Wpływ ko-kryształizacji na biodostępność substancji leczniczych

Magdalena Kozłowska, Patrycja Garbacz, Marek Wesółowski

Katedra i Zakład Chemii Analitycznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji: Patrycja Garbacz, Katedra i Zakład Chemii Analitycznej, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk, e-mail: patrycja.garbacz@gumed.edu.pl

Influence of co-crystallization on bioavailability of drug substances

The majority of drug substances are poorly water-soluble compounds. Thus, the development of new approaches improving water solubility of drug substances is the most challenging issue to overcome. Co-crystallization is one of the way that is used in the pharmaceutical technology to enhance the solubility of water-insoluble compounds. For this reason, the paper deals with a short characteristic of co-crystals and their role as a new method employed for improving the solubility and permeability of active pharmaceutical ingredients. The paper focused especially on the recent advances that have been made for enhancing bioavailability of new solid forms of drug substance.

Keywords: co-crystallization, water solubility, bioavailability, permeability, drug substances.

© Farm Pol, 2019, 75 (7): 396–402

Od początku XXI w. odnotowuje się znaczne zainteresowanie ko-kryształami przez naukowców oraz przemysł farmaceutyczny, manifestujące się licznymi publikacjami oraz zgłoszeniami patentowymi. Historia ko-kryształów rozpoczęła się już w XIX w., kiedy w 1844 r. zsyntetyzowano z chinonu i hydrochinonu pierwszy ko-kryształ nazwany chinhydronem [1]. Rozwój metod wykorzystujących promieniowanie rentgenowskie pozwolił na zidentyfikowanie struktury powyższego ko-kryształu w 1958 r. Z kolei pierwszy raz użyto określenia ko-kryształ w roku 1967. Pomimo że od przytoczonych powyżej wydarzeń upłynęły dziesiątki lat, definicja ko-kryształów nadal jest przedmiotem debat.

W 2013 r. Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA), opublikowała dokument, w którym definiuje ko-kryształy oraz przedstawia różnicę pomiędzy ko-kryształami i innymi stałymi postaciami substancji czynnych

[2]. Niemniej jednak powyższy dokument ma charakter doradczy, bez mocy prawnej. Według FDA ko-kryształy to substancje stałe będące krystalicznym materiałem składającym się z dwóch lub więcej molekuł w tej samej sieci krystalicznej. Jednym z komponentów ko-kryształu jest substancja czynna farmakologicznie (ang. *Active Pharmaceutical Ingredient*, API), drugim z kolei powinna być substancja obojętna dla organizmu ludzkiego, zwana kofomerem. Ponadto w dokumencie określono, iż ko-kryształy nie powinny być klasyfikowane jako nowe substancje czynne farmakologicznie, lecz zaleca się, aby były traktowane jako produkty pośrednie substancji czynnych.

Ko-kryształy od odmian polimorficznych odróżnia fakt, że w przypadku polimorfizmu sieć krystaliczną lub postać amorficzną buduje ta sama substancja czynna, natomiast w ko-kryształach występują przynajmniej dwa komponenty tworzące wspólną sieć krystaliczną [2]. W przypadku soli składniki sieci krystalicznej są w stanie zjonizowanym (zachodzi transfer protonu z cząsteczki o charakterze kwasowym do składnika o charakterze zasadowym). Natomiast komponenty ko-kryształów występują w stanie obojętnym chemicznie, wiązania pomiędzy składnikami mają charakter niejonowy.

Część środowiska naukowego nie zgadza się z założeniami dokumentu wydanego przez FDA i proponuje, aby poszerzyć definicję ko-kryształów oraz klasyfikować we wspólnej grupie ko-kryształy z solami [3]. Powyższe założenie wynika m.in. z faktu, że w przypadku niektórych substancji czynnych stwierdzono zarówno wiązania jonowe, jak i niekwalencyjne pomiędzy dwoma komponentami w sieci krystalicznej. Taka sytuacja występuje w jonowych ko-kryształach oraz solach ko-kryształów. Komórkę elementarną w jonowych

ko-kryształach (ang. *ionic co-crystals*, ICCs) buduje API oraz nieorganiczna sól metalu z pierwszej lub drugiej grupy układu okresowego (np. NaCl, CaCl₂). Natomiast sole ko-kryształów (ang. *salt co-crystals*, SCCs) to struktury ko-kryształiczne, w których jeden ze składników (API lub koformer) występuje w postaci soli, np. ko-kryształ walproinianu sodu z kwasem walproinowym [4].

