

## Rozpuszczalność – podstawowy, ale kluczowy parametr w rozwoju supergeneryków

### *Solubility – a basic but key parameter in the development of supergenerics*

Dominika Siąkowska<sup>1</sup>, Anna Stasiłowicz<sup>1</sup>, Szymon Sip<sup>1</sup>, Ewa Tykarska<sup>2</sup>, Przemysław Zalewski<sup>1</sup>, Judyta Cielecka-Piontek<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Farmakognozji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

### Streszczenie

Rozpuszczalność aktywnych substancji farmaceutycznych (ang. *active pharmaceutical ingredient*; API) jest ważnym czynnikiem determinującym ich dostępność farmaceutyczną. Można ją zmieniać poprzez modyfikację samego składnika aktywnego formułacji lub dobór odpowiednich substancji pomocniczych. Najczęściej stosowanymi metodami zwiększania rozpuszczalności API są modyfikacje chemiczne (tworzenie soli, określonych postaci jonowych) lub fizyczne (uzyskanie odpowiedniej postaci krystalicznej, amorfizacja, tworzenie ko-kryształów). Zmiana rozpuszczalności APIs może być też efektem połączenia z wybranymi substancjami pomocniczymi, które mogą pełnić rolę solubilizatorów w całym zakresie pH lub wybranych jego obszarach. (*Farm Współ 2019; 12: 77-83*)

*Słowa kluczowe: rozpuszczalność, API, leki generyczne*

### Abstract

The solubility of drugs is important factor determining the dissolution of drug. It can be increased by the selection of suitable excipients or modification of the active pharmaceutical ingredient itself. The most commonly used methods to increase the solubility of API are chemical (salt formation, specific ionic forms complexed with hydrophilic compounds) or physical modifications (obtaining a suitable crystalline form, amorphization, formation of co-crystallites). Changing the solubility of APIs can also be the effect of combining with selected excipients, which can act as solubilizers in the entire pH range or in selected ranges. (*Farm Współ 2019; 12: 77-83*)

*Keywords: solubility, API, generic drugs*

### Wstęp

Rozpuszczalność jest to maksymalna ilość substancji stałej, ciekłej lub gazowej określona w jednostkach masowych lub w molach, którą można w danych warunkach temperatury i ciśnienia rozpuścić w określonej objętości rozpuszczalnika tworząc mieszaninę homogeniczną – roztwór. Rozpuszczalnik w układzie odgrywa rolę fazy dyspergującej, a materiał rozpuszczany jest fazą dyspergowaną. Rozpuszczalność zależy od rodzaju mieszanych substancji, ciśnienia, temperatury, pH czy siły jonowej roztworu. Rozpuszczalność jest równa stężeniu roztworu nasyconego, to ważny element warunkujący biodostępność leku podanego drogą doustną, a tym samym wpływający na sku-

teczność terapii. Szybkość rozpuszczania natomiast jest pojęciem termodynamicznym, które opisuje szybkość zachodzącego procesu. Jest ona zależna od temperatury, stopnia rozdrobnienia substancji czy od szybkości mieszania. W przypadku podania doustnego na dynamikę rozpuszczania APIs będzie miał też wpływ obecności pokarmu zalegającego w układzie żołądkowo-jelitowym oraz skład mikrobiomu.

Zarówno związki organiczne, jak i nieorganiczne mogą być aktywnymi substancjami farmaceutycznymi (API), jednak wśród substancji dopuszczonych do leczenia dominują związki organiczne. Mając na uwadze korelację pomiędzy rozpuszczalnością APIs a ich biodostępnością, stworzono klasyfikację BCS

