

УДК 615.45

## ПИЩЕВЫЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛИПОСОМАЛЬНОГО ВИТАМИНА Д<sub>3</sub>

Дылдин Д. В., Чугунова О. В.

*Уральский государственный экономический университет*

**Аннотация.** В статье приведены сведения о применении липосомальных систем, как носителя витамина Д<sub>3</sub>, в пищевой и фармацевтической промышленности. разработки, подтверждающие возможность и эффективность создания аэрозолей с липосомированным витамином Д<sub>3</sub>. С точки зрения биологической совместимости липосомы идеальны как переносчики биологически активных веществ. Сделаны выводы о перспективности темы исследования по созданию ингаляционной формы липосомальных препаратов витамина Д<sub>3</sub>.

**Ключевые слова:** витамин Д, липосомированный витамин Д<sub>3</sub>, аэрозоли.

На сегодняшний день приоритетным направлением производства биологически активных веществ (БАД) к пище, а также продуктов специализированного и функционального назначения является повышение стабильности и биодоступности БАВ, и, как следствие, терапевтической / функциональной активности [1]. Введенные в организм липосомальные формы БАД взаимодействуют с мембранами клеток, связываются с ними и передают клетке активные вещества. Включение БАВ в липосомы может изменить фармакинетику и биораспределение препарата, приводящее к повышению эффективности. В связи с этим растет научный и производственный интерес к механизмам и системам доставки, в том числе – через легкие *Pulmonary* и подъязычные *Sublingval* [2].

Известно, что БАВ (как активные, полезные вещества) в составе БАД к пище, ФПИ и продуктов питания часто теряют активность в ЖКТ из-за постоянного действия несколько ферментов и изменения в условиях pH [3]. Учитывая это, предложены альтернативные система доставки – *Pulmonary* и *Sublingval*, приобретающая все большую актуальность и востребованность. В 2016 году рынок доставки респираторных препаратов составлял около 36,1 млрд. долларов США, в 2021 году эта цифра, по оценке

экспертов рынка, составляла уже порядка 52,4 млрд. долларов США. Рост на этом рынке в основном обусловлен увеличением предпочтения легочного пути в качестве альтернативного пути доставки лекарств, повышением внимания к разработке интеллектуальных / цифровых ингаляторов и увеличением заболеваемости респираторными заболеваниями, такими как пневмония, астма и кистозный фиброз [4].

Данная тенденция может быть связана, в том числе, с повышением осведомленности и ориентации потребителей на здоровье и благополучие.

В первую очередь, вдыхаемые соединения (например, через спреи / аэрозоли) могут быть очень эффективны в терапии воспалений дыхательных путей и других заболеваний легких. Кроме того, ингаляционная терапия может использоваться для лечения других заболеваний путем местного терапевтического воздействия, когда доставка действующих / активных веществ происходит через системное кровообращение за счет легочной системы, механизм которого детально описан в [5]. Есть данные по эффективности аэрозольных куркумина, витамина А, инсулина, нуклеиновой кислоты и т. д. [6].

Ингаляционная система доставки обладая рядом преимуществ, имеет и некоторые ограничения, систематизированные в таблице 1.

При изготовлении аэрозолей осаждение частиц зависит от их размера, формы, плотности и морфологии. В дальнейшем эти же факторы зависят от метода приготовления аэрозолей.

**Таблица 1 - Преимущества и ограничения ингаляционной системы  
доставки лекарственных средств**

Преимущества	Ограничения, проблемы
<i>Pulmonary</i> [6-7]	
<p>Неинвазивная терапия без боли; удобен и безопасен по сравнению с парентеральным (инъекционным) путем;</p> <p>Большая площадь поверхности, обильное кровоснабжение и тонкая эпителиальная мембрана обеспечивают быстрое всасывание активных соединений;</p> <p>Нет взаимодействия метаболических ферментов, что предотвращает потери активных соединений, и они становятся доступными для систематической циркуляции в крови;</p> <p>Водорастворимые соединения могут быть легко доставлены (по сравнению с инъекцией);</p> <p>Небольшое или полное отсутствие метаболизма первого прохождения.</p>	<p>Проблемы с биодоступностью и разложением терапевтических молекул из-за присутствия ферментов легких;</p> <p>Абсорбция варьируется и зависит от здоровья дыхательной системы, возраст является еще одним важным критерием;</p> <p>Относительно дорого;</p> <p>Могут возникнуть такие побочные эффекты: проблемы с дыханием, умеренный кашель и сухость во рту;</p> <p>Токсичность осаждения аэрозолей требует более глубокого изучения.</p>
<i>Sublingval</i> [8-9]	

<p>Высокая биодоступность, поскольку он обходит метаболизм первого прохождения через печень и обладает широким кровоснабжением;</p> <p>Подобно пероральному введению, этот способ также подходит для самостоятельного приема и безболезненен;</p> <p>Этим путем можно вводить высоколипофильные препараты для быстрого всасывания.</p>	<p>Горький привкус и чувство жжения возможны из-за удержания препаратов сублингвально в течение нескольких минут;</p> <p>Отсутствие доказательств контролируемого высвобождения лекарств;</p> <p>Данная система не подходит для пациентов без сознания и других нелояльных пациентов.</p>
--	---

На сегодняшний день в промышленности используются следующие, в том числе на стадиях исследования, клинических испытаний и реализуемые на фармацевтических предприятиях:

- распылительная сушка;
- сублимационная сушка с распылением;
- электрораспыление;
- испарение растворителя.