Pomimo wątpliwości klasyfikacyjnych, ko-kryształizacja substancji czynnej z obojętnym chemicznie koformerem stwarza możliwość zmiany właściwości fizykochemicznych API, takich jak temperatura topnienia, rozpuszczalność, szybkość rozpuszczania, trwałość. Powyższe właściwości mają kluczowe znaczenie w odniesieniu do biodostępności API [1]. Ponadto, dane literaturowe wskazują na korzystne cechy ko-kryształów w porównaniu do innych stałych postaci substancji czynnych. Ko-kryształizacja jest szansą na poprawę rozpuszczalności substancji czynnych, nie posiadających w swojej strukturze ugrupowań zdolnych do tworzenia soli [5]. Co więcej, ogólna liczba możliwych do zastosowania w procesie ko-kryształizacji koformatorów znacznie przewyższa liczbę związków używanych do otrzymania soli. Amorficzne substancje czynne cechuje większa rozpuszczalność, jednak często spotykanym problemem jest ich nietrwałość podczas przechowywania. Natomiast w przypadku ko-kryształów często wraz z zwiększeniem rozpuszczalności zwiększa się również trwałość substancji czynnej. Ponadto ko-kryształizacja pozwala na uzyskanie wyższej rozpuszczalności API niż rozpuszczalność poszczególnych odmian polimorficznych.

Rozpuszczanie ko-kryształów *in vivo*

Poznanie mechanizmu rozpuszczania i procesów poprzedzających absorpcję substancji czynnej jest konieczne, aby zaprojektować odpowiednią postać leku wykorzystującą potencjał zwiększonej rozpuszczalności API ko-kryształizowanej z substancją obojętną. Proponowany w literaturze mechanizm zwiększenia rozpuszczalności substancji czynnej w formie ko-kryształu w stosunku do substancji macierzystej polega na utworzeniu przejściowego roztworu przesyconego podczas rozpuszczania ko-kryształów [6]. Mechanizm ten jest charakterystyczny dla postaci amorficznych oraz soli. Przesycony roztwór substancji czynnej jest niestabilny termodynamicznie, dlatego szybko dochodzi do wytrącenia substancji czynnej, a tym samym spadku stężenia API do poziomu rozpuszczalności jej stabilnej postaci (ang. *spring effect*) (ryc. 1). Stopień przesylenia i szybkość wytrącenia substancji czynnej określają wydajność *in vivo* układów przesyconych. Ponadto, występowanie *in vivo*

przesylenia, wytrącania i ponownego rozpuszczania osadu zależy w dużej mierze od fizjologicznych warunków przewodu pokarmowego, takich jak pH, czas przebywania w poszczególnych elementach układu i wpływ pokarmu.

W celu poprawy skuteczności wchłaniania substancji leczniczej w postaci ko-kryształu po podaniu doustnym, niezbędne jest dążenie do wygenerowania i utrzymania *in vivo* wysokiego stopnia przesylenia API przez odpowiedni okres w miejscu jej wchłaniania. Pomocne może okazać się dodanie do formulacji stabilizatora lub inhibitora, który zmniejsza szybkość wytrącania substancji czynnej. Polimery oraz surfaktanty to klasy związków mogące służyć jako inhibitory wytrącania substancji czynnej. Powyższą właściwość nazwano efektem spadochronu (ang. *parachute*) (ryc. 1) [6, 7]. Dodanie inhibitora wytrącania może prowadzić do zwiększonej biodostępności substancji czynnej w formie ko-kryształów w porównaniu do biodostępności ko-kryształów bez dodatku substancji hamujących wytrącanie API. Jednak przeprowadzone do tej pory badania rozpuszczania *in vitro* ko-kryształów nie zawsze uwzględniały

Rycina 1. Schematyczny diagram zależności stężenia substancji czynnej od czasu przedstawiający koncepcję *spring effect* oraz *spring effect+parachute*. 1) typowy profil rozpuszczania większości substancji czynnych w stałych postaciach leków, 2) rozpuszczanie ko-kryształu zgodnie z procesem przesylenia/wytrącania, 3) rozpuszczanie ko-kryształu w obecności inhibitora krystalizacji, który pełni rolę „spadochronu” [6].

Figure 1. Schematic diagram of active substance concentration versus time reflecting spring effect and spring+parachute effect. 1) typical dissolution profile for the majority of active substances in solid dosage forms, 2) co-crystal dissolution with supersaturation/precipitation mechanism, 3) co-crystals dissolution in the presence of crystallization inhibitor which acts as parachute [6].

efekt przesycenia i następującego po nim wytrącania, a badania farmakokinetyczne przeprowadzono dla prostych dyspersji ko-kryształów bez etapu formulacji. Choć odnotowano w tych badaniach poprawę biodostępności, to jednak właściwe zaprojektowanie postaci leku może przyczynić się do znacznego wzrostu tego parametru.

