

PEVNÉ DISPERZE MÁLO ROZPUSTNÝCH LÉČIV

LUCIE GRUBEROVÁ a BOHUMIL KRATOCHVÍL

*Ústav chemie pevných látek, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6
gruberol@vscht.cz*

Došlo 21.1.19, přijato 19.3.19.

Klíčová slova: krystalické/amorfní pevné disperze, tuhý roztok, pevná suspenze, málo rozpustné léčivé látky, nosičem/léčivem řízená disoluce, tavení, odpařování rozpouštědla

Obsah

1. Úvod
2. Charakterizace pevné disperze
 - 2.1. Struktura pevných disperzí
 - 2.2. Příprava pevných disperzí
3. Disoluce pevných disperzí
 - 3.1. Mechanismy disoluce pevných disperzí
4. Vývoj pevných disperzí
 - 4.1. První generace
 - 4.2. Druhá generace
 - 4.3. Třetí generace
 - 4.4. Čtvrtá generace
5. Závěr

1. Úvod

Pevné perorální lékové formy představují pro pacienty snadný způsob podání léčivé látky a vzhledem k tomu, že je s nimi spojena také řada výhod v rámci přípravy, výrazně převažují v sortimentu léčivých přípravků. Nicméně velká část (okolo 40 %) léčivých látek spadá mezi látky málo rozpustné ve vodě¹, u nichž je problematická absorpce z vodného prostředí trávicího traktu. U lékových forem bez řízeného uvolňování je navíc žádoucí, aby absorpce léčivé látky proběhla v horní části tenkého střeva (dvanáctník a lačník). Právě kombinace nízké rozpustnosti a úzkého absorpčního okna je příčinou nekompletního uvolnění léčivé látky, a tudíž její nízké biodostupnosti². Z tohoto důvodu je největší snahou farmaceutických technologů zlepšit uvolňování a rozpustnost špatně rozpustných léčivých látek. Jednou z těchto úspěšných a dále se rozvíjejících strategií je příprava pevných disperzí. Tato

metoda byla zmíněna v přehledu technologických postupů usnadňujících rozpouštění léčivých látek³. Cílem tohoto článku je rozvést uvedené informace týkající se vlastností pevných disperzí a jejich přípravy. Článek je dále zaměřen na vývoj pevných disperzí, neboť rozlišujeme několik generací v závislosti na jejich složení.

2. Charakterizace pevné disperze

Definice pojmu pevná disperze není pevně stanovena. V roce 1971 byl tento termín poprvé uveden pro popis disperze jedné či více léčivých látek v inertním nosiči v pevném stavu připravené metodou tavení (melting method), odpařováním rozpouštědla (solvent method) nebo kombinací těchto metod (melting-solvent method)⁴. Také se můžeme setkat s definicí pevné disperze jako disperze málo rozpustné léčivé látky v hydrofilním nosiči². Nicméně pod druhou uvedenou definicí nespádají všechny systémy, neboť v případě nejnovější generace pevných disperzí se používají ve vodě nerozpustné nosiče, jak je uvedeno v kap. 4. Některé definice zdůrazňují roli nosiče v pevné disperzi zahrnutím pouze disperzí s amorfním nosičem o vysoké teplotě skelného přechodu (glass solutions)⁵ nebo doplněním, že disoluční profil je ovlivněn především vlastnostmi použitého nosiče². Avšak i toto vyjádření lze uplatnit pouze na některé systémy, viz kap. 3.1. Mimoto, pevná disperze nemusí být pouze dvoukomponentní systém léčivo – nosič, pevné disperze často obsahují další přísady podílející se např. na destrukci disperze ve vodném prostředí³.

2.1. Struktura pevných disperzí

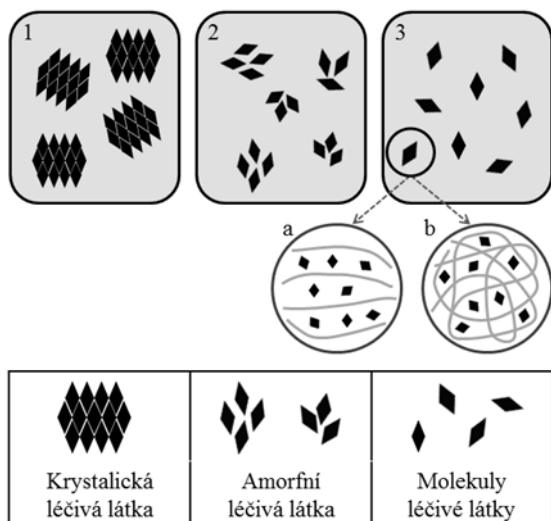
Pojem pevná disperze v sobě zahrnuje množství disperzních systémů s odlišnými fyzikálně-chemickými vlastnostmi, jelikož nosič může být v krystalickém nebo amorfním stavu, stejně tak léčivá látka může být dispergovaná ve formě amorfních nebo krystalických částic, případně molekulárně dispergovaná. Pokud je léčivá látka v nosiči molekulárně dispergovaná, hovoříme o homogenní disperzi (jednofázový systém) nebo též o tuhém roztoku, neboť léčivá látka je v nosiči prakticky rozpuštěna⁶. Je-li nosič v krystalickém stavu, molekulárně dispergovaná léčivá látka může nahradit molekulu nosiče v krystalické struktuře (substituční krystalická molekulární disperze) nebo může obsadit intersticiální prostor (intersticiální krystalická molekulární disperze), kdežto v amorfním nosiči se molekuly léčivé látky dispergují nepravidelně (amorfní molekulární disperze)⁷. V případě, že léčivá látka zůstává v pevném stavu, jedná se o heterogenní pevnou disperzi (dvoufázový systém), tzv. pevnou suspenzi, buď jsou dis-

pergované částice v amorfním stavu, nebo jsou dispergovány krystaly léčivé látky (obr. 1).

