

NANOSUSPENZIJE – AKTUALNI NANOTEHNOLOŠKI PRISTOP ZA IZDELAVO FARMACEVTSKIH OBLIK S TEŽKO TOPNIMI UČINKOVINAMI?

NANOSUSPENSIONS – AN UP-TO-DATE NANOTECHNOLOGY-BASED APPROACH FOR FORMULATION OF DOSAGE FORMS WITH POORLY SOLUBLE DRUGS?

AVTOR / AUTHOR:

Doc. dr. Petra Kocbek, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Katedra za farmacevtsko tehnologijo,
Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

petra.kocbek@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

Težko topne učinkovine predstavljajo velik izziv v vseh fazah razvoja zdravil, zato so raziskave novih pristopov za povečevanje topnosti in hitrosti raztapljanja še vedno zelo aktualne. Živimo v dobi nanotehnologij, zato so v ospredju zlasti različni nanotehnoški pristopi, kot je izdelava nanosuspenzij. To so disperzije delcev učinkovin nanometrskih velikosti v tekočem mediju in predstavljajo nanodostavni sistem, primeren za vse poti vnosa težko topnih učinkovin v organizem. Njihove prednosti, ki so odraz nanometrskosti delcev, so večja topnost, večja hitrost raztapljanja in boljša adhezivnost v primerjavi z delci iste učinkovine mikrometrskih velikosti. Posledično so spremenjene biofarmacevtske lastnosti in farmakološki učinek po vnosu v organizem. Ker so najbolj aktualne raziskave nanosuspenzij za peroralno uporabo, v prispevku predstavljamo njihove značilnosti in pretvorbo v bolniku prijazne trdne farmacevtske oblike.

KLJUČNE BESEDE:

nanodostavni sistemi, nanosuspenzije, nanokristali, težko topne učinkovine

ABSTRACT

Poorly soluble drugs represent a great challenge in all stages of drug development; therefore, the development of new approaches for increasing solubility and dissolution rate is still very popular. Since we live in the era of nanotechnologies, different nanotechnological approaches are particularly interesting, such as preparation of nanosuspensions. The nanosuspensions are the dispersions of nanosized drug particles in a liquid medium and represent a nanodelivery system suitable for any route of administration of poorly soluble drugs in the body. Their advantages, which reflect the nanometer particle size, are higher solubility, higher dissolution rate and better adhesion compared to micrometer sized drug particles. Consequently, biopharmaceutical properties and pharmacological effect are changed. The majority of current research is focused on nanosuspensions for oral use, thus characteristics of oral nanosuspensions and their

transformation into patient-friendly solid dosage forms are presented in this paper.

KEYWORDS:

nanodelivery systems, nanosuspensions, nanocrystals, poorly soluble drugs

1 UVOD

Nanotehnološki pristopi so prinesli veliko novih možnosti na področje oblikovanja zdravil, a kljub temu nanozdravila,

tj. zdravila na osnovi nanodostavnih sistemov, prihajajo na trg dokaj počasi in omejeno. Razlogi so različni in običajno povezani s kompleksnostjo tovrstnih dostavnih sistemov, težavnim prenosom izdelave iz laboratorijskega v industrijsko merilo in visoko ceno. Izjemo predstavljajo nanosuspensije, ki so v zelo kratkem času prešle iz raziskav na trg. Razvili so jih v začetku devetdesetih let prejšnjega stoletja in leta 2000 je že bilo registrirano prvo zdravilo na osnovi nanosuspensij (1). Kljub temu, da sodijo nanosuspensije zaradi relativno enostavne sestave in enostavnih metod izdelave med nanodostavne sisteme z največjim potencialom za industrijsko proizvodnjo, je danes na trgu le peščica zdravil na osnovi nanosuspensij (preglednica 1), kar kaže, da kljub več kot 25 letom razvoja tržni potencial nanosuspensij še ni dovolj izkoriščen.

Preglednica 1: Primeri registriranih zdravil na osnovi nanosuspensij (2-4).

Table 1: Examples of registered medicines based on nanosuspensions (2-4).