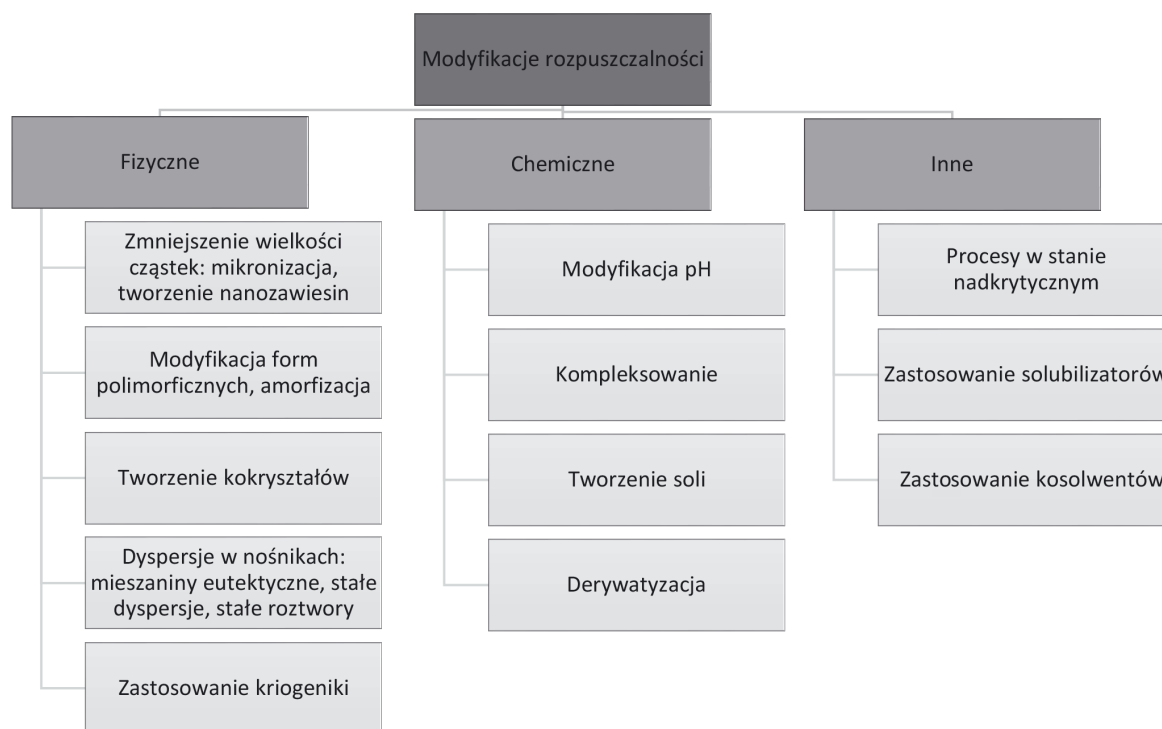
(ang. *Biopharmaceutics Classification System*), która wyróżnia grupy API, gdzie zmiennymi są ich rozpuszczalność i przenikalność przez błony biologiczne organizmu żywego. W ramach systemu BCS wyróżniamy cztery klasy APIs. Do pierwszej należą substancje dobrze rozpuszczalne i dobrze przenikające przez błony biologiczne, klasę II reprezentują związki o słabej rozpuszczalności i wysokiej przenikalności, w klasie III znajdują się APIs o istotnej rozpuszczalności i niskiej przenikalności. Klasę IV stanowią substancje zarówno słabo rozpuszczalne, jak i przenikające [1].

Około 40% leków znajdujących się na rynku i prawie 90% cząsteczek będących w trakcie procesu projektowania są słabo rozpuszczalne w wodzie [2].

Najczęściej stosowanymi metodami zwiększania rozpuszczalności API są modyfikacje chemiczne (tworzenie soli, określonych postaci jonowych) lub fizyczne (uzyskanie odpowiedniej postaci krystalicznej, amorfizacja, tworzenie ko-kryształów). Zmiana rozpuszczalności APIs może być też efektem połączenia z wybranymi substancjami pomocniczymi, które mogą pełnić rolę solubilizatorów w całym zakresie pH lub wybranych jego zakresach (rycina 1).

Na rynku farmaceutycznym obok leków oryginalnych istnieją leki generyczne oraz tzw. supergeneryki. Generykami nazywane są leki odtwórcze, które wprowadzane są na rynek po wygaśnięciu ochrony patentowej leku oryginalnego. O ich dopuszczeniu do obrotu decyduje identyczność z lekiem referencyjnym w zakresie ilości substancji aktywnej farmaceutycznie, postaci, dostępności biologicznej i działania. Supergeneryki, podobnie jak generyki, bazują na znanej już substancji czynnej o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie. Tym, co odróżnia supergeneryki od zwykłych generyków jest lepsza farmakokinetyka, nowa postać lub droga podania, skuteczność, stabilność, wygoda pacjenta lub proces otrzymywania leku [3].

