ZVÝŠENÍ BIODOSTUPNOSTI TĚŽCE ROZPUSTNÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK JEJICH MODIFIKACÍ

LADISLAVA OKÁČOVÁ[a], DAVID VETCHÝ[a], ALEŠ FRANC[a], MILOSLAVA RABIŠKOVÁ[a] a BOHUMIL KRATOCHVÍL[b]

[a] *Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Palackého 1 – 3, 612 42 Brno,* [b] *Ústav chemie pevných látek, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6*
okacoval@vfu.cz, vetchy@email.cz

Došlo 4.8.09, přijato 16.11.09.

Klíčová slova: těžce rozpustná léčiva, zvýšení rozpustnosti léčiva, zvýšení biodostupnosti, rozpustné deriváty, směsné krystaly, proléčiva, polymorfismus, řízená krystalizace, lyofilizace, sprejové sušení, mikronizace

Obsah

1. Úvod
2. Metody úpravy léčivé látky
   2.1. Chemické úpravy
      2.1.1. Soli
      2.1.2. Hydráty
      2.1.3. Glykosylované deriváty
      2.1.4. Kokrystaly
      2.1.5. Proléčiva
   2.2. Fyzikální úpravy
      2.2.1. Krystalický polymorf nebo amorf
      2.2.2. Řízená krystalizace
         2.2.2.1. Sonokrystalizace
         2.2.2.2. Krystalizace ze superkritických médií
      2.2.3. Lyofilizace
      2.2.4. Sprejové sušení
      2.2.5. Mikronizace léčivé látky
         2.2.5.1. Mikronizace v suchém stavu
         2.2.5.2. Kryogenní mletí (kryomletí)
         2.2.5.3. Mikronizace v mokrém stavu
3. Závěr

1. Úvod

V současné době se stále častěji vyvíjejí léčivé látky (léčiva), které jsou ve vodném prostředí prakticky nerozpustné. To představuje problém při formulaci lékové formy, která musí zaručit jejich přijatelnou biologickou dostupnost. Uvedená problematika se stává často ještě závažnější v souvislosti se zvýšenou spotřebou léků v terapii civilizačních onemocnění, při nichž se rovněž často uplatňují těžce rozpustné léčivé látky. Jde zejména o cytostatika, antibiotika a imunosupresiva, antidiabetika, některá venofarmaka a antidepresiva vyšších generací. Existuje statistika, podle níž je nejméně 40 % současných léčiv tvořeno těžce rozpustnými substancemi[1].

Tabulka I
Klasifikace rozpustnosti léčiv

Klasifikace	Objem rozpouštědla v ml na rozpuštění 1 g látky
Velmi snadno rozpustné	< 1
Snadno rozpustné	1–10
Dobře rozpustné	10–30
Mírně rozpustné	30–100
Těžce rozpustné	100–1000
Velmi těžce rozpustné	1000–10000
Prakticky nerozpustné	> 10000

Z hlediska fyzikálně-chemického lze léčivé látky, na základě jejich rozpustnosti, rozdělit dle lékopisu[2] (tab. I). Z farmakologického hlediska je však toto členění použitelné jen omezeně, neboť nezohledňuje terapeutickou dávku. Některé látky lze k vyvolání terapeutického efektu podat jen v nízkém množství (některé hormony), zatímco u jiných je větší dávka nezbytná (některá antibiotika). Pak se může stát, že malé množství těžce rozpustné látky se v trávicím traktu (GIT) zcela rozpustí a vyvolá potřebnou odezvu, zatímco vyšší množství, i když relativně rozpustnější látky, již nikoliv. Proto rozpustnost samotná ještě není dostatečným měřítkem klasifikace biodostupnosti léčiv. V polovině devadesátých let proto Amidon[3] navrhl biofarmaceutický klasifikační systém (BCS), který rozděluje léčiva podle jejich rozpustnosti a střevní propustnosti (permeability) do čtyř tříd (tab. II).