Fázový přechod léčivé látky v rámci pevné disperze je ovlivněn především metodou přípravy disperzí a interakcí nosič – léčivá látka⁸. Interakce mezi nosičem a léčivou látkou vede ke stabilizaci amorfních částic léčivé látky, a to i velmi malých částic. Běžné techniky mletí poskytují částice přibližně v desítkách μm (cit.⁹), jež mají vysokou tendenci se shlukovat¹⁰. Kdežto struktura pevných disperzí je spojena s efektivní redukcí velikosti částic léčivé látky, a to až na molekulární úroveň v případě homogenních disperzí². Ke stabilizaci částic léčivé látky v nosiči dochází především prostřednictvím specifických slabých vazebných sil¹¹, ale třeba i fyzikálním omezením¹². V případě poréznych nosičů, u kterých bývají částice léčivé látky soustředěné v prostoru pórů, je možné krystalizaci léčivé látky zamezit snížením velikosti pórů pod kritickou mez nukleí^{13,14}. Interakce mezi nosičem a léčivou látkou zabraňuje také aglomeraci částic léčivé látky v disolučním médiu, čímž přispívá ke zlepšení biodostupnosti léčivé látky⁸.

2.2. Příprava pevných disperzí

Parametry výrobního postupu mají zásadní vliv na podobu výsledné pevné disperze. První definice pojmu pevná disperze uvádí tři způsoby přípravy pevných disperzí: metodu tavení, metodu odpařování rozpouštědla a kombinaci těchto metod (metoda hnětení). V praxi jsou však běžně používány pouze první dva způsoby přípravy, případně jejich technologické modifikace (např. extruze taveniny, metoda společného srážení)⁸.



Obr. 1. Schematické znázornění pevných disperzí: 1) a 2) heterogenní pevná disperze, 3) homogenní disperze s molekulárně dispergovanou léčivou látkou, a to a) v krystalickém nosiči, b) v amorfním nosiči (upraveno podle cit.^{7,13})

Metoda tavení bývá první volbou, pokud použité látky vykazují dostatečnou teplotní stabilitu, neboť principem přípravy pevných disperzí tavením je společné zahřívání léčivé látky s nosičem a následné ochlazení vzniklé taveniny. V důsledku chlazení dochází k přesycení směsi, avšak díky souběžně probíhajícímu tuhnutí je léčivá látka uzavírána do matrice nosiče. Jaký typ disperze vznikne, závisí na stupni přesycení, maximální teplotě a rychlosti chlazení⁷. Stupeň přesycení rozhoduje především o případné molekulární dispergaci léčivé látky, teplota a rychlost chlazení pak souvisí s jejím fázovým přechodem. Při vystavení látek nižší teplotě nebo při pomalém chlazení taveniny vznikají pevné disperze s krystalickou léčivou látkou, naopak vyšší maximální teplota či rychlé ochlazení vede ke vzniku pevné disperze s amorfni léčivou látkou⁸. Limitujícím parametrem metody tavení bývá omezená mísitelnost nosiče s léčivou látkou v tavenině, pokud je viskozita taveniny natolik vysoká, že brání rozptýlení léčivé látky. Případně může docházet k separaci fází v průběhu chlazení taveniny, neboť se s klesající teplotou změní mísitelnost léčivé látky v nosiči^{7,8}.

Při přípravě pevných disperzí metodou odpařování rozpouštědla se používají těkavá rozpouštědla, nejčastěji organická (chloroform, ethanol, aceton atd.)¹⁵. Ve zvoleném rozpouštědle, popř. směsi rozpouštědel, se rozpustí léčivá látka společně s nosičem a tím dojde k jejich smísení. Rozpouštědlo je poté odstraněno. Díky tomu, že pro odpaření těkavých rozpouštědel jsou postačující nízké teploty, je tato metoda vhodná i pro teplotně nestabilní látky². O fyzikální fázi léčivé látky v pevné disperzi připravené odpařováním rozpouštědla rozhoduje především rychlost odstranění rozpouštědla. Při rychlém odpaření rozpouštědla vznikají pevné disperze s amorfni léčivou látkou⁸. Odstranění rozpouštědla z pevné disperze je nutné vzhledem k toxicitě mnohých organických rozpouštědel, nicméně i malá změna podmínek odpařování může vést k výrazně odlišným vlastnostem pevných disperzí¹⁶. Přítomnost případně neodpařeného rozpouštědla by navíc vedla k fyzikální nestabilitě pevné disperze⁵.

Metoda hnětení je kombinací předchozích dvou popsaných postupů. Při této metodě je v rozpouštědle rozpuštěna léčivá látka samotná a vzniklý roztok je poté smísen s roztaveným nosičem. Tato příprava pevné disperze zmírňuje nevýhody obou předchozích metod, neodstraňuje je však zcela. Roztavený nosič se snáze rozpouští v těkavém rozpouštědle a léčivá látka není vystavena příliš vysoké teplotě, nicméně riziko degradace léčivé látky přetrvává spolu s nutností odstranění rozpouštědla⁸.

