

Малишок Юлія Олександрівна

аспірант

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Україна

## ЛІПОСОМИ ДЛЯ ОРАЛЬНОЇ ДОСТАВКИ ПРЕПАРАТІВ: ПЕРСПЕКТИВИ ТА ОБМЕЖЕННЯ

*Анотація.* Оральний шлях введення є найбільш зручним і широко застосовуваним у клінічній практиці, однак він пов'язаний із суттєвими бар'єрами для біодоступності багатьох лікарських речовин. Ліпосомальна інкапсуляція розглядається як перспективна стратегія подолання цих бар'єрів за рахунок захисту АФІ від деградації в шлунково-кишковому тракті, підвищення проникності через кишковий епітелій і модуляції фармакокінетичного профілю. У цьому огляді розглянуто механізми орального всмоктування ліпосом, ключові бар'єри шлунково-кишкового тракту, сучасні підходи до підвищення стабільності та біодоступності, а також наведено приклади клінічного застосування ліпосомальних оральних форм.

### 1. Вступ

Оральний шлях введення залишається найбільш переважним як для пацієнтів, так і для виробників лікарських засобів: він не потребує медичного персоналу, є неінвазивним, економічно доступним і сприяє кращому дотриманню режиму лікування [1]. Разом з тим, значна частина сучасних характеризуються вкрай низькою оральною біодоступністю через ферментативну деградацію, хімічну нестабільність у кислому середовищі шлунка та недостатню проникність через кишковий епітелій [2].

Ліпосоми – везикулярні наноструктури діаметром 50–1000 нм, утворені одним або кількома концентричними ліпідними бішарами, мають унікальну архітектуру, що дозволяє одночасно інкапсулювати гідрофільні речовини у внутрішньому водному компартменті та ліпофільні сполуки в межах мембрани [3]. Завдяки біосумісності та здатності імітувати клітинні мембрани ліпосоми розглядаються як перспективна платформа для оральної доставки. Однак численні фізіологічні бар'єри шлунково-кишкового тракту суттєво ускладнюють реалізацію цього потенціалу на практиці [4].

### 2. Бар'єри шлунково-кишкового тракту

#### 2.1. Кисле середовище шлунка

Шлунковий сік має рН у діапазоні 1,2–3,0, що створює агресивне середовище для більшості ліпосомальних систем. При такому рН відбувається протонування фосфатних груп ліпідів, що дестабілізує заряд мембрани і прискорює гідроліз сфінгом'єліну та фосфатидилхоліну [5].

Час перебування ліпосом у шлунку становить від 30 хвилин до 4 годин

залежно від ступеня наповненості шлунка, складу їжі та індивідуальних особливостей пацієнта [6]. Препарати, прийняті натщесерце, швидше евакуюються в дванадцятипалу кишку, що зменшує експозицію до кислого середовища, але одночасно скорочує час контакту з абсорбційною поверхнею.

### 2.2. Ферментативна деградація в тонкому кишечнику

Тонкий кишечник є основною зоною ферментативного впливу на ліпосоми. Панкреатична фосфоліпаза гідролізує фосфатидилхолін до лізоформ і жирних кислот, що призводить до руйнування везикул [7].

Панкреатична ліпаза та холестеролестераза додатково розщеплюють ліпідні компоненти носія. За концентрації жовчних солей вище критичної (2–5 мМ) відбувається сольобілізація мембрани з утворенням змішаних міцел і повною втратою структури ліпосом [8].

### 2.3. Слизовий бар'єр і глікокалікс

Поверхня кишкового епітелію вкрита шаром слизу (100–800 мкм), що складається з муцинів і виконує захисну функцію, але одночасно є дифузійним бар'єром для ліпосом. Його структура та негативний заряд сприяють затриманню або адсорбції частинок, особливо катіонних [9].