Léčivo je považováno za vysoce rozpustné, pokud se jeho nejvyšší léčebná dávka rozpustí ve 250 ml vodného

Tabulka II
Bioklasifikační systém léčiv

Třída	Rozpustnost	Permeabilita
1	vysoká	vysoká
2	vysoká	nízká
3	nízká	vysoká
4	nízká	nízká

pufru (pH 1–7,5) a vysoce vstřebatelné je tehdy, pokud se vstřebá nejméně z 90 % (cit.[4]). Uvedená kritéria prošla následně ještě řadou úprav regulačními institucemi[5]. Pro empirické posouzení vstřebatelnosti léčivé látky navrhl Lipinsky „pravidlo tří pětek“. Léčivá látka, jejíž molekulová hmotnost je větší než 500, dekadický logaritmus rozdělovacího koeficientu v systému oktan-1-ol/voda je větší než 5 a molekula má 5 a více vodíkových donorů, bývá zpravidla těžce vstřebatelná[6]. Zejména u léčiv skupiny 4 je pak pro dosažení vhodné biologické dostupnosti potřebné jejich rozpustnost zvýšit.

To se ovšem netýká jen nových léčiv. Ovlivnění biodostupnosti již dříve používaných léčivých látek může vést k prohloubení, či dokonce změně farmakodynamických vlastností. Za posledních deset let jsou publikovány výzkumy lékových forem se zvýšenou biodostupností u betamethasonu[7], griseofulvinu, megestrolu acetátu[8], karbamazepinu[9] a mnoha dalších.

U těžce rozpustných léčiv se v současné době nevyužívá jen metod solubilizace. Podrobnějším zkoumáním transportních mechanismů v tenkém střevě bylo zjištěno, že je možné využít transportu léčiv v pevné fázi, např. přes lymfatickou tkáň buněk střevní sliznice. Látky zde podléhají fagocytóze, filtraci a difuzi v závislosti na distribuci velikosti jejich částic. Uvedený mechanismus není ovšem univerzální a neuplatňuje se u všech léčiv. Tabulka III uvádí vztah mezi velikostí částic vstřebávaného léčiva a mechanismem jeho transportu[10].

Rovněž při vývoji generik je často nutné zvýšit dostupnost léčivé látky tak, aby byla srovnatelná s originálním přípravkem. Jelikož postupy přípravy originálního přípravku bývají patentově chráněny, musí firma při vývoji generika nalézt alternativní postup, který je nezřídka složitější. U generika je třeba dosáhnout podobné koncentrace v krvi ve stejném čase, jako má přípravek originální[11].

Zvýšení biodostupnosti těžce rozpustné léčivé látky, při zachování její biologicky aktivní struktury, lze docílit mnoha způsoby, ať už chemicky, fyzikálně nebo biologicky. Z hlediska přehlednější orientace se mohou tyto procesy rozdělit na úpravu léčivé látky nebo na úpravu lékové formy speciálními technologickými procesy. I když v praxi dochází k jejich kombinacím, tento článek je, z důvodů přiměřeného rozsahu, věnován pouze léčivým látkám.

Tabulka III
Transportní mechanismy léčivé látky buňkami tenkého střeva

Mechanismus	Velikost částic
Persorpce	5–150 μm
Fagocytosa střevními makrofágy	1 mm
Transcelulární transport Peyerovými plaky	do 10 μm
Endocytosa střevními buňkami (endocyty)	do 0,2 μm

Plánovaný následující článek bude zaměřen na léčivé přípravky. Níže uvedený výčet není zdaleka vyčerpávající. Snažili jsme se zdokumentovat jen podstatné metody, které se v současnosti uplatňují ve farmaceutických technologiích.

2. Metody úpravy léčivé látky

2.1. Chemické úpravy

Mezi chemické úpravy léčivé látky patří příprava její soli, hydrátu (výjimečně ethanol solvátu), glykosylovaného derivátu, kokrystalu nebo proléčiva.

2.1.1. Soli

Asi polovina současného sortimentu léčivých přípravků na trhu je formulována ze solí. Soli jsou iontové sloučeniny, proto se lépe rozpouštějí v polárních rozpouštědlech (především ve vodě) než neiontové látky. Základním předpokladem tvorby soli je ovšem přítomnost ionizovatelných skupin v molekule. Asi 75 % používaných solí obsahuje léčivou látku ve formě kationtu – protonované báze, např. antiulcerózum ranitidin hydrochlorid (Zantac®), a asi 25 % ve formě aniontu – deprotonované kyseliny, např. hypolipidemikum – trihydrát vápenaté soli atorvastatinu (Sortis®)[12]. Kromě převedení těžce rozpustného léčiva na rozpustnější sůl se s výhodou využívá převedení na jiné rozpustnější deriváty, jako jsou například fosfáty. Příkladem je převedení antivirotika acykloviru do formy jeho monofosforečnanového esteru[13].