U získaných pevných disperzí se mletím dosahuje požadované velikosti částic a dále následuje zpracování do lékových forem. Snadná úprava do podoby běžných pevných lékových forem je velkou výhodou pevných disperzí^{3,15}.

3. Disoluce pevných disperzí

Pevné disperze jsou jednou ze strategií zlepšujících rychlost rozpustnosti a biodostupnost málo rozpustných léčivých

látek. Zvýšení rozpustnosti léčivých látek v pevných disperzích je obecně důsledkem možné fázové změny krystalické léčivé látky, neboť amorf je oproti krystalu rozpustnější⁹, a zlepšené smáčivosti dané nosičem^{4,7}. Přítomnost hydrofilního nosiče zvyšuje smáčivost léčivé látky, a to i v případě nosiče bez povrchové aktivity².

Zvýšení rychlosti rozpouštění léčivých látek v pevných disperzích je dáno snížením velikosti částic léčivé látky a případným zvětšením porozity částic^{17,18}, neboť oba tyto parametry určují velikost specifického povrchu částic¹⁹. Míru porozity částic pevných disperzí je možné ovlivnit volbou metody přípravy či výběrem nosiče. Vyšší porozita je dosaženo při metodě odpařování rozpouštědla, rychle odstraněné rozpouštědlo totiž zanechá ve struktuře pevné disperze kanálky²⁰. Dále poréznější částice vytváří pevné disperze s lineárním polymerem oproti disperzím s větveným polymerem^{2,20}.

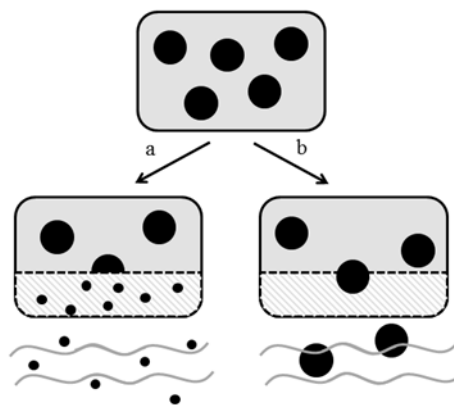
Uvolňování léčivé látky z pevné disperze závisí na fyzikálních vlastnostech jak léčivé látky, tak nosiče, metodě přípravy a dalších faktorech²¹. Zjistit, který parametr je klíčový a jak dosáhnout zlepšení disolučního profilu léčivé látky, je možné pouze při pochopení průběhu disoluce léčivé látky z pevné disperze.

3.1. Mechanismy disoluce pevných disperzí

V disolučním médiu se struktura pevné disperze rozpadá a při rozpouštění nosiče, případně jeho botnání, se do kontaktu s médiem dostává také léčivá látka³. Detailnějším zaměřením na proces disoluce léčivé látky v pevné disperzi bylo zjištěno, že může probíhat odlišnými mechanismy. V současné době rozlišujeme nosičem řízenou disoluci (carrier-controlled dissolution či drug diffusion-controlled) a léčivem řízenou disoluci (drug-controlled dissolution či drug dissolution-controlled)^{22,23}.

V případě nosičem řízené disoluce je rozpouštění léčivé látky určováno nosičem, takže fyzikální parametry nosiče (rozpustnost, viskozita, schopnost tvorby gelu) jsou faktory rozhodující o disolučním profilu léčivé látky, zatímco vlastnosti léčivé látky samotné prakticky nijak neovlivní průběh disoluce^{8,24}. Léčivem řízená disoluce je opakem předchozího mechanismu, neboť v něm není rozpouštění léčivé látky závislé na složení pevné disperze (nosiči), podstatné jsou právě fyzikální vlastnosti částic léčivé látky (velikost, porozita, fyzikální forma)²³.

Oběma mechanismům je společný předpoklad, že nenastává okamžité a kompletní rozpuštění nosiče, ale vzniká médiem hydratovaná vrstva na rozhraní povrchu pevné disperze a kapaliny. Přes tuto vrstvu pak probíhá difuze léčivé látky z pevné disperze do média (obr. 2). Při nosičem řízené disoluci dochází k rozpouštění částic léčivé látky již v difuzní vrstvě, zatímco při léčivem řízené disoluci většina částic léčivé látky prochází touto vrstvou beze změny v důsledku nedostačující rozpustnosti. Ve druhém případě se částice léčivé látky rozpustí až mimo prostředí pevné disperze, a proto je jejich disoluční profil velmi blízký profilu čisté léčivé látky²³. Z toho je patrné, že me-



Obr. 2. Schematické znázornění disoluce léčivé látky z pevné disperze: a) nosičem řízená disoluce, b) léčivem řízená disoluce; velké koule představují nerozpouštěné částice léčivé látky, malé kuličky poté rozpouštěné částice léčivé látky přecházející z difuzní vrstvy do disolučního média (upraveno podle cit.²³)

chanismus disoluce je podmíněn rozpustností léčivé látky v difuzní vrstvě. Na průběh disoluce má také vliv množství léčivé látky v pevné disperzi (poměr léčivo:nosič) a viskozita difuzní vrstvy^{8,23}. Při vysoké koncentraci léčivé látky či vysoké viskozitě difuzní vrstvy zpomalující pohyb částic se uplatňuje především mechanismus léčivem řízené disoluce²³.

