

ZVÝŠENÍ BIODOSTUPNOSTI TĚŽCE ROZPUSTNÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK TECHNOLOGICKÝMI POSTUPY USNADŇUJÍCÍMI JEJICH ROZPOUŠTĚNÍ

LADISLAVA OKÁČOVÁ, DAVID VETCHÝ,
ALEŠ FRANC a MILOSLAVA RABIŠKOVÁ

*Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Palackého 1 – 3, 602 00 Brno
okacoval@vfu.cz, vetchy@email.cz, franca@vfu.cz, rabiskovam@vfu.cz*

Došlo 29.4.10, přepracováno 4.10.10, přijato 10.11.10.

Klíčová slova: těžce rozpustná léčiva, zvýšení rozpustnosti léčiva, zvýšení biodostupnosti, tenzidy, kosolventy, cyklo-dextriny, chelatace, pH modifikátory, tuhé disperze, interaktivní práškové směsi, mikrogranulace, agregační granulace, impregnace, zmenšení částic

Obsah

1. Úvod
2. Zprostředkované rozpouštění
 - 2.1. Zvýšení smáčivosti
 - 2.2. Micelární solubilizace
 - 2.3. Užití kosolventů
3. Tvorba komplexů
 - 3.1. Komplexy s cyklo-dextriny
 - 3.2. Chelatace
4. Změna pH
 - 4.1. Zásadité pH modifikátory
 - 4.2. Kyselé pH modifikátory
5. Příprava pevných disperzí
 - 5.1. Heterogenní disperze
 - 5.2. Homogenní disperze
6. Užití interaktivní práškové směsi
7. Mikrogranulace
 - 7.1. Agregační granulace
 - 7.2. Impregnace
 - 7.3. Zmenšení částic
8. Závěr

1. Úvod

V současnosti se farmaceutická technologie stále častěji potýká s množstvím léčivých látek, které jsou ve vodném prostředí prakticky nerozpustné. Nerozpustnost těchto látek představuje problém při formulaci takové perorální léčivé formy, která by zaručovala přijatelnou biologickou

dostupnost. Příspěvek je pokračováním přehledu na téma zvýšení biologické dostupnosti těžce rozpustných léčivých látek¹. Zatímco předchozí přehled se věnoval zvýšení biodostupnosti modifikací léčivé látky, tento příspěvek obsahuje přehled nepoužívanějších metod ke zvýšení biodostupnosti úpravou léčivé formy speciálními technologickými postupy. Článek se věnuje postupům usnadňujícím rozpouštění ve vodě. Jejich výčet zahrnuje nejčastěji používané metody farmaceutické technologie spolu s příklady z praxe. Následující článek bude zaměřen na zvýšení biologické dostupnosti přípravou lipofilních formulací s usnadněným vstřebáváním.

2. Zprostředkované rozpouštění

Zprostředkované rozpouštění zahrnuje metody, kde přísada vhodné pomocné látky pomůže převést pevnou látku do roztoku. Mezi takové pomocné látky patří zejména tenzidy, hydrotropní přísady a kosolventy².

2.1. Zvýšení smáčivosti

Některé pevné látky se ve styku s vodnými roztoky špatně smáčejí. Tím dochází v organismu k jejich zpomalenému nebo dokonce neúplnému rozpuštění a snížené absorpci. Pokud se během přípravy léčivého přípravku použije povrchově aktivní látka o vhodné hydrofilně-lipofilní rovnováze (HLB), dojde k lepšímu smáčení povrchu léčivé látky a tím i k jejímu rychlejšímu rozpouštění. Látky vážící se na povrch částic vytvářejí film, který dále brání jejich agregaci.

Za smáčedla se obvykle považují tenzidy o hodnotě HLB 7–9, zatímco látky o hodnotě 10 a více se řadí mezi solubilizátory². V praxi se však jako smáčedla či solubilizátorů užívá i látek s HLB mimo tyto hodnoty, případně se používají směsi tenzidů. Tab. I uvádí hodnoty HLB tenzidů a jejich použití².

Příkladem využití smáčedla při přípravě tablet obsahujících antivirotikum acyklovir je aniontový tenzid laurylsulfát sodný v poměru k léčivu 1:80, který se rozpustí v granulačním roztoku obsahujícím glycerol a želatinu. Roztok se použije k dispergační granulaci směsi acykloviru, laktosu a modifikovaného škrobu. Vzniklý granulát se poté fluidně vysuší a použije k tabletování. Tablety pak vykazují výhodný disoluční profil³.

2.2. Micelární solubilizace

Micelární solubilizace spočívá v inkorporaci léčivé látky do micelárního komplexu, který je tvořen tenzidy. Potřebná koncentrace tenzidu se určuje experimentálně a závisí na chemických vlastnostech rozpouštěné fáze.

