

ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ВЕНОТОНИКОВ НА ПРИМЕРЕ ФЛАВОНОИДОВ

САВЕЛЬЕВА М.И., СЫЧЕВ Д.А.

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава РФ, Москва, Россия

Изучение структуры флавоноидов, а также процессов их всасывания, метаболизма, распределения и элиминации представляет интерес с точки зрения видовой и внутривидовой вариативности фармакокинетических показателей, полученных как в лабораторных, так и в клинических условиях. Фармакологическое применение флавоноидов ограничено вследствие особенностей структуры и метаболизма, что требует поиска путей улучшения их всасывания.

В статье обсуждаются особенности метаболизма флавоноидов, способы коррекции влияния вариативности фармакокинетических показателей на биодоступность и в конечном счете на реализацию клинического эффекта. В качестве наиболее оптимального и приемлемого на сегодня способа повышения биодоступности флавоноидов рассматривается использование микронизации.

Ключевые слова: флавоноиды, диосмин, гесперидин, фармакокинетика, всасывание, метаболизм, фармакодинамический эффект.

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ФЛАВОНОИДОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ

Для флавоноидов, так же, как и для многих биологически активных веществ, гидрофобность и, соответственно, способность взаимодействовать с биологическими мембранами являются необходимыми условиями проявления фармакологической активности [1]. Однако молекулы флавоноидов, которые являются полифенолами, располагают достаточным числом гидроксильных групп, определяющих полярность молекулы и ответственных за проявление слабых кислотных свойств. Обратная корреляция между числом гидроксильных групп и гидрофобностью флавоноидов показана экспериментально [2]. Флавоноиды относятся к гидрофобным соединениям, и их растворимость зависит от числа гидроксильных групп, а именно чем оно больше, тем выше растворимость, и соответственно, выше абсорбция в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Так, у диосмина и гесперидина имеются по две ОН-группы, а у их активных метаболитов — диосметина и гесперитина — по три, следовательно, они более растворимы в биологических средах, чем основные вещества. Тем не менее агликоны флавоноидов (образующиеся в процессе метаболизма путем отщепления сахаристой части) являются в большей

степени гидрофобными, чем гидрофильными соединениями. Например, растворимость в воде весьма ограничена даже у кверцетина, в молекуле которого пять гидроксильных групп. Молекулы лютеолина и кемпферола имеют только на одну гидроксильную группу меньше, чем молекула кверцетина, однако эти флавоноиды в воде уже практически не растворимы. Несколько лучше растворяются в воде гликозиды флавоноидов. Так, 1 г рутина растворяется в 8 л, а гесперидина — в 50 л воды [3].

Таким образом, фармакологическое применение флавоноидов часто ограничено степенью растворимости в водных средах [4], что требует поиска путей улучшения всасывания плохо растворимых соединений.

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ФЛАВОНОИДОВ

Для всасывания флавоноидов в ЖКТ большое значение имеет растворимость, но не только. Роль пресистемного метаболизма путем гидролиза молекул существенно возрастает при использовании плохо растворимых флавоноидов [5]. Гидролиз гликолизированных флавоноидов происходит в слепой кишке и дистальном отделе подвздошной кишки. Процесс существенно зависит от кишечной микрофлоры, особенно анаэробных бактерий

Bacteroides distasonis, *B. uniformis* и *B. ovatus*, которые имеют гликозидазы (гидролазы гликозидов), способные отщеплять остатки сахаров [4]. Кроме того, бактериальная микрофлора также участвует в образовании фенольных кислот в результате раскрытия гетероцикла и удаления бензольного кольца А в молекулах флавоноидов. Образующиеся при деградации флавоноидов фенольные кислоты эффективно всасываются и в последующем выявляются в сыворотке и в моче [4].

До недавнего времени было общепринято, что полифенольные гликозиды остаются в нативном состоянии, пока не доходят до толстой кишки, где они подвергаются дегликозилированию микробными ферментами. Однако, по данным исследований, абсорбция некоторых флавоноидных гликозидов происходит в основном в тонком кишечнике [6]. Гликозиды кверцетина поглощались раньше, чем агликоны кверцетина или рутинозида (рутин, кверцетин рамногликозид), что приводило к увеличению пика концентрации в плазме общего кверцетина и повышению его биодоступности. В любом случае роль кишечной микрофлоры при метаболизме флавоноидов необходимо учитывать, поскольку это влияет на вариабельность показателей фармакокинетики.