Zmiany w obszarze rozpuszczalności APIs po jego wprowadzeniu do postaci farmaceutycznej mogą czasami powodować taki wzrost biodostępności, że postać traci status leku generycznego i wymagane jest określenie rozszerzenie badań klinicznych. Co ciekawe czasami możliwe jest zwiększanie biodostępności API kosztem zmniejszenia ich rozpuszczalności. Dobrym tego przykładem są proleki, które stanowią „prekursory” właściwego API – podawane są w for-



Rycina 1. Metody modyfikacji rozpuszczalności substancji  
Figure 1. Methods of drug solubility modifications

mie nieaktywnej, która na drodze biotransformacji przekształcana jest w postać wykazującą efekt terapeutyczny po enzymatycznej aktywacji w organizmie. Stosowanie API w postaci proleków jest korzystne w przypadkach wykorzystania API o np. niskiej rozpuszczalności w wodzie lub stabilności chemicznej, niekorzystnym smaku czy toksyczności. I tak dla przykładu lewodopa będąca kwasem karboksylowym dopaminy, umożliwia jej przenikanie przez barierę krew-mózg i działanie lecznicze w chorobie Parkinsona [4]. Enalapril jest z kolei estrową postacią enalaprilatu, inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę stosowanego w terapii nadciśnienia. Zwiększona lipofilność proleku zapewnia jego lepszą przenikalność przez błony, a tym samym biodostępność po podaniu doustnym [5]. Jednym z prostszych przykładów wykorzystania proleków w celu zapobiegania działaniom niepożądanym jest stosowanie estrowych postaci kwasu acetylosalicylowego (ASA), co chroni przed agresywnym działaniem kwasu salicylowego na błonę śluzową przewodu pokarmowego [6].

Należy jednak pamiętać, że biodostępność jest determinowana nie tylko efektywnością procesu dyfuzji biernej. Formą dyfuzji biernej jest również przenikanie za pomocą swojego nośnika wiążącego czasowo transportowaną małą cząsteczkę. Białka nośnikowe są selektywne, niejednokrotnie transportują zgodnie z gradientem stężeń i bez nakładów energii tylko jeden określony typ cząsteczek. Za pomocą tego mechanizmu przenikać mogą zarówno cząsteczki organiczne, jak i nieorganiczne jony. Nośnik może ulegać wysyceniu przy wyższych stężeniach leku. Na etapie wchłaniania dyfuzja ułatwiona może być przyczyną interakcji farmakokinetycznej, gdy dwa leki transportowane są przez ten sam nośnik błonowy. Wtedy lek o większym powinowactwie do białka hamuje wchłanianie leku o mniejszym powinowactwie do nośnika. Co więcej, lek o dużym powinowactwie do białka transportującego może hamować wchłanianie białka niezbędnego do metabolizowania drugiego leku. Do innych mechanizmów przenikania leków zaliczamy transport konwekcyjny, endocytozę i transport aktywny. Substancje mogą przenikać przez pory w błonie komórkowej o średnicy 0,7-1,0 nm. Tym sposobem transportowane są cząsteczki hydrofilowe o masie do około 200 Da. Cząsteczki przenikają razem z wodą przez pory błon elektrycznie obojętne czy też o ładunku dodatnim lub ujemnym. Zgodnie z tym mechanizmem transportowane są: amid kwasu nikotynowego, zjonizowane

sulfonamidy, nikotyna, efedryna i kwas askorbowy. Czasami jednak cząsteczki są zbyt duże by mogły być transportowane za pomocą przenośników białkowych i wtedy przenikają one za pomocą innych mechanizmów. Jednym z nich jest endocytoza, która polega na pobieraniu większych cząsteczek, które po zetknięciu z błoną są transportowane do wnętrza komórki razem z fragmentami membrany. Za pomocą endocytozy wchłaniane są tłuszcze, glicerol, białka, witaminy rozpuszczalne w tłuszczach (A, D, E, K), cholesterol, skrobia oraz ferrytyna. Niektóre leki ulegają wchłonięciu do układu limfatycznego i stamtąd transportowane są do miejsca działania. Mechanizm ten dotyczy zwłaszcza substancji o działaniu cytotoksycznym [7]. Transport z udziałem przenośników może również zachodzić wbrew gradientowi stężeń, z wykorzystaniem energii. Transport aktywny dotyczy w szczególności jonów, które posiadając ładunek elektryczny nie przekroczą samodzielnie bariery dwuwarstwy lipidowej. Białka transportujące są selektywne, przenoszą tylko określone jony. Proces może zachodzić na zasadzie uniportu – transportowany jest jeden jon – lub jako współtransport – symport lub antyport. Ten rodzaj transportu pełni bardzo ważną rolę we wchłanianiu i wydalaniu wielu leków i ich metabolitów, zwłaszcza takich, które budową przypominają substancje występujące naturalnie w organizmie: cukry, aminokwasy, ale też substancje lecznicze, np. 5-fluorouracyl, testosteron, estradiol [8]. Dlatego nie zawsze wzrost rozpuszczalności będzie się przekładać na zwiększenie biodostępności.