Tabulka I

Použití tenzidů v závislosti na hodnotě jejich hydrofilně-lipofilní rovnováhy (HLB)²

HLB	Použití
4–6	emulgátor voda/olej
7–9	smáčedlo
8–18	emulgátor olej/voda
13–15	detergent
10–18	solubilizátor

ze. K tvorbě micel je potřebné jen relativně malé množství tenzidu, které je dáno kritickou micelární koncentrací. Její vysoké překročení se může projevit nežádoucí agregací a tím i změnou reologických vlastností roztoku. Solubilizace tenzidy je možná i při nižší než kritické micelární koncentraci. Tento jev bývá připisován působení solubilizované látky, která se pravděpodobně účastní stavby micely. Sama solubilizační schopnost tenzidů narůstá s délkou jejich hydrofobního řetězce.

Určité množství tenzidu umožňuje solubilizaci pouze omezeného množství nerozpustné látky a vyjadřuje se maximální aditivní koncentrací. Na tu má vliv zejména teplota, hodnota disociační konstanty solubilizované látky, její molekulová hmotnost, polarita, hodnota HLB apod. Rozpouštění dále závisí na dalších složkách roztoku uplatňujících se při vytváření pH, případně iontové síle. Pokud je léčivá látka nepolární, ukládá se obvykle mezi nepolární částí molekul blíže ke středu micely. Látky s amfifilní molekulou se orientují v micely stejně jako molekuly tenzidů a molekuly polárních látek se váží na povrch micely, kde jsou hydrofilní, tedy rovněž polární části molekul solubilizátoru².

Jako solubilizátory některých nesteroidních antiflogistik (ibuprofenu, mefenamátu a nimesulidu) se zkoušely kationaktivní cetyltrimethylammonium-bromid (CTAB), anionaktivní laurylsulfát sodný a neionogenní poly(oxyethylen)sorbitanmonooleát (Tween 80). Výsledky ukázaly, že pro léčiva povahy solí arylalkansulfokyselin, či karboxylových kyselin jsou nejvhodnější kationtové povrchově aktivní látky, které nejlépe léčivou látku solubilizují⁴.

2.3. Užití kosolventů

Kosolvent je s vodou mísitelná kapalina, která je schopna narušit vnější vazby vody a solubilizovat tak v ní léčivo. Mezi nejpoužívanější kosolventy patří glycerol, ethanol, propylenglykol nebo kapalně makrogoly⁵. Dalším účinným kosolventem je 2-pyrrolidon, který v nižších koncentracích působí i jako komplexační činidlo⁶.

Kosolventy zvyšují rozpustnost jen mírně, proto byly pro další zvýšení rozpustnosti antiepileptika fenytoinu testovány v kombinaci s tenzidy. Jako kosolventy se v pokusech použily dimethylacetamid (DMA), ethanol, polyethylenglykol (PEG) 400 a glycerol. Z tenzidů se tes-

toval dodecylsulfát sodný (SDS) a Tween 80. Všechny kosolventy a solubilizátory samostatně vykazovaly lineární závislost rozpustnosti fenytoinu na jejich koncentraci. Pouze glycerol nevedl k potřebnému zvýšení rozpustnosti ani v 10% koncentraci⁷.

Nejlepšího výsledku z hlediska zvýšení rozpustnosti dosáhla kombinace s DMA, a to nezávisle na použitém tenzidu. U ethanolu s Tweenem 80 se rozpustnost zvýšila, zatímco u SDS se rozpustnost snížila. Přídavek glycerolu a PEG významně neovlivnil výslednou rozpustnost⁷. Jiný experiment prokázal, že přídavek kosolventu k roztoku tenzidu má jen malé výhody, protože klesá solubilizační schopnost micel tenzidu⁸.

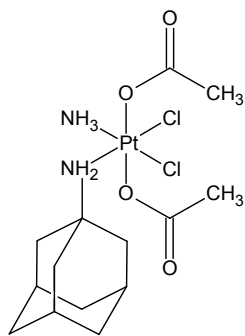
3. Tvorba komplexů

Rozpustnost těžce rozpustné léčivé látky lze zvýšit tvorbou komplexů s vhodnou látkou. Vznik těchto komplexů se řídí stechiometrickými poměry léčivé látky a komplexantu. Při styku s tělesnou tekutinou se léčivo z komplexu opět uvolňuje. Ve farmaceutické technologii se nejčastěji používají inkluzní komplexy a cheláty.