Действительно, следует отметить и другую особенность флавоноидов, а именно их межвидовую и внутривидовую вариабельность фармакокинетики. Показатели фармакокинетики различных видов животных, а также человека могут существенно отличаться ввиду особенностей состава микрофлоры, связанной с диетой. Так, на этапе доклинических исследований микронизированной очищенной флавоноидной фракции (МОФФ) («Детралекс») абсорбция менялась в очень широком диапазоне в зависимости от вида подопытных животных. Например, для кроликов более характерной была почечная экскреция, а у крыс, собак, обезьян преобладала элиминация метаболитов с калом. В случаях, когда плазменная кинетика не могла быть определена, особенно у собак, абсорбцию оценивали на основе почечного выведения радиации. Тем не менее фармакокинетика микронизированного диосмина и других флавоноидов представляет собой сложный процесс, вследствие чего обнаружение этих продуктов в биологических жидкостях требует применения высокоразрешающих аналитических методов, таких как масс-спектрометрия и ядерный магнитный резонанс [7]. Результаты фармакокинетических исследований на людях также подтвердили наличие преимущественно желчной экскреции и кишечной элиминации. Пресистемный метаболизм и кишечно-печеночная рециркуляция обуславливают особую кинетику диосмина, что проявляется в его

отсроченном максимальном выделении в течение 24 и 72 ч. Пресистемный метаболизм, связанный со значительной диффузией в ткани, определяет низкий уровень его содержания в плазме человека [7]. Поэтому результаты исследования фармакокинетики диосмина на различных видах животных и на человеке подтверждают литературные данные о наличии энтерогепатической рециркуляции и тенденции в элиминации диосмина в большей степени с калом [8]. Также выводы данных исследований свидетельствуют о наличии выраженной межвидовой и межиндивидуальной вариабельности показателей фармакокинетики флавоноидов, в частности диосмина [8].

Таким образом, очень важным является поиск путей снижения влияния вариабельности фармакокинетических показателей на биодоступность флавоноидов и в конечном счете на реализацию их клинического эффекта.

ЗНАЧЕНИЕ МИКРОНИЗАЦИИ В АБСОРБЦИИ ГИДРОФОБНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Одной из труднорешаемых задач фармации и клинической фармакологии является создание оптимальных условий для абсорбции (всасывания) лекарственного препарата, принимаемого внутрь. От этого зависит и скорость наступления эффекта, и достижение максимальной концентрации (во временном и абсолютном значении) и ряд других показателей. Особое значение эти данные приобретают в случае использования труднорастворимых в воде лекарственных веществ, степень абсорбции которых зависит от величины дисперсии в жидкостях интестинального тракта.

Для повышения растворимости подобного рода веществ применяются следующие технологии: 1) уменьшение размера частиц (микронизация); 2) стимуляция растворимости в пристеночной жидкости с помощью особых носителей, добавляемых в формулу таблетки (например, метилгидроксиэтилцеллюлозы, липосом); 3) формирование водно-растворимого комплекса с лекарственным агентом; 4) применение пролекарств или активных метаболитов с высоким индексом растворимости; 5) использование влияния на кристаллическую решетку лекарственной субстанции. Каждый из перечисленных методов имеет свои преимущества и ограничения и избирательно подходит для совершенствования лекарственных форм определенных препаратов [9].

Микронизация гидрофобных фармацевтических субстанций с целью получения частиц субмикронных и микронных размеров является общепринятым способом повышения их биодоступности (концентрации в плазме или области ткани/органа-мишени). Микронизация частиц лекарства позволяет

увеличить площадь всасывания, степень проникновения препарата в сосудистое русло в десятки раз. Так, в частности, по некоторым гормональным препаратам площадь всасывания обычного и микронизированного веществ отличается в 56 раз [9]. Еще примеры: микронизация даназола (антигонадотропного средства) методом сушки при заморозке (freeze drying) позволяет увеличить скорость его растворения в воде более чем в 2 раза, а микронизация ибупрофена до размера 5 мкм обеспечивает повышение скорости его поступления в системный кровоток в несколько раз [10].

