



**СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ НА  
ОСНОВЕ БИОПОЛИМЕРОВ**

**Муҳидинов З.К., Касимова Г.Ф., Бобокалонов Д.Т., Рахимов  
И.Ф., Горшкова Р.М., Халикова М.Д.**

*Институт химии им. В.И.Никитина АН РТ, Душанбе,*

*e-mail: [zainy@mail.ru](mailto:zainy@mail.ru)*

В последние десятилетия проводятся интенсивные исследования и разработка систем доставки лекарственных веществ (СДЛ) на

основе биосовместимых, биodeградируемых природных полимеров с контролируемым высвобождением фармакологически активного вещества (ФАВ). Пролонгированная доставка ФАВ в организм в требуемых дозах позволяет устранить многие недостатки перорального, инъекционного, ингаляционного и других способов их введения при использовании традиционных лекарственных форм. Пектин относится к одному из перспективных медико-биологических полимеров, предназначенных для лечения различных кишечных заболеваний. Способность низкометилизованного (НМ) пектина образовывать гель в присутствии ионов металлов явилась основой при создании носителей лекарственных препаратов в виде микросфер, микрокапсул и композиций [1,2]. Однако высокая степень набухания пектинового геля в физиологических условиях способствует преждевременному распаду вследствие расширения размера его пор.

Данная работа посвящена разработке гидрогелевых микросфер на основе пектина и зеина, как направленного поиска новых лекарственных форм, а также исследованию кинетики высвобождения ЛВ из разработанных систем доставки ЛВ (СДЛ) в условиях моделирующих желудочно-кишечный тракт (*in vitro*), в условиях *ex vivo*, для лучшего понимания механизма транспорта модельного ЛВ в среде желудочно-кишечного тракта и на животных (*in vivo*).

В результате исследований определены оптимальные условия получения микросфер на основе природных биополимеров - пектина и зеина с инкапсулированным лекарственным веществом. Показано, что на процесс образования комплексов, степень насыще-

ния микросфер лекарством влияют природа биополимеров, их соотношение, присутствие двухвалентных металлов и молекулярная масса пектина. Впервые получены лекарственные формы (ЛФ) пироксикама в виде микросфер на основе зеина кукурузы и пектинов цитрусовых, яблочных и подсолнечника [3]. Обнаружено, что зеин-пектиновые гидрогели с ионами  $Zn^{2+}$  проявляют большую устойчивость при контакте с физиологическим раствором, чем гидрогели, сформированные с ионами  $Ca^{2+}$ .

Проведена биофармацевтическая оценка модельных ЛФ в условиях *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo* и показан двухстадийный механизм процесса высвобождения ЛВ из пектин/зеиновых СДЛ в первом случае, связанный с набуханием полимерной цепи в условиях хорошего растворителя с преобладанием диффузионных процессов. При инкубации СДЛ с содержимым кишечника и в опытах на животных наблюдалось линейное высвобождение пироксикама с доминированием ферментативной деструкции пектиновой матрицы и выходом ЛВ, соответствующем диффузионному суперслучаю II, подчиняющемуся кинетике нулевого порядка [4, 5].

Показано, что на кинетические параметры также влияют природа биополимеров, их соотношение, присутствие двухвалентных металлов и молекулярная масса пектина. Разработанные биополимерные композиционные материалы предполагают создание хроно-фармакологической системы с

постепенным нарастанием концентрации ЛВ в крови через определенный интервал времени от начала приема.

Разработана математическая модель процесса высвобождения ЛВ из гидрогелевых СДЛ, основанная на изменении соотношения биополимеров и степени их заполнения ЛВ, позволяющая регулировать скорость диффузии, необходимую при создании матричных пролонгированных систем для контролируемого высвобождения ЛВ. Полученные данные свидетельствуют о том, что лимитирующую роль в процессе высвобождения пироксикама из гидрогелевых микросфер играет диффузия терапевтического агента в матрице, что подтверждается низкой величиной экспонента в уравнении Пепасса. Столь заметная разница кинетических констант в изученных средах указывает на то, что полимерная сетка, образованная за счет пектина и зеина, способна реагировать на внешние стимулы, что делает изученные СДЛ привлекательными для транспорта ЛВ в ЖКТ.

Результаты исследования фармакокинетических, физико-химических, диффузионно-транспортных и технологических свойств, полученных композиционных носителей на основе пектина и зеина позволили обосновать технологию получения СДЛ, которые обеспечат биофармацевтические характеристики, необходимые для пролонгированных ЛФ с направленной доставкой ЛВ в кишечник. Таким образом, исследование характера диффузии в микросферических гидрогелях пектина и зеина позволяет регулировать скорость высвобождения ЛВ в пределах десятичных порядков, что является необходимым при регулировании скорости

десорбции низкомолекулярного компонента и, следовательно, при создании матричных пролонгированных систем для контролируемого высвобождения лекарственных веществ.

Кроме того, созданные терапевтические формы на основе биоразрушающихся полимеров являются альтернативным вариантом для перорального назначения множества ЛВ с ограниченной биодоступностью, снижая побочные эффекты путем уменьшения их дозировки, и при этом создавая массу удобств пациентам в плане дозировки и безопасности ЛВ.

#### Литература:

1. Liu LS, Kende M, Ruthel G, Fishman ML, Hicks, KB. Drug Delivery, 2005c
2. Z. Muhiddinov, D. Khalikov, T. Speaker, R. Fassihi. Microencapsul. 21(7), 729-41, (2004).
3. Muhidinov Z.K., Teshaeв Kh.I, Kasimova G. F., Nasriddinov A.S., Liu LS. In Gum and Stabilisers for the Food Industry 16, RSC publishing, Cambridge UK. ed. P.A. Williams and G.O. Fillips, 2012, p. 401-406.
4. Бобокалонов Д.Т., Касымова Г.Ф., Мухидинов З.К., Джонмуродов А.С., Халиков Д.Х., Лин-Шу Лиу. Кинетика высвобождения пироксикама из гидрогелей низкометилованного цитрусового пектина и зеина. Химико – Фармацевтический журнал. – 2012.- т. 46. -№1, С. 34-38
5. Бобокалонов Д.Т., Мухидинов З.К., Рахимов И.Ф., Ходжаева Ф.М., Касымова Г.Ф., Liu LS. Кинетика выхода пироксикама

из зеин - пектиновых носителей в *опытах ex vivo*. Химико –  
Фармацевтический журнал. – 2012.- т. 46. -№6, С. 98-101.