



УДК 615.015

ПІДВИЩЕННЯ БІОДОСТУПНОСТІ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ

Студ. В.В. Чумак, гр. БХФ-1-14
Студ. К.С. Яценко, гр. БХФ-1-14
Наукові керівники доц. Г.І. Кузьміна
доц. В.І. Бессарабов

Київський національний університет технологій та дизайну

Мета і завдання. Метою даної роботи є дослідження сучасних підходів до підвищення біодоступності активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), які мають низьку розчинність у воді та біологічних рідинах. Для досягнення мети вирішувались такі завдання: встановити способи управління розчинністю АФІ, профілем вивільнення АФІ в кров і спрямованого транспорту до цільових мішеней в організмі людини; аналіз літературних джерел та систематизація результатів пошуку.

Об'єкт та предмет дослідження. Об'єкт дослідження - АФІ, що погано розчинюються у воді та біологічних рідинах. Предмет дослідження - фізичні, хімічні та фізико-хімічні методи та технологічні прийоми для отримання лікарських засобів (ЛЗ) з високою біологічною доступністю АФІ.

Методи та заходи дослідження. Аналіз інформаційних джерел за останні 15 років, інтерпретація та узагальнення наукової інформації.

Наукова новизна та практичне значення отриманих результатів. Дана тема є актуальною, тому що багато АФІ мають низьку розчинність в воді. Це ускладнює їх використання в фармації: змушує призначати надлишково великі дозування препарату, що призводить до прояву побічних ефектів, або високу частоту прийому ліків, яку важко дотримуватися тим, хто лікується.

Результати дослідження. У розвитку фармацевтичної галузі в останні роки спостерігається тенденція розробки нових лікарських форм вже відомих АФІ шляхом підвищення біодоступності, створення препаратів адресної доставки тощо. Біодоступність АФІ суттєво залежить від його розчинності в біологічних рідинах. Для підвищення розчинності найбільш часто використовуваний підхід полягає в отриманні композитної субстанції, що складається з погано розчинного АФІ і додаткового біосумісного компонента, який має гарну розчинність у воді. При попаданні такого композитного порошку в організм додатковий компонент швидко розчиняється, частково несучи АФІ з собою в розчин, частково залишаючи його у вигляді легкопроникної пористої твердої структури, розчинення якої йде з підвищеною швидкістю завдяки високій площі поверхні. В якості таких додаткових компонентів найчастіше використовуються різні олігосахариди, що утворюють з АФІ кристали, і водорозчинні біосумісні полімери, такі як поліетиленгліколь, хітозан, колаген, арабіногалактан тощо.

Для підвищення біодоступності використовують такі технологічні прийоми як подрібнення і перекристалізація АФІ. Традиційним шляхом реалізації цих підходів є змішування в розчині з подальшою кристалізацією або осадженням. При використанні органічних розчинників виникають проблеми, пов'язані з контролем розміру і форми твердих частинок, одержуваних при випаровуванні розчинника, а також із залишковим вмістом токсичних органічних речовин в фармацевтичному препараті.

При заміні органічних розчинників на надкритичний флюїд можна разом позбутися від усіх цих складнощів[1]. Подрібнення АФІ з метою отримання порошку з високою питомою площею поверхні може здійснюватися методами RESS і SAS. Процес RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solutions) - швидке розширення надкритичних розчинів; метод SAS (Supercritical Anti-Solvent) - надкритичний анти-розчинник. Цими ж



методами може проводитися і спрямована перекристалізація з отриманням метастабільних поліморфних форм АФІ. Завдяки наявності можливості тонкої настройки гідродинамічних і термодинамічних властивостей надкритичних флюїдів при використанні даних методів можна отримувати тверді частинки потрібного середнього діаметра і з необхідним розподілом за розмірами. Завдяки тому, що діоксид вуглецю в нормальних умовах є газом, після проведення процесу кристалізації позбавлення від розчинника здійснюється простим скиданням тиску. При цьому весь діоксид вуглецю випаровується, а отриманий продукт залишається вільним від якого б то не було забруднення розчинником. Навіть якщо в технології використовувалися рідкі органічні розчинники (як, наприклад, в методі SAS), то фінальна промивка надкритичним діоксидом вуглецю після розпилення позбавляє продукт від всіх слідів забруднень.

Серед можливих стратегій подолання труднощів щодо низької біодоступності набуло стрімкого розвитку застосування мікро- та наночастинок, які покращують поглинання і транспортування препаратів, що вводяться перорально.

Розробляються ліпосомальні форми, що вивільняють пептидні препарати тільки в товстому кишечнику, де протеолітична активність досить низька. Хороший ефект забезпечують твердо-ліпідні носії.

Також, для підвищення біодоступності доцільно використовувати ліпосоми. Ліпосоми - одні з найбільш досліджених наночастинок, які розглядаються як сучасні та ефективні засоби доставки різних лікарських засобів, які широко застосовуються в клінічній практиці. З огляду на особливості транспорту, транслокацію через гістогематичні бар'єри, клітинні мембрани і метаболічні трансформації, ліпосомальні фармакологічні препарати мають унікальні властивості, пов'язані, перш за все, з особливостями їх фармакокінетики[2].

Мікронізація являється новизною в проведенні експериментів щодо підвищення біодоступності. Згідно з дослідженнями, за рахунок зміни розмірів частинок різних субстанцій досягається не тільки більш висока біодоступність, але й значно знижується ризик виникнення несприятливих ефектів при прийомі лікарського препарату. Також мікронізація дозволяє препарату відразу розпадатися і всмоктуватися з слизових оболонок, що гарантує більш швидкий терапевтичний ефект [3].

Варто зазначити, що в останні роки стрімкого розвитку набули АФІ нового покоління, одержувані методами біотехнології, такі як білкові і пептидні АФІ, а також АФІ на основі нуклеїнових кислот. У зв'язку з чутливістю зазначених АФІ до хімічного і ферментативного гідролізу і слабким клітинним поглинанням великі складнощі виникають при пероральному введенні ЛЗ на їх основі. В цьому випадку застосовують ліпосоми, для покращення біодоступності АФІ нового покоління.

Висновки. Сучасні підходи до поліпшення біодоступності АФІ охоплюють широкий спектр методів і технологічних прийомів. Кожен з них має свої переваги та недоліки, які необхідно враховувати розробникам нових лікарських форм з важкорозчинними АФІ.

Ключові слова: активні фармацевтичні інгредієнти, розчинність, біодоступність.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Покровский О.И. Создание препаратов повышенной биодоступности и пролонгированного действия с помощью сверхкритических флюидов/Фармацевтические технологии и упаковка. - 2013. - № 5. – С. 28-29
2. Чекман І.С. Наночастинки у лікарських формах: аспекти фармакології та фармацевтичної технології/І.С. Чекман, Ж.М. Полова, А.І. Гребельник//Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2012. - №1 (26). – с. 3 – 9.
3. Алексеев К.В. Технология повышения биологической и фармацевтической доступности лекарственных веществ /К.В. Алексеев, Н.В. Тихонова, Е.В. Блынская та ін.//Вестник новых медицинских технологий – 2012. – Т. XIX, № 4. – С. 46.