

LIPOFILNÍ FORMULACE PRO ZVÝŠENÍ BIODOSTUPNOSTI TĚŽCE ROZPUSTNÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK

ALEŠ FRANC^a, DAVID VETCHÝ^a, LADISLAVA SMILKOVÁ^a, MILOSLAVA RABIŠKOVÁ^a,
a BOHUMIL KRATOCHVÍL^b

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

Došlo 13.10.11, přijato 7.11.11.

Klíčová slova: těžce rozpustná léčiva, zvýšení biodostupnosti, samoemulgující systémy, lipozomy, lipidické formulace, nanočástice

Obsah

1. Úvod
2. Roztoky
3. Disperzní systémy
 - 3.1. Neemulgující systémy
 - 3.2. Samoemulgující systémy
 - 3.3. Samomikroemulgující systémy
 - 3.4. Samonanoemulgující systémy
4. Lipozomy
5. Nanočástice
6. Klasifikační systém lipidických formulací
7. Závěr

1. Úvod

Některá léčiva, která v běžných lékových formách vykazují nedostatečnou absorpci, jsou rychleji a úplněji absorbována z hydrofobního prostředí, ve kterém mohou být rozpuštěná, suspendovaná nebo emulgovaná. Jedná se zejména o makromolekuly typu určitých proteinů, peptidů, makrolidických sloučenin, aj. Vedle modifikace účinné látky¹ a technologického postupu², o kterých pojednávaly předcházející články, tak lipofilní formulace představují další možnost přípravy lékové formy s obsahem ve vodě těžce rozpustných a těžce vstřebatelných léčiv, kdy se využívá často dobré rozpustnosti daných léčiv v tucích.

Lipofilní systémy z hlediska jejich složení představují různorodou skupinu zahrnující několik druhů pomocných látek. Patří mezi ně zejména monoglyceridy, diglyceridy, triglyceridy a smíšené glyceridy, dále lipofilní nebo hydrofilní povrchově aktivní látky a nevodné kosolventy³.

Z hlediska morfologie lipofilních formulací zde farmaceutická technologie vychází, alespoň částečně, z definic odvozených z koloidní chemie, resp. z taxonomie disperzních systémů, přičemž jednotlivé názvy odpovídají i specifikům samotné lékové formy.

2. Roztoky

Lipofilní roztoky jsou tvořeny především triglyceridy, případně směsí mono- a diglyceridů s dlouhou nebo střední délkou řetězce mastné kyseliny, které jsou zastoupeny např. v rostlinných olejích. Tyto systémy neobsahují žádné tenzidy, a proto při styku s trávicími šťávami nevytvářejí disperze. Jsou nerozpustné nebo jen velmi zanedbatelně rozpustné ve vodě. Dispergují se prostřednictvím natrávení střevními lipasami, a poté jsou kompletně absorbovány střevní sliznicí spolu s obsaženým léčivem. Uvolněné mastné kyseliny se střední délkou řetězce se vstřebávají snadno, zatímco mastné kyseliny s dlouhým řetězcem jsou solubilizovány žlučovými kyselinami⁴. Lékovou formu tvoří léčivo rozpuštěné v tucích nebo léčivo, které je s tuky volně mísitelné. Rozpustnost léčiva v tucích, resp. jeho mísitelnost, jsou limitujícími faktory obsahu léčiva v lékové formě.

Jedná se tedy o olejové roztoky, které jsou obvykle naplněny do tvrdých, případně měkkých tobolek nebo lahviček. Roztoky bývají na pohled čiré, případně lehce opalizující. Typickými představiteli těchto systémů jsou např. vitaminy rozpustné v tucích A, D a E, jejichž roztoky v přírodních olejích bývají naplněny v tvrdých, či měkkých želatinových tobolkách. Komerčně dostupný je např. Vitamin A – Slovakofarma, který obsahuje retinol acetat rozpuštěný v rostlinném oleji ve formě měkkých želatinových tobolek⁵.

3. Disperzní systémy

Při interakci hydrofilního prostředí gastrointestinálního traktu (GIT) s lipofilní lékovou formou může z farmaceutického hlediska dojít k tvorbě tří různých disperzních systémů: suspenze, emulze nebo mikroemulze (resp. nanoemulze). V takových případech se hovoří o neemulgujících systémech, samoemulgujících systémech (Self emulsifying drug delivery system – SEDDS) nebo samomikroemulgujících systémech (SMEDDS – Self mikroemulsifying drug delivery system)⁶, resp. o samonanoemulgujících systémech (SNEDDS – Self nanoemulsifying drug delivery system), které se v poslední době objevují⁷.

