

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 615.032

©Коллектив авторов

БИОДОСТУПНОСТЬ ПЕРОРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ И СПОСОБЫ ЕЕ ПОВЫШЕНИЯ

**О.М. Ипатов, Т.И. Торховская*, Н.В. Медведева, В.Н. Прозоровский,
Н.Д. Иванова, А.В. Широнин, В.С. Баранова, А.И. Арчаков**

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича РАМН, 119121, Москва, Погодинская ул., 10; тел.: (499) 246-43-56; эл. почта: torti@mail.ru

Развитие нанотехнологий в последнее десятилетие создало новые возможности для разработки улучшенных лекарственных форм, с повышенной биодоступностью, что особенно важно для пероральных препаратов как наиболее удобных для пациента. В обзоре рассмотрены процессы, действующие на лекарство при попадании в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). С целью повышения биодоступности препаратов создаются новые лекарственные формы, например, капсулы, высвобождающие лекарство в разных отделах ЖКТ, флотирующие системы, продлевающие пребывание лекарства в желудке, максимально диспергированные формы с использованием поверхностно-активных растворимых полимеров, или мицеллы с лекарством в неполярном ядре. Используют вещества, стимулирующие расширение межклеточных контактов (капраты, хитозаны и др.), различные липидные лекарственные формы. Приведены собственные данные по стимулирующему влиянию фосфолипидных наночастиц на всасывание лекарств (индометацина) в кишечнике крыс, а также на прохождение лекарств и транспортного маркера через монослой клеток Caco-2 *in vitro*. Суммированы представления о факторах, определяющих биодоступность орально вводимых лекарств, используемых моделях, а также подходах к созданию фармацевтических форм, повышающих биодоступность лекарственных соединений.

Ключевые слова: биодоступность лекарств, энтероцит, лекарственные формы, межклеточное всасывание, лимфатический транспорт лекарств, фосфолипидные наночастицы.

ВВЕДЕНИЕ. Одной из актуальных проблем современной фармакологии является создание лекарственных форм, которые не только эффективно действуют на пораженные заболеванием органы и клетки, но и способны при введении в организм максимально полно и количественно достигать патологического очага, преодолевая множество естественных барьеров. Наиболее удобным для пациента является пероральный прием лекарственных препаратов, хотя при этом доля лекарства, попавшего в кровь – т.е. его биодоступность – часто оказывается невысокой, и значительная часть его используется “вхолостую”. Так как биодоступность лекарства является существенным фактором, определяющим терапевтический эффект, то множество работ в области создания лекарств направлено на попытки повышения биодоступности перорально вводимых препаратов. Этому способствуют, в частности, достижения развившейся в последние годы нанотехнологии, точнее – нанофармакологии, позволяющей существенно изменять физико-химические свойства известных субстанций, конструируя новые эффективные лекарственные формы. Однако, каким бы остроумным ни было новое технологическое решение, успех задачи в целом невозможен без глубокого понимания механизмов взаимодействия вводимых в организм веществ с элементами системы желудочно-кишечного тракта, цепи биологических процессов – от введения лекарства до его появления в системной циркуляции. В этой области в последние годы получено много новых результатов,

* – адресат для переписки

БИОДОСТУПНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

существенно дополняющих классические представления о всасывании в кровь пищевых веществ, хотя, безусловно, вводимые в организм гидрофильные или гидрофобные лекарства проходят тот же путь, что и продукты питания, который во многом зависит от их химических свойств.

Целью настоящего обзора является анализ современных представлений о факторах, определяющих биодоступность орально вводимых лекарств, о моделях, используемых для оценки биодоступности, а также новых технологических (и нанотехнологических) подходах к созданию фармацевтических форм, повышающих биодоступность лекарственных соединений.

1. ОБЩАЯ СХЕМА ПРОЦЕССОВ ПРОХОЖДЕНИЯ И АБСОРБЦИИ ЛЕКАРСТВА В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ (ЖКТ).

Перед рассмотрением факторов, определяющих биодоступность орально вводимого лекарства, целесообразно кратко проиллюстрировать путь лекарства от его приема до поступления в кровоток (рис. 1) [1-4].

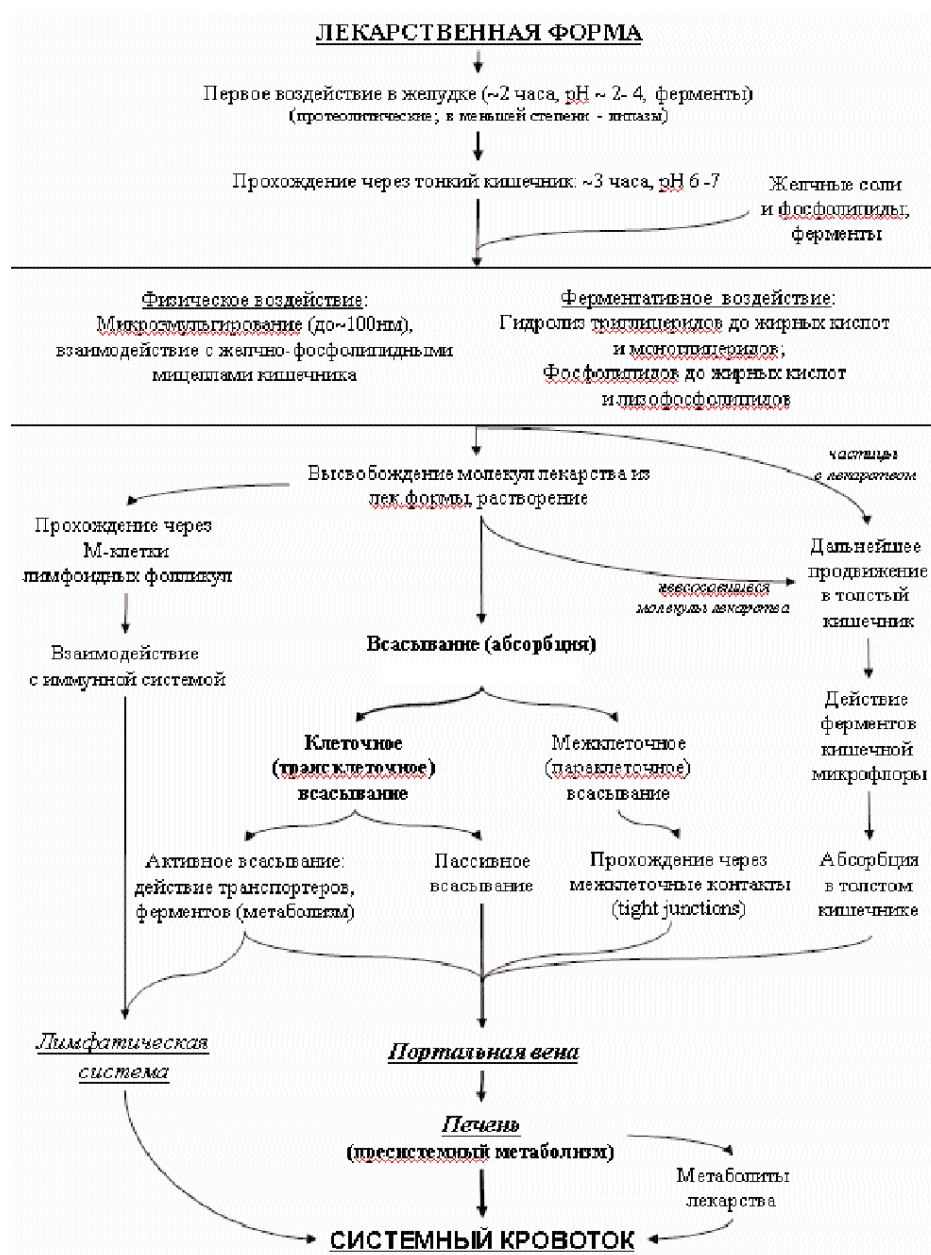


Рисунок 1.

Схема процессирования перорально введённой лекарственной формы в желудочно-кишечном тракте.

Поступившее лекарство (или лекарственная форма) подвергается сначала воздействию среды желудка – с pH в среднем 2-4, в сочетании с действием ферментов, в основном протеолитических. Некоторые лекарственные препараты создаются специально для всасывания именно в желудке. Это, как правило, лекарства, рассчитанные на локальное действие – например, мизопростол (защитный препарат против развития язвы желудка при введении нестероидных противовоспалительных препаратов) или лекарства против *Helicobacter* [5]. Для кислото-лабильных лекарств (пенициллин, ампициллин) пролонгирование пребывания в желудке сопряжено с более высокой деградацией, снижающей степень биодоступности. Наоборот, для относительно нерастворимых лекарств (гризеофулвин, фенитоин) повышение времени пребывания в желудке способствует растворению (выходу молекул действующей субстанции из лекарственной формы), тем самым улучшая последующую абсорбцию. Более длительное пребывание в желудке оказывается выгодным и для лекарственных препаратов, всасывание которых в кишечнике контролируется молекулами-транспортерами: замедленный выход таких лекарств в кишечник может создавать условия для насыщения системы транспортеров, способствуя повышению абсорбции. Для лекарств с хорошей растворимостью и в водной, и в липидной фазах (например, ацетоминофен, фадразол) длительность пребывания в желудке не оказывает влияния на абсорбцию.

Как правило, частицы лекарства, как и пищи, измельчаясь в желудке (до 1-2 мм), поступают в тонкий кишечник, где и идет, особенно в верхней его трети, основной процесс всасывания большинства препаратов. Этому способствует чрезвычайно развитая площадь поверхности – система ворсинок, а также клеточных микроворсинок на апикальной (внутрикишечной) стороне кишечных клеток (энтероцитов). По мере продвижения в тонком кишечнике (в течение 2-3 часов) лекарство подвергается действию панкреатических, в том числе липолитических, ферментов, при pH 6-7, а также желчных кислот, оказывающих микроэмульгирующее действие. При этом могут высвобождаться молекулы лекарства, растворяясь в кишечной среде и всасываясь в стенку кишечника: в основном через энтероциты [1], и, в гораздо меньшей степени, через плотные контакты между ними [6] или клетки лимфоидной ткани [7].

Всасываясь в энтероцит, молекула лекарства может двигаться как путем пассивной диффузии, так и подвергаться действию ряда специфических белковых транспортеров и ферментов [8-11]. После возможных метаболических превращений в клетке оставшаяся часть лекарства выходит из неё на базолатеральную (наружную) сторону, с последующим поступлением в системную циркуляцию – или через портальную вену и печень, или, в значительно меньшей степени, непосредственно, через лимфатическую систему [12]. В целом биодоступность (Б) лекарства складывается из трёх факторов:

$$Б (\%) = Б_a \cdot Б_z \cdot Б_{п},$$

где $Б_a$ – абсорбируемая часть активного лекарства, $Б_z$ – часть лекарства, не подвергшаяся метаболизму в ЖКТ, в основном в энтероцитах, и $Б_{п}$ – часть лекарства, не подвергшаяся т.н. пресистемному метаболизму (“метаболизму первого прохождения”, *first-pass*) в печени. Основным фактором для биодоступности считают в первую очередь $Б_a$, т.е. степень абсорбции лекарства в ЖКТ. Она определяется двумя основными параметрами – растворимостью лекарства и его проницаемостью для областей ЖКТ, где происходит абсорбция.

Оставшееся количество лекарства (как не растворившееся, так и растворившееся, но не абсорбированное) продвигается далее в толстый кишечник. Это могут быть некоторые плохо всасываемые лекарства или специально создаваемые устойчивые лекарственные формы. В процессах высвобождения из лекарственной формы или при химической трансформации лекарства в области толстого кишечника могут участвовать ферменты кишечной микрофлоры [13].

БИОДОСТУПНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Интерес к толстому кишечнику как месту абсорбции возник в последние годы – в связи с развитием новых систем доставки лекарств. Изготавливаются специальные системы “медленного высвобождения” - благодаря созданию устойчивых капсул [14], или системы, содержащие не само лекарство, а его метаболический предшественник (т.н. “про-лекарство”), трансформирующееся в активную форму по достижении толстого кишечника. Примером этого служит сульфазалазин, подвергающийся в кишечнике специфическому бактериально-ферментативному азо-восстановлению до 5-аминосалициловой кислоты – средства лечения ревматоидного артрита. Этот же принцип был использован при создании ряда других подобных лекарств (бензалазин, олзалазин), а впоследствии - “покрывающих” азо-содержащих акриловых полимеров для доставки белковых препаратов. Такие процессы особенно важны для лекарств, оказывающих локальный терапевтический эффект [13].

В отношении же поступления орально вводимого лекарства в системную циркуляцию первое место занимают процессы всасывания через стенку тонкого кишечника, различные способы которых, упомянутые выше, проиллюстрированы на рисунке 2.

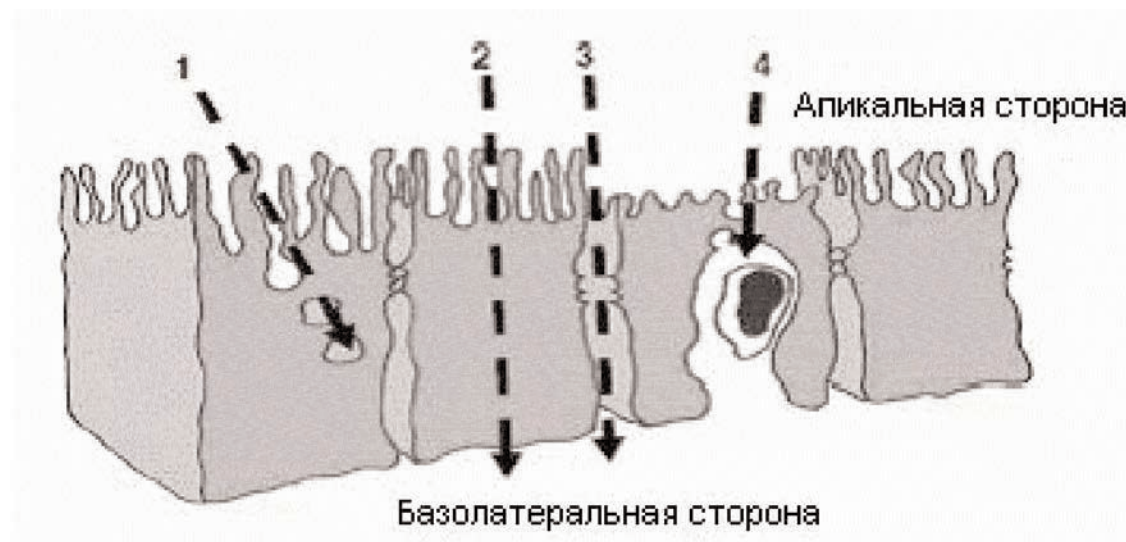


Рисунок 2.

Возможные пути всасывания лекарства через стенку кишечника (адаптировано из [7])

- 1 - активный транспорт через энтероцит; 2 - пассивная диффузия через энтероцит;
- 3 - межклеточный транспорт; 4 - проникновение через М-клетки.

2. ПРОЦЕССЫ В ТОНКОМ КИШЕЧНИКЕ, ОБУСЛАВЛИВАЮЩИЕ БИОДОСТУПНОСТЬ ЛЕКАРСТВА.

2.1. Судьба лекарства или лекарственной формы в просвете кишечника.

Абсорбция лекарства в кишечнике представляет собой сложную цепь событий, в которую вовлечены многочисленные мембранные и цитозольные транспортные белки и ферменты абсорбционных клеток. Интенсивность и способ абсорбции определяется как свойствами лекарства (или его формы), так и внутренними факторами – состоянием ЖКТ, физиологическим статусом организма, а также внешними факторами: влиянием пищи или одновременного приёма других лекарств. Следует отметить, что механизмы абсорбции лекарств

в ЖКТ охарактеризованы недостаточно. Делались попытки создания математических моделей оценки абсорбции, с учетом скорости выхода лекарства из желудка (GE, *gastric emptying*), радиуса просвета кишечника, времени пребывания в нём лекарства, диффузионных характеристик лекарства, его растворимости [15].

На всасывание лекарства и его продвижение в стенке кишечника влияет и вязкость слизистой оболочки, которая обеспечивается белками, секретируемыми клетками кишечных ворсинок. Добавление в лекарственную композицию веществ, способных лизировать слой слизистой (например, ацетилцистеина), повышает доступ лекарства к кишечным клеткам, увеличивая всасывание и биодоступность лекарства [16]. На концах ворсинок тонкого кишечника в слизистой присутствуют транспортные белки FAT/CD36, участвующие в абсорбции энтероцитами длинноцепочечных жирных кислот и, возможно, ряда липофильных лекарств [17].

Отмечается также и тормозящее влияние тонкого водного слоя, выстилающего поверхность слизистой - т.н. "неперемешивающегося водного слоя". Он практически не участвует в пульсирующих волновых сокращениях, периодически происходящих в отделах ЖКТ и способствующих смешиванию и перевариванию его содержимого. Этот слой легко преодолеваем гидрофильными лекарствами, однако для высоко гидрофобных веществ он может стать серьезным барьером [18]. Предполагают, что гидрофобные вещества подвергаются в нем мицеллярной солюбилизации за счёт желчных кислот [19].

Основным фактором, определяющим судьбу лекарств в тонком кишечнике, является физико-химическое и ферментативное воздействие его среды. Наряду с резким возрастанием pH (до 6–7, что часто используют при создании лекарственных форм с pH-зависимыми капсулами), здесь вступают в действие два новых фактора (схема, рис. 1):

1) соли желчных кислот, поступающие из желчного пузыря в составе мицелл с фосфолипидами желчи. Взаимодействуя с лекарственной формой, мицеллы способствуют ее дальнейшему измельчению, ~ до 100 нм; в случае экзогенных фосфолипидных мицелл происходит обмен и взаимодействие их фосфолипидов с эндогенными мицеллами;

2) широкий спектр ферментов из поджелудочной железы, включающих, в частности, липазы и фосфолипазы, гидролизующие липидные компоненты (пищи или лекарственной формы) в верхней части тонкого кишечника. Действию липаз способствует и присутствие в мицеллах солей желчных кислот – за счёт их эмульгирующего влияния, а также способности агрегировать с липазами. При этом триглицериды гидролизуются панкреатической липазой (и ко-липазой) до 2-моноглицеридов, а фосфатидилхолин (ФХ) (как введенный перорально, так и эндогенный) подвергается действию фосфолипазы A_2 с образованием лизо-ФХ и свободной жирной кислоты. Этот фермент, имеющий ряд изоформ, выделен и хорошо охарактеризован; показано, что он требует присутствия желчных солей, ионов Ca^{2+} и имеет оптимум pH 8 [20]. Часть лизо-ФХ далее входит в энтероцит (где может затем подвергаться реацилированию) или гидролизоваться дальше до глицеро-3-фосфорилхолина, транспортирующегося через воротную вену в печень. В слизистой кишечника возможна также ассоциация двух молекул лизо-ФХ с образованием ФХ и глицеро-3-фосфорилхолина [21]. Следует подчеркнуть, что все продукты липолиза - жирные кислоты, моноглицериды и лизофосфолипиды – обладают выраженными поверхностно-активными свойствами, способствуя образованию высоко дисперсной солюбилизующей среды для липофильных лекарств. Суммарное действие ферментов, солей желчных кислот и образующихся детергентных продуктов приводит к образованию смешанных мицелл, компоненты которых могут по мере дальнейшего продвижения в кишечнике, всасываться в кишечную стенку.

В целом, солюбилизация лекарства в ЖКТ представляет собой сочетанное влияние растворимости самого лекарства и свойств кишечной жидкости, с её эндогенными солюбилизующими компонентами. Дальнейшая судьба

лекарства и способ его абсорбции в кишечную стенку зависят в основном от его физико-химических свойств.

2.2. Абсорбция лекарства через энтероциты.

2.2.1. Влияние свойств лекарства.

Существенную роль в прохождении лекарства через энтероцит играет скорость выхода его молекул в кишечную среду (диссолюция), зависящая как от растворимости лекарства, так и от свойств лекарственной формы. Из свойств самого лекарства наиболее существенной для абсорбции является липофильность [22-24], способствующая преодолению гидрофобного барьера клеточной мембраны. Важны также размер молекулы, поверхностные Ван-дер-Ваальсовские взаимодействия и способность к образованию внутримолекулярных водородных связей, отрицательно коррелирующие со степенью абсорбции. Считается, что клеточная абсорбция молекулы лекарства слаба, если в нём больше 5 водородных связей, 10 акцепторов водородных связей, молекулярная масса превышает 500 Да и величина logP (критерий оценки липофильности по соотношению растворимости в воде и в изооктане) больше 5 (т.н. “правило пяти”). Повышают абсорбцию присутствие остатков азидов, аминов, салициловой кислоты [22, 26].

Создана “Биофармацевтическая классификационная система” (BCS) - важный инструмент для предсказания кишечной абсорбции лекарства [1, 3]. В основе её - система классификации лекарств по растворимости и проницаемости, согласно которой выделяют 4 класса веществ, в зависимости от их комбинаций. Для лекарств с высокой проницаемостью существенную роль играют скорость и степень диссолюции, зависящей от растворимости и/или от размера частиц лекарственной формы. При низкой растворимости её можно повышать, например, путем введения в лекарственную форму поверхностно-активных веществ. При хорошей растворимости наибольший эффект имеет снижение размера частиц, улучшающее абсорбцию за счёт увеличения площади поверхности и возможности выхода лекарства [1].

2.2.2. Влияние клеточных процессов в энтероците.

2.2.2.1. Роль белков-транспортёров.

В зависимости от природы транспортируемого вещества механизмы абсорбции в клетку могут включать транспорт, контролируемый специфическими переносчиками. Выявлено участие в абсорбции лекарств ряда белков-транспортёров, некоторые из которых способствуют входу молекул в клетку, другие же, наоборот – выполняют “охранные” функции, не допуская в клетку инородные молекулы и осуществляя их выход через мембрану в просвет кишечника [2, 26, 28]. Это семейство транспортёров множественной лекарственной устойчивости (MDR, *multidrug resistance*), относящихся к классу Р-гликопротеинов (Р-gr) и ABC-белков (*ATP binding cassette proteins*) - MDR1 или MRP2 с массой 170 кДа. Они локализованы в плазматических мембранах многих клеток и присутствуют в основном на апикальной мембране энтероцитов, на верхушках ворсинок (рис. 3) [26]. Охарактеризован и ряд других белков-транспортёров (MRP3, PепT1, SGLT-1, NT2, GLUT1, GLUT3, GLUT5) [27]. Все они специфичны к широким группам лекарственных веществ, в основном в зависимости от степени гидрофобности/гидрофильности последних. Большинство этих белков осуществляют транспорт гидрофильных веществ, в первую очередь – пептидов. Преимущественное выведение липидных молекул (липофильных катионов) показано лишь для Р-gr MDR1. Помимо снижения абсорбции лекарств путём их выведения, Р-gr могут также повышать их лимфатический транспорт, влияя на образование и секрецию кишечными клетками липопротеинов, могущих, как полагают, включать в себя некоторые гидрофобные лекарства [28].

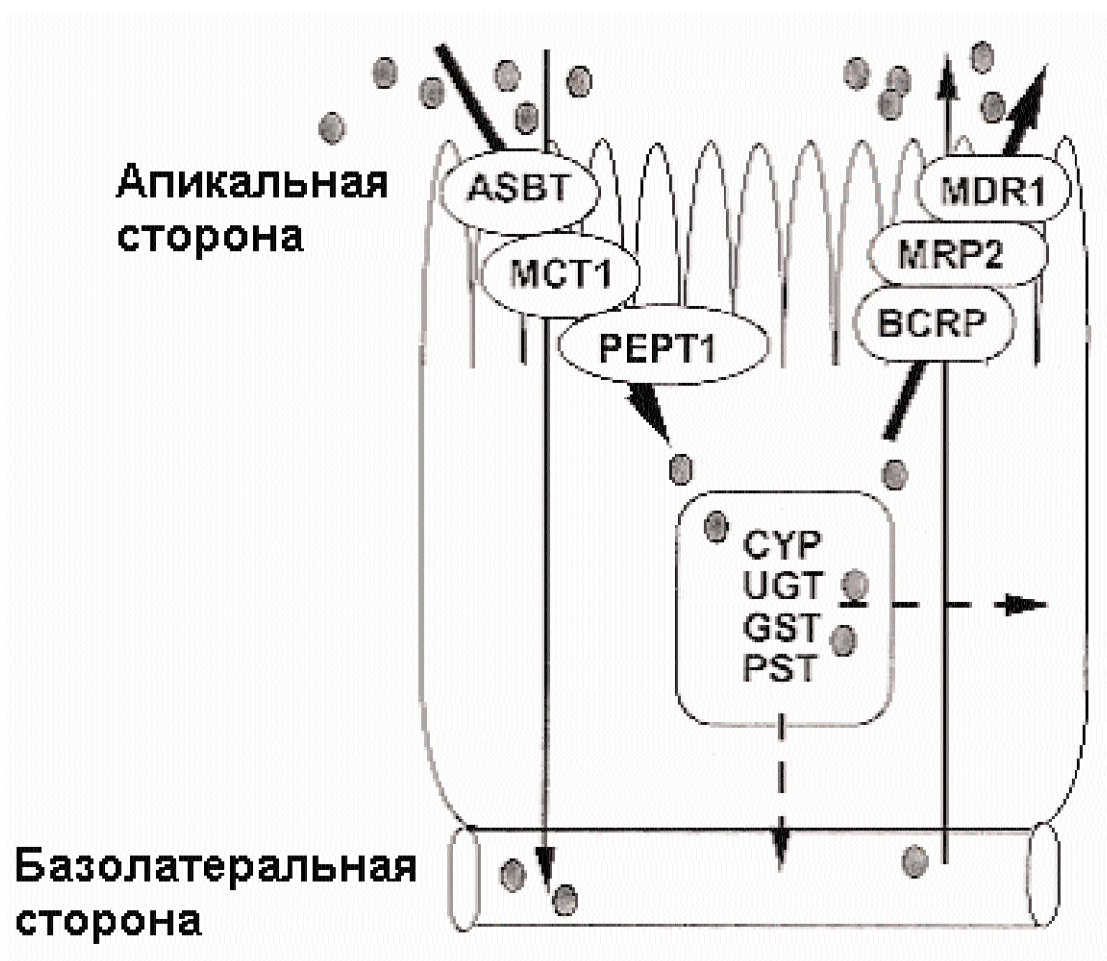


Рисунок 3.

Белки, воздействующие на лекарство при его прохождении через энтероцит: абсорбционные и выводящие ("эффлаксные") транспортеры на апикальной мембране и ферменты внутриклеточного метаболизма (адаптировано из [26]).

Более изученными в плане влияния на абсорбцию липидов являются цитозольные липид-связывающие белки, осуществляющие транспорт образующихся продуктов гидролиза липидов - в основном, жирных кислот. Это локализованные как в тонком, так и в толстом кишечнике белки, связывающие жирные кислоты (I-FABP, L-FABP) и жёлчные кислоты (I-BABP) (от английского *fatty acids*- и *bile acids binding proteins*, соответственно), а также белки, переносящие стеринны (SCP, *sterol carrier proteins*) и ретинол. Показано, что FABP вовлечены в транспорт жирных кислот через плазматическую мембрану энтероцита. Последующая диффузия жирных кислот через цитоплазму идет пассивно, однако ряд авторов предполагает участие цитозольного FABP и на этом этапе [29, 30]. Белки I-FABP и L-FABP (последний впервые идентифицирован в печени) максимально экспрессируются в клетках верхней половины тонкого кишечника - где и происходит наибольшая абсорбция липидов.

На культуре клеток кишечной карциномы Caco-2 отмечено повышение уровня FABP при инкубации с масляной или олеиновой кислотами или с фосфатидилхолином [31], что указывает на возможность повышения экспрессии

FABP *in vivo* в условиях поступления и переваривания липидов. Действительно, при введении олеиновой кислоты крысам в течение 5 часов в энтероцитах наблюдали с помощью ПЦР повышение экспрессии м-РНК FABP и его содержания, особенно в нижнем отделе тонкого кишечника, с исходно минимальной экспрессией FABP [32]. Эффект жирных кислот на стимуляцию экспрессии FABP реализуется, по-видимому, на транскрипционном уровне, через связывание с ядерными рецепторами гормонов. При этом осуществляется регуляция транскрипции белков, включенных в транспорт и метаболизм липидов. Возможна экспрессия L-FABP в тонком кишечнике через активацию PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*) [33], что в целом влияет на абсорбцию липидов и липофильных лекарств. Выраженные изменения экспрессии FABP, как и P-gr [29], происходят одновременно с повышением лимфатического кишечного транспорта липидов и липофильных лекарств. Считают, что в энтероците кишечный FABP (I-FABP) участвует в ресинтезе триглицеридов и образовании липопротеинов, а L-FABP связан с ресинтезом фосфолипидов [34].

Роль эндогенных липидных транспортеров в прохождении липофильных лекарств через апикальную мембрану почти не исследовалась, и обсуждается она в основном гипотетически – на основании данных работ по транспортерам для других, гидрофильных, классов веществ. Показано, что эти транспортеры могут проявлять активность по отношению к широкому кругу родственных химически соединений, напоминая их эндогенные лиганды. На основании этого предполагают, что и липидные транспортеры тоже могут проявлять активность по отношению к ряду липофильных лекарственных, соединений [35]. Действительно, недавно была показана *in vitro* способность некоторых лекарств, особенно сходных с жирными кислотами, связываться с FABP [36]. Предполагают, что FABP могут ускорять диффузию липидов через энтероциты или действовать как временное цитозольное депо для избыточного количества свободных жирных кислот и экзогенных субстратов. Тем самым они, наряду со стимуляцией абсорбции липидов, косвенно влияют на внутриклеточную диспозицию липофильных лекарств.

Уровень экспрессии липидных транспортеров апикальной мембраны, цитозольных липид-связывающих белков и ABC-транспортеров динамически регулируется эндогенными и экзогенными лигандами, включающими лекарства или липиды из лекарственной формы или пищи. При высокой же концентрации липидов – очевидно, из-за насыщения FABP – большинство жирных кислот абсорбируется пассивно [26].

2.2.2.2. Роль внутриклеточных ферментов.

Судьбу молекул лекарства, проходящих через энтероцит, во многом определяет и возможность их внутриклеточной трансформации под действием кишечных ферментов, хотя менее активных, чем в печени [10, 11, 37, 38]. Основная реакция – это окисление цитохромом P450 3A. Количество цитохрома P450 в кишечнике намного меньше, чем в печени (20 пмоль/мг микросомального белка по сравнению с 300 пмоль/мг в печени). Его активность невелика в двенадцатиперстной кишке, затем возрастает в тонком кишечнике, и окончательно падает – в толстом. Максимальна его концентрация на концах ворсинок в верхней и средней третях кишечника. Субстратами цитохрома P450 3A в энтероцитах оказываются многие лекарственные препараты, например, верапамил, дигоксин, циклоспорин, винкристин, даунорубин, паклитаксель и др.

Несмотря на независимое генетическое регулирование, цитохром P450 3A и P-gr локализованы на апикальной поверхности ворсинок тонкого кишечника, что сильно повышает барьерную функцию энтероцитов, снижая количество молекул лекарства, проходящих через эти клетки в системную циркуляцию (Бэ) [15].

2.3. Выход молекул лекарства из энтероцитов в системную циркуляцию.

2.3.1. Поступление лекарства в портальную вену.

Преодолевшие клеточный барьер молекулы лекарства выходят из энтероцита с его базолатеральной стороны и попадают через капилляры и воротную

(портальную) вену в печень, где подвергаются пресистемному метаболизму, существенно снижающему биодоступность. Примером важности пресистемного метаболизма могут служить данные по различию между видами в ответе на противовирусный препарат, предлагаемый для использования при лечении ВИЧ, индинавир. У собак, крыс и обезьян его биодоступность (72, 24 и 19% соответственно) оказалась обратно связанной с процентом лекарства, подвергшегося метаболизму в печени - соответственно 17, 68 и 65% [39].

2.3.2. Поступление липофильных лекарств через лимфатический транспорт.

Продукты переваривания липидов (жирные кислоты и моноглицериды) могут также перемещаться внутри энтероцита к эндоплазматическому ретикулуму, где из них ресинтезируются триглицериды. Последние, с участием небольшого количества апопротеинов и фосфолипидов, ассоциируются в хиломикроны, секретируемые через лимфатические сосуды в системную циркуляцию, минуя печень. Кишечная лимфатическая система - уникальный высокоскоростной путь транспорта для некоторых липофильных лекарств через клетку, особенно при одновременном введении с липидами [22]. Транспорт в лимфу показан для многих высоко липофильных лекарств и ксенобиотиков: производных тестостерона, пробукола, циклоспорина, ретиноидов, ликопина и др [22, 40]. Скорость такого транспорта невелика, так как скорость движения лимфы ~ в 500 раз ниже скорости кровотока в воротной вене. Однако преимущество лимфатического транспорта состоит в том, что лимфатические липопротеины поступают непосредственно в системную циркуляцию, не подвергаясь первичному печеночному метаболизму, а значит, и связанным с ним потерям [22].

Тем не менее, лишь для немногих одобренных лекарственных форм показан транспорт лекарства через лимфатическую систему. Точный механизм такого транспорта не ясен. Полагают, что липофильное лекарство при прохождении через энтероцит солюбилизируется с лимфатическими липопротеинами, ассоциируясь с их неполярным ядром. Это было показано для галофантрина, алкильных углеводов, DDT (дихлордифенилтрихлорметана) [22, 41].

2.4. Абсорбция через М-клетки лимфоидных фолликул.

В последние годы появляются данные об ещё одном пути проникновения из просвета кишечника в лимфу с возможным дальнейшим выходом в кровоток (рис. 2). Это микроскладчатые М-клетки, входящие в состав лимфоидных фолликул кишечного эпителия, т.н. Пейеровых бляшек. Последние представляют собой овальные узелковые скопления лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*), которые располагаются в ней по ходу тонкого кишечника. Функционирование М-клеток, как полагают, необходимо для обработки антигенов, которые поступают из просвета кишечника через множество складок и пор в плазмолемме. Показано, что, в отличие от энтероцитов, М-клетки могут поглощать не только растворенные вещества, но и более крупные, в частности, белковые молекулы. М-клетки доставляют захваченный материал из просвета кишечника в лимфоидную ткань с последующей инициацией иммунного ответа. [7, 42]. Обнаружение способности М-клеток доставлять орально введенные пептиды и белки стимулировало интерес к этим клеткам как к возможному пути доставки орально вводимых веществ и структур, включая вакцины и даже наночастицы [7, 43]. Доля поверхности кишечного эпителия, занимаемая М-клетками, очень мала: в кишечнике человека Пейеровы бляшки занимают около ~ 1%, и лишь часть их поверхности приходится на М-клетки, в зависимости от вида: на их долю приходится от 5% у человека до 10-50% у крыс [7]. Тем не менее, это единственный путь проникновения частиц относительно крупного размера, что было показано при введении крысам частиц полистирена с диаметром от 50 до 3000 нм: для частиц до 300 нм в крови обнаруживалось 1-1,5% от введенных частиц, и 2-4% в органах. А частицы с размером 50 нм обнаруживались в крови и органах в количестве 7% от введенной дозы [44].

2.5. Межклеточное всасывание лекарства

Помимо клеточного проникновения участки плотных контактов (“tight junctions”, или “щелевые контакты”) между энтероцитами также не являются полностью непроницаемыми. Вклад такого пути в кишечную абсорбцию считают очень низким из-за их малой суммарной площади (около 0,1% от кишечной поверхности). Области контактов между энтероцитами “прошиты” двумя трансмембранным белками (окклюдин и клаудин), карбоксильные концы которых связаны с примембранными белками в цитоплазме соседних клеток, ZO-1, ZO-2, ZO-3 и 7Н6 [6, 45] (рис. 4)

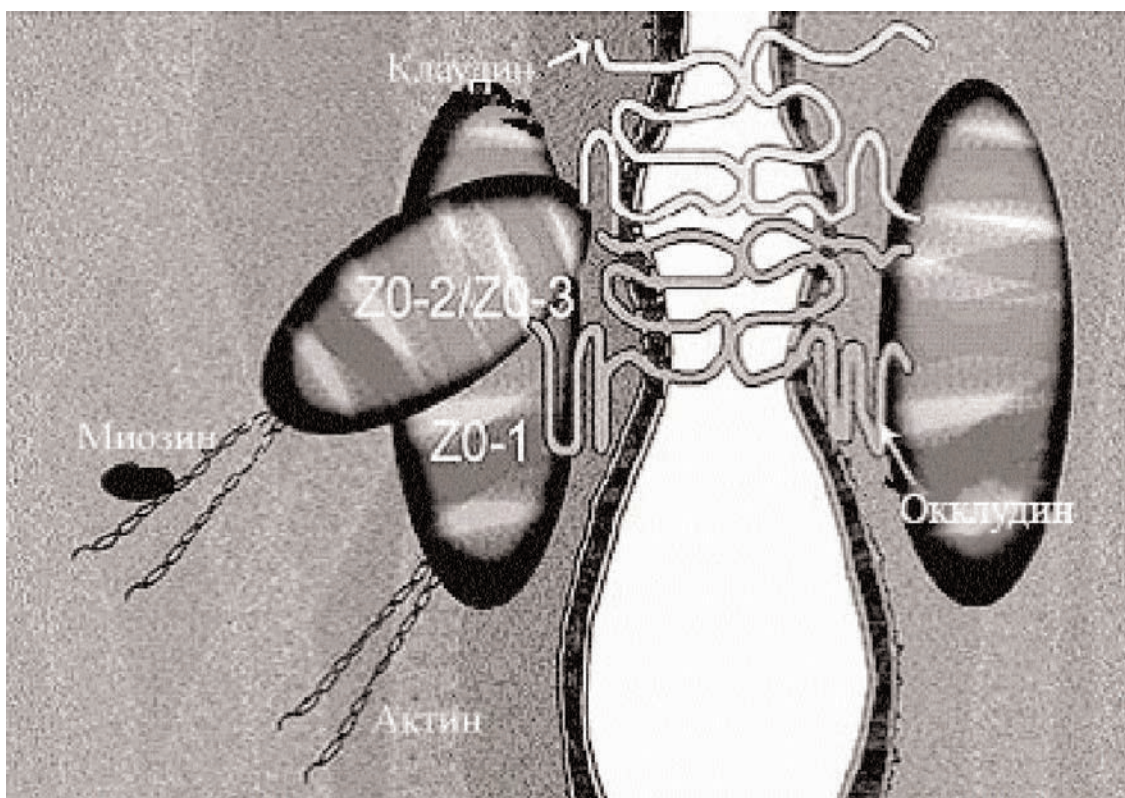


Рисунок 4.

Регуляция ширины межклеточных щелевых контактов в стенке кишечника с участием специфических белков (адаптировано из [6]).

Карбоксильные концы окклюдина и клаудина связаны с ZO-семейством цитоплазматических белков (ZO-1, ZO-2, ZO-3)

Заслуживает упоминания оригинальная модель щелевых контактов, основанная на липид-белковых взаимодействиях и включающая участие мембранных липидов. Согласно этой модели щелевые межклеточные контакты – это ассамблея липидных рафтов (плотных участков плазматических мембран), и морфологию и физиологию контактных областей определяют ещё неизученные взаимодействия белков с рафтами мембран контактирующих клеток [46]. Выявлен ряд веществ, воздействующих на генном уровне на эти белки и способствующих некоторому раскрытию щелевых контактов. Ряд из них используются в системах доставки лекарств в качестве “усиливающих агентов” (*enhancers*) [6, 47, 48]. Длительный (и по временной, и по пространственной протяженности) путь лекарства вдоль тонкого кишечника, в сочетании с использованием таких веществ, может, несмотря на низкую общую площадь проникновения, привести к постепенному накоплению лекарства (см. ниже, раздел 4.2).

Таким образом, известны три пути всасывания молекул лекарственных веществ в тонком кишечнике - в первую очередь, через энтероциты, но иногда, в зависимости от вида лекарства или лекарственной формы, возможны и другие два пути: или межклеточный, или абсорбция через лимфоидную ткань, с участием М-клеток Пейеровых бляшек слизистой оболочки.

Что касается формы, в виде которой может всасываться лекарственное вещество, то отношение к этому вопросу в течение ряда лет существенно менялось, и, по мнению ряда авторов, он еще далёк от окончательного разрешения. Так, долгое время считалось, что “за небольшими исключениями, молекулярное диспергирование лекарства является обязательным предшествующим условием его абсорбции через биологические мембраны энтероцита” [22]. В то же время имеются сообщения и о захвате и проникновении через слизистую оболочку кишечника не только диспергированных молекул, но и наноразмерных частиц токсинов, прионовых белков, бактериальных и вирусных частиц. Это стимулировало поиск возможности использования наночастиц для пероральной доставки препаратов вакцин, а также других лекарств [49, 50]. Было показано, что в кишечнике может быть абсорбировано 2-3% от перорально введенной дозы наночастиц. По мнению Florence [43, 50], “оральная абсорбция микро- и наночастиц не является ни исключением, ни необычным явлением”. При объяснении механизма такого всасывания существенную роль отводят не только М-клеткам, но допускают также всасывание, путём неизвестного пока механизма, также и через энтероцит. Подтверждением этого считают данные по сходному захвату полимерных наночастиц из поли-dl-лактида лимфоидными и нелимфоидными участками кишечника крысы [51]. Показана роль размера и заряда наночастиц в их взаимодействии со слизистой оболочкой кишечника [44, 50], хотя механизмы этих взаимодействий также еще не выяснены полностью [50], как и “постабсорбционная” судьба этих частиц [52]. Несмотря на низкий процент абсорбции перорально вводимых наночастиц [50], этот путь всё же рассматривается в качестве альтернативного способа введения лекарственных препаратов, и проводятся разработки различного вида наночастиц как формы перорального введения лекарств [53].

3. МОДЕЛИ И МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ ТРАНСПОРТА ЛЕКАРСТВ В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ.

Для изучения транспорта и метаболизма лекарств в ЖКТ, с целью разработки путей повышения их биодоступности, используют различные модели и методы.

Системы *in vitro* включают:

- изучение генной экспрессии транспортеров или ферментов [26, 28, 32];
- использование культуры клеток, в основном кишечной карциномы Сасо-2 [24];
- перфузионные и инкубационные системы препаратов тканей (желудка или кишечника крысы), или мембран энтероцитов [26]. В таких системах изучают степень абсорбции лекарства (по его исчезновению из среды), выход его в базолатеральную область, подверженность цитохрому Р450 или тем или иным транспортерам.

Эти модели дают возможность исследовать изменения уровня лекарства в кишечнике и в среде, оценить его транспорт и метаболизм, его абсорбцию и выведение из клеток. Однако они не проявляют изменений свойств лекарств по ходу прохождения ЖКТ и не всегда отражают ситуацию *in vivo*. Основным минус этих моделей в том, что они не воспроизводят естественную кишечную среду и потому не могут дать информации о растворимости лекарства в кишечнике, а значит, и процессе абсорбции лекарства, обуславливающей его биодоступность.

В ряде работ исследовали биодоступность лекарства *in vivo*, в первую очередь, у крыс. На основе структурного подобия мембран клеток кишечника человека и крысы было предположено, что характер кишечной абсорбции лекарства у крысы может предсказать таковую у человека. Сао с соавт. [27]

сравнили параметры, влияющие на биодоступность, для 48 лекарственных препаратов (включая верапамил, валацикловир, аминокислоты, пропранолол, фуросемид и др.), часть из которых абсорбируется путём пассивного транспорта, часть - через транспортеры, часть – и тем и другим способом. Лекарства вводили в перфузионном буфере в тонкий кишечник крысам, а также 8 здоровым добровольцам. Определяли уровни лекарства в перфузатах, а также экспрессию транспортеров и метаболизирующих ферментов в верхней части тонкого кишечника (дуоденуме) и в толстом кишечнике. Результаты выявили параллелизм проницаемости для лекарств у крыс и у человека (коэффициент корреляции 0,8), хотя у крыс она была в 5-10 раз ниже. Уровни экспрессии транспортеров в дуоденуме показали среднюю корреляцию (0,6): ряд транспортеров (PepT1, SGLT-1, GLUT5, MRP2, NT2) имели сходную экспрессию - высокую в тонком кишечнике и низкую – в толстом, а для других (MDR1, MRP3, GLUT1 и GLUT3) наблюдались различия. Однако экспрессия метаболизирующих ферментов (CYP3A4/CYP3A9 и UDPG) в разных отделах кишечника очень сильно различалась (в 12-190 раз), и поэтому в общей биодоступности корреляции не наблюдалось (0,29). Таким образом был показан сходный профиль абсорбции в тонком кишечнике и в экспрессии транспортеров, но резкие различия в уровне и распределении метаболизирующих ферментов. Следовательно, “крысиная” модель может быть использована только для предсказания оральной абсорбции лекарств в тонком кишечнике (B_a), но не для предсказания метаболизма лекарства (B_y) и его оральной биодоступности (B) у человека (см. выше, раздел 1).

По мнению Pang [26], моделирование метаболизма и транспорта лекарства в кишечнике находится сейчас на ранних стадиях развития, и современные исследования по оптимизации лекарственных форм требуют развития комплексных информативных моделей.

4. СПОСОБЫ ПОВЫШЕНИЯ БИОДОСТУПНОСТИ.

4.1. Флотирующие системы.

Для некоторых лекарств биодоступность можно существенно повысить путем пролонгирования времени его пребывания в желудке. Это достигается с помощью специальных флотирующих систем доставки (FDDS, *floating drug delivery systems*) [4]. В лекарственную форму вводят компоненты, задерживающие лекарство в “плавучем состоянии” на поверхности жидкости в верхнем отделе желудка, где оно не подвергается действию перистальтических волн, проталкивающих содержимое в тонкий кишечник. В качестве носителей лекарств использовали попкорн, полистирол, гидродинамические балансные системы (HBS) - капсулы с воздухом, набухающие гели, системы, образующие в среде желудка пузырьки, выносящие лекарство на поверхность. Такие системы хороши для лекарств:

- с лучшей растворимостью в кислой среде, чем в нейтральной;
- с плохой биодоступностью;
- со специфическими местами абсорбции в желудке или в верхней части тонкого кишечника – например, рибофлавин, фуросемид. Для них применение FDDS снижает потерю лекарства.

Примером FDDS могут служить флотирующие гранулы индометацина с хитозаном - они дают более длительное время удерживания в плазме, хотя и с меньшим пиком концентрации [54].

Показана выгода FDDS для многих лекарств. Например, соли железа, или лекарства против *Helicobacter*, когда нужно поддерживать высокую концентрацию в месте инфекции, т.е. слизистой желудка, что показано для тетрациклина, метронидазола, кларитромицина. Для рибофлавина выгода достигается за счет замедленного проникновения в тонкий кишечник и обусловленной этим возможности более длительного контакта с его стенкой в проксимальном отделе; показана сниженная экскреция с мочой рибофлавина в FDDS по сравнению со свободным лекарством.

Среди наиболее известных лекарственных препаратов с FDDS – такие, как диклофенак, индометацин, преднизолон в гранулах и в таблетках, верапамил, рибофлавин, фуросемид и др. [55, 56]. Такая техника привлекает внимание многих фармацевтических компаний [4].

4.2. Повышение межклеточной проницаемости путём воздействия на щелевые контакты между энтероцитами.

Кишечную проницаемость для лекарства можно повысить также путём одновременного введения веществ (*enhancers*), повышающих межклеточный путь абсорбции путем расширения щелевых контактов (см. раздел 2.4). Механизм действия энхансеров – повышение внутриклеточного Ca^{2+} через активацию фосфолипазы С в плазматической мембране. Образующийся инозитолтрифосфат через цепь киназ действует на одну из цепей миозина, меняя его взаимодействие с актином, что вызывает раскрытие каналов [6, 45, 47] (рис. 4). В качестве энхансеров использовались Ca^{2+} -хелаторы, жирные кислоты, глицериды средней длины цепи, стероидные детергенты, ацил-карнитины, хитозаны и другие муко-адгезивные полимеры. Наиболее распространенным из этой группы веществ является каприлат натрия (C_{10}), включенный в ряд рыночных лекарственных продуктов. Показано, что он значительно повышает абсорбцию маркерных соединений с мол. массой 180-380 Да (маннитол, флуоресцеин). Для гидрофобных молекул (типа родамина) каприлат натрия повышал и межклеточный, и трансклеточный пути абсорбции [6]. Повышение межклеточного транспорта при действии энхансеров показано на монослоях клеток Caco-2, на экспериментальных животных и у человека для многих лекарств (норфлоксацин, ампициллин и др.). При пероральном введении крысам глицирризина (30 мг/кг) одновременное добавление 1% натриевых солей жирных кислот повышало абсорбцию в последовательности: каприлат > лаурат > каприлат > олеат [57].

Показана способность каприлата стимулировать транспорт высокомолекулярных веществ - FITZ-декстрана (мол. масса 4000 Да), полисахарозы (15000 Да), инсулина в толстом кишечнике [47]. Другие авторы наблюдали повышение только для веществ с мол. массой до 1200 Да [6, 58]. Несмотря на некоторые противоречия, все работы свидетельствуют о том, что межклеточным путем через кишечную стенку могут проникать более крупные молекулы, чем сквозь мембрану энтероцита (для которой пределом, как отмечалось выше, считается, согласно “правилу пяти”, мол. масса ~500 Да [23]).

На культуре клеток и в модели “вывернутого мешка” кишечника крыс показано, что каприлат и дезоксихолат натрия могут служить также и модуляторами Р-гликопротеиновых транспортеров, MDR. За счет этого они повышают не только межклеточную, но и трансклеточную абсорбцию эпирубина, снижая его секрецию от базолатеральной к апикальной части кишечной стенки. Наблюдали снижение выведения эпирубина через монослой клеток Caco-2, причем эффект увеличивался в присутствии верапамила – субстрата Р-gp [59]. Используют также различные формы хитозанов, тиолированные полимеры, цистеин- и карбоксиметил-целлюлозу, доноры NO (нитропруссид Na, или S-нитрозо-N-ацетил-пеницилламин, SNAP).

Использование энхансеров считают перспективным, в первую очередь, для пероральной доставки гидрофильных лекарств, так как у них обычно низкая биодоступность из-за со слабого сродства к гидрофобной мембране энтероцитов. Это в основном соединения среднего или высокого мол. веса, иногда с высоко заряженными функциональными группами. Такие свойства лекарственного вещества указывают на то, что его транспорт через кишечный барьер должен идти через параклеточный путь. Некоторые из таких лекарств, с высокой эффективностью, не могут быть применены орально из-за нулевой биодоступности, и использование энхансеров, несмотря на низкую суммарную площадь щелевых контактов в кишечнике, считают единственным возможным способом перорального введения [6].

4.3. Пути повышения клеточной абсорбции лекарства.

В настоящее время, благодаря развитию нанотехнологий и высокому практическому спросу, проблемы повышения кишечной абсорбции лекарств привлекают внимание многих исследователей [1, 4-7, 22]. Так как абсорбция лекарства лимитируется в значительной мере скоростью и степенью его растворения в кишечной среде, с последующим проникновением молекул лекарства в клетки, то усилия многих научных групп направлены именно на повышение растворимости лекарства, то есть на то, чтобы сделать его доступным для всасывания. Создают новые лекарственные формы, повышающие растворимость и доступность лекарства в ЖКТ. Для этого добиваются или максимально возможного снижения размера частиц, или создают, например, твёрдо-дисперсную, но растворимую композицию с использованием поверхностно-активных водорастворимых полимеров (сурфактантов) – типа полиэтиленгликоля или поливинилпироллидона [60], или циклодекстрина [61]. Растворимость улучшается при сниженных межмолекулярных взаимодействиях в твёрдом состоянии (в исходной лекарственной форме) и повышенных взаимодействиях с растворителем в объеме раствора – т.е. в кишечной среде. Другой подход в использовании полимерных сурфактантов (для слабо растворимых неполярных лекарств) – это создание мицелл, содержащих лекарство в неполярном ядре [62]. Показано, что в таких случаях сурфактанты, проходя через неперемешивающийся водный слой в просвете кишечника, абсорбируются на мембране, повышая проницаемость и способствуя всасыванию включённого лекарства.

На основании данных *in vitro* высказывалось предположение, что для лекарств, биодоступность которых ограничивается не проницаемостью, а растворимостью, судьба лекарственной формы в ЖКТ мало связана с первоначальным размером частиц, а больше коррелирует с солюбилизацией, достигаемой после диспергирования и переваривания их во внутрикишечной жидкости [22, 63]. С другой стороны, было показано [53], что скорость растворения лекарства пропорциональна площади поверхности, и устойчивые сухие частицы в форме нанопорошка могут обеспечить обширный контакт лекарства со средой ЖКТ, способствуя его диссоциации.

Особое значение для повышении абсорбции имеет разработка специальных капсул, избирательно высвобождающих лекарство в разных участках ЖКТ [64]. Имеются капсулы, зависящие от pH среды, давления в отделах ЖКТ, от времени – когда раскрытие капсулы связано с каким-либо процессом, происходящим с её покрытием или/и содержимым – например, набуханием геля, или ферментативным воздействием микрофлоры в толстом кишечнике [65]. В улучшении биодоступности orally вводимых лекарств отмечают существенную роль нанотехнологий. Создаются различные виды новых наноструктур, содержащих лекарства: лекарственные нанокристаллы, наноэмульсии, нанопорошки [66]. Одним из подходов в таких разработках является конструирование асимметричных биоадгезивных наночастиц, содержащих лектины. Последние за счет сродства к клеткам ЖКТ, способны связываться с ними, задерживая продвижение наночастиц и продлевая тем самым возможность выхода и абсорбции молекул лекарства. Этой же цели служат и используемые в лекарственных формах наноструктуры с мукоадгезивными полимерами типа хитозанов [67].

Большое внимание уделяется лекарственным формам, содержащим липиды – твёрдые липидные наночастицы (SLN, *solid lipid nanoparticles*), наноструктурные липидные носители (NLC, *nanostuctured lipid carriers*), липидные наноэмульсии, конъюгаты липид – лекарство (LDC, *lipid drug conjugates*) [68, 69]. Липидные лекарственные формы могут повышать биодоступность липофильного лекарства путем улучшения его солюбилизации в просвете кишечника (за счет образования везикул, смешанных везикул и мицелл), а также влияя на транспортные и метаболические процессы в энтероцитах.

Разработаны также “само-микроэмульгирующиеся системы доставки лекарств” (SEDDS, *self-emulsifying drug delivery systems*), представляющие собой изотропные смеси масел, полимерных сурфактантов, биосовместимых растворителей и ко-сурфактантов [70, 71]. Их состав подбирают с учетом ферментативного гидролиза триглицеридов в тонком кишечнике: образующиеся при этом моноглицериды и жирные кислоты в сочетании с исходными компонентами системы способствуют тонкому кишечному эмульгированию, тем самым повышая абсорбцию. Создание таких систем сопряжено с определенными трудностями, так как ряд лекарств обладают низкой растворимостью не только в воде, но и в триглицеридах, что ограничивает степень их загрузки в систему. Для растворения таких лекарств подбирают системы амфифильных сурфактантов и ко-сурфактантов, используемые в стратегии разработки SEDDS. Показано, что высоко дисперсные формы, особенно само-эмульгирующиеся, при контакте с жидкостью ЖКТ могут обеспечить повышенную биодоступность лекарства. Несколько таких препаратов для доставки гидрофобных лекарств уже имеется на фармацевтическом рынке – Sandimmun Neoral (циклоsporин А), Norvir (ритонавир), Fortovase (саквинавир). Разрабатываются SEDDS для симвастатина, целекоксиба, паклитакселя [70].

Наряду с повышением солубилизации, липид-содержащие лекарственные формы оказывают влияние и на другие процессы, определяющие биодоступность лекарств. Они могут “маскировать” активность ABC-транспортеров, препятствующих проникновению лекарства в клетку [72], или стимулировать лимфатический транспорт липофильных веществ, что было показано для галофантрина, циклоспорина А, альфа-токоферола, ретинола, ретинил-пальмитата [22]. Особенно эффективными в этом отношении оказываются композиции с физико-химическими характеристиками, близкими к таковым для финальной стадии переваривания липидов (например, смешанные липидные мицеллы, содержащие свободные жирные кислоты и моноглицериды). При этом эффект возрастает с увеличением степени дисперсности липидной эмульсии [73].

В ИБМХ РАМН разработана технология получения фосфолипидной транспортной наносистемы, которая представляет собой ультрадисперсную эмульсию наночастиц диаметром 15-30 нм. На основе этой транспортной системы нами получен ряд лекарственных композиций и исследованы их физико-химические и биологические свойства в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Для некоторых лекарственных композиций было показано существенное увеличение биодоступности при встраивании лекарства в фосфолипидные наночастицы. Например, встраивание индометацина в такие частицы оказывало существенное влияние на его содержание в крови при пероральном введении крысам (рис. 5). Из рисунка 5 видно, что если для свободного лекарства максимальная концентрация в крови, 2 мг/мл, достигалась через 10-15 минут после введения, то для индометацина в фосфолипидных наночастицах она к этому времени уже была значительно выше, продолжая возрастать ещё в течение 20-30 минут, до величин 18 мг/мл, что почти на порядок выше.

Для выяснения возможных механизмов всасывания лекарств, включённых в фосфолипидную транспортную наносистему, нами были проведены эксперименты на монослой клеток кишечной карциномы Caco-2. Эта клеточная культура является адекватной традиционной моделью для изучения кишечной проницаемости [24]. В эксперименте были использованы лекарственные субстанции индометацин и доксорубин и их нанофосфолипидные композиции, а также маркер межклеточного транспорта краситель Люцифер Желтый (ЛЖ), который в стандартных условиях практически не проходит через монослой клеток Caco-2 [74] (рис. 6). Из рисунка 6 видно, что индометацин и доксорубин в составе фосфолипидных наночастиц более интенсивно по сравнению с соответствующими свободными субстанциями проходят через клеточный монослой. Аналогично, после добавления фосфолипидной транспортной системы прохождение ЛЖ через клеточный монослой существенно возрастает.

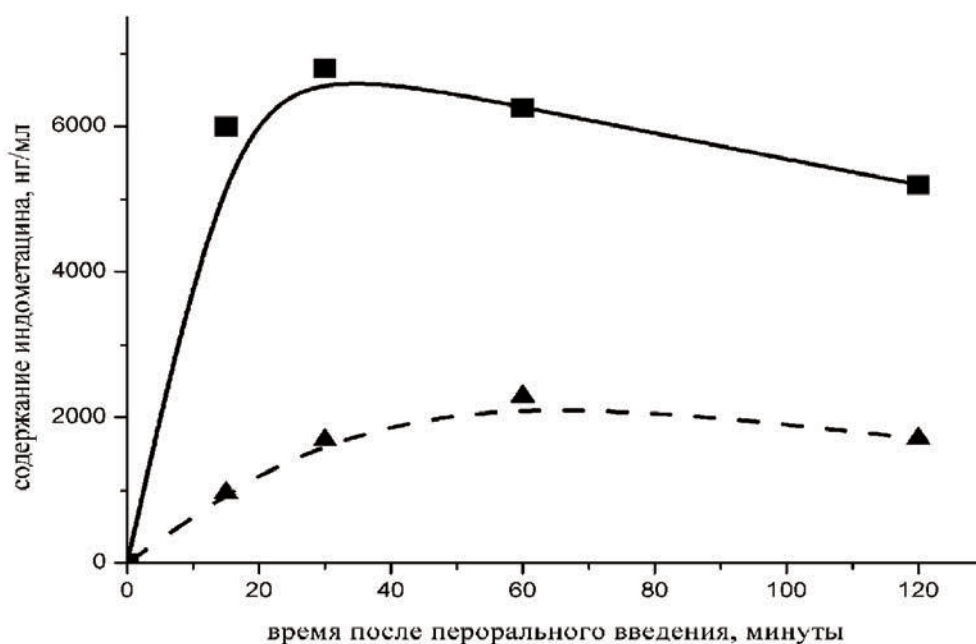


Рисунок 5.

Содержания индометацина в крови крыс после его перорального введения в свободной форме или включенного в фосфолипидные наночастицы. Сплошная линия - введение индометацина в фосфолипидных наночастицах; пунктирная линия - введение свободного индометацина. Индометацин вводили по 4 мг/кг, экстракцию лекарства из крови проводили 9-кратным объемом метанола и определяли его концентрацию методом ВЭЖХ на приборе Agilent.

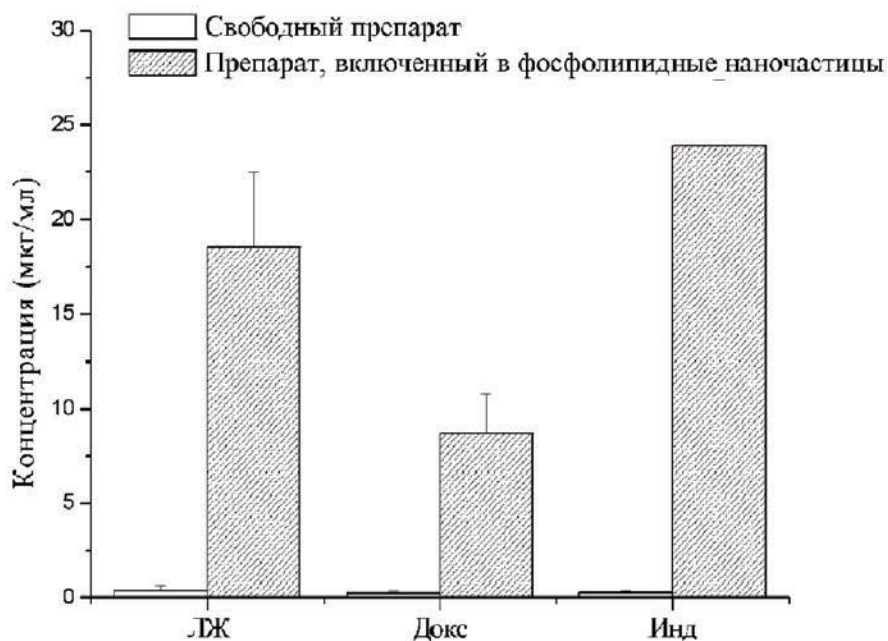


Рисунок 6.

Прохождение лекарств и маркера (Люцифера Желтого) в свободной форме и в растворе фосфолипидных наночастиц через монослой клеток Сасо-2. Испытуемые растворы помещали в верхнюю камеру сосуда, расположенную над монослоем клеток Сасо-2 на коллагеновой матрице и моделирующую апикальную сторону кишечной стенки; Люцифер Желтый (ЛЖ) вводили в концентрации 500 мкг/мл, доксорубицин и индометацин - 250 мкг/мл. Уровень прошедших через монослой веществ в нижней камере, моделирующей базолатеральную сторону, анализировали методом ВЭЖХ на приборе Agilent. Докс - доксирубицин, Инд - индометацин.

Полученные результаты позволяют объяснить наблюдаемое нами увеличение биодоступности лекарств, снабженных фосфолипидной транспортной системой, и свидетельствуют о перспективности включения плохо растворимых лекарственных субстанций в фосфолипидные наночастицы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты исследований различных авторов убедительно свидетельствуют в пользу того, что включение в фосфолипидные наночастицы может способствовать проникновению лекарства через кишечную стенку. Можно полагать, что *in vivo* этот процесс может активироваться предварительным процессированием наночастиц в желудке и кишечнике, с их частичным дальнейшим диспергированием или/и обогащением желчными кислотами и продуктами липолиза. Выяснение путей кишечного проникновения фосфолипидных наночастиц как форм доставки лекарства является предметом дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Martinez M.N., Amidon G.L. (2002) J. Clin. Pharmacol., **42**(6), 620-643.
2. Сторожаков Г.И., Чукаева И.И., Александров А.А. (2009) Поликлиническая терапия, М., ГЭОТАР-Медиа.
3. Головенко Н.Я., Борисюк И.Ю. (2008) Биомедицинская химия, **54**, 392-407.
4. Arora S., Ali J., Ahuja A., Khar R.K., Baboota S. (2005) AAPS Pharm. Sci. Tech., **6**(3), E372-E390.
5. Basarab G.S., Hill P.J., Rastagar A., Webborn P.J. (2008) Bioorg. Med. Chem. Lett., **8**(16), 4716-4722.
6. Cano-Cebrián M.J., Zornoza T., Granero L., Polache A. (2005) Curr. Drug Deliv., **2**(1), 9-22.
7. des Rieux A., Fievez V., Garinot M., Schneider Y.J., Préat V. (2006) J. Control Release, **116**(1), 1-27.
8. Takano M., Yumoto R., Murakami T. (2006) Pharmacol. Ther., **109**(1-2), 137-161.
9. Zair Z.M., Eloranta J.J., Stieger B., Kullak-Ublick G.A. (2008) Pharmacogenomics, **9**(5), 597-624.
10. Kato M. (2008) Drug Metab. Pharmacokinet., **23**(2), 87-94.
11. van de Kerkhof E.G., de Graaf I.A., Groothuis G.M. (2007) Curr. Drug Metab., **8**(7), 658-675.
12. Porter C.J., Charman W.N. (2001) Adv Drug Deliv Rev., **50**(1-2), 1-2.
13. Patel G.N., Patel G.C., Patel R.B., Patel S.S., Patel J.K., Bharadia P.D., Patel M.M. (2006) Drug Deliv. Technol., **6**(7), 62-71.
14. Krishnaiah Y.S.R., Veer Raju P., Dinesh K.B., Bhaskar P., Satyanarayana V. (2001) J. Control Rel., **77**, 87-95.
15. Chen K., Yu W.P., Song L., Zhu Y.M. (2005) World J. Gastroenterol., **11**(5), 641-644.
16. Ruh J., Schmidt E., Vogel F. (2003) Dig. Dis. Sci., **48**(5), 882-889.
17. Chen M., Yang Y., Braunstein E., Georgeson K.E., Harmon C.M. (2001) Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., **281**(5), E916-E923.
18. Katneni K., Charman S.A., Porter C.J. (2008) J. Pharm. Pharmacol., **60**(10), 1311-1319.
19. Marcus S.N., Schteingart C.D., Marquez M.L., Hofmann A.F., Xia Y., Steinbach J.H., Ton-Nu H.T., Lillienau J., Angellotti M.A., Schmassmann A. (1991) Gastroenterology, **100**(1), 212-221.
20. Li J.P., Chang T.M., Wagner D., Chey W.Y. (2001) Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., **281**(2), G526-G532.
21. Poirier H., Mathieu Y., Besnard P., Bernard A. (1997) Comp. Biochem. Physiol. A. Physiol., **116**(3), 253-260.
22. Porter C.J., Trevaskis N.L., Charman W.N. (2007) Nat. Rev. Drug Discov., **6**(3), 231-248.

23. *Dressman J.B., Thelen K., Jantravid E.* (2008) Clin. Pharmacokinet., **47**(10), 655-667.
24. *Neuhoff S., Ungell A.L., Zamora I., Artursson P.* (2005) Eur. J. Pharm. Sci., **25**(2-3), 211-220.
25. *Custodio J.M., Wu C.-Y. Benet L.Z.* (2008) Adv. Drug Deliv. Rev., **60**, 717-733.
26. *Pang K.S.* (2003) Drug Metab. Dispos., **31**(12), 1507-1519.
27. *Cao X., Gibbs S.T., Fang L., Miller H.A., Landowski C.P., Shin H.C., Lennernas H., Zhong Y., Amidon G.L., Yu L.X., Sun D.* (2006) Pharm. Res., **23**(8), 1675-1686.
28. *Kim I.W., Booth-Genthe C., Ambudkar S.V.* (2008) Mini Rev. Med. Chem., **8**(3), 193-200.
29. *Agellon L.B., Toth M.J., Thomson A.B.* (2002) Mol. Cell Biochem., **239**(1-2), 79-82.
30. *Besnard P., Niot I., Poirier H., Clément L., Bernard A.* (2002) Mol. Cell Biochem., **239**(1-2), 139-147.
31. *Meunier-Durmort C., Poirier H., Niot I., Forest C., Besnard P.* (1996) Biochem. J., **319**(2), 483-487.
32. *Trevaskis N.L., Lo C.M., Ma L.Y., Tso P., Irving H.R., Porter C.J., Charman W.N.* (2006) Pharm. Res., **23**(8), 1786-1796.
33. *Wolfrum C.* (2007) Cell Mol. Life Sci., **64**(19-20), 2465-2476.
34. *Tso P., Nauli A., Lo C.M.* (2004) Biochem. Soc. Trans., **32**(1), 75-78.
35. *Kim R.B.* (2006) Molecular Pharmaceutics, **3**(1), 26-32.
36. *Velkov T., Horne J., Laguerre A., Jones E., Scanlon M.J., Porter C.J.* (2007) Chem. Biol., **14**(4), 453-465.
37. *Takara K., Ohnishi N., Horibe S., Yokoyama T.* (2003) Drug Metab. Dispos., **31**(10), 1235-1239.
38. *Shayeghanpour A., El-Kadi A.O., Brocks D.R.* (2006) Drug Metab. Dispos., **34**(1), 43-50.
39. *Lin J.H., Chiba M., Balani S.K., Chen I.W., Kwei G.Y., Vastag K.J., Nishime J.A.* (1996) Drug Metab. Dispos., **24**(10), 1111-1120.
40. *Behrens D., Fricker R., Bodoky A., Drewe J., Harder F., Heberer M.* (1996) J. Pharm. Sci., **85**, 666-668.
41. *Wasan K.M., Ramaswamy M., McIntosh M.P., Porter C.J., Charman W.N.* (1999) J. Pharm. Sci., **88**, 185-190.
42. *Kraehenbuhl J.-P., Neutra M.P.* (2000) Annu. Res. Cell Dev., **16**, 301-332.
43. *Florence A.T.* (1997) Pharm. Res., **14**(3), 259-266.
44. *Jani P., Halbert G.W., Langridge J., Florence A.T.* (1990) J. Pharm. Pharmacol., **42**(12), 821-826.
45. *Salama N.N., Eddington N.D., Fasano A.* (2006) Adv. Drug Deliv. Rev., **58**(1), 15-28.
46. *Lee D.B., Jamgotchian N., Allen S.G., Abeles M.B., Ward H.J.* (2008) Am. J. Physiol. Renal Physiol., **295**(6), F1601-F612.
47. *Kondoh M., Yagi K.* (2007) Curr. Med. Chem., **14**(23), 2482-2488.
48. *Hayashi M., Tomita M.* (2007) Drug Metab. Pharmacokinet., **22**(2), 67-77.
49. *Hussain N., Jaitley V., Florence A.T.* (2001) Adv. Drug Deliv. Rev., **50**(1-2), 107-142.
50. *Florence A.T., Hussain N.* (2001) Adv. Drug Deliv. Rev., **50**, S69-S89.
51. *McClellan S., Prosser E., Meehan E., O'Malley D., Clarke N., Ramtoola Z., Brayden D.* (1998) Eur. J. Pharm. Sci., **6**(2), 153-163.
52. *Florence A.T.* (2004) J. Drug Target, **12**(2), 65-70.
53. *Simovic S., Heard P., Hui H., Song Y., Peddie F., Davey A.K., Lewis A., Rades T., Prestidge C.A.* (2009) Mol. Pharm., **6**(3), 861-872.
54. *Miyazaki S., Yamaguchi H., Yokouchi C., Takada M., Hou W.M.* (1988) Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **36**(10), 4033-4038.
55. *Upadhye A.A., Ambike A.A., Mahadik K.R., Paradkar A.* (2008) Drug Dev. Ind. Pharm., **34**(10), 1117-1124.
56. *Patel A., Modasiya M., Shah D., Patel V.* (2009) AAPS Pharm. Sci. Tech., **10**(1), 310-315.

57. Sasaki K., Yonebayashi S., Yoshida M., Shimizu K., Aotsuka T., Takayama K. (2003) *Int. J. Pharm.*, **265**(1-2), 95-102.
58. Artursson P., Karlsson J. (1991) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **175**, 880-885.
59. Lo Y.L., Huang J.D. (2000) *Biochem Pharmacol.*, **59**(6), 665-672.
60. Schmidt P.G., Campbell K.M., Hinds K.D., Cook G.P. (2007) *Expert Opin. Biol. Ther.*, **7**(9), 1427-1436.
61. Carrier R.L., Miller L.A., Ahmed I. (2007) *J. Control Release*, **123**(2), 78-99.
62. Croy S.R., Kwon G.S. (2006) *Curr. Pharm. Des.*, **12**(36), 4669-4684.
63. Porter C.J., Kaukonen A.M., Boyd B.J., Edwards G.A., Charman W.N. (2004) *Pharm. Res.*, **21**, 1405-1412.
64. McConville J.T., Ross A.C., Florence A.J., Stevens H.N. (2005) *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **31**(1), 79-89.
65. Wikling I.R., Prior D.V. (2003) *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, **20**(6), 405-431.
66. Muller R.H., Keck C.M. (2004) *J. Biotechnol.*, **113**(1-3), 151-170.
67. Vyas S.P., Gupta P.N. (2007) *Expert Rev. Vaccines*, **6**(3), 401-418.
68. Hauss D.J. (2007) *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **59**(7), 667-676.
69. Pouton C.W., Porter C.J. (2008) *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **60**(6), 625-637.
70. Pouton C.W. (2000) *Eur. J. Pharm. Sci.*, **11**, Suppl 2, S93-S98.
71. Gursoy R.N., Benita S. (2004) *Biomed. Pharmacother.*, **58**(3), 173-182.
72. Kapitza S.B., Michel B.R., van Hoogevest P., Leigh M.L., Imanidis G. (2007) *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **66**(1), 146-158.
73. Porter C.J., Charman S.A., Charman W.N. (1996) *J. Pharm. Sci.*, **85**, 351-356.
74. Lacombe O., Woodley J., Solleux C., Delbos J.-M., Boursier-Neyret C., Houin G. (2004) *Eur. J. Pharmaceutical Sciences*, **23**, 385-391.

Поступила: 22. 01. 2009.

BIOAVAILABILITY OF ORAL DRUG FORMULATIONS AND METHODS FOR ITS IMPROVEMENT

O.M. Ipatova, T.I. Torkhovskaya, N.V. Medvedeva, V.N. Prozorovskiy, N.D. Ivanova, A.V. Shironin, V.S. Baranova, A.I. Archakov

Institute of Biomedical Chemistry, Pogodinskaya ul., 10, Moscow, Russia 119121;
tel.: 8-(499) 246-43-56, 8-(495) 708-38-07; e-mail: torti@mail.ru

The recent studies in nanotechnology resulted in the development of novel formulations with improved bioavailability. This is especially important for oral administered drugs as the most convenient formulations. The current review deals with the processes occurring at the gastro-intestinal (GI) tract and their influence on the drug form. The increase of bioavailability of the drug may be achieved through designing novel formulations according to the specific drug properties. They include capsules that release pharmaceutical agents at various parts of the GI tract, floating systems that prolong the presence of the drug in the GI tract, dispersed forms with surface-active soluble polymers, micelles that carry poor-soluble drugs inside their non-polar core, agents that facilitate tight junction opening, such as caprate and chitosan, and lipid-based formulations. The own data show the stimulating influence of phospholipid nanoparticles on peroral absorption of drug indomethacin in rats and on passage of transport marker and drugs through Caco-2 cell monolayer *in vitro*. The review summarizes current understanding of factors that influence the bioavailability of the oral drug forms, currently used models for pharmacokinetic studies, and various approaches to developing novel pharmaceutical forms that increase the bioavailability of the drugs.

Key words: drug bioavailability, intestinal absorption, enterocytes, drug formulations, paracellular absorption, lymphatic transport, phospholipid nanoparticles.