3.1. Komplexy s cyklodextriny

Cyklodextriny (CD) jsou oligopolymery D-glukosy, které mají díky struktuře a tvaru molekuly schopnost vytvářet s léčivými inkluzemi nadmolekulární povahy tím, že se do jejich centrální dutiny vklíní organická molekula léčiva nebo jeho iont. Přitom dochází k nekovalentním interakcím⁸. Čím více molekul glukosy v cyklu CD obsahuje, tím větší dutinu vytváří a tím i větší strukturu je pak schopen komplexovat². Vzhledem k lipofilní povaze dutiny tvoří CD inkluze s lipofilními molekulami těžko rozpustnými ve vodě, které se tak ve vodě solubilizují. Inkluze vznikají již při přípravě lékové formy technologiemi, jako je vlhká granulace nebo rozpouštění s následným sušením vzniklého komplexu, případně vznikají *in situ*, kdy se ze suché směsi inkluzní komplex vytvoří až po styku s vodnou fází lékové formy nebo až s trávící tekutinou. Léčivá látka se obvykle z komplexu snadno a úplně uvolní, takže komplexace příměřeným množstvím vhodného cyklodextrinu zpravidla zvyšuje biologickou dostupnost léčiva². Cyklodextriny pozitivně ovlivňují biologickou dostupnost i v léčích aplikovaných na kůži nebo sliznici a urychlují permeaci léčivých látek nejen zlepšením rozpustnosti, ale i zvyšováním propustnosti bariérových membrán. Testují se proto například k nasádní aplikaci inzulinu na zvířatech⁹.

Použití cyklodextrinů se ukázalo jako výhodné při přípravě cytostatik s obsahem originálního českého cytostatika na bázi čtyřvazné platiny s označením LA-12 (Lachema) (obr. 1). Čtyřvazná platina je na rozdíl od dvojvazné méně toxická, vykazuje vyšší protinádorový efekt, ale je velmi špatně rozpustná ve vodě. Perorální léková forma se připravila rozpouštěním léčivé látky v acetonu. Po přidání (2-hydroxypropyl)-β-cyklodextrinu (HP-β-CD) se roztok lyofilizoval a vzniklý lyofilizát se plnil do tvrdých



Obr. 1. Cytostatikum čtyřvazné platiny LA 12

želatinových tobolek¹⁰. Stejná účinná látka se ve směsi použije i k tvorbě suchých injekcí. Látka LA-12 se zde asepticky smísí s HP- β -CD a směs se použije k přípravě injekce *in situ* nebo se připraví společný roztok ze směsi LA-12 s HP- β -CD, který se sprejově suší, či lyofilizuje¹¹.

3.2. Chelatace

Je známou skutečností, že některé látky tvoří s dvojjazynými a trojjazynými kovovými ionty cheláty vázané koordinací vazbou. Ty se pak mohou vyznačovat vhodnými fyzikálními vlastnostmi, jako je zvýšená teplota tání, vyšší rozpustnost nebo stabilita. Těchto vlastností se dá s výhodou využít k energeticky náročným technologickým operacím, jako je například mletí. Vzniklý chelát může v lidském organismu měnit nejen farmakokinetiku, ale i farmakodynamiku chelátované léčivé látky, tedy její účinek. Někdy mohou cheláty tvořit podstatnou část léčkové formy a tvořit se *in situ* během její přípravy.

Typickým příkladem jsou makrolidová antibiotika tvořící cheláty s dvojjazynými a trojjazynými kovy. Nejprve se tato skutečnost ukázala jako nevýhodná při léčbě žaludečního vředu způsobeného bakteriemi *Helicobacter pylori* nebo *Campylobacter jejuni*, protože se vedle antibiotik používalo i hořečnatých a hlinitých solí jako antacidních gelů. Na povrchu žaludeční stěny pak vznikaly cheláty antibiotika, které snižovaly antibakteriální účinnost. Nicméně azithromycin v komplexech s dvojjazynými kovy, na rozdíl od ostatních makrolidových antibiotik, vykazoval *in vitro* antibiotickou účinnost vyšší. Tyto poznatky vedly k tomu, že se azithromycin začal podávat právě ve formě antacidních gelů k léčbě bakteriální žaludeční ulcerosy. Použily se zde hlinité a hořečnaté ionty v poměru 1:1 až 1:4, což umožnilo 1,5 až 60× zvýšit terapeutickou koncentraci azithromycinu, který pak vykazoval silný antimikrobní efekt na povrchu žaludeční sliznice po dobu 24 hodin, aniž by došlo k projevům jeho toxicity, protože se nevstřebával do systémového oběhu¹².

4. Změna pH

Změny pH lze využít u léčiv, která mají charakter slabých kyselin, slabých zásad nebo jejich solí. Tyto látky se v prostředí tekutin gastrointestinálního traktu (GIT) s proměnlivou hodnotou pH uvolňují velmi nerovnoměrně. Ke zvýšení rozpustnosti a zajištění konstantního uvolňování léčivých látek v jednotlivých částech GIT se mohou použít modifikátory pH, které začleněny např. do matricových tablet vytvářejí mikrooblasti s pH zajišťujícím rovnoměrnou rozpustnost léčivé látky bez ohledu na pH okolního prostředí¹³. Takto lze optimalizovat podmínky pro uvolnění léčiva, jeho absorpci i biologickou dostupnost. Efektivita modifikátoru stoupá s jeho rostoucí disociační konstantou a klesá se zvyšující se rozpustností. Dobře rozpustné modifikátory účinkují jako pomocné látky tvořící ve výsledku póry¹⁴.

