникність у моделях *in vitro*, що особливо релевантно в педіатрії, де харчування часто є молокозалежним. Це ілюструє, що білково-жирова матриця може виступати як «переносник» ліпофільних молекул у кишковому середовищі [4, 32, 33].



Спіронолактон



Клопідогрель



Ритонавір

Важливо, що білково-жирові комплекси можуть давати як позитивний ефект (покращення солубілізації), так і негативний (зв'язування або утримання молекули у колоїдній фазі зі зменшенням вільної фракції для дифузії) [4].

2.3. Класи сполук, найбільш чутливі до впливу їжі з високим вмістом ліпідів

Як показано у попередніх підрозділах, вплив їжі на пероральну абсорбцію ліпофільних лікарських речовин реалізується через комплекс фізико-хімічних і біологічних механізмів, зокрема солубілізацію у міцелярних структурах, взаємодію з ліпідними та білковими компонентами їжі, а також можливе залучення лімфатичного транспорту. Ступінь вираженості впливу їжі

суттєво залежить від біофармацевтичного класу АФІ та його ліпофільності, що дозволяє виокремити групи сполук із підвищеною чутливістю до умов прийому їжі. У таблиці 2.1. узагальнено групи лікарських препаратів, у відповідності до класу сполук за показниками ліпофільності, а також наведено пояснення, що саме відбувається під час взаємодії з ліпідними формуляціями [8, 29, 33].

2.3.1. Лікарські речовини класу BCS II

До класу BCS II (Biopharmaceutics Classification System, біофармацевтична класифікаційна система, клас II) належать сполуки з низькою водорозчинністю та високою проникністю, для яких швидкість абсорбції лімітується стадією розчинення. Саме тому для цих АФІ вплив їжі найчастіше має позитивний характер. У присутності їжі, особливо з високим вмістом ліпідів, підвищується секреція жовчі та утворення змішаних міцел, що збільшує солюбілізацію ліпофільних молекул і частку розчиненої фракції, доступної для абсорбції [8, 29, 33].

Типовими прикладами препаратів цього класу є фенофібрат, ітраконазол, кетоконазол, циклоспорин, гризеофульвін, для яких продемонстровано істотне зростання системної експозиції при прийомі з жирною їжею. Для частини цих препаратів позитивний вплив їжі додатково підсилюється за рахунок включення АФІ у ліпідні агрегати та потенційного залучення лімфатичного шляху транспорту [8, 29].

2.3.2. Лікарські речовини класу BCS IV

Сполуки BCS IV поєднують низьку розчинність і низьку проникність, що робить їх найбільш складними з точки зору прогнозування пероральної біодоступності. Для цієї групи вплив їжі є неоднозначним і часто варіабельним. З одного боку, ліпіди їжі покращують солюбілізацію АФІ; з іншого – надмірна міцелярна інкорпорація може зменшувати «вільну» фракцію молекули, доступну для дифузії через кишковий епітелій [4, 33].

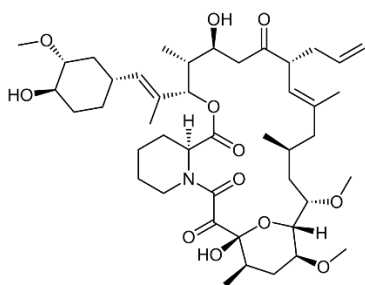
До препаратів класу BCS IV належать, зокрема, ритонавір, саквінавір, нелфінавір, фурсемід, для яких описані як позитивні, так і негативні варіанти

впливу компонентів харчових продуктів залежно від лікарської форми та складу їжі [4].

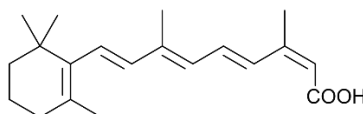
2.3.3. Високоліпофільні лікарські речовини

Окрему категорію становлять високоліпофільні АФІ ($\log P > 4$), незалежно від формального класу BCS. Для цих сполук характерна висока спорідненість до ліпідних фаз, що зумовлює значну залежність від ліпідного навантаження їжі. Після їжі такі молекули активно розподіляються у міцелярних, емульсійних і ліпопротеїнових структурах, а в окремих випадках транспортуються лімфатичним шляхом [25, 31].

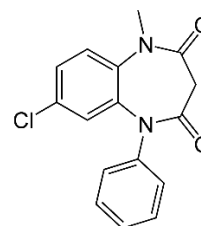
До цієї групи належать ізотретиноїн, циклоспорин А, такролімус, аміодарон, клобазам.



Такролімус



Ізотретиноїн



Клобазам

Класичним прикладом є ізотретиноїн, для якого прийом із жирною їжею суттєво підвищує біодоступність, що стало підґрунтям для створення сучасних ліпідних формуляцій із меншою залежністю від прийому їжі. Роль ліпідів у підсиленні або, навпаки, зменшенні впливу їжі для таких сполук детально розглядається у сучасних оглядах щодо ліпідних формуляцій [25, 31, 33].

Таблиця 2.1

Класи АФІ, чутливі до впливу їжі, їх механістичні характеристики та приклади

Клас АФІ	Приклад лікарського препарату	Характер впливу їжі	Механістичне пояснення
BCS II (низька розчинність,	Фенофібрат	Позитивний	Підвищена солюбілізація у мицелярній фазі в присутності

висока проникність)			жовчних солей і продуктів ліполізу
	Ітраконазол	Переважаю позитивний / інколи негативний	Покращення розчинення, але можливе зниження проникності через надмірну мицелярну інкорпорацію
	Кетоконазол	Позитивний	Зростання розчинної фракції у fed-стані
	Циклоспорин А	Позитивний	Солюбілізація та часткове залучення лімфатичного транспорту
BCS IV (низька розчинність, низька проникність)	Ритонавір	Варіабельний	Солюбілізація компенсується обмеженою проникністю та ефлюксом
	Саквінавір	Непередбачуваний	Вплив їжі на мицелярний розподіл і ентероцитарні бар'єри
	Нелфінавір	Змішаний	Одночасна дія солюбілізації та обмежень проникності
	Фуросемід	Негативний або нейтральний	Взаємодія з компонентами їжі та зниження ефективної абсорбції
Високоліпофільні АФІ ($\log P > 4$)	Ізотретиноїн	Виразно позитивний	Активна взаємодія з ліпідною фазою, підвищення солюбілізації
	Такролімус	Позитивний	Ліпід-опосередкована абсорбція, можливий лімфатичний транспорт
	Аміодарон	Позитивний	Розподіл у ліпідних агрегатах їжі
	Клобазам	Позитивний	Підвищення розчинення у fed-стані
	Циклоспорин А	Позитивний	Висока спорідненість до ліпідів і жовчних мицел

Примітка до таблиці

- Позитивний ефект означає підвищення біодоступності або експозиції препарату при прийомі з їжею;
- Негативний ефект – зниження абсорбції або варіабельний клінічний ефект;
- Варіабельний/змішаний характер вказує на конкуренцію між солюбілізацією та обмеженнями проникності.

2.4. Клінічні аспекти та аналіз даних про взаємодію з їжею

Клінічно значущий вплив їжі відбувається, за умови зміни системної експозиції лікарського засобу після прийому їжі порівняно з натще, що відображається у зміні $C_{\max}$, AUC та $t_{\max}$. У клінічному аспекті вплив їжі важливий не лише як «підвищення або зниження біодоступності», а як фактор, що визначає стійкість терапевтичної відповіді, ризику пікової токсичності та

варіабельність між пацієнтами. Узагальнюючі огляди підкреслюють, що найбільш виражені ефекти очікувані для малорозчинних та високоліпофільних сполук, тоді як для добре розчинних речовин зміни часто стосуються швидкості, а не ступеня абсорбції [36].

2.4.1. Значний клінічний ефект їжі

Ізотретиноїн (виражений позитивний вплив) – високоліпофільна сполука з низькою водною розчинністю, для якої їжа з високим вмістом жиру істотно підвищує абсорбцію. Це безпосередньо відображено в інструкції FDA: через високу ліпофільність абсорбція ізотретиноїну підсилюється при прийомі їжі з високим вмістом жирів. Таким чином, для «класичних» форм ізотретиноїну рекомендовано прийом із їжею (часто – саме з жирною), щоб мінімізувати ризик субтерапевтичної експозиції та міждозової варіабельності [36].

Фенофібрат (значний позитивний вплив) типовий представник малорозчинних ліпофільних АФІ, для якого в клінічних дослідженнях демонстрували суттєве зростання експозиції при прийомі з їжею, зокрема, їжа з високим вмістом жирів, може істотно змінювати швидкість і ступінь всмоктування [33, 37].

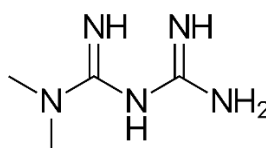
За наявності значного впливу їжі, в інструкції зазвичай міститься жорстка прив'язка до прийому їжі (наприклад, «приймати з їжею»), або ж підкреслюють необхідність стабільності умов прийому (щоб уникати коливань експозиції) [36].

2.4.2. Помірний клінічний ефект їжі

Для такролімусу (помірний вплив) їжа може змінювати біодоступність, ключовою клінічною проблемою є варіабельність експозиції, що особливо критично для препаратів з вузьким терапевтичним індексом. У маркуванні FDA підкреслено, що препарат можна приймати з їжею або без, але потрібно робити це послідовно, оскільки їжа впливає на біодоступність [33, 36, 38].

Для препаратів з терапевтичним моніторингом концентрацій навіть помірний вплив їжі може бути практично значущим, бо впливає на досягнення «цільових» рівнів та ризик збільшення токсичності [38].

Метформін (помірний ефект, часто використовується для поліпшення переносимості) не є ліпофільним АФІ, але є показовим прикладом помірної впливу їжі у клінічних рекомендаціях: у маркуванні FDA зазначено, що їжа зменшує ступінь і дещо сповільнює абсорбцію (нижчий $C_{\max}$, нижча AUC) [36, 39].



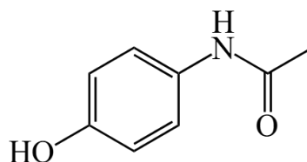
Метформін

Попри зниження пікових концентрацій, прийом із їжею часто рекомендують для кращої гастроінтестинальної переносимості, а помірні зміни пікової концентрації зазвичай не потребують складних корекцій, якщо режим прийому стабільний [39].

Отже при помірному рівні впливу їжі важливим аспектом є стандартизація умов прийому (однаковий зв'язок із їжею щодня), особливо для препаратів із високою варіабельністю або вузьким терапевтичним індексом [36].

2.4.3. Мінімальний або клінічно незначущий ефект їжі

Для ацетамінофену (парацетамолу) (переважно мінімальний вплив на загальну експозицію) у сучасних клінічних даних частіше описують вплив їжі на швидкість (можливе уповільнення $t_{\max}$), тоді як загальна експозиція часто істотно не змінюється. У дослідженнях з фармакокінетичною оцінкою фіксованих комбінацій зазначено, що загальна експозиція ацетамінофену не була суттєво змінена їжею [40].



Ацетамінофену (парацетамол)

Також є дані про залежність ацетамінофену від нутритивного статусу які вказують, що після прийому їжі з високим вмістом жирів значущого ефекту може не бути (на відміну від короткочасного голодування). Рекомендації щодо прийому з їжею частіше формуються з міркувань переносимості, комфорту та швидкості настання дії, а не через потребу контролю експозиції [36, 40].

Наведені приклади пояснюють, чому регуляторні органи, такі як FDA (U.S. Food and Drug Administration), EMA (European Medicines Agency), розглядають вплив їжі, як обов'язковий елемент доказової бази для значної частини пероральних препаратів. Щоб виявити «найгірший сценарій» для фізіології ШКТ і, відповідно, максимально проявити потенційний позитивний вплив від такої взаємодії [36, 41].

2.5. Регуляторні підходи FDA/EMA до оцінки впливу їжі та відображення результатів у маркуванні

Регуляторна логіка FDA та EMA базується на тому, що їжа (особливо ліпідне навантаження) може істотно змінювати біодоступність через механізми, описані в підрозділі 2.1 (солюбілізація або міцелізація, зміни моторики, лімфатичний транспорт, модифікація кишкового метаболізму та транспортерів). Тому дослідження впливу їжі розглядаються як інструмент для оцінки «найгіршого сценарію» фізіології ШКТ, обґрунтування інструкції («з їжею/натще/послідовно») або зниження ризику клінічної варіабельності та помилок прийому [36, 41].

FDA прямо рекомендує оцінювати вплив їжі для пероральних препаратів і використовувати ці дані для маркування, а також визначати умови порівняння з референтом залежно від того, що написано в інструкції оригінального

препарату (під час прийому їжі або без неї). Основний підхід такий, якщо референтний препарат дозволено застосовувати незалежно від прийому їжі, дослідження біоеквівалентності проводять натще. Водночас для нового препарату все одно доцільно окремо оцінити вплив їжі, щоб зрозуміти, чи змінюється його всмоктування при прийомі з їжею. Якщо ж референтний препарат рекомендовано приймати разом з їжею, порівняння виконують у стані після їжі. Крім того, для тестового препарату додатково оцінюють вплив їжі шляхом порівняння показників при прийомі з їжею та натще, що дозволяє коректно сформулювати рекомендації щодо його застосування [36].

Настанова ЕМА з біоеквівалентності встановлює вимоги до дизайну досліджень, методів оцінки та умов їх проведення. У випадках, коли необхідно досліджувати вплив їжі, дослідження після їжі мають виконуватися в умовах, що максимально змінюють фізіологічний стан шлунково-кишкового тракту, тобто відтворюють найбільш несприятливий сценарій для всмоктування лікарського засобу [41].

Гармонізація підходів з настановою ICH M13A (International Council for Harmonisation – це міжнародна настанова Міжнародної ради з гармонізації технічних вимог до лікарських засобів, яка встановлює уніфіковані вимоги до досліджень біоеквівалентності для пероральних лікарських форм з негайним вивільненням (Immediate-Release, IR) узагальнює підходи до досліджень біоеквівалентності пероральних лікарських форм негайного вивільнення. У документі запроваджено поняття продуктів з високим ризиком, для яких рекомендовано підтверджувати порівнянність у двох граничних умовах – у стані натще та після прийому висококалорійної й високожирової їжі [41].

Дизайн досліджень вивчення впливу їжі згідно класичної настанови FDA щодо оцінки впливу їжі на біодоступність та біоеквівалентність визначає тестову їжу як таку, що має потенціал максимально модифікувати фізіологічні умови шлунково-кишкового тракту. У зв'язку з цим рекомендовано застосування високожирової та висококалорійної їжі, яка забезпечує близько 50 % енергетичної цінності за рахунок жиру та має загальну калорійність

приблизно 800-1000 ккал. Саме такі умови вважаються найбільш чутливими для виявлення можливого впливу їжі на процеси розчинення, всмоктування та системної експозиції лікарських засобів [36].

У настанові ICH M13A, а також у відповідному регуляторному документі FDA, додатково підкреслюється, що високожирова і висококалорійна їжа спричиняє найбільш виражені зміни фізіології шлунково-кишкового тракту. Тому такі умови використовуються для оцінки поведінки лікарського засобу в так званому «найгіршому сценарії» прийому з їжею, тобто за максимально можливого впливу харчових чинників на абсорбцію [36, 41].