Додатковим бар'єром є глікокалікс ентероцитів (200–500 нм), який обмежує доступ наночастинок до клітинної мембрани. Мукозне очищення ще більше скорочує час контакту ліпосом із абсорбційною поверхнею [10].

### 2.4. Кишковий епітелій як транспортний бар'єр

Кишковий епітелій утворює щільний клітинний бар'єр, який суттєво обмежує парацелюлярний транспорт, тому проникнення можливе переважно через ендоцитозні механізми (клатрин- і кавеолін-опосередкований, макропіноцитоз, фагоцитоз) [11]. Ефективність цих шляхів залежить від розміру, заряду та поверхневих властивостей ліпосом.

Особливе значення мають М-клітини Пейєрових бляшок, які активно здійснюють трансцитоз і є перспективною мішенню для оральної доставки. Ліпосоми < 200 нм із відповідними лігандами демонструють підвищене проникнення через цей шлях [12].

## 3. Механізми всмоктування ліпосом

### 3.1. Ендоцитоз і трансцитоз

Трансцитоз є основним шляхом проходження інтактних ліпосом через кишковий епітелій і включає ендоцитоз, внутрішньоклітинний транспорт та екзоцитоз. Ключовим обмеженням є лізосомальна деградація у кислому середовищі (рН 4,5–5,0).

Для її уникнення застосовують рН-чутливі ліпосоми, які руйнуються в

ендосомах (рН 5,5–6,5) і вивільняють вміст до злиття з лізосомами [13].

### 3.2. Злиття з клітинною мембраною

Пряме злиття ліпосом із апікальною мембраною ентероцитів є ефективним шляхом доставки, оскільки дозволяє вивільнити вміст без проходження ендосом.

Ймовірність цього процесу залежить від ліпідного складу, наявності фузогенних компонентів,  $\text{Ca}^{2+}$ , температури та поверхневого заряду. Нейтральні та слабо позитивно заряджені ліпосоми зазвичай мають вищу здатність до злиття [14].

### 3.3. Перенесення ліпідів через лімфатичну систему

Після всмоктування ліпідні компоненти ліпосоми можуть включатися до хіломікронів і транспортуватися через мезентеріальну лімфатичну систему в грудну лімфатичну протоку і далі в системний кровообіг, оминаючи ефект першого проходження через печінку [15].

## 4. Підходи до підвищення стабільності в ШКТ

### 4.1. Полімерне покриття та ПЕГілювання

Покриття поверхні ліпосом гідрофільними полімерами – поліетиленгліколем (ПЕГ), хітозаном, гіалуроновою кислотою – є одним із найбільш ефективних підходів до підвищення стабільності в умовах ШКТ [16]. ПЕГ-покриття створює стеричний захисний шар, що зменшує адсорбцію білків плазми, знижує взаємодію з жовчними солями та ферментами, а також сповільнює агрегацію везикул [17].

Хітозанові покриття через позитивний заряд при фізіологічному рН взаємодіють з негативно зарядженими муциновими глікопротеїнами, продовжуючи час затримки ліпосом у слизовому шарі (мукоадгезія). Одночасно хітозан транзиторно відкриває щільні контакти між ентероцитами, підвищуючи парацелюлярну проникність [18]. Проте рН-залежне розчинення хітозану (ефективне лише при  $\text{pH} < 6,5$ ) обмежує його застосування переважно верхнім відділом тонкого кишечника.

### 4.2. Гастрорезистентне мікрокапсулювання

Ліпосоми можна захистити від руйнування в шлунку, якщо ввести їх у оболонку з кишковорозчинних полімерів. Такі матеріали не розчиняються в кислому середовищі шлунка і починають вивільняти вміст тільки в кишечнику при рН вище 6 – 7 [19].

Це особливо корисно для кислоточутливих діючих речовин (інсулін, омепразол, ферменти) і для ліпосом із ненасиченими ліпідами, які нестабільні в кислому середовищі шлунка ( $\text{pH} < 4$ ).