Zdravilo	Učinkovina	Farmakološki učinek	Metoda izdelave	Farmacevtska oblika	Leto registracije FDA/EMA*
Rapamune®	Sirolimus	Imunosupresiv	Mokro mletje	Tablete	2000/2001
Emend®	Aprepitant	Antiemetik	Mokro mletje	Kapsule	2003/2003
Tricor®	Fenofibrat	Zdravljenje hiperholesterolemije	Mokro mletje	Tablete	2004/ //
Megace ES®	Megestrol acetat	Spodbujanje apetita	Mokro mletje	Peroralna suspenzija	2005/ //
Triglide®	Fenofibrat	Zdravljenje hiperholesterolemije	Homogeniziranje pod visokim tlakom	Tablete	2005/ //
Invega Sustenna®/ Xeplion®	Paliperidon palmitat	Zdravljenje shizofrenije	Mokro mletje	Parenteralna suspenzija	2009/2011

*FDA – Ameriška agencija za hrano in zdravila; EMA – Evropska agencija za zdravila



2 NANOSUSPENZIJE, NANOKRISTALI, NANODELCI UČINKOVINE

Nanosuspenzije so disperzije delcev učinkovin nanometrskih velikosti v tekočem mediju in predstavljajo nanodostavni sistem za vnos težko topnih učinkovin (2). Ker so takšni sistemi fizikalno nestabilni, je potreben dodatek stabilizatorja ali kombinacije stabilizatorjev (5, 6). V zadnjem času se vse bolj uveljavlja izraz *nanokristali*. Le-ta opisuje delce učinkovine nanometrskih velikosti, ki so bodisi v amorfnih bodisi v kristalnih obliki (1, 7). Nanosuspenzije so torej disperzije nanokristalov v tekočem mediju. Izraza *nanodelci učinkovine* običajno ne uporabljamo v izogib zmede oziroma zamenjavi s polimernimi/lipidnimi nanodelci, kjer delcev ne tvori sama učinkovina, ampak polimerno/lipidno ogrodje, v katerega je učinkovina vgrajena. Nanosuspenzije so običajno mlečno bele disperzije, ki vsebujejo do 45 % zdravilne učinkovine, medtem ko je vsebnost učinkovine v disperzijah polimernih/lipidnih nanodelcev običajno majhna (8). Posamezen delec v nanosuspenziji je torej v celoti učinkovina in ga obdaja sloj molekul stabilizatorja. V nasprotju z nanosuspenzijami tvori klasične nanodelce ogrodje, polimerno ali lipidno, v katerega je vgrajena učinkovina; na površini delcev pa je, tako kot pri nanosuspenzijah, sloj molekul stabilizatorja. Velikost delcev v nanosuspenzijah je običajno od 200 do 600 nm; odvisna pa je tudi od poti vnosa v organizem in namena uporabe (2, 5).

3 TEŽKO TOPNE UČINKOVINE IN RAZVOJ ZDRAVIL

Težko topne učinkovine predstavljajo velik izziv v vseh stopnjah farmacevtskega razvoja, od začetnih *in vitro* testiranj farmakološke aktivnosti do razvoja končne farmacevtske oblike. Danes je okrog 40 % zdravilnih učinkovin v fazi raziskav težko topnih (9), medtem ko je med na novo sintetiziranimi spojinami, ki so potencialne učinkovine, takšnih kar 70-90 % (10). Takšne spojine povzročajo veliko težav že v začetnih fazah raziskav, zato obtiči v fazah predkliničnih testiranj okrog 70 % potencialnih učinkovin (11, 12). Razvoj novih tehnoloških pristopov in oblikovanje farmacevtskih oblik s težko topnimi učinkovinami predstavljata velik izziv v razvoju zdravil, ne glede na način vnosa takšnih učinkovin v organizem. Danes poznamo že številne pristope za po-

večanje topnosti težko topnih učinkovin, kot so na primer tvorba soli, solubilizacija, uporaba sotopil, tvorba inkluzijskih kompleksov, trdnih disperzij, vgrajevanje v mikroemulzije. Glavna omejitev vseh poznanih pristopov povečevanja topnosti in hitrosti raztapljanja je, da niso univerzalno uporabni in se tako za posamezen pristop odločimo na podlagi fizikalno-kemijskih lastnosti učinkovine (11, 13). Zlasti težavno je povečevanje topnosti učinkovin, ki so hkrati težko topne v vodi in nevodnih medijih, zato je razvoj novih tehnoloških pristopov več kot dobrodošel tako za oblikovanje zdravil z novimi potencialnimi težko topnimi učinkovinami kot za oblikovanje novih farmacevtskih oblik z znanimi težko topnimi učinkovinami. Enega sodobnejših nanotehnoloških pristopov za razvoj zdravil s težko topnimi učinkovinami predstavljajo nanosuspenzije (14).

