

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Využití amorfních pevných disperzí ve farmacii

Alena Zachová

Bakalářská práce

2017

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE
(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Alena Zachová**
Osobní číslo: **C14105**
Studijní program: **B2830 Farmakochemie a medicínální materiály**
Studijní obor: **Farmakochemie a medicínální materiály**
Název tématu: **Využití amorfních pevných disperzí ve farmacii**
Zadávací katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Vypracujte literární rešerši zaměřenou na amorfní pevné disperze a jejich využití ve farmacii.
2. Zjistěte způsoby přípravy amorfních pevných disperzí, jejich vlastnosti a možnosti využití ve farmacii.
3. Zhodnoťte výhody a nevýhody využití amorfních pevných disperzí ve farmacii.
4. Získané informace zpracujte a předložte ve formě bakalářské práce.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Všechna dostupná chemická literatura.

Vedoucí bakalářské práce:

Ing. Jana Shánělová, Ph.D.

Katedra fyzikální chemie

Datum zadání bakalářské práce:

28. února 2017

Termín odevzdání bakalářské práce:

3. července 2017



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2017

Prohlašuji:

Tuto Práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury. Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 3.7.2017

Alena Zachová

Ráda bych tímto chtěla poděkovat vedoucí mé bakalářské práce Ing. Janě Shánělové za odborné vedení, ochotu, cenné rady a shovívavost při psaní této práce. Velké díky patří i mé rodině a nejbližším za jejich oporu, obětavost v ne vždy lehkých chvílích, trpělivost a podporu při studiu.

ANOTACE

Tato práce se zaměřuje na strategie zlepšení rozpustnosti a biodostupnosti léčiv, zejména na amorfni pevné disperze. Popisuje klasifikaci, výhody, nevýhody a metody přípravy amorfni pevných disperzí. Uvádí konkrétní příklady komerčních léčiv vyráběných ve formě pevných disperzí.

KLÍČOVÁ SLOVA

léčiva, rozpustnost, amorfni pevná disperze, formulace léčiv

TITLE

Use of Amorphous Solid Dispersions in Pharmacy

ANNOTATION

This work is aimed at strategies of improvement of solubility and bioavailability, especially at amorphous solid dispersions. The classification, advantages and disadvantages and preparation of solid dispersions are described. Specific examples of commercial drugs produced in the form of solid dispersions are presented.

KEYWORDS

drugs, solubility, amorphous solid dispersion, pharmaceutical formulation

OBSAH

| | | |
|-------|--|----|
| 0 | ÚVOD..... | 11 |
| 1 | ROZDĚLENÍ LÉČIV DLE ROZPUSTNOSTI..... | 12 |
| 1.1 | Klasifikace do tříd dle BCS..... | 13 |
| 2 | STRATEGIE PRO ZLEPŠENÍ ROZPUSTNOSTI LÉČIV | 16 |
| 2.1 | Chemické modifikace..... | 17 |
| 2.1.1 | pH modifikátory..... | 17 |
| 2.1.2 | Proléčiva | 17 |
| 2.1.3 | Hydráty | 19 |
| 2.1.4 | Formování solí | 19 |
| 2.1.5 | Tvorba komplexů cyklodextrinu..... | 20 |
| 2.2 | Fyzikální modifikace..... | 20 |
| 2.2.1 | Metastabilní polymorfy..... | 20 |
| 2.2.2 | Vytváření kokrystalů..... | 21 |
| 2.2.3 | Amorfizace..... | 21 |
| 2.2.4 | Mikronizace | 22 |
| 2.2.5 | Nanokrystaly | 23 |
| 2.2.6 | Kosolventy | 23 |
| 2.2.7 | Tenzidy a lipidy | 24 |
| 2.2.8 | Emulze a samoemulgující systémy..... | 25 |
| 2.3 | Způsoby podání | 26 |
| 3 | PEVNÉ DISPERZE..... | 28 |
| 3.1 | Rozdělení pevných disperzí | 29 |
| 3.1.1 | První generace | 29 |
| 3.1.2 | Druhá generace | 30 |
| 3.1.3 | Třetí generace | 32 |
| 3.1.4 | Čtvrtá generace | 33 |
| 4 | MECHNISMY UVOLŇOVÁNÍ LÉČIV Z PEVNÝCH DISPERZÍ | 35 |
| 5 | VÝHODY A NEVÝHODY | 36 |
| 5.1 | Výhody pevných disperzí..... | 36 |
| 5.2 | Nevýhody pevných disperzí..... | 37 |
| 5.3 | Strategie pro překonání problémů pevných disperzí..... | 38 |

| | | |
|-------|---|----|
| 6 | METODY PŘÍPRAVY | 40 |
| 6.1 | Metody založené na tavení..... | 40 |
| 6.1.2 | Extruze horké taveniny | 41 |
| 6.1.3 | Meltrex TM | 42 |
| 6.1.4 | Aglomerace taveniny | 42 |
| 6.2 | Metody založené na rozpouštění..... | 43 |
| 6.2.1 | Lyofilizace | 43 |
| 6.2.2 | Vakuové sušení | 44 |
| 6.2.3 | Sprejové sušení | 44 |
| 6.2.4 | Koprecipitace | 45 |
| 6.2.5 | Superkritické rozpouštědlo | 45 |
| 6.2.6 | Potah s fluidním ložem | 46 |
| 6.3 | Metody založené na kombinaci tavení a rozpouštění | 46 |
| 7 | KOMERČNĚ DOSTUPNÁ LÉČIVA..... | 47 |
| 8 | ZÁVĚR..... | 49 |
| 9 | POUŽITÁ LITERATURA..... | 50 |

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

| | |
|--|----|
| Obrázek 1 - Porovnání distribuce rozpustnosti 200 nepoužívanějších orálních léčiv ⁶ | 12 |
| Obrázek 2 - Klasifikace léčiv dle BCS ⁵ | 13 |
| Obrázek 3 - Schéma znázorňující strategie řešení nízké rozpustnosti léků používané v současnosti při výzkumu a vývoji léků ¹⁵ | 16 |
| Obrázek 4 - Přehled komerčních léčiv vyrobených pomocí metody nanokrystalů a amorfních disperzí, dle Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) ²⁶ | 22 |
| Obrázek 5 - Uspořádání molekul tenzidů: A – micely, B – liposomy a C – emulzní kapky ⁶ .. | 24 |
| Obrázek 6 - Struktury pevných disperzí ²⁸ | 28 |
| Obrázek 7 - Rozdělení nerozpustných látek ve vodě ⁸ | 29 |
| Obrázek 8 - Profil rozpouštění ⁸ | 34 |
| | |
| Tabulka 1 - Klasifikace rozpustnosti léčiv ⁵ | 12 |
| Tabulka 2 - Metody formulace používané k zlepšení rozpustnosti a propustnosti ¹⁴ | 15 |
| Tabulka 3 - Rozdělení amorfních látek ²¹ | 21 |
| Tabulka 4 - Metody používané k přípravě tuhých disperzí ⁸ | 40 |
| Tabulka 5 - Komerčně dostupná léčiva z amorfních disperzí ¹¹ | 48 |

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

5-FU - 5-fluorouracil

API - hlavní léčivá látka

AUC - farmakologický parametr plocha pod křivkou

BCS - Biofarmaceutický klasifikační systém

C_{\max} - maximální plazmatická koncentrace pro perorální podání

FDA - Úřad pro kontrolu potravin a léčiv

HME - extruze horké taveniny

HPC - hyprolóza

HPMA - (2-hydroxypropyl)methakrylát

HPMC - hypromelóza

PEG - polyethylenglykol

PVP - povidon

SEDDS - systémy pro samoemulzifikaci

SLS - laurylsulfát sodný

0 ÚVOD

Při hledání nových léčivých látek se v posledních letech zvýšil počet kandidátů s nízkou rozpustností, dokonce 70% zkoumaných léčiv má špatnou rozpustnost ve vodě.¹ Perorální léčiva s okamžitým uvolňováním, dodávaná na trh, se ve 40% řadí do kategorie prakticky nerozpustné.² Kvůli tomu může nastat problém při určení lékové formy, neboť ta zaručuje vhodnou biologickou dostupnost. Další problém nastává u špatně rozpustných léků používaných při léčbě civilizačních chorob, kdy je potřeba aplikovat vysoké dávky, jejich část nerozpuštěná v organismu končí v odpadních vodách a dostává se do životního prostředí. Příkladem mohou být antidepressiva vyšších generací, antibiotika, cytostatika, imunosupresiva, antidiabetika a některá venofarmaka.³ Proto se velká část výzkumu soustřeďuje na způsoby, jak zvýšit rozpustnost či biodostupnost léčiv. Tato práce pojednává zejména o amorfních pevných disperzích, které jsou jedním ze způsobů, jak zlepšit rozpustnost léků a umožnit jejich aplikovatelnost.

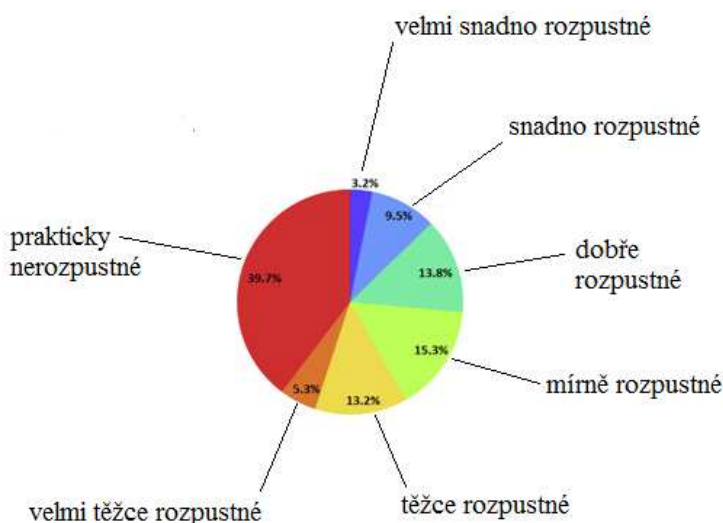
1 ROZDĚLENÍ LÉČIV DLE ROZPUSTNOSTI

Léčivé látky se dají dle fyzikálně-chemického hlediska na základě rozpustnosti podle lékopisu rozdělit do několika kategorií, viz tabulka 1.⁴

Tabulka 1 - Klasifikace rozpustnosti léčiv⁵

| Rozpustnost léčiv | Objem rozpouštědla (ml/g) |
|------------------------|---------------------------|
| 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 |

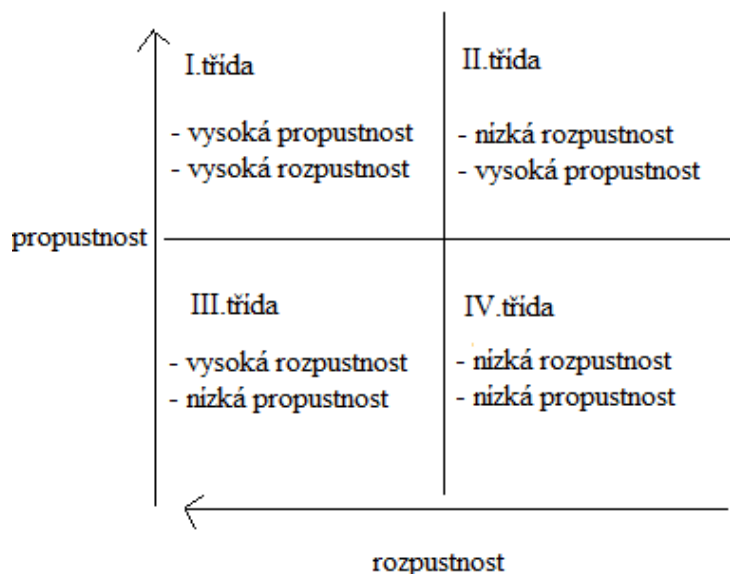
Toto rozdělení je použitelné jen velmi omezeně, neboť při farmakologickém hledisku musíme zahrnout i terapeutickou dávku, která se pro jednotlivá léčiva liší. Například v případě hormonů dojde k vyvolání terapeutického efektu i při velmi nízkých dávkách, zatímco u antibiotik je třeba dávek vysokých. Látky také mohou vykazovat rozdílnou rozpustnost v trávicím traktu. Z tohoto důvodu se rozpustnost nepovažuje za měřítko, podle kterého by se mohla posuzovat biodostupnost léčiv.⁵ Na obrázku 1 můžeme vidět porovnání rozpustnosti nejpoužívanějších 200 orálních léčiv.



Obrázek 1 - Porovnání distribuce rozpustnosti 200 nejpoužívanějších orálních léčiv⁶

Amidon navrhl v polovině devadesátých let Biofarmaceutický klasifikační systém (BCS), což je vědecký systém, který dělí léčiva na základě rozpustnosti a propustnosti do čtyř tříd (obrázek 2).⁷ Léčiva té nejvyšší, první třídy mají vysokou rozpustnost a propustnost. Za vysokou rozpustnost se považuje rozpuštění nejvyšší léčebné dávky v 250 ml vodného pufru o pH v rozmezí 1-7,5⁵ při teplotě 37 °C.⁸ Vysoká propustnost pak znamená, že se vstřebá alespoň 90% rozpuštěné látky.⁵

Regulační instituce provedly ještě řadu úprav těchto kritérií.⁷ Lipanský například sestavil takzvané „pravidlo tří pěték“, které mělo empiricky posoudit vstřebatelnost hlavní léčivé látky (API). První pětka říká, že by molekula léčiva měla mít 5 a více vodíkových donorů. Další symbolizuje molekulovou hmotnost, která má být větší než 500, a poslední říká, že dekadický logaritmus rozdělovacího koeficientu v systému oktan-1-ol a voda by měl být větší než 5. Léčivá látka splňující tato kritéria pak bude zpravidla těžce vstřebatelná, a tedy nevhodná pro další výzkum.⁹



Obrázek 2 - Klasifikace léčiv dle BCS⁵

1.1 Klasifikace do tříd dle BCS

Pro léky I. třídy BCS je typická vysoká propustnost a rozpustnost. Příkladem můžeme uvést metoprolol, propranolol nebo theofylin.¹⁰ Orální vstřebávání těchto léčiv není omezeno žádným rychlost limitujícím procesem. Jsou používány pro přípravu léčiv s okamžitým uvolňováním podávaných ve formě tablet nebo kapslí.¹¹

Léčiva II. třídy dle BCS jsou charakterizována nízkou rozpustností a vysokou propustností, sem patří např. cyklosporin, griseofulvin a itakonazol.¹⁰ Biologická dostupnost je u této třídy limitována rychlostí rozpouštění, proto i malé zvýšení rychlosti rozpouštění může výrazně zvýšit biologickou dostupnost. Disoluční profil řídí fyzikálně chemické faktory, kterými jsou podle rovnice Noyes-Whitney: efektivní povrchová plocha, difuzní koeficient, tloušťka difuzní vrstvy, objem rozpouštěcího média, saturační solubilita či množství rozpuštěného léčiva.¹² Zlepšení disolučního profilu je možné dosáhnout vhodnou formulací, která zvýší saturační rozpustnost nebo specifický povrch. Účinnými metodami pro zlepšení rychlosti rozpouštění jsou u této třídy změny krystalové modifikace, samoemulgace, redukce velikosti částic a modifikace pH.¹¹

Ve III. třídě se nachází léčiva s vysokou rozpustností a nízkou propustností. Zařazujeme sem atenolol, cimetidin nebo metformin.¹⁰ Rychlostí membránové propustnosti v gastrointestinálním traktu je ovlivněna biologická dostupnost léčiv této třídy. Aktivní transcelulární transport zprostředkovaný přenašečem je první ze tří teoretických transepitotových cest, které vedou ze střevního lumenu do krevního řečiště. Druhou cestou je pasivní transcelulární transport a poslední se nazývá paracelulární transport. Posledním zmíněným se absorbuje většina perorálně podávaných léků. Vysokou membránovou propustnost by mělo léčivo s relativně velkou lipofilitou, ta je však dána chemickou strukturou, proto je u léčiv III. třídy nutný návrat k optimalizaci s cílem zvýšení propustnosti transcelulární cestou. V případě paracelulární cesty střevní membránou pronikají hydrofilní léčiva. Jejich pronikání zesilují mastné kyseliny, žlučové soli, tenzidy a polysacharidy, které hrají roli ve zvýšení permeability léčiv paracelulární cestou. Je však třeba zajistit, aby tyto látky i léčivo nepoškozovaly membránu. Přestože absorpce léčiv III. třídy může být limitována membránovou permeací, léčiva této třídy mají potenciál pro klinické použití.¹¹