Технологія подвійної інкапсуляції – ліпосоми всередині полімерних нано- або мікрочастинок – поєднує переваги обох систем: полімерна оболонка забезпечує захист від ферментів і низького рН, тоді як ліпосомальна основа сприяє трансцелюлярному транспорту після вивільнення [20].

#### 4.3. Модифікація ліпідного складу

Використання ліпідів з насиченими жирними кислотами і включення сфінгомієліну підвищують стійкість мембрани до дії панкреатичної фосфоліпази А<sub>2</sub>: фермент виявляє на порядок нижчу активність щодо щільно упакованих гелевих фаз порівняно з рідинно-кристалічними [21]. Збагачення мембрани холестерином також знижує її чутливість до ензиматичного гідролізу і солюбілізації жовчними солями [22].

Проероліпосоми – сухі сипкі субстанції, що миттєво формують ліпосоми при контакті з водою в кишечнику – є перспективним підходом до усунення проблеми нестабільності рідких ліпосомальних форм при зберіганні [23]. Гранульована форма проліпосом є стабільнішою у виробничих і логістичних умовах і може бути включена в традиційні тверді лікарські форми (капсули, таблетки).

### 5. Таргетна оральна доставка

#### 5.1. Лігандна функціоналізація

Спрямована доставка ліпосом до певних ділянок кишечника або типів клітин досягається шляхом введення в їх мембрану таргетних лігандів. Такий підхід підвищує селективність взаємодії з епітелієм і ефективність клітинного захоплення.

Лектини – вуглевод-зв'язуючі білки – специфічно взаємодіють з глікоструктурами ентероцитів і М-клітин, збільшуючи адгезію ліпосом і стимулюючи ендоцитоз [24].

Такий підхід особливо важливий для оральних вакцин та імуномодуляторів, оскільки забезпечує доставку антигенів до лімфоїдної тканини кишечника при мінімальній системній токсичності [25].

#### 5.2. Доставка в товстий кишечник

Товстий кишечник є важливою мішенню для ліпосомальної доставки, зокрема при запальних захворюваннях кишечника та колоректальному раку [26]. Для забезпечення локалізованого вивільнення застосовують покриття, чутливі до бактеріальних ферментів (пектин, гуарова камедь, азополімери), а також рН-залежні системи, що активуються при рН > 7,0–7,4, характерному для дистальних відділів кишечника [27].

Вплив кишкової мікробіоти є подвійним: бактеріальні ферменти можуть дестабілізувати ліпосомальні структури, знижуючи ефективність доставки,

однак водночас продукти метаболізму мікробіоти (зокрема коротколанцюгові жирні кислоти) здатні підвищувати проникність епітелію та потенційно покращувати абсорбцію ліпосомальних систем [28].

## 6. Клінічні приклади та перспективи

### 6.1. Інсулін та пептидні АФІ

Оральна доставка інсуліну є однією з найскладніших задач фармацевтики. Ліпосомальні форми інсуліну з покриттям хітозаном і ПЕГом у доклінічних дослідженнях забезпечували зниження глікемії приблизно до 30–50% ефективності підшкірного введення [29], однак залишаються проблеми відтворюваності та масштабування виробництва.

Ліпосомальний циклоспорин А для перорального застосування у клінічних дослідженнях підвищував біодоступність на 20–30% порівняно з мікроемульсійною формою (Neoral) [30].

### 6.2. Нуклеїнові кислоти

Оральна доставка нуклеїнових кислот – малих інтерферуючих РНК, антисенсових олігонуклеотидів, мРНК – через ліпосомальні носії є одним із найактивніших напрямів сучасних досліджень [31]. Катіонні ліпосоми ефективно конденсують полінуклеотиди завдяки електростатичній взаємодії, однак їхня токсичність і нестабільність у кишечнику є серйозними обмеженнями.