4 IZDELAVA NANOSUSPENZIJ

Izdelava nanosuspenzij je univerzalni pristop za povečevanje topnosti in hitrosti raztapljanja vseh težko topnih učinkovin; tudi tistih, ki so težko topne tako v vodnih kot v nevodnih medijih. Ni pa primeren za učinkovine s hitrim metabolizmom in nizko biološko uporabnostjo, ki je posledica slabe permeabilnosti, saj v tem primeru povečevanje topnosti in hitrosti raztapljanja ne vplivata na biološko uporabnost in farmakološki učinek (7).

Nanokristale lahko pripravimo na dva osnovna načina: (i) iz osnovnih gradnikov (molekul učinkovin) s tehnologijami »od spodaj navzgor« (*bottom up*) ali (ii) z zmanjševanjem večjih delcev učinkovin do nanovelikosti, tj. s tehnologijami »od zgoraj navzdol« (*top down*) (slika 1) (13, 15), lahko pa uporabimo tudi kombinacijo obeh pristopov (16). Pri izdelavi nanokristalov z metodami *bottom up* izhajamo iz raztopljene učinkovine, ki jo v nadzorovanem procesu oborimo, tako da dobimo nanometrskke delce. Pri metodah *top down* izhajamo iz delcev učinkovine makro- ali mikrovelikosti, ki jih s fizikalnimi metodami zmanjšamo do nanometrskke velikosti. V skupino tehnologij *bottom up* sodijo vse metode obarjanja, s katerimi lahko pripravimo delce učinkovine nanometrskih velikosti, med tehnologijami *top down* pa sta najbolj znani metodi mletje v krogličnem mlinu in homogeniziranje pod visokim tlakom (17). Produkt izdelave je vedno nanosuspenzija. Disperzije delcev nanometrskih velikosti so zaradi velike površine delcev na enoto mase fizikalno nestabilne, zato je ne glede na metodo priprave nanosu-



Slika 1: Shema izdelave nanokristalov: (i) z združevanjem osnovnih gradnikov (molekul učinkovine) v delce nanometrskih velikosti (tehnologije bottom up) in (ii) z zmanjševanjem velikosti delcev učinkovine (tehnologije top down); ZU - zdravilna učinkovina.

Figure 1: Schematic representation of nanocrystal preparation methods: (i) by association of drug molecules as basic building blocks into nanosized particles (bottom up technologies) and (ii) by reducing the drug particle size (top down technologies).

spenzij v procesu izdelave vedno prisoten stabilizator ali kombinacija stabilizatorjev, ki zasede novonastale površine in prepreči združevanje in/ali rast delcev (7). Nadalje lahko fizikalno stabilnost izboljšamo tudi tako, da nanosuspenzijo pretvorimo v suho obliko (14).

5 FARMACEVTSKE OBLIKE Z NANOSUSPENZIAMI

Nanosuspenzije so primerne za vse poti vnosa v organizem, a največ raziskav je na področju peroralnih farmacevtskih oblik, sledijo jim raziskave nanosuspenzij za dermalno, parenteralno in okularno dajanje. Razlog, da je največ raziskav na področju peroralnih nanosuspenzij, je dejstvo, da je peroralni vnos zdravil bolniku prijazen, zato je tudi compliance bolnikov večja; po drugi strani pa je izdelava zdravil za peroralno dajanje običajno cenejša kot za ostale načine vnosa in zato tudi tržno zanimiva. Zaradi velikega tržnega deleža, ki ga predstavljajo peroralne farmacevtske oblike, je razvoj novih biofarmacevtsko sprejemljivih farmacevtskih oblik s težko topnimi učinkovinami zelo aktualen in predstavlja velik tehnološki izziv. Prav zaradi

aktualnosti nanosuspenzij za peroralno dajanje je ta prispevek usmerjen predvsem na farmacevtske oblike z nanosuspenzijami za ta način vnosa v organizem.