Stosowanymi metodami zwiększania rozpuszczalności są modyfikacje chemiczne (tworzenie soli, określonych postaci jonowych) samego API. Do najczęstszych modyfikacji służących zwiększaniu rozpuszczalności API zaliczamy proces otrzymywania dla nich soli. Większość APIs stosowanych w leczeniu to sole, często stosowane są chlorowodorki lub siarczany. Przykład rozpoczęcia produkcji API w postaci soli jest dobrze zilustrowany przez historię rozwoju preparatu Glivec (imatynib) firmy Novartis. Patent wydany został na imatynib, jednak wspomniane były również postaci soli. W testach *in vitro* nie wykazano różnicy skuteczności pomiędzy solami zasadowymi oraz kwasowymi. Badania przedkliniczne wykazały, że forma zasadowa soli nie była wystarczająco biodostępna. Jednakże, tworząc sól mesylan, stwierdzono, że jest on wysoce dostępną formą imatynibu. Ta sekwencja zdarzeń pokazuje złożoność rozwoju związku, kiedy w rozwoju przedklinicznym nie jest jasne, która

forma powinna zostać poddana dalszym badaniom ze względu na największy potencjał zastosowania w lecznictwie.

Nowym podejściem w modyfikacji rozpuszczalności APIs są ciecze jonowe, gdzie zmiany rozpuszczalności są efektem modyfikacji na granicy zmian chemicznych i fizycznych. Głównym wyzwaniem dla przemysłu farmaceutycznego we wprowadzaniu nowych formułacji jest fakt, iż większość substancji wykorzystywanych powszechnie w lecznictwie jest trudno rozpuszczalna w przewodzie pokarmowym, a tym samym wykazuje niską biodostępność. Proces zwiększania rozpuszczalności leków hydrofobowych odgrywa kluczową rolę w opracowywaniu nowych formułacji w celu osiągnięcia optymalnej biodostępności oraz odpowiedniej siły działania w miejscu docelowym. Często słaba rozpuszczalność prowadzi do słabej absorpcji leku i dalej do słabej biodostępności leku po podaniu *per os* ze względu na hydrofobowość API. Powszechnie stosowanymi polarnymi rozpuszczalnikami organicznymi wykorzystywanymi do zwiększenia rozpuszczalności są: pirydyna, dimetyloformamid (DMF) i sulfotlenek dimetylu (DMSO). Ograniczenie ich użycia wynika z łatwopalności oraz toksyczności, przez co nie są idealne do zastosowania *in vivo* oraz na linii produkcyjnej. Ciecze jonowe o temperaturze topnienia poniżej 100°C wykazują wysoki potencjał do wykorzystania w tworzeniu nowych formułacji farmaceutycznych. Zdolność cieczy jonowych do rozpuszczania leków hydrofobowych w wodzie zyskała uwagę świata farmaceutycznego ze względu na możliwość tworzenia nowych systemów dostarczania API. Zastosowanie cieczy jonowych może znacząco poprawić właściwości farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne zarówno dla leków o charakterze polarnym, jak i niewykazujących polarności. Wiele leków pomimo potencjalnie wysokiego poziomu uwalniania API w przewodzie pokarmowym wykazuje stosunkowo niską biodostępność wynikającą z niskiej przenikalności leków przez układ błon biologicznych. Dodatek cieczy jonowych jako substancji pomocniczych w tworzeniu nowych formułacji może pomóc w tworzeniu przejściowego układu o zwiększonej przenikalności przez błony komórkowe w układzie żołądkowo-jelitowym, co przełoży się na znaczny wzrost biodostępności. Najważniejsze w opracowywaniu nowych cieczy jonowych jest uzyskanie substancji nietoksycznych *in vivo* oraz wysoce biodegradowalnych, ponadto posiadających możliwość znacznego

zwiększenia rozpuszczalności lub przenikalności API. Wydaje się, że największy potencjał wykazują ciecze jonowe oparte o cząsteczkę choliny. Budzą one szczególne zainteresowanie naukowców ze względu na stosunkowo niski koszt oraz naturalne pochodzenie. Dalsze badania wykazały stabilność w wysokich temperaturach, co przekłada się na bezpieczne użycie w procesach technologicznych, bez ryzyka rozkładu oraz braku biogodności z organizmem ludzkim, a to pozwoli na stosunkowo bezpieczne użytkowanie bez ryzyka wystąpienia na przykład alergii lub odczynów zapalnych [9].