4.1. Zásadité pH modifikátory

Zásadité modifikátory pH se používají ke zvýšení rozpustnosti slabých kyselin a jejich solí při nízkém pH v oblasti žaludku a proximální části tenkého střeva. Mezi zásadité modifikátory patří hydrogenfosforečnan sodný, dihydrogenfosforečnan sodný, uhličitán sodný, uhličitán vápenatý, citrát sodný, hydrogenuhličitán sodný, oxid hořečnatý nebo hydroxid hořečnatý aj.^{15–18}. Kombinace hydrogen- a dihydrogenfosforečnanu sodného s aniontovým polyakrylátem Eudragitem L posloužila k dosažení pH nezávislého disolučního profilu antiflogistika sodné soli diklofenaku z matricových tablet¹⁹. Skelet matrice tvořila (2-hydroxypropyl)methylcelulosa (HPMC), která zároveň řídila rychlost uvolňování léčiva v čase. Sodná sůl diklofenaku a Eudragit L jsou v kyselém prostředí nerozpustné a jejich rozpustnost se zvyšuje s rostoucím pH. Disoluční zkouška v rozmezí pH 5,9 a 7,4 potvrdila, že s rostoucí koncentrací modifikátoru uvnitř matrice se rychlost uvolňování účinné látky lineárně zvyšuje. Všechny vzorky připravené kombinací těchto polymerů uvolňovaly léčivou látku kinetikou blízkou nultému řádu²⁰.

4.2. Kyselé pH modifikátory

Slabé zásady a jejich soli se silnými kyselinami se lépe rozpouští při kyselém pH. Ke zvýšení jejich rozpustnosti v oblasti tenkého střeva (pH 6,8–7,4) lze použít kyselé modifikátory pH, které zajistí stálé kyselé prostředí uvnitř léčkové formy²¹. V různých experimentech se použily např. kyselina fumarová, citronová, jantarová, askorbová, adipová, glutarová a sorbová^{22–26}. U léčkové formy s řízeným uvolňováním obsahující kalciový blokátor verapamil hydrochlorid se pH nezávislého disolučního profilu dosáhlo inkorporací kyseliny fumarové do retardační matrice z HPMC²⁷. Z tablety bez modifikátoru se za 8 hodin při pH 6,8 uvolnilo jen 25 % léčiva. Inkorporací kyseliny fumarové se toto množství zvýšilo přibližně na 60 %, což odpovídá hodnotám dosaženým při pH 1,2 (cit.²²).

5. Příprava pevných disperzí

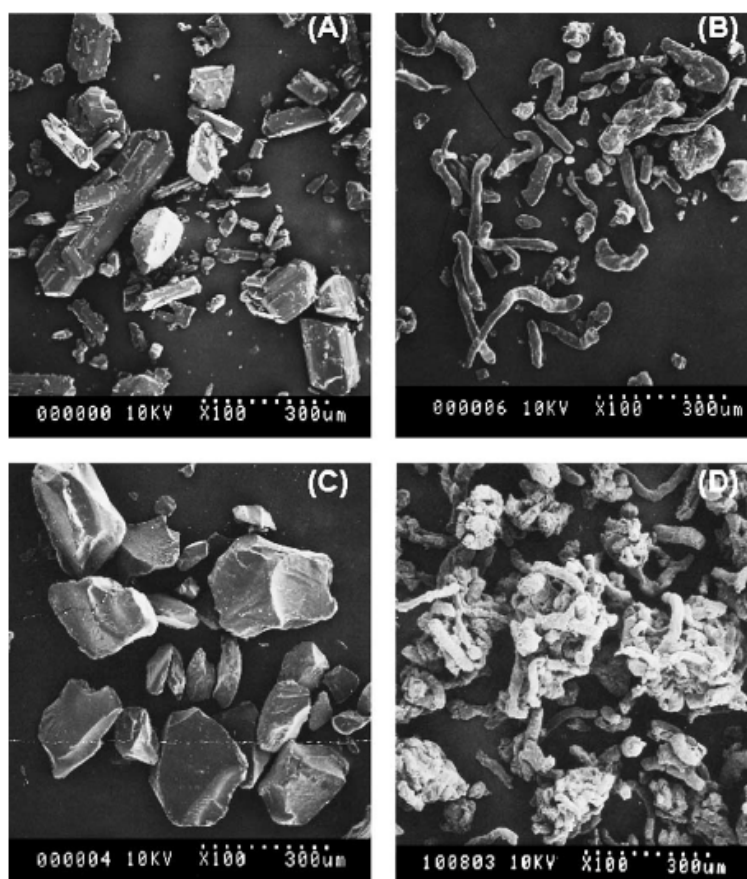
Ke zvýšení rozpustnosti lze také využít přípravu disperze v pevné fázi. Její princip spočívá v tom, že účinná látka je dispergována v prostředí pomocné látky, nejčastěji dobře rozpustného polymeru jako je poly(vinylpyrrolidon) (PVP), HPMC, kopolymerů derivátů kyseliny akrylové, PEG aj. nebo sacharidů, případně tuhého tenzidu²⁸. Nověji se používá poloxamerů, což jsou blokové kopolymery z poly(oxyethylen)-poly(oxypropylen)-polyoxy(ethylen)²⁹. Vzniklá disperze je pak rozpustnější než sama krystalická látka. Pokud dispergovaná látka zůstane oddělena v tuhém stavu, jde o heterogenní disperzi. Pokud ale vytvoří molekulární, případně iontovou disperzi, pak se hovoří o homogenní disperzi (tuhém roztoku)³⁰. Od kokystalů se molekulární disperze liší tím, že zůstávají v jedné fázi a často obsahují ještě další, obvykle hydrofilní přísady ve formě nosičů a/nebo desintegrantů, které se podílejí na destrukci disperze v kapalném prostředí a jsou její heterogenní součástí.