6 OD NANOSUSPENZIJ DO TRDNIH FARMACEVTSKIH OBLIK

Vse do stopnje *in vivo* raziskav je večina formulacij nanosuspenzij v obliki vodnih disperzij, medtem ko je v klinični uporabi večina v suhi obliki (preglednica 1). Razlogi so večja stabilnost, možnost nadzorovanega sproščanja in bolniku prijazna končna farmacevtska oblika. Danes so metode izdelave nanosuspenzij dobro poznane in raziskane, medtem ko je raziskav s področja sušenja nanosuspenzij in oblikovanja končnih trdnih farmacevtskih oblik bistveno manj, čeprav je to znanje zelo pomembno za razvoj učinkovitih in varnih zdravil.

6.1 SUŠENJE NANOSUSPENZIJI

V uporabi sta dva osnovna pristopa za pretvorbo nanosuspenzij v trdne farmacevtske oblike, kot so tablete, kapsule, pelete in zrnca. Prvi pristop je dvostopenjski. V prvi stopnji nanosuspenzijo z ustreznim tehnološkim postopkom (liofilizacijo, sušenjem z razprševanjem) pretvorimo v praškasto obliko, v drugi stopnji pa dobljeni suhi obliki dodamo pomožne snovi in izdelamo končno farmacevtsko obliko na primer z direktnim tabletiranjem ali polnjenjem kapsul. Pri drugem pristopu potekata sušenje in izdelava končne farmacevtske oblike sočasno. Nanosuspenzijo v tem primeru uporabimo kot tekočino za granuliranje ali kot tekočino za oblaganje (18).

Običajno poteka sušenje nanosuspenzij z liofilizacijo ali sušenjem z razprševanjem. Liofilizacija je primerna zlasti za sušenje nanosuspenzij termolabilnih učinkovin, medtem ko je proces sušenja z razprševanjem časovno in stroškovno bolj ugoden. Pri obeh postopkih sušenja je potreben dodatek znatne količine pomožnih snovi (sladkorjev ali polimerov), da ohranimo nanometrsko velikost delcev učinkovine. Lastnosti liofiliziranih nanosuspenzij so v veliki meri odvisne od vrste in količine krioprotektanta in hitrosti zamrzovanja. V primeru sušenja z razprševanjem so ugotovili, da sta ključna parametra, ki vplivata na lastnosti suhih delcev, začetna koncentracija nanosuspenzije in temperatura sušenja (19). Zaradi hitrega izhlapevanje topila v procesu sušenja z razprševanjem pogosto nastopi (delna) pretvorba kristalne v amorfno obliko učinkovine. Čeprav lahko s tak-



šno pretvorbo znatno povečamo hitrost raztapljanja in topnost učinkovin, le-ta običajno ni zaželeno, saj je amorfnost oblika nestabilna in se med shranjevanjem spremeni v stabilno kristalno obliko. Časovni okvir, v katerem se omenjena pretvorba zgodi, je težko napovedati, zato lahko nastopijo težave s stabilnostjo farmacevtske oblike.

Ne glede na način pretvorbe nanosuspenzije v suho obliko pa je pomembno, da ne pride do ireverzibilnega združevanja delcev učinkovine in da se nanometrski velikost posameznih delcev ohrani. Združevanje delcev učinkovine lahko bistveno vpliva na lastnosti zdravila, saj se pri ireverzibilnem združevanju delcev izgubijo prednosti, ki so odraz nanovelikosti delcev učinkovine. V takšnem primeru je ves trud izdelave nanosuspenzij zaman, saj se zdravilo obnaša kot farmacevtska oblika s klasično velikostjo delcev učinkovine. V nanosuspenziji molekule stabilizatorja na površini delcev učinkovine preprečujejo združevanje delcev zaradi elektrostatskega in/ali steričnega učinka. Pri odstranjevanju vodnega medija pa elektrostatski in sterični mehanizmi stabilizacije, ki so bili prisotni v vodnem okolju, izzvenijo, zato lahko nastopi prepletanje molekul stabilizatorjev in združevanje delcev. Tako majhna količina stabilizatorja, ki stabilizira nanosuspenzijo, običajno ne zadostuje za stabilizacijo delcev med sušenjem. Pred sušenjem je zato potreben dodatek znatnih količin pomožnih snovi, ki zagotovijo, da se suh produkt v vodnem mediju dispergira tako, da omogoči ponoven nastanek nanosuspenzije. Pomožne snovi zapolnijo prostor med delci učinkovine in tvorijo ogrodje za delce učinkovine, hkrati pa fizično preprečujejo prepletanje molekul stabilizatorjev in združevanje delcev. Z izbiro ustreznih pomožnih snovi v optimalni količini in z nadzorom parametrov procesa sušenja (na primer hitrosti zamrzovanja, pretoka nanosuspenzije, temperature razprševanja) lahko združevanje delcev preprečimo ali vsaj dosežemo reverzibilno združevanje delcev, ki jih je mogoče po dodatku disperznega medija popolnoma dispergirati. Dokazali so, da majhen obseg združevanja delcev ne vpliva bistveno na hitrost raztapljanja učinkovine, medtem ko znatno združevanje delcev bistveno zmanjša hitrost raztapljanja (20).

