

УДК 615.453

Д. Д. Ловская \*, А. Е. Лебедев, Н. В. Меньшутина

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия  
125480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20, корп. 1  
e-mail: daria.lovskaya@gmail.com

## УЛУЧШЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИНГРЕДИЕНТОВ ПУТЕМ ЗАГРУЗКИ В АЭРОГЕЛЬНУЮ МАТРИЦУ

Проведена серия экспериментов по адсорбции ибупрофена в матрицы-носители на основе неорганических (диоксид кремния) и органических веществ (крахмал, альгинат натрия) в сверхкритическом реакторе высокого давления. Получены кинетические растворения композитов “аэрогель-ибупрофен” в сравнении с исходной кристаллической формой ибупрофена и доказано улучшение растворимости полученных композитов более чем 1,5 раза, что позволяет использовать матрицы-носители на основе аэрогеля для улучшения фармакокинетических свойств активных фармацевтических ингредиентов.

**Ключевые слова:** аэрогель, сверхкритическая адсорбция, системы доставки лекарств.

В настоящее время особое внимание уделяется развитию фармацевтической отрасли в России. Основная задача на данном этапе – это переход фармацевтической и медицинской промышленности на новый, более высокий уровень, который может быть достигнут внедрением на рынок собственных инновационных разработок в области лекарственных средств. На данный момент российский фармацевтический рынок импортно-ориентирован и большую часть российского фармацевтического рынка составляют дженерики. Это связано с тем, что в нашей стране почти не производятся оригинальные препараты в силу больших затрат на доклинические и клинические исследования. Аэрогели – это новый класс веществ, которые могут быть использованы в качестве матриц-носителей активных фармацевтических ингредиентов, а это значит, что с их помощью возможно создание новых улучшенных лекарственных форм, которые смогут составить здоровую конкуренцию импортным лекарствам. Уникальность аэрогеля в том, что в него можно инкапсулировать множество различных веществ, начиная от против аллергенных веществ, заканчивая цитотоксическими веществами [1].

Аэрогель представляет собой макроскопический кластер, который состоит из микро- и наночастиц. Возможно получение как монолитов аэрогелей, так и частиц [2]. Размер частиц аэрогеля можно варьировать от 200 нм до 50 мкм. Уникальность аэрогеля заключается еще и в том, что при высокой пористости (вплоть до 99%) площадь удельной поверхности аэрогеля также очень высока и может варьироваться от 500 м<sup>2</sup>/г до 1500 м<sup>2</sup>/г. При этом диаметр пор составляет от 4 до 10 нм. Эти характеристики позволяют использовать аэрогели в качестве носителей для

лекарственных веществ. Важно отметить, что аэрогели на основе органических веществ являются биодоступными и биodeградируемыми, что обеспечивает безопасность получаемых лекарственных форм. Особо стоит отметить возможность создания различных лекарственных форм на основе аэрогелей, а именно твердых, мягких, газообразных и жидких.

Аэрогели получают путем сверхкритической сушки в установке реактора высокого давления. Температура процесса может варьироваться от 40 до 100°C, а давление от 120 до 200 атм. Структура и физико-химические свойства аэрогелей напрямую зависят от условий проведения каждой стадии, от выбранных прекурсоров, растворителей и катализаторов. В качестве сверхкритического растворителя используется диоксид углерода. Выбор сверхкритического растворителя обусловлен в первую очередь, его безопасностью для человека и, что не мало важно, окружающей среды.

Загрузка активных фармацевтических ингредиентов осуществляется путем сверхкритической адсорбции в том же реакторе высокого давления. Степень адсорбции зависит, в первую очередь, от растворимости активного вещества в сверхкритическом флюиде. Немало важна и степень сродства активного вещества к матрице аэрогеля. Наиболее перспективной задачей является изготовление лекарственных форм на основе органических полисахаридных аэрогелей [3]. Создание полисахаридных аэрогелей отвечает современным требованиям и уровню развития науки, а также основной плюс – это относительно низкая стоимость прекурсоров. На данный момент описан широкий спектр полисахаридов с различными функциональными группами – все это можно считать отправной

точкой для развития и создания аэрогельных матриц с заданными свойствами.