3.1. Neemulgující systémy

Neemulgující lipofilní formulace nabízí řadu možností zvýšení absorpce. Jedná se většinou o olejové suspenze až nanosuspenze léčiv, zpravidla o velikosti částic od 1 do 10 μm , v případě nanosuspenzí jde o velikost pod 100 nm, obvykle až do 20 nm (cit.⁸). Pevná složka zde většinou nepřesahuje 30 %. Proteiny a peptidy jsou často enkapsulovány nebo adherovány ve směsi s tenzidy⁹, příp. makromolekulárními látkami¹⁰. Jako vnější lipofilní prostředí se zde nejčastěji uplatňují pevné, polotuhé i tekuté látky ze skupiny přírodních a ztužených olejů, frakcionovaných glyceridů, fosfolipidů, derivátů makrogolů, polysorbátů, apod., které zároveň mohou zvýšit absorpci¹¹.

Příkladem je lipofilní, perorální olejová mikrosuspenze českého protinádorového léčiva s obsahem čtyřmocné platiny s označením LA 12, naplněná do tvrdých tobolk. Principem je zde příprava suspenze léčiva v rostlinném oleji a jeho mletí v kulovém mlýnu na velikost částic do 10 μm (cit.¹²).

3.2. Samoemulgující systémy

Princip SEDDS spočívá v tom, že léčivo z lékové formy po jejím zředění trávící šťávou vytvoří samovolně emulzi a emulgované léčivo se pak lépe vstřebává. V podstatě se jedná o směs lipofilních látek (nejčastěji olejů), tenzidů, případně kosolventů ve směsi s léčivou látkou, která je zde nejčastěji v izotropní formaci¹³. Na tvorbě emulze se může podílet i motilita GIT (cit.¹⁴). Khamakar¹⁵ rozeznává celkem šest modifikací, které vycházejí ze systému SEDDS. Jedná se o: samoemulgující tablety s řízeným uvolňováním, samoemulgující tobolky, samoemulgující čípky, mikroemulgující řízené systémy, samoemulgující nanočástice a samoemulgující pelety s řízeným uvolňováním.

Příkladem samoemulgující lékové formy je přípravek Sandimmun obsahující imunosupresivum cyklosporin A. Léčivá látka je zde dispergována ve směsi ethanolu (kosolvent), kukuřičného oleje (hydrofobní olej) a linololeátu makrogolglyceridu (Labrafil M 2125CS – tenzid). Tekutý izotrop je naplněn do měkkých želatinových tobolek a po rozpuštění ve vodném prostředí GIT tvoří emulzi o velikosti kapének 2–5 μm (cit.¹⁶).

3.3. Samomikroemulgující systémy

Samomikroemulgující systém SMEDDS v podstatě představuje stejný princip jako SEDDS s tím rozdílem, že zde vznikají termodynamicky stabilní mikroemulze. Někdy se mluví o tzv. kritických roztocích, protože mikroemulze sice mikroskopicky vykazuje diferencovanou vnitřní fázi, ovšem emulze dosahují koncentrací nasycených roztoků a nevykazují mezifázové napětí, ani zde neexistují žádné rozdělovací koeficienty. Proto jsou mikroemulze nadějnými nosiči léčiv¹⁷. Olejovou fází zde tvoří triglyceridy s dlouhým a středním řetězcem, stejně jako jejich deriváty. Mezi nejčastěji používané tenzidy patří

neiontové emulgátory s vysokou hodnotou hydrofilně-lipofilní rovnováhy (HLB) v koncentraci přibližně 30 až 60 % (cit.¹⁸).

Jako příklad je možné uvést léčivý přípravek Sandimmun Neoral, který obsahuje vedle cyklosporinu A ještě ethanol (kosolvent), kukuřičný olej (hydrofobní olej) a polyoxyl 40 hydrogenovaný ricinový olej (Cremophor RH 40 – emulgátor). Mikroemulze tvoří kapénky se submikronovou strukturou (cit.¹⁹). Zkoušky bioekvivalence prokázaly, že Sandimmun Neoral ve srovnání s přípravkem Sandimmun má nižší interindividuální variabilitu plazmatických hladin léčiva²⁰.