5.1. Heterogenní disperze

Princip heterogenních disperzí spočívá v tom, že jednotlivé mikrokrystalky nebo amorfni částice rozpustnější formy, případně účinná látka, jsou v disperzi pevně fixovány, krystalky dále nenarůstají ani se neshlukují a během doby použitelnosti nerekrystalizují³¹. Při kontaktu pevné disperze s vodnou fází se struktura zhroutí a rozpustí se a účinná látka snáze a rychleji přechází do roztoku, kde ovšem může rekrystalizovat. Tomu se dá do značné míry zabránit například vhodným poměrem účinné a pomocné látky a zvolenou technologií přípravy³².

Princip výroby pevných disperzí bývá rozmanitý. Vychází se buď z pevné disperze léčivé látky v látce pomocné připravené společným tavením a ochlazením, nebo disperze vzniká odpařením z rozpouštědla společného pro léčivou i pomocnou látku. Disperze se dále upravuje mletím a zpracovává se do lékové formy, případně vzniká *in situ* např. fluidním nástřikem roztoku pomocné látky s dispergovaným léčivem na vhodný nosič.

Příkladem pevné heterogenní disperze je přípravek Prograf, obsahující imunosupresivní makrolidové antibiotikum takrolimus. Takrolimus se rozpustí s HPMC



Obr. 2. A: takrolimus v krystalické formě, B: HPMC, C: pevná disperze připravená odpařením z roztoku takrolimu s rozpuštěnou HPMC, D: pevná disperze připravená z roztoku takrolimu s dispergovanou HPMC³⁴

v poměru 1:1 ve směsi ethanolu s dichlormethanem a zahustí se plnivem laktosou spolu se zesíťovanou sodnou solí (karboxymethyl)celulosa (Ac-Di-Sol) jako rozvolňovadlem. Směs se odpaří ve vakuu a rozemele. Vznikne amorfni takrolimus v HPMC, který je fixován na povrchu směsi laktosy a Ac-Di-Solu. Výsledná disperze udrží takrolimus v amorfni stavu a zvýší jeho biodostupnost z tvrdých želatinových tobolek³³. Alternativně se stejného efektu dosáhne, pokud se HPMC pouze disperguje v ethanolovém roztoku takrolimu a směs se odpaří ve vakuu³⁴ nebo se tato disperze fluidně nastříkne na směs laktosy a Ac-Di-Solu³⁵. V obou případech se poté vysušená směs dále dává do tvrdých želatinových tobolek (obr. 2).

5.2. Homogenní disperze

Homogenní disperze, nebo-li tuhé roztoky, jsou dobře známé v hutnictví. Ze dvou kovů vznikne slitina, která představuje jednu fázi. Podobně jako u heterogenních disperzí se tuhé roztoky mohou vytvářet tak, že se jejich složky zkapalní a následně nechají ztuhnout. Častěji se však složky rozpustí ve společném rozpouštědle a rozpouštědlo se odpaří. Pokud vznikne disperze, v níž složky vytvoří novou strukturu, může se hovořit o tuhém roztoku. V organismu se disperze rozpustí a léčivá látka opět působí jako chemické individuum.

I zde je vhodným příkladem takrolimus. Namísto HPMC se použije kopolymer [2-(dimethylamino)ethyl]-methakrylátu (Eudragit E 100), který se rozpustí s léčivou látkou v poměru 1:1 v ethanolu. Po jeho odpaření se získá transparentní molekulární disperze, která se při pH < 5 rychle rozpouští. Léková forma se analogicky připraví tak, že se ethanolový roztok takrolimu a Eudragitu fluidně nastříkne na směs laktosy a Ac-Di-Solu. Testy disoluce prokázaly, že se tvrdé želatinové tobolky naplněné molekulární disperzí rozpouštějí rychleji než stejná léková forma s obsahem amorfniho takrolimu v pevné disperzi s HPMC³⁵.

