# Абсорбция


- Равиль Рашидович Ниязов, к.м.н.


ЦЕНТР НАУЧНОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ

# Содержание

- Желудочно-кишечный тракт человека
  - Функции желудочно-кишечного тракта
  - Анатомия желудочно-кишечного тракта
  - Время транзита через желудочно-кишечный тракт
  - Роль и общее описание желудка
  - Виды клеток желудка и их функции
  - Состав желудочного сока
  - Желудочная моторика и транзит
  - Роль и общее описание тонкой кишки
  - Механизмы абсорбции в тонкой кишке
  - Тонкокишечный сок
  - Моторика и транзит в тонкой кишке
  - Роль и общее описание толстой кишки
  - Состав толстокишечного сока
  - Моторика и транзит в тонкой кишке
- Характеристики действующего вещества как фактор абсорбции
  - Основные характеристики
  - Растворимость в просвете и абсорбция
  - Растворимость в желудке натощак
  - Растворимость в желудке после приема пищи
  - Растворимость в тонкой кишке натощак
  - Растворимость в тонкой кишке после приема пищи
  - Растворимость в толстой кишке
  - Проникающая способность
  - Барьерные функции желудочно-кишечного тракта
  - Определение проникающей способности
- Характеристики лекарственной формы как фактор абсорбции
  - Растворение и гидродинамика в желудочно-кишечном тракте
  - Характеристики высвобождения
  - Состав и технология производства лекарственной формы

# Желудочно-кишечный тракт человека

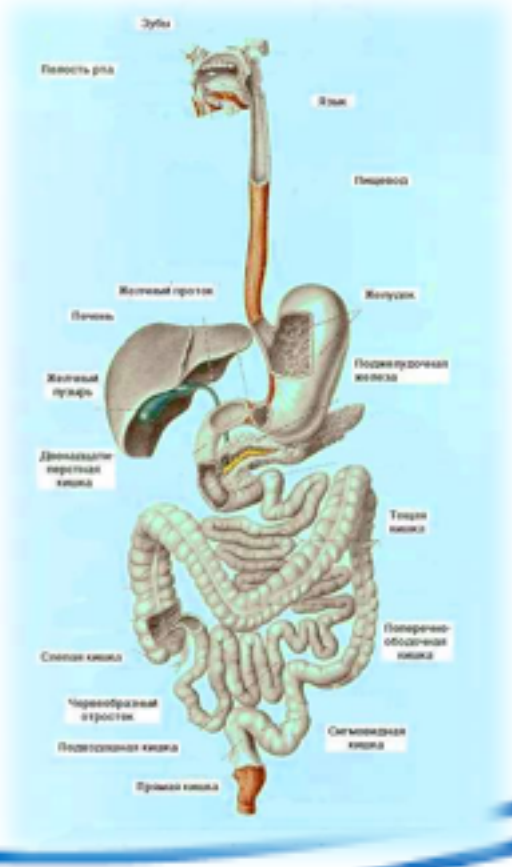
ЦЕНТР
НАУЧНОГО
КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ

# Функции желудочно-кишечного тракта

- ЖКТ является входными воротами для твердых и жидких питательных веществ
  - Пища и напитки обрабатываются пищеварительным трактом до более абсорбируемых форм, а также доставляются к основным участкам абсорбции, чтобы не перегрузить абсорбирующую способность кишечника
  - Субстраты, не переваренные до их попадания в дистальные отделы тонкой кишки, подвергаются ферментации бактериями, населяющими толстую кишку или выводятся с фекалиями вместе со слущенными клетками эпителия ЖКТ, бактериями и пр.
- ЖКТ играет важную роль в поддержании гомеостаза
  - Ежедневно в ЖКТ попадает около 9 л жидкости, из которых лишь 2 л перорально, остальное секретируется различными отделами ЖКТ, а также другими органами, например, желчным пузырем и поджелудочной железой. 80-90% всасывается в проксимальном отделе тощей кишки и в подвздошной кишке, около 200 мл выводится с калом, остальная часть всасывается в толстой кишке. Нарушение абсорбции может приводить к диарее.
- ЖКТ предотвращает всасывание нежелательных веществ
  - пищеварительные процессы способны разрушать большинство чужеродных белков, минимизируя их абсорбцию
  - кишечник располагает своей иммунной системой, которая способна вырабатывать IgA
- ЖКТ участвует в выведении некоторых соединений
  - Печеночные метаболиты секретируются в желчь и попадают в ЖКТ при сокращении желчного пузыря
  - Некоторые вещества могут частично реабсорбироваться, приводя к кишечно-печеночной циркуляции, другие вещества могут напрямую выводится стенкой кишки с помощью эффлюкс-насосов, например, Р-гликопротеин выводит таким образом некоторые лекарственные средства - дигоксин и верапамил