3.4. Samonanoemulgující systémy

Rovněž zde se jedná o princip SEDDS, přičemž výsledkem styku lékové formy s trávící šťávou jsou termodynamicky stabilní nanoemulze. SNEDDS jsou definovány jako izotropní směsi olejů, tenzidů a pomocných tenzidů, které při styku s vodou, po mírném namáhání, tvoří nanoemulze²¹. Na formování nanoemulzí se mohou výrazněji podílet složky chymu, jako jsou žlučové kyseliny a střevní lipasy, nebo se nanoemulze mohou vytvářet již v kontaktu s vodou. SNEDDS obsahují jako olejovou složku mono-, di- a triglyceridy, resp. jejich směsi, nejčastěji ve formě rostlinných olejů. Hlavní emulgátor má hodnotu HLB cca 12–14 a kombinuje se s pomocným emulgátorem (kotenizidem) s hodnotou podstatně nižší²². Pomocný emulgátor se zabudovává do struktury filmu, který vytváří hlavní emulgátor a zvyšuje pružnost filmu tím, že vyplňuje jeho mezery²³. SNEDDS mohou rovněž obsahovat kosolventy v koncentracích do 10 % (cit.⁷). Velikost kapének vnitřní fáze se pohybuje v desítkách nanometrů²⁴.

Příkladem tvorby SNEDDS byly pokusné formulace léčiva tamoxifen citrátu, které je určeno k léčbě nádoru prsu. Hydrofobním olejem zde byl glycerol monolinoleát (Maisine 35-1). Jako emulgátor se použil propylenglykol monokaprylát (Caproyl 90) ve směsi s pomocným emulgátorem, hydrogenovaným ricinovým olejem (Cremophor RH40). Kosolventem byl propylenglykol. Nanoemulze, jejíž vnitřní fáze dosahovala kapének o velikosti řádově desítek nanometrů, již po další přísadě vodné fáze tuto velikost neměnila²⁵.

Někteří autoři nerozlišují mezi SMEDDS a SNEDDS a vyskytují se i práce, ve kterých jsou konkrétní přípravky řazeny do obou skupin. Nanoemulze jsou zde pak řazeny do skupiny mikroemulzí.

4. Lipozomy

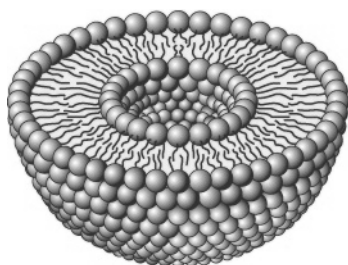
Jsou to měchýřkovité útvary tvořené z fosfolipidů, nejčastěji fosfatidylcholinu, cholesterolu a glykolipidů, které zde tvoří jednu či více vrstev, přičemž každá vrstva je tvořena lipidovou dvouvrstvou. Podle toho se rozlišují lipozomy na unilamelární, oligolamelární a multilamelární.²⁶ Lipozomy obvykle nepřesahují velikost 2 μm s tloušťkou membrány okolo 5 nm. Povrch i jádro lipozo-

mů je tvořené hydrofilními částmi lipidů, zatímco vnitřek membrány tvoří lipofilní zbytky mastných kyselin a fosfolipidů. Díky své amfifilní struktuře se mohou multilamelární lipozomy využívat k enkapsulaci léčiv, přičemž léčiva hydrofilní se enkapsulují do vnitřní, hydrofilní části; léčiva s elektrickým nábojem a amfifilní léčiva do membrány a lipofilní do vnitřního prostoru lamely (obr. 1 a 2)¹⁷.

Lipozomy interagují s buněčnými membránami, proto mohou uvolňovat přenášená léčiva intracelulárně. Používají se převážně k parenterálnímu a topickému podání, ale testovalo se i perorální podání inzulínu²⁷ nebo cyklosporinu²⁸. Od lipozomů se odlišují farmakozomy vytvořené strukturou léčiva nebo tenzidické neionogenní niozomy.

