

НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПОЛЕЗНОСТИ ИНГАЛЯЦИИ ПИТАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

Аэрозольная доставка пищевых добавок в организм
Фрэнк А. Льюис, технический директор, NV Nutrition

История

Метод ингаляций уже много лет используются при лечении лёгочных заболеваний. Этот метод широко распространён и является оптимальным способом введения препаратов при проведении первичной терапии при астме и хронических обструктивных заболеваниях лёгких. В последние годы изучалась возможность доставки витаминов и активных веществ через ингаляции в легкие для лечения системных заболеваний, таких как сахарный диабет. Это стало возможно благодаря разработке новых ингаляционных устройств, которые позволяют доставлять большие дозы витаминов и активных веществ (миллиграммы, когда ранее была возможна доставка микрограммами) через дыхательные пути.

Эффективность депонирования (накопления в тканях и органах лекарственных веществ) подобных устройств составляет > 50% усвоения в легких в сравнении с ≤20% у старых устройств. Для достижения терапевтической эффективности активных веществ, действующее вещество должно быть депонировано за пределами области ротоглотки. На эффективность воздействия витаминов и активных веществ может влиять место усвоения (центральные или периферические дыхательные пути), а также однородность или неоднородность распределения вдыхаемого вещества.

Сегодня на рынке можно найти более 65 различных продуктов-ингаляторов, содержащих более 20 активных ингредиентов для лечения респираторных заболеваний. Несмотря на широкое использование ингаляционных устройств, мы не можем точно сказать, какой процент усвоения витаминов и активных веществ в лёгких является оптимальным; нужное место для достижения локального терапевтического ответа; факторы, определяющие всасывание препарата; клиренс (показатель скорости очищения биологических жидкостей или тканей организма), а также роль бронхиального кровообращения в перераспределении вдыхаемого вещества.

Основываясь на недавних исследованиях и достижениях в области лекарственной ингаляционной терапии, мы постараемся показать преимущества данного вида терапии в сравнении с традиционным пероральным введением питательных веществ.

Преимущества доставки активных веществ в форме аэрозоля в лёгкие для системной абсорбции

Ингаляция имеет много преимуществ по сравнению с пероральным, трансдермальным (проникающим через кожу), назальным или внутривенным способом доставки активных веществ.

Недавние достижения в аэрозольных технологиях и технологиях лекарственных форм, привели к разработке более эффективных систем доставки витаминов и активных веществ в организм.

Ингаляторы распыляют аэрозольные частицы намного меньшего размера, позволяя более крупным дозам депонироваться в альвеолярной области лёгких, где они доступны для системной абсорбции.

Преимущества ингаляционной доставки через вдыхание мелкодисперсной аэрозольной смеси:

1. Подходит для широкого спектра веществ от мелких молекул до очень больших белков.
2. Быстрая ответная реакция организма.
3. Лёгкие имеют значительную всасывающую поверхность (100м^2) и высокопроницаемую мембрану (толщиной $0,2-0,7$ мкм) в альвеолярной области. Крупные молекулы с крайне низким темпом абсорбции всасываются в значительных количествах.
4. Менее суровые условия с низким содержанием ферментов, лишённые печёночного пресистемного метаболизма.
5. Воспроизводимая кинетика всасывания.
6. Диетические особенности, внеклеточные ферменты и метаболические различия, влияющие на всасывание препарата в желудочно-кишечном тракте, никак не влияют на доставку лекарственных веществ через лёгкие.
7. Вдыхание питательных веществ является более биодоступным (чем выше биодоступность лекарственного вещества, тем меньше его потерь будет при усвоении и использовании организмом) способом введения, чем приём внутрь, и менее инвазивным, чем внутривенное введение.
8. Меньшая дозировка из-за большей абсорбции интактных (нерасщеплённых) питательных веществ в кровотоке.

КОЭФФИЦИЕНТЫ ПОГЛОЩЕНИЯ ПРИ ВДЫХАНИИ И ДОСТАВКЕ С ПОМОЩЬЮ АЭРОЗОЛЯ

Поглощение малых и больших молекул питательных веществ при вдыхании более эффективно, чем при приёме внутрь

Лёгкие – единственный орган, который проходит через весь полный сердечный цикл (количество крови, выбрасываемое каждым желудочком сердца за одну минуту). Прежде чем вдыхаемое питательное вещество сможет всосаться в кровь через поверхность лёгких, ему необходимо преодолеть несколько барьеров: сурфактант (смесь поверхностно-активных веществ, выстилающая лёгочные альвеолы и бронхиальное дерево изнутри), поверхностная выстилающая жидкость, эпителий, интерстициальная и базальная мембраны и эндотелий. Всасывание питательных веществ регулируется тонким проницаемым альвеолярно-сосудистым барьером. Количество альвеол колеблется от 200 миллионов до 600 миллионов, что приводит к значительной площади эпителиальной поверхности, где эпителий состоит из тонкого одноклеточного слоя (толщиной $0,2-0,7$ мкм). Хотя эти свойства способствуют эффективному газообмену посредством пассивной транспортировки веществ, они также обеспечивают механизм эффективной доставки питательных веществ в кровотоки. Предполагается, что большие молекулы проходят через клетки путём абсорбционного трансцитоза (адсорбционного или опосредованного рецепторами), параклеточной транспортировки через двойное или тройное соединение (между клетками), или через большие переходные поры в эпителии. Таким образом, более высокая биодоступность макромолекул, депонированных в лёгкие (в 10-200 раз больше, чем при назальном и желудочно-кишечном введении) может быть связана с большей площадью поверхности, крайне тонким диффузионным слоем, медленным

поверхностным клиренсом и антипротеазной (антипротеазы - вещества, которые защищают кровяные клетки и сосуды от их разрушения) системой защиты.