IV. třída léčiv dle BCS zahrnuje nízkou rozpustnost a nízkou propustnost. Obě vlastnosti snižují absorpci léčiva, proto se předpokládá, že doba vyprazdňování žaludku či jiné fyziologické faktory, jako doba gastrointestinálního průchodu, ovlivňují absorpci léčiv této třídy. Z hlediska absorpce by tyto léky mohly vykazovat rozsáhlou variabilitu v biodostupnosti, díky níž by mohlo dojít k vývoji léčiv IV. třídy dle BCS a k jejich následné formulaci. Metody pro zlepšení rozpustnosti by bylo možné vzít stejné jako ty, které se používají pro II. třídu dle BCS, zatímco metody pro lepší propustnost se stále zkoumají. Formulace by proto mohla být použita podobná jako u II. třídy dle BCS. Problém by mohl

nastat u absorpce, která by se mohla zhoršit v důsledku špatné permeability po rozpuštění v gastrointestinálním traktu.¹¹

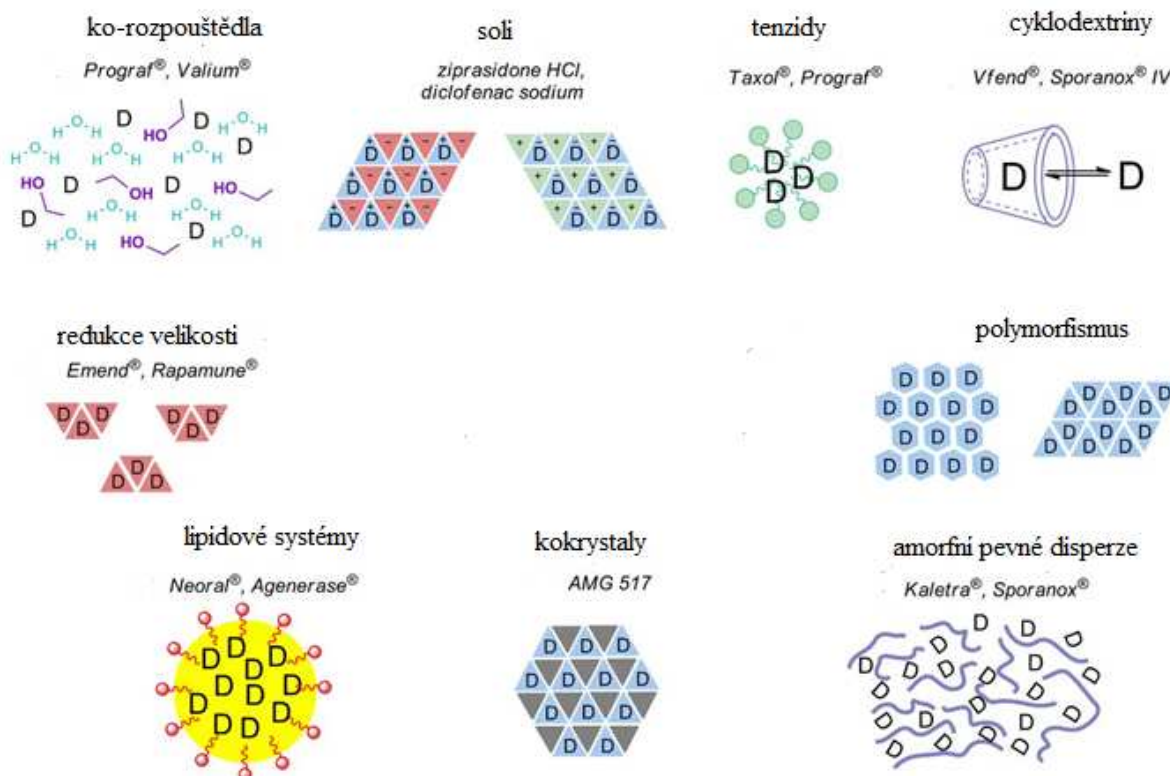
Na konci 20. století byla vyvíjena farmaceutickým průmyslem většina molekul léčiv, které se podle systému BCS řadí do I. třídy. Pokud by molekula neměla vysokou propustnost ani rozpustnost, byla by nepochybně vyřazena z dalšího vývoje kvůli pochybnostem ohledně biologické dostupnosti nebo obtížné formulaci.¹³ Postupem času však přibývají léčivé látky, které spadají do II. nebo III. třídy léčiv, a jsou hledány postupy k jejich aplikovatelnosti. V těchto případech je zpravidla splněna alespoň jedna z podmínek možné aplikovatelnosti, to je buď vysoká propustnost, nebo vysoká rozpustnost. V případě léčiv IV. třídy podle BCS je třeba rozpustnost zvýšit, protože tato léčiva vykazují nízkou rozpustnost i propustnost. Pro jejich případné využití je vyžadováno zlepšení těchto vlastností, jestliže mají alespoň odpovídající vysokou biologickou dostupnost. Ke změně farmakodynamických vlastností či jejich prohloubení může dojít nejen u nových léčiv, ale také u již používaných v případě nové formulace ovlivňující biodostupnost. Několik výzkumů za poslední desetiletí zkoumalo betamethason, griseofulvin, megestrol acetát, karbamazepin a zjistilo jejich zvýšenou biodostupnost.⁵ V tabulce 2 můžeme vidět procentuální zastoupení léčiv na trhu, jejich kandidátů a metody formulace, díky nimž lze zlepšit jejich rozpustnost a propustnost.

Tabulka 2 - Metody formulace používané k zlepšení rozpustnosti a propustnosti¹⁴

| Třídy BCS | Léčiva na trhu | Kandidáti na léčiva | Formulace |
|------------------|-----------------------|----------------------------|--|
| I. | 35% | 5-10% | Tablety nebo kapsle |
| II. | 30% | 60-70% | Redukce velikosti částic, tvorba solí, samoemulgační systémy, nanočástice, pevné disperze, tenzidy |
| III. | 25% | 5-10% | Zesilovače absorpce a propustnosti, lipidy |
| IV. | 10% | 10-20% | Kombinace přístupů třídy II. a III. |

2 STRATEGIE PRO ZLEPŠENÍ ROZPUSTNOSTI LÉČIV

Pro řešení špatné rozpustnosti léčiv ve vodě se využívají farmaceutické strategie, které se podle povahy použité modifikace dělí do tří kategorií. První kategorie je chemická, druhá fyzikální a do poslední spadají způsoby podání. Kategorie se mohou vzájemně prolínat či vystupovat samostatně. Za poslední desetiletí se vynaložilo mnoho úsilí pro zlepšení formulací a dodávání hůře rozpustných léčiv ve vodě, příkladem můžeme uvést imunosupresiva, prostaglandiny či antineoplastické látky. Teprve nedávno se začalo využívat k formulaci ve vodě obtížně rozpustných léčiv koloidních systémů zahrnujících chemické i fyzikální modifikace. Koloidní systémy můžeme nalézt ve formulacích založených na proléčivech, malých částicích či systémech tenzid-lipid. Nanočástice léčiva a polymeru, ale i kovalentní vazbu na anorganické částice může obsahovat proléčivo. Nanoemulze, micely, liposomy nebo pevné lipidové nanočástice mohou zahrnovat tenzidy a lipidové formulace.⁶ Na obrázku 3 můžeme vidět nejpoužívanější strategie pro zlepšení rozpustnosti u hůře rozpustných léčiv včetně příkladů jejich užití.



Obrázek 3 - Schéma znázorňující strategie řešení nízké rozpustnosti léků používané v současnosti při výzkumu a vývoji léků¹⁵

2.1 Chemické modifikace

2.1.1 pH modifikátory

Alternativní metodou pro zlepšení rozpustnosti a rychlosti rozpouštění ionizovaného léčiva v pevných dávkovacích formách je použití pH modifikátorů, které po přidání do dávkovací formy mění pH mikroprostředí. Mikroprostředí je mikroskopická vrstva, v níž pevné částice tvoří s absorbovanou vodou nasycený roztok. Jeho pH může ovlivnit výkonnost lékové formy, například disoluční profil, saturační rozpustnost nebo chemickou stabilitu léčiva. Jedním z příkladů je zlepšení disoluční rychlosti látky BMS-561389 se špatnou vnitřní rozpustností (~ 0,2 µg/ ml) včleněním kyseliny vinné do tablety.¹¹

2.1.2 Proléčiva

Inaktivní, chemicky modifikovaná verze výchozího léčiva se nazývá proléčivo. Tato chemicky modifikovaná verze zlepšuje fyzikálně-chemické vlastnosti a schopnost generovat aktivní mateřské léčivo díky biotransformaci. Proléčiva se dělí do dvou kategorií. V první se nacházejí klasická proléčiva, která jsou transportními formami léčiv. Kostra původního léčiva je v nich spojena s transportní skupinou kovalentní vazbou. Tato vazba musí být snadno hydrolyticky štěpitelná po absorpci. Druhou kategorií tvoří bioprekurzory, které jsou modifikací původního léčiva. Jejich funkční skupiny vyžadují hydrataci nebo redox reakci. Jsou substrátem pro enzymy, které z nich aktivní léčivo vyrobí. Navíc existují ještě dvojité proléčiva, která kombinují oba postupy.

Využití proléčiv je v posledních letech velmi populární, nesporná je užitečnost tohoto přístupu při samotné formulaci léčiv. Proléčiva patřila v roce 2008 mezi 33 % schválených malých aktivních molekul a představují 10% celosvětově uváděných léčiv na trh.¹⁶ Proléčiva představují všestranný a výkonný přístup, díky němuž lze vyřešit spoustu otázek ohledně rozpustnosti, absorpci, distribuci, metabolismu, toxicity, ale i stability léčiv. Biokonverzi proléčiv je třeba řádně vyhodnotit a optimalizovat, neboť má klíčový význam. V ideálním případě by proléčiva měla mít poločas přeměny in vitro milionkrát vyšší než in vivo. Takový markantní rozdíl lze vidět jen u enzymových biotransformací.¹⁷ Proléčiva by podle Andersona a Condradiho neměla být limitována pouze kovalentní vazbou k původnímu léčivu, ale měla by představovat zcela nový, optimalizovaný systém podávání léčiv.¹⁸ Z toho důvodu je také diskutováno využití proléčiv kombinujících oba přístupy, tedy transportní formy i bioprekurzory.

Transportní typy léčiv mohou využívat čtyři hlavní transportní části: hydrofilní skupiny, hydrofobní skupiny, aminokyseliny a makromolekuly. Hydrofilní skupiny často propůjčují původnímu léčivu vyšší rozpustnost. Organofosfáty jsou v tomto případě nejběžnější. Příkladem lze uvést léčiva Telzir[®] a Lexiva[®] obsahující proléčivo fosamprenavir. Toto proléčivo vykazuje 10x vyšší rozpustnost ve vodě oproti amprenaviru a také zvýšenou biologickou dostupnost. Užití tohoto proléčiva snižuje dávkování z původních 8 tobolek podávaných dvakrát denně na 4 tablety jednou denně, což přímo ovlivňuje pacientovu kvalitu života a complianci.

Pro zlepšení disolučního profilu se mohou použít proléčiva s hydrofobní strukturou, jejichž účinek je založen na přerušení některých interakcí léčivo-léčivo (nejčastěji vodíkových vazeb). Při porovnání původního léčiva levodopa s jeho ethylesterovým proléčivem byla u druhého zmíněného zjištěna lepší rozpustnost a absorpce. Díky tomu se pacientům s Parkinsonovou chorobou mohl místo běžných tablet podávat perorální roztok, neboť tablety mají problémy s absorpcí. Také nová formulace protinádorového léku 5-fluorouracil (5-FU) založená na proléčivu vykázala zvýšení rozpustnosti, selektivity a eliminačního poločasu. Lék Xeloda[®] obsahuje kapecitabin, který je dvojitým proléčivem 5-FU. Díky vysoké rozpustnosti, absorpci a nízké afinitě k fosfatázám vykazuje perorální biologickou dostupnost téměř 100%.

Modifikace pomocí aminokyselin může simultánně dosáhnout dvou cílů, a to zvýšit rozpustnost ve vodě a zvýšit absorpci díky transportní skupině aminokyseliny. Rozmanitost fyzikálních vlastností aminokyselin poskytuje velkou všestrannost využití proléčiv. Příkladem můžeme uvést valaciklovir, což je prekurzor L-valylesteru acikloviru, na trhu dostupný jako Valtex[®]. Valaciklovir má dvakrát vyšší biologickou dostupnost než aciklovir díky vyšší rozpustnosti a aktivnímu transportu prostřednictvím aminokyselinových receptorů.

Ner rozpustná léčiva mohou být kombinována s makromolekulami. Konjugáty léčiva a makromolekuly mohou snižovat toxicitu léčiva, napomáhat rozpouštění, předcházet degradaci či umožnit dodání léčiva do místa účinku. K tvorbě makromolekulových proléčiv se používá kyselina hyaluronová, polyethylenglykol (PEG), (2-hydroxypropyl)methakrylát (HPMA) a dendiméry. HPMA má univerzální použití pro formulaci hůře rozpustných léčiv a je vhodný zejména pro cílení léků. Příkladem jsou konjugáty s doxorubicinem, paklitaxelem, kamptotecinem či palatinatem, které procházejí řadou klinických studií. Dendiméry mají oproti lineárním polymerům rozvětvené struktury, které umožňují napojení různých druhů

léciv i jejich cílení spuštěním kaskády chemických reakcí vedoucích k uvolnění léčiva. Je to nový a zajímavý přístup k přípravě, ale i dodávání špatně rozpustných léčiv.