6. Užití interaktivní práškové směsi

Podobně jako u pevných disperzí i interaktivní práškové směsi využívají možnosti alespoň částečného přechodu krystalické látky na amorf nebo na lépe rozpustný, obvykle metastabilní polymorf. Eventuálně může vlivem interakce dojít k mikronizaci léčivé látky *in situ*. Nejčastěji se používají směsi mikronizovaných léčiv, které se adsorbují na povrch hydrofilních částic, čímž se zvětší styčný povrch léčiva s kapalinou a tím se i zrychlí rozpouštění, případně zvýší rozpustnost léčiva³⁶.

Principem této metody je dlouhodobé mísení směsi malého množství léčivé látky s pomocnými látkami řádově většího rozměru částic. Tyto metody se využívají pro přímé lisování tablet nebo k dávkování mikronizovaného léčiva v práškových inhalátorech³⁷. Ve farmaceutické tech-

nologii se interaktivních práškových směsí využívá zejména při formulaci tablet nebo při přípravě antiastmatik k inhalační aplikaci.

Příkladem interakce *in situ* je příprava lékové formy obsahující antiastmatikum xinafoat. Při ní byly jako nosič použity tři frakce monohydrátu laktosy s částicemi do 20 μm, od 20 μm do 70 μm a nad 70 μm. Léčivo se během procesu míchání adsorbovalo na povrch nosiče, přitom se zhroutila struktura laktosy vlivem abraze a vznikly částice s extrémně velkým povrchem a adsorbovanou účinnou látkou. Pokud finální částice dosáhnou velikosti 1,2–1,3 μm, je možné je aplikovat inhalačně³⁸.

7. Mikrogranulace

Mikrogranuláty, podobně jako interaktivní práškové směsi, zvyšují styčný povrch léčivé látky s trávicí tekutinou GIT a umožňují tak zvýšení rozpustnosti a rychlejší rozpouštění účinné látky z pevné lékové formy. Nejčastěji se lisují do tablet nebo plní do tvrdých želatinových tobolek. Jsou tvořeny směsí pomocných a léčivých látek, které jsou speciálními technologiemi upraveny do formy mikrogranulek. Léková forma se při styku s kapalinou na tyto mikrogranulky rozpadne a z nich se uvolní léčivá látka.

Ke vzniku mikrogranulátu je možné použít řady technik, nejčastěji vysokoobrátkové agregační granulace, termoplastické granulace, fluidní roto granulace a fluidní nástřik na mikročástice^{39,40}. Těmito technikami se obvykle dosahuje velikosti částic do 200 μm (cit.⁴¹). Moderní metodou přípravy mikrogranulátu je impregnace porézní směsi pomocných látek o definované velikosti roztokem léčiva⁴². Jako další metodu lze použít redukcí částic na požadovanou velikost u granulátu, který byl připraven jednou z klasických metod, jako je vlhká granulace⁴³.

7.1. Agregační granulace

Příkladem agregační granulace je příprava tablet s obsahem nesteroidního antiestrogenu tamoxifen-citrátu. Tamoxifen-citrát je špatně rozpustný ve vodě a jako prášek má extrémně vysoký elektrostatický náboj. Pokud se zpracuje jako mikrogranulát, neutralizuje se jeho vysoký elektrostatický náboj a zlepší se také jeho uvolňování.

Mikrogranulát se vyrobí jednostupňovým procesem, kdy se tamoxifen předmísí s plnivem a s hydrofilním pojivem. Výsledná směs obsahuje 80 % částic menších než 355 μm a nejvýše 10 % o velikosti do 40 μm. Plnivem byly látky pro přímé lisování tablet (směs dihydrátu fosforečnanu vápenatého a mikrokrytalické celulosy). Při mísení se složky promísily a k agregaci účinné látky s nosičem došlo přísadou maximálně 8 % vody nebo ethanolu a následným prohnětením. Přísadou vlhčiva se aktivovalo pojivo povidon, který zajistil pevnou fixaci látky k povrchu plniva. Vysušený granulát prakticky neměnil velikost částic. Lisoval se do tablet nebo plnil do tvrdých želatinových tobolek⁴⁴.