Díky znalosti mechanismů disoluce můžeme předvídat a kontrolovat průběh rozpouštění léčivé látky. Pokud disoluce pevné disperze probíhá jako nosičem řízená disoluce, jsou vlastnosti nosiče podstatné a změna molekulární hmotnosti nosiče nebo přidavek tenzidu mohou prospěšně ovlivnit disoluční profil. Při nosičem řízené disoluci jsou však irelevantní proměnné parametry výrobního procesu (např. maximální teplota²⁴). Na druhou stranu, pokud jde o léčivem řízenou disoluci, vlastnosti léčivé látky, jako velikost částic a fyzikální forma, mají zcela zásadní význam²³.

Studium disolučních procesů nám také může pomoci pochopit příčiny nestability, jež často pevné disperze vykazují v průběhu skladování, neboť mechanismus stárnutí je úzce spojen s mechanismem disoluce. U pevné disperze vykazující nosičem řízenou disoluci jsou projevy stárnutí pravděpodobně způsobeny změnami vlastností polymeru. V případě pevné disperze s léčivem řízenou disolucí je na místě zvážit vlastnosti léčivé látky samotné, zdali nedochází k rekrystalizaci, polymorfnímu přechodu či růstu velikosti částic²³.

Nakonec je však třeba zdůraznit, že zde hovoříme pouze o modelech mechanismů, neboť nejspíše oba mechanismy probíhají současně – částice se mohou částečně rozpouštět v difuzní vrstvě předtím, než přejdou do média, kde pokračuje jejich rozpouštění²³. Reálný mechanismus

disoluce léčivé látky z pevné disperze nebyl doposud uspokojivě popsán²¹.

4. Vývoj pevných disperzí

První pevnou disperzi léčivé látky popsali Sekiguchi a Obi v roce 1961 (cit.²⁵). Od té doby prošly systémy pevných disperzí rozsáhlým vývojem. Nyní dělíme pevné disperze do čtyř generací (obr. 3). Nicméně do prodeje bylo uvedeno pouze několik léčivých přípravků formulovaných metodou pevných disperzí. Na českém trhu jsou k dispozici léčivé přípravky Certican (Novartis s.r.o.) s léčivou látkou everolimus, Intelence (Janssen-Cilag International NV) s léčivou látkou etravirin a Prograf (Astellas Pharma s.r.o.) s léčivou látkou takrolimus. Ve všech uvedených přípravcích byla jako nosič použita hydroxypropylmethylcelulosa^{8,26}.

4.1. První generace

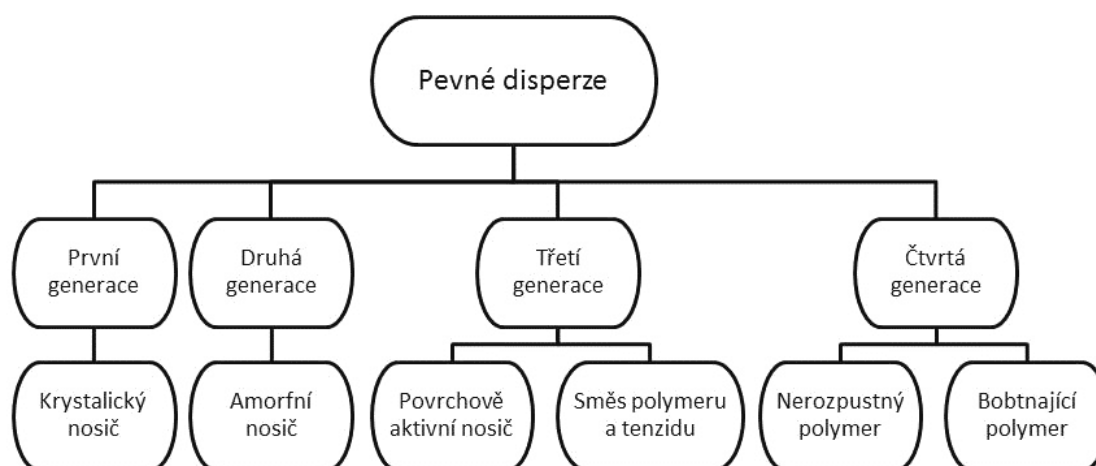
V první generaci pevných disperzí se ve funkci nosiče používaly hydrofilní krystalické látky, což vedlo ke vzniku krystalických pevných disperzí¹⁵. Již zmíněná první pevná disperze obsahovala močovinu a léčivou látku sulfathiazol²⁵. V podstatě se jednalo o pevnou eutektickou směs krystalického nosiče a krystalické léčivé látky, která vznikla tavením fyzikální směsi močovina – sulfathiazol nad teplotu eutektického bodu a následným prudkým ochlazením⁷. V připravené pevné eutektické směsi se sulfathiazol pravděpodobně nacházel v podobě mikrokrystalů¹⁸. Přesto i při použití krystalického nosiče může krystalická léčivá látka alespoň částečně přejít na amorf či se molekulárně dispergovat. První krystalické molekulární disperze byly v letech 1963 a 1964 připraveny za použití mannitolu jako nosiče^{27,28}.

Právě cukry, především mannitol a sorbitol, patří mezi nejpoužívanější krystalické nosiče spolu s močovinou². Získání krystalické pevné disperze je obecně snazší při použití močoviny, neboť močovina má oproti cukrům nižší teplotu tání a dobrou rozpustnost ve vodě i ve většině běžně užívaných rozpouštědlech⁸. Studie^{22,29} prokázaly zvýšenou rychlost rozpouštění krystalických léčivých látek nifedipinu a ofloxacinu z pevných disperzí s mannitolem či močovinou, a to díky zlepšení smáčivosti, případně redukci krystalinity léčivé látky.