Obecny stan wiedzy wykazuje, iż wykorzystanie cieczy jonowych nawet w niewielkiej ilości (0,1-1%) pozwala na znaczną poprawę rozpuszczalności chociażby popularnie stosowanych leków, jakimi są paracetamol oraz diklofenak sodowy. Dodatek cieczy jonowych jest na tyle efektywny, iż w przypadku diklofenaku, zaliczane do klasy BSC II poprzez obniżenie jego hydrofobowości, uzyskuje się poprawę rozpuszczalności pozwalającą na zaklasyfikowanie go do klasy BCS I. Ponadto obserwuje się zmniejszenie toksyczności uzyskanych połączeń API-ciecz jonowa w porównaniu do czystego API [10].

Wpływ na rozpuszczalność API ma także jej postać fizyczna. Wielkość cząstek może bowiem znacznie zmieniać rozpuszczalność API. Z uwagi na fakt, że rozpuszczalność jest powiązana z rozmiarem cząstek substancji i w wyniku wzrostu stosunku powierzchni do objętości substancji rośnie także rozpuszczalność, zasadne wydaje się wpływanie na ten parametr poprzez redukcję wielkości cząstek substancji. Wraz ze zmniejszeniem rozmiaru cząstek zwiększa się powierzchnia kontaktu substancji z rozpuszczalnikiem. Jednymi z najprostszych sposobów redukcji rozmiaru cząstek są rozdrabnianie na drodze mielenia bądź ucierania, jednak techniki te powodują narażenie substancji na duże siły fizyczne, mogące prowadzić do jej rozkładu przed uzyskaniem oczekiwanego rozdrobnienia, co w przypadku substancji leczniczych nie jest pożądane. Podobnie w przypadku suszenia rozpyłowego, które, pomimo że charakteryzuje się wydajnością i powtarzalnością, może prowadzić do rozkładu leków wrażliwych na działanie temperatury. Mikronizacja jest z kolei procesem zwiększającym szybkość rozpuszczania prowadzonym z użyciem młynów. Dobrym przykładem wpływu wielkości cząstek na status API jest rutyna. Rutyna to substancja pochodzenia roślinnego, które stanowi składnik

aktywny leku lub suplementów diety, w zależności od spełniania kryterium rozkładu wielkości cząstek dla dwóch tak różnych rejestracyjnie podań doustnych.

Obecność różnych form polimorficznych API to też ważny czynnik, który może definiować różną ich rozpuszczalność. Polimorfizm strukturalny to zdolność substancji do występowania w więcej niż jednej postaci krystalicznej. Zjawisko polimorfizmu strukturalnego występuje zarówno w związkach naturalnych, jak i tych otrzymywanych drogą syntetyczną. Poszczególne odmiany polimorficzne API różnią się parametrami komórki elementarnej lub upakowaniem sieci krystalicznej, charakteryzują się tym samym składem chemicznym, lecz różnią się właściwościami fizycznymi: kolorem, temperaturą topnienia i sublimacji, gęstością, twardością, rozpuszczalnością, stabilnością, higroskopijnością oraz właściwościami mechanicznymi [11-15]. Około 30% substancji organicznych w tym 80% API wykazuje polimorfizm [16]. Wśród leków wykazujących polimorfizm znajdują się ibuprofen, paracetamol, furosemid, hydrochlorotiazyd, digoksyna czy fenobarbital. Różne odmiany polimorficzne substancji mogą się różnić między sobą rozpuszczalnością, jednak mogą być również podobne do siebie [11]. Dobrym przykładem różnej rozpuszczalności w zależności od formy polimorficznej jest karbamazepina. Jest ona szeroko stosowaną substancją przeciwpadaczkową. W badaniu struktury polimorficzne karbamazepiny wykazały dużą różnicę we właściwościach farmakokinetycznych. Ich rozpuszczalność zależy od formy polimorficznej i jest najlepsza dla formy III, natomiast najłabsza dla formy I (postać II nie jest stosowana klinicznie). Pomimo że forma I ma gorszą rozpuszczalność niż forma III, jest postacią referencyjną karbamazepiny według Farmakopei Stanów Zjednoczonych (USP). Forma III jest bardzo higroskopijna i szybko przekształca się w dihydrat, który jest znacznie mniej aktywny pod względem rozpuszczalności, rozpuszczania i biodostępności. Przekształcenie to jest odwracalne pod wpływem wysokiej temperatury [17].