Kluczowe czynniki, które należy wziąć pod uwagę przy opracowywaniu układów przesyconych ko-kryształów, to:

- zdolność do generowania i utrzymywania wysokiego stopnia przesycenia,
- szybkość przemiany fazowej,
- wyższa rozpuszczalność i szybkość rozpuszczania utworzonego osadu [6].

Wpływy inhibitora krystalizacji na biodostępność substancji zilustrowano na przykładzie ko-kryształów dihydromirycetyny (flawonoid należący do IV klasy BCS) z mocznikiem lub kofeiną [8]. Zbadano wpływ ośmiu inhibitorów z grupy polimerów i środków powierzchniowo czynnych. Najlepszym inhibitorem procesu wytrącenia okazał się poliwinylpirolidon K30 (PVP K30). W przypadku obu ko-kryształów, z mocznikiem oraz z kofeiną, dodanie PVP K30 spowodowało zwiększenie rozpuszczalności w wodzie oraz biodostępności substancji czynnej w porównaniu do rozpuszczalności oraz biodostępności ko-kryształów flawonoidu bez dodatku PVP K30. **Rycina 2** prezentuje porównanie biodostępności ko-kryształów dihydromirycetyny z dodatkiem PVP K30 oraz bez dodatku polimeru na podstawie pola powierzchni pod krzywą (ang. Area Under the Curve, AUC), w zależności od stężenia flawonoidu we krwi szczurów w trakcie 6 godzin. Otrzymane wyniki można wytłumaczyć obniżoną

szybkością wytrącania ko-kryształu w obecności PVP K30 oraz zdolnością polimeru do utrzymywania przesycenia przez dłuższy czas (około 30 min).

Znacznie lepszą biodostępność wykazano w przypadku ko-kryształów danazolu i waniliny z dodatkiem tokoferolu-polietylenoglikolu 1000 jako solubilizatora i hydroksypropylocelulozy jako inhibitora wytrącania w porównaniu do ko-kryształów bez dodatku inhibitorów lub stabilizatorów [9]. Ko-kryształ danazol-wanilina bez dodatku polimerów zwiększył $AUC_{(0-6h)}$ 1,7-krotnie w porównaniu do danazolu. Jednak dodatek solubilizatora i inhibitora krystalizacji zwiększył biodostępność po podaniu szczurom aż 10-krotnie względem danazolu, który jest lekiem trudno rozpuszczalnym w wodzie. Powyższe przykłady wskazują, że odpowiedni dobór substancji pomocniczych jest niezwykle istotny w celu wykorzystania zdolności ko-kryształów do zwiększania rozpuszczalności substancji leczniczych.

Z kolei badania nad ko-kryształami eksementanu z kwasem maleinowym oraz octanu megestrolu z sacharyną ilustrują jak różne mogą być profile rozpuszczania ko-kryształów oraz wskazują na wpływ wielkości cząstek ko-kryształów na rozpuszczalność API [10]. Podczas rozpuszczania ko-kryształów eksementanu z kwasem maleinowym nie występuje stan przesycenia, ko-kryształy przekształcają się do substancji macierzystej w ciągu 1 min. Badając wpływ wielkości cząstek zaobserwowano, że szybkości rozpuszczania ko-kryształów o większych cząstkach (powyżej 106 μm) jest porównywalna z szybkością rozpuszczania eksementanu o małych cząstkach (około 10 μm). Wynika to z faktu, iż podczas rozpuszczania ko-kryształów o większych cząstkach następuje w ciągu 1 min wytrącenie substancji macierzystej o zredukowanej wielkości cząstek. Natomiast w przypadku ko-kryształów octanu megestrolu z sacharyną, wielkość cząstek warunkowała wystąpienie stanu przesycenia. Podczas rozpuszczania ko-kryształów o wielkości cząstek powyżej 106 μm nie zaobserwowano efektu przesycenia. Efekt ten był natomiast widoczny jeśli ko-kryształy miały wielkość około 10 μm . Transformacja ko-kryształu do substancji macierzystej nastąpiła w czasie od 2 h (ko-kryształy o cząstkach powyżej 106 μm) do 4 h (ko-kryształy o wielkości cząstek 10 μm). Redukcja wielkości cząstek ko-kryształu octanu megestrolu z sacharyną skutkowała zwiększeniem szybkości rozpuszczania, co prawdopodobnie hamowało wytrącanie API i umożliwiło pozostanie ko-kryształu w stanie przesyconym przez 4 h.

Na znaczenie wielkości cząstek wskazują również badania ko-kryształów bajkaleiny z nikotynamidem [11]. Redukcja wielkości cząstek ko-kryształów do średniej wielkości 251,53 nm pozwoliła na

Rycina 2. $AUC_{(0-6h)}$ stężenia we krwi w funkcji czasu: dihydromirycetyny (DM), ko-kryształów dihydromirycetyny z mocznikiem oraz kofeiną w obecności lub bez polimeru (PVP K30) po podaniu szczurom [8].