6.2 IZDELAVA TRDNIH FARMACEVTSKIH OBLIK Z NANOSUSPENZIJAMI

Tehnološki postopki pri oblikovanju končne farmacevtske oblike z nanosuspenzijami morajo biti takšni, da se ohrani primarna velikost delcev učinkovine. Zaželeno je zlasti uporaba nizkoenergijskih procesov (na primer kapsuliranje, direktno tabletiranje), saj je pri tem verjetnost združevanja delcev manjša. Kadar uporabimo nanosuspenzijo kot di-

sperzijo za oblaganje, moramo dodati vezivo, ki je običajno mukoadhezivni polimer, na primer hitosan. Slednji ne deluje le kot vezivo v procesu oblaganja, ampak poveča tudi viskozno disperznega medija in tako fizikalno stabilizira nanosuspenzijo pred in med oblaganjem. Do ireverzibilnega združevanja delcev lahko pride zaradi velike stične površine posameznih delcev učinkovine tudi med stiskanjem posušeni nanosuspenzij. Uporaba velike količine pomožnih snovi, ki delujejo kot ogrodje pri stiskanju, lahko takšno združevanje delcev med stiskanjem prepreči ali vsaj zmanjša s tem, ko prepreči interakcije med delci. Zaradi močnejših interakcij med delci učinkovine in polnili ter med delci učinkovine so tablete z nanometrskimi delci učinkovine pri enaki sili stiskanja trše v primerjavi s tistimi z mikrometrskimi delci učinkovine. Pri tabletiranju moramo zato uporabiti manjšo silo stiskanja, da tablete niso pretrde, kar upočasni razpad tablet in hitrost sproščanja učinkovine (21). Običajno poteka tabletiranje nanosuspenzij z direktnim stiskanjem, da zmanjšamo možnost združevanja delcev, ki lahko nastopi pri daljših postopkih, ki vključujejo fazo granuliranja. Zaradi dobre stisljivosti in ustreznih pretočnih lastnosti uporabljajo pri direktnem tabletiranju nanosuspenzij pomožne snovi, kot so mikrokristalna celuloza (MCC), natrijev karmelozat (Ac-Di-Sol®) in natrijev karboksimetilškrob (Explotab®) (22).

7 PREDNOSTI NANOSUSPENZIJI

Prednosti nanosuspenzij, ki so odraz nanometrski velikosti delcev, so večja topnost, večja hitrost raztapljanja in boljša adhezivnost v primerjavi z delci iste učinkovine mikrometrski velikosti. Posledično so spremenjene biofarmacevtske lastnosti in farmakološki učinek po vnosu v organizem. Številne raziskave potrjujejo, da je absorpcija težko topnih učinkovin v obliki nanokristalov boljša, kar kažejo spremenjeni farmakokinetični parametri: večja maksimalna koncentracija učinkovine v krvi (c_{max}), krajši čas do nastopa maksimalne koncentracije učinkovine v krvi (t_{max}) in večja površina pod krivuljo plazemskih koncentracij (AUC) (12). Gonilna sila za boljšo absorpcijo je večji koncentracijski gradient učinkovine med svetlino gastrointestinalnega trakta (GIT) in krvjo (23). Večja biološka uporabnost po peroralnem vnosu učinkovin v obliki nanokristalov pa je odraz (i) večje topnosti in hitrosti raztapljanja v primerjavi z mikro delci učinkovine in (ii) bioadhezije nanokristalov na steno prebavnega trakta (13). Na topnost učinkovine poleg velikosti

delcev bistveno vpliva tudi kristalna oblika. Topnost amorfni učinkovin je večja kot topnost kristalnih učinkovin, prav tako je večja tudi hitrost raztapljanja. Zato bo učinek na biološko uporabnost po vnosu amorfni nanosuspensij večji kot v primeru kristalnih nanosuspensij, kar pa velja le v primeru, da nanosuspensija v takšni obliki pride v GIT (12).