Для повышения растворимости лекарств используют различные физико-химические подходы: уменьшение размеров частиц, модификация кристаллической структуры, получение твердых дисперсий лекарственных веществ с наполнителями и т.д. Подход, заключающийся в инкапсуляции активных веществ в аэрогели, улучшает их фармакокинетические свойства. Экспериментально доказано, что растворимость активных веществ возрастает после адсорбции в аэрогель [4]. Таким образом, возможно получение безопасной лекарственной формы, которая может обеспечить быстрый терапевтический эффект, необходимый для ряда лекарственных препаратов, которые направлены на быстрый лечебный эффект.

В рамках данной работы были проведены исследования по адсорбции модельного активного вещества на три аэрогельные матрицы: кремниевую (неорганическая матрица), крахмальную и матрицу на основе альгината натрия (органические матрицы). В таблице 1 приведены основные характеристики полученных микрочастиц (площадь удельной поверхности и средний диаметр пор), которые были получены методом азотной порометрии.

Таблица 1

Характеристика полученных аэрогелей

Тип аэрогеля	$S_{уд}$ , м <sup>2</sup> /г	$D_{пор}$ , нм
Кремниевый аэрогель	975	11,6
Крахмальный аэрогель	217	9,4
Альгинатный аэрогель	512	19,2

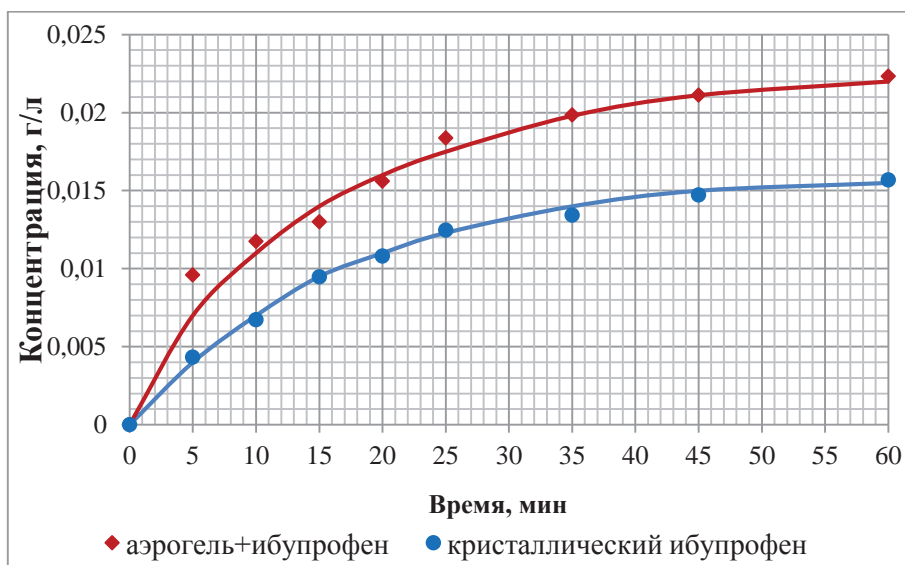


Рис. 1. Кинетические кривые растворения композита “кремниевый аэрогель – ибупрофен” в сравнении с чистым ибупрофеном

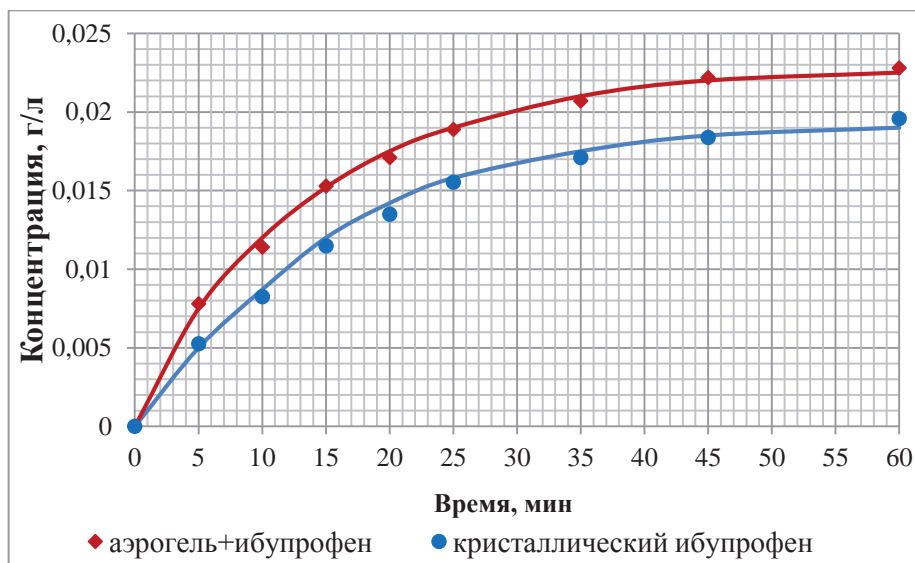


Рис. 2. Кинетические кривые растворения композита “крахмальный аэрогель - ибупрофен” в сравнении с чистым ибупрофеном