Типово дослідження впливу їжі проводять із одноразовим введенням лікарського засобу у здорових добровольців із використанням перехресного дизайну та достатнього періоду вимивання між етапами дослідження. Для оцінки впливу їжі можуть застосовуватися дво- або триперіодні схеми, зокрема порівняння прийому тестового препарату в умовах натще та після їжі, а також прийому референтного препарату в одному з цих станів або в інших комбінаціях залежно від мети дослідження [36].

FDA окремо зазначає доцільність використання триперіодного перехресного дизайну у випадках, коли необхідно одночасно порівняти біодоступність тестового препарату з референтним та оцінити власний вплив їжі на тестовий лікарський засіб [36].

Відповідно до положень ICH M13A, умови прийому після їжі для препаратів із підвищеним ризиком розглядаються як додаткове навантажувальне випробування, метою якого є підтвердження порівнянності лікарського засобу не лише в умовах натще, а й за максимальної модифікації фізіології шлунково-кишкового тракту [36, 41].

Регуляторні документи зосереджують основну увагу на порівнянні ключових фармакокінетичних параметрів, насамперед площі під кривою «концентрація-час» та максимальної концентрації в плазмі крові, між умовами прийому натще і після їжі та між тестовим і референтним препаратами у відповідному фізіологічному стані [36, 41].

Водночас у практичній оцінці впливу їжі важливе значення має не лише середня зміна фармакокінетичних показників, а й міжіндивідуальна варіабельність. Навіть помірні коливання системної експозиції можуть бути клінічно значущими для лікарських засобів із вузьким терапевтичним індексом, для яких стабільність концентрацій у плазмі крові є критичною. Саме цим зумовлені рекомендації щодо необхідності послідовного прийому лікарського засобу відносно їжі [36, 41].

FDA у спеціальній настанові демонструє підходи до перенесення результатів досліджень впливу їжі в розділи клінічної фармакології та в інструкції для медичного застосування лікарських засобів. Залежно від характеру отриманих результатів у маркуванні можуть використовуватися формулювання «приймати разом із їжею певної калорійності та жирності», «приймати незалежно від їжі» або «приймати послідовно – завжди з їжею або завжди натще» [36].

За наявності вираженого позитивного впливу їжі зазвичай рекомендується прийом лікарського засобу разом із їжею, що дозволяє уникнути зниження системної експозиції при прийомі натще. У разі помірного або варіабельного впливу їжі доцільним є запровадження рекомендацій щодо послідовного режиму прийому, спрямованих на зменшення коливань концентрацій лікарської речовини. Якщо ж вплив їжі є мінімальним, рекомендації можуть бути нейтральними або ґрунтуватися переважно на показниках переносимості [36, 41].

Висновки до розділу 2:

1. Розкрито поняття ліпідного навантаження як сукупності кількісних і якісних характеристик ліпідів їжі та лікарської форми та часових умов прийому, що формують біофармацевтичне середовище у шлунково-кишковому тракті й визначають умови розчинення та всмоктування пероральних лікарських засобів.
2. Описано класифікацію харчових жирів за довжиною ланцюга та ступенем насиченості й показано, що найбільший потенціал щодо

посилення солюбілізації та лімфатичного транспорту мають довголанцюгові тригліцериди, тоді як коротко- та середньоланцюгові жирні кислоти в більшості випадків меншою мірою залучають механізми хіломікрон-опосередкованого перенесення.