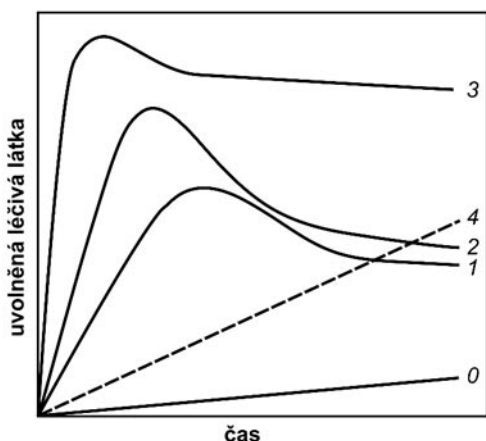
Výhodou pevných disperzí s hydrofilním nosičem je, že hydrofilní nosič se ve vodném prostředí snadno rozpustí, čímž uvolní částice, případně molekuly léčivé látky. Nicméně vzhledem k vysoké termodynamické stabilitě krystalických nosičů dochází k uvolnění léčivé látky z krystalických pevných disperzí pouze v omezeném rozsahu², jak je patrné z grafu na obr. 4.

4.2. Druhá generace

Ve druhé generaci pevných disperzí se ve funkci nosiče používaly amorfní látky, později především polymery, pro přípravu amorfních pevných disperzí¹⁵. První amorfní pevná disperze byla připravena s β -karotenem a polymerním nosičem polyvinylpyrrolidonem v roce 1965. Jednalo se také o první pevnou disperzi připravenou metodou odpařování rozpouštědla³⁰. V amorfním nosiči se nejčastěji léčivá látka disperguje ve formě amorfních částic, nemusí tomu však být vždy a léčivá látka může zůstat v krystalickém stavu. Není výjimkou, že léčivá látka existuje ve více formách (částečná amorfizace) v rámci jedné amorfní pevné disperze⁸. Léčivá látka se samozřejmě může také molekulárně dispergovat, čehož bývá dosaženo zejména při použití polymerů jako nosičů, přestože první amorfní molekulární disperzi se podařilo připravit s kyselinou citronovou a léčivou látkou griseofulvinem³¹. Zda proběhne molekulární dispergace léčivé látky, záleží



Obr. 3. Rozdělení pevných disperzí do čtyř generací vzhledem k vývoji disperzních systémů (upraveno podle cit.¹⁵)



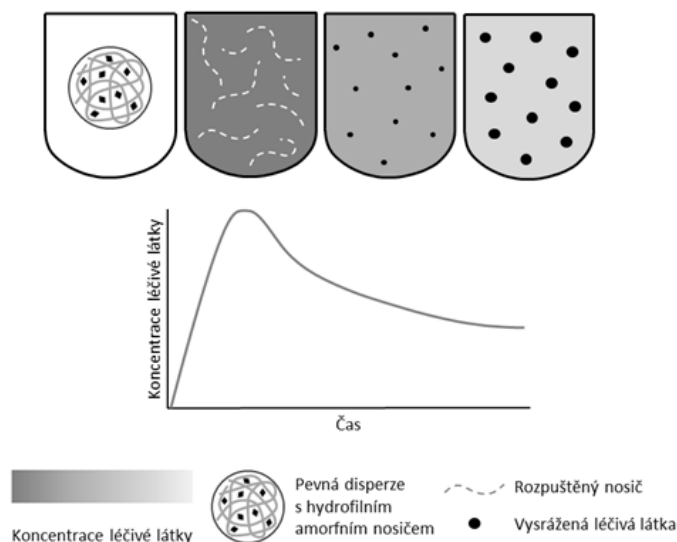
Obr. 4. Modelové zobrazení uvolňování léčivé látky z různých typů pevných disperzí při nasycení média; 0 – čistá léčivá látka, 1 – první generace pevných disperzí, 2 – druhá generace pevných disperzí, 3 – třetí generace pevných disperzí vykazující výrazně nižší precipitaci léčivé látky, 4 – čtvrtá generace pevných disperzí s disolučním profilem nultého řádu (upraveno podle cit.⁸)

především na její teplotě tání a rozpustnosti v nosiči². Krystalické léčivé látky s vysokou teplotou tání a omezenou rozpustností v použitém nosiči se nebudou molekulárně dispergovat, nicméně může u nich proběhnout amorfizace a dispergace amorfních částic⁴.

Protože amorfni nosiče jsou méně termodynamicky stabilní než krystalické, je při použití amorfního nosiče dosaženo rychlejší rozpustnosti léčivé látky^{8,15}. Při rychlém rozpuštění nosiče však v blízkosti pevné disperze dochází k zakonzentrování média léčivou látkou, která se dispergací v nosiči dostala do přesyceného stavu^{32,33}. Důsledkem je precipitace, částice se shlukují do větších a tím hůře rozpustnějších aglomerátů³⁴, a případná krystalizace léčivé látky. Oba procesy vedou k nežádoucímu poklesu biodostupnosti léčivé látky³⁵, viz obr. 5. Nicméně studie^{36,37} uvádějí, že velikost vzniklých částic zůstává pod 1 μm , tedy nižší než velikost rozemletých částic.