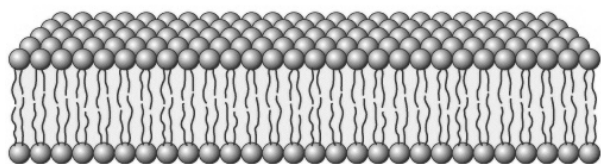
Lipozomy se nejčastěji vyrábějí metodou spontánní tvorby vezikul přidáním vody k suchým membránovým lipidům nebo se membránové lipidy mechanicky rozdrtí (ultrazvuk, vysokotlaká homogenizace) a vezikuly se zformují následně. Jinou metodou přípravy je rozpouštění membránových lipidů v organickém rozpouštědle s přísadou vodného tlumivého roztoku. Na fázovém rozhraní dochází k tvorbě vezikul. Mezi alternativní metody patří tvorby smíšených micel s detergenty¹⁷.

Příkladem formulace lipozomální lékové formy s těžce rozpustným léčivem pro zvýšení biodostupnosti je studie inkorporace ibuprofenu do struktury lipozomu, ve které se použilo ekvimolární množství vaječného fosfatidylcholinu a cholesterolu. Množství inkorporovaného léčiva vzrůstalo s délkou alkylového řetězce fosfatidylcholinu. Se vzrůstajícím množstvím cholesterolu se zvýšila stabilita vzniklého lipozomu, ale množství inkorporované-



lipozom

Obr. 1. Pohled na průřez lipozomem



dvouvrstvá membrána

Obr. 2. Detailní pohled na vrstvy membrány lipozomu

ho léčiva bylo nižší. Přítomnost cholesterolu dále snížila permeabilitu a zvýšila hydrofobicitu lipozomů. Schopnost lipozomu inkorporovat ibuprofen klesala také se zvyšujícím se nábojem lipozomu²⁹.

5. Nanočástice

Nanočástice tvoří obvykle směsi polymeru nebo tenzidu s léčivou látkou a díky mnohonásobně zvětšenému povrchu zvyšují nejen rychlost rozpouštění, ale i absorpci léčiva pasivními i aktivními transportními mechanismy, jako je transcytóza M buňkami³⁰, intracelulární transport buňkami střevní mukosy a transport Payerovými plaky³¹. Obvykle dosahují rozměrů 1–100 nm (cit.³²).

V této oblasti se zřejmě jedná o nejprogresivnější trend překonávající řadu dosavadních nevýhod do té doby užívaných postupů. Zatímco léčivá látka z pevných disperzí nebo amorfů může během trávení rekrystalovat, případně může dojít k vysoké variabilitě absorpce u lipidických formulací, nanočástice jsou standardní a neměnné, zpravidla si zachovávají své vlastnosti i během procesu trávení a dosahují vysokých a standardních plazmatických hladin, resp. tkáňových koncentrací. Podle tvaru je možné je dělit na nanotobolky a nanosféry a podle druhu polymeru na hydrofilní a hydrofobní. Pokud se použije tenzid, mohou se získat micelární nanočástice³³.

Vyrábějí se obvykle způsobem, kdy je organický roztok léčivé látky a hydrofobního polymeru (kyselina polymlečná, kaprolaktam, polyakryláty apod.) za případné asistence vhodného tenzidu emulgován ve vodné fázi. Při intenzivním mísení (nejčastěji ultrazvuk a mikrofluidizér) pak dochází ke snížení velikosti emulzifikované vnitřní fáze typu olej ve vodě. Organické rozpouštědlo se odpaří, případně se nanočástice vysolí přidávkou elektrolytu a vzniknou nanotobolky či nanosféry. Částice se pak separují sprejovým sušením, lyofilizací, apod.³⁴.

Jednotlivé charakteristiky vybraných lipofilních systémů jsou uvedeny v tab. I.

6. Klasifikační systém lipidických formulací

Za účelem porovnání různých lipidických systémů, které se uplatňují v přípravě perorálních lékových forem, navrhl v roce 2000 Pouton tzv. „Lipid Formulation Classification System“ (LFCS)³⁵, který v roce 2006 aktualizoval Cuiné.³⁷ LFCS třídí lipidické formulace celkem do čtyř skupin, a to jak dle jejich složení, tak mechanismu jejich vstřebávání. LFCS se využívá nejen ke klasifikaci, ale i k objasnění dalšího osudu léčiva v organismu³⁸. Tento systém se proto farmaceutické firmy v současné době snaží využít k rozdělení lipidických formulací dle jejich složení. Pouton zde rozeznává celkem čtyři skupiny lékových forem. Nevýhodou uvedeného třídění je, že nezahrnuje systémy s pevnými částicemi, jako jsou suspenze, lipozomy nebo nanočástice.