Bioprekurzory patří do druhé kategorie proléčiv. Můžeme je rozdělit dle typu metabolické bioaktivace, která může být oxidativní, reduktivní, oxidativně-reduktivní a bez změny oxidačního stavu. Mezi oxidačně aktivované bioprekurzory patří cetirizin, klopidogrel, prasugrel a losartan. Mezi reduktivně aktivované bioprekurzory patří často protinádorová proléčiva, jako jsou Mytomycin C, Banoxantron a Paklitaxel. Z jiných druhů léčiv do této skupiny patří Omeprazol, který se v kyselém prostředí parietálních buněk transformuje na inhibitor vodíko-draselné pumpy. Bioprekurzory zbylých dvou skupin jsou stále ve stádiu výzkumů.¹⁹

Proléčiva patří mezi silné a všestranné strategie, které by mohly řešit problémy s rozpustností, ale i poskytovat cílená léčiva. Problém by mohl nastat se stabilitou proléčiva, protože tyto látky vykazují velkou reaktivitu z důvodu rychlé biologické transformace, zároveň by měly vykazovat výbornou stabilitu pro dlouhodobé skladování.⁶

2.1.3 Hydráty

Hydráty jsou látky mající ve své krystalické struktuře zabudované molekuly vody. Jejich vlastnosti se výrazně liší oproti vlastnostem bezvodých látek. Zájem o tuto skupinu léčiv je však limitován skutečností, že hydráty vykazují nižší rozpustnost, biodostupnost a stabilitu než srovnatelné bezvodé formy. Pokud má však léčivo vysokou tendenci tvořit hydráty, tak studie a charakterizace jeho hydratovaných forem napomáhají určit podmínky vhodné pro výrobu, balení a skladování, což je nesmírně důležité pro hygroskopická léčiva.⁶ V některých případech může mít hydrát léčiva větší rozpustnost než bezvodá sůl, a je tedy vhodný k formulaci. Takovým případem je antibiotikum azithromycin dihydrát neboli Zithromax[®].⁵

2.1.4 Formování solí

Pokud chceme u ionizovaného léčiva zvýšit rozpustnost a rychlost rozpouštění, použijeme tvorbu solí. Díky přenosu protonů z kyseliny na bázi se vytvoří soli. Stabilní iontová vazba vznikne, pokud je rozdíl pKa mezi kyselinou a bází větší než 3. Ve srovnání s neiontovými formami léčiva bude mít sůl vyšší rychlost rozpouštění v polárních rozpouštědlech jako je voda. Náboj iontu změní pH v difuzní vrstvě na rozpouštěcím povrchu

solné částice.¹¹ Rozpustnost ionizovaného léčiva ve vodě je proto ovlivněna změnou pH dle Henderson-Hasselbachovy rovnice.²⁰ S klesajícím pH se rozpustnost léčiva zvyšuje exponenciálně. Při formování soli se zvýšená saturační rozpustnost projevuje zvýšenou rychlostí rozpouštění. Zlepšit biologickou rozpustnost často pomáhají Na soli, jako v případě Celoxibu, či hydrochloridy.¹¹

2.1.5 Tvorba komplexů cyklodextrinu

Cyklodextriny se používají ve farmaceutickém průmyslu a řadí se mezi oligosacharidy, jejichž střed je hydrofobní a vnější povrch je hydrofilní. Ve více než 10 tuhých lékových formách se cyklodextrin v současné době vyskytuje. Zdánlivou rozpustnost léků, které se špatně rozpouští ve vodě, zvyšují cyklodextriny a jeho deriváty. Tvoří se tak inkluzní komplexy, u nichž byla zjištěna v řadě studií zvýšená perorální biologická dostupnost ve vodě špatně rozpustných léků. Pouhá fyzikální směs API a cyklodextrinů však nevykazuje lepší rozpustnost a biodostupnost, pro zvýšení biologické dostupnosti je třeba vytvořit komplex léčiva a cyklodextrinu. Poměr farmakologického parametru plochy pod křivkou (AUC) se komplexací zvýšil v porovnání s kontrolními formulacemi ve formě krystalických či lyofilizovaných léků až 46krát.¹¹

2.2 Fyzikální modifikace

2.2.1 Metastabilní polymorfy

Materiály se stejným chemickým složením, ale rozdílnými molekulárními konformacemi a mřížkovými strukturami se nazývají polymorfy. Různé chemické vlastnosti, příkladem můžeme uvést hustotu, stabilitu, rozpustnost, bod tání, ale také energie, jsou u každého polymorfu jiné. Když mluvíme o rozpustnosti, ta bývá u termodynamicky stabilnějších polymorfů nižší než u metastabilních, rozdíly bývají méně než dvojnásobné. Nevýhodou metastabilních polymorfů, které se často používají kvůli zvýšení rychlosti rozpouštění, je transformace na jejich termodynamicky stabilnější formu. Pokud chceme zajistit pro perorální podání lékových forem reprodukovatelnost biologické dostupnosti, musíme při skladování, ale i výrobě dávkových forem sledovat zmíněnou transformaci.¹¹

2.2.2 Vytváření kokystalů

Kokystal se v posledních letech zkoumaly a je jim věnována zvýšená pozornost, neboť u hůře rozpustných léčiv ve vodě zvyšují rychlost rozpouštění. Kokystal se skládá minimálně ze dvou různých složek a je definován jako krystalický materiál. Pro farmaceutické účely se kokystal tvoří z API a hostitelské molekuly, která musí být netoxická, obě složky se nacházejí ve stechiometrickém poměru. Při tvorbě kokystalů nedochází jako u tvorby solí k přenosu protonu mezi API a látkou tvořící kokystal. Ke vzniku stabilního kokystalu jsou v mnoha případech u API a krystalického činidla potřeba vodíkové vazby.¹¹

2.2.3 Amorfizace

Krystalické látky mají nižší energii než pevné látky v amorfním stavu, také rozpustnost je u krystalického léčiva nižší. Rozpustnost u amorfních disperzí je až tisícinásobkem krystalické formy.¹¹ Amorfní produkty se dělí do dvou tříd, viz tabulka 3, první tvoří molekulárně čisté amorfní produkty a druhá zahrnuje amorfní pevné disperze.

Tabulka 3 - Rozdělení amorfních látek²¹

| | Molekulárně čisté produkty | Amorfní pevné disperze |
|-----------------|---|--|
| Výroba | - Laboratorně | - Laboratorně - Průmyslově |
| Výhody | - Zvýšená rozpustnost | - Stabilní v pevném stavu - Zvýšená rozpustnost |
| Nevýhody | - Obtížná výroba v průmyslovém měřítku - Nestabilita v pevném stavu | - Zatížení v konečné formulaci látky |

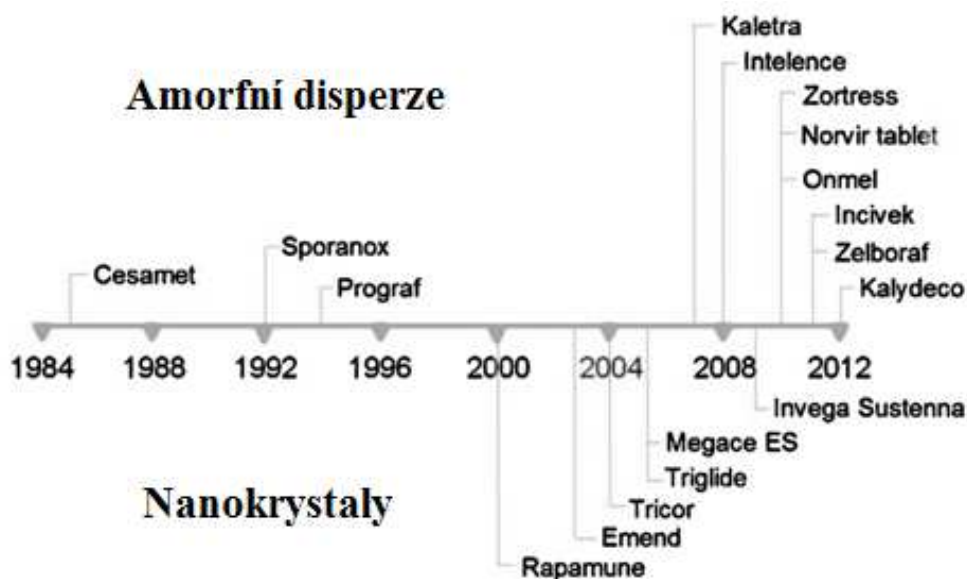
2.2.3.1 Molekulárně čisté produkty

Molekulárně čisté produkty se skládají pouze z jedné složky, a to účinné látky, a vznikají speciálními výrobními procesy vedoucími k amorfním produktům. Výrobní procesy zahrnují rychlé odpařování, které může být úspěšné s použitím rotační odparky, sprejové sušení nebo sušení vymrazováním. Rychlé odstranění rozpouštědla zabraňuje tvorbě krystalové struktury, zatímco se tvoří náhodné amorfní produkty. Tyto látky lze často získat pouze v laboratorním měřítku a jsou vysoce nestabilní díky svému vysoce energetickému stavu. Proto se čisté amorfní produkty samovolně přeměňují do krystalické formy již během

skladování nebo manipulace.²¹ Příkladem může být Zafirlukast.²² Za zmínku stojí i Cefuroxim-axetil,²³ to je amorfnní léčivo, které krystalizuje ve vodném prostředí.²¹

2.2.3.2 Amorfnní pevné disperze

Amorfnní tuhé disperze jsou směsi léčiva, které se špatně rozpouští ve vodě, a hydrofilního nosiče, který je zodpovědný za uvolnění léčiva. Vyznačují se také snížením velikosti částic na molekulární úroveň rozpouštěním či korozpouštěním léčivé látky v rozpustných nosičích. Tyto pevné disperze poskytují mnohem lepší smáčivost a dispergovatelnost, neboť léčivá látka se zde vyskytuje v přesyceném stavu vzhledem k nucené solubilizaci v hydrofilních nosičích.²⁴ Pevné disperze se dělí na první, druhou, třetí a čtvrtou generaci.²⁵ Pevné disperze druhé až čtvrté generace jsou již amorfnní. Metody přípravy, výhody a nevýhody amorfnních pevných disperzí budou popsány v kapitole 3. Na obrázku 4 vidíme přehled komerčních léčiv vyrobených metodou amorfnních disperzí a metodou nanokrystalů, která bude zmíněna v kapitole 2.2.5.



Obrázek 4 - Přehled komerčních léčiv vyrobených pomocí metody nanokrystalů a amorfnních disperzí, dle Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (FDA)²⁶

2.2.4 Mikronizace

Tato metoda, redukující velikost částic, se používá pro zvýšení tvorby soli a míry rozpouštění. Pokud se zvyšuje plocha částic, dochází i úměrně ke zvýšení rychlosti rozpouštění léčiva. Podle Prandtlovy rovnice při snížení velikosti částic pod 5 μm klesá tloušťka difuzní vrstvy, a to vede k vyšší rychlosti rozpouštění léčiva. Díky mikronizaci se

zvětšila biologická dostupnost například u těchto léčiv: griseofulvin, digoxin a felodipin. Mechanickým rozměňováním větších částic léčiva získáváme mikronizované částice léčiva. Kolíkový, kulový a tryskový mlýn se často používají pro suché mletí. Nejmenší velikost částic, které může být dosaženo konvenčním mletím, je 2-3 μm . Bohužel v některých případech se rychlost rozpouštění léčivé látky nezvýší. Nevýhoda mikronizace se skrývá v občasném zvyšování aglomerace částic API. To se může projevit snížením specifického povrchu, který je dostupný pro rozpouštění. V takovém případě by povrchově aktivní činidla hrála významnou roli pro zvýšení efektivní plochy povrchu.¹¹

2.2.5 Nanokrystaly

Velmi žádaná metoda zvýšení rozpustnosti léčiv je redukce velikosti částic do rozmezí nanometrů (<1 μm). Ke snížení tloušťky difuzní vrstvy a zvýšení plochy povrchu dochází po zmenšení částic, v důsledku toho by se mohl zvýšit disoluční profil léčiv. Podle rovnice Ostwalda-Freundlicha by se při snížení velikosti částic na méně než 1 μm , měla zvýšit saturační rozpustnost. Vysokotlakovou homogenizací, řízeným srážením nebo mletím za mokra s perličkami se vyrábějí nanokrystaly. Ke stabilizaci nanokrystalické suspenze se používá povrchově aktivní činidlo nebo hydrofilní polymer. Po usušení se nanokrystalické částice rozptýlí do inertních nosičů, příkladem je sprejové sušení či lyofilizace. Podle řady studií se díky nanokrystalickým technologiím zvýšila perorální biologická dostupnost léčiv a nutraceutik. Bylo zjištěno 2 až 60násobné zvýšení disolučních parametrů AUC a maximální plazmatické koncentrace pro perorální podání (C_{max}) u nanokrystalických formulací. Na trhu se v současné době vyskytuje pět nanokrystalových přípravků používajících technologie NanoCrystal[®] a IDD-P[®].¹¹

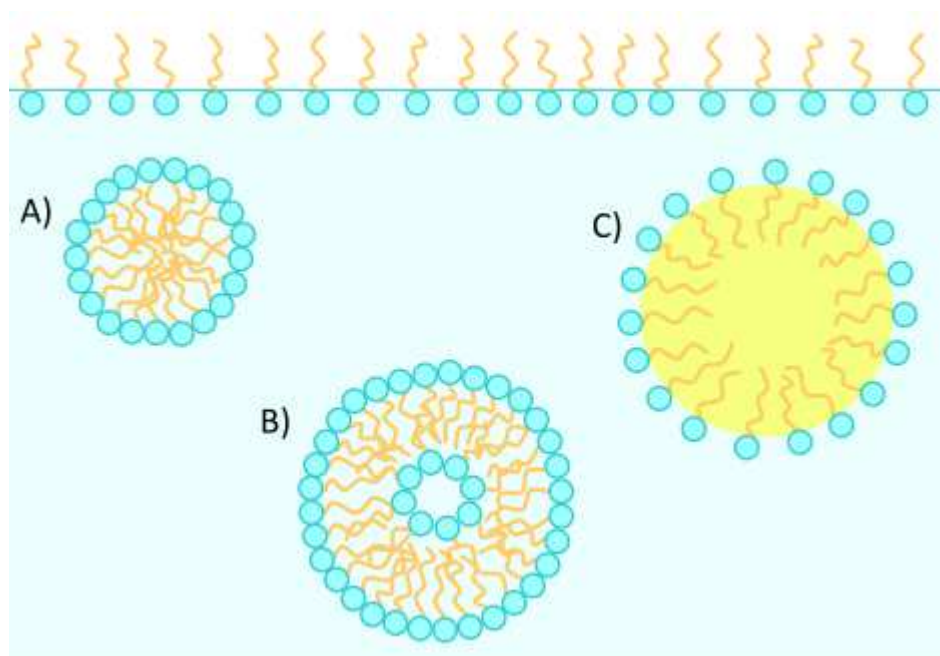
2.2.6 Kosolventy

Ke zvýšení rozpustnosti léčiva ve vodě se používá organické rozpouštědlo spolu s kosolventem, který je mísitelný s vodou. Rozpuštění je podle teorie zvýšeno, pokud má rozpuštěná látka a rozpouštědlo podobné fyzikálně-chemické vlastnosti. Klíčovým faktorem je zde polarita směsi neboli její dielektrická konstanta. K dispozici je velké množství rozpouštědel, příkladem můžeme uvést ethanol, PEG, propylenglykol, glycerin, dimethylacetamid, N-methyl-2pyrrolidon, ale i oleje, například arašídový, kukuřičný, sezamový, olivový nebo olej máty peprné. Tato metoda byla použita pro přípravu VePesid[®], díky směsi kyseliny citrónové, glycerinu, vody a PEG 400 došlo k solubilizaci etoposidu proti

rakovině. Tato metoda představuje i určitá omezení spojená se stabilitou a chutí pomocného rozpouštědla, další nepříznivé fyziologické účinky také souvisí nejen s potenciální modifikací farmakokinetického profilu API, ale i s možností vysrážení léčiva po jeho podání. Tato metoda je považovaná za jednoduchou volbu a často se využívá v kombinaci s dalšími způsoby rozpuštění pro formulaci hůře rozpustných léčiv. V neposlední řadě je ale třeba zvážit rizika nestability léčiv, jejich srážení či změnu farmakokinetického profilu.⁶

2.2.7 Tenzidy a lipidy

Tenzidy jsou povrchově aktivní látky, které se koncentrují na fázovém rozhraní a snižují jeho povrchové (mezifázové) napětí. Tato změna může vést ke snadnějšímu rozpouštění léčiv ve vodném prostředí. Tenzidy představují rozsáhlou skupinu látek od neiontových esterů mastných kyselin až k amfoterním lecitinům a aniontovým látkám, jako jsou mýdla či fosfolipidy. Kationtové tenzidy jsou kvůli své toxicitě a nekompatibilitě méně časté. Tenzidy obsahují dvě části, a to polární a nepolární. Adsorbují se na rozhraní kapalina-vzduch nebo kapalina-kapalina, kde snižují mezifázové napětí a stabilizují systém. Toho se využívá při stabilizaci emulzí. V případě, že koncentrace tenzidů přesáhne kritickou micelární koncentraci, dochází k samovolnému uspořádání molekul tenzidů do micel, liposomů nebo jiných struktur, viz obrázek 5.



Obrázek 5 - Uspořádání molekul tenzidů: A – micely, B – liposomy a C – emulzní kapky⁶

Micely jsou složeny z uspořádaných molekul tenzidů, které dohromady tvoří svými polárními částmi hydrofilní sférickou skořápku obsahující vnitřní hydrofobní jádro tvořené nepolárními částmi. Díky tomu vzniká prostředí vhodné pro rozpuštění hůře rozpustných léčiv v polárním vodném prostředí. Kromě tohoto typu micel existují ještě inverzní micely, jejichž vnější části jsou hydrofobní, ty ale nejsou vhodné pro zvýšení rozpustnosti léčiv ve vodě. Zvláštní zmínka patří polymerním micelám, které mají zajímavé vlastnosti, příkladem můžeme uvést pomalou disociaci, nízkou kritickou micelární koncentraci, delší retenci léčiva či potenciální zlepšení biologického poločasu léčiva. Solubilizaci léčiv špatně rozpustných ve vodě umožňují i liposomy. Jedná se o kulovité útvary tvořené lipidovou dvojvrstvou. V tomto případě je hydrofobní prostředí uvnitř dvojvrstvy, hydrofilní je pak povrch i střed liposomu.