Микронизация представляет собой процесс измельчения продукта путем физического воздействия на лекарственную субстанцию при условии сохранения его активности при оптимальной температуре и других параметрах. Число частиц с заданным размером увеличивается, а с чрезмерным диаметром — уменьшается. При этом следует отметить, что производство высокотехнологичных продуктов, к которым относятся микронизированные формы, в обязательном порядке соответствует требованиям GMP (от англ. Good Manufacturing Practice — надлежащая производственная практика). Например, с использованием выверенной микронизации степень растворимости глибенкламида можно увеличить в 1,7 раза, а следовательно, и обеспечить лучшие условия всасывания данного препарата в кишечнике. Кроме того, показано, что за счет микронизации меньшая дозировка в модифицированном препарате дает такой же пик концентрации, как и большая — в обычном [9].

Более полному растворению может способствовать также особый носитель — метилгидроксиэтилцеллюлоза (МКЦ). Эта добавка индифферентна к организму, однако позволяет существенно увеличить дисперсную фазу препарата и расширить площадь всасывания. МКЦ акцептирует большое количество пристеночной воды в кишечнике, создавая оптимальные условия для растворения микрокристаллов препарата [9]. При этом прямых сравнительных исследований стратегий микронизации и использования в качестве носителя МКЦ не проводилось, но косвенные данные позволяют сделать вывод о том, что микронизация более эффективно влияет на усиление всасывания плохо растворимых веществ, чем использование дополнительного носителя. Поэтому применение микронизации представляется на текущий момент наиболее оптимальным с точки зрения затратной эффективности. На примере глибенкламида можно увидеть, что в данном препарате две стратегии (микронизация и использование МКЦ) совмещены — в силу необходимости более строгого контроля уровня гликемии. Это подтверждает, что при использовании в МОФФ

также двух подходов (микронизации и МКЦ в составе) биодоступность препарата значительно выше по сравнению с другими немикронизированными венотониками.

Еще одна трудность, которую следует преодолеть, — зависимость всасывания от величины pH. Известно, что слабые кислоты, к числу которых относятся и глибенкламид, и диосмин с гесперидином, лучше всасываются при более низких значениях pH. Вместе с тем ощелачивающее действие панкреатического сока существенно тормозит всасывание препарата, следовательно, часть вещества будет разрушена. Так, оказалось, что микронизированный глибенкламид меньше подвергается разрушительному действию щелочной среды, возможно, вследствие большей дисперсии и интенсивного всасывания [9]. Кроме того, показано, что микронизация ни в коей мере не оказывала влияния на метаболические превращения препарата.

Аналогичные результаты получены и по флавоноидам. Например, при исследовании диосмина с участием животных, в частности кроликов, доказано, что микронизация активного вещества значительно улучшает абсорбцию единичной дозы 10 мг/кг МОФФ («Детралекс») [11]. Эти результаты подтвердило исследование эффекта МОФФ на повышенную высокомолекулярную проницаемость, вызванную ишемией/реперфузией, с помощью препарированного зашечного мешка хомяка [12]. Так, эффект МОФФ был гораздо более выраженным по сравнению с эффектом немикронизированной формы и характеризовался дозозависимостью.

В клиническом исследовании, проведенном Garner, приведены доказательства преимущества микронизации в улучшении всасывания плохо растворимого диосмина. В этом перекрестном исследовании двойным слепым методом участвовало 12 здоровых добровольцев, которые принимали таблетки «Диосмина» 500 мг, содержащие ¹⁴C-диосмин как однократную пероральную дозу [13]. Абсорбция микронизированных форм диосмина и/или его метаболитов оказалась значительно эффективнее, чем абсорбция немикронизированных ($p < 0,001$), что подтверждается данными о накопленной радиации, обнаруженной в моче в период до 168 ч. (с преобладанием в течение первых 24 ч.). С учетом представительности данных по моче для показателя минимальной поглощенной фракции полученные результаты со всей очевидностью демонстрируют, что уменьшение размера частиц позволяет обеспечить полную абсорбцию диосмина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фармакокинетическое моделирование может свидетельствовать о том, что использование форм

с дополнительными преимуществами во всасывании, например за счет микронизации, обеспечивает лучшую абсорбцию диосмина. При этом не только возрастает концентрация препарата в крови, но и существенно сокращается время наступления его фармакодинамического эффекта.

ВЫВОДЫ

1. Необходим поиск путей повышения биодоступности флавоноидов, учитывая особенности их структуры и метаболизма.

2. На примере МОФФ («Детралекс») показано, что использование микронизации приводит к снижению лимитирующего влияния гидрофобности флавоноидов.