Tudi bioadhezija delcev učinkovine pomembno prispeva k povečanju biološke uporabnosti. Splošno velja, da je za nanometriške delce značilna izrazita bioadhezija na sluznice; tudi na sluznico GIT (24). Zaradi bioadhezije se učinkovina dlje časa zadrži na mestu absorpcije, kjer se sprošča in zato se poveča koncentracijski gradient učinkovine med GIT in krvjo (25). Dodatno povečanje bioadhezije lahko dosežemo z načrtovano spremembo površine delcev z bioadhezivnimi polimeri, na primer vezava molekul kationskih polimerov na površino delcev poveča bioadhezijo na negativno nabit mucin na površini sluznice GIT.

Pomembna prednost farmacevtskih oblik z nanokristali je tudi bolj konstantna biološka uporabnost, tj. neodvisna od vnosa zdravila na tešče ali po jedi. Za težko topne učinkovine je pogosto značilna večja in/ali hitrejša absorpcija v prisotnosti hrane, ki je posledica fizioloških dejavnikov, kot so zakasnjeno praznjenje želodca, povečano izločanje žolča, večji volumen želodčne tekočine, višji pH v želodcu (v primeru kislinskih učinkovin) in povečan splahnlični krvni obtok. Nihanje koncentracij učinkovine v krvi zaradi vnosa na tešče ali po jedi je lahko nevarno v primeru učinkovin z ozkim terapevtskim oknom. Z izdelavo nanosuspensij lahko ta učinek zmanjšamo, saj je hitrost raztapljanja nanokristalov tudi po vnosu na tešče dovolj velika, da je absorpcija neodvisna od prisotnosti hrane. V takem primeru je permeabilnost učinkovine tisti dejavnik, ki omejuje hitrost absorpcije (11).

Farmakološke raziskave s težko topnimi učinkovinami so običajno zelo težavne, saj takšne učinkovine kažejo obetavne rezultate *in vitro*, če jih raztopimo v nevodnih medijih, medtem ko *in vivo* pogosto ni zaznavnega učinka, saj zaradi nizke topnosti v fizioloških tekočinah običajno rekristalizirajo. Izdelava nanosuspensij lahko že zgodaj v razvoju omogoči izvedbo uspešnih *in vivo* raziskav. Številne raziskave so pokazale izboljšanje lokalnega ali sistemskega terapevtskega učinka po vnosu težko topnih učinkovin v obliki nanosuspensij v primerjavi z vnosom učinkovin v obliki klasičnih farmacevtskih oblik (11). Zaradi izrazitih adhezivnih lastnosti nanometriških delcev učinkovine lahko pričakujemo povečan lokalni farmakološki učinek zaradi povečane koncentracije učinkovine na mestu adhezije. S peroralnim vnosom nanosuspensij se lahko poveča tudi sistemski učinek. Razlog so spremenjene farmakokinetične lastnosti učinkovine v obliki nanosuspensij v primerjavi s klasičnimi farmacevtskimi oblikami. Običajno

obstaja ravnotežje pri porazdeljevanju učinkovine med tarčnim tkivom in sistemskim krvnim obtokom, zato se koncentracija učinkovine v tarčnem tkivu poveča ali zmanjša sorazmerno s koncentracijo v sistemskem obtoku. Ker se sistemska absorpcija učinkovine v obliki nanokristalov poveča, se več molekul učinkovine porazdeli na obolelo mesto, kar poveča farmakološki učinek (11).

8 REDISPERZIBILNOST TRDNIH FARMACEVTSKIH OBLIK NA OSNOVI NANOSUSPENSIJ

Med izdelavo farmacevtske oblike se lahko pojavi združevanje delcev učinkovine, ki pa mora biti reverzibilno. Po vnosu v organizem mora farmacevtska oblika na osnovi nanosuspensij v prebavnem traktu razpasti na osnovne delce, kar je odvisno od močenja, razpadnosti in redispergiranja farmacevtske oblike (26). Le tako pridejo do izraza prednosti nanosuspensij, tj. večja topnost, hitrejše raztapljanje in večja razpoložljivost raztopljene učinkovine za absorpcijo.