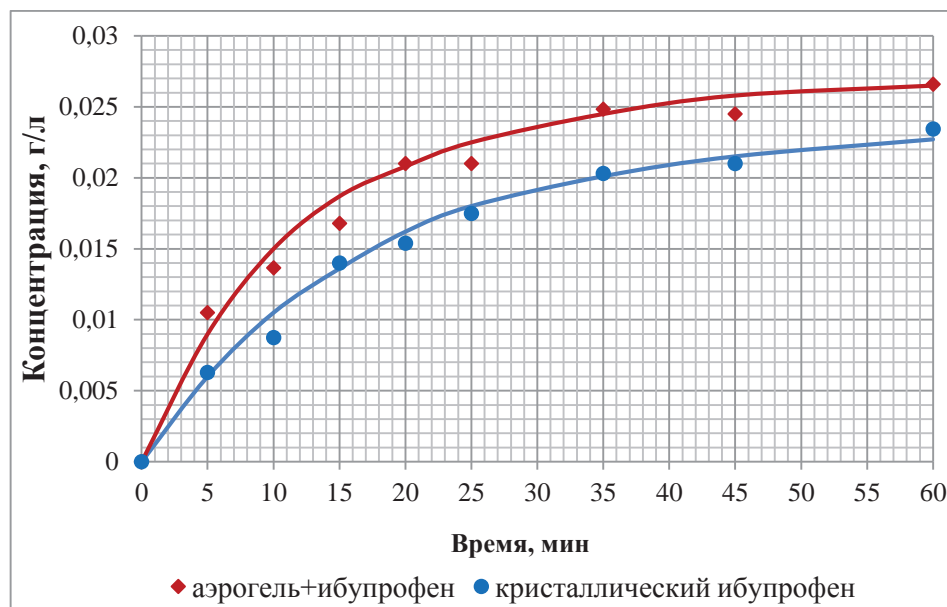


Рис. 3. Кинетические кривые растворения композита «альгинатный аэрогель – ибупрофен» в сравнении с чистым ибупрофеном

В качестве модельного активного вещества был выбран ибупрофен – нестероидный противовоспалительный препарат, который используется для лечения таких заболеваний, как ревматоидный артрит, радикулит, для лечения головной и зубной боли, а также многих других воспалительных заболеваний.

Для проведения процесса адсорбции ибупрофена в аэрогелевые матрицы был использован сверхкритический реактор высокого давления. Образец аэрогеля точной навески ( $\pm 0.0001$  г) помещается в конверт из фильтровальной бумаги и загружается в реактор. Таким же способом в реактор помещается навеска активного вещества. Параметры ведения процесса: температура  $40^\circ\text{C}$ , давление 180 атм, время ведения процесса около 8 часов. Масса адсорбированного активного вещества определялась по приросту массы аэрогеля. Точное значение количества адсорбированного вещества определялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Таким образом, были получены три композита: «ибупрофен-крахмальный аэрогель» (загрузка 30 %<sub>масс</sub>), «ибупрофен-кремниевый аэрогель» (загрузка 24 %<sub>масс</sub>), «ибупрофен-альгинатный аэрогель» (загрузка 35 %<sub>масс</sub>).

На следующем этапе исследования был проведен аналитический тест «Растворение». Тест «Растворение» показывает, насколько быстро растворится препарат в организме. Исходя из теста, можно будет предположить время терапевтического действия лекарственного средства. В качестве объектов исследования были использованы полученные ранее композиты «аэрогель-ибупрофен». В качестве объекта сравнения использовалась кристаллическая форма ибупрофена (чистое вещество). Тест «Растворение» согласно фармакопейной статье

(ОФС 42-0135-09) проводился в желатиновых капсулах. В качестве среды растворения использовался сок фирмы Ricca Chemical Company LLC с добавлением фермента пепсина. Наилучшую растворимость продемонстрировал композит «кремниевый аэрогель – ибупрофен». На рисунке 1 представлена кинетическая кривая растворения этого композита в сравнении с исходной кристаллической формой. Исходная масса ибупрофена в пересчете на чистое вещество – 24 мг. Исходя из полученных данных, время, требуемое для высвобождения 50% активного вещества из аэрогелевой, составило 5 мин, а для чистого вещества это время равняется 11 минутам. Таким образом, можно сделать вывод о сокращении времени высвобождения более чем в 2 раза. На рисунках 2 и 3 представлены кинетические кривые растворения композитов «крахмальный аэрогель – ибупрофен» и «альгинатный аэрогель – ибупрофен» в сравнении с исходной кристаллической формой ибупрофена. Для крахмальной матрицы время, требуемое для высвобождения 50% активного вещества из матрицы, сократилось в 1,6 раз. Для альгинатной матрицы время сократилось в 1,7 раз.