3. При приеме МОФФ («Детралекс») отмечается широкий индивидуальный разброс показателей абсорбции, что, вероятно, обусловлено различиями в активности кишечной микрофлоры, участвующей в метаболизме флавоноидов.

4. Выведение радиации с мочой (на примере МОФФ, «Детралекс») наблюдается в форме метаболитов, а с калом – в форме неизмененного продукта (содержащего главным образом непоглощенный диосмин).

Конфликт интересов отсутствует.

Работа выполнена при поддержке фармацевтической компании Сервье (Франция), которая не оказывала влияния на выводы и заключение статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. **Hendrich A.B.** Flavonoid-membrane interactions: possible consequences for biological effects of some polyphenolic compounds. *Acta Pharm. Sinica*. 2006; 27: 27–40.
2. **Van Dijk C., Driessen A.J., Recourt K.** The uncoupling efficiency and affinity of flavonoids for vesicles. *Biochem. Pharmacol.* 2000; 60: 1593–1600.
3. **Костюк В.А., Потапович А.И.** Биорадикалы и биоантиоксиданты. Минск: БГУ. 2004; 174.
4. **Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Кандилинцева Н.В.** Фенольные антиоксиданты в биологии и медицине. Строение, свойства, механизмы действия. LAP LAMBERT Academic Publishing. 2012; 411.
5. **Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдрасилов Б.С., Музафаров Е.Н.** Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина. Пушино: Synchronbook. 2013; 310.
6. **Nemeth K., et al.** Deglycosylation by small intestinal epithelial cell? Glucosidases is a critical step in the absorption and metabolism of dietary flavonoid glycosides in humans. *European Journal of Nutrition*. 2003; 42(1): 29–42.
7. **Selles J.** Pharmacocinetique et metabolisme de Daflon 500 mg. *Concilia Med.* 1986; 2: 66–71.
8. **Gould K.S., Lister C.** Flavonoid functions in plants. In: Andersen Ø.M, Markham K.R. *Flavonoids: Chemistry, biochemistry and applications*. Boca Raton. 2006; 8: 397–441.
9. **Карпов О.И.** Микронизированный глибенкламид – модификация лекарственной формы и кинетики, нацеленная на результат. *РМЖ*. 2006; 26: 1940.
10. **Баграшвили В.Н., Егоров А.М., Кротова Л.Н. и др.** Сверхкритическая флюидная микронизация фармацевтической субстанции рисперидон. Сверхкритические флюиды: теория и практика. 2011; 6(4): 21–50.
11. **Johnston A.M., Paul H.J., Young C.G.** Effects on micronization on digestive absorption of diosmin. *Phlebology*. 1994; 1: 4–6.
12. **Paysant J., Sansilvestri-Morel P., Bouskela E., Verbeuren T.J.** Different flavonoids present in the micronized purified flavonoid fraction (Daflon 500 mg) contribute to its anti-hyperpermeability effect in the hamster cheek pouch microcirculation. *Int. Angiol.* 2008; 27(1): 81–85.
13. **Garner R.C., Garner J.V., Gregory S., et al.** Comparison of the absorption of micronized (Daflon 500 mg) and non-micronized 14C-diosmin tablets after oral administration to healthy volunteers by accelerator mass spectrometry and liquid scintillation counting. *J. Pharm. Sci.* 2002; 91: 32–40.

POSSIBILITIES OF PHARMACOKINETIC MODELLING OF VENOTONICS ILLUSTRATED BY AN EXAMPLE OF FLAVONOIDS

Savelyeva M.I., Sychev D.A.

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education under the RF Ministry of Public Health, Moscow, Russia

Studying the structure of flavonoids, as well as the processes of their absorption, metabolism, distribution and elimination is of interest from the point of view of the inter- and intra-specific variability of pharmacokinetic parameters obtained both in laboratories and clinical conditions. Pharmacological application of flavonoids appears to be limited due to peculiarities of the structure and metabolism, thus requiring search for ways to improve their absorption.

Discussed in the article are peculiarities of metabolism of flavonoids, methods of correcting the effect of variability of pharmacokinetic parameters on bioavailability and in the long run on realization of the clinical effect. The use of micronization is regarded as the most optimal and currently acceptable method of increasing bioavailability of flavonoids.

Key words: *flavonoids, diosmin, hesperidin, pharmacokinetics, absorption, metabolism, pharmacodynamic effect.*