Redisperzibilnost peroralnih farmacevtskih oblik na osnovi nanosuspensij lahko ovrednotimo z analizo velikosti delcev po redispergiranju v vodnem mediju, s hitrostjo razpada farmacevtske oblike in/ali hitrostjo raztapljanja učinkovine. Velikost delcev po redispergiranju odločilno vpliva na hitrost raztapljanja učinkovine, ne pa velikost delcev učinkovine v suhi farmacevtski obliki. Predpis za vrednotenje redispergiranih ne obstaja, splošno pa velja, da so dobro redisperzibilne tiste farmacevtske oblike, kjer je velikost redispergiranih delcev v nanometerskem območju (26). Za boljše razlikovanje raztapljanja agregiranih in neagregiranih nanosuspensij je priporočljiva uporaba »*poor sink*« pogojev, pri katerih največja koncentracija učinkovine ne preseže 66,7 % topnosti (27). Razpadnost in hitrost raztapljanja trdnih farmacevtskih oblik korelirata s hidrofilitnostjo učinkovine. V primeru hidrofobnih učinkovin ima proces pretvorbe v trdno obliko večji vpliv na razpadnost farmacevtske oblike in resuspendiranje delcev učinkovine (26, 28). Splošno velja, da je hitrost raztapljanja odvisna predvsem od hitrosti redispergiranja učinkovine do posameznih delcev nanometriške velikosti. Potek redispergiranja farmacevtske oblike v GIT je precej bolj kompleksen proces kot dispergiranje farmacevtske oblike *in vitro*. Fiziološki dejavniki, kot so variranje pH v GIT, sestava prebavnih sokov in peristaltika, vplivajo na redispergiranje farmacevtske oblike do nanokristalov. Tako se lahko zgodi, da dobri rezultati *in vitro* raztapljanja ne zagotavljajo učinkovitosti farmacevtske oblike *in vivo*.



9 SKLEP

Metode za izdelavo nanosuspenzij so danes že dobro poznane, kljub temu pa so določeni vidiki nanosuspenzij še slabo raziskani in predstavljajo izziv za nadaljnje raziskave, na primer razvoj metod za učinkovito vrednotenje nanosuspenzij *in vitro*, kako učinkovito stabilizirati nanometrsko velikost delcev vse do končne farmacevtske oblike, varnost nanosuspenzij *in vivo* in nadzorovanje sproščanja. Za zdravila, ki so na trgu in za katera je značilna nizka in nepredvidljiva biološka uporabnost, je preoblikovanje v farmacevtsko obliko na osnovi nanosuspenzij možnost, ki zagotavlja nov življenjski cikel znanim učinkovinam z izboljšanjem njihove biološke uporabnosti kot tudi učinkovitosti in varnosti. Prav tako je tehnologija nanosuspenzij zelo aktualna v vseh stopnjah raziskav in razvoja farmacevtskih oblik z novimi potencialnimi učinkovinami, ki so težko topne. Industrijsko uporabnost potrjuje dejstvo, da je preteklo od odkritja do prvega izdelka na trgu manj kot deset let. Narašča tudi število farmacevtskih oblik v razvoju, ki temeljijo na tehnologiji nanosuspenzij, kar je spodbudno za relativno mlado tehnologijo in potrjuje aktualnost tovrstnega nanotehnološkega pristopa.