# Анатомия желудочно-кишечного тракта

- Объем желудка приспосабливается к объему принятой пищи
  - В покое объем жидкости в желудке составляет 30-50 мл
  - Желудок с легкостью растягивается до 1-1,5 литров под воздействием принимаемой пищи и напитков
- Длина тонкой кишки обычно составляет 3-5 м у взрослого человека, диаметр в проксимальном отделе 3-4 см, в дистальном – 2-3
  - Разделение на двенадцатиперстную, тощую и подвздошную кишку условно
  - Двенадцатиперстная кишка является отделом смешивания химуса, попадающего в нее из желудка, с желчью и панкреатическим соком
  - Длина тощей кишки 100-150 см, наиболее интенсивны процессы переваривания и всасывания
  - Подвздошная кишка занимает оставшуюся часть тонкой кишки, в ней расположены специальные механизмы обратного захвата солей желчных кислот и некоторых питательных веществ
- Проксимальная часть тонкой кишки практически стерильна, микробное число возрастает по мере приближения к илеоцекальному клапану
  - Слепая кишка и червеобразный отросток играют небольшую роль у человека.
- Диаметр толстой кишки 6-8 см, совокупная длина – 1,5 м
  - Имеет 3 основных отдела: восходящую, поперечную и нисходящую ободочную кишку
  - С точки зрения дизайна ЛФ наибольшей интерес представляет восходящая часть, поскольку в ней содержится достаточное количество жидкости, а также продолжительное время удерживания. В поперечной ободочной кишке начинают формироваться каловые массы, время пассажа вариабельно.



# Время транзита через желудочно-кишечный тракт

- После проглатывания лекарственная форма движется по пищеводу в желудок
  - У здорового молодого человека время транзита составляет несколько секунд, если ЛФ запита жидкостью в положении стоя или сидя
  - В лежачем положении или при запивании лишь несколькими мл жидкости пассаж может занимать несколько минут, высвобождение может начаться в этом отделе
  - У пожилых лиц пассаж менее координирован, что повышает риск начала высвобождения лекарственного вещества в пищеводе
- Пассаж через желудок высоковариабелен
  - Опорожнение зависит от ряда факторов, включая pH, температуру, калорийность, объем и вязкость содержимого, а также фазы мигрирующего моторного комплекса натощак и после приема пищи
- Пассаж по тонкой кишке гораздо менее вариабелен, занимая 3-5 ч у здоровых взрослых, независимо от качества принятой пищи и дизайна лекарственной формы
  - Сложная моторика в конечном счете обеспечивает продвижение химуса к проксимальному концу
- В восходящей ободочной кишке движение разнонаправленное, занимая около 5-12 ч
  - Поскольку дефекация 3 раза в неделю считается нормой, то задержка каловых масс до 48 ч в нижних отделах толстой кишки тоже является нормальной

# Роль и общее описание желудка

- Желудок выполняет пищеварительные и защитные функции. Желудок регулирует объем пищи, поступающей в дистальные отделы и защищает ЖКТ от перегрузки, играя резервуарную функцию
  - Поэтому объем, превышающий 1-1,5 л, вызывает дискомфорт
- Пища смешивается с желудочными секретами в преддверии желудка, происходит уменьшение размеров твердых пищевых частиц, большей частью менее 1 мм, прежде чем желудок опорожнится
- Опорожнение главным образом регулируется калорийностью, со средней скоростью опорожнения 2-4 ккал/мин у здорового человека
  - Другие факторы модулируют эту скорость. Таким образом, пища стандартно принимаемая пища, содержащая несколько сот ккал, примерно через несколько часов полностью покидает желудок
- Переваривание начинается в желудке за счет пепсина и желудочной липазы, которая гидролизует до 15-20% поступивших жиров
- Соляная кислота и переваривание белков играют также защитную роль
- После почти полного опорожнения наступает фаза покоя, которая изредка прерывается короткими резкими сокращениями, которые призваны выводить последние остатки, именно они выводят нераспавшиеся таблетки в двенадцатиперстную кишку

# Виды клеток желудка и их функции

- Слизистая оболочка желудка, включая крипты, содержит разные типы клеток, обладающих разными функциями
  - Поверхность слизистой оболочки выстлана чешуйчатыми/столбовидными эпителиальными клетками, вырабатывающими и секретирующими бикарбонат и слизь на своей апикальной части
  - Секреты образуют слизистый слой, pH которого нейтральна. Он защищает клетки от HCl и пепсина, а также потенциально вредных веществ
  - Эпителий желудка не имеет ключевых качеств, необходимых для абсорбции лекарств, таких как ворсинки; микроворсинки недоразвиты. Таким образом, эффективная всасывающая поверхность равна геометрической площади поверхности желудка. В отсутствие переносчиков и с учетом вариабельной скорости пассажа желудок является ненадежным и неэффективным отделом для абсорбции лекарств
- HCl секретируется париетальными клетками, расположенными в глубине крипт
  - HCl быстро высвобождается под действием гастрина
  - Париетальные клетки также вырабатывает внутренний фактор Касла
- Третий тип клеток – главные клетки, вырабатывающие липазу и пепсиноген

# Состав желудочного сока

- Отличительной чертой желудочного сока в состоянии натощак является низкая pH, обычно <2, диапазон 1-7,5. Буферная способность средняя
- Прием пищи быстро повышает pH до 4-7, вскоре после этого она начинает снижаться к исходному значению, процесс завершается примерно через 2 ч после приема твердой пищи
  - После приема жидкостей, нежели мягкой пищи, pH дольше остается повышенной (>4 ч)
  - Буферная емкость после приема пищи повышается
- Основным ионом в состоянии натощак является хлорид-ион, затем натрий и калий
- Важным компонентом является пепсин, концентрация 0,1-1,3 мг/мл, до 1,7 мг/мл после приема пищи
- В состоянии натощак желудочный сок гипоосмотичный, осмолялность сильно зависит от объема воды
- Поверхностное натяжение желудочного сока натощак явно ниже, чем у водных растворов простых электролитов
  - После приема пищи поверхностное натяжение может еще больше снизиться в зависимости от состава пищи, это означает, что в желудочном соке есть ПАВ, которые пока до конца не установлены