W momencie zniszczenia sieci krystalicznej mamy do czynienia z amorfizacją API. Amorficzność (bezpostaciowość) API to brak struktury krystalicznej – nie występuje uporządkowanie dalekiego zasięgu. Związki takie są nietrwałe termodynamicznie. Przeważnie substancje występujące w formie amorficznej wykazują większą rozpuszczalność od form krystalicznych, jednak ich wadą jest niska stabilność

fizykochemiczna, co utrudnia wykonanie niektórych procesów technologicznych. Związki amorficzne można otrzymać wieloma metodami, jak na przykład poprzez mielenie substancji krystalicznej, liofilizację, suszenie rozpyłowe, strącanie z roztworów czy kondensację par. Amorfizację można scharakteryzować za pomocą metod analitycznych, takich jak proszkowa dyfrakcja rentgenowska, spektroskopia w podczerwieni, spektroskopia Ramana, różnicowa kalorymetria skaningowa, magnetyczny rezonans jądrowy w fazie stałej [18]. Istnieje ograniczona liczba doniesień literaturowych skoncentrowanych na badaniach rozpuszczalności samego API w formie amorficznej bez dodatku nośnika. Zostały przeprowadzone między innymi badania rozpuszczania amorficznego celekoksylu w wodzie [19]. Próbowano teoretycznie przewidzieć przewagę rozpuszczalności postaci amorficznej ze zmierzonych właściwości termicznych. Pozorna rozpuszczalność w wodzie amorficznego celekoksylu okazała się eksperymentalnie wyższa niż jego krystalicznego odpowiednika. Zmierzone wartości były znacznie mniejsze niż te teoretycznie przewidywane. Prawdopodobna przyczyna tego błędu związana jest z częściową krystalizacją podczas pomiaru. Pokazuje to złożoność problemu pracy z substancjami amorficznymi i ich tendencji do przekształcania się w bardziej stabilne formy krystaliczne.

Drogą do stabilizacji amorficznych substancji jest tworzenie ich rozprożeń z innymi substancjami, które stanowią zawadę przestrzenną zapobiegającą rekrytalizacji API i mogą wiązać wodę strukturalną. Tworzenie stałych dyspersji opiera się na tworzeniu mieszaniny z przynajmniej dwóch składników – matrycy lub nośnika, które zazwyczaj wykazuje właściwości hydrofilowe, oraz leku, zwykle hydrofobowego. Stałe dyspersje można otrzymać na przykład na drodze topienia lub przez odparowanie rozpuszczalnika. Pierwsza z metod wymaga często wysokich temperatur (> 100°C) do stopienia obu składników, co może prowadzić do termicznego rozkładu API. Z kolei technika odparowania rozpuszczalnika jest czasochłonna i wymaga użycia rozpuszczalników organicznych, co pozostaje nie bez znaczenia dla środowiska naturalnego, a pozostałości rozpuszczalników obecne w gotowym produkcie mogą mieć wpływ na zdrowie. Metodą, która wydaje się omijać problemy uprzednio przedstawionych technik otrzymywania dyspersji jest ekstruzja topliwa. W tym procesie, żeby inkorporować cząsteczki leku do polimerowej matrycy nie są wyma-



gane tak wysokie temperatury, ani użycie rozpuszczalników organicznych. Lekiem wykorzystującym dyspersję API z pochodną cukrową jest Sporanox – lek przeciwgrzybiczy dostępny w dwóch różnych dawkach na rynku w USA. Kapsułki Sporanox zawierają stałą dyspersję 100 mg itraconazolu osadzonego na sferach cukrowych. Kluczowe nieaktywne składniki tworzące matrycę polimerową, w której osadzony jest lek, to hypromeloza i PEG 20 000. Roztwór doustny Sporanox (itraconazol) zawiera 10 mg itraconazolu na mililitr, rozpuszczony przez dodatek hydroksypropylo- $\beta$ -cyklodekstryny (400 mg/ml). Pacjenci powinni być poinformowani o przyjmowaniu roztworu doustnego Sporanox na czczo, jeśli to możliwe. W przeciwieństwie do tego, kapsułki Sporanox (itraconazol) powinny być podawane z pełnym posiłkiem, aby zapewnić maksymalną absorpcję. Pomimo stosowania preparatu w postaci stałej dyspersji w kapsułkach, optymalne właściwości zwiększające absorpcję wciąż zależą od pobierania pokarmu.