2.1.2. Hydráty

Volba hydrátu, jako léčivé látky, je limitována možností jeho dehydratace. Nicméně v některých případech převažuje větší rozpustnost stechiometrického hydrátu nad bezvodou solí, a když látka běžně krystaluje jako hydrát, zvolí se pro formulaci léčivého přípravku. Příkladem může být antibiotikum azithromycin dihydrát (Zithromax®).

2.1.3. Glykosylované deriváty

Navázáním biologicky odštěpitelné cukerné složky na molekulu obtížně rozpustné léčivé látky se získá oproti původní látce rozpustnější sloučenina, která rovněž lépe prochází membránou tenkého střeva. Příkladem využití jsou glykosylované deriváty silymarinu – flavolignanu izolovaného ze semen ostropestřce mariánského. Silymarin (směs silybinu, silydioninu a silykristinu) působí jako zhášeč volných radikálů a antioxidant v membránových lipidech. Jeho nevýhodou je malá rozpustnost ve vodě a následná nízká biodostupnost. Glykosylované deriváty silybinu mají i vyšší afinitu k cílové tkáni – hepatocytům[14].

2.1.4. Kokrystaly

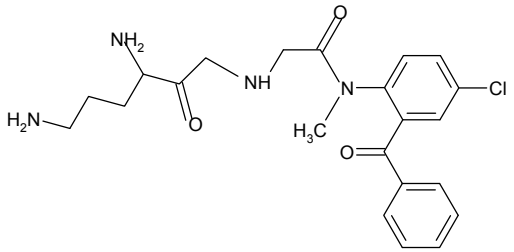
Výrazné rozšíření portfolia pevných forem určité látky představují její kokrystaly (molekulární komplexy). V kokrystalu si léčivá látka zachovává svoji chemickou

identitu, ale změní svoje vlastnosti v pevné fázi (rozpustnost, rychlost rozpouštění). I když jsou kokrystaly zatím předmětem výzkumu především akademických pracovišť, předpokládá se jejich širší aplikace ve farmaceutickém průmyslu. Nadějným příkladem je kokrystal antiepileptika karbamazepinu se sacharinem v poměru 1:1 (cit.[15]). Ve srovnání s krystalickou bezvodou formou karbamazepinu (např. v přípravku Tegretol®) jsou jeho kokrystaly se sacharinem chemicky stabilnější, neprojevují polymorfii a nemají sklon tvořit hydráty a solváty. Výzkumy perorální biodostupnosti na psech ukázaly, že formulace kokrystalů může být praktickou alternativou k Tegretolu®. Stejně jako kokrystaly, tak i hydráty a soli mohou být polymorfní, což dále zvyšuje také variabilitu jejich rozpouštěcích profilů.

2.1.5. Proléčiva

Proléčiva jsou látky, které jsou bez předchozí biotransformace v organismu na terapeuticky aktivní metabolity neúčinné nebo jen málo účinné. Navázáním těžce rozpustné léčivé látky na jinou vhodnou látku nebo polymer lze docílit její vyšší rozpustnosti a lepší biodostupnosti.

Příkladem je antidotum organofosfátů avizafon (obr. 1). Jde o ve vodě rozpustné proléčivo diazepamu ve formě jeho [(methylkarbamoyl)methyl]hexanamidu. Z této vazby je diazepam enzymaticky uvolněn až v krevním řečišti a dosahuje tak vyšších hladin v plasmě ve srovnání s volným diazepamem[16].



Obr. 1. **Proléčivo diazepamu avizafon**

Mezi vhodné polymery pro vazbu s léčivými látkami, vedoucí k jejich zvýšené rozpustnosti, patří hydrofilní biodegradabilní polymery, nejčastěji poly(ethylenglykol), poly(vinylpyrrolidon), poly(vinylacetát), (2-hydroxypropyl)methylcelulosa apod. Uvedené polymery se snadno v organismu metabolizují a nemají vlastní farmakologický efekt. Mohou navíc chemicky stabilizovat léčivou látku. Příkladem je prakticky nerozpustné cytostatikum taxol ve formě konjugátu s kyselinou poly(L-mléčnou)[17].