# Желудочная моторика и транзит

- Натощак моторика желудка регулируется межпищевым мигрирующим миоэлектрическим комплексом, состоящим из 3 фаз:
  - Фаза I покоя продолжительностью 45-60 минут,
  - Фаза II продолжительностью 30-45 минут, состоящей из нерегулярных движений, благоприятствующих растворению лекарственной формы,
  - Фазы III продолжительностью 2-10 минут, состоящей из резких сокращений с целью опорожнения желудка с переходом его содержимого в кишечник
  - Моторный цикл начинается в теле желудка и имеет дистальное направление. Когда цикл завершается в подвздошной кишке, в желудке уже запускается новый цикл
- Прием пищи прерывает межпищевой цикл, моторика упорядочивается
  - В зависимости от калорийности и наличия определенных питательных веществ период мягко-умеренных сокращений может продолжаться несколько часов
  - Пища не только изменяет моторный профиль, но и увеличивает вязкость желудочного сока, что повышает механическое воздействие на твердые лекарственные формы, приводят к увеличению скорости растворения и высвобождения, особенно если растворение контролируется механизмом эрозии
- Время удержания твердой ЛФ в желудке зависит от ее размера и сопутствующего приема пищи
  - В случае нераспадающихся лекарственных форм время нахождения в желудке может превышать 1 ч
- В присутствии пищи средний желудочный период полувыведения может значительно превышать 2 ч
  - После очень тяжелой пищи нераспадающиеся таблетки задерживались в желудке более 14 ч

# Роль и общее описание тонкой кишки

- Тонкая кишка – основной отдел переваривания и усвоения организмом питательных веществ в ЖКТ
  - Химус, попадая в двенадцатиперстную кишку, смешивается с желчью и панкреатическим соком, обладающие пищеварительной активностью
    - Панкреатический сок содержит амилазы, протеазы, липазы и бикарбонат, нейтрализующий кислую среду желудка и обеспечивающий оптимальную pH для панкреатических ферментов.
- Амилазы гидролизуют углеводы, за некоторым исключением (целлюлоза)
- Протеазы переваривают белки, процесс заканчивается на протяжении первых 100 см
  - В стенке тонкой кишки много переносчиков, активно захватывающих аминокислоты, дипептиды и трипептиды в энтероциты
- Жиры также подвергаются дальнейшей эмульсификации за счет желчи и гидролизу за счет панкреалипаз
  - Продукты гидролиза проникают в энтероцит путем пассивной диффузии, образуя в нем хиломикроны и попадая в лимфу
- Имеет складки, ворсинки и микроворсинки, что увеличивает всасывающую поверхность до 200-500 м2
  - Скорость абсорбции прямо пропорционально площади поверхности
- В зависимости от состава пищи химус может быть гипо- или гиперонкотичным, что вызывает соответствующее движение воды
  - Вода также устремляется за абсорбирующимися веществами, итоговый баланс воды зависит от многих факторов

# Механизмы абсорбции в тонкой кишке

- Каждая ворсинка содержит один слой клеток, состоящих из 80-90% специализированных абсорбирующих клеток и 10-20% бокаловидных клеток, а также небольшого числа эндо- и экзокринных клеток
  - Слизь, вырабатываемая бокаловидными клетками, защищает нежную слизистую оболочку от химического и физического повреждения
  - Абсорбирующие клетки постоянно мигрируют из глубины крипт на поверхность ворсинке, постоянно с нее слущиваясь
    - Имеют микроворсинки; их апикальная мембрана представляет собой липофильную двухслойную оболочку, позволяя всасываться липофильным веществам, каковыми являются большинство лекарственных веществ
    - В толще мембраны расположено множество переносчиков. Ряд переносчиков находится на базолатеральной мембране. Существует параклеточный механизм абсорбции за счет промежутков между клетками; с помощью него могут абсорбироваться высоколипофильные соединения
- На протяжении тонкой кишки переносчики расположены неоднородно
  - Относительная площадь уменьшается в дистальном направлении, поэтому пассивная диффузия выше в проксимальных отделах. Параклеточный механизм также более развит проксимально, почти отсутствует в толстой кишке
- Ряд переносчиков препятствуют диффузии; некоторые ЛВ метаболизируются в энтероцитах
- После выхода из энтероцита вещества попадают в окружение капилляра, где через фенестры попадают в кровь системы воротной вены печени
  - высоколипофильные ЛВ могут также участвовать в образовании хиломикронов и попадать в кровь через лимфу
- В тонкой кишке находятся Пейеровы бляшки, являющиеся органами иммунной системы