Tabulka I
Obecná charakteristika lipofilních systémů

Parametr	Micely	Emulze	Mikro/ nanoemulze	Suspenze	Nanosuspenze	Lipozomy
Spontánní tvorba	ano	ne	ano	ne	ne	ne
Termodynamická stabilita	ano	ne	ano	ne	ano	ne
Čírost	ano	ne	ano	ne	dle velikosti	dle velikosti
Velikost, μm	< 0,01	1–5	< 1	1–10	< 0,1	0,025–2
Koncentrace tenzidu, %	< 5	<10	< 10	<10	<10	0,5–20
Potřeba kotenzidu	ne	ne	ano	ne	ne	ne
Koncentrace dispergované fáze, %	< 5	1–30	1–30	1–30	1–30	1–30

Skupina I

První skupina se rámcově kryje s lipofilními roztoky, resp. koherentními tekutými, lipidickými směsmi. Tyto směsi neobsahují tenzidy, nedispergují se, a proto k jejich absorpci dochází až po enzymatickém natrávení. Jsou vysoce termodynamicky stabilní a léčiva se z nich prakticky úplně a reprodukovatelně vstřebávají³⁹. Snadno se připravují, avšak obsah léčiva je zde limitován rozpustností resp. mísitelností léčiv s lipidy.

Skupina II

Druhou skupinu tvoří formulace, které kromě olejové fáze obsahují ještě ve vodě nerozpustné tenzidy s hodnotou HLB obvykle v rozmezí 8–12. Koncentrace těchto tenzidů v lékové formě bývá nejčastěji 20 až 60 %. Spodní hranice koncentrace tenzidu je nutná pro vytvoření samoemulgujícího systému, přičemž optimum se nachází mezi 30–40 %. Pokud koncentrace přesahuje 50 %, emulgace se značně zpomaluje. Ve většině případů se jedná o neiontové tenzidy typu olej ve vodě, jejichž nejtypičtějšími představiteli jsou Tween 85 a Tagat TO. Jedná se tedy o SEDDS bez obsahu vodné fáze⁴⁰. Léčivo v koncentraci 5–10 % zde obvykle vykazuje chování tzv. tekutých krystalů. Samotné vstřebávání léčiva je ovlivněno přísadou tenzidu a k jeho absorpci dochází nejčastěji v tenkém střevě. Detailní me-

chanismus vstřebávání zatím nebyl přesvědčivě vysvětlen. Podle vzhledu se jedná o zakalené kapaliny o velikosti částic 0,25–2 μm .

Skupina III

Další skupina je od předchozích odlišná v tom, že obsahuje hydrofilní tenzidy a kosolventy. Taxonomicky se jedná o systémy SEDDS a SMEDDS, resp. SNEDDS. Emulze je pak tvořena tenzidy, vytvářející emulze typu olej ve vodě. Kosolventem zde obvykle bývá tekutý polyethylenglykol o různé molekulové hmotnosti, případně jiné druhy farmaceuticky akceptovatelných alkoholů, nejčastěji ethanol nebo propylenglykol⁴¹. Vzhledem k vnější, hydrofilní fázi tvořené emulze, se vstřebávají bez trávení a na vzhled jsou čirými, či téměř čirými kapalinami se submikronovou strukturou. Vnitřní fázi vytváří obvykle triglyceridy, podle jejichž koncentrace se skupina může dále dělit na III A a IV B (viz tab. II).

