



Farmaceutyczne kokryształy antagonistów receptora angiotensyny II

Pharmaceutical co-crystals of angiotensin II receptor blockers

Marika TUREK^{1*}, Piotr BAŁCZEWSKI^{1,2}

¹ Instytut Chemii, Nauk o Zdrowiu i Żywności, Uniwersytet Humanistyczno-Przyrodniczy im. Jana Długosza w Częstochowie, Armii Krajowej 13/15, 42-201 Częstochowa, Polska

² Dział Chemii Organicznej, Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk, Sienkiewicza 112, 90-363 Łódź, Polska

Zawartość

1. Wstęp.....	14
2. Kokryształy.....	14
2.1. Walsartan.....	14
2.2. Telmisartan.....	16
2.3. Azylsartan.....	17
3. Inne układy wieloskładnikowe sartanów.....	18
4. Podsumowanie.....	18
Literatura.....	18

Streszczenie: Wieloskładnikowe formy stałe leków cieszą się coraz większym zainteresowaniem ze strony przemysłu farmaceutycznego. Główną ich zaletą jest zdolność do zwiększenia biodostępności leku poprzez poprawę jego właściwości fizykochemicznych, w szczególności rozpuszczalności. Poprawienie rozpuszczalności oraz biodostępności, które są kluczowymi czynnikami determinującymi efektywność substancji czynnej jest istotnym wyzwaniem współczesnej farmacji. Przykładem wieloskładnikowych układów są eutektyki, kompozycje koamorficzne i kokryształy, składające się z substancji czynnej oraz drugiego związku (koformera), który wpływa na poprawę jego rozpuszczalności lub innych właściwości tj. stabilność czy właściwości mechaniczne. Jedną z grup leków o słabej rozpuszczalności w wodzie, a co z tym związane niskiej biodostępności są antagonisty receptora angiotensyny II, które stosowane są w leczeniu nadciśnienia tętniczego. W ostatnich latach podjęto kilka prób połączenia tych związków z innymi cząsteczkami, w celu uzyskania układów o zwiększonej rozpuszczalności. Niniejszy przegląd pokazuje, że przedstawiona strategia jest obiecująca, ponieważ prowadzi do otrzymania kompozycji wieloskładnikowych, które stanowią drogę do otrzymania leków o wielotorowym działaniu.

Słowa kluczowe: antagonisty receptora angiotensyny II, kokryształy, eutektyki, rozpuszczalność, sartany

Abstract: Multi-ingredient solid forms of drugs are becoming more and more popular in pharmaceutical industry. It is because of their high potential to improve bioavailability of a simple drug by improving its physicochemical properties, mainly solubility. Improvement of the solubility and bioavailability, which are key factors determining drug effectiveness, is an important challenge for modern pharmacy. Examples of multi-component systems are eutectic drugs, co-amorphous compositions and co-crystals, consisting of an active substance and a second compound (coformer), which improves solubility or other properties of the active substance. One of the poorly water-soluble group of drugs are angiotensin II receptor blockers used to treat hypertension. In recent years, several attempts have been made to combine these drugs with other molecules to obtain systems with the enhanced solubility. This review shows that the presented strategy is promising because it leads to multi-component compositions, which are the way to obtain drugs of multidirectional effects.

Keywords: angiotensin II receptor blockers, co-crystals, eutectics, sartans, solubility

Wykaz skrótów:

DSC - skaningowa kalorymetria różnicowa

DTA - termiczna analiza różnicowa

FT-IR - spektroskopia w podczerwieni

SEM - skaningowa mikroskopia elektronowa

ssNMR - spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego w ciele stałym

PXRD - rentgenowska dyfraktometria proszkowa

Adres e-mail: marika.turek@ajd.czest.pl

1. Wstęp

Antagonisty receptora angiotