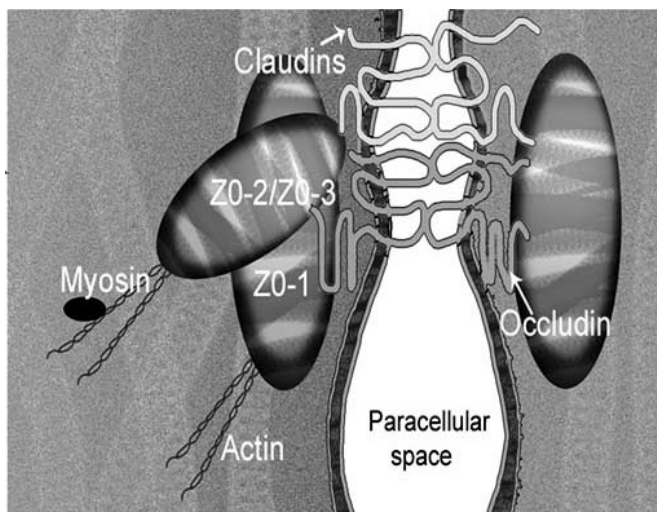


## Стратегии за подобряване пероралното лекарствено пренасяне (oral drug delivery) – абсорбционни инхансери (enhancers)

Фармацевтичната индустрия инвестира огромни средства в разработването на лекарства, които могат да бъдат ефективни при приложение към патологични състояния или лечение на нови заболявания. В изпълнението тази предизвикателна задача, и отделно от фармакологическите ефекти, представляващи първия етап на разработване, от голямо значение е да се обмислят биофармацевтичните и фармакокинетически свойства на лекарството – по-специално тези, отнасящи се до интестиналната абсорбция и бионаличност след перорално приемане. Пероралният път е предпочитан начин на прилагане, като трябва да се вземе в предвид, че някои от по-новите обещаващи лекарства не могат да бъдат разработени като перорални продукти, поради тяхната нищожна или недостатъчна бионаличност. Най-общо това са хидрофилни вещества със средна до висока молекулна маса и съдържащи понякога силно заредени функционални групи. Такава характеристика предполага, че транспортът през интестиналната бариера съществено става по парацелуларен път. Дялът на същия в интестиналната абсорбция се счита за малък, тъй като този път заема по-малко от 0.1 % от общата повърхност на интестиналния епителий, и присъствието на на tight junctions (Фиг. 1.) между епителните клетки ограничава лекарствената абсорбция. Затова при споменатите лекарства, главната причина за ниска бионаличност е техния нисък интестинален пермеабилитет (1,2).



Фиг.1. Схематично представяне на протеинни взаимодействия при tight junctions (от реф. 2.)

През последното десетилетие бяха положени много усилия да се повиши парацелуларния транспорт на по-малко абсорбиращи се лекарства чрез използване на така наречените пърмишън инхансери (permeation enhancers) – една обещаваща и изследвана стратегия.

В Таблица 1. е представен преглед на най – често описваните химически вещества за повишаване интестиналната абсорбция (3,4).

Таблица 1. Списък на химически пърмишън инхансери

Категория	Химическо име
Жлъчни соли	Sodium cholate, sodium deoxycholate
Нейногенни повърхностно активни вещества	Polysorbates, polyoxyethylene alkyl esters и ethers
Йонни повърхностно активни вещества	Sodium lauryl sulphate и dioctyl sulfosuccinate
Мастни киселини	Sodium caprate, oleic acid
Глицериди	Medium-chain glycerides, phospholipids
Ацил карнитини	Palmitoylcarnitine
Хелатни агенти	EDTA
Набъбващи полимери	Polycarbophil, chitosans
Thiomers	Thiolated chitosans - ChTBA, chitosan-glutathione, polyacrylic acid-cysteine

*Жлъчните соли* е доказано, че действат по различен начин върху интестиналната абсорбция на лекарствата. В някои случаи лекарствената абсорбция се намалява, което се дължи на образуване на мицели, докато в други случаи абсорбцията се завишава, поради разрушение на интестиналната мембрана, причинено от солубилизация на фосфолипиди или от  $Ca^{2+}$  комплексиране.