Řadu používaných polymerních nosičů je možné rozdělit na syntetické (polyvinylpyrrolidon, krospondon, polyethylenglykol, polymethakryláty), polosyntetické (deriváty celulosy – hydroxypropylmethylcelulosa, hydroxypropylcelulosa) a přírodní (škrob, inulin)^{8,15,38}. Důležitým kritériem při výběru vhodného nosiče je délka polymerního řetězce, resp. molekulární hmotnost. S rostoucí délkou polymerního řetězce je spojena vyšší viskozita polymeru bránící vysrážení léčivé látky, ale také klesající rozpustnost ve vodě.

Nizkomolekulární sacharidy (např. inulin) vykazují extrémně rychlou rozpustnost ve vodě, nicméně je u nich výrazně navýšena pravděpodobnost precipitace léčivé látky, proto se od jejich použití při přípravě pevných disperzí ustupuje. Naopak polyvinylpyrrolidon o vysoké molekulární hmotnosti (PVP K30, $M_r \approx 40\,000$) je schopný vysrážení léčivé látky zabránit. Pevné disperze však mohou vykazovat menší rozpouštěcí rychlost léčivé látky ve srovnání s jinými nosiči, např. s polyethylenglykolem. Právě polyethylenglykol o nízké molekulární hmotnosti (PEG



Obr. 5. Modelové znázornění opětovného vysrážení léčivé látky uvolněné z pevné disperze s hydrofilním amorfním nosičem (upraveno podle cit.¹³)

6000, $M_r \approx 6000$) významněji urychluje rozpouštění léčivé látky, ale připravené pevné disperze bývají příliš lepkavé, a proto nepřilíhají vhodně pro přípravu tablet nebo tobolek³⁵.

Dále je při volbě polymerního nosiče nutné brát v potaz teplotu skelného přechodu (pro metodu tavení), rozpustnost v organických rozpouštědlech (pro metodu odpařování rozpouštědla) a možné interakce mezi polymerem a léčivou látkou. Vysoká teplota skelného přechodu (T_g) polymerů snižuje pohyblivost molekul léčivé látky, což společně s případnou tvorbou intermolekulárních vodíkových můstků mezi polymerem a léčivou látkou vede k vyšší stabilitě pevné disperze. Nicméně některé léčivé látky mohou na polymer působit jako plastifikátory a tak snižovat teplotu skelného přechodu polymeru⁸, jedná se např. o léčivou látku ibuprofen³⁹, ketoprofen, guaifenesin⁴⁰ a hydrokortizon⁴¹. Studie⁴², zkoumající léčivou látku felodipin v pevných disperzích s nosiči PVP či PEG, prokázala ovlivnění fyzikálních vlastností léčivé látky interakcemi mezi léčivou látkou a nosičem, neboť intenzivnější interakce mezi felodipinem a PVP vedla k amorfizaci léčivé látky.

4.3. Třetí generace

Poté, co výzkum v oblasti nosičů léčivých látek prokázal, že povrchově aktivní či samoemulgující nosič dokáže urychlit uvolňování léčivé látky, začaly se tyto nosiče používat také pro přípravu pevných disperzí¹⁵, a to pevných disperzí třetí generace (začátek 90. let⁴³). Použití povrchově aktivní látky jako nosiče, případně jako další složky pevné disperze, navíc eliminuje hlavní nedostatek pevných disperzí druhé generace – riziko precipitace a rekrystalizace léčivé látky, a to jak při přípravě pevné disperze, po dobu expirace, tak při rozpouštění v disolučním médiu. Protože tenzidy mají schopnost navázat se na povrch léčivé látky nebo uzavřít léčivou látku do micely, zvyšují mísitelnost léčivé látky s nosičem, zároveň brání vysrážení léčivé látky v důsledku přesycení a také zlepšují její smáčivost⁸. Díky tomu pevné disperze třetí generace vykazují nejvyšší biodostupnost pro špatně rozpustné léčivé látky v porovnání s ostatními generacemi pevných disperzí².

Mezi příklady používaných povrchově aktivních nosičů patří poloxamery, polyoxyglyceridy (Gelucire 44/14) či kopolymer Soluplus[®] používaný především při extruzi taveniny^{8,15}. Dále se jako přidaná povrchově aktivní složka pevné disperze používá např. sodná sůl laurylsulfátu nebo polysorbáty (Tween[®])⁸. Množství studií potvrdilo, že přidavek povrchově aktivní složky vede ke zlepšení disolučního profilu pevné disperze^{44–51}. Například podle studie⁵², kombinace SLS s nízkomolekulárním sacharidem v pevné disperzi zabránila precipitaci léčivé látky, neboť prodloužené rozpouštění SLS přispělo k zachování vysoké koncentrace léčivé látky v blízkém okolí rozpouštějící se pevné disperze. Jako velice oblíbená dvojice se jeví směs polyethylenglykolu (PEG) s polysorbátem 80 (cit.^{53–55}). I když je polysorbát 80 za pokojové teploty kapalný, s PEG vytváří pevné matrice⁴³.