### 6.3. Нутрицевтики та функціональне харчування

Ліпосомальне інкапсулювання нутрицевтиків – вітаміну С, куркуміну, ресвератролу, омега-3 жирних кислот, поліфенолів – є сферою, де ліпосомальні оральні форми вже активно комерціалізуються [32]. Ліпосомальний вітамін С демонструє на 50–70% вищу біодоступність порівняно зі звичайними формами аскорбінової кислоти в рандомізованих клінічних дослідженнях [33].

## 7. Ключові обмеження та шляхи їх подолання

Незважаючи на значний науковий прогрес, оральні ліпосомальні форми стикаються з низкою фундаментальних обмежень, що ускладнюють їх клінічну трансляцію.

**Нестабільність у ШКТ.** Навіть оптимізовані ліпосомальні системи зазнають значної деградації при проходженні через шлунок і тонкий кишечник. Ефективність захисту залежить від численних фізіологічних змінних (прийом їжі, кислотність шлунка, склад жовчі), що ускладнює стандартизацію фармакокінетичного профілю.

**Низька та варіабельна біодоступність.** Оральна біодоступність більшості ліпосомальних АФІ залишається в діапазоні 1–15%, тоді як для

клінічного застосування зазвичай потрібні значення 20–30%. Висока варіабельність між пацієнтами (CV 40–80%) ускладнює індивідуалізацію дозування [34].

**Складність масштабування виробництва.** Відтворюване виробництво ліпосом із заданими характеристиками (розмір, ламелярність, ступінь інкапсуляції) у промислових масштабах є технічно складним і дорогим завданням. Мікрофлюїдні технології та безперервне виробництво розглядаються як перспективні рішення, однак потребують суттєвих капітальних інвестицій [35].

**Регуляторні вимоги.** Ліпосомальні форми класифікуються регуляторними органами (FDA, EMA) як складні лікарські засоби, що потребують розширеного пакета реєстраційних досліджень, включаючи обов'язкову демонстрацію терапевтичної еквівалентності для генеричних версій [36]. Це суттєво підвищує вартість і тривалість виведення продуктів на ринок.

**Вартість виробництва.** Фармацевтично чисті ліпіди та обладнання для екструзії мають значно вищу вартість порівняно зі стандартними матеріалами для твердих лікарських форм, що відображається на кінцевій ціні препаратів для пацієнтів.

## 8. Висновки

Ліпосоми являють собою науково обґрунтовану та технологічно гнучку платформу для оральної доставки лікарських речовин із широким спектром фізико-хімічних властивостей. Можливість одночасної інкапсуляції гідрофільних і ліпофільних АФІ, захист від ферментативної деградації, модуляція транспортних шляхів через кишковий епітелій і потенціал таргетної доставки роблять ліпосоми перспективними інструментами фармацевтичної науки [1].

Водночас фундаментальні обмеження – нестабільність у фізіологічних умовах ШКТ, низька та варіабельна біодоступність, висока вартість виробництва – поки що стримують масштабний перехід цієї технології в клінічну практику. Подолання цих бар'єрів вимагає міждисциплінарної інтеграції досягнень ліпідної хімії, нанотехнологій, фізіології травлення і регуляторної науки.

Найбільш реалістичними короткостроковими цілями для клінічної трансляції є ліпосомальні форми нутрицевтиків, де регуляторний шлях є спрощеним, та препарати для лікування локальних захворювань товстого кишечника, де системна біодоступність не є необхідною. Довгострокова перспектива – оральні ліпосомальні форми інсуліну, нуклеїнових кислот і

онкологічних препаратів – залишається амбітною і клінічно значущою метою фармацевтичних досліджень.