Formulace léčiv s tenzidy se dělí do tří skupin. Do první spadají přípravky, které jsou připraveny k přímému použití, druhá zahrnuje formulace, jež potřebují zředit ve vodném prostředí před podáním, a v poslední se nacházejí tzv. proformulace, které s biologickým médiem vytvářejí konečnou emulzi nebo micelový systém. Formulace s tenzidy vyžadují řádnou charakterizaci rozpustnosti léčivé látky, velikosti micel (liposomu, kapiček emulzí), viskozity, osmolarity a stability. Také je důležité otestovat, zda neexistují rizika spojená s toxicitou excipientů, která by se mohla vyskytovat ve velkém procentu při konečném složení. Vzhledem k heterogenitě těchto systémů je důležité zamezit srážení léčiv. Pozornost je třeba věnovat také modifikaci farmakokinetického profilu a biodistribuci.⁶

Tenzidy je možné použít také při formulaci tablet léčiv ke zvýšení jejich smáčivosti nebo při přípravě pevných disperzí ke zvýšení rozpustnosti léčiva v použitém nosiči či rozpouštědle. Nejčastěji se však tenzidy používají k přípravě emulzí léčiv.

2.2.8 Emulze a samoemulgující systémy

Emulze jsou disperze dvou nemísitelných fází, často olejové a vodné. Stabilizují se tenzidem a jsou vhodné pro formulaci lipofilních léčiv. Podle složení dispergované nebo dispergační fáze rozlišujeme emulze olej-voda a voda-olej. Léčivo je rozpuštěné v olejové fázi. Emulze můžeme rozdělit na běžné emulze, mikroemulze a nanoemulze. Běžná emulze je termodynamicky nestabilní a potřebuje na tvorbu vstupní energii. Kapičky mají průměr větší než 100 μm a dodávají mléčný vzhled přípravku. Kapičky mikroemulze jsou termodynamicky stabilní a mají průměr 10-250 nm. Nanoemulze obsahují částice nemísitelné fáze o velikosti jednotek až desítek nanometrů, což neovlivňuje jejich optickou průhlednost. Při tvorbě a

stabilizaci emulze jsou klíčové excipienty, ale i množství a složení jednotlivých fází. Do běžně používaných olejových fází patří rostlinné oleje, glyceroly, mastné kyseliny a jejich deriváty, glyceridy. Mikroemulze vyžadují větší stabilizaci a jejich příprava vyžaduje využití kotenzydů nebo směsí hydrofilních a lipidových tenzidů ve specifických poměrech.^{6,11}

Systemy pro samoemulzifikaci (SEDDS) zvyšují orální biologickou dostupnost léčiv, zejména u vysoce lipofilních léčiv, která mají nízkou rozpustnost ve vodě. Tyto formulace se skládají z izotropní směsi oleje, povrchově aktivní látky, rozpuštěného léčiva a pomocného rozpouštědla. Od klasických emulzí se liší tím, že k emulgaci dochází až po zředění trávicí šťávou. Emulgované léčivo se pak lépe vstřebává.^{11,27}

Mezi formulace, které mají být podány k přímému použití a zahrnují emulze nebo formulace micel, patří Restasis[®], což je emulze cyklosporinu A (olej-voda) na lokální léčbu suchého oka. Pro intravenózní podání micel cyklosporinu A je vyvinut Sandimmun[®], to je případ formulace, která se musí ředit ve vodě a vede k tvorbě micel. Další formulace, které se ředí, jsou Visudyne[®], což je příklad formulace vedoucí k verteporfinovým liposomům, a Rapamune[®], který vytváří emulzi cyklosporinu pro orální podání ve formě olej-voda. Konečný systém se vytvoří u proformulací a samoemulgujících systémů uvnitř biologického média. Například u Gengraf[®] se micely cyklosporinu A vytvoří až uvnitř gastrointestinálního traktu po podání. Neoral[®] a Sandimmune[®] jsou emulze, které se mohou získat se systémy samoemulzivního podávání léčiva, tato léčiva vytvářejí emulze obsahující cyklosporin A až uvnitř gastrointestinálního traktu. Neoral vytváří mikroemulzi s menší velikostí kapiček než Sandimmune po samoemulzifikaci, což zlepšuje biologickou dostupnost o 239% a vede ke zlepšení disolučních parametrů.⁶

2.3 Způsoby podání

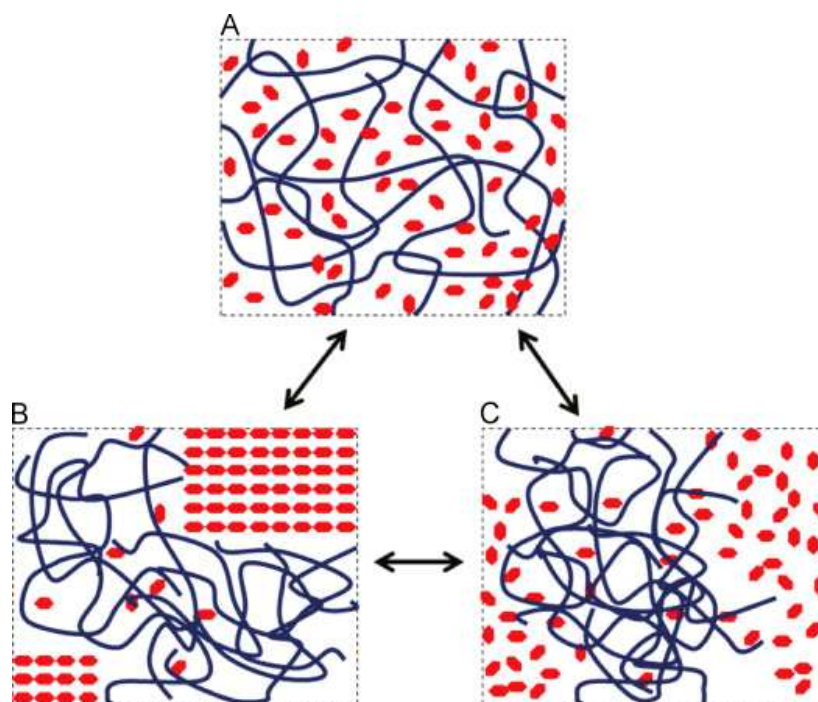
Pokud modifikujeme strategii podávání, můžeme i tak obejít možné omezení formulace hůře rozpustných léčiv ve vodě. Orální cesta je považována za zlatou střední cestu, přitom může představovat problémy s dostupností léčiva či možnými systémovými vedlejšími účinky. Použití alternativních způsobů podání může být někdy výhodné, pokud fyzikální ani chemické modifikace neumožňují vhodné podání léčiva. Naopak alternativní metody podání léčiv mohou být preferovány v případě požadavků na systémové uvolnění léčiva. Příkladem takového léčiva je testosteron, steroidní hormon prakticky nerozpustný ve vodě a s rychlou jaterní clearance. Nejčastěji se využívá v tomto případě invazivních technik, jako jsou

intramuskulární depotní formulace nebo subkutánní implantáty. Pro podání tohoto léčiva byly jako neinvazivní metody zkoumány transdermální a bukální cesty.

Prokázalo se, že transdermální a bukální formulace mají podobné cirkulující koncentrace testosteronu jako v systémových formulacích, dokonce tyto nové formulace zlepšují pohodlí pacienta. Pro lokální onemocnění mohou být použity lokální způsoby podávání léčiva, které jsou nejlepší volbou, neboť umožňují vysoký poměr lokální koncentrace léčiva oproti systémovým koncentracím. Lokální systém pak léčivo využívá k dosažení farmakologického účinku s minimálními systémovými sekundárními účinky. Pro lokální dlouhodobé uvolňování představují implantáty skvělou volbu. Oblasti, kde by se implantáty mohly uplatnit, jsou oftalmologie, rakovinová terapie či antikoncepce. Pro léčbu chronické zadní uveitidy byl vyvinut Retisert[®], který poskytuje aktivní koncentrace flucinolonu až na tři roky. Pro prevenci recidivy glioblastomu po chirurgické resekci je vhodný Gliadel[®], což je intracerebrální implantát, který obsahuje karmustin. Za zmínku stojí i Nuvaring[®], což je intravaginální implantát s estrogeny, který by mohl být použit jako antikoncepce, neboť způsobuje nižší expozici estrogenu než jiné orální či transdermální antikoncepce.⁶

3 PEVNÉ DISPERZE

Pevné disperze jsou považovány za jednu z nejúspěšnějších strategií pro zlepšení disolučního profilu špatně rozpustných léčiv. Samotný název pevné disperze je definován jako jedna nebo více disperzí API v inertním nosiči nebo matrixu v pevném stavu, ty mohou být připraveny metodou založenou na tavení, rozpouštění nebo kombinaci tavení a rozpouštění.²⁵ Léčivá látka může být v pevných disperzích rozptýlena ve formě oddělených molekul, amorfních nebo krystalických částic. Nosič se může vyskytovat pouze v krystalickém nebo amorfním stavu. Mnoho studií prokázalo řadu výhodných vlastností pevných disperzí při zlepšování rozpustnosti či disolučního profilu špatně rozpustných léčiv. K výhodám můžeme přiřadit snížení velikosti částic až na molekulární úroveň, zvýšení vlhkosti a pórovitosti a také preference amorfního stavu oproti krystalickému.²⁴

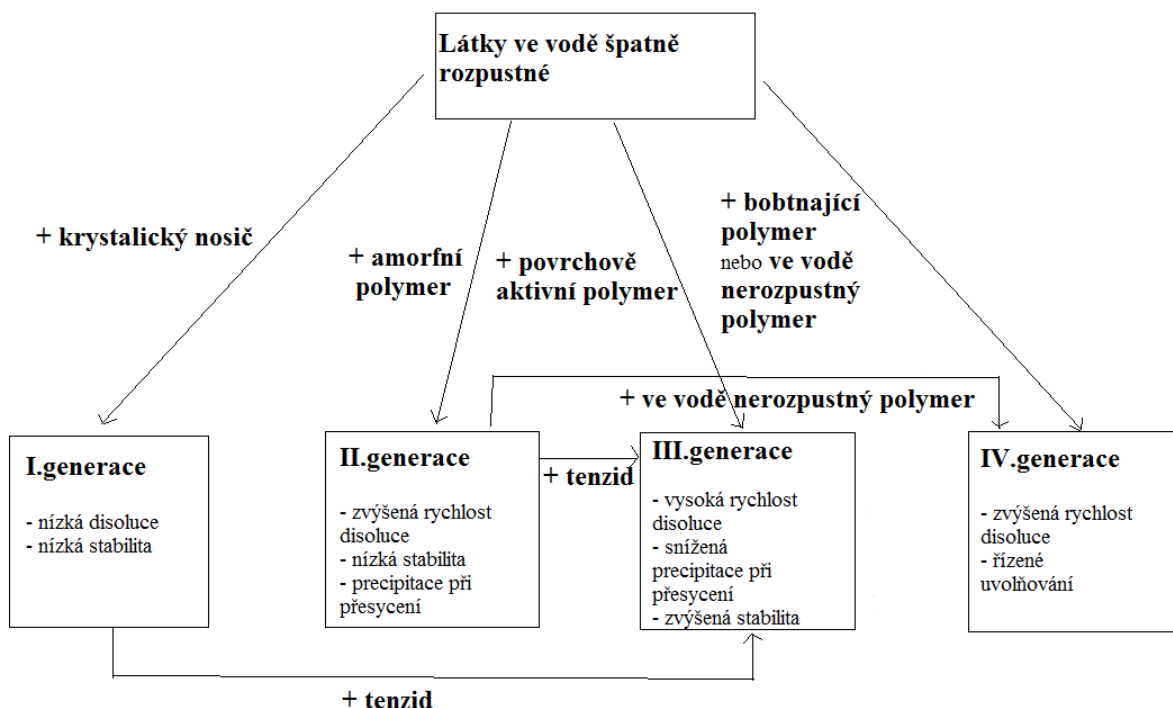


Obrázek 6 - Struktury pevných disperzí²⁸

Na obrázku 6 vidíme tři struktury, znázorňující, jak mohou vypadat pevné disperze léčiv a polymerů. Modré čáry představují polymerní řetězce a červené symboly značí molekuly léčiva. V horní struktuře A vidíme ideální strukturu pevné disperze, zde se léčivo molekulárně disperguje v polymerní matrixi, B představuje systém léčiva a polymerů, u nichž došlo k vytvoření krystalického léčiva, zatímco v poslední struktuře C vidíme místa bohatě obsazená amorfním léčivem, které je dispergované v polymerní matrixi.²⁸

3.1 Rozdělení pevných disperzí

Pevné disperze se dle fyzikálního stavu nosiče dělí na amorfnní a krystalické. Jak už jsem zmiňovala výše, pevné disperze se podle vývoje dělí do čtyř generací, viz obrázek 7.



Obrázek 7 - Rozdělení nerozpustných látek ve vodě⁸

3.1.1 První generace

V první generaci se nacházejí krystalické tuhé disperze ve formě eutektické nebo monotektické směsi, v nichž je na nosiči rozptýlená účinná látka.² API se může vyskytovat v krystalických tuhých disperzích ve dvou typech. Prvním typem jsou amorfnní částice a druhý typ představují oddělené molekuly neboli krystalické pevné roztoky. V těchto roztocích mohou molekulu nosiče v krystalické mřížce (substituční krystalické roztoky) nahradit molekuly léčiva. Další možností účinné látky je pak zabrat mezi molekulami rozpouštědla mezíprostory v krystalické mřížce (intersticiální krystalické pevné roztoky).²⁹

Poprvé popsali pevné disperze léčiv v roce 1961 Sekiguchi a Obi, kteří při zkoumání zjistili, že eutektická směs zlepšuje u hůře rozpustných léčiv jejich disoluční profil i biologickou dostupnost.³⁰ Ještě v tomtéž desetiletí byly popsány další pevné disperze s hůře rozpustnými léčivy, a to sulfathiazol³¹ a chloramfenikol,³⁰ u nichž byla jako nosič dobře rozpustný ve vodě použita močovina. Oproti běžným lékům mají pevné disperze rychlejší

disoluční profil i vyšší biologickou dostupnost. Pro zlepšení biologické dostupnosti byly klíčovými faktory malá velikost částic a jejich lepší smáčivost. Molekulární pevné disperze s nosičem, který byl tvořen mannitolem, použili Levy³² a Kaning³³ namísto eutektických směsí.³¹ Za příčinu pozorovaného zlepšení byly považovány tyto vlastnosti: rychlejší rozpouštění nosiče a uvolňování mikrokrystalů nebo částic léčiva.³⁴ S použitím krystalických nosičů, příkladem můžeme uvést močovinu³⁰ nebo cukry,³³ byly připraveny pevné disperze, které řadíme do první generace. Tyto nosiče mají výhodu v termodynamické stabilitě krystalických disperzí, které neuvolňují léčivo tak rychle jako amorfnní disperze.²⁴ Problém však nastává ve chvíli, kdy chceme pevné disperze připravit tavením, neboť cukry jako sorbitol nebo mannitol mají vysokou teplotu tání.³¹

Při porovnání eutektické směsi se směsí obsahující nosič vychází lépe eutektická, neboť její teplota tání je nižší a účinná látka i nosič při chlazení krystalizují společně. Díky tomu poroste rychlost rozpouštění a léčivo se dobře v nosiči rozptýlí. Jestliže nosič a léčivo nebudou dohromady tvořit přesnou eutektickou směs, bude pevná disperze ve formě mikrojemné disperze a další části budou ve formě oddělených fází. Jedna z částí bude krystalická, dokud nebude dosaženo eutektického stavu. Hlavními důvody pro lepší rychlost rozpouštění a rychlejší rozpustnost léčiva jsou redukce velikosti částic, zlepšení smáčivosti či polymorfnní změny. Cukry, používané jako nosiče, mají menší rozpustnost ve většině organických rozpouštědel, proto jsou využívány méně než močovina, která se rozpouští jak ve vodě, tak i ve spoustě dalších, často používaných rozpouštědlech.