4.4. Čtvrtá generace

Nejnovější, čtvrtá generace představuje pevné disperze s řízeným uvolňováním léčivé látky. Tyto disperze nejen zvyšují rozpustnost léčivé látky, ale také prodlužují její uvolňování, a to díky použití ve vodě nerozpustných nebo botnajících polymerů¹⁵. K uvolňování dispergované léčivé látky z nerozpustného nebo botnajícího nosiče dochází postupně, konstantní rychlostí a je tak prodloužen terapeutický efekt léčivé látky. Molekuly léčivé látky se mohou uvolňovat z nosiče dvěma mechanismy, které jsou odlišné od mechanismu uvolňování léčivé látky z pevných disperzí předchozích generací (kap. 3.1). Jedná se o mechanismus difuze a eroze⁸. Při použití nerozpustného polymeru se léčivá látka z pevné disperze uvolňuje prostřednictvím difuze, zatímco v případě botnajícího nosiče dochází k uvolnění léčivé látky díky erozi pevné disperze²¹.

Používanými nerozpustnými polymery jsou nejčastěji ethylcelulosa, polyethylenoxid a amonioalkylmethakrylátové kopolymery (Eudragit[®] RL a RS). Z botnajících polymerů se pro přípravu pevných disperzí nejvíce uplatňují hydroxypropylmethylcelulosa (HPMC), hydroxypropylcelulosa (HPC) a karbomer. Pro zajištění řízeného uvolňování léčivé látky může být součástí pevné disperze také tenzid či látka pro úpravu pH (cit.⁸). Díky studii²¹ bylo zjištěno, že prodloužené uvolňování léčivé látky indomethacinu z pevné disperze s EC je výsledkem hydrofobních interakcí mezi léčivou látkou a hydrofobním nosičem.

5. Závěr

Přestože výzkum zaměřený na pevné disperze je rozsáhlý, na trhu je množství produktů s pevnou disperzí překvapivě nízké. Většina nevýhod pevných disperzí je spojena s jejich přípravou a skladováním. Přestože pevné disperze představují slibný systém fixace amorfni léčivé látky v pevných lékových formách, mnohé studie prokázaly zhoršenou stálost disperzí v průběhu expirace^{56–58}. Negativní dopad na fyzikální stabilitu pevných disperzí má především zvýšená teplota a vlhkost, neboť zvyšují mobilitu molekul, což může vést k rekrystalizaci léčivé látky či separaci fází. Výsledkem je snížená rozpustnost a rozpouštěcí rychlost pevné disperze. Proto je v případě léčivých přípravků s pevnou disperzí zvýšený důraz na dodržování skladovacích podmínek^{2,8}. Dalším důvodem, proč nejsou pevné disperze hojněji zastoupeny v portfoliu farmaceutických firem, může být obtížná predikce pro účely výroby.

Systémy pevných disperzí se neustále rozvíjí společně s tím, jak se zlepšují technologické postupy výroby a analytické metody, které umožňují studovat molekulární změny uvnitř pevných disperzí. Dále probíhají studie zaměřené na výběr vhodných nosičů mezi nově vznikajícími polymerními řetězci či jejich kombinací s dalšími pomocnými látkami. Přestože stabilita pevných disperzí vykazuje

jistá omezení, jedná se o slibné řešení problému nedostatečné biodostupnosti málo rozpustných léčivých látek.