### Список використаних джерел:

1. Homayun B., Lin X., Choi H.-J. Challenges and Recent Progress in Oral Drug Delivery Systems for Biopharmaceuticals // *Pharmaceutics*. – 2019. – Vol. 11, № 3. – P. 129.
2. Amidon G.L., Lennernäs H., Shah V.P., Crison J.R. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability // *Pharmaceutical Research*. – 1995. – Vol. 12, № 3. – P. 413–420.
3. Torchilin V.P. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2005. – Vol. 4, № 2. – P. 145–160.
4. Lian T., Ho R.J.Y. Trends and developments in liposome drug delivery systems // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2001. – Vol. 90, № 6. – P. 667–680.
5. Storch J., Kleinfeld A.M. Transfer of long-chain fluorescent free fatty acids between unilamellar vesicles // *Biochemistry*. – 1986. – Vol. 25, № 7. – P. 1717–1726.
6. Dressman J.B., Amidon G.L., Reppas C., Shah V.P. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption // *Pharmaceutical Research*. – 1998. – Vol. 15, № 1. – P. 11–22.
7. Bezzine S., Koduri R.S., Valentin E. et al. Exogenously added human group X secreted phospholipase A2 but not the group IB, IIA, and V enzymes efficiently release arachidonic acid from adherent mammalian cells // *Journal of Biological Chemistry*. – 2000. – Vol. 275, № 5. – P. 3179–3191.
8. Carey M.C., Small D.M., Bliss C.M. Lipid digestion and absorption // *Annual Review of Physiology*. – 1983. – Vol. 45. – P. 651–677.
9. Crater J.S., Carrier R.L. Barrier properties of gastrointestinal mucus to nanoparticle transport // *Macromolecular Bioscience*. – 2010. – Vol. 10, № 12. – P. 1473–1483.
10. Pelaseyed T., Bergström J.H., Gustafsson J.K. et al. The mucus and mucins of the goblet cells and enterocytes provide the first defense line of the gastrointestinal tract and interact with the immune system // *Immunological Reviews*. – 2014. – Vol. 260, № 1. – P. 8–20.
11. Ulluwishewa D., Anderson R.C., McNabb W.C. et al. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components // *Journal of Nutrition*. – 2011. – Vol. 141, № 5. – P. 769–776.
12. Kernéis S., Bogdanova A., Kraehenbuhl J.P., Pringault E. Conversion by Peyer's patch lymphocytes of human enterocytes into M cells that transport bacteria // *Science*. – 1997. – Vol. 277, № 5328. – P. 949–952.
13. Kobayashi T., Startchev K., Whitney A.J., Gruenberg J. Localization of lysobisphosphatidic acid-rich membrane domains in late endosomes // *Biological Chemistry*. – 2001. – Vol. 382, № 3. – P. 483–485.
14. Papahadjopoulos D., Vail W.J., Jacobson K., Poste G. Cochleate lipid cylinders: formation by fusion of unilamellar lipid vesicles // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 1975. – Vol. 394, № 3. – P. 483–491.
15. Trevaskis N.L., Charman W.N., Porter C.J.H. Lipid-based delivery systems and intestinal lymphatic drug transport: a mechanistic update // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2008. – Vol. 60, № 6. – P. 702–716.
16. Immordino M.L., Dosio F., Cattel L. Stealth liposomes: review of the basic science, rationale, and clinical applications, existing and potential // *International Journal of Nanomedicine*. – 2006. – Vol. 1, № 3. – P. 297–315.
17. Romberg B., Hennink W.E., Storm G. Sheddable coatings for long-circulating nanoparticles // *Pharmaceutical Research*. – 2008. – Vol. 25, № 1. – P. 55–71.
18. Plapied L., Duhem N., des Rieux A., Préat V. Fate of polymeric nanocarriers for oral drug delivery // *Current Opinion in Colloid and Interface Science*. – 2011. – Vol. 16, № 3. – P. 228–237.
19. Vijayanathan V., Thomas T., Thomas T.J. DNA nanoparticles and development of DNA delivery vehicles for gene therapy // *Biochemistry*. – 2002. – Vol. 41, № 48. – P. 14085–14094.
20. Zhang Y., Bhavna S., Panyam J. Nanoparticles in drug delivery: the case of lipid-polymer hybrid particles // *Nanomedicine*. – 2012. – Vol. 7, № 9. – P. 1351–1356.
21. Crommelin D.J.A., Fransen G., Hennink W.E. Stability and degradation of liposomes in biological environments // *Topics in Pharmaceutical Sciences* / Ed. D.D. Breimer, P. Speiser. – Amsterdam: Elsevier, 1987. – P. 267–286.
22. Liang X., Mao G., Ng K.Y.S. Effect of chain lengths of PEO-PPO-PEO on small unilamellar liposome morphology and stability // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 2005. – Vol. 285, № 1. – P. 360–372.
23. Bhardwaj U., Burgess D.J. Physicochemical properties of extruded and non-extruded liposomes containing the hydrophobic drug dexamethasone // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2010. – Vol. 388, № 1–2. – P. 181–189.
24. Lehr C.M., Bouwstra J.A., Schacht E.H., Junginger H.E. In vitro evaluation of mucoadhesive properties of chitosan and some other natural polymers // *International Journal of Pharmaceutics*. – 1992. – Vol. 78, № 1–3. – P. 43–48.
25. Des Rieux A., Fievez V., Garinot M., Schneider Y.-J., Préat V. Nanoparticles as potential oral delivery systems of proteins and vaccines: a mechanistic approach // *Journal of Controlled Release*. – 2006. – Vol. 116, № 1. –