7.2. Impregnace

Antikoagulačně účinná sodná sůl warfarinu je látka s úzkým terapeutickým indexem, jejíž hladina v krevní plazmě musí dosahovat stálých hodnot. Každá tableta proto musí obsahovat stejné množství léčiva, které se uvolňuje vždy stejnou rychlostí, čehož se při dřívějších formulacích dosahovalo jen velmi obtížně. Tento problém byl řešen přípravou mikrogranulátu se specifickým povrchem, nejméně $150 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$. Technologie přípravy byla analogická jako v předešlém příkladu, jen s tím rozdílem, že hydrofilní nosič o definované velikosti částic (90 % částic větších než $40 \text{ }\mu\text{m}$ a 100 % menších než $300 \text{ }\mu\text{m}$) se impregnoval vodným roztokem sodné soli warfarinu. Na nosič tvořený směsí látek používaných k přímému lisování tablet (směs laktosy a mikrokrytické celulosy) se nastříkl vodný roztok léčivé látky a směs se prohněla; přitom nevznikly agregáty. Po vysušení se vzniklá směs impregnovaná účinnou látkou slisovala do tablet. O rovnoměrném prostoupení částic nosiče účinnou látkou svědčila vysoká obsahová stejnoměrnost jednotlivých výlisků, jejichž relativní směrodatná odchylka byla menší než 1 (cit.⁴²).

7.3. Zmenšení částic

Některé látky z hlediska svých fyzikálně-chemických vlastností, jako je nízká teplota tání, chemická nestabilita nebo elektrostatický náboj, nelze ani mikronizovat ani použít ve směsi se solubilizátory nebo kosolventy. Příkladem extrémně nestabilní a elektrostatické látky je již citovaná LA-12 obsahující čtyřvaznou platínu. Tato látka se navíc redukuje na povrchu kovů, a proto při přípravě lékové formy nemůže být použito kovových zařízení. Efektivním způsobem, jak zlepšit její obtížné rozpouštění *in vitro*, byla příprava klasického dispergačního granulátu a jeho následné rozemletí v nekovovém zařízení. LA-12 se smísila s laktosou a předbobtnaným škrobem, směs se zgranulovala vodou a vysušila ve vakuu. Vzniklý granulát se následně rozdrobil v třence nebo v keramickém kulovém mlýnu. Všechny částice výsledného granulátu byly menší než $500 \text{ }\mu\text{m}$ (cit.⁴⁵).

8. Závěr

Těžce rozpustné léčivé látky zpravidla vykazují nízkou biologickou dostupnost. Vedle úpravy samotné substance existuje i celá řada příprav lékové formy, kterých farmaceutická technologie využívá ke zvýšení rozpustnosti a tím i k dosažení potřebné terapeutické hladiny léčiva v organismu. Za tímto účelem se používají speciální pomocné látky, jako jsou tenzidy, kosolventy, cyklodextriny, polymery, modifikátory pH, chelatotvorné ionty nebo specifické postupy, jako je tvorba pevných disperzí, mikroagregace, impregnace a mletí granulátů. Tyto postupy se mohou vhodně kombinovat a při jejich volbě není rozhodující jen výsledný farmakologický efekt, ale i jejich ná-

kladnost, dostupnost technologických zařízení a složitost technologií.

Práce vznikla za podpory IGA VFU Brno č. 17/2010/FaF.

Seznam zkratk

CD	cyklodextrin
CTAB	cetyltrimethylammonium bromid
DMA	dimethylacetamid
HLB	hydrofilně-lipofilní rovnováha
HP- β -CD	(2-hydroxypropyl)- β -cyklodextrin
HPMC	(2-hydroxypropyl)methylcelulosa
GIT	gastrointestinální trakt
PEG	poly(ethylenglykol)
PVP	poly(vinylpyrrolidon)
SDS	dodecylsulfát sodný

LITERATURA

- Okáčová L., Vetchý D., Franc A., Rabišková M., Kratochvíl B.: Chem. Listy 104, 21 (2010).
- Komárek P., Rabišková M. (ed.): *Technologie léků*. Galén, Praha 2006.
- Franc A., Žaludek B., Petrovičová A. (Pliva Lachema a.s.): CZ 296585.
- Park S., Choi H.: Int. J. Pharm. 321, 35 (2006).
- Bittner B., Mountfield R. J.: Pharm. Ind. 64, 800 (2002).
- Jain P., Yalkowsky S. H.: Int. J. Pharm. 342, 1 (2007).
- Kawakami K., Oda N., Miyoshi K., Funaki T., Ida Y.: Eur. J. Pharm. Sci. 28, 7 (2006).
- Kawakami K., Miyoshi K., Ida Y.: J. Pharm. Sci. 93, 1471 (2004).
- Merkus F. W. H. M., Verhoef J. C., Romeijn S. G., Schipper N. G. M.: Pharm. Res. 8, 588 (1991).
- Žák F., Mistr A., Poulová A., Melka M., Turánek J., Záluská D. (Lachema a. s.): WO 9961451 (A61P35/00).
- Franc A., Sova P. (Pliva Lachema a. s.): WO 2007147372.
- Djokic S., Vajtner Z., Krnjevic H., Lopotar N., Kolacny – Babic L. (Pliva Pharm. & Chem. Works): EP 0445743.
- Dvořáčková K.: Chem. Listy 103, 66 (2009).
- Cope S. J., Hibberd S., Whetstone J., MacRae J. R., Melia C. D.: Pharm. Res. 19, 1554 (2002).
- Oda M., Saitoh H., Kobayashi M., Aungst, B. J.: Int. J. Pharm. 280, 95 (2004).
- Rao V. M., Nerurkar M., Pinnamaneni S., Rinaldi F., Raghavan K.: Int. J. Pharm. 319, 98 (2006).
- Yang W., Villiers de M. M.: Eur. J. Pharm. Biopharm. 58, 629 (2004).
- Guthmann C., Lipp R., Wagner T., Kranz H.: Eur. J. Pharm. Biopharm. 69, 667 (2008).
- Dvořáčková K., Rabišková M., Masteiková R., Okáčová L.: Čes. Slov. Farm. 57, 269 (2008).