2.2. Fyzikální úpravy

2.2.1. Krystalický polymorf nebo amorf

Rozpustnost, resp. rychlost rozpouštění léčivé látky lze modifikovat i volbou její fyzikální formy. Pokud léčivá látka vykazuje polymorfii[18] (schopnost látky krystalovat ve více krystalových strukturách), potom se její polymorfy budou lišit svými vlastnostmi a tím i rozpouštěcím profilem. Poměr rozpustností polymorfů se běžně pohybuje kolem 2, výjimkou je např. chemoterapeutikum premafloxacin, kde poměr rozpustností polymorfů I a III činí 23,1 (cit.[19]).

Tabulka IV
Přehled nejčastějších krystalizačních rozpouštědel

Rozpouštědlo	
N,*N*-dimethylformamid (DMF)	dichlormethan (DCM)
dimethylsulfoxid (DMSO)	chloroform
dioxan	methanol
p-xylen	aceton
benzen	isopropanol
tetrahydrofuran (THF)	cyklohexan
acetonitril	ethylacetát
kyselina octová	ethanol
tetrachlormethan (TCM)	diethyleter
toluen	hexan

Rozpustnost je dále ovlivněna krystalickým nebo amorfním stavem léčivé látky. Obecně platí, že amorfy jsou lépe rozpustné než krystalické formy. Např. amorfní novobiocin je asi desetkrát rozpustnější než jeho krystalická forma. Amorfy jsou však nestabilní, proto musí být v léčivém přípravku stabilizovány. Příkladem je želatinou stabilizovaný amorfní antiastmatikum pranlukast, který vykazuje lepší biologickou dostupnost na laboratorních zvířatech[20]. K získání žádaného polymorfu zpravidla slouží vhodné rozpouštědlo při finální krystalizaci léčivé látky[21]. Je však třeba počítat s tím, že použitá rozpouštědla většinou tvoří v substancích rezidua, proto existuje mezinárodní směrnice, která stanovuje jejich přípustnost a koncentraci[22]. Přehled dvaceti neběžnějších rozpouštědel uvádí tab. IV (cit.[23]).

2.2.2. Řízená krystalizace

Volbou krystalizační metody a jejích podmínek lze ovlivnit parametry výsledného produktu, což souvisí s jeho rozpustností. Řízenou krystalizací se optimalizuje tvar krystalů (design), velikost a distribuce krystalů. Ke krystalizaci se používají různá rozpouštědla a jejich směsi[24]. Rozpouštědla se volí podle polarity, dipólového momentu, viskozity, povrchového napětí, bodu varu, hustoty aj. Důležitými parametry krystalizace jsou teplota, tlak, rozpouštědlo (ale i obsah vody ve zvoleném rozpouštědle), přesycení roztoku, tvar krystalizátoru, aj. Tvar krystalů lze ovlivnit i vhodnými přísadami (aditivy), které se přednostně adsorbují na některé krystalové plochy a tím zpomalují jejich nárůst. Plocha krystalu je totiž tvořena rozdílně orientovanými molekulami a přísada se specificky váže na plochy podle této orientace. Mezi aditiva patří ionty, organické kyseliny, polymery nebo proteiny. Samostatnou zmínku si zaslouží zejména sonokrystalizace, superkritická extrakce a sprejové sušení.

2.2.2.1. Sonokrystalizace

Ultrazvuk se již delší čas využívá k ovlivnění vlastností a tvaru vznikajících krystalů u řady léčiv[25]. Vedle výše zmíněných fyzikálně-chemických faktorů se při sonokrystalizaci využívá ultrazvuku o frekvenci 20–100 kHz (cit.[26]) a některé práce popisují frekvence až 5 MHz (cit.[27]). Produktem sonokrystalizace je např. antiastmatikum salbutamol sulfát, který se používá ve formě aerodisperze k inhalační aplikaci. Vyšší frekvence ultrazvuku a nižší teplota krystalizace vedla ke vzniku pravidelnějšího tvaru vzniklých mikrokrystalů, které se vedle amorfu jevily jako stabilnější a vhodné k inhalačnímu podání[28].