Poza modyfikacjami chemicznymi i fizycznymi samego API istotne dla modyfikacji ich rozpuszczalności są „interakcje” z substancjami pomocniczymi. Tworzenie wybranych postaci leku lub otrzymanie nośników dostarczania API to częste rozwiązania wykorzystywane przez przemysł farmaceutyczny. Dobrym przykładem jest postać nanozawiesin, gdzie trudno rozpuszczalne API są zawieszone w wodzie i w olejach, poprzez odpowiedni rozmiar cząstek (200 a 600 nm). Do otrzymywania nanozawiesin można zastosować metody precypitacji, homogenizacji wysokociśnieniowej lub kombinację tych metod, a także mielenie. W stosowaniu metody precypitacji największą trudnością jest kontrolowanie procesu nukleacji i wzrostu kryształów tak, aby uzyskać wąski zakres dystrybucji wielkości powstających cząstek. Wodne nanozawiesiny przeznaczone do podania domięśniowego (*i.m.*) mogą stanowić technologiczne wyzwanie ze względu na wzrost wielkości cząstek, ich agregację w czasie przechowywania oraz sterylność i obecność zanieczyszczeń, które mogą pojawić się w procesie mielenia. Przykładem takiej postaci leku jest preparat Invega Sustenna wskazany w leczeniu ostrej schizofrenii u dorosłych i dostępny w formie sterylnej wodnej zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu. Produkt leczniczy hydrolizuje do aktywnej substancji, paliperidonu. Składnikami nieaktywnymi są: polisorbata 20 (środek zwilżający), PEG 4000 (środek zwilżający), monohydrat kwasu cytrynowego (bufor), bezwodny wodorofosfo-

ran sodu (bufor), monohydrat diwodorofosforanu sodu (bufor), wodorotlenek sodu (bufor) i woda do wstrzykiwań. Jest to przykład, w którym nanozawiesina jest stosowana do kontrolowanego uwalniania leku po podaniu pozajelitowym, gdzie w przypadku formulacji doustnej następuje nagłe uwolnienie całej dawki [20].

Popularną metodą wykorzystującą oddziaływanie API z solubilizatorem jest tworzenie kompleksów inkluzyjnych typu gość-gospodarz. Do utworzenia kompleksu dochodzi w momencie, gdy niepolarna cząsteczka lub jej fragment wnika do wnętrza innej cząsteczki lub cząsteczek. Jednymi z szeroko wykorzystywanych substancji zdolnych do tworzenia kompleksów typu gość-gospodarz są cyklodekstryny (CD). Te cykliczne oligosacharydy o kształcie ściętego stożka zawdzięczają swoje właściwości obecności grup hydrofobowych i hydrofilowych skierowanych, odpowiednio, do wewnątrz i na zewnątrz ich struktury. Tym sposobem za sprawą grup hydrofilowych są rozpuszczalne w wodzie, a dzięki hydrofobowym właściwościom mają zdolność przyłączania niepolarnych cząsteczek leków. W zależności od struktury i właściwości API, jedna bądź dwie cząsteczki cyklodekstryny biorą udział w tworzeniu kompleksu z jedną cząsteczką leku. Kompleksy inkluzyjne z cyklodekstrynami można otrzymać np. metodami ugniatania, liofilizacji, suszenia rozpyłowego. Najszerzej wykorzystywaną cyklodekstryną jest  $\beta$ -CD. Znajduje zastosowanie zarówno w formulacjach do stosowania doustnego (np. tabletki z piroksykamem), podjęzykowego (np. w połączeniu z nikotyną) jak i miejscowego (np. maść z deksametazonem) [21]. Potencjał łączenia API z cyklodekstrynami jest wciąż badany, a doświadczenia prowadzone *in vitro* i *in vivo* dostarczają obiecujących wyników, których przykładem może być wzrost dostarczania i działania przeciwnowotworowego kompleksów w porównaniu z czystą kurkumina [22].

## Podsumowanie

Stosowane obecnie metody zwiększania rozpuszczalności prezentują wielokierunkowe podejście do optymalizacji zwiększania biodostępności, w przypadku API, gdzie rozpuszczalność to czynnik determinujący przenikalność przez błony biologiczne. Dla przytoczonych przykładów można znaleźć ograniczenia technologiczne, ale i należy traktować je jako skuteczne rozwiązania operacyjne na etapie modyfikacji struktury chemicznej i fizycznej API.