Необходимо отметить, что ингаляционные системы доставки витамина D<sub>3</sub> – аэрозольных препараты / спреи) представлены на рынке крайне ограниченно: «Vitamin D<sub>3</sub> spray» (Alvogen Farma, Италия) – 170 доз по 500 МЕ, «Vitamin spray D<sub>3</sub>» подъязычный (Risingstar) – 140 доз по 500 МЕ.

На сегодняшний день имеются научные разработки, подтверждающие возможность и эффективность создания аэрозолей с липосомированным витамином D<sub>3</sub>. Так, в работе *Arianna Castoldi* и соавторов приведены

экспериментальные данные, доказывающие эффективность и защитное действие липосомального 25 (ОН) D в аэрозоли против инфекции *P. Aeruginosa* на культурах клеток человека [10].

Предпосылкой исследования послужили предположительные данные о связи между недостаточностью витамина D<sub>3</sub> и заболеваниями легких (как астма и пневмония). Следовательно, предположено, что доставка витамина D<sub>3</sub> или его метаболитов (в частности кальцифедиола (25 (ОН) D) непосредственно в легкие пациентов с муковисцидозом (МВ) могут привести к улучшению клинического исхода.

Липосомные препараты были приготовлены на основе модифицированной версии метода гидратации липидной пленки с использованием дипальмитоилфосфатидилхолина DPPC (фосфолипид / лецитин) и 25 (ОН) D: DPPC и 25 (ОН) D (общий вес 75 мг) растворяли в 5 мл. этилацетат / метанол (4: 1 об. / об.) в круглодонной колбе. После растворения 0,1 мл 0,5 мг / мл раствора Rh-DPPE было добавили и смешали. Затем смесь органических растворителей упаривали. при пониженном давлении и скорости вращения 145 об / мин при 70 ° C с использованием роторного испарителя (Büchi, Essen, Germany). В полученную однородную тонкую липидную пленку затем повторно гидратировали путем добавление 5 мл деионизированной воды с последующим вращением при 60 C в течение 1 ч. Образовавшуюся липосомальную дисперсию обрабатывали ультразвуком. в ультразвуковой ванне (Bandelin Sonorex, Берлин, Германия) в течение 10 мин, а затем экструдировали (экструдер LiposoFast, Avestin, Mannheim, Германия) многократно через мембраны с размером пор 200 нм (AMD Manufacturing Inc., Онтарио, Канада) для достижения однородного и минимального размера. Затем липосомы разбавляли 1:10 деионизированной водой и хранили при 4 ° C в атмосфере азота до дальнейшего

Для исследований осаждения влияние процесса распыления на коллоидную стабильность липосом, липосомы были диспергированы в воде и распылены с помощью электронного вибрационного мембранного ингалятора (eFlow, PARI Medical Holding GmbH Starnberg, Германия).

В проведенных исследованиях установлено, что липосомы проявляют постоянные коллоидные свойства при хранении в течение 25 дней с сохранением всего 25 (ОН) D в течение 3 дней после, что подтверждает, что процесс приготовления липосом, включая, например, использование органических растворителей и повышенные температуры не оказали отрицательного влияния на стабильность 25 (ОН) D. Исследования осаждения аэрозолей показало, что состав PD был физически стабильным при распылении.

Далее исследователями получена информация об отложении в легких липосом путем распыления липосом в небулайзере. Отсутствие заметной разницы по коллоидным параметрам до и после распыления указывает, что вибрация мембраны небулайзера не разрушает или значительно изменяет структуру липосом, подтверждая возможность самих исследований. Показано, что частицы с размером до 5 мкм может эффективно достигать бронхиальной области дыхательные пути, где инфекционные и воспалительные реакции чаще всего локализуются у человека с МД. При применении к инфицированным *Pseudomonas* человеческим 16- Клетки НВЕ, липосомы PD показали более высокий уровень уничтожения бактерий по сравнению с пустой липосомной композицией (P). Таким образом, включение 25 (ОН) D в липосомы оказывается более эффективным чем 25 (ОН) D в растворе.