# Тонкокишечный сок

- pH сока тонкой кишки вариабелен и зависит от наличия в нем пищи
  - Натощак, в состоянии покоя он равен 7, колеблясь в пределах 2-7,5 при опорожнении желудка. При pH <4 в кишке очередной цикл опорожнения желудка замедляется, это направлено на поддержание нейтрального pH
- После приема пищи качество кишечного сока изменяется
  - Дуоденальная pH перед опорожнением желудка равна около 6,5, постепенно снижаясь при опорожнении желудка. В дистальном отделе тонкой кишки pH равна около 7,5 за счет бикарбоната
- Буферная емкость ниже, чем в желудке.
- Образуются различные коллоидные липидные фазы по мере переваривания пищи
  - Кишечное содержимое представляет собой смесь мицелл, липосом, эмульсионных капель из желчных кислоты, холестерина, жирных кислот, глицеридов и свободных жирных кислот. Эти коллоидные агрегаты могут солюбилизировать ЛВ, особенно липофильные, а также напрямую взаимодействовать с ЛФ
- Содержание желчи зависит от наличия пищи; поверхностное натяжение низкое из-за присутствия ПАВ
- Основным ионом является натрий, за ним следуют хлорид, бикарбонат и калий. Кишечный сок гипоосмотичен.
- Объем сока натощак составляет 45-320 мл, жидкость неравномерное распределена по кишечнику, образует жидкостные карманы
  - Важным следствием этого является то, что твердые лекарственные формы только частично соприкасаются с жидкой фазой в кишке, либо вообще с ней не соприкасаются, это может повысить вариабельность растворения и абсорбции. Это явление еще более выражено после приема пищи, поскольку объем свободной жидкости снижается

# Моторика и транзит в тонкой кишке

- Среднее время транзита составляет 3-5 ч, однако иногда он значительно быстрее (до 1 ч) или медленнее (более 6 ч)
  - У здорового человека на время транзита не влияют физическое состояние и размер лекарственной формы, а также прием пищи
- Периодические мышечные сокращения стенки кишки позволяют достичь двух целей
  - перемешивание и приближение к стенке кишки содержимого, находящегося в просвете, и продвижение химуса в дистальном направлении
  - достигается кольцевыми и перистальтическими сокращениями
- Движение характеризуется серией быстрых перемещений, чередующихся фазами стаза
  - Сила сокращений уменьшается в дистальном направлении

# Роль и общее описание толстой кишки

- Основными событиями, значимыми для высвобождения и абсорбции ЛВ в толстой кишке, являются ферментация большой популяцией микроорганизмов, реабсорбция воды и электролитов с последующим образованием каловых масс и их выведение
- Пищеварительная функция толстой кишки опосредована анаэробными бактериями
  - Субстратами для них являются непереваренные остатки пищи, включая пищевые волокна
  - Конечными продуктами бактериальной ферментации являются короткоцепочечные жирные кислоты и $CO_2$
- С точки зрения абсорбции толстая кишка является неэффективным органом
  - Активный транспорт ограничен электролитами, контакты между клетками плотные, низкая площадь всасывания, однако она несколько компенсируется длительным временем пребывания
  - В связи с этим перед принятием решения о создании лекарственной формы для однократного приема, содержащей ЛВ с коротким $t_{1/2}$, необходимо хорошо понимать механизмы его абсорбции

# Состав толстокишечного сока

- Знания о соке толстой кишки ограничены
- Средняя pH 6, диапазон 5,7-8,4
- Буферная емкость превышает таковую тонкой кишки
- Большая часть жирных кислот абсорбируется в подвздошной кишке, остальная часть метаболизируется микрофлорой толстой кишки с образованием вторичных желчных кислот, которые практически не реабсорбируются и выводятся
- Поверхностное натяжение остается низким
- Осмоляльность сока толстой кишки может играть роль для лекарственных форм с модифицированным высвобождением, основанных на осмотическом насосе или имеющих гидрофильную полимерную основу
  - Она может сильно колебаться в пределах 30-350 мОсм, сильно отклоняясь от изоосмотического состояния
- Средний объем жидкости 160 мл, диапазон 80-300 мл, объем свободной жидкости <20 мл
- Будучи распределенной по всему органу, ее скопления не превышают 1-2 мл, что сильно препятствует растворению и абсорбции