Figure 2. $AUC_{(0-6h)}$ blood concentration versus time of dihydromirycetin (DM), co-crystals of dihydromirycetin with urea and caffeine, with or without the polymer (PVP K30) addition, after administration to rats [8].

uzyskanie postaci cechującej się zwiększoną biodostępnością zarówno w porównaniu do nanokryształów baikaleiny, jak i ko-kryształów baikaleiny z nikotynamidem o niezredukowanej wielkości cząstek. Otrzymanie nanoko-kryształów itrakonazolu z kwasem adypinowym pozwoliło zarówno na zwiększenie rozpuszczalności itrakonazolu, jak również na uzyskanie szybkiego uwalniania API [12]. Maksymalne stężenie (T_{max}) itrakonazolu w przypadku jego nanoko-kryształów z kwasem adypinowym było obserwowane we krwi po 3 h od doustnego podania, natomiast w przypadku referencyjnej formułacji itrakonazolu T_{max} obserwowano po upływie 6h. Powyższe przykłady wskazują na konieczność indywidualnego podejścia do rozpuszczalności określonego ko-kryształu, w tym dokładnego określenia profilu rozpuszczania ko-kryształów oraz czynników wpływających na ich rozpuszczalność, w tym w szczególności istotne jest oszacowanie wpływu wielkości cząstek ko-kryształu na szybkość rozpuszczania oraz określenie czasu, w którym ko-kryształ pozostaje w stanie przesyconym.

Wpływ na przepuszczalność błon komórkowych

Kolejnym czynnikiem po rozpuszczeniu, który warunkuje wchłonięcie leku do krążenia ogólnego i jego stężenie we krwi, jest przepuszczalność substancji leczniczej przez błony komórkowe. Szacuje się, że około 35% wprowadzanych do obrotu leków i 25% kandydatów na leki jest w niewielkim stopniu transportowane przez membrany [6]. Opracowano kilka strategii w celu poprawienia niskiej przenikalności leków przez błony, w tym modyfikację strukturalną lub syntezę proleków, użycie wzmacniaczy przenikalności, stałych nanocząstek lipidowych i polimerowych. Jednak wszystkie te strategie obarczone są istotnymi wadami. Modyfikacje strukturalne i synteza proleków wymagają badań przedklinicznych i toksykologicznych, które są czasochłonne i kosztowne. Istnieją obawy dotyczące stosowania wzmacniaczy przenikalności ze względu na możliwe działania uszkadzające membranę. Z kolei zastosowanie przemysłowe nanocząstek polimerowych zostało ograniczone w związku z trudnościami w kontrolowaniu parametrów produkcyjnych, kwestią odtwarzalności i brakiem wytycznych regulacyjnych. W przypadku preparatów na bazie lipidów występują problemy związane z rozpuszczalnością i stabilnością fizykochemiczną leków w matrycy lipidowej.

Ko-krystalizacja substancji czynnej z substancją obojętną może poprawiać dyfuzję API przez membrany bez potrzeby modyfikowania struktury cząsteczki substancji czynnej lub zakłócania

integralności błony [6]. Aspekt ten jest od niedawna uwzględniany w badaniach, a wynik nie zawsze jest pozytywny. Ko-krystalizacja może zarówno poprawiać, jak i zmniejszać, albo nie wpływać znacząco na transport substancji czynnej przez błony.

W przypadku ko-kryształów acyklowiru z kwasem glutarowym oraz kwasem fumarowym uzyskano zarówno zwiększenie rozpuszczalności, jak i przenikalności przez błony acyklowiru w porównaniu do macierzystej substancji w formie hydratu, mieszanin fizycznych acyklowiru z koformarami oraz soli acyklowiru z kwasem maleinowym [13]. Powyższe badania przeprowadzono z postaci maści na modelu *in vitro* skóry szczurów. Skumulowana ilość przenikającego przez błony acyklowiru wyniosła w przypadku ko-kryształów z kwasem glutarowym oraz kwasem fumarowym odpowiednio: 0,1719 i 0,2616 mg/cm². Były to wartości 3–4-krotnie wyższe w porównaniu do hydratu acyklowiru oraz soli acyklowiru.