Skupina IV

Tato skupina je tvořena výhradně povrchově aktivními látkami, případně jejich kombinací s kosolventy a léčiva zde tvoří micelární roztoky. Použitím kosolventů často dochází k vysrážení léčiva a přísada tenzidů umožňuje docílit sraženiny s mikrokrytalickou strukturou. Nevýho-

Tabulka II
Klasifikační systém lipidických systémů s typickým zastoupením jednotlivých složek

Pomocné látky ve formulaci	Složení [hm. %]				
	Typ I	Typ II	Typ IIIA	Typ IIIB	Typ IV
Triglyceridy nebo směs mono- a diglyceridů	100	40–80	40–80	<20	–
Ve vodě nerozpustné tenzidy (HLB < 12)	–	20–60	–	–	0–20
Ve vodě rozpustné tenzidy (HLB > 12)	–	–	20–40	20–50	30–80
Hydrofilní kosolventy	–	–	0–40	20–50	0–50

Tabulka III
Klasifikační systém lipidických systémů s typickou fyzikálně chemickou charakteristikou

Systém	Složení	Charakteristika
Typ I	olej bez tenzidu	nedispergující systém s nízkou kapacitou rozpustnosti pro silně lipofilní léčiva; léčivo se uvolňuje při trávení
Typ II	olej a tenzid rozpustný v tuku	samoemulgující systém (SEDDS) vytvářející neprůhlednou emulzi typu O/V o velikosti částic 0,25–2 μm; v disperzi a během trávení ztrácí rozpouštěcí kapacitu
Typ III	olej a tenzid rozpustný ve vodě s kosolventem	samoemulgující systém (SEDDS) a samomikroemulgující systém (SEMDDS) vytvářející lehce zakalenou až čirou disperzi; v disperzi a během trávení ztrácí rozpouštěcí kapacitu; obtížněji se vstřebává
Typ IV	tenzid rozpustný ve vodě s kosolventem bez obsahu tuku	vytváří průsvitný micelární roztok; v disperzi a během trávení ztrácí rozpouštěcí kapacitu; obtížněji se vstřebává

Tabulka IV
Seznam vybraných perorálních lipofilních formulací jednotlivých léčiv

Účinná látka	Druh lékové formy	Účinná látka	Druh lékové formy
Alfa-tokoferol	emulze	Lovastatin	nanočástice
Amfotericin B	nanočástice	Melatonin	nanočástice
Kalcitonin	nanočástice, lipozomy	Fluorouracil	lipozomy
Kamptotecin	nanočástice	Nifedipin	nanočástice
Cefotaxim	lipozomy	Ontazolast	suspenze, SEDDS
Cefpodoxim proxetil	mikroemulze	Ovalbumin	lipozomy
Chlorproguanil hydrochlorid	SEDDS	Oxymatrin	lipozomy
Kurkumin	lipozomy	Pantoprazol	nanočástice
Cyklosporin A	lipozomy, SEDDS, nanočástice	Pentoxifylin	nanočástice
Fenofibrát	lipozomy	Fenylbutazon	lipozomy
Gentiopikrin	SMEDDS	Piroxikam	suspenze
Halofantrin	SMEDDS	Praziquantel	nanočástice
Hydroxysafflor	roztok	Progesteron	lipozomy
Indometacin	lipozomy	rhEGF (rekombinantní lidský epidermální růstový faktor)	lipozomy
Influenza A antigen	lipozomy	Sudoxikam	suspenze
Inzulin	Nanočástice, lipozomy	Sylimarin	nanočástice
β-Laktamasa	SNEDDS	Vinpocetin	lipozomy

dou těchto systémů je, že při vysoké koncentraci tenzidů se mohou ve styku s trávící šťávou v organismu vytvořit viskózní ložiska, která zabraňují vstřebávání léčiva a zároveň mohou iritovat sliznici GIT, což dále ovlivňuje variabilitu vstřebávání. Výhodou je možnost dosažení relativně vysoké koncentrace léčiva v lékové formě.

Následující tabulky shrnují zastoupení složek (tab. II, cit.³⁸) a fyzikálně-chemických charakteristik (tab. III)⁴² jednotlivých tříd LFCS.

Do současnosti bylo provedeno velké množství pokusů, z nichž vzešla řada úspěšných formulací. Některé z nich prošly již klinickým hodnocením a byly úspěšně zaregistrovány ve formě komerčně dostupných léčivých přípravků. Souhrn možností formulací lipofilních systémů z vybraných léčiv na základě provedených pokusů uvádí tab. IV (cit.⁴³) a přehled vybraných komerčně dostupných léků uvádí tab. V (cit.³⁸).