20. Al-Taani B. M., Tashtoush B. M.: *Pharm. Sci. Tech.* 4, 1 (2003).
21. Streubel A., Siepmann J., Dashevsky A., Bodmeier R.: *J. Controlled Release* 67, 101 (2000).
22. Solinís M. A., Cruz de la Y., Hernández R. M., Gascón A. R., Calvo B., Pedraz J. L.: *Int. J. Pharm.* 239, 61 (2002).
23. Varma M. V. S., Kaushal A. M., Garg S.: *J. Controlled Release* 103, 499 (2005).
24. Espinoza R., Hong E., Villafuerte L.: *Int. J. Pharm.* 201, 165 (2000).
25. Siepe S., Lueckel B., Kramer, A. Ries, A. Gurny, R.: *Int. J. Pharm.* 316, 14 (2006).
26. Kranz H., Wagner T.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 62, 70 (2006).
27. Bajerová M., Gajdziok J., Dvořáčková K., Masteiková R., Kollár P.: *Čes. Slov. Farm.* 57, 63 (2008).
28. Meshali M. M., Gabr K. E.: *Pharm. Res.* 9, 960 (1992).
29. Jones M. C., Leroux J. C.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 48, 101 (1999).
30. Goldberg, A. H., Galbaldi M., Kanig K. L.: *J. Pharm. Sci.* 55, 487 (1966).
31. Yoshihashi Y., Iijima H., Yonemochi E., Terada K.: *J. Therm. Anal. Calorim.* 85, 689 (2006).
32. Serajuddin A. T.: *J. Pharm. Sci.* 88, 1058 (1999).
33. Honbo T., Seno H., Nishiyama M. (Fujisawa Pharmaceutical Co): WO 9119495.
34. Yamashita K., Nakate T., Okimoto K., Ohike A., Tokunaga Y., Ibuki R., Higaki K., Kimura T.: *Int. J. Pharm.* 267, 79 (2003).
35. Franc A., Žaludek B., Gonč R., Cirkva A., Malovana S., Petrovičová A. (Pliva Istraživanje i Razvoj D, MC Leish Nicholas Alistair MAX W): WO 2007091059.
36. Ibrahim H., Sallam E., Takieddin M., Abu Shamat M.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 14, 1249 (1988).
37. Zatloukal Z.: *Čes. Slov. Farm.* 53, 165 (2004).
38. Podczec F.: *J. Adhes. Sci. Technol.* 12, 1323 (1998).
39. Watano S., Imada Y., Hamada K., Wakamatsu Y., Tanabe Y., Dave R. N., Pfeffer R.: *Powder Technol.* 131, 250 (2003).
40. Maa Y. F., Nguyen P. A., Hsu C. C.: *Int. J. Pharm.* 144, 47 (1996).
41. Yano Y., Fujimoto T., Hidaka T. (Kanegafuchi Chemical Ind.): US 5547683.
42. Franc A., Žaludek B., Gonč R., Maleček M., Tkadlečková H., Petrovičová A. (Pliva Lachema a. s.): WO 2005034919.
43. Das S., Jarowski C. I.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 5, 479 (1979).
44. Franc A., Žaludek B., Novotný Z., Brzobohatá H., Petrovičová A., Stejskal L. (Pliva Lachema a. s.): CZ 297446.
45. Franc A., Sova P. (Pliva Lachema a. s.): WO 2005077357.

L. Okáčová, D. Vetchý, A. Franc, and M. Rabišková (*Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Veterinary and Pharmaceutical University, Brno*): **Increasing Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs by Technological Methods Facilitating Drug Dissolution**

The paper brings an overview of most important methods for attaining the purpose, such as solubilization using tensides, cosolvents, chelates, cyclodextrins, pH modifiers, interactive powder mixtures, forming solid dispersions and microgranulates. The review summarizes main advantages and drawbacks of the methods and gives some examples. Although, the most frequently used technology in pharmaceutical industry is currently drug micronization, the above methods offer a well established way of enhancing solubility of drugs in water.