

ПРИМЕНЕНИЕ САМОМИКРОЭМУЛЬГИРУЮЩИХСЯ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ДЛЯ УВЕЛИЧЕНИЯ РАСТВОРИМОСТИ И БИОДОСТУПНОСТИ ВЕЩЕСТВА

К.В. Алексеев, докт. фарм. наук, профессор, **К.Г. Турчинская**,
Е.В. Блынская*, канд. фарм. наук, **А.И. Марахова**, канд. фарм. наук

НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАН;
125315, Москва, Балтийская ул., д. 8

*E-mail: mrsareussnape@yandex.ru

Изучена возможность использования технологии самомикрoэмульгирующихся систем доставки (СМЭСД) для увеличения растворимости и биодоступности соединения ГБ-115. Определена растворимость ГБ-115 в различных группах вспомогательных веществ, построены псевдотроичные фазовые диаграммы, изучена термодинамическая стабильность модельных составов СЭСД ГБ-115 и распределение размера частиц получаемых микроэмульсий. Показан высокий потенциал СЭСД как альтернативы общепринятым методам повышения биодоступности лекарственных веществ.

Ключевые слова: самомикрoэмульгирующиеся системы доставки, микроэмульсии, ГБ-115, биодоступность, псевдотроичные фазовые диаграммы.

Терапевтическая эффективность лекарственного вещества (ЛВ) и его биодоступность зависят от растворимости — одного из важных параметров для достижения желаемой концентрации ЛВ в системном кровотоке [2]. В последнее время для увеличения растворимости и биодоступности ЛВ используются композиции на липидной основе, наиболее перспективными из которых являются самомикрoэмульгирующиеся системы доставки (СМЭСД) ЛВ. Они представляют собой изотропные смеси масел, поверхностно-активных веществ (ПАВ), в них могут вводиться со-ПАВ и соразтворители, способные образовывать микроэмульсии типа масло-в-воде при слабом перемешивании в водной среде, в том числе при физиологическом движении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Размер капель образующейся микроэмульсии составляет 2–100 нм. Микроэмульсии, образованные таким образом, легко всасываются в ЖКТ через ворсинки [4].

Выбор подходящей СМЭСД зависит от растворимости ЛВ в различных вспомогательных веществах

(ВВ), области самоэмульгирования на псевдотроичной фазовой диаграмме, времени самоэмульгирования, распределения размера частиц образующихся микроэмульсий и термодинамической стабильности микроэмульсий [2].

Так как соединение ГБ-115 представляет собой трудно растворимое ЛВ, основной целью исследования стало изучение возможности увеличения его растворимости и биодоступности.

Экспериментальная часть

На 1-м этапе разработки состава СМЭСД ГБ-115 изучали его растворимость в таких группах ВВ, как масляная фаза, ПАВ, со-ПАВ и соразтворители. Растворимость определяли в соответствии с методикой ГФ XII.

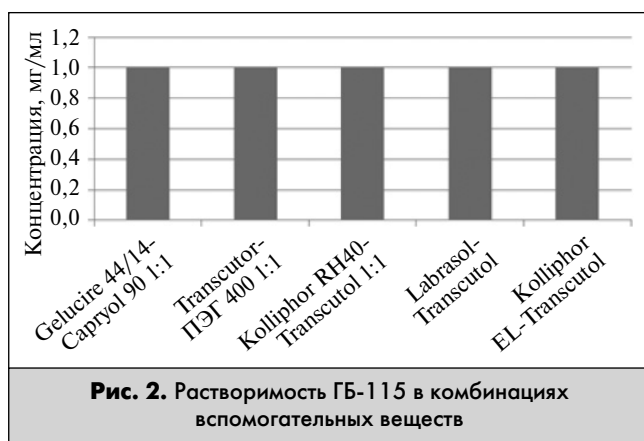
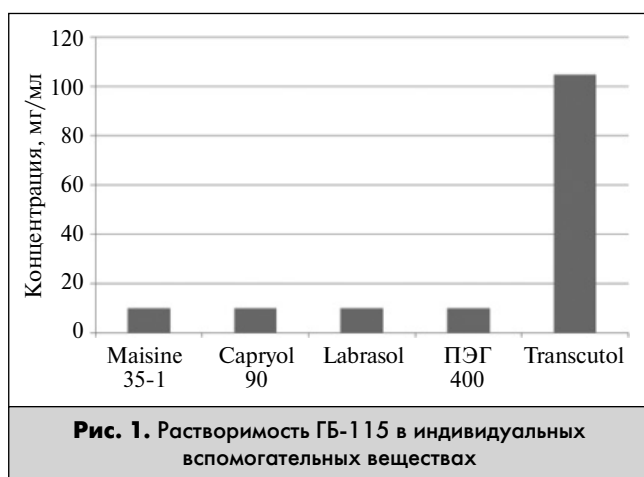
На 2-м этапе с целью определения эффективной зоны самоэмульгирования были построены псевдотроичные фазовые диаграммы масляной фазы, ПАВ, со-ПАВ или соразтворителя и воды, используя метод титрования водой. Соотношение ПАВ к со-ПАВ или соразтворителю оставляли постоянным, варьируя соотношение масляной фазы к смеси ПАВ и соразтворителя. Смеси готовили в соотношениях масляной фазы к смеси ПАВ и соразтворителя от 9:1 до 1:9 (по массе) и перемешивали в течение 5 мин до получения прозрачных гомогенных смесей. Каждую из смесей титровали водой капля за каплей и визуально оценивали. Отмечали концентрацию воды, при которой происходило образование геля и переходы от прозрачности к помутнению и наоборот. Фазовые диаграммы строили, используя программное обеспечение SigmaPlot 10.0 [5].

3-м этапом было приготовление СМЭСД ГБ-115. Серии СМЭСД ГБ-115 готовили, растворяя ГБ-115

в сорастворителе Transcutol. Затем полученный раствор смешивали с предварительно расплавленным Kolliphor RH40 и Capryol 90. Смесь нагревали на водяной бане при температуре не более 50°C для получения прозрачной гомогенной смеси. Во всех смесях содержание ГБ-115 оставалось постоянным и составляло 0,4% по массе.

4-м этапом стало определение показателей образующихся микроэмульсий и изучение их стабильности [1].

Для определения размера частиц 0,25 мл СМЭСД ГБ-115 разводили 50 мл воды деионизированной и перемешивали. Полученные смеси подвергали анализу



СОСТАВЫ СМЕСЕЙ САМОМИКРОЭМУЛЬГИРУЮЩИХСЯ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ГБ-115

Составы	Масляная фаза	ПАВ	Сорастворитель	Соотношение ПАВ к сорастворителю
1	Capryol 90	Kolliphor EL	Transcutol	1:1
2	Capryol 90	Kolliphor RH40	Transcutol	1:1
3	Maisine 35-1 + Labrafac lipophile WL 1349 (1:1)	Labrasol + Kolliphor EL (1:2)	Transcutol	2:1

размера частиц, используя прибор Zetasizer Nano ZS. Все определения проводили трижды [3].

Для оценки эффекта разведения смеси разводили избытком воды, 0,1 N кислотой хлористоводородной и фосфатным буфером и выдерживали в течение 24 ч. Смеси оценивали на фазовое разделение и осаждение ГБ-115.

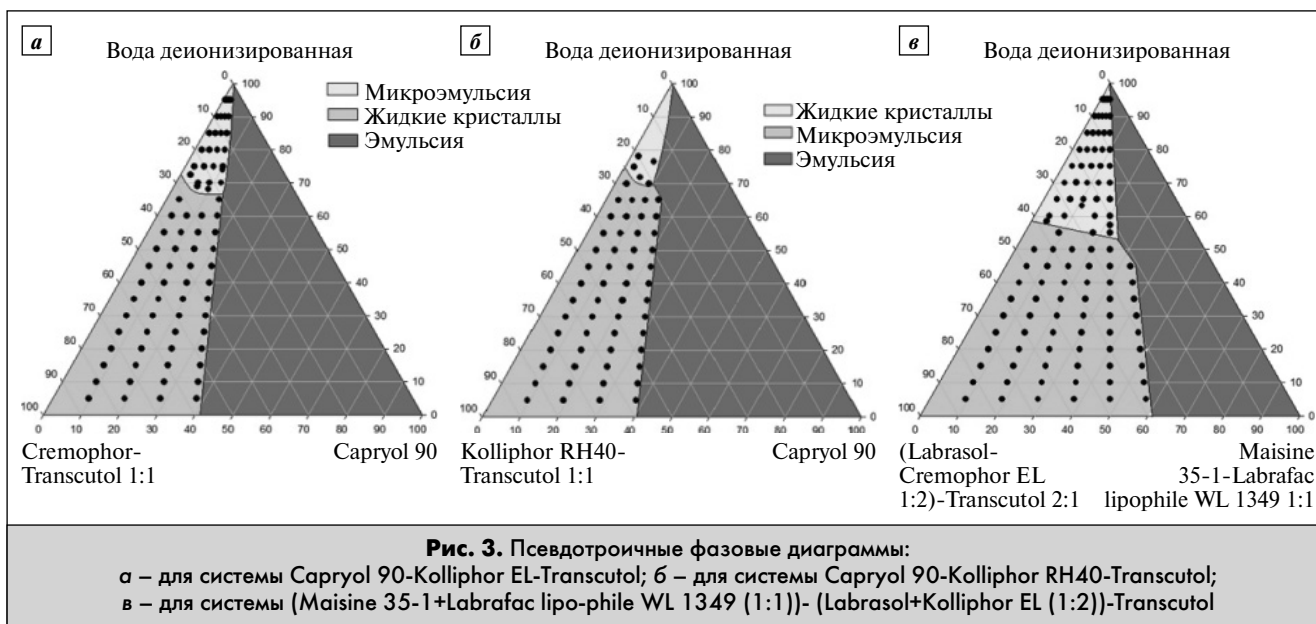
Цикл замерзания-оттаивания проводится для оценки термодинамической стабильности смесей. Смеси подвергались 4 циклам замерзания-оттаивания, заключающихся в выдерживании смеси при температуре -20°C в течение 4 ч и затем оттаивании при температуре +25°C в течение 4 ч. Каждый цикл сопровождался центрифугированием при скорости 3000 об/мин в течение 15 мин. Оценивали наличие или отсутствие фазового разделения или осаждение ГБ-115 [4].

ВВ, используемые в технологии СМЭСД, должны показывать максимальную растворяющую способность для ЛВ с целью увеличения солюбилизации ЛВ и предотвращения его осаждения в ЖКТ. Результаты растворимости ГБ-115 в индивидуальных ВВ – масляной фазе, ПАВ и сорастворителях, а также в комбинациях ВВ, представлены на рис. 1, 2. Растворимость в масляной фазе ГБ-115 показал в случае Maisine 35-1 и Capryol 90, в комбинациях ПАВ с сорастворителем Transcutol. Очевидно, что необходимо использование сорастворителя для увеличения растворимости ГБ-115 во всех компонентах смеси.

По результатам изучения растворимости ГБ-115 в различных ВВ и предварительной оценки внешнего вида смесей после разведения водой были выбраны 3 состава для дальнейшего исследования (табл. 1).

СМЭСД должны подвергаться спонтанному самоэмульгированию при слабом перемешивании при помещении в водную среду. ПАВ адсорбируются на поверхности раздела фаз масла и воды, что приводит к уменьшению свободной энергии, необходимой для образования микроэмульсии и соответственно улучшает термодинамическую стабильность. Таким образом, выбор масляной фазы, ПАВ, сорастворителя и их соотношения играет важную роль в образовании микроэмульсии. Псевдотроичные фазовые диаграммы строили для масляной фазы, ПАВ и сорастворителя, используя метод титрования водой. Из фазовых диаграмм (рис. 3) видно, что все составы показали схожие результаты, и эффективная зона самоэмульгирования наблюдается при концентрации ПАВ более 60%.

Таблица 1



Для подтверждения образования микроэмульсии и выбора между 3 составами СМЭСД ГБ-115 определяли размер частиц образующихся микроэмульсий и термодинамическую стабильность (табл.2). Исходя из фазовых диаграмм, а также с учетом безопасности, для дальнейшего исследования были выбраны составы, в которых соотношение масляной фазы к смеси ПАВ и соразтворителя составило 4:6. Распределение размера частиц по интенсивности для состава 2, обладающего наименьшим размером частиц, представлено на рис. 4.