Badania ko-kryształów furosemidu z wybranymi koformarami wskazują na możliwość zwiększenia przenikalności API, jeśli jednocześnie zaobserwowano zwiększenie rozpuszczalności ko-kryształów furosemidu [14]. Badania były prowadzone z użyciem komory dyfuzyjnej Franza w środowisku buforu o pH 7,4 w ciągu 8 h. Zaobserwowano, że w przypadku ko-kryształu furosemidu z antranilamidem ogólna ilość furosemidu przenikającego przez błony była wyższa w porównaniu do formy I polimorficznej furosemidu, natomiast ko-kryształ furosemidu z kofeiną cechował się niższą szybkością dyfuzji. Zjawisko to powiązano z rozpuszczalnością ko-kryształów. Ko-kryształ furosemidu

Rycina 3. Stężenie bajkaleiny we krwi po podaniu doustnym głodzonemu szczurom: krystalicznej bajkaleiny (Bai), fizycznej mieszaniny z kofeiną (PM) oraz ko-kryształu bajkaleiny z kofeiną (BaiCaf co-crystal) [20].

Figure 3. Baicalin concentration in blood after oral administration to fasted rats of crystalline baicalin (Bai), physical mixture with caffeine (PM) and co-crystal of baicalin with caffeine (BaiCaf co-crystal) [20].

z antranilamidem wykazywał wyższą rozpuszczalność w porównaniu do substancji macierzystej, z kolei ko-krystalizacja furosemidu z kofeiną wpłynęła na obniżenie rozpuszczalności furosemidu.

Mechanizmy, za pomocą których ko-kryształy mogą modyfikować przepuszczalność błon są nadal niejasne. Jako prawdopodobny mechanizm zaproponowano interakcję między substancją czynną a koformerym w roztworze. Założono, że API i koformer mogą istnieć w roztworze jako agregaty cząsteczkowe, w których występują oddziaływania charakterystyczne dla sieci krystalicznej odpowiedniego ko-kryształu [6]. Jednakże wpływ na zmianę przepuszczalności błony może być bardzo różnorodny oraz trudny do przewidzenia, a ponadto może zależeć od rodzaju koformera. Udowodniły to badania ko-kryształów indometacyny z trzema różnymi koformerymi [15]. Porównując przepuszczalność błon dla ko-kryształów i mieszanin fizycznych substancji czynnej z koformerym stwierdzono, że w przypadku, gdy koformerym była 2-hydroksy-4-metylopirydyna następuje dezintegracja błon komórkowych i zwiększa się pozorna przepuszczalność indometacyny przez membrany. Mieszania fizyczna nie wywoływała żadnych zmian. Natomiast użycie 2-metoksy-5-nitroaniliny nie zmieniło ani integralności, ani ilości leku transportowanego przez błonę. Gdy użyto ko-kryształy z sacharyną, zwiększyła się przepuszczalność błony bez jej uszkodzenia, w przeciwieństwie do mieszaniny fizycznej prowadzącej do dezintegracji komórek. Powyższe obrazuje jak ko-kryształy i ich macierzyste mieszaniny fizyczne mogą różnie reagować z błonami biologicznymi.

Wpływ koformerów na absorpcję leku

Wybór substancji pełniącej rolę koformera nie może być dowolny. Stawianych jest kilka podstawowych wymagań, które muszą zostać spełnione. Jednym z ważniejszych jest posiadanie statusu GRAS (ang. *Generally Recognized As Safe*, Ogólnie Uznany Za Bezpieczny), który zapewnia bezpieczeństwo, czyli nietoksyczność i brak działań niepożądanych ze strony koformera. Koformery powinny również należeć do bazy EAFUS (ang. *Everything Added to Food in the United States*, Wszystkie Dodatki do Żywności w Stanach Zjednoczonych), która również poświadcza ich bezpieczeństwo. Wykazy te obejmują ponad trzy tysiące pozycji substancji i stanowią dokumenty FDA [16, 17].

Kolejnym zaleceniem przy wyborze koformera jest brak jego aktywności farmakologicznej, czyli brak wpływu na organizm człowieka. Jednak w wyniku wpływu koformera na profil farmakokinetyczny leku, może dojść do modyfikacji działania biologicznego API, ponieważ nie tylko

lepsza rozpuszczalność i wynikająca z niej zwiększona absorpcja substancji czynnej skutkuje zmianą farmakokinetyki leku. Istnieje również możliwość wpływu koformera na wchłanianie leku w wyniku modyfikacji: metabolizmu, transportu błonowego i fizjologicznych parametrów przewodu pokarmowego (czas opróżniania żołądka, przepływ krwi w jelitach i pH środowiska) [18].