Полученные результаты говорят о том, что загрузка активных веществ в аэрогелевую матрицу позволяет сократить время высвобождения активного вещества, что позволит ускорить терапевтический эффект, а значит быстрее подействует на организм человека. Таким образом, можно сделать вывод о том, что использование аэрогелей в качестве матрицы-носителя активного вещества, положительно влияет на улучшение фармакокинетических свойств лекарственных субстанций.

В дальнейшем планируется проведение экспериментов по определению относительной биодоступности для того, чтобы подтвердить

увеличение биодоступности активного вещества, помещенного в матрицу-носитель на основе аэрогеля.

На данный момент во всем мире учеными ведутся работы по созданию лекарственных форм с использованием аэрогелей для создания мазей, порошков для ингаляций [5]. Возможно

использовать аэрогели для регенеративной медицины, так как в порах аэрогеля можно создать комфортную среду для выращивания клеток ткани [6]. Таким образом, аэрогели можно назвать перспективными материалами для использования в фармацевтической промышленности.

*Ловская Дарья Дмитриевна, ведущий инженер Международного учебно-научного центра трансфера фармацевтических и биотехнологий, РХТУ им. Д.И. Менделеева, Россия, Москва.*

*Лебедев Артем Евгеньевич, аспирант кафедры КХТП РХТУ им. Д. И. Менделеева, Россия, Москва.*

*Меньшутина Наталья Васильевна, д.т.н., руководитель Международного учебно-научного центра трансфера фармацевтических и биотехнологий, РХТУ им. Д.И. Менделеева, Россия, Москва.*

#### Литература

1. Duarte A. R. C., Costa M. S., Simplicio A. L., Cardoso M. M., Duarte C. M. M. Preparation of controlled release microspheres using supercritical fluid technology for delivery of anti-inflammatory drugs // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2006. – V. 308, № 1-2. – P. 168-174.
2. Alnaief M., Smirnova I. In situ production of spherical aerogel microparticles // *Journal of Supercritical Fluids*. – 2011. – V. 55, № 3. – P. 1118-1123.
3. Mehling T., Smirnova I., Guenther U., Neubert R. H. H. Polysaccharide-based aerogels as drug carriers // *Journal of Non-Crystalline Solids*. – 2009. – V. 355, № 50-51. – P. 2472-2479.
4. Caputo G., Scognamiglio M., Marco I. D. Nimesulide adsorbed on silica aerogel using supercritical carbon dioxide // *Chemical Engineering Research and Design*. 2012. V. 90. PP. 1082-1089.
5. Guenther U., Smirnova I., Neubert R. Hydrophilic silica aerogels as dermal drug delivery systems – Dithranol as a model drug // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2008. V. 69. PP. 935-942.
6. Girin T., Thakur A., Alexander A., Badwaik A. H., Tripathi D. K. Modified chitosan hydrogels as drug delivery and tissue engineering systems: present status and applications // *Acta Pharmaceutica Sinica B*. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences Chinese Pharmaceutical Association 2012.

*Lovskaya Daria Dmitrievna, Lebedev Artem Evgenievich, Menshutina Natalia Vasilievna*

D.I. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia.

\*e-mail: daria.lovskaya@gmail.com

## INCREASING OF PHARMAKOKINETIC PROPERTIES OF ACTIVE SUBSTANCES BY IMPREGNATION INTO THE AEROGEL MATRICE

### Abstract

It was conducted a number of experiments of ibuprofen adsorption into the aerogel support matrices based on inorganic (silica) and organic (starch, sodium alginate) materials in the supercritical high-pressure reactor. The dissolution kinetic curves of composites “aerogel-ibuprofen” were obtained and it was established the solubility increasing of obtained composites more than 1,5 times. It allows using aerogel-based matrices for the increasing of pharmacokinetic properties of active substances.

**Key words:** aerogel, supercritical adsorption, drug delivery systems.