Таким образом, исследования по созданию ингаляционной формы липосомальных препаратов витамина D<sub>3</sub> весьма своевременны и перспективны. С точки зрения биологической совместимости липосомы

идеальны как переносчики биологически активных веществ. Они производятся из природных липидов и поэтому нетоксичны, не вызывают нежелательных иммунных реакций и биоразлагаемы, то есть разрушаются под действием ферментов, присутствующих в организме.

### Литература

1. Вековцев А.А., Серба Е.М., Бямбаа Б., Позняковский В.М. Микробиом и биохакинг: парадигма управления здоровьем // Индустрия питания|Food Industry. – 2021. – Т.6. – №2. – С. 16-22.
2. Куанг Н.Х., Чупин В.В., Прохоров Д.И. и др. Липосомальные системы доставки биологически активных соединений в лечении некоторых заболеваний // Вестник МИТХТ им. М.В. Ломоносова. – 2014. – Т.9. – №6. – С.26-41.
3. Morozov V.N., Kanev I.L., Mikheev A.Y. et al. Generation and delivery of nanoaerosols from biological and biologically active substances // Journal of Aerosol Science. – 2014. – Vol. 69. – pp. 48-61.
4. Pulmonary / Respiratory Drug Delivery Market. – 2021. – URL: <https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/pulmonary-respiratory-drug-delivery-market-179682410.html> (accessed 06.04.2021).
5. Watanabe J., Watanabe M. Anatomical factors of human respiratory tract influencing volume flow rate and number of particles arriving at each bronchus // Biocybernetics and Biomedical Engineering. – 2019. – Т. 39, № 2. – С. 526-535.
6. Liang W.L., Chan A. Y.L., Chow M.Y. T. et al. Spray freeze drying of small nucleic acids as inhaled powder for pulmonary delivery // Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2018. – Vol.13(2). – pp. 163-172.
7. Chen L., Zhao X. Characterization of air flow and lung function in the pulmonary acinus by fluid-structure interaction in idiopathic interstitial pneumonias // Plos One. – 2019. – Vol. 14(3).

8. Pawar P.P., Ghorpade H.S., Kokane B.A. Sublingual route for systemic drug delivery // Journal of Drug Delivery and Therapeutics. – 2018. – Vol. 8(6-s). – pp. 340-343.
9. Prittie J., Barton L. Route of nutrient delivery // Clinical Techniques in Small Animal Practice. – 2004. – Vol. 19(1). – С. 6-8.
10. Castoldi A., Herr C., Niederstrasser J., Labouta H.I. et al. Calcifediol-loaded liposomes for local treatment of pulmonary bacterial infections // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2017. – Vol. 118. – pp. 62-67.

## ЛИПОЗОМАЛДЫҚ D3 ВИТАМИНІН АЗЫҚ ЖЕТКІЗУ ЖҮЙЕЛЕРІ

**Дылдин Д. В., Чугунова О. В.**

*Орал мемлекеттік экономика университеті*

*Аннотация.* Мақалада тамақ және фармацевтика өнеркәсібінде D3 витаминінің тасымалдаушысы ретінде липосомалық жүйелерді қолдану туралы ақпарат берілген. липосомалық D3 дәрумені бар аэрозольдерді жасау мүмкіндігі мен тиімділігін растайтын әзірлемелер. Биологиялық үйлесімділік тұрғысынан липосомалар биологиялық белсенді заттардың тасымалдаушысы ретінде өте қолайлы. D3 витаминінің липосомды препараттарының ингаляциялық түрін жасау бойынша зерттеу тақырыбының келешегі туралы қорытындылар жасалды.

*Калидвожақо:* D витамині, липосомдық D3 витамині, аэрозольдер.

## ПИЩЕВЫЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛИПОСОМАЛЬНОГО ВИТАМИНА D<sub>3</sub>

**Дылдин Д. В., Чугунова О. В.**

*Уральский государственный экономический университет*

*Annotation.* The article provides information on the use of liposomal systems as a carrier of vitamin D3 in the food and pharmaceutical industries. developments confirming the possibility and effectiveness of creating aerosols with liposomal vitamin D3. From the point of view of biological compatibility, liposomes are ideal as carriers of biologically active substances. Conclusions are drawn about the prospects of the research topic on the creation of an inhaled form of liposomal preparations of vitamin D3.

*Keywords.* vitamin D, liposomal vitamin D3, aerosols.

*Сведения об авторах.* Дылдин Денис Владимирович – аспирант кафедры Технологии питания Института менеджмента, предпринимательства и инжиниринга Уральского

Государственного Экономического Университета (УрГЭУ), Екатеринбург. E-mail: science@usue.ru

**Чугунова Ольга Викторовна** – д. т. н., профессор,  
заведующая кафедрой Технологии питания Института менеджмента,  
предпринимательства и инжиниринга Уральского Государственного Экономического  
Университета (УрГЭУ), Екатеринбург, E-mail: chugun.ova@yandex.ru