## Konflikt interesów / Conflict of interests

Brak/None

## Podziękowanie / Acknowledgement

Praca została sfinansowana przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego w ramach programu „Najlepsi z najlepszych” 3.0



## Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Judyta Cielecka-Piontek

Katedra i Zakład Farmakognozji

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Świecickiego 4; 61-781 Poznań

☎ (+48 61) 854 67 10

✉ jpiontek@ump.edu.pl

## Piśmiennictwo / References

1. Benet LZ. The Role of BCS (Biopharmaceutics Classification System) and BDDCS (Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System) in Drug Development. *J Pharm Sci.* 2013;102(1):34-42.
2. Bhakay A, Rahman M, Dave RN, et al. Bioavailability Enhancement of Poorly Water-Soluble Drugs via Nanocomposites: Formulation Processing Aspects and Challenges. *Pharmaceutics.* 2018;10(3).
3. Kumar L, Deshpande A, Page A. Super generics / improved therapeutic entities: an approach to fulfil unmet medical needs and extending market exclusivity of generic medicines. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2015;7(2):25-9.
4. Zawilska JB, Wojcieszak J, Olejniczak AB. Prodrugs: A challenge for the drug development. *Pharmacol Rep.* 2013;65(1):1-14.
5. Rautio J, Kumpulainen H, Heimbach T, et al. Prodrugs: design and clinical applications. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7(3):255-70.
6. Halen P, Murumkar P, Giridhar R, et al. Prodrug Designing of NSAIDs. *Mini Rev Med Chem.* 2009;9(1):124-39.
7. Kalim M, Chen J, Wang S, et al. Intracellular trafficking of new anticancer therapeutics: antibody–drug conjugates. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:2265-76.
8. Dowd JD. Pharmacokinetics: The Absorption, Distribution, and Fate of Drugs. W: Dowd F, Johnson BS, Mariotti JA (red.). *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry (Seventh Edition).* Elsevier; 2017.
9. Jesus AR, Soromenho MRC, Raposo LR, et al. Enhancement of water solubility of poorly water-soluble drugs by new biocompatible N-acetyl amino acid N-alkyl choliniumbased ionic liquids. *Eur J Pharm Biopharm.* 2019;137:227-32.
10. Tanner EEL, Curreri AM, Balkaran JPR, et al. Design Principles of Ionic Liquids for Transdermal Drug Delivery. *Advanced materials.* 2019.
11. Pudipeddi M, Serajuddin AT. Trends in solubility of polymorphs. *J Pharm Sci.* 2005;94(5):929-39.
12. Yu L. Inferring thermodynamic stability relationship of polymorphs from melting data. *J Pharm Sci.* 1995;84(8):966-74.
13. Sun C, Grant DJ. Influence of crystal structure on the tableting properties of sulfamerazine polymorphs. *Pharm Res.* 2001;18(3):274-80.
14. Sykuła A, Łodyga-Chruścińska E, Zakrzewski M. Polimorfizm – jego wpływ na substancje farmaceutyczne, *Zeszyty naukowe PŁ, Chemia Spożywcza i Biotechnologia.* 2006;70:93-106.
15. Censi R, Di Martino P. Polymorph Impact on the Bioavailability and Stability of Poorly Soluble Drugs. *Molecules* 2015;20(10):18759-76.
16. Lohani S, Grant DJW. Thermodynamics of Polymorphs. *ChemInform.* 2006;38(13):21-42.
17. Omar M, Makary P, Włodarski M. A Review of Polymorphism and the Amorphous State in the Formulation Strategy of Medicines and Marketed Drugs. *UK J Pharmaceutical and Biosciences.* 2015;3(6):60-6.
18. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Guidance for Industry, ANDAs: Pharmaceutical Solid Polymorphism; Chemistry, Manufacturing, and Controls Information. 2007.
19. Murdande SB, Pikal MJ, Shanker RM, et al. Aqueous solubility of crystalline and amorphous drugs: Challenges in measurement. *Pharm Dev Technol.* 2010;16(3):187-200.
20. Kim S, Solari H, Weiden PJ, et al. Paliperidone palmitate injection for the acute and maintenance treatment of schizophrenia in adults. *Patient Prefer Adherence.* 2012;6:533-45.
21. Loftsson T, Jarho P, Másson M, et al. Cyclodextrins in drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2005;2(2):335-51.
22. Zhang L, Man S, Qiu H, et al. Curcumin-cyclodextrin complexes enhanced the anti-cancer effects of curcumin. *Eur J Pharmacol.* 2016;48:31-8.