LITERATURA

- Lobenberg R., Amidon G. L.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 50, 3 (2000).
- Vasconcelos T., Sarmiento B., Costa P.: *Drug Discovery Today* 12, 1068 (2007).
- Okáčová L., Vetchý D., Franc A., Rabišková M.: *Chem. Listy* 105, 34 (2011).
- Chiou W. L., Riegelman S.: *J. Pharm. Sci.* 60, 1281 (1971).
- Janssens S., Van den Mooter G.: *J. Pharm. Pharmacol.* 61, 1571 (2009).
- Van Drooge D. J., Hinrichs W. L., Visser M. R., Frijlink H. W.: *Int. J. Pharm.* 310, 220 (2006).
- Leuner C., Dressman J. B.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 50, 47 (2000).
- Vo C. L.-N., Park C., Lee B.-J.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 85, 799 (2013).
- Okáčová L., Vetchý D., Franc A., Rabišková M., Kratochvíl B.: *Chem. Listy* 104, 21 (2010).
- Muhrer G., Meier U., Fusaro F., Albano S., Mazzotti M.: *Int. J. Pharm.* 308, 69 (2006).
- Hrubý M.: *Chem. Listy* 112, 294 (2018).
- Kostelanská K., Gajdziok J., Vetchý D.: *Chem. Listy* 112, 840 (2018).
- Sun D. D., Lee P. I.: *Acta Pharm. Sin. B* 4, 26 (2014).
- Rengarajan G. T., Enke D., Steinhart M., Beiner M.: *J. Mater. Chem.* 18, 2537 (2008).
- Vraníková B., Gajdziok J.: *Čes. Slov. Farm.* 64, 159 (2015).
- Taylor L. S., Zografí G.: *Pharm. Res.* 14, 1691 (1997).
- Goldberg A. H., Gibaldi M., Kanig J. L.: *J. Pharm. Sci.* 55, 487 (1966).
- Goldberg A. H., Gibaldi M., Kanig J. L., Mayersohn M.: *J. Pharm. Sci.* 55, 581 (1966).
- Leitner J.: *Chem. Listy* 112, 741 (2018).
- Ghaderi R., Artursson P., Carlfors K.: *Pharm. Res.* 16, 676 (1999).
- Ohara T., Kitamura S., Kitagawa T., Terada K.: *Int. J. Pharm.* 302, 95 (2005).
- Okonogi S., Oguchi T., Yonemochi E., Puttipatkhachorn S., Yamamoto K.: *Int. J. Pharm.* 156, 175 (1997).
- Craig D. Q. M.: *Int. J. Pharm.* 231, 131 (2002).
- Lloyd G. R., Craig D. Q. M., Smith A.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 48, 59 (1999).
- Sekiguchi K., Obi N.: *Chem. Pharm. Bull.* 9, 866 (1961).
- <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>, staženo 18. 2. 2019.
- Levy G.: *Am. J. Pharm. (1937-1978)* 135, 78 (1963).
- Kanig J. L.: *J. Pharm. Sci.* 53, 188 (1964).
- Zajc N., Obreza A., Bele M., Srčić S.: *Int. J. Pharm.* 291, 51 (2005).
- Tachibana T., Nakamura N.: *Colloid Polym. Sci.* 203, 130 (1965).
- Chiou W. L., Riegelman S.: *J. Pharm. Sci.* 58, 1505 (1969).
- Vilhelmsen T., Eliassen H., Schaefer T.: *Int. J. Pharm.* 303, 132 (2005).
- Urbanetz N. A.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 28, 67 (2006).
- Pouton C. W.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 29, 278 (2006).
- Shah J. C., Chen J. R., Chow D.: *Int. J. Pharm.* 113, 103 (1995).
- Simonelli A. P., Mehta S. C., Higuchi W. I.: *J. Pharm. Sci.* 65, 355 (1976).
- Usui F., Maeda K., Kusai A., Ikeda M., Nishimura K., K. Yamamoto: *Int. J. Pharm.* 154, 59 (1997).
- Hrubý M., Pánek J.: *Chem. Listy* 112, 517 (2018).
- De Brabander C., Van den Mooter G., Vervaeck C., Remon J. P.: *J. Pharm. Sci.* 91, 1678 (2002).
- Crowley M. M., Fredersdorf A., Schroeder B., Kucera S., Prodduturi S., Repka M. A., McGinity J. W.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 22, 409 (2004).
- Repka M. A., Gerding T. G., Repka S. L., McGinity J. W.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 25, 625 (1999).
- Karavas E., Georgarakis E., Sigalas M. P., Avgoustakis K., Bikiaris D.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 66, 334 (2007).
- Serajuddin A. T. M.: *J. Pharm. Sci.* 88, 1058 (1999).
- Passerini N., Albertini B., González-Rodríguez M. L., Cavallari C., Rodríguez L.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 15, 71 (2002).
- Damian F., Blaton N., Naesens L., Balzarini J., Kinget R., Augustijns P., Van den Mooter G.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 10, 311 (2000).
- Ghebremeskel A. N., Vemavarapu C., Lodaya M.: *Int. J. Pharm.* 328, 119 (2007).
- Li F. Q., Hu J. H., Deng J. X., Su H., Xu S., Liu J. Y.: *Int. J. Pharm.* 324, 152 (2006).
- Yüksel N., Karatas A., Ozkan Y., Savaser A., Ozkan S. A., Baykara T.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 56, 453 (2003).
- Sheen P. C., Khetarpal V. K., Cariola C. M., Rowlings C. E.: *Int. J. Pharm.* 118, 221 (1995).
- Law S. L., Lo W. Y., Lin F. M., Chang C. H.: *Int. J. Pharm.* 84, 161 (1992).
- Sjökqvist E., Nyström C., Aldén M., Caram-Lelham N.: *Int. J. Pharm.* 79, 23 (1992).
- Waard H. D., Hinrichs W., Visser M., Bologna C., Frijlink H.: *Int. J. Pharm.* 349, 66 (2008).
- Morris K. R., Knipp G. T., Serajuddin A. T. M.: *J. Pharm. Sci.* 81, 1185 (1992).
- Dannenfelser R. M., He H., Joshi Y., Bateman S., Serajuddin A. T. M.: *J. Pharm. Sci.* 93, 1165 (2004).
- Joshi H. N., Tejwani R. W., Davidovich M., Sahasrabudhe V. P., Jemal M., Bathala M. S., Varia S. A., Serajuddin A.: *Int. J. Pharm.* 269, 251 (2004).
- Pokharhar V. B., Mandpe L. P., Padamwar M. N., Ambike A. A., Mahadik K. R., Paradkar A.: *Powder Technol.* 167, 20 (2006).
- Van den Mooter G., Weuts I., Ridder T. D., Blaton N.: *Int. J. Pharm.* 316, 1 (2006).

58. Vasathavada M., Tong W.-Q., Joshi Y., Kislalioglu M. S.: *Pharm. Res.* 21, 1598 (2004).

L. Gruberová and B. Kratochvíl (*Department of Solid State Chemistry, University of Chemistry and Technology Prague, Prague*): **Solid Dispersions of Poorly Water Soluble Drug**

There has been a great interest in solid dispersions since 60's because it is one of the most promising methods to increase the low bioavailability of poorly water soluble drugs. Numerous studies on solid dispersions have been published, showing advantages of these materials. The main benefits of solid dispersions for low soluble drugs lie

in the possibility to reduce the particle size, even to molecular level, to enhance wettability and porosity, as well as to change the drug crystalline state, preferably into amorphous state. Despite high research interests, the number of marketed products with solid dispersion is surprisingly low. The aim of this review is to provide basic information for better understanding of solid dispersions. The article contains definitions and characterization of the various system including four generations of solid dispersions, description of preparation methods and mechanisms of drug dissolution.

Keywords: crystalline/amorphous solid dispersions, solid solution, solid suspension, poorly water soluble drugs, carrier-controlled/drug-controlled dissolution, melting method, solvent method