Modyfikację absorpcji leku poprzez wpływ na przewod pokarmowy ilustruje przykład kofeiny. Zwiększa ona przepływ krwi w jelitach oraz stężenie maksymalne w osoczu (C_{max}) i wartości AUC takich leków jak paracetamol czy winian ergotaminy [19]. Tak więc, nie tylko dzięki działaniu pobudzającemu na OUN, połączenie kofeiny z paracetamolem zwiększa skuteczność paracetamolu, co zostało wykorzystane w preparatach na przeziębienie. Właściwość ta zostaje zachowana także wówczas, gdy kofeina pełni rolę koformera. Wskazują na to badania ko-kryształów bajkaleiny z kofeiną, mieszaniny fizycznej tych składników oraz flawonoidu [20]. Odnotowano wyższe stężenie bajkaleiny (głównego aktywnego metabolitu bajkaleiny) we krwi szczurów już po podaniu mieszaniny fizycznej w odniesieniu do substancji wyjściowej. Dwukrotne zwiększenie AUC_{24h} wyjaśniono synergistycznym wpływem kofeiny na wchłanianie flawonoidu. Natomiast zastosowanie ko-kryształu spowodowało aż 4-krotny wzrost AUC_{24h} bajkaleiny dzięki zwiększeniu rozpuszczalności tej postaci flawonoidu (**rycina 3**).

Wpływ koformerów na transport komórkowy leku zaobserwowano na przykładzie ko-kryształu dipiwoksylu adefowiru z kwasem stearynowym [21]. Jest to długocząściowy kwas tłuszczowy, który w badaniach z użyciem linii komórkowej Caco-2 hamował wydzielanie dipiwoksylu adefowiru za pośrednictwem glikoproteiny-P. Podobne działanie hamujące może wywoływać glikol polietylenowy lub inne kwasy tłuszczowe, jednak większość koformerów to małe molekuly, bez wyżej opisanych właściwości inhibitorowych. Przytoczone przykłady wskazują na potencjalne implikacje biofarmaceutyczne, które trzeba mieć na uwadze i przeprowadzić badania farmakokinetyczne z odpowiednią mieszaniną fizyczną, w celu wyjaśnienia wpływu koformera na farmakokinetykę substancji czynnej.

Biodostępności ko-kryształów

Konsekwencją zmiany właściwości fizykochemicznych ko-kryształów substancji czynnych farmakologicznie jest zmiana ich biodostępności. W **tabeli 1** zaprezentowano przykłady wpływu procesu ko-krystalizacji na rozpuszczalność/szybkość rozpuszczania oraz biodostępność wybranych

Tabela 1. Badania biodostępności substancji czynnych stosowanych w formie ko-kryształów.

Table 1. Bioavailability testing of active substances in co-crystals form.

Substancja czynna	Działanie farmakologiczne	Koformer	Wpływ ko-kryształizacji na profil rozpuszczalności	Wpływ na biodostępność	Klasa BCS	Lit.
Bajkaleina	antyoksydacyjne, przeciwnowotworowe, przeciwbakteryjne	nikotynamid	maksymalna rozpuszczalność bajkaleiny (C_{max}) zwiększona 2,49 krotnie	2,8 krotnie wyższa wartość AUC	II	22
		kofeina	zwiększona szybkość rozpuszczania, 2,5 krotnie wyższa szybkość rozpuszczania w pH 2,0	4,1 krotnie wyższa wartość AUC		20
Indometacyna	przeciwzapalne	sacharyna	zwiększenie szybkości rozpuszczania, C_{max} – $6,31 \pm 3,26 \mu\text{g/mL}$ (mieszanina fizyczna C_{max} – $1,01 \pm 0,40 \mu\text{g/mL}$)	wyższa wartość AUC, $AUC_{0-24\text{h}}$ $4,52 \pm 6,78 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ (mieszanina fizyczna $AUC_{0-24\text{h}}$ $5,98 \pm 2,74$)	II	23
Karbamazepina	przeciwdrgawkowe	sacharyna	wpływ wielkości cząstek ko-kryształów na szybkość rozpuszczania	brak wpływu na biodostępność	II	24
		kwas cynamonowy	zwiększona szybkość rozpuszczania oraz rozpuszczalności ko-kryształów	nie badano		25
Luteolina	przeciwzapalne, antyoksydacyjne, antynowotworowe	isoniazyd	3 krotnie wyższa rozpuszczalność ko-kryształu	$AUC_{0-\infty}$ – 2,7 krotnie większe	II	26
		kofeina	2 krotnie wyższa rozpuszczalność ko-kryształu	$AUC_{0-\infty}$ – 1,4 krotnie większe		
2-[4-(4-chloro-2-fluorofenoksy)fenylo]-pyrimidyny-4-karboksamid	przeciwbólowe, kandydat na lek	kwas glutarowy	18 krotnie zwiększona szybkość rozpuszczania ko-kryształów	3 krotnie większe AUC	II	27

substancji czynnych. Wskazują one na zwiększenie biodostępności substancji czynnych stosowanych w formie ko-kryształów przynajmniej 1-krotne w porównaniu do substancji macierzystych lub mieszanin fizycznych. Ilościowo charakteryzuje to wartość AUC. W niektórych przypadkach nie zaobserwowano jednak pozytywnego wpływu ko-kryształizacji na biodostępność substancji czynnej.