# Моторика и транзит в толстой кишке

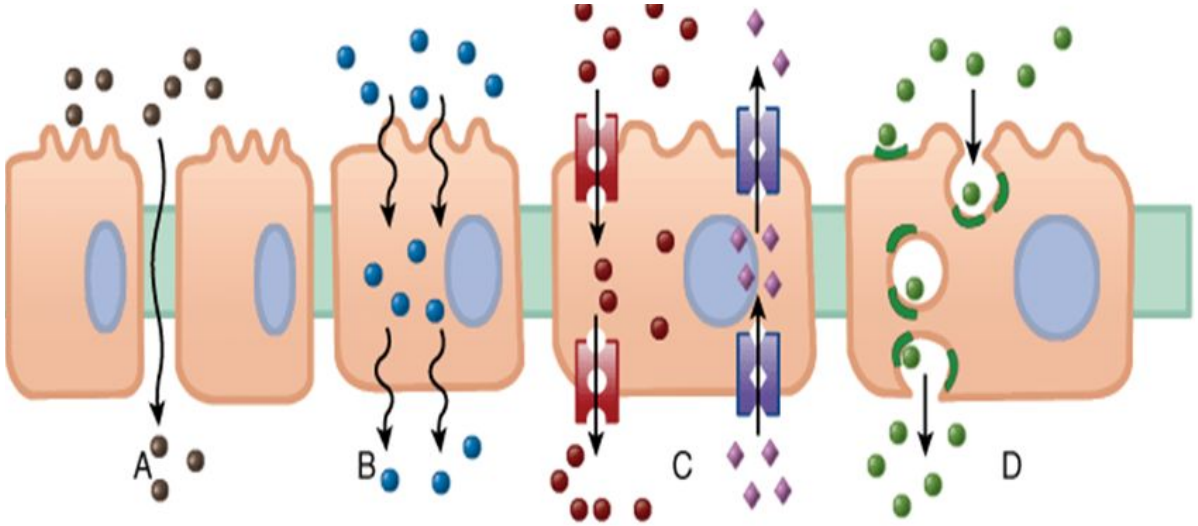
- Общее время пребывания в толстой кишке около 24 ч, высокая вариабельность
  - Чем меньше лекарственная форма, тем дольше время ее пребывания
    - Для пеллет – 6-48 ч, для таблеток – 4-26 ч
- Вариабельность транзита обусловлена рядом факторов
  - Движение частиц и жидкости происходит в обоих направлениях, что даже приводит к тому, что некоторые объекты выводятся раньше, даже попав в толстую кишку позже других
- Гастроколитический рефлекс приводит к быстрому опорожнению толстой кишки после приема пищи, но его выраженность у всех разная, более характерен для первого приема пищи
- Транзит целесообразно разделить на 2 этапа
  - Проксимальный (5-12 ч)
  - Дистальный (минуты-дни)
- Относительно благоприятная среда для абсорбции (свободная вода и характеристики вязкости) существует только в проксимальном отделе

# Характеристики действующего вещества как фактор абсорбции

ЦЕНТР
НАУЧНОГО
КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ

# Основные характеристики

- Для абсорбции через кишечный эпителий ЛВ должно находиться в растворенном состоянии
- Большинство ЛВ абсорбируются в тонкой кишке, однако высвобождение и растворение в других отделах ЖКТ могут также играть важную роль
  - Например, быстрое растворение в желудке может обеспечивать быстрое начало действия. В случае препаратов для местного действия в толстой кишке растворение в этом отделе определяет скорость и степень наступления клинического эффекта
- Растворимость определяется внутренними и внешними характеристиками ЛВ, лекарственной формой и условиями растворения



# Растворимость в просвете и абсорбция лекарственных веществ

- Растворение ЛВ in vivo трудно поддается оценке, альтернативой являются биорелевантные условия растворения in vitro, однако основную сложность вызывает моделирование процессов гидродинамики (вид и интенсивность размешивания, а также используемые объемы)
- Одним из факторов, определяющих скорость растворения, является равновесная растворимость, т.е. концентрация растворенного вещества в насыщенном растворе в присутствии избыточного количества нерастворенного вещества
  - Скорость растворения пропорциональная нерастворенному количеству и растворимости
  - Биорелевантная растворимость – это максимальная достижимая концентрация в отдельном участке просвета ЖКТ; полезна для оценки максимальной скорости абсорбции пассивно абсорбируемых веществ. Равновесная растворимость позволяет на ранних этапах выводить из разработки плохо растворимые вещества
- Несмотря на равновесную растворимость, на поверхности слизистой оболочки концентрация может быть еще выше, достигая значений сверхнасыщения
  - Сверхнасыщение обеспечивают некоторые лекарственные формы, например, содержащие солюбилизированное лекарственное вещество, а также слабоосновные лекарственные вещества. Способность прогнозировать образование сверхнасыщенных растворов может открыть путь для некоторых низкорастворимых соединений

# Растворимость в желудке натощак

- Поскольку натощак 200 мл воды (соответствует 1 стакану воды) покидают желудок в течение 30 минут, растворимость в желудке главным образом важна для:
  - Соединений, вводимых в жидкой форме, способных осаждаться в желудке (липидные лекарственные формы) и
  - ЛФ и соединения, высоко растворимые и быстро высвобождающиеся в желудке, но малорастворимые в тонкой кишке. К таким соединениям относятся липофильные слабые основания
- Этот показатель также важен для малорастворимых неионизирующихся слабых кислот
  - Эти соединения обычно растворяются в кишечнике, в связи с недостаточностью солюбилизирующих веществ в желудке натощак
  - Несмотря на быстрое опорожнение желудка, агломерация твердых частиц или преципитация солей слабых кислот в желудке может сильно влиять на высвобождение из ЛФ
- Модельные среды (желудочный сок собаки и фармакопейная имитация желудочного сока) недооценивают или переоценивают растворимость в желудка натощак, предложены более биорелевантные среды
- Оценка растворимости в желудке натощак остается сложной задачей в связи со сложным составом желудочного сока, в том числе из-за отсутствия стандартизированного протокола

# Растворимость в желудке после приема пищи

- После приема пищи время пребывания в желудке резко увеличивается, поэтому растворение твердых частиц будет более значительным, чем натощак
  - В случае соединений, для абсорбции которых лимитирующим фактором является растворение, их первоначальная концентрация в крови будет определяться растворением в желудке
    - Это в интересах соединений II и IV класса по БКС
  - Однако из-за сложности растворяющей среды нельзя все различия в абсорбции объяснить только скоростью растворения
- Несмотря на то что растворимость малорастворимый соединений после приема пищи повышается, степень повышения трудно поддается прогнозированию из-за сложности состава и разнообразия пищи
- Аспирация желудочного содержимого после приема пищи затруднительна, поэтому оценка растворимости в желудке после приема пищи – также непростая задача
- В качестве модельной среды предложено использовать полупереваренное молоко