Tabulka V

Seznam vybraných komerčně dostupných přípravků na bázi lipofilních formulací

Účinná látka/ název léku	Indikace	Léková forma	Lipofilní konstituens
Kalcitriol/Rokaltrol	regulace vápníku	měkká želatinová tobolka	frakcionované triglyceridy kokosového oleje
Cyklosporin/Sandimmun Neoral	imunosupresivum	měkká želatinová tobolka	Cremophor RH 40
Tretinoin/Vesanoid	antineoplastikum	měkká želatinová tobolka	včelí vosk a hydrogenovaný sójový olej
Kyselina valproová/Depakine	antiepileptikum	měkká želatinová tobolka	kukuřičný olej
Fenofibrát/Fenogal	hypolipidemikum	tvrdá želatinová tobolka	Gelucir 44/4
Testosteron/Restandol	androgen	měkká želatinová tobolka	kyselina olejová

7. Závěr

Lipofilní formulace představují zcela nový přístup ke zvýšení biodostupnosti těžce rozpustného léčiva, který namísto zvyšování rozpustnosti ve vodě naopak využívá lipofily léčiv a zcela rozdílným způsobem umožňuje vstřebávání léčiva. Samotný mechanismus absorpce není zatím dostatečně objasněn a snaha o popis teoretickými modely přesahuje možnosti tohoto příspěvku. Jedná se však o zcela novou strategii ve vývoji perorálních lékových forem s obsahem těžce rozpustných léčiv. Mnohé nové technologie v této oblasti čekají na osvojení a výrobci farmaceutických zařízení intenzivně pracují na zdokonalování nových výrobků umožňujících např. rozplňování oleofilních kapalin do tvrdých tobolek k perorálnímu užití.

LITERATURA

- Okáčová L., Vetchý D., Franc A., Rabišková M., Kratochvíl B.: Chem. Listy 104, 21 (2010).
- Okáčová L., Vetchý D., Franc A., Rabišková M.: Chem. Listy 105, 34 (2011).
- Chen M. L.: Adv. Drug Deliv. Rev. 60, 768 (2008).
- Dahan A., Hoffman A.: Eur. J. Pharm. Biopharm. 67, 96 (2007).
- Mikro-verze databáze AISLP 2011.3.
- Pouton C.W.: Eur. J. Pharm. Sci. 11, 93 (2000).
- Fatouros D. G., Deen G. R., Arleth L., Bergenstahl B., Nielsen F. S., Pedersen J. S., Mullertz A.: Pharm. Res. 24, 1844 (2007).
- Torchilin V. P. (ed.): *Nanoparticulates as Drug Carriers*. Imperial College Press, London 2006.
- Doktorovova S., Gokce E., Ozyazici M., Souto B. E.: Curr. Nanosci. 5, 358 (2009).
- Mahkam M.: Des. Monomers Polym. 12, 247 (2009).
- Hauss J. D. (ed.): *Oral Lipid-Based Formulations: Enhancing The Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs*. Informa Healthcare USA Inc., New York 2007.
- Franc A., Sova P. (PLIVA-Lachema a.s.): US 7767709 (B2).
- Charman S. A., Charman W. N., Rogge M. C., Wilson T. D., Pouton C. W.: Pharm. Res. 9, 87 (1992).
- Shah N. H., Carvajal M. T., Patel C. I., Infeld N. H., Malick A. W.: Int. J. Pharm. 106, 15 (1994).
- Khamkar G. S.: Int. J. Pharm. Pharm. Sci. 3, 1 (2011).
- Egbaria K. F., Groves M. J. (Morton Grove Pharmaceuticals, Inc.): US 2003049280 (A61K9/107).
- Žabka M., Miller R. H., Hildebrand G. E., v knize: *Moderní lékové formy ve farmaceutické technologii*, str. 235. SAP, Bratislava 2001.
- Kyatanwar A. U., Jadhav K. R., Kadam V. J.: J. Pharm. Res. 3, 75 (2010).
- Egbaria K. F., Groves M. J. (Morton Grove Pharmaceuticals, Inc.): US 2003049280 (A61K9/107).
- Bistrup C., Nielsen F. T., Jeppesen, U. E., Dieperink H.: Nephrol. Dial. Transpl. 16, 373 (2001).
- Nazzal S., Smalyukh I. I., Lavrentovich O. D., Khan M. A.: Int. J. Pharm. 235, 247 (2002).
- Taha E. I., Al-Saidan S., Samy A. M., Khan M. A.: Int. J. Pharm. 285, 109 (2004).
- Constantinides P. P., Scalart J. P.: Int. J. Pharm. 158, 57 (1997).
- Date A. A., Nagarsenker M. S.: Int. J. Pharm. 329, 166 (2007).
- Elnaggar Y. S. R., El-Massik M. A., Abdallah O. Y.: Int. J. Pharm. 380, 133 (2009).
- Hadašová E.: Remedica 16, 433 (2006).
- Tuncer D. I., Bülent G., Zelihagül D., Tanju O., Aydin T., Şahika G.: J. Nanosci. Nanotechnol. 6, 2945 (2006).
- Al-Meshal M. A., Khidr S. H., Bayomi M. A., Al-Angary A. A.: Int. J. Pharm. 168, 163 (2008).
- Mohammed A. R., Weston N., Coombes A. G. A., Fitzgerald M., Perrie Y.: Int. J. Pharm. 285, 23 (2004).
- Florence A. T., Hussain N.: Adv. Drug Delivery Rev. 50, 69 (2001).
- Florence A. T.: J. Drug Target. 12, 65 (2004).
- Banker S. K., Rhodes T. Ch., v knize: *Modern Pharmaceutics*, str. 269. Marcel Dekker Inc., New York 2002.
- Huo Q., Liu J., Wang L. O., Jiang Y., Lambert T. N., Fang E.: J. Am. Chem. Soc. 128, 6447 (2006).