Metodou tavení připravil Zajc a kolektiv³⁵ různé poměry pevné disperze nifedipinu a mannitolu. Ačkoliv se nezměnil krystalický stav, ve kterém se nifedipin nacházel, měl nifedipin vyšší disoluční profil oproti fyzikální směsi. Díky tomu se zlepšila i jeho smáčivost. Disoluční profil ofloxacinu zkoumal Okonogi a kolektiv³⁶ s použitím mannitolu a močoviny, i zde se rychlost rozpouštění za přítomnosti močoviny a mannitolu v disperzích zvýšila. Dokonce analytické metody, jako prášková difrakce a diferenciální skenovací kalorimetrie, zjistily, že karbamid dokáže zvýšit disoluční profil a rozpustnost více než mannitol, neboť dokáže redukovat krystalinitu ofloxacinu více než zmiňovaný sacharid.

3.1.2 Druhá generace

Většina běžných pevných disperzí léčiv obsahuje amorfnní nosiče. Léčivo je zde molekulárně dispergováno v amorfnním nosiči. Jako amorfnní nosiče se nejvíce používají

polymery.³⁸ Polymerní nosiče se dělí na dva druhy, první jsou plně syntetické polymery druhý druh jsou polymery na bázích přírodních produktů. Do prvního druhu spadá povidon (PVP)³⁷, polyethylenglykol³⁹ a polymetakryláty. Druhý druh je založen na derivátech celulózy, příkladem můžeme uvést hypromelóza (HPMC), ethylcelulózu⁴¹ či hydroxypropylcelulózu,⁴³ dále deriváty škobu a cyklodextriny. Dle fyzikálního stavu léčiva mohou být amorfnní pevné disperze děleny na amorfnní pevné roztoky a amorfnní pevné suspenze.⁸

V prvním případě jsou obě částice, tedy účinná látka i amorfnní nosič, vzájemně zcela mísitelné a dochází ke vzniku molekulární homogenní směsi.⁴⁰ V tomto systému je extrémně vysoká hodnota interakce mezi léčivem a nosičem, to může vést k reakci.²⁹ Pokud použijeme polymery pro přípravu tuhého roztoku, vznikne nám amorfnní produkt s rozpuštěným krystalickým léčivem. Tato amorfnní pevná disperze je homogenní, existuje tedy pouze jedna fáze.⁴⁰ Naopak v případě amorfnních pevných suspenzí jsou ve směsi přítomny dvě samostatné fáze. Amorfnní konečný produkt obsahuje malé částice léčiva, které jsou dispergované v polymerním nosiči.³⁴ Tato forma je typická pro účinné látky s omezenou rozpustností v polymeru nebo s extrémně vysokou teplotou tání.²⁵

Kvůli nucené solubilizaci se léčivo vyskytuje u pevných disperzí v této generaci v přesyceném stavu.³⁸ Tyto systémy jsou schopny vytvořit amorfnní formy léčiva a nosiče, zajistit lepší smáčitelnost, dispergovatelnost léčiva nosičem, solubilizovat či rozpustit léčivo nosičem nebo snížit velikost částic na molekulární uroveň.⁴² Disoluční profil léčiva je u těchto disperzí určen rozpouštěcím profilem nosiče či jejich směsí.²⁹ Léčiva látka je zde rozptýlena ve stavu menších částic, což mohou být molekuly, amorfnní formy nebo malé krystaly. Z důvodu přesyceného stavu léčivé látky v amorfnních tuhých disperzích se může léčivá látka vyskytovat v disperzi ve více stavech zároveň, například rozpuštěná a suspendovaná v nosiči nebo amorfnní a krystalická.⁴³

V této generaci se používají i polymery, které zpožďují vylučování účinné látky.⁴⁴ K přípravě pevných disperzí se hodí i cukry, příkladem je trehalóza, inulin nebo sacharóza, neboť se velmi rychle rozpouštějí. To ale může způsobit příliš rychlé uvolňování léčivé látky a její vysokou lokální koncentraci, díky níž může dojít k vysrážení a růstu krystalů této látky. Kvůli oligomernímu složení se inulin rozpouští pomaleji, proto je také rychlost srážení a krystalizace tuhých disperzí založených na inulinu nižší než u zbylých dvou cukrů.⁴⁵

Pro přípravu tuhých disperzí metodou tavení se hodí PEG, protože má nízkou teplotu tání, okolo 65 °C (neřešíme zde molární hmotnost), zatímco PVP se téměř nevyužívá kvůli vysoké teplotě skleného přechodu PEG, PVP a hyprolóza (HPC) se používají k přípravě tuhých disperzí metodou rozpouštění, neboť jsou rozpustné v řadě organických rozpouštědel. S výjimkou krospondonu, který je hydrofilní a při styku s vodou zlepšuje rychlost uvolňování, se tyto nosiče dobře rozpouští ve vodě, a tak zlepšují smáčivost léčiva.⁴⁴ S rostoucí délkou řetězce a molekulární hmotností klesá rozpustnost ve vodě, zatímco viskozita roste. Rekrystalizaci léčiva při přípravě, skladování a při rozpouštění může bránit vysoká viskozita polymeru, která může také snížit rychlost uvolňování léčiva i jeho rozptýlení v nosiči při přípravě.

Při výběru polymerního nosiče je důležitým faktorem molární hmotnost polymeru. Příkladem můžeme uvést PEG, který má nízkou molární hmotnost, v důsledku čehož není vhodný pro výrobu tablet ani tobolek, protože tvoří pevné disperze velmi měkké a lepkavé. Pokud má nosič vysokou molární hmotnost, jako například PVP, může dojít k snížení rychlosti uvolňování v důsledku nízké rozpustnosti a vysoké viskozity.²⁹ Důležitá pro volbu nosiče je i interakce mezi samotným léčivem a nosičem. Proces přípravy, rychlost uvolnění léčiva, fyzikální vlastnosti, ale i stabilitu pevných disperzí může ovlivňovat plastifikující efekt léčiv na polymer nebo vodíkové vazby s nosičem.⁴⁶

3.1.3 Třetí generace

Pro tuto generaci je typické přidání tenzidů, kotenzidů a emulgátorů k amorfním polymerům, neboť při chlazení, skladování, ale i odstraňování rozpouštědla může docházet k rekrystalizaci a precipitaci a toho se snažíme vyvarovat. Snížit rychlost rekrystalizace a zlepšit mísitelnost léčivé látky a nosiče umožňují tenzidy s amfifilní strukturou, například polysorbát 80 a poloxamery.⁴⁷ Tyto povrchově aktivní látky slouží buď jako nosiče, nebo jako pomocné látky a dokáží zvýšit fyzikální i chemickou stabilitu účinné látky, disoluční profil a také smáčivost léčiva, a tím předejít vysrážení v důsledku přesycení léčiva. Přesycení by mohlo znamenat následující vysrážení léčivé látky, čímž by mohla klesnout jeho koncentrace in vivo a in vitro a dojít k snížení jeho biodostupnosti, což se často stává hlavně u tuhých disperzí na bázi sklovitých cukrů. Příkladem nosičů mohou být poloxamer, Compritol 888 ATO, Gelucire 44/14, Inutec SP1 a Soluplus. Poloxamer byl používán jako běžný nosič či přidaná látka po dlouhou dobu u pevných disperzí, Soluplus je celkem nový nosič, který se prokázal jako vynikající při extruzi horké taveniny (HME).

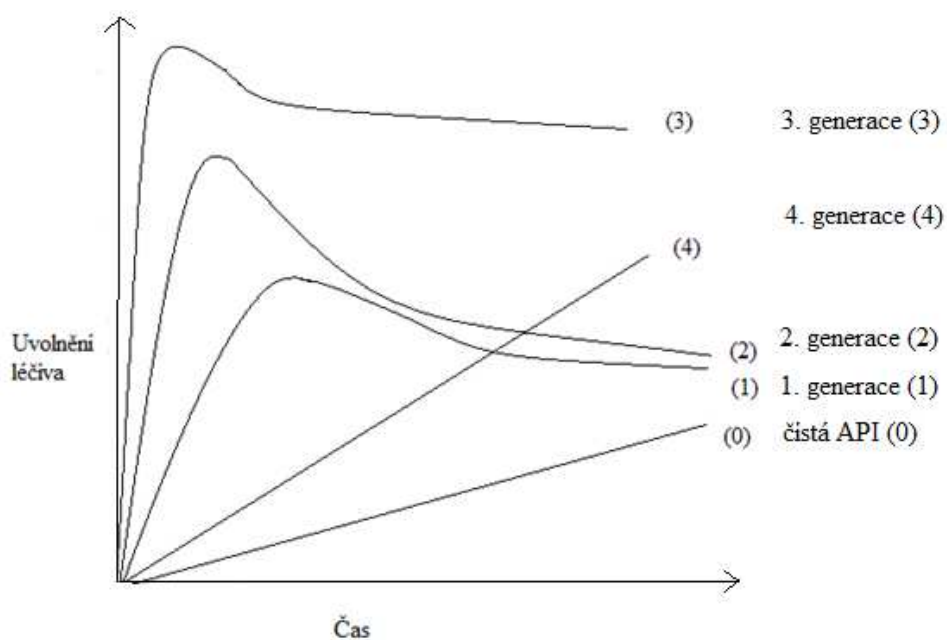
Tuhé disperze ketoprofenu a ibuprofenu připravil Ali a kolektiv v různých molárních poměrech za použití poloxameru 407 a 188. Při vyšším zatížení léčiva se API vyskytovala zároveň v amorfním i krystalickém stavu, zatímco při molárním poměru léčivo-nosič 2:1 neměly pevné disperze krystaly. Rozpouštění ibuprofenu i ketoprofenu se výrazně zlepšilo po převedení do pevných disperzí. Inutec SP1 byl použit jako nosič ve výzkumu Van der Mootera a kolektivu a prokázal potenciál pro zlepšení uvolnění léčiva. Jako přísady se v pevných disperzích používají tenzidy a emulgátory, příkladem mohou být laurylsulfát sodný, tween 80, sukcinát d-alfa, tokoferol polyethylenglykol 1000 a laurát sacharózy. Do tablet připravených z tuhých disperzí na bázi sklovitých cukrů začlenil De Waard a kolektiv laurylsulfát sodný (SLS). Při porovnání rozpouštění tablet standardních a tablet s SLS bylo zjištěno, že tablety s SLS se rozpouští rychleji. Toto zlepšení rozpouštění bylo vysvětleno interakcí SLS s nosičem i API.⁸

3.1.4 Čtvrtá generace

V této generaci jsou tuhé disperze s řízeným uvolňováním účinné látky. Polymery nerozpustné ve vodě a bobtnající polymery se používají jako nosiče. Tyto nosiče zvlňují řízenou liberaci účinné látky, způsobují růst rozpustnosti léčiva, které má jinak krátký biologický poločas, ve vodě a zajišťují řízené vylučování účinné látky do disolučního média. Léčivo se více ve vodě rozpouští díky molekulární dispergaci na polymerním nosiči.⁴⁸ Erozí, difúzí nebo kombinací obou metod se z polymeru postupně uvolňuje účinná látka.⁴⁹ Vlivem pozvolného uvolňování léčiva se snižují vedlejší účinky a také četnost dávkování,⁴⁰ čímž se může zlepšit pacientova compliance. Také může dojít ke snížení nežádoucích účinků a konstantnějšímu léčebnému průběhu u špatně rozpustných léčiv.⁸ Karbomer, polyethylenoxid, ethylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, kopolymer kyseliny metakrylové, methyl-methakrylát a hyprolóza zde slouží jako polymerní nosiče pro postupné a řízené uvolňování účinné látky u léčiv, která se špatně rozpouští ve vodě.⁸

Tato generace obsahuje špatně rozpustné látky s krátkým biologickým poločasem. Cíle při řízeném uvolňování jsou zvýšení rozpustnosti a kontrolované prodloužené uvolňování. Ve vodě nerozpustné či bobtnající polymery se používají v rozpouštěcím médiu ke zpomalení uvolňování léčiva. Rozpustnost léčiva se zase zlepší při řízeném uvolňování API z molekulárních disperzí špatně rozpustných léčiv na nosiči. Mechanismus rozpouštění indometacinu z tuhého disperzního systému za přítomnosti ethylcelulózy a HPMC v poměru

1:1 zkoumal Ohara a kolektiv, zjistili, že k interakci indometacinu a ethylcelulózy dochází v oblasti s nižším pH, a proto dochází k zřetelnému zpomalení rozpouštění indometacinu.⁸



Obrázek 8 - Profil rozpouštění⁸

Na obrázku 8 můžeme vidět porovnání profilu rozpouštění látek při přesycených stavech. První přímka, značená (0), je čistá API s patrnou nízkou rychlostí rozpouštění. Jako další je vyobrazena první generace pevných disperzí (1), která již vykazuje zlepšenou rychlost rozpouštění oproti čisté účinné látce. Další křivkou (2) je vyznačena druhá generace, která díky vyšší rychlosti rozpouštění má lepší disoluční profil než předchozí první generace. Třetí generace je pod číslem (3), má opět vyšší rychlost rozpouštění a také nižší rychlost srážení v přesycených podmínkách. Poslední, čtvrtá generace (4) uvolňuje účinnou látku kontrolovaným způsobem konstantní rychlostí.⁸

4 MECHANISMY UVOLŇOVÁNÍ LÉČIV Z PEVNÝCH DISPERZÍ

Léčivo se z pevné disperze může uvolňovat dvěma způsoby. Prvním je léčivem řízené uvolňování a druhé se nazývá nosičem řízené uvolňování. Hydrofilní vlastnosti nosiče způsobují, že nosič velmi rychle absorbuje vodu a mnohdy se i rozpouští. Pokud se pevné disperze nacházejí ve vodě, může v některých případech dojít ke vzniku gelové nebo koncentrované vrstvy nosiče. Mechanismus nosičem řízeného uvolňování se uplatňuje v případě, kdy léčivo je rozpustné ve vrstvě na povrchu nosiče a tato vrstva má dostatečně velkou viskozitu, aby nedocházelo k difuzi léčiva přes ni. V takovém případě je rychlost limitujícím dějem difuze nosiče. Naopak uvolňování bude záviset na vlastnostech API, jestliže je tato látka omezeně rozpustná či nerozpustná v koncentrované vrstvě na povrchu nosiče.⁸

Ve skutečnosti se oba mechanismy vyskytují zároveň, protože léčivo se může nacházet ve formě zachycené v koncentrované vrstvě nosiče i částečně rozpouštěné. Nicméně tyto mechanismy umožňují popsat rozdíly mezi rozpouštěním různých pevných disperzí a nalézt řešení, které vede ke zlepšení profilu rozpouštění. Při vyšším obsahu nosiče v matici se léčivo lépe rozptýlí, jeho krystalinita klesá a disoluční profil se zlepšuje, jak dokázala řada studií.³⁶ V důsledku působení gelu či koncentrované vrstvy ve formě difuzní bariéry v případě nosičem řízeného uvolňování dochází ke zpožděnému uvolňování, poměr nosič-léčivo může ovlivnit tento mechanismus.⁵⁰

Různé typy nosičů PVP a PEG sloužily pro přípravu tuhé disperze felodipinu. Karavas a kolektiv⁴⁶ zjistili, že mechanismus uvolňování léčiva, kterým byla difúze přes vrstvu polymeru při malém a vysokém obsahu API řízena, je udáván poměrem léčiva v pevných disperzích. Pokud chceme mít lepší profil rozpouštění, je zapotřebí se kromě polymorfního stavu soustředit i na mechanismus uvolňování tuhých disperzí, při řízeném uvolňování nosiče je viskozita, schopnost tvorby gelu, rozpustnost, poměr nosiče léčiv a další vlastnosti nosiče hlavním faktorem, který rozhoduje o rychlosti rozpouštění léčiva. Mechanismus uvolnění léčiva při kontrolovaném uvolňování tuhé disperze v závislosti na mísitelnosti nosiče a API a charakteristice polymerů je dvojitý, lék se může uvolnit buď erozí, nebo difuzí. Pro první typ jsou typické oddělené části léčiva a nosiče, naproti tomu mechanismus difuze bude probíhat prostřednictvím matrice a je pro něj typické rozptýlení obou komponent ve vnitřní struktuře. Uvolňování léčiv mohou u některých tuhých disperzích regulovat současně oba typy.⁴¹

5 VÝHODY A NEVÝHODY

5.1 Výhody pevných disperzí

Pevné disperze mají oproti jiným metodám využívaných ke zlepšení vlastností hůře rozpustných léčiv spousty výhod směřujících k tomu, aby se z nich stala průlomová strategie výroby. Velikost částic může být zmenšena oproti jiným metodám, kde je limit okolo 2-5 μm , až na molekulární úroveň, a nedochází tak k jejich aglomeraci během formulace, rozpouštění nebo skladování. Vyvíjeny jsou i nové postupy pro přípravu disperzí s nanokrystalickými léčivy, avšak jejich proces přípravy je relativně dlouhý, komplikovaný a vyžaduje speciální zařízení a stabilizátory. Interakce v pevných disperzích mezi léčivem a nosičem zabraňuje aglomeraci částic léčiva a léčivá látka je uvolňována v přesyceném stavu, což je lepší pro rychlejší vstřebávání. Platí to i v případě, kdy se API vysráží z tuhých disperzí v důsledku přesycení v disolučním médiu. Velikost jejich částic bude stále $<1\mu\text{m}$ a rozpouštěcí rychlost bude i nadále vyšší než u mikročástic připravených jinými metodami. Vysrážené léky se také mohou vyskytovat v různých formách, ať už krystalických nebo amorfních, majících nižší termodynamickou stabilitu neboli vyšší energetický stav než jiné částice léku, což vede k rychlejšímu rozpouštění *in vivo*. Pevné disperze se mohou formulovat do pevných perorálních dávek, které by mohly být pro pacienty snesitelnější než jejich tekuté podoby připravené metodou solubilizace. Dokonce proces přípravy tuhých disperzí je jednodušší než jiné techniky, příkladem můžeme uvést tvorbu solí nebo přípravu nanočástic.