2.2.2.2. Krystalizace ze superkritických médií

Techniky řízené krystalizace využívají i možnosti krystalizace léčivých látek z některých médií za superkritických podmínek (oxid uhličitý, příp. dusík). Například antipyretikum paracetamol je ve své mikrokrystalické formě možné získat tím, že se jeho roztok v acetonu, dimethylformamidu nebo methanolu nastřikuje do superkritického oxidu uhličitého. V závislosti na podmínkách se tak získají jehlicovité až sférické krystaly, jejichž průměr dosahuje velikosti pod 1 μm (cit.[29]). Jindy se používá kombinace s dalšími pomocnými látkami. Například mikrokrystaly lokálního antibiotika griseofulvinu se získaly „superkritickou krystalizací“ ze směsi s polyanhydridem kyseliny dekandiové. Adsorbované částice polyanhydridu pak zabránily dalšímu růstu krystalů[30].

2.2.3. Lyofilizace

Proces mrazové sublimace (lyofilizace) spočívá v tom, že zmrazený roztok (obvykle vodný), případně suspenze, uvolňuje za sníženého tlaku rozpouštědlo z pevného skupenství do skupenství plynného. Léčivá látka přitom zůstává v pevném skupenství a je takto mrazově vysušena (produktem může být krystalická nebo amorfní fáze). V praxi to zjednodušeně znamená, že rozpouštědlo nebo jiné disperzní medium se odpařuje ze zmrazeného vzorku ve vakuu a namrazuje se na kondenzační spirálu. Zbylá pevná část si zachovává speciální pórovitou strukturu, která je tvořena kanálky vzniklými po odpařeném rozpouštědle. Tato struktura po styku s vodou umožňuje rychlý průnik do struktury lyofilizátu, jeho energeticky málo náročné rozrušení a následné rozpuštění, či alespoň zrychlené rozpouštění.

Tato technologie je ale velmi zdlouhavá, energeticky náročná a využívá se proto zejména k výrobě suchých injekcí. Nicméně existují i příklady, kdy se lyofilizace použila k řízené krystalizaci, případně k tvorbě amorfů u těžce rozpustných léčiv, které byly dále zpracovány do pevné lékové formy. Výhodou je, že lze takto zpracovat málo stabilní léčiva, aniž se vlivem mechanického namáhání, či chemických inkompatibilit rozkládají.

Antioxidant a stabilizátor biologických membrán, flavonoid rutin patří mezi těžce rozpustné léčivé látky. Jeho rozpouštění a tím i biodostupnost byla zvýšena přípravou jeho nanosuspenze, která se podrobila lyofilizaci. Suspenze, kde obsah rutinu tvořil 10 %, byla připravena vysokotlakou homogenizací. Distribuce částic činila 99 % do 2,3 μm a po procesu lyofilizace zůstala prakticky nezměněna. Lyofilizované nanokrystaly byly velmi snadno redispergovatelné vodou. V porovnání s rutinem, který neprošel touto úpravou, se rychlost rozpouštění lyofilizovaných nanokrystalů v umělé žaludeční a umělé střevní šťávě během prvních 15 min zvýšila o 30 % (cit[31]).

2.2.4. Sprejové sušení

Sprejové sušení je metodou, která ovlivňuje více fyzikálních parametrů. Dá se použít k získání specifického polymorfu nebo amorfu a zároveň lze docílit vhodné velikosti a tvaru krystalů, resp. formujících se částic. Léčivá látka se rozpustí, či suspenduje ve vhodné kapalině nebo směsi kapalin, s možnou přísadou aditiv. Roztok nebo suspenze látky se pak obvykle za zvýšené teploty nastřikuje do expanzní nádoby a suší v proudu vzduchu nebo inertního plynu. U látek náchylných k oxidaci se nejčastěji používá plynný dusík. Po odpaření kapaliny se získá pevná krystalická nebo amorfní látka. Celý proces probíhá v tzv. sprejových sušárnách. Parametry procesu jsou koncentrace rozpuštěné, či suspendované látky, průměr otvoru trysky, rychlost nástřiku, teplota sušení apod., a jejich modifikací je možné regulovat fyzikální vlastnosti vznikajících krystalů, resp. jejich aglomerátů. Výsledné částice jsou obvykle sférické, porézní, s dobrými tokovými vlastnostmi a ve styku s kapalinou se dobře smáčí a rychle rozpouští. Procesem sprejového sušení je tak možné zvýšit jak rychlost rozpouštění, tak celkovou rozpustnost dané sloučeniny. Velikost částic lze tímto postupem redukovat do 5 μm, výjimečně i méně.