10 LITERATURA

- Müller RH, Gohla S, Keck CM. State of the art of nanocrystals – Special features, production, nanotoxicology aspects and intracellular delivery. *Eur J Pharm Biopharm* 2011; 78 (1): 1-9.
- Lim Chin WW, Parmentier J, Widzinski M et al. A Brief Literature and Patent Review of Nanosuspensions to a Final Drug Product. *J Pharm Sci* 2014; 103 (10): 2980-2999.
- Chen H, Khemtong C, Yang X et al. Nanonization strategies for poorly water-soluble drugs. *Drug Disc Today* 2011; 16 (7-8): 354-360.
- European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu/ema>. Dostop: 20-05-2016.
- Peltonen L, Hirvonen J. Pharmaceutical nanocrystals by nanomilling: critical process parameters, particle fracturing and stabilization methods. *J Pharm Pharmacol* 2010; 62 (11): 1569-1579.
- Wang Y, Zheng Y, Zhang L et al. Stability of nanosuspensions in drug delivery. *J Control Rel* 2013; 172 (3): 1126-1141.
- Merisko-Liversidge E, Liversidge GG. Nanosizing for oral and parenteral drug delivery: A perspective on formulating poorly water soluble compounds using wet media milling technology. *Adv Drug Del Rev* 2011; 63 (6): 427-440.
- Cooper ER. Nanoparticles: A personal experience for formulating poorly water soluble drugs. *J Control Rel* 2010; 141 (3): 300-302.
- Merisko-Liversidge EM, Liversidge GG. Drug nanoparticles: Formulating poorly water-soluble compounds. *Toxicol Pathol* 2008; 36 (1): 43-48.
- Müller RH, Keck CM. Twenty years of drug nanocrystals: Where are we, and where do we go? *Eur J Pharm Biopharm* 2012; 80 (1): 1-3.
- Gao L, Liu G, Ma J et al. Drug nanocrystals: In vivo performances. *J Control Rel* 2012; 160 (3): 418-430.
- Gao L, Liu G, Ma J et al. Application of drug nanocrystal technologies on oral drug delivery of poorly soluble drugs. *Pharm Res* 2012; 30 (2): 307-324.
- Shah DA, Murdande SB, Dave RH. A Review: Pharmaceutical and pharmacokinetic aspect of nanocrystalline suspensions. *J Pharm Sci* 2016; 105 (1): 10-24.
- Kocbek P, Baumgartner S, Kristl J. Preparation and evaluation of nanosuspensions for enhancing the dissolution of poorly soluble drugs. *Int J Pharm* 2006; 312 (1-2): 179-186.
- Shegokar R, Müller RH. Nanocrystals: Industrially feasible multifunctional formulation technology for poorly soluble actives. *Int J Pharm* 2010; 399 (1-2): 129-139.
- Möschwitzer JP. Drug nanocrystals in the commercial pharmaceutical development process. *Int J Pharm* 2013; 453 (1): 142-156.
- Kawakami K. Modification of physicochemical characteristics of active pharmaceutical ingredients and application of supersaturatable dosage forms for improving bioavailability of poorly absorbed drugs. *Adv Drug Del Rev* 2012; 64 (6): 480-495.
- Kaialy W, Al Shafiee M. Recent advances in the engineering of nanosized active pharmaceutical ingredients: Promises and challenges. *Adv Colloid Interface Sci* 2016; 228: 71-91.
- Chaubal MV, Popescu C. Conversion of nanosuspensions into dry powders by spray drying: A case study. *Pharm Res* 2008; 25 (10): 2302-2308.
- Mauludin R, Müller RH, Keck CM. Development of an oral rutin nanocrystal formulation. *Int J Pharm* 2009; 370 (1-2): 202-209.
- Dolenc A, Kristl J, Baumgartner S et al. Advantages of celecoxib nanosuspension formulation and transformation into tablets. *Int J Pharm* 2009; 376 (1-2): 204-212.
- Busignies V, Leclerc B, Porion P et al. Compaction behaviour and new predictive approach to the compressibility of binary mixtures of pharmaceutical excipients. *Eur J Pharm Biopharm* 2006; 64 (1): 66-74.
- Liversidge GG, Cundy KC. Particle size reduction for improvement of oral bioavailability of hydrophobic drugs: I. Absolute oral bioavailability of nanocrystalline danazol in beagle dogs. *Int J Pharm* 1995; 125 (1): 91-97.
- Ponchel G, Montisci MJ, Dembri A et al. Mucoadhesion of colloidal particulate systems in the gastro-intestinal tract. *Eur J Pharm Biopharm* 1997; 44 (1): 25-31.
- Li X, Gu L, Xu Y et al. Preparation of fenofibrate nanosuspension and study of its pharmacokinetic behavior in rats. *Drug Dev Ind Pharm* 2009; 35 (7): 827-833.
- Van Eerdenbrugh B, Van den Mooter G, Augustijns P. Top-down production of drug nanocrystals: Nanosuspension stabilization, miniaturization and transformation into solid products. *Int J Pharm* 2008; 364 (1): 64-75.
- Wang B, Zhang W, Zhang W et al. Progress in drying technology for nanomaterials. *Dry Technol* 2005; 23 (1-2): 7-32.
- Van Eerdenbrugh B, Froyen L, Van Humbeeck J et al. Drying of crystalline drug nanosuspensions—The importance of surface hydrophobicity on dissolution behavior upon redispersion. *Eur J Pharm Sci* 2008; 35 (1-2): 127-135.