Další výhodou je zlepšení biodostupnosti na základě lepší smáčitelnosti, zvýšení porosity a polymorfních změn. Smáčivost léčiva může být zlepšena typem nosiče nebo použitím tenzidů přímo v pevných disperzích. Dochází také ke snížení aglomerace částic API a zvýšení rozpouštěcí rychlosti. Řada polymerů zvyšuje rozpustnost léčiva i z důvodu, že působí zároveň jako rozpouštědlo. Výhodou disperzí může být zvýšení pórovitosti, zejména v případě disperzí připravených metodami rozpouštění, kdy díky vysoké rychlosti odstraňování rozpouštědla dochází ke vzniku pórovité struktury s vysokým specifickým povrchem a vyšší rychlostí rozpouštění. V řadě studií se zjistila polymorfní změna léčiv, nejčastěji z krystalických na amorfní formu. Rychlost rozpouštění se zlepšuje při snížení krystalinity, neboť k rozpouštění je třeba menší množství energie. V pevných disperzích je polymorfní stav léčiv určen zejména fyzikálně-chemickou interakcí mezi léčivem a nosičem a procesem přípravy.⁸

Amorfnní pevné disperze se dají použít pro léčiva, která jsou kyselá, neutrální, zásaditá, ale i obojetná. Vzhledem k nízkým dávkám API jsou minimalizovány požadavky na posouzení její bezpečnosti a účinnosti. Díky tomu jsou také minimalizovány dávky API potřebné k předklinickému vývoji. Jedná se o alternativní metodu zlepšení biologické dostupnosti léčiv. Pevné suspenze poskytují rychlé rozpouštění a vstřebání léčiva, díky čemuž může dojít k rychlému nástupu účinku a dávka léčiva může být snížena. Jako komerční produkt maskují pevné disperze nepříjemné chutě a vůně léčiv. Dochází k lepšímu uvolňování léčiv z mastí, krémů a gelů. Tato formulace léčiv také zabraňuje nechtěným neslučitelnostem a umožňuje homogenní distribuci malého množství léčiva v pevném stavu. V pevné formě je možné podání také kapalných (do 10 %) nebo plynných sloučenin.⁵¹

5.2 Nevýhody pevných disperzí

Řada faktorů jako teplota skladování nebo vlhkost ovlivňuje fyzikální stabilitu léčiva, například v důsledku zvýšení teploty může dojít k rekrystalizaci pevných disperzí a zvýšení pohyblivosti molekul.²⁴ Další nevýhody můžeme vidět při jednotlivých metodách přípravy, například při metodě rozpouštění zůstávají zbytky rozpouštědla. Metoda tavení je spojena s problémy ohledně teplotní nestability nosiče a API, následně při tuhnutí může docházet k rekrystalizaci. Díky přesycení léčiv po rozpuštění ve vodě může vést k jejich vysrážení a dalším problémem je i malá korelace *in vivo* a *in vitro* chování pevných disperzí. Rekrystalizace z amorfnního stavu při skladování je asi nejdůležitějším problémem, který může vést ke snížení biodostupnosti. Prvním krokem krystalizace je nukleace, za ní následuje druhý krok v podobě růstu krystalů, který vyžaduje difuzi nebo přeskupení molekul léčiva.⁵² Proto je molekulární mobilita klíčovým faktorem určujícím fyzikální stabilitu. Molekulární mobilita může být rozdělena na globální mobilitu, která zahrnuje molekulární rotaci a translaci a podílí se na skelném přechodu (α -relaxace), a na lokální mobilitu, která zahrnuje pohyb pouze molekulárních částí, je rychlejší a je spojena s tzv. β -relaxací. Plastifikační efekt snižuje při přítomnosti vody teplotu skelného přechodu, a to se projeví větší pohyblivostí molekul. Vzrůst teploty také zvyšuje mobilitu a zapřičiňuje rekrystalizaci. Z uvedeného je zřejmé, že teplota a vlhkost během skladování léčiv jsou nejdůležitějšími faktory ovlivňujícími fyzikální stabilitu pevných disperzí.⁸

5.3 Strategie pro překonání problémů pevných disperzí

Polymery, jejichž teplota skelného přechodu bývá vyšší než u léčivé látky, mohou snížit molární mobilitu léčiva. Pokud nechceme, aby došlo k rekrystalizaci léčiva, musí být polymer vzájemně mísitelný s API, přičemž samotná mísitelnost je závislá na interakci léčiva a polymeru. Tato interakce je nejčastěji realizována pomocí vodíkových vazeb. Většina polymerů je hygroskopická, proto se může jejich molekulární pohyblivost zvýšit po absorbování vody. Fyzikální stav léčiv v tuhých disperzích jde nejlépe stabilizovat polymerem s vysokou teplotou skelného přechodu, se silnou interakcí k léčivu a zároveň nízkou hygroskopicitou. Faktory, které ovlivňují rozpustnost v pevné fázi a kinetiku fázové separace léčiv, zkoumal Vasanthavada a kolektiv v pevných disperzích griseofulvinu-PVP a indoprofenu-PVP. Podle údajů z infračervené spektroskopie s Fourierovou transformací byla v PVP vyšší mísitelnost indoprofenu díky vodíkové vazbě mezi oběma fázemi, protože v případě griseofulvinu v PVP žádná vodíková vazba zjištěna nebyla. V porovnání s fyzikální směsí uvedené pevné disperze prokázaly vyšší biologickou dostupnost in vivo. Tyto disperze také neprojevovaly problém s krystalizací a vyznačovaly se dobrou stabilitou.

Přítomnost tenzidů a emulgátorů v pevných disperzích třetí generace vede k lepší mísitelnosti léčiva a polymeru díky amfifilní struktuře, a redukuje tak rekrystalizační rychlost. Kvůli plastifikačnímu účinku můžou surfaktanty snížit teplotu tání u metody tavení či zvýšit rozpustnost API a nosiče v organických rozpouštědlech u metody rozpouštění. Tenzidy zlepšují smáčivost a inhibují precipitaci díky absorpci na povrchu léčiva nebo zapouzdření léčiva do micel. Účinek aniontových surfaktantů, příkladem jsou SLS či dioktylsulfosukcinát, a neiontového surfaktantu, jehož příkladem je Tween 60, na vlastnosti ternárních tuhých disperzí ketoprofenu v PEG 15000 zkoumal Mura a kolektiv. Pokud se tenzidy nacházely v ternárních systémech, zvýšil se disoluční profil tuhé disperze. Při porovnání tohoto binárního systému s čistým léčivem byla zvýšena rozpustnost zkoumaného systému oproti čistému. Díky tenzidům, které zlepšily smáčivost, a naopak zmenšily povrchové napětí částic a rozpouštěcího média, došlo k inhibici srážení léčiva. Tenzidy zlepšily mísitelnost léčiva a polymeru, na to ukázal stupeň krystalinity ternárních systémů, který měl menší hodnotu než odpovídající binární systém. Solubilizační účinnost aniontových tenzidů byla vyšší než neiontových, nejvíce účinný byl SDS, poté DSS a nejnižší účinnost měl Tween 60. Díky vysoké solubilizační schopnosti a vysoké hydrofilní vlastnosti má SDS největší účinnost. Při chlazení, odstraňování rozpouštědla a procesech tuhnutí často dochází k rekrystalizaci léčiv.

Tato rekrytalizace je nežádoucí, proto se vyvinuly techniky pro velmi rychlé chlazení a odstraňování rozpouštědla, příkladem je sprejové sušení, chlazení rozprašováním, ultra rychlé mrazení urychlující rychlost tuhnutí. Nejznámější a nejpoužívanější techniky jsou shrnuty a popsány v další kapitole.⁸

6 METODY PŘÍPRAVY

Metody přípravy pevných disperzí můžeme rozdělit do tří typů (tabulka 4): první typ jsou metody založené na tavení, druhý typ jsou metody založené na rozpouštění a třetí typ kombinuje tavení a rozpouštění. První dva typy se používají častěji než poslední zmíněný.⁸

Tabulka 4 - Metody používané k přípravě tuhých disperzí⁸

| Metody přípravy | | |
|----------------------------|---------------------------|---------------------|
| Tavení | Rozpouštění | Tavení– rozpouštění |
| Chlazení v ledové lázni | Vakuové sušení | |
| Extruze horké taveniny | Rotační odpařování | |
| Meltrex TM | Sprejové sušení | |
| Aglomerace taveniny | Ultra-rychlé zmrazení | |
| Chlazení tenkého filmu | Koprecipitace | |
| Chlazení v kapalném dusíku | Potah s fluidním ložem | |
| Sprejové tuhnutí | Superkritické rozpouštění | |
| | Lyofilizace | |
| | Sušení v sušárně | |

6.1 Metody založené na tavení

První pevné disperze připravené pro farmaceutický průmysl byly připraveny pomocí tavicí metody. Poprvé ji použil Sekiguchi v roce 1961 k přípravě jednoduchých eutektických směsí.³¹ Metod založených na tavení je celá řada, jak je uvedeno v tabulce 4. Jednotlivé metody se liší způsobem následujícího tuhnutí. Tyto metody se řadí mezi nejpoužívanější pro přenos účinné látky do polymerního nosiče. Podmínkou je vzájemná snášenlivost API a nosiče v roztaveném stavu a také jejich mísitelnost, neboť by jinak nemohla vzniknout homogenní směs. Za účelem větší smáčivosti lze u některých případů využít tenzidy. Principem těchto metod je roztavení léčiva a nosiče společně při teplotě vyšší než eutektický bod, který je nejnižším možným bodem tání dané směsi. Následně je tavenina ochlazena nebo solidifikována různými metodami, jako jsou chlazení v ledové lázni, rozprostření na chlazené ocelové desce, sušení na Petriho miskách v desikátoru, ponoření do tekutého dusíku nebo sprejové tuhnutí. Výsledný pevný produkt je, dle požadavků na velikost částic, rozdrcen a

proset přes síta nebo přímo dávkován do lékových forem bez mletí. Nepřítomnost rozpouštědla je nespornou výhodou těchto metod oproti metodě rozpouštění. Důležitým předpokladem pro použití metod založených na tavení je mísitelnost léčiva a nosiče v roztaveném stavu, aby byla získána dostatečně homogenní směs. Proto je důležitý výběr vhodného nosiče s podobnými fyzikálně-chemickými vlastnostmi, jako má API. Mezi nejpoužívanější polymerní nosiče se řadí polyvinylpyrrolidon (PVP), poloxamery, PEG. Plastifikátory, pH modifikátory nebo různé pomocné látky se přidávají pro zvýšení kvality a stability pevných disperzí.

Metody založené na tavení mají i svá omezení. Jsou použitelná pouze, když jsou léčivo a nosič vzájemně kompatibilní a mísitelné při vyšších teplotách. Pokud tomu tak není, může dojít k separaci fází nebo může mísitelnosti bránit vysoká viskozita polymerního nosiče v roztaveném stavu. Výsledkem v takových případech je nehomogenní pevná disperze, která je nevhodná pro aplikaci. Takovému chování je možné zabránit použitím povrchově aktivních látek. Je třeba také brát v úvahu, že mísitelnost léčiva a nosiče se může měnit během chlazení. Volbou metody chlazení je možné ovlivnit nejen mísitelnost, ale i stav léčiva. Pomalé chlazení vede k získání léčiva v krystalickém stavu, zatímco rychlé chlazení může vést k získání léčiva v amorfním stavu. Rychlost chlazení je možné ovlivnit nejen teplotou chladiwa, jako je použití kapalného dusíku, ale i velikostí částic roztavené směsi, která se chladí. Proto se využívá chlazení v nanesené tenké vrstvě nebo rozstříkem taveniny ve formě drobných kapek.

Nevýhodou metod postavených na tavení léčiva s nosičem je zpravidla nízká tepelná stabilita léčiv. Proto byly vyvinuty modifikované techniky snižující čas, po který je během procesu výroby léčivo zpracováváno při vyšších teplotách. Suspendování API v již roztaveném nosiči je technika, díky které se snížila teplota procesu a doba ohřevu léčiva. Dále se používají metody omezující zejména čas tavení, tedy HME, MeltrexTM a aglomerace taveniny. Tyto metody budou podrobněji probrány v dalších odstavcích.⁸

6.1.2 Extruze horké taveniny

V posledních letech se tato metoda díky vysoké přizpůsobivosti a použitelnosti stala jednou z nejpoužívanějších metod přípravy pevných disperzí. Při tomto způsobu přípravy se spolu léčivá látka a nosič smíchají a poté dojde k zahřátí, roztavení, homogenizaci a vytlačení do formy tablet, prutů, pelet nebo se semelou a smíchají s dalšími pomocnými látkami pro

různorodé účely. Homogenizace směsi je dosaženo díky intenzivnímu míchání pomocí rotačního šroubu, které způsobí rovnoměrné rozložení léčiva v roztaveném polymeru. Směsi pro HME obsahují jeden nebo více tavitelných polymerů, léčivo a další přísady, jako jsou změkčovadla a modifikátory pH. Rychlost tavení je ovlivněna fyzikálními a reologickými vlastnostmi polymeru a je vyšší u amorfních a nízkoviskózních polymerů. Metoda HME může díky mísitelnosti komponent vést k vyšší tvorbě amorfních pevných disperzí, a tím ke zlepšení disolučního profilu léčiv. Mísitelnost směsi léčivo-nosič může být predikována na základě Hansenova parametru rozpustnosti.⁵³ Navzdory problémům s mísitelností léčiva a nosiče a vysokou lokální teplotou v extrudéru, způsobenou velkými smykovými silami, skýtá tato metoda i řadu výhod pro farmaceutické aplikace. Díky krátké době setrvání směsi léčivo-nosič při zvýšené teplotě v extrudéru nenastává tak velké riziko degradace termolabilních léčiv. Tato metoda je také metodou kontinuální, vysoce efektivní, se snadným převodem do velkoobjemových výroby a produkuje produkty s vyšší termodynamickou stabilitou než jiné metody. Metoda HME byla úspěšně aplikována na řadu systémů s bezprostředním nebo kontrolovaným uvolňováním léčiv připravovaných ve formě tablet, granulí, pelet, implantátů, transdermálních systémů či očních vložek. Často se využívá při výrobě pevných disperzí, příkladem můžeme uvést tuhou disperzi fenofibrátu s Eudragitem E100 nebo polyvinylpyrrolidonvinyl acetátovým kopolymerem S630, u kterých byla zaznamenána větší rychlost rozpouštění a perorální biologická dostupnost. HME se používá pro řadu výrobků, příkladem můžeme uvést Cesamet či Rezulin.⁸