- P. 1–27.
26. Zhang M., Xu C., Liu D., Han M.K., Wang L., Merlin D. Oral delivery of nanoparticles loaded with ginger active compound, 6-shogaol, attenuates ulcerative colitis and promotes wound healing in a murine model // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2018. – Vol. 12, № 2. – P. 217–229.
  27. Sinha V.R., Kumria R. Polysaccharides in colon-specific drug delivery // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2001. – Vol. 224, № 1–2. – P. 19–38.
  28. Hanning S.M., Rahme K. The effect of the gut microbiome on nanoparticle drug delivery: a pharmacodynamic review // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. – 2020. – Vol. 57. – P. 101717.
  29. Voitiski C.B., Sarmento B., Carvalho R.A., Neufeld R.J., Veiga F. Facilitated nanoscale delivery of insulin across intestinal membrane models // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2011. – Vol. 412, № 1–2. – P. 123–131.
  30. Mueller E.A., Kovarik J.M., van Bree J.B., Grevel J., Lückner P.W., Kutz K. Improved dose linearity of cyclosporine pharmacokinetics from a microemulsion formulation // *Pharmaceutical Research*. – 1994. – Vol. 11, № 2. – P. 301–304.
  31. Zhang S., Zhao B., Jiang H., Wang B., Ma B. Cationic lipids and polymers mediated vectors for delivery of siRNA // *Journal of Controlled Release*. – 2007. – Vol. 123, № 1. – P. 1–10.
  32. Akbarzadeh A., Rezaei-Sadabady R., Davaran S. et al. Liposome: classification, preparation, and applications // *Nanoscale Research Letters*. – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. 102.
  33. Carr A.C., Vissers M.C.M., Cook J.S. The effect of intravenous vitamin C on cancer- and chemotherapy-related fatigue and quality of life // *Frontiers in Oncology*. – 2014. – Vol. 4. – P. 283.
  34. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2001. – Vol. 46, № 1–3. – P. 3–26.
  35. Laouini A., Jaafar-Maalej C., Limayem-Blouza I., Sfar S., Charcosset C., Fessi H. Preparation, characterization and applications of liposomes: state of the art // *Journal of Colloid Science and Biotechnology*. – 2012. – Vol. 1, № 2. – P. 147–168.
  36. FDA Draft Guidance for Industry: Liposome Drug Products. Chemistry, Manufacturing, and Controls; Human Pharmacokinetics and Bioavailability; and Labeling Documentation. – Silver Spring: FDA, 2018. – P. 41.