# Растворимость в тонкой кишке натощак

- Тонкая кишка – основной участок всасывания большинства ЛВ. Концентрация в кишке является движущей силой для потока вдоль слизистой оболочки, а значит и скорости абсорбции
  - Внутрикишечная концентрация, в отсутствие нестабильности вещества, зависит от тока воды по кишечной стенке, концентрации ЛВ в жидкости, пребывающей из желудка, и растворения частиц, поступающих из желудка
  - Гипоосмолярность в тонкой кишке натощак приводит к быстрой абсорбции воды
- Концентрация слаборастворимых оснований, поступающая из желудка, играет особо важную роль, поскольку при повышении pH они могут преципитировать
  - Разработаны методы для оценки преципитации при изменении pH: в их основе лежат многокамерные системы, имитирующие транзит жидкостей и веществ из одного отдела ЖКТ в другой с динамичным изменением окружающих условий
- Растворимость липофильных соединений в просвете тонкой кишки натощак обычно гораздо выше, чем в простых водных растворах при схожих pH, что обусловлено наличием ПАВ
- Разработаны специальные модельные системы, имеющие свои недостатки и преимущества

# Растворимость в тонкой кишке после приема пищи

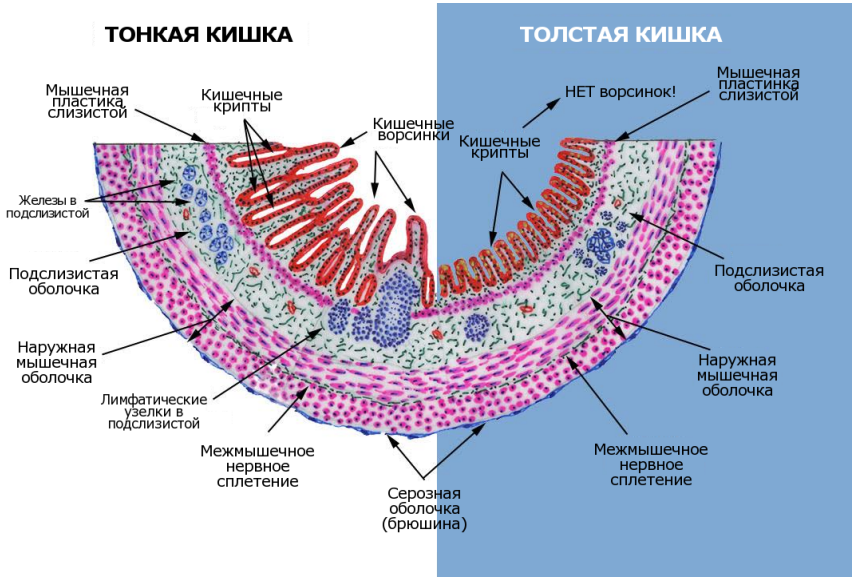
- Аналогично условиям натощак, внутрикишечная концентрация ЛВ в тонкой кишке после приема пищи зависит от потока воды вдоль кишечной стенки, попадающих в кишку жидкостей и растворения поступающих из желудка частиц
- Гиперосмолярность желудочного содержимого вызывает большую секрецию воды
- Внутрикишечное растворение и, следовательно, растворимость во время пищеварительной фазы должны играть первостепенную роль для липофильных соединений
- Вариабельность растворения зависит от времени и индивидуальных особенностей субъекта, она выше, чем в состоянии натощак
- Созданы модельные среды, например, имитация кишечного сока после приема пищи, которые могут прогнозировать внутрикишечную растворимость
  - Необходимо учитывать состав и особенности переваривания в кишке, создавая биорелевантные условия

# Растворимость в толстой кишке

- Растворимость в толстой кишке играет важную роль в случае
  - ЛВ с низкой проникающей способностью в тонкой кишке, но способного абсорбироваться в толстой
  - ЛФ с пролонгированным высвобождением
  - ЛФ, нацеленных на достижение местного действия в толстой кишке
- Основным интересующим отделом является восходящая ободочная кишка в связи с наличием в ней воды и активной моторикой
- В настоящее время модельные системы включают такие факторы, как pH и профиль короткоцепочечных жирных кислот
- Для толстой кишки отсутствует разграничение «натощак» и «после приема пищи»

# Проникающая способность

- Скорость и степень кишечной абсорбции определяет профиль «концентрация-время» принимаемых внутрь ЛП и их БД
- Для достижения системного кровотока молекулы ЛВ должны растворить в желудочно-кишечном соке, затем преодолеть барьерные функции слизистой оболочки ЖКТ и проникнуть через однослойный эпителий
- Неполная абсорбция может быть обусловлена
  - Ограниченным высвобождением / растворением ЛВ
  - Деградацией, преципитацией или комплексообразованием ЛВ в ЖКТ
  - Ограниченной проникающей способностью через слизистую оболочку ЖКТ