6.1.3 Meltrex™

Metoda Meltrex™ je patentovanou metodou výroby pevných disperzí a je založena na principu metody HME. Použití dvojitého šroubovicového extrudéru se dvěma nezávislými zásobníky umožňuje vytlačovat extrudovanou hmotu kontinuálně a snížit dobu průchodu léčiva extrudérem na přibližně 2 minuty. Tím je v maximální míře sníženo tepelné namáhání léku i dalších excipientů. Teploty všech částí extrudéru jsou nezávislé a lze je přesně řídit od teploty 30 °C až do 250 °C. Tato metoda je také vhodná pro léčiva náchylná na oxidaci a hydrolýzu, jelikož vliv vlhkosti a kyslíku může být během procesu eliminován.⁸

6.1.4 Aglomerace taveniny

Amorfni pevné disperze připravené metodami tavení jsou často měkké, lepkavé a mají špatnou stlačitelnost i tokové vlastnosti, což brání jejich tabletování při výrobě ve velkém

farmaceutickém měřítku. Tento problém může být vyřešen pomocí aglomerace taveniny, kdy nosič plní zároveň funkci tavitelného pojiva. Aglomerace taveniny probíhá ve směšovači a směs se může zpracovávat třemi různými způsoby. Prvním způsobem je založen na přidání roztaveného nosiče, který obsahuje léčivo, k již zahřátým excipientům. Dalším způsobem je přidat k již zahřáté směsi léčiva a excipientů roztavený nosič a třetí způsob je založen na zahřívání směsi léčiva, nosiče a excipientů nad teplotu tání nosiče. Tato technologie se užívá například pro Kaletra[®], Novir[®] nebo Isotip[®].⁸

6.2 Metody založené na rozpouštění

Pro výrobu amorfních disperzí jsou tyto metody jednoduchým způsobem přípravy léčiv. Léčivo a nosič jsou zde rozpouštěny v těkavém rozpouštědle, které je následně odstraněno odpařováním nebo sublimací, díky čemuž dojde ke vzniku tuhé disperze.⁵⁴ Pro dosažení optimálních rozpouštěcích vlastností je dobré směs míchat na molekulární úrovni, což se v roztoku realizuje snáze než v případě metod založených na tavení. Další výhodou těchto metod je nižší teplota, při které dochází k rozpouštění i následnému odpařování rozpouštědla, než je odpovídající teplota tání použitého nosiče. Při použití rozpouštěcí metody můžeme vidět dva možné problémy. První se zakládá na kombinaci léčiva a matrice v tomtéž roztoku, to by mohlo být v důsledku jejich rozdílné polaritě obtížné. Léčivo a matrice musí být dispergovány co nejjemněji, aby se zmenšila velikost částic léčiva v tuhé disperzi. Další problém by mohl nastat v případě krystalizace léčiva nebo matrice během odstraňování rozpouštědla, což by mohlo vést k nežádoucí separaci fází.⁵⁵

6.2.1 Lyofilizace

Tato metoda se jeví jako velmi slibný alternativní způsob pro sušení pevných disperzí. Při tvorbě pevné disperze je léčivo vystaveno minimálnímu tepelnému namáhání vzhledem k nízkým teplotám, při kterých je rozpouštědlo odstraňováno. Lyofilizace se skládá ze dvou kroků. Prvním krokem je zmrazení, které se nejčastěji provádí ponořením roztoku API a nosiče do tekutého dusíku. Způsob provedení tohoto kroku, zejména rychlost chlazení, má vliv na případnou fázovou separaci. Druhým krokem je samotná lyofilizace, kdy dochází k odstraňování rozpouštědla jeho sublimací.⁴⁰

Tato metoda má samozřejmě své výhody i nevýhody. K výhodám se řadí minimalizované riziko fázové separace a nevýhoda se skrývá v nízkých teplotách tuhnutí organických rozpouštědel, což může způsobit, že rozpouštědla nejsou po celou dobu

sublimace zcela tuhá. Navíc v případě, že roztok tvoří skelnou fázi, musí být teplota během procesu vymrazování udržována pod teplotou skelného přechodu zmrazené koncentrované frakce. Použití nižších teplot během lyofilizace je však spojeno s mnohem delší dobou potřebnou k odstranění rozpouštědla v důsledku nižší tenze par. Pro úspěšnou lyofilizaci je tedy důležité, aby rozpouštědlo mělo dostatečně vysoký tlak par a proces probíhal dostatečně dlouhou dobu.⁸

6.2.2 Vakuové sušení

Při zahřívání může dojít při odstraňování rozpouštědla k oddělení fází, což je nežádoucí, a proto se využívá vakuového sušení, kdy je k odstranění rozpouštědla potřeba nižších teplot. Díky tomu se zabrání nejen samotné separaci fází, ale i degradaci nosiče a léčiva, která by mohla při vysokých teplotách nastat. Snížení teploty pro odpařování rozpouštědla je možné dosáhnout zejména snížením tlaku, nejčastěji na úroveň vakua, a zvýšením povrchu odpařované kapaliny. Nejčastěji se využívá rotačních vakuových odparek. Pevné disperze jsou po odstranění většiny rozpouštědla těmito technikami uloženy v exikátoru, aby se odstranila zbytková část přítomných rozpouštědel. Tento proces odstranění rozpouštědel trvá poměrně dlouho.⁸

6.2.3 Sprejové sušení

Sprejové sušení je metoda založená na rychlém odstranění rozpouštědla díky velkému zvětšení povrchu odpařované kapaliny. Tato metoda je efektivní pro výrobu tuhých disperzí díky velmi rychlé přeměně roztoku nosiče a API na pevné částice disperze.⁵⁶ Roztok nebo suspenze nosiče a API jsou rozstříknuty ve formě jemných kapiček s velkým specifickým povrchem. Díky kapičkám dochází k rychlému odpaření rozpouštědla a vytvoření tuhé disperze v řádu sekund. Výběrem trysek lze změnit velikost kapiček, aby následná velikost tuhých disperzí splňovala požadavky pro aplikaci nebo další zpracování. Připravená léčiva jsou obvykle v amorfním stavu, což znamená jejich zvýšenou rozpustnost. Tato metoda je jednou z nejpoužívanějších, neboť skýtá řadu výhod, například výroba může probíhat kontinuálně, snadno se převede z laboratorního měřítka do průmyslového, má vysokou návratnost, až okolo 95%, a vzniklé molekulární disperze mají velmi dobrou homogenitu. Příkladem komerčně dostupné látky připravené touto metodou může být Incivek[®] a Intelence[®].⁵⁷

6.2.4 Koprecipitace

Tuhé disperze léčiv, která mají vysoký bod tání, jsou ve vodě hůře rozpustné, nerozpouští se v běžných rozpouštědlech a nejde je připravit metodou tavení ani jinými rozpouštěcími metodami, se připravují koprecipitací. Koprecipitace je založená na rozpuštění API i nosiče v organickém rozpouštědle před tím, než je přidáno antirozpouštědlo, které způsobí společné vysrážení léčiva a nosiče. Zbylé rozpouštědlo se musí odstranit, proto se výsledná suspenze následně filtruje a promývá. Vysrážený materiál se suší na mikroprecipitovaný sypký prášek, který je pevnou disperzí léčiva a nosiče. V této metodě se často používají polymerní nosiče, jejichž rozpustnost je závislá na pH, jako jsou polymethylakrylát, polymethylmetakrylát, hypromelóza, polyvinylftalát a acetát ftalát celulózy. Jako rozpouštědla se používají dimethylacetamid, dimethylformamid a N-methylpyrrolidon, neboť velmi dobře rozpouští polymery s vysokou molární hmotností. Díky špatné rozpustnosti iontových polymerů ve specifickém rozmezí pH mohou být léčivo a nosič simultánně vysráženy vodou jako antirozpouštědlem a promývány vodným roztokem pro úplné odstranění organického rozpouštědla.

Výhodou této metody je, že nevyžaduje vyšší teploty, proto nedochází k degradaci léčiva ani nosiče. Použitá rozpouštědla navíc nemusí být hodně těkavá, jelikož se odstraňují promýváním. Tato metoda může být snadno použita i ve velkém měřítku průmyslových výrob. Příkladem využití této metody přípravy je Zelboraf[®], což je disperzní léčivo připravované koprecipitací. Použitá rozpouštědla a antirozpouštědla mohou působit jako plastifikátory zvyšující molekulární mobilitu a krystalizaci. Z tohoto důvodu je nesmírně důležitý výběr správného rozpouštědla, polymeru či antirozpouštědla a také správné řízení srážení. Porovnání metody koprecipitace s metodou HME provedl Dongem a kolektiv⁵⁸ pro přípravu tuhých disperzí léčiv II.třídy podle BCS. V obou případech bylo léčivo v pevné disperzi v amorfním stavu. Produkt z koprecipitace byl více porézní a měl větší specifický povrch, což se projevilo rychlejším disolučním profilem.⁸

6.2.5 Superkritické rozpouštědlo

Vysoce efektivním a ekologickým řešením je použití superkritického oxidu uhličitého jako rozpouštědla nebo antirozpouštědla. V takovém případě není používáno žádné organické rozpouštědlo. Superkritická tekutina je tekutina nad svým kritickým bodem. Taková tekutina má specifické vlastnosti, vykazuje vysokou difuzivitu, nízkou viskozitu a také nízké povrchové napětí. Díky těmto vlastnostem je vynikajícím rozpouštědlem. Navíc je možné

superkritické rozpouštědlo z produktu snadno odstranit beze zbytku pouhou změnou tlaku. Lék a nosič se při použití superkritického CO₂ rozpustí v tomto rozpouštědle a roztok se vstříkují tryskou do expanzní nádoby, kde se sníží tlak a dojde k úniku rozpouštědla z roztoku ve formě plynu. Nukleaci rozpuštěných částic indukuje rychlá expanze, díky ní vzniknou v krátkém čase částice pevné disperze s žádoucí velikostí. Superkritický CO₂ se může použít i jako antirozpouštědlo, v takovém případě jsou do trysky přiváděny současně superkritický CO₂ a roztok nosiče s léčivou látkou v organickém rozpouštědle. Rozpouštědlo se po nastříkání roztoku rychle extrahuje superkritickým oxidem uhličitým, což vede k vysrážení částic pevné disperze.⁵⁹

6.2.6 Potah s fluidním ložem

Prvním krokem této metody je rozpuštění nosiče a léčiva v rozpouštědle. Vzniklý roztok se nastříká na povrch neporézní pelety v potahovacím zařízení s fluidním ložem. Rozpouštědlo se odstraní v proudu vzduchu a simultánně se koprecipitát ukládá na povrchu neporézních pelet. Takto vyrobené granule nebo pelety jsou přímo připravené k zapouzdření či k tabletování bez nutnosti další manipulace, což je výhodou této metody. Pevné disperze připravené touto metodou měly dle výzkumu Sun a kolektiv⁸ lepší biologickou dostupnost fenofibrátu a silymarinu in vivo.

6.3 Metody založené na kombinaci tavení a rozpouštění

Během rozvoje metod přípravy disperzí byly vyvinuty i metody založené na kombinaci tavení a rozpouštění. V těchto případech nejprve probíhá rozpouštění API ve vhodném rozpouštědle, následuje tavení nosiče a poté se roztavený nosič a roztok léčiva smísí. K tvorbě tuhé disperze dojde v konečné fázi po odstranění rozpouštědla. Tento postup se hodí pro termolabilní API, které by se při vysokých teplotách tavení nosiče mohly termálně rozložit. Tyto techniky nejsou příliš časté a v poslední době se téměř nepoužívají.⁸

7 KOMERČNĚ DOSTUPNÁ LÉČIVA

V dnešní době se na trhu vyskytuje už řada léčiv s pevnými amorfními disperzemi, nejznámější jsou uvedeny v tabulce 5. Mezi prvními léčivy, která obsahovala pevné disperze, se objevilo v roce 1975, podle FDA, antimykotické léčivo ve formě tablet obsahující aktivní složku Griseofulvin, jehož obchodní název je Gris-PEGTM a vyrobil ho PEDINOL. Po něm ROCHE v roce 1982 vyrobil Accutane[®], následně v roce 1985 přišla na trh MEDA PHARMS s léčivem ve formě tablet s aktivní substancí Nabilone a pojmenovali ji Cesamet[®], což je analgetiko-antiemetikum.¹¹

Tabulka 5 - Komerčně dostupná léčiva z amorfních disperzí¹¹

| Aktivní složka | Způsob výroby | Obchodní název | Výrobce | Rok výroby |
|-------------------------|---|--|-------------------------|-----------------------|
| Griseofulvin | Pevná disperze | Gris-PEG [®] | PEDINOL | 1975 |
| Isotretinoin | SEDDS | Accutane [®] | ROCHE | 1982 |
| Nabilone | Pevná disperze | Cesamet [®] | MEDA PHARMS | 1985 |
| Nimodipin | Pevná disperze | Nimotop [®] | BAYER | 1988 |
| Nilvadipine | Pevná disperze | Nivadil [®] | ASTELLAS | 1989 |
| Cyclosporin A | SEDDS | Sandimmune [®] | NOVARTIS | 1990 |
| Itraconazole | Pevná disperze | Sporanox [®] | JANSSEN | 1992 |
| Tacrolimus | Pevná disperze | Prograf [®] | ASTELLAS | 1994 |
| Cyclosporin A | SEDDS | Neoral [®] | NOVARTIS | 1995 |
| Ritonavir | SEDDS | Neoral [®] | ABBOTT | 1996 |
| Saquinavir | SEDDS | Fortovase [®] | ROCHE | 1997 |
| Troglitazone | Pevná disperze | Rezulin [®] | PFIZER | 1997 |
| Amprenavir | SEDDS | Agenerase [®] | GLAXOSMITHKLINE | 1999 |
| Cyclosporin A | SEDDS | Gengraf [®] | ABBOTT | 2000 |
| Sirolimus | Nanokrystaly (NanoCrystal [®]) | Rapamune [®] | WYETH | 2000 |
| Aprepitant | Nanokrystaly (NanoCrystal [®]) | Emend [®] | MERCK | 2003 |
| Fenofibrate | Nanokrystaly (NanoCrystal [®]) | TriCor [®] | ABBOTT | 2003 |
| Rosuvastatin calcium | Pevná disperze | Crestor [®] | ASTRAZENECA | 2003 |
| Tretinoin | SEDDS | Vesanoid [®] | ROCHE | 2004 |
| Fenofibrate | Nanokrystaly (IDD-P [®]) | Triglide [®] | SHIONOGI | 2005 |
| Liponavir/ Ritonavir | Pevná dispeze | Kaletra [®] | ABBOTT | 2005 |
| Megestrol acetate | Nanokrystaly (NanoCrystal [®]) | Kaletra [®] | PAR PHARM | 2005 |
| Tipranavir | SEDDS | Aptivus [®] | BOEHRINGER INGELHEIM | 2005 |
| Etravirine | Pevná disperze | Intelence [®] | TIBOTEC | 2008 |
| Ritonavir | Pevná disperze | Norvir [®] | ABBOTT | 2010 |
| Everolimus | Pevná disperze | Certican [®] / Zortress [®] | NOVARTIS | 2010 |

8 ZÁVĚR

Z důvodu růstu počtu léčiv, která jsou ve vodě málo rozpustná, a kvůli značnému pokroku začaly být pevné amorfní disperze velmi zajímavým farmaceutickým řešením výroby léčiv. Pevné disperze byly zkoumány po dlouhý čas, ale řada nosičů, přísad a nových procesů či charakteristických technik byla použita teprve nedávno. Dává nám to novou naději v objevení nových a lepších disperzí v budoucnu. Pokrok ve výrobě amorfních pevných disperzí nastal ve čtyřech oblastech. První zahrnuje použití nových nosičů, druhá se týká přidávání tenzidů, pH modifikátorů a superdisintegrantů. Další zkoumanou oblastí jsou nové metody přípravy a charakterizace a poslední se týká objasnění termodynamického mechanismu procesů přípravy, skladování, rozpouštění a formulace. Všechny tyto oblasti jsou vzájemně propojeny a budou dále zkoumány za účelem rozšíření a optimalizace léčiv na bázi amorfních pevných disperzí.