34. Hans M. L., Lowman A. M.: *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* 6, 319 (2002).
35. Pouton C. W.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 11, S93 (2000).
36. Pouton C. W.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 29, 278 (2006).
37. Cuiñé J. F., Charman W. N., Pouton C. W., Edwards G. A., Porter C. J. H.: *Pharm. Res.* 24, 748 (2007).
38. Patel M., Patel S., Patel N., Patel M.: *Int. J. Pharm. Sci. Nanotechnol.* 3, 1182 (2011).
39. Pouton C. W., Porter C. J. H.: *Adv. Drug Delivery Rev.* 60, 625 (2008).
40. Pouton C. W.: *Adv. Drug Delivery Rev.* 25, 47 (1997).
41. Patel S. N., Patel D. M., Patel C. N., Patel T. D., Prajapati P. H., Parikh B. N.: *J. Global Pharma Technol.* 2, 29 (2010).
42. <http://americanpharmaceuticalreview.com/ViewArticle.aspx?ContentID=3889>, staženo 26. 9. 2011
43. Fricker G., Kromp T., Wendel A., Blume A., Zirkel J., Rebmann H., Setzer C., Quinkert R. O., Martin F., Müller-Goymann C.: *Pharm. Res.* 27, 1469 (2010).

A. Franc^a, D. Vetchý^a, L. Smilková^a, M. Rabišková^a, and B. Kratochvíl^b (^a *Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Brno*, ^b *Department of Solid State Chemistry, Institute of Chemical Technology, Prague*): **Lipophilic Formulations for Increasing Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs**

This review describes a new trend in the formulation of dosage forms containing poorly water-soluble drugs – lipophilic solutions, dispersions, liposomes and nanoparticles – dealing also with their composition and manufacture. The dispersions are further divided into non-emulsifying, self-emulsifying, self-microemulsifying and self-nanoemulsifying drug delivery systems. The cited systems are able to form micro- and nanoemulsions in contact with gastric juices. Formulations containing lipophilic nanoparticles as well as micro- and nanoemulsions are easily absorbed. A system classifying lipid formulations according to the drug composition is also described. The system enables the taxonomy of lipophilic drugs to be made; it also tries to describe their further metabolic ways in the organism.

**Proděkan chemické sekce Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy v Praze
upozorňuje na přijímací řízení do**

**bakalářských studijních programů
Chemie, Biochemie a KATA
pro akademický rok 2012/2013.**

Ke studiu budou přijati uchazeči s ukončeným úplným středním nebo úplným středním odborným vzděláním, kteří splní požadavky testu všeobecných studijních předpokladů.

Příhlášky a podrobné informace lze získat na adrese: PŘF UK, studijní oddělení,
Albertov 6, 128 43 Praha 2, tel: 221 951 155, 221 951 156.

Příhlášky ke studiu se přijímají do 29. února 2012.

Další informace naleznete na webových stránkách PŘF UK – www.natur.cuni.cz.