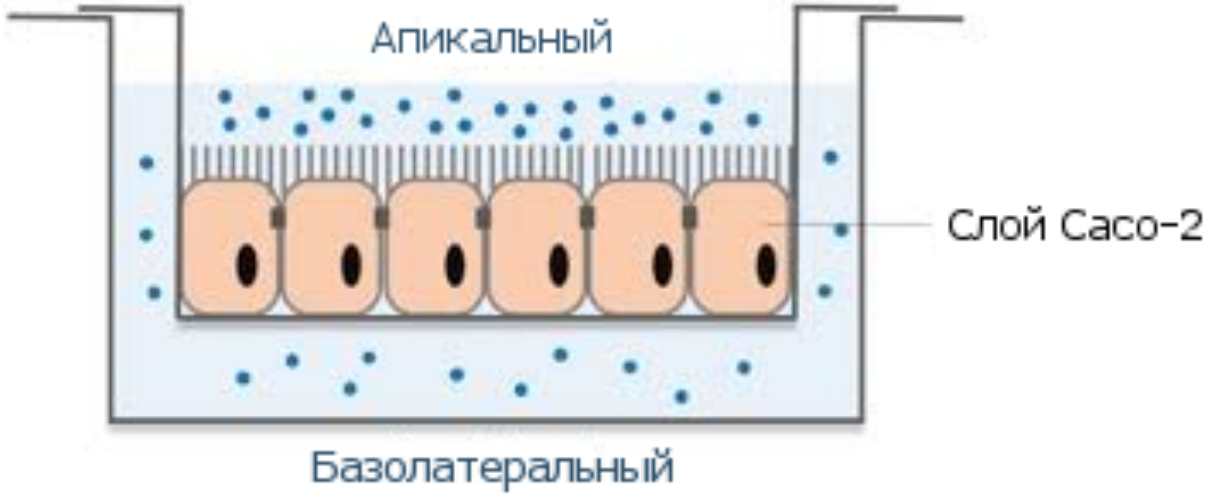


# Барьерные функции желудочно-кишечного тракта

- ЖКТ – это по сути выстланный эпителием канал через тело человека, начинающийся со рта и заканчивающийся анальным отверстием. Он разделяет внешнюю среду от внутренней среды организма
- Первым барьером для абсорбции в кишечнике является гидрофильная слизь на поверхности энтероцитов, что может ограничивать абсорбцию высоколипофильных соединений
- Однако основной преградой является механический барьер из одного слоя энтероцитов. Проникновение веществ возможно между клетками или через них
  - Липидная мембрана ограничивает абсорбцию гидрофильных веществ, которые в большинстве своем всасываются путем активного транспорта
- Помимо физического барьера эпителий представляет биохимический барьер, который в дополнение к кишечной микрофлоре и ферментам в просвете ЖКТ, ограничивает абсорбцию
  - Основными элементами барьера являются метаболизирующие ферменты, аналогичные печеночным, и эффлюкс-транспортеры. Возможны лекарственные взаимодействия на этом уровне

# Определение проникающей способности

- Оценка проникающей способности через кишечник является одним из основных направлений в ходе разработки ЛП
  - Этот параметр является вторым составляющим БКС
- Поскольку абсорбированную фракцию у человека невозможно с легкостью оценить, особенно на ранних этапах разработки, созданы более практические способы определения проникающей способности, предусматривающие использование модельных систем и контрольных веществ
- Оценка проникающей способности на основании кривых переноса
- Оценка проникающей способности в ненасыщенных условиях
- Эффективная и кажущаяся проникающая способность
- Перенос с помощью переносчиков



# Характеристики лекарственной формы как фактор абсорбции

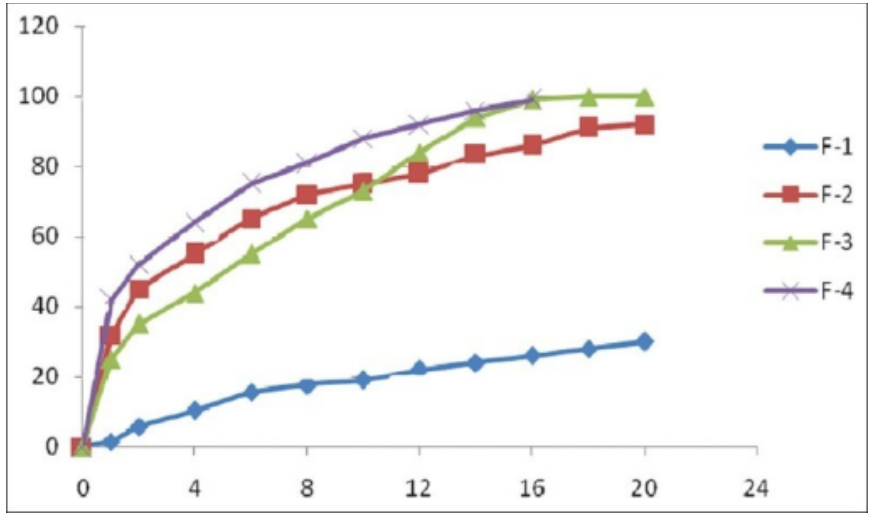
ЦЕНТР
НАУЧНОГО
КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ

# Растворение и гидродинамика в желудочно-кишечном тракте

- Растворение – это процесс переноса масс
  - Несмотря на то что процессы переноса масс находятся под одновременным влиянием термодинамики и гидродинамики, последняя преобладает, если перенос масс преимущественно контролируется конвекцией или диффузией, что справедливо для малорастворимых соединений, каковыми являются большинство ЛВ
- Гидродинамика определяет условия воздействия на ЛФ жидкой среды соков ЖКТ in vivo или сред растворения in vitro
- Потоки жидкости могут быть ламинарными и турбулентными. Растворение лучше происходит в турбулентных потоках
- Знание гидродинамики в ЖКТ позволяет лучше моделировать условия растворения in vitro, это способствует процессу фармацевтической разработки
- Объем среды растворения и различные условия размешивания призваны смоделировать гидродинамическое воздействие, которому подвергается ЛФ в ЖКТ
  - Эти условия не отражают реально протекающие процессы, а только позволяют достичь похожего результата
- Чем выше гидродинамическое сопротивление поверхности ЛФ и растворяемого ЛВ, тем быстрее растворение за счет создания турбулентных потоков

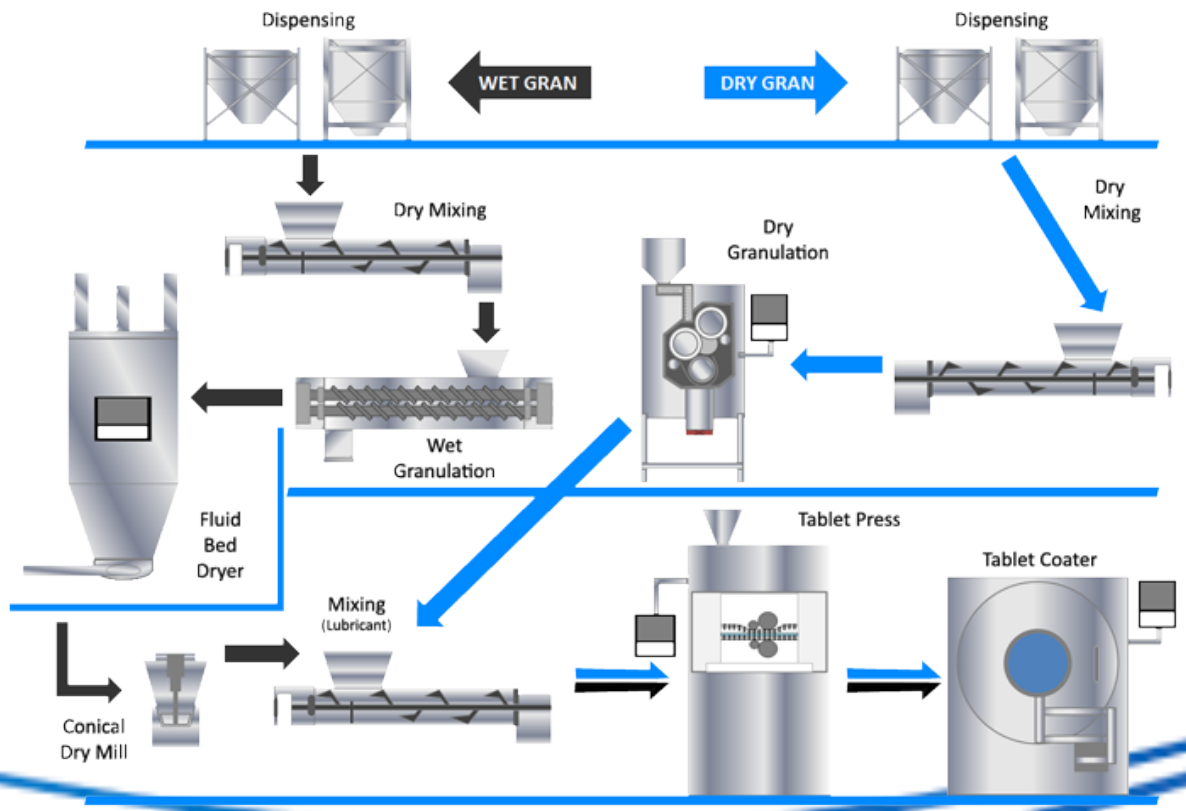
# Характеристики высвобождения

- Системы, контролируемые растворением
  - Инкапсулированные системы, контролируемые растворением
  - Матричные системы, контролируемые растворением
- Системы, контролируемые диффузией
  - Резервуарные контролируемые системы
  - Матричные контролируемые системы
- Системы высвобождения, контролируемые растворением и диффузией
- Система, контролируемые проникновением воды
  - Системы, контролируемые набуханием
  - Осмотически контролируемые системы
- Системы высвобождения, контролируемые химически
  - Эрозирующиеся системы
  - Лекарственное вещество, ковалентно связанное с полимером
- Гидрогели
- Системы высвобождения, контролируемые ионообменными смолами



# Состав и технология производства лекарственной формы

- Характеристики активного фармацевтического ингредиента
- Качественный и количественный состав лекарственной формы
- Конфигурация лекарственной формы
  - Фаски, риски, оболочки, слои, геометрия
- Технология производства
  - Постоянство процесса производства
- Стабильность лекарственной формы
- Обеспечение непрерывного качества



# Вопросы
# перед перерывом и в кулуарах

ЦЕНТР
НАУЧНОГО
КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