3. Систематизовано основні механізми впливу ліпідів на біодоступність: підвищення розчинення і солюбілізації через утворення змішаних міцел та емульсій; модифікація стабільності активних інгредієнтів у різних сегментах ШКТ; вплив на абсорбцію шляхом лімфатичного транспорту та зміни кишкового метаболізму та транспорту.
4. Проаналізовано взаємодії активних інгредієнтів із компонентами їжі (тригліцеридами, фосфоліпідами, жовчними кислотами та солями, білково-жировими комплексами) та встановлено, що їх наслідком може бути як підвищення, так і зниження абсорбції залежно від перерозподілу молекули між фазами та доступності «вільної» фракції для проникнення.
5. Визначено групи лікарських речовин, найбільш чутливі до впливу їжі, зокрема низькорозчинні сполуки з високою проникністю (клас II за біофармацевтичною класифікацією), сполуки з низькою розчинністю та проникністю (клас IV) і високоліпофільні речовини ($\log P > 4$), для яких зміни біодоступності можуть бути значними або варіабельними та залежать від складу їжі й лікарської форми.
6. Узагальнено клінічні та регуляторні підходи до оцінки впливу їжі, де ключовими критеріями є зміни максимальної концентрації, площі під кривою «концентрація-час» та часу досягнення максимальної концентрації; підкреслено важливість урахування міжіндивідуальної варіабельності та відображення результатів у рекомендаціях інструкції («з їжею», «натще», «послідовно відносно їжі») залежно від величини та характеру ефекту.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. У ході виконання кваліфікаційної роботи систематизовано сучасні наукові дані щодо впливу ліпідного навантаження та прийому їжі на фармакокінетику пероральних лікарських засобів, показано, що цей вплив формується на основі взаємодії фізико-хімічних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів і фізіологічних змін шлунково-кишкового тракту після прийому їжі.
2. Встановлено ключову роль ліпофільності та розчинності лікарських речовин у визначенні характеру впливу їжі: для ліпофільних і малорозчинних сполук процес розчинення є лімітуючим етапом абсорбції, а ліпіди їжі здатні суттєво підвищувати біодоступність через солюбілізацію та утворення міцелярних і емульсійних структур.
3. Показано, що якісний і кількісний склад ліпідного навантаження (тип жирних кислот, довжина вуглецевого ланцюга, ступінь насиченості, форма ліпідів) визначає інтенсивність жовчовиділення, формування хіломікронів і можливість залучення лімфатичного шляху транспорту, що дозволяє частково уникати першопрохідного метаболізму та підвищувати системну експозицію лікарських засобів.
4. Проаналізовано основні механізми взаємодії активних фармацевтичних інгредієнтів із компонентами їжі, зокрема з тригліцеридами, фосфоліпідами, жовчними кислотами та білково-жировими комплексами, і встановлено, що ці взаємодії можуть мати як позитивний, так і негативний або варіабельний вплив на розчинення, стабільність і абсорбцію лікарських речовин.
5. Виокремлено класи лікарських речовин, найбільш чутливі до впливу їжі, а саме сполуки класів II та IV за біофармацевтичною класифікаційною системою, а також високоліпофільні активні інгредієнти ($\log P > 4$), для яких умови прийому їжі є критичним чинником формування фармакокінетичного профілю та клінічної ефективності.