3. Poudel B.K. et al. Formulation, Characterization and Optimization of Valsartan Self-Microemulsifying Drug Delivery System Using Statistical Design of Experiment. Chem. Pharm. Bull., 2012; 60.(11): 1409–1418.
 4. Reddy M.S., Fazal ul Haq S.M., Apte S.S. Solubility Enhancement of Fenofibrate, a BCS Class II Drug, by Self Emulsifying Drug Delivery Systems. International Research Journal of Pharmacy, 2011; 2.(11): 173–177.
 5. Wang Z. Pseudo-ternary Phase Diagrams of a Drug Delivery System. A thesis presented to the University of Waterloo, 2009.

Поступила 14 марта 2014г.

Вывод

На основании результатов проведенных исследований разработан состав самоэмульгирующихся систем доставки ГБ-115 (ГБ-115; Capryol 90; Kolliphor RH40; Transcutol), показавший наименьший размер частиц и эффективность самоэмульгирования.

Таблица 2

ХАРАКТЕРИСТИКИ САМОМИКРОЭМУЛЬГИРУЮЩИХСЯ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ГБ-115

Составы	Средний размер частиц, диаметр, нм	Стабильность	Эффект разведения	Цикл заморозания-оттаивания
1	66,33	+	+	+
2	29,62	+	+	+
3	36,61	+	+	+

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Алексеев К.В., Турчинская К.Г., Блынская Е.В. и др. Технология самоэмульгирующихся систем доставки и повышение биодоступности лекарственных веществ при пероральном применении. Фармация, 2013; 7: 52-55. (Alekseev K.V., Turchinskaya K.G., Blynskaya E.V. et al. Self-Emulsifying Drug Delivery Systems and Enhancing of an Oral Drug Bioavailability. Farmatsiya, 2013; 7: 52–55 (in Russian)).
 2. Kumar A., Sharma S., Kamble R. Self Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS): Future Aspects. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2010; 2. (4): 7–13.

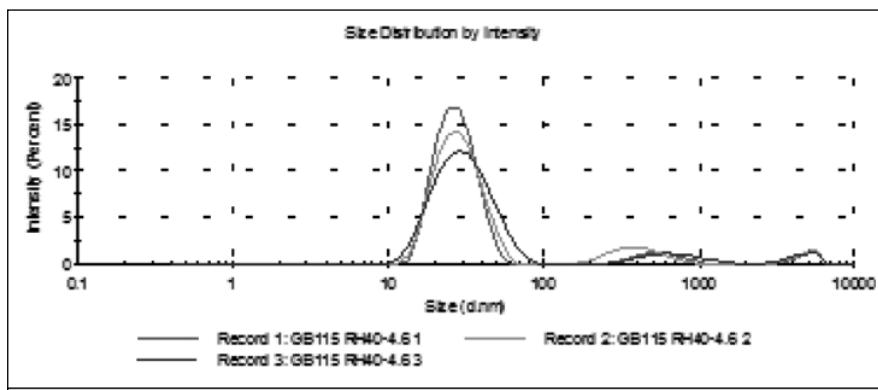


Рис. 4. Распределение размера частиц по интенсивности для состава 2

USE OF SELF-MICROEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEMS TO INCREASE THE SOLUBILITY AND BIOAVAILABILITY OF A SUBSTANCE

Professor K.V. Alekseev, PhD; K.G. Turchinskaya; E.V. Blynskaya, PhD; A.I. Marakhova, PhD

V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology, Russian Academy of Sciences; 8, Baltiyskaya St. Moscow 125315

SUMMARY

To achieve the desirable concentration of a drug in systemic circulation is one of the most important parameters for its therapeutic efficacy and bioavailability. A self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) has recently been the most promising technology for these purposes. Whether SMEDDS might be used to increase the solubility and bioavailability of compound GB-115 was investigated. The solubility of the compound was determined in different groups of excipients; pseudoternary phase diagrams were constructed; the thermodynamic stability of the model compositions of SMEDDS for GB-115 and the particle size distribution of obtained microemulsions were studied. Experiments showed the high potential of SMEDDS as an alternative to conventional methods for increasing the bioavailability of a drug substance.

Key words: self-microemulsifying drug delivery system, microemulsions, GB-115, bioavailability, pseudoternary phase diagrams.