Частицы аэрозоля нанометрового размера легко попадают в кровоток

Частицы диаметром 1-5 мкм депонируются в мелких дыхательных путях и альвеолах, при этом более 50% частиц диаметром 3 мкм откладывается в альвеолярной области. В случае доставки витаминов и активных веществ через лёгкие для системной абсорбции, потребуются аэрозоли с малым размером частиц для обеспечения проникновения активного вещества сквозь поверхность. Частицы размером менее 3 мкм имеют примерно 80 процентную вероятность достижения нижних дыхательных путей, при этом 50-60% депонируется в альвеолах.

Поскольку это новая область научных исследований, наиболее эффективный размер частиц для системного введения добавок через лёгкие не определен. Однако диаметры частиц ингаляционных пищевых добавок на порядок меньше (от 250 до 450 нанометров), чем частицы микронного размера, используемые в ингаляционных лекарственных препаратах, поэтому они легче достигают альвеолярных областей лёгких и легче попадают в кровоток.

Физическая форма и растворимость питательных веществ. Преимущества ингаляции

Количество питательного вещества, которое может быть абсорбировано, также зависит от его физической формы и растворимости. Относительно растворимые вещества (газы или частицы) быстро попадают в большой круг кровообращения. Абсорбция через альвеолярную мембрану осуществляется путем пассивной диффузии в соответствии с концентрационным градиентом (векторная физическая величина, характеризующая величину и направление наибольшего изменения концентрации какого-либо вещества в среде).

Способность к абсорбции зависит не только от растворимости, но и от физической формы вещества (то есть, является ли оно газом/паром или частицей). Физическая форма определяет степень проникновения вещества в альвеолярную область лёгких. Помимо размера частиц, также изучается и наиболее эффективная физическая форма вещества и его растворимость для системного введения добавок через лёгкие. Здесь мы снова можем отметить, что ингаляционное введение препарата обладает рядом преимуществ перед другими способами из-за большей площади абсорбционной поверхности, и меньшей инвазивностью.

Большая биодоступность и меньшая дозировка, в сравнении с приёмом внутрь

Альвеолярная область имеет очень большую площадь абсорбции, примерно в 50 раз больше такой у кожи. Кроме того, альвеолы состоят только из одного слоя клеток с очень тонкими мембранами, отделяющими вдыхаемый воздух от кровотока. Кислород, углекислый газ и другие газы легко проходят через эту мембрану. Газы и частицы, которые являются водорастворимыми (и, следовательно, растворимыми в крови), абсорбируются более эффективно из альвеол лёгких, чем через желудочно-кишечный

тракт или через кожу. Водорастворимые газы и жидкие аэрозоли могут проходить через мембрану альвеолярных клеток путём простой пассивной диффузии.

Эффективность пищевой добавки зависит от её биодоступности. Питательные вещества, которые традиционно принимаются внутрь, должны пройти через желудочно-кишечный тракт, где желудочная кислота, ферменты, осложнения при питании, и метаболические различия мешают лучшей биодоступности. Может потребоваться большое количество времени (от нескольких минут, до не скольких часов), чтобы питательные вещества прошли через желудочно-кишечный тракт, абсорбировались в кишечнике и попали в кровоток. По пути, питательные вещества могут разлагаться, вступать в реакцию с другими химическими веществами организма или выводиться из него. Именно поэтому пероральная доза или порция может быть в 10-100 раз больше, чем при вдыхании, ведь большая часть вещества может в принципе не попасть в кровоток. Ингаляция же является более эффективным средством доставки полезных веществ, чем стандартная практика приёма внутрь, причиной этому является большая абсорбция, более быстрая ответная реакция организма и сниженная дозировка.

О будущем технологии

Данное исследование сферы изучения ингаляционного введения лекарственных веществ, белков и пептидов, обеспечивают прочную научную основу и позволяет применить существующие результаты к ингаляции витаминов, минералов и других пищевых добавок. И хотя информации о таком способе доставки недостаточна, текущие исследования, подобные тем, которые проводятся NV Nutrition, продвигают науку в этом направлении.

Источники:

1. Advanced Drug Delivery Reviews - Volume 8, Issues 2-3, March-June 1992, Pages 179-196 Routes of delivery: Case studies: (2) **Pulmonary delivery of peptides and proteins for systemic action** John S. Patton and Robert M. Platz
2. **Pulmonary Drug Delivery. Part 1: Physiological Factors Affecting Therapeutic Effectiveness of Aerosolized Medications** N. R. Labiris and M. B. Dolovich
3. Nature Reviews Drug, January 1, 2002 Discovery 6, 67-74 **Inhaling Medicines: Delivering Drugs to the Body through the Lungs** John S. Patton and Peter R. Byron