Příkladem aplikace sprejového sušení je hypolipidemikum fenofibrát, který byl ve vodné suspenzi spolu s laktosou a laurylsíranem sodným v poměru 1 : 1 : 0,1 pomlet v perlovém mlýnu. Výsledná mikrosuspenze byla sprejově usušena, přičemž krystalický fenofibrát konvertoval na amorf. Distribuce částic směsi byla z 90 % menší než 3,5 μm. Sprejově vysušená směs s obsahem nanočástic fenofibrátu měla mnohem rychlejší rozpouštění v umělé střevní a žaludeční šťávě v porovnání s komerčně dostupnými fenfibrátovými tabletami Lipanthyl®, Secalip®a Lipidil® (cit[32]).

2.2.5. Mikronizace léčivé látky

Stejně jako řízenou krystalizaci lze i mechanickou mikronizací ovlivnit velikost krystalů a tím i jejich rozpustnost. Jde navíc o nejdostupnější a historicky nejpoužívanější prostředek ke zvýšení biologické dostupnosti léčivé látky. U těžce rozpustných látek je cílem získat co možná nejmenší krystaly s vysokým specifickým povrchem, které umožní rychlejší rozpouštění a v biologickém systému se docílí nejen rychlejších, ale i vyšších plasmatických hladin léčiva v krvi. V současné době je u těžce rozpustných léčiv zřejmá snaha dosáhnout velikosti částic do 10 μm, u nichž se již uplatňují aktivní transportní mechanismy, případně nanometrových částic prostupujících střevními endocyty.

2.2.5.1. Mikronizace v suchém stavu

Mikronizace léčivé látky v pevném stavu je stále nejpoužívanější metodou úpravy velikosti částic. Tak se dosahuje obvykle částic s rozměry v desítkách μm. Klasickou metodou mikronizace je mletí v pevném stavu. Přitom se využívají méně účinné kladivové, oscilační a kulové mlýny (částice v desítkách μm)[33] nebo účinnější mlýny tryskové (částice $10^0 – 10^{-1}$ μm)[34].

Mletí v suchém stavu má jednu podstatnou nevýhodu. Během mletí získávají mikronizované částice elektrostatický náboj vedoucí k tvorbě aglomerátů, které ve styku s kapalinou zabraňují průniku rozpouštědla k jednotlivým částicím. Rychlost rozpouštění tak klesá. Sama mikronizace účinné látky bez dalšího zpracování bývá obvykle nedostatečná.

Mikronizací v suchém stavu, případně semletím s dobře rozpustnou pomocnou látkou, lze upravit řadu těžce rozpustných substancí. Příkladem takového postupu vedoucího ke zlepšení rozpouštěcího profilu léčivé látky může být mikronizace fenofibrátu nebo jeho semletí spolu s laktosou[35].

2.2.5.2. Kryogenní mletí (kryomletí)

Pokud má materiál nevýhodné vlastnosti, jako nízkou teplotu tání, vysokou elasticitu nebo naopak tvrdost apod., lze jej podchladit ve zkapalněných plynech, jako je oxid uhličitý, dusík, vodík nebo freony. Pak se hovoří o kryogenním mletí (kryomletí). Tato metoda se používá rovněž k získání jemně mletých rostlinných materiálů, živočišných tkání nebo mikrokrystalů běžných léčiv. Zmražené látky jsou vysoce křehké a snadno se při mletí drtí na mikročástice. Existují ovšem i speciálně upravené mlýny, pracující na stejných principech přímo v těchto zkapalněných médiích.

Příkladem produktu kryogenního mletí je antiflogistikum indometacin, ze kterého se získal amorf pomletím pěti polymorfů[36].