9 POUŽITÁ LITERATURA

1. KU, M.S. a Wendy DULIN. A biopharmaceutical classification-based Right-First-Time formulation approach to reduce human pharmacokinetic variability and project cycle time from First-In-Human to clinical Proof-Of-Concept. *Pharmaceutical Development & Technology*. 2010, **17**(3), 285-302. ISSN 1083-7450.
2. TAKAGI, T., C. RAMACHANDRAN, M. BERMEJO, S. YAMASHITA, L.X. YU a G.L. AMIDON. Provisional biopharmaceutical classification of the top 200 oral drug products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan. *Molecular Pharmaceutics*. 2006, **3**(6), 631-643. ISSN 1543-8384.
3. LÖBENBERG, Raimar a Gordon L. AMIDON. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2000, **50**(1), 3-12. ISSN 0939-6411.
4. *Český lékopis 2005*. Praha: Grada Publishing, a.s, 2005. ISBN 80-247-1532-5.
5. OKÁČOVÁ, Ladislava, David VETCHÝ, Aleš FRANC, Miloslava RABIŠKOVÁ a Bohumil KRATOCHVÍL. Zvýšení biodostupnosti těžce rozpustných léčivých látek jejich modifikací. *Chemické listy*. 2010, **104**(1), 21-26. ISSN 1213-7103.
6. RODRIGUEZ-ALLER, Marta, Davy GUILLARME, Jean-Luc VEUTHEY a Robert GURNY. Strategies for formulating and delivering poorly water-soluble drugs. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2015, **30**(1), 342-351. ISSN 1773-2247.
7. AMIDON, G.L., H. LENNERNÄS, V.P. SHAH a J.R. CRISON. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical research*. 1995, **12**(3), 413-20. ISSN 0724-8741.
8. VO, Chau Le-Ngoc, Chulhun PARK a Beom-Jin LEE. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*. 2013, **85**(3), 799-813. ISSN 0939-6411.
9. LIPINSKI, Christopher Andrew, Franco LOMBARDO, Beryl W. DOMINY a Paul J. FEENEY. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and

Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 1997, **23**(1-3), 3-25. ISSN 0169-409X.

10. WU, Chi-Yuan a Leslie BENET. Predicting drug disposition via application of BCS: transport/ absorption/elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system. *Pharmaceutical research*. 2005, **22**(1), 11-23. ISSN 0724-8741.

11. KAWABATA, Yohei, Koichi WADA, Manabu NAKATANI, Shizuo YAMADA a Satomi ONOUE. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications. *International Journal of Pharmaceutics*. 2011, **420**(1), 1-10. ISSN 0378-5173.

12. HÖRTER, D a J.B. DRESSMAN. Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. *Advanced drug delivery reviews*. 2001, **46**(1-3), 75-87. ISSN 0169-409X.

13. KU, M. Sherry. Use of the biopharmaceutical classification system in early drug development. *The AAPS Journal*. 2008, **10**(1), 208-12. ISSN 1550-7416.

14. THAYER, Ann M. Custom manufacturers take on drug solubility issues to help pharmaceutical firms move products through development. *Chemical & Engineering News*. 2010, **88**(22), 13-18. ISSN 0009-2347.

15. WILLIAMS, Hywel D, Natalie TREVASKIS, Susan A CHARMAN, Ravi SHANKER, William N CHARMAN, Colin W POUTON a Christopher JH PORTER. Strategies to address low drug solubility in discovery and development. *Pharmacological reviews*. 2013, **65**(1), 315-499. ISSN 0031-6997.

16. STELLA, Valentino J. Prodrugs: Some Thoughts and Current Issues. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010, **99**(12), 4755-65. ISSN 1520-6017.

17. ABBARA, Chadi, Jean-Marie M ROUSSEAU, Alain TURCANT a Bertrand DIQUET. Bioavailability of diazepam after intramuscular injection of its water-soluble prodrug alone or with atropine-pralidoxime in healthy volunteers. *British Journal of Pharmacology*. 2009, **157**(8), 1390-7. ISSN 1476-5381.

18. ANDERSON, B.D. a R.A. CONRADI. *Application of physical organic concepts to in vitro and in vivo lability design of water soluble prodrugs*, in: E.B. Roche (Ed.), *Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application*, Pergamon Press. New York: Pergamon press, 1987. ISBN 0-08-039965-2.
19. ČERNÍKOVÁ, Aneta a Josef JAMPÍLEK. Strukturní modifikace léčiv ovlivňující biodostupnost a terapeutický účinek. *Chemické listy*. 2014, **108**(1), 7-16. ISSN 1213-7103.
20. AVDEEF, Alex. Solubility of sparingly-soluble ionizable drugs. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2007, **59**(7), 568-590. ISSN 0169-409X.
21. VASCONCELOS, Teófilo Cardoso, Sara MARQUES, José das NEVES a Bruno SARMENTO. Amorphous solid dispersions: Rational selection of a manufacturing process. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2016, **100**, 85-101. ISSN 0169-409X.
22. PASTRANO, Glorybel L a Evone S GHALY. Physicochemical characterization of spray dried formulation containing amorphous drug. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2012, **4**(4), 563-70. ISSN 0975-1491.
23. JELIŇSKA, Anna, Izabela DUDZIŇSKA, Marianna ZAJAC a Irena OSZCZPOWICZ. The stability of the amorphous form of cefuroxime axetil in solid state. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2006, **41**(3), 1075-81. ISSN 0731-7085.
24. VASCONCELOS, Teófilo Cardoso, Bruno SARMENTO a Paulo Jorge Cardoso COSTA. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug discovery today*. 2008, **12**(23-24), 1068-75. ISSN 1359-6446.
25. CHIOU, Win Loung a Sidney RIEGELMAN. Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1971, **60**(9), 1281-1302. ISSN 1520-6017.
26. BROUGH, Chris a Robert WILLIAMS. Amorphous Solid Dispersions and Nano-crystal Technologies for Poorly Water-soluble Drug Delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 2013, **453**(1), 157-166. ISSN 0378-5173.
27. FRANC, Aleš, David VETCHÝ, Ladislava SMILKOVÁ, Miloslava RABIŠKOVÁ a Bohumil KRATOCHVÍL. Lipofilní formulace pro zvýšení biodostupnosti těžce rozpustných léčivých látek. *Chemické listy*. 2012, **106**(1), 3-9. ISSN 1213-7103.

28. HUANG, Yanbin a Wei-Guo DAI. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2014, **4**(1), 18-25. ISSN 2211-3835.
29. LEUNER, Christian a Jennifer DRESSMAN. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersion. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2000, **50**(1), 47-60. ISSN 0939-6411.
30. SEKIGUCHI, Keiji, Noboru OBI a Yoshio UEDA. Studies on Absorption of Eutectic Mixture. II. Absorption of fused Conglomerates of Chloramphenicol and Urea in Rabbits. *CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN*. 1964, **12**(2), 134-44. ISSN 1347-5223.
31. SEKIGUCHI, Keiji a Noboru OBI. Studies on Absorption of Eutectic Mixture. I. A Comparison of the Behavior of Eutectic Mixture of Sulfathiazole and that of Ordinary Sulfathiazole in Man. *Chemical & pharmaceutical bulletin*. 1961, **9**(11), 866-872. ISSN 1347-5223.
32. LEVY, G. Effect of particle size on dissolution and gastrointestinal absorption rates of pharmaceuticals. *American journal of pharmacy and the sciences supporting public health*. 1963, **135**(1), 78-92. ISSN 0002-9467.
33. KANIG, Joseph L. Properties of fused mannitol in compressed tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1964, **53**(2), 188-92. ISSN 1520-6017.
34. GOLDBERG, Arthur H., Milo GIBALDI, Joseph L. KANIG a Michael MAYERSOHN. Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solutions and eutectic mixtures IV: Chloramphenicol—urea system. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1966, **55**(6), 581-83. ISSN 1520-6017.
35. ZAJC, Natalija, Ales OBREZA, Marjan BELE a Stane SRCIC. Physical properties and dissolution behaviour of nifedipine/mannitol solid dispersions prepared by hot melt method. *International Journal of Pharmaceutics*. 2005, **291**(1-2), 51-8. ISSN 0378-5173.
36. OKONOGI, Siriporn, Toshio OGUCHI, Etsuo YONEMOCHI, Satit PUTTIPIATKHACHORN a K YAMAMOTO. Improved dissolution of ofloxacin via solid dispersion. *International Journal of Pharmaceutics*. 1997, **156**(2), 175-180. ISSN 0378-5173.

37. SIMONELLI, A.P., S.C. MEHTA a W.I. HIQUCHI. Dissolution rates of high energy polyvinylpyrrolidone (PVP)-sulfathiazole coprecipitates. *Journal of pharmaceutical sciences*. 1969, **58**(5), 538-49. ISSN 1520-6017.
38. VILHELMSSEN, Thomas, Helle ELIASSEN a Torben SCHAEFER. Effect of a melt agglomeration process on agglomerates containing solid dispersions. *International journal of pharmaceutics*. 2005, **303**(1-2), 132-42. ISSN 0378-5173.
39. URBANETZ, Nora Anne. Stabilization of solid dispersions of nimodipine and polyethylene glycol 2000. *European journal of pharmaceutical sciences*. 2006, **28**(1-2), 67-76. ISSN 0928-0987.
40. DROOGE, D.J.van, W.L.J. HINRICHS, M.R. VISSER a H.W. FRIJLINK. Characterization of the molecular distribution of drugs in glassy solid dispersions at the nanometer scale, using differential scanning calorimetry and gravimetric water vapour sorption techniques. *International Journal of Pharmaceutics*. 2006, **310**(1-2), 220-29. ISSN 0378-5173.
41. OHARA, Toshio, Satoshi KITAMURA, Teruyuki KITAGAWA a Katsuhide TERADA. Dissolution mechanism of poorly water-soluble drug from extended release solid dispersion system with ethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose. *International journal of pharmaceutics*. 2005, **302**(1-2), 95-102. ISSN 0378-5173.
42. KARATAŞ, Ayşegül, Nilüfer YÜKSEL a Tamer BAYKARA. Improved solubility and dissolution rate of piroxicam using gelucire 44/14 and labrasol. *II Farmaco*. 2005, **60**(9), 777-82. ISSN 0014-827X.
43. TANAKA, Nobuyuki, Keiji IMAI, Kazuto OKIMOTO, Satoshi UEDA, Yuji TOKUNAGA, Rinta IBUKI, Kazutaka HIGAKI a Toshikuro KIMURA. Development of novel sustained-release system, disintegration-controlled matrix tablet (DCMT) with solid dispersion granules of nilvadipine (II): In vivo evaluation. *Journal of Controlled Release*. 2006, **112**(1), 51-56. ISSN 0168-3659.
44. SHIN, Sang-Chul, In-Joon OH, Yong-Bok LEE a Jun-Shik CHOI. Enhanced dissolution of furosemide by coprecipitating or cogrinding with crospovidone. *International Journal of Pharmaceutics*. 1998, **175**(1), 17-24. ISSN 0378-5173.

45. VISSER, Marinella R, Lieven BAERT, Gerben A E Van 't KLOOSTER a Wouter HINRICHS. Inulin solid dispersion technology to improve the absorption of the BCS Class IV drug TMC240. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*. 2009, **74**(2), 233-8. ISSN 0939-6411.
46. KARAVAS, Evangelos, Emmanuel GEORGARAKIS, Michael P. SIGALAS, Konstantinos AVGOUSTAKIS a Dimitrios BIKIARISE. Investigation of the release mechanism of a sparingly water-soluble drug from solid dispersions in hydrophilic carriers based on physical state of drug, particle size distribution and drug-polymer interactions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2007, **66**(3), 334-347. ISSN 0939-6411.
47. PASSERINI, Nadia, Beatrice ALBERTINI, ML GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ, Marisa L RODRIGUEZ a Lorenzo RODRIGUEZ. Preparation and characterisation of ibuprofen-poloxamer 188 granules obtained by melt granulation. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*. 2002, **15**(1), 71-8. ISSN 0939-6411.
48. HUANG, Jingjun, Rodney J WIGENT a Joseph B SCHWARTZ. Nifedipine Molecular Dispersion in Microparticles of Ammonio Methacrylate Copolymer and Ethylcellulose Binary Blends for Controlled Drug Delivery: Effect of Matrix Composition. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2006, **32**(10), 1185-97. ISSN 0363-9045.
49. JACHOWICZ, Renata. Dissolution rates of partially water-soluble drugs from solid dispersion systems. I. Prednisolone. *International Journal of Pharmaceutics*. 1987, **35**(1-2), 1-5. ISSN 0378-5173.
50. KOLASINAC, Nemanja, Kyriakos KACHRIMANIS, Irena HOMSEK, Branka GRUJIĆ, Zorica ĐURIĆ a Svetlana IBRIĆ. Solubility enhancement of Desloratadine by solid dispersion in poloxamers. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012, **436**(1-2), 161-70. ISSN 0378-5173.
51. SURAMPALLI, Gurunath, Pradeep KUMAR, Basavaraj K NANJWADE a Paragouda Algouda PATIL. Amorphous solid dispersion method for improving oral bioavailability of poorly water-soluble drugs. *Journal of Pharmacy Research*. 2013, **6**(4), 476–480. ISSN 0974-6943.

52. BAIRD, Jared A and Lynne S TAYLOR. Evaluation of amorphous solid dispersion properties using thermal analysis techniques. *Advanced drug delivery reviews*. 2011, **64**(5), 396-421. ISSN 0169-409X.
53. MANIRUZZAMAN, Mohammed, Joshua BOATENG, Marion BONNEFILLE, Attila ARANYOS, John C MITCHELL and Dennis DOUROUMIS. Taste masking of paracetamol by hot-melt extrusion: an in vitro and in vivo evaluation. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics*. 2011, **80**(2), 433-42. ISSN 0939-6411.
54. SAHARAN, Vikas Anand, Vipin KUKKAR, Mahesh KATARIA, Manoj GERA and Pratim Kumar CHOUDHURY. Dissolution Enhancement of Drugs. Part I: Technologies and Effect of Carriers. *International Journal of Health Research*. 2009, **2**(2), 107-124. ISSN 1596-9886.
55. PATIDAR, Kalpana, Manish SONI, Surendra Kumar JAIN and Dinesh K. SHARMA. Solid Dispersion: Approaches, Technology involved, Unmet need & Challenges. *Drug Invention Today*. 2010, **2**(7), 349-357. ISSN 1359-6446.
56. PAUDEL, Amrit, Zelalem AYENEW, Joke MEEUS, Sandra GUNS and Guy Van den MOOTER. Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: Formulation and process considerations. *International Journal of Pharmaceutics*. 2013, **453**(1), 253-284. ISSN 0378-5173.
57. SMITHEY, Dan, Ping GAO and Lynne TAYLOR. Amorphous solid dispersions: an enabling formulation technology for oral delivery of poorly water soluble drugs. *AAPS Newsmagazine*. 2013, **16**(1), 11-14. ISSN 1099-3606.
58. DONG, Zedong, Ashish CHATTERJI, Harpreet SANDHU, Duk Soon CHOI, Hitesh CHOKSHI and Navnit SHAH. Evaluation of solid state properties of solid dispersions prepared by hot-melt extrusion and solvent co-precipitation. *International Journal of Pharmaceutics*. 2008, **355**(1-2), 141-9. ISSN 0378-5173.
59. WON, Dong-Han, Min-Soo KIM, Sibeum LEE, Jeong-Sook PARK and Sung-Joo HWANG. Improved physicochemical characteristics of felodipine solid dispersion particles by supercritical anti-solvent precipitation process. *International Journal of Pharmaceutics*. 2005, **301**(1-2), 199-208. ISSN 0378-5173.