Ko-kryształizacja indometacyny, niesteroidowego leku przeciwzapalnego, z sacharyną spowodowała znaczne zwiększenie jej biodostępności w porównaniu do biodostępności mieszaniny indometacyny z sacharyną [23]. Z kolei biodostępność ko-kryształu indometacyna-sacharyna była porównywalna do biodostępności indometacyny z leku dostępnego na rynku od wielu lat. Fakt ten jest prawdopodobnie związany z optymalizacją formulacji leku w celu uzyskania jak najlepszej biodostępności substancji czynnej. Niemniej jednak ko-kryształy mogą stanowić alternatywę dla produktów handlowych, ponieważ odpowiednie zaprojektowanie postaci leku z ko-kryształami indometacyny z sacharyną dodatkowo zoptymalizuje jej parametry farmakokinetyczne. Powyższe świadczy o istotnym wpływie procesu ko-kryształizacji w przypadku tej substancji.

Ko-kryształizacja karbamazepiny z sacharyną nie wpływa na zwiększenie biodostępności API [24]. Biodostępność skokryształizowanej karbamazepiny była porównywalna z biodostępnością III formy

polimorficznej karbamazepiny występującej w formulacji dostępnej w obrocie farmaceutycznym. Jednakże ze względu na to, iż ko-kryształy karbamazepiny dorównują biodostępności karbamazepiny z gotowej postaci leku oraz cechują się brakiem tendencji do zmiany formy polimorficznej i stabilnością chemiczną, wskazane są dalsze badania nad ko-kryształizacją karbamazepiny.

Podsumowanie

Podsumowując, ko-kryształizacja może stanowić cenną alternatywę zarówno dla substancji czynnych będących w użyciu od wielu lat, jak i nowych, nie wprowadzonych jeszcze na rynek. Utworzenie ko-kryształu pomiędzy substancją czynną a substancją obojętną może wpłynąć na poprawę zarówno rozpuszczalności, jak i przenikalności API przez błony. W konsekwencji ko-kryształizacja może prowadzić do zwiększenia biodostępności substancji czynnych. Niemniej jednak konieczne są wnikliwe badania w celu poznania profilu rozpuszczania ko-kryształów (np. czas trwania stanu przesylenia), ustalenia kluczowych czynników wpływających na rozpuszczalność (np. wielkość cząstek), a także wskazana jest szczegółowa ocena wpływu koformera (np. możliwość dezintegracji błony komórkowej przez koformer). Powyższe czynniki mają kluczowe znaczenie podczas projektowania optymalnej postaci leku z ko-kryształami (możliwość dodatku

inhibitorów oraz stabilizatorów wytrącania), wykorzystującej maksymalnie potencjał ko-krystalizacji.

