УДК: 615.012

МЕТОДИ ПІДВИЩЕННЯ БІОДОСТУПНОСТІ СЛАБОРОЗЧИННИХ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ

Студ. Д.В. Ахтямова, Ю.С. Савіна, гр.БХФ 2-15
Наукові керівники: доц. В.І.Бессарабов та доц. Г.І. Кузьміна
Київськийнаціональнийуніверситеттехнологій і дизайну

Мета і завдання. Мета – підвищення біодоступностіслаборозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Завдання - систематизувати підходи до підвищення розчинності слаборозчинних АФІ.

Об'єкт та предмет дослідження. Об'єкт дослідження: слаборозчинні АФІ. Предмет: фізико-хімічні методи та інноваційні технології, які дозволяють підвищити розчинність та відповідно біодоступність слаборозчинних АФІ.

Методи та засоби дослідження. Аналіз та систематизація даних інтернет-джерел шляхом систематичного пошуку на платформах Medline та Pubmed за 2010-2019 р.р.

Наукова новизна та практичне значення отриманих результатів. Підвищення розчинності відомих слаборозчинних АФІ має практичне значення для розробки нових ефективних лікарських засобів з покращеними біофармацевтичними властивостями.

Результати дослідження. На цей час всі методи, що використовуються для підвищення розчинності слаборозчинних АФІ можна умовно поділити на фізичні, хімічні, фізико-хімічні методи та технологічні прийоми [1]. Одним із поширених фізико-хімічних методів підвищення розчинності слаборозчинних АФІ є метод солюбілізації молекул АФІ поверхнево-активними речовинами (ПАР) [2]. При введенні в досить концентровані розчини ПАР (вище критичної концентрації міцелоутворення) практично нерозчинних у воді АФІ останні здатні колоїдно розчинятися або солюбілізуватися. Солюбілізація протікає мимовільно, супроводжується зменшенням вільної енергії системи, що призводить до утворення термодинамічно і агрегативно стійких, прозорих розчинів. Серед всіх методів підвищення розчинності найбільш часто використовується метод формування комплексів включення шляхом включення неполярної молекули або їх гідрофобних груп («гість») в порожнину іншої молекули абогруп молекул («господар»). Найбільш відомими молекулами-«господарями» є циклодекстрини (ЦД)[3]. Комплекси включення з циклодекстринами отримують різними методами: змішуванням порошків, висаджуванням з розчинів, видаленням розчинника методом ліофілізації. Утворення твердих дисперсій. Тверді дисперсії (ТД) - це дво- або багатокомпонентні системи, які складаються з діючої речовини і полімеру-носія. ТД представляє собою високодиспергованутверду фазу лікарської речовини або молекулярно-дисперсний твердий розчин з частковим утворенням комплексів змінного складу з матеріалом носія. Даний метод широко застосовується для підвищення розчинності лікарських речовин, які мають низький рівень змочування і міцну кристалічну структуру. В якості полімерів-носіїв для виготовлення ТД використовують ПЕГ, ПВП, β-ЦД.Тверді дисперсії одержують випаровуванням розчинника, спільним диспергуванням або плавленням. При використанні методу випаровування АФІ і полімер або суміш полімерів розчиняють у розчиннику, а потім видаляють розчинник випаровуванням при зниженому тиску (або при підвищеній температурі) або розпиленням в сушарках. ДиспергуванняАФІ з носієм проводять в змішувачах в атмосфері рідкого азоту, під дією якого полімери набувають крихкості та здатності до стирання. Одержання ТД методом спільного плавлення передбачає нагрівання суміші АФІ з полімером-носієм вище температури плавлення та подальше затвердіння розплаву при швидкому охолодженні. При цьому швидкість охолодження має перевищувати швидкість кристалізації, щоб АФІ залишився в ТД в аморфній формі. Перемішування з утворенням однорідного розчину або розплаву (в залежності від методу одержання ТД) також має вирішальне значення для фізичної стабільності ТД, так як їх неоднорідністьсприяє зменшенню швидкості розчинення. АФІ.Модифікація структури АФІ. Для підвищення швидкості розчинення діючої речовини можливо застосування явища поліморфізму, інших методів модифікації структури, наприклад, утворення сольової форми за рахунок розчинення в речовинах кислого або основного характеру, ліпосомах, нанопорошках тощо[3].

Перспективним технологічним прийомом підвищення розчинності відомих практично нерозчинних АФІ є застосування інноваційних технологій змішаної кристалізації (co-crystallization) та надкритичних флюїдів [4, 5]. Технологія змішаної кристалізації являє собою модифікацію кристалічної структури відомих лікарських сполук функціональними коформерами (coformers) для отримання препаратів з поліпшеними фармацевтичними властивостями. Змішані кристали поділяють на молекулярні та іоннів залежності від типу коформерів. У молекулярному змішаному кристалі нейтральні або неіонізовані коформеріприсутні в стехіометричному співвідношенні. Іонні змішані кристали містять іонізовані соформери (також в стехіометричному співвідношенні), які пов'язані з АФІ зарядженими водневими зв'язками та / або координаційними зв'язками. Змішані кристали отримують кристалізацією з розплаву, механохімічною обробкою, кристалізацією з різних розчинників.

За технологією надкритичних флюїдів (НКФ)зменшення розміру частинок здійснюється за допомогою надкритичних флюїдів. Терміном НКФ називають стан речовини при якому її температура і тиск перевищують критичні параметри. В критичній точці дві фази стають невиразні. Розчинність АФІ в НКФ має тенденцію до збільшення з густиною рідини (при постійній температурі). Оскільки густина зростає з тиском, то і розчинність збільшується з тиском. Після того, як частинки діючої речовини розчиняють в НКФ, вони можуть бути перекристалізовані зі значним зменшенням розмірів часток. Сучасні технології НКФ продемонстрували можливість створення фармацевтичних наносуспензій з часток від 5 до 200 нм. В якості НКФ використовують органічні та неорганічні сполуки (N_2O, NH_3, CH_3F,SF_6). Однак найпопулярнішим є діоксид водню, що обумовлено його зручними критичними параметрами.[4].

Висновки. Для отримання лікарських форм з покращеноюбіодоступністюАФІ застосовують ряд методів, серед яких виділяють: фізичні, хімічні і фізико-хімічні, а також технологічні прийоми. У роботі розглянуто інноваційні технології змішаної кристалізації та надкритичних флюїдів, які активно розвиваються для застосування у фармацевтичній промисловості.

***Ключові слова*:** слаборозчинні активні фармацевтичні інгредієнти, тверді дисперсії, змішані кристали, надкритичні флюїди.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ketan T. Savjani, Anuradha K. Gajjar. Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. *ISRN Parmaceutics*. 2012. P. 1-10.
2. David P. Elder. Effective Formulation Development Strategies for Poorly Soluble Active Pharmaceutical Ingredients (APIs). URL: https://www. american pharmaceutical review.com/Featured-Articles/114950-Effective-Formulation-Development-Strategies-for-Poorly-Soluble-Active-Pharmaceutical-Ingredients-APIs (дата звернення 12.03.19)
3. Основные методы повышения растворимости гидрофобных и труднорастворимых веществ / Гулякин, Л.Л. Николаева, Н.А. Оборотова и др. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2016. №2 (15). С. 52-59.
4. И.Д. Гулякин, Л.Л. Николаева. Применение фармацевтической технологии для повышения биодоступности лекарственных веществ. *Российский биотерапевтический журнал*. 2014. №3. С.101-106.
5. S. Kumar, A.Handa. Pharmaceutical Cocrystals: *An Overview. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2017. No. 79(6) P. 858-871