2.2.5.3. Mikronizace v mokrém stavu

V některých případech, kde není možné použít suché mletí, se stále více uplatňuje mokré mletí. Pro tuto metodu se využívají klasické kulové, koloidní nebo lépe moderní perlové mlýny. U perlových mlýnů je suspenze léčivé látky protlačena rotující kolonou kuliček o rozměrech zpravidla pod 1 mm. Tak se dá běžně získat suspenze účinné látky s distribucí částic od stovek nm do 1 μm (cit.[37]). Jako disperzní prostředí lze použít vodu, obvykle s přísadou tenzidu nutného k převedení nesmáčivých látek do suspenze, nebo vhodného oleje. Mletá léčivá látka se buď vysuší a použije k dalšímu zpracování nebo se léková forma vytvoří z mikronizované suspenze.

Příkladem může být antiandrogenní steroidní analog finasterid používaný k léčbě alopecie a benigní hyperplasie prostaty. Prakticky nerozpustné a nesmáčivé krystalky se nejprve za pomoci tenzidu sulfosukcinátu sodného převedou do suspenze a poté melou v perlovém mlýnu. Vzniklá suspenze tvořená částicemi menšími než 17 μm se poté fluidně nanáší na hydrofilní polysacharidový nosič, který se dále zpracuje do tablet[38].

3. Závěr

Při formulaci lékové formy se používají organické léčivé látky, které jsou často špatně rozpustné a tudíž i obtížně vstřebatelné. Uvedený stručný přehled obsahuje hlavní způsoby úpravy těžce rozpustných léčivých látek vedoucí ke zvýšení jejich perorální biodostupnosti. Úpravy účinné látky mohou být chemické nebo fyzikální. Jestliže se jedná o látky ve formě kyselin nebo zásad, je možné z chemických úprav využít jejich převedení na rozpustnější soli. Pokud to charakter látek dovolí, lze vytvářet rozpustnější hydráty, směsné krystaly, případně proléčiva. Z fyzikálních úprav se nejčastěji používá převedení na amorf nebo rozpustnější polymorf. Tvar a velikost krystalů lze ovlivnit řízenou krystalizací, například sonokrystalizací nebo krystalizací ze superkritických médií. Mezi další metody vedoucí ke zvýšení biodostupnosti těžce rozpustných léčivých látek patří speciální technologie: lyofilizace nebo sprejové sušení, které produkují snadněji dispergovatelné formy. V neposlední řadě se užívá i metod mikronizace, ať už v suchém stavu, ve zmrazeném stavu nebo v suspenzi (v mokrém stavu).

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MŠMT ČR č. 6046137302.

LITERATURA

1. Lobenberg R., Amidon G. L.: Eur. J. Pharm. Biopharm. *50*, 3 (2000).
2. Ministerstvo zdravotnictví ČR: *Český lékopis 2005. Grada, Praha 2005.*
3. Amidon G. L., Lennernäs H., Shah V. P., Crison J. R.: Pharm. Res. *12*, 413 (1995).
4. http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm128219.htm, staženo 10. 9. 2009.
5. http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO_DMP_RGS_98.5.pdf, staženo 10. 9. 2009.
6. Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W., Feeney P. J.: Adv. Drug Delivery Rev. *23*, 3 (1997).
7. Dalziel S. M., Foggin G. W., Ford W. N., Meren H. J. C. (Du Pont): US2005258288 (A61K9/14).
8. Shekunov B. Y., Chattopadhyay P., Seitzinger J., Huff R.: Pharm. Res. *23*, 196 (2006).
9. Hu J., Brown J., Young T., Johnston K. P., Williams R. O.: Pharm. Res. *19*, 1278 (2002).
10. O'Hagan D. T.: J. Anat. *189*, 477 (1996).
11. www.tga.gov.au/DOCS/pdf/euguide/ewp/140198entga.pdf, staženo 10. 9. 2009.
12. Stahl P. H., Wermuth C. G. (ed.): *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*. Wiley-VCH, Weinheim 2002.
13. Schaeffer H. J. (Burroughs Wellcome Co): US 4287188 (C07F9/00).
14. Křen V., Kubisch J., Sedmera P., Halada P., Přikrylová V., Jegorov A., Cvak L., Gebhardt R., Ulrichová J., Šimánek V.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 *17*, 2467 (1997).