Otrzymano: 2019.07.22 · Zaakceptowano: 2019.07.30

Piśmiennictwo

1. Karagianni A., Malamataris M., Kachrimanis K.: Pharmaceutical cocrystals: new solid phase modification approaches for the formulation of APIs. *Pharmaceutics* 2018, 10:1–31.
2. FDA.: Guidance for industry. Regulatory classification of pharmaceutical co-crystals. 2013, 1–5.
3. Aitipamula S., Banerjee R., Bansal A.K., Biradha K., Cheney M.L., Choudhury A.R. i in.: Polymorphs, salts, and cocrystals: what's in a name? *Cryst Growth Des.* 2012, 12: 2147–2152.
4. Cerreia Vioglio P., Chierotti M.R., Gobetto R.: Pharmaceutical aspects of salt and cocrystal forms of APIs and characterization challenges. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017, 117: 86–110.
5. Kuminek G., Cao F., Bahia de Oliveira da Rocha A., Gonçalves Cardoso S., Rodríguez-Hornedo N.: Cocrystals to facilitate delivery of poorly soluble compounds beyond-rule-of-5. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016, 101: 143–166.
6. Emami S., Siahi-Shadbad M., Adibkia K., Barzegar-Jalali M.: Recent advances in improving oral drug bioavailability by cocrystals. *BioImpacts* 2018, 8: 305–320.
7. Brouwers J., Brewster M.E., Augustijns P.: Supersaturating drug delivery systems: the answer to solubility-limited oral bioavailability? *J Pharm Sci.* 2009, 98: 2549–2572.
8. Wang C., Tong Q., Hou X., Hu S., Fang J., Sun C.C.: Enhancing bioavailability of dihydromyricetin through inhibiting precipitation of soluble cocrystals by a crystallization inhibitor. *Cryst Growth Des.* 2016, 16: 5030–5039.
9. Childs S.L., Kandi P., Lingireddy S.R.: Formulation of a danazol cocrystal with controlled supersaturation plays an essential role in improving bioavailability. *Mol Pharm.* 2013, 10: 3112–3127.
10. Shiraki K., Takata N., Takano R., Hayashi Y., Terada K.: Dissolution improvement and the mechanism of the improvement from cocrystallization of poorly water-soluble compounds. *Pharm Res.* 2008, 25: 2581–2592.
11. Pi J., Wang S., Li W., Kebebe D., Zhang Y., Zhang B., Qi D., Guo P., Li N., Liu Z.: A nano-cocrystal strategy to improve the dissolution rate and oral bioavailability of baicalin. *Asian J Pharm Sci.* 2019, 14: 154–164.
12. De Smet L., Saerens L., De Beer T., Carleer R., Adriaenssens P., Van Booclaer J., Vervaeke C., Remon J.P.: Formulation of itraconazole nano-cocrystals and evaluation of their bioavailability in dogs. *Eur J Pharm Biopharm.* 2014, 87: 107–113.
13. Yan Y., Chen J.-M., Lu T.-B.: Simultaneously enhancing the solubility and permeability of acyclovir by crystal engineering approach. *Cryst Growth Des.* 2013, 15: 6457–6460.
14. Banik M., Gopi S.P., Ganguly S., Desiraju G.R.: Cocrystal and salt forms of furosemide: solubility and diffusion variations. *Cryst Growth Des.* 2016, 16: 5418–5428.
15. Ferretti V., Dalpiaz A., Bertolasi V., Ferraro L., Beggiato S., Spizzo F., Spisni E., Pavan B.: Indomethacin co-crystals and their parent mixtures: does the intestinal barrier recognize them differently? *Mol Pharm.* 2015, 12: 1501–1511.
16. Qiao N., Li M., Schlindwein W., Malek N., Davies A., Trappitt G.: Pharmaceutical cocrystals: an overview. *Int J Pharm.* 2011, 419: 1–11.
17. Steed J.W.: The role of co-crystals in pharmaceutical design. *Trends Pharmacol Sci.* 2013, 34: 185–193.
18. Elder D.P., Kuentz M., Holm R.: Pharmaceutical excipients – quality, regulatory and biopharmaceutical considerations. *PHASCI.* 2016, 87: 88–99.
19. Renner B., Clarke G., Grattan T., Beisel A., Mueller C., Werner U., Kobal G., Brune K.: Caffeine accelerates absorption and enhances the analgesic effect of acetaminophen. *J Clin Pharmacol.* 2007, 47: 715–726.
20. Zhu B., Zhang Q., Wang J.R., Mei X.: Cocrystals of baicalin with higher solubility and enhanced bioavailability. *Cryst Growth Des.* 2017, 17: 1893–1901.
21. Seo J.W., Hwang K.M., Lee S.H., Kim D.W., Park E.S.: Preparation and characterization of adefovir dipivoxil-stearic acid cocrystal with enhanced physicochemical properties. *Pharm Dev Technol.* 2018, 23: 890–899.
22. Huang Y., Zhang B., Gao Y., Zhang J., Shi L.: Baicalin-nicotinamide cocrystal with enhanced solubility, dissolution, and oral bioavailability. *J Pharm Sci.* 2014, 103: 2330–2337.
23. Jung M.-S., Kim J.-S., Kim M.-S., Alhalaweh A., Cho W., Hwang S.-J., Velaga S.P.: Bioavailability of indomethacin-saccharin cocrystals. *J Pharm Pharmacol.* 2010, 62: 1560–1568.
24. Hickey M.B., Peterson M.L., Scoppettuolo L.A., Morrisette S.L., Vetter A., Guzmán H., Remenar J.F., Zhang Z., Tawa M.D., Haley S., Zaworotko M.J., Almarsson Ö.: Performance comparison of a co-crystal of carbamazepine with marketed product. *Eur J Pharm Biopharm.* 2007, 67: 112–119.
25. Shayanfar A., Asadpour-Zeynali K., Jouyban A.: Solubility and dissolution rate of a carbamazepine-cinnamic acid cocrystal. *J Mol Liq.* 2013, 187: 171–176.
26. Lou Y., Chen S., Zhou J., Chen J., Tiao L., Gao W., Zhang Y., Ma A., Li L., Zhou L.: Luteolin cocrystals: characterization, evaluation of solubility, oral bioavailability and theoretical calculation. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2019, 50: 248–254.
27. McNamara D.P., Childs S.L., Giordano J., Iaricchio A., Cassidy J., Shet M.S., Mannion R., O'Donnell E., Park A.: Use of a glutaric acid cocrystal to improve oral bioavailability of a low solubility API. *Pharm Res.* 2006, 23: 1888–1897.