6. Узагальнено клінічні та регуляторні підходи FDA, ЕМА та ІСН до оцінки впливу їжі, показано, що результати досліджень впливу їжі є підґрунтям для формування рекомендацій щодо режиму застосування лікарських засобів («натще», «з їжею» або «послідовно відносно їжі») та мають практичне значення для підвищення ефективності, безпеки та відтворюваності фармакотерапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. Cheu R. Drug lipophilicity and absorption: a continuous challenge toward the goal of drug discovery. *EmeryPharma Blog*. 2017. URL: <https://emerypharma.com/blog/drug-lipophilicity-and-absorption-a-continuous-challenge-toward-the-goal-of-drug-discovery/> (Date of access: 17.11.2025).
2. Lipophilicity of drug. *BOC Sciences*. 2024. URL: <https://www.bocsci.com/blog/lipophilicity-of-drug/?srsltid=AfmBOoo0flXir3b46uuCrEAUREM-LEYRaA44Wk-sP8zYl5gILfqsF-1y> (Date of access: 17.11.2025).
3. Introduction to Biological and Small Molecule Drug Research and Development: Theory and Case Studies / ed. by C. R. Ganellin, S. M. Roberts, R. Jefferis. Amsterdam : Elsevier Academic Press, 2013. 472 p.
4. Impact of food physical properties on oral drug absorption: a comprehensive review / Wang Ziyang et al. *Drug Design, Development and Therapy*. 2025. Vol. 19. P. 267–280.
5. Boyd B. J., Clulow A. J. The influence of lipid digestion on the fate of orally administered drug delivery vehicles. *Biochemical Society Transactions*. 2021. Vol. 49, № 4. P. 1749–1761.
6. Fast-Fed Variability: Insights into Drug Delivery, Molecular Manifestations, and Regulatory Aspects / N. Rangaraj et al. *Pharmaceutics*. 2022. Vol. 14, № 9. P. 1807.
7. Intestinal absorption study: challenges and absorption enhancement strategies in improving oral drug delivery / M. Azman et al. *Pharmaceutics*. 2022. Vol. 15, № 8. P. 975.
8. Cheng L., Wong H. Food effects on oral drug absorption: application of physiologically-based pharmacokinetic modeling as a predictive tool. *Pharmaceutics*. 2020. Vol. 12, № 7. P. 672.

9. Drug absorption: clinical pharmacology overview. *Merck Manuals*. URL: <https://www.merckmanuals.com/professional/clinicalpharmacology/pharmacokinetics/drug-absorption> (Date of access: 17.11.2025).
10. Drug Dissolution in Oral Drug Absorption: Workshop Report / K. Raines et al. *The AAPS Journal*. 2023. Vol. 25. P. 103.
11. Тема 1: Вступ. Характеристика фармакокінетичних параметрів. Транспорт лікарських засобів через біологічні мембрани. *MedMuv*. 2024. URL: <https://medmuv.com/uk/tema-1-vstup/> (дата звернення: 15.11.2025).
12. Alagga A. A., Pellegrini M. V., Gupta V. Drug Absorption. *StatPearls*. Treasure Island : StatPearls Publishing, 2025. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557405/> (Date of access: 15.11.2025).
13. Pinocytosis: Definition, Examples, Quiz. *Study.com*. URL: <https://study.com/academy/lesson/pinocytosis-definition-examples-quiz.html> (Date of access: 15.11.2025).
14. Ahn H., Park J.-H. Liposomal delivery systems for intestinal lymphatic drug transport. *Biomaterials Research*. 2016. Vol. 20. P. 36.
15. Patel A., Patel R. Pharmacokinetics and Drug Disposition: The Role of Physiological and Biochemical Factors in Drug Absorption and Elimination. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2023. Vol. 44, № 1. P. 48–67.
16. Effect of lipophilicity on drug distribution and elimination: Influence of obesity / C. D. Bruno et al. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2021. Vol. 87, № 8. P. 3197–3205.
17. Enhancing Oral Drug Absorption: Overcoming Physiological and Pharmaceutical Barriers for Improved Bioavailability / R. Maurya et al. *AAPS PharmSciTech*. 2024. Vol. 25, № 7. P. 228.
18. GI motility. *Cleveland Clinic Health Essentials*. 2025. URL: <https://my.clevelandclinic.org/health/body/gi-motility> (Date of access: 15.11.2025).

19. Computational model of drug dissolution in the stomach: effects of posture and gastroparesis on drug bioavailability / J. H. Lee et al. *Scientific Reports*. 2022. Vol. 34, № 8. P. 081904.
20. Pharmacomicrobiomics: Influence of gut microbiota on drug and xenobiotic metabolism / I. J. Dikeocha et al. *The FASEB Journal*. 2022. Vol. 36, № 6. P. e22350.
21. Wilson I. D., Nicholson J. K. Gut microbiome interactions with drug metabolism, efficacy and toxicity. *Translational Research*. 2017. Vol. 179. P. 204–222.
22. Nauli A. M., Nauli S. M. Intestinal transport as a potential determinant of drug bioavailability. *Curr. Clin. Pharmacol.* 2013. Vol. 8, № 3. P. 247–255.
23. Jadhav H. B., Annapure U. S. Triglycerides of medium-chain fatty acids: a concise review. *J. Food Sci. Technol.* 2022. Vol. 60, № 8. P. 2143–2152.
24. An overview of food lipids toward food lipidomics / Z. Tietel et al. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2023. Vol. 22, № 6. P. 4302–4354.
25. Lipid based formulations as supersaturating oral delivery systems: From current to future industrial applications / R. Holm et al. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2023. Vol. 189. P. 106556.
26. Solubilization of lipolysis products in mixed micelles is enhanced in presence of bile salts and Tween 80 as revealed by a model study (oleic acid) and emulsified chia-oil / J. N. Naso et al. *Food Res. Int.* 2022. Vol. 161. P. 111804.
27. Molecular Dynamics Simulation Studies of Bile, Bile Salts, Lipid-Based Drug Formulations, and mRNA-Lipid Nanoparticles: A Review / A. G. Guruge et al. *Mol. Pharmaceutics*. 2023. Vol. 20, № 6. P. 2781–2800.
28. Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS): Transition from Liquid to Solid – A Comprehensive Review of Formulation, Characterization, Applications, and Future Trends / P. Uttreja et al. *Pharmaceutics*. 2025. Vol. 17, № 1. P. 63.
29. Yan J.-H. Food Effect on Oral Bioavailability: Old and New Questions. *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* 2017. Vol. 6, № 4. P. 323–330.

30. In Vitro Predictive Model for Intestinal Lymphatic Uptake: Exploration of Additional Enhancers and Inhibitors / M. Yousef et al. *Pharmaceutics*. 2024. Vol. 16, № 6. P. 768.
31. The Role of Lipids in Mitigation of Food Effect. *American Pharmaceutical Review*. 2024. URL: <https://www.americanpharmaceuticalreview.com> (Date of access: 19.11.2025).
32. Компендіум. Лікарські препарати України : офіційний сайт. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 19.11.2025).
33. Drugs.com : website. URL: <https://www.drugs.com/> (Date of access: 15.11.2025).
34. The Use of Phospholipids to Make Pharmaceutical Form Line Extensions / P. van Hoogevest et al. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 2021. P. 2000297. DOI: 10.1002/ejlt.202000297.
35. When Interactions Between Bile Salts and Cyclodextrin Cause a Negative Food Effect: Dynamic Dissolution/Permeation Studies with Itraconazole (Sporanox®) and Biomimetic Media / A. Cuoco et al. *J. Pharm. Sci.* 2023. Vol. 112, № 5. P. 1372–1378.
36. The U. S. Food and Drug Administration : An official website of the United States government. URL: <https://www.fda.gov/> (Date of access: 19.11.2025).
37. The effects of food on the bioavailability of fenofibrate administered orally in healthy volunteers via sustained-release capsule / H.-Y. Yun et al. *Clin. Pharmacokinet.* 2006. Vol. 45, № 4. P. 425–432.
38. Differential Effect of a Continental Breakfast on Tacrolimus Formulations With Different Release Characteristics / A. Huppertz et al. *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* 2021. Vol. 10, № 8. P. 899–907.
39. Effects of food on pharmacokinetics and safety of metformin hydrochloride tablets: A meta-analysis of pharmacokinetic, bioavailability, or bioequivalence studies / M.-L. Sun et al. *Heliyon*. 2023. Vol. 9, № 7. P. e17906.

40. Phase I Pharmacokinetic Study of Fixed-Dose Combinations of Ibuprofen and Acetaminophen in Healthy Adult and Adolescent Populations / S. Tarabar et al. *Drugs R D*. 2020. Vol. 20, № 1. P. 23–37.
41. European Medicines Agency : An official website of the European Union. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/> (Date of access: 19.11.2025).