15. Vishweshwar P., McMahon J. A., Bis J. A., Zaworotko M. J.: J. Pharm. Sci. *95*, 499 (2006).
16. Abbara C., Rousseau J. M. , Turcant A., Lallement G., Comets E., Bardot I., Clair P., Diquet B.: Br. J. Pharmacol. *157*, 1390 (2009).
17. Chun L., Sidney W.: Adv. Drug Delivery Rev. *60*, 886 (2008).
18. Kratochvíl B., Hušák M., Jegorov A.: Chem. Listy *96*, 330 (2002).
19. Pudipeddi M., Serajuddin A. T. M.: J. Pharm. Sci. *94*, 929 (2005).
20. Chono S., Takeda E., Seki T., Morimoto K.: Int. J. Pharm. *347*, 71 (2008).
21. Hilfiker R., De Paul S. M., Szelagiewicz M. (ed.), v knize: *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*, str. 290. Wiley-VCH, Weinheim 2006.
22. http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA423.pdf, staženo 18. 8. 2009.
23. Kratochvíl B.: Chem. Listy *101*, 3 (2007).
24. Hušák M., Kratochvíl B., Císařová I., Cvak L., Jegorov A., Böhm S.: Collect. Czech. Chem. Commun. *67*, 479 (2002).
25. Mason T. J.: Crit. Rev. Appl. Chem. *1990*, 28.
26. Banga S., Chawla G., Bansal A. K.: Businessbriefing: Pharmagenerics *2004*, 70.
27. Jan A. B., Avinash B. R. (Lipton Division of Conopco Inc): US 2002031577 (A23D7/00).
28. Dhumal R. S., Biradar S. V., Paradkarand A. R., York P.: Int. J. Pharm. *368*, 129 (2009).
29. Kröber H., Teipel U.: Eng. Life Sci. *3*, 137 (2003).
30. Jarmer D. J., Lengsfeld C. S., Anseth K. S., Randolph T. W.: J. Pharm. Sci. *94*, 2688 (2005).
31. Mauludin R., Müller H. R., Keck C. M., Eur. J. Pharm. Sci. *36*, 502 (2009).
32. Vog M., Kunathb K., Dressmana J. B.: Eur. J. Pharm. Biopharm. *68*, 283 (2008).
33. Swarbrick J., Boylan J. C. (ed.), v knize: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, str. 70. Marcel Dekker Inc., New York 1997.
34. Lieberman H. A., Lachman L., Schwartz J. B. (ed.), v knize: *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, str. 188. Marcel Dekker Inc., New York 1989.
35. Vogt M., Kunath K., Dressman J. B.: Eur. J. Pharm. Biopharm *68*, 283 (2008).
36. Crowley K. J., Zografi G: J. Pharm. Sci. *91*, 492 (2002).
37. http://nsti.org/Nanotech2008/showabstract.html?absno=292, staženo 10. 9. 2009.
38. Franc A., Zaludek B., Gonec R., Matejkova B., Petrovicova A. (Pliva Lachema a. s.): WO 2005051344 (A61K9/20).

L. Okáčová[a], D. Vetchý[a], A. Franc[a], M. Rabišková[a], and B. Kratochvíl[b] *([a] Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences Brno, [b] Department of Solid State Chemistry, Institute of Chemical Technology, Prague):*
Increasing Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs by Their Modification

About 40 % of newly developed pharmaceutical compounds are poorly soluble in water. The fact is a challenge to formulation of drug forms with acceptable bioavailability. This is also the reason why more than a half of currently authorized drugs contain salts or other water-soluble derivatives. Preparation of crystals of a drug – adjuvant complex appears to be a promising way of improving drug solubility. Lyophilization and preparation of a more soluble prodrug or a polymorph also afford an opportunity of increasing drug bioavailability. Although micronization (reducing particle size) is the most common method used in pharmaceutical industry, controlled crystallization (sonocrystallization, crystallization in supercritical media and spray drying) is a good alternative. The review presents the most important methods of modification of poorly water-soluble drugs for increasing their solubility and bioavailability, summarizes the main advantages and drawbacks of the methods and gives examples of relevant technological processes.