Изследванията показват, че *нейногенните и анионните повърхностни активни вещества* могат да завишат интестиналната абсорбция на лекарства. Групата на нейногенните етери е по-ефективна отколкото естерите, но този феномен не винаги се потвърждава. Съществува индикация, че повърхностно активните вещества причиняват вреда на мембраната. Също е показано, че някои агенти могат да повлияят на пермеабилитета на tight junctions.

*Масните киселини* усилват интестиналната абсорбция чрез тяхното влияние на парацелуларния и трансцелуларния транспортен път. Най-интересни резултати са получени с lauric acid, palmitic acid, caprylic acid, oleic acid и техни соли. Sodium caprate е единствения пърмишън инхансер, включен в пазарен лекарствен продукт. Цитотоксичните ефекти на масните киселини са в зависимост от концентрацията на ненаситените мастни киселини с дълга верига.

*Глицеридите* със средна верига (главно  $C_8-C_{10}$ ) – моно- и диглицериди са известни с повишението на интестиналната абсорбция на лекарства, по-специално подобряване на бионаличността. Трябва да се подчертае, че формулирането играе важна роля в ефекта на тези глицериди (емулгиране, ентеро обвиване и др.). Главното предимство на тези продукти е тяхната обща приемливост за употреба при пероралното приемане на лекарства.

Трябва да се отбележи, че през последното десетилетие бяха изследвани интензивно и описани слабо омрежени *деривати на polyacrylic acid* и *деривати на chitosan* като безопасни penetration enhancers на хидрофилни вещества. Те могат да ускорят механизмите на отваряне на tight junctions на мукозните тъкани и не показват остра токсичност. Дериватите на polyacrylic acid проявяват отлични мукоадхезивни свойства и могат да инхибират активността на чревните ензими, като trypsin, chymotrypsin и carboxypepsidases. Солите на chitosan и  $N_1$ -trimethylchitosan chloride са доказани като потенциални абсорбционни инхансери за назална абсорбция на calcitonin и insulin и за интестинална абсорбция на buserelin.

Нов клас пърмишън инхансери представляват *thiolated polymers* – така нар. *thiomers*. Това са мукоадхезивни полимери, получени чрез ковалентно свързване на сулфхидрилни лиганди. Увеличаващият пърмишън ефект на тиомерите е описан напоследък в множество публикации на изследователската група на Prof. Dr. A.

Bernkop-Schnürch (Leopold-Franzens-Universität Innsbruck), в която участва и българина Dr. K. Kafedjiiski. Новият конюгат Ch-GSH проявява най-силно изразеният увеличаващ пърмишъна ефект сред останалите синтезирани досега тиолатни деривати на chitosan (5). Съотношението на увеличения транспорт в присъствие на GSH се изчислява на 4,9 пъти спрямо немодифициран chitosan. Следователно, тиомерите биха могли да са многообещаващи фармацевтични ексципиенти за трансмукозно приложение на много слабо абсорбиращи се хидрофилни макромолекули като пептиди, протеини и нуклеинови киселини, което би довело до подобряване бионаличността на тези терапевтични агенти, което на свой ред ще помогне за намаляване честотата на дозово приложение и намаляване на страничните лекарствени ефекти.

#### **Книгопис:**

1. Hayashi, M. et al. Physiological mechanism for enhancement of paracellular drug transport. – J. Control. Release, 62, 1999, 141-148.
2. Cano-Cebrian, M.J., T. Zornoza, L. Granero and A. Polache. Intestinal absorption enhancement via paracellular route by fatty acids, chitosans and other: a target for drug delivery. – Current Drug Delivery, 2, 2005, 9-22.
3. Aungst, B.J. Intestinal permeation enhancers. – J. Pharm. Sci., 89, 2000, 429-442.
4. Aungst, B.J. et al. Enhancement of the intestinal absorption of peptides and nonpeptides. – J. Control. Release, 41, 1996, 19-31.
5. Kafedjiiski K., F. Föger, M. Werle, A. Bernkop-Schnürch. Synthesis and in vitro evaluation of a novel chitosan- glutathione conjugate. - Pharmaceutical Research, 22, 2005, 1480-1488.

Н.с.инж. Ст. Кафеджийски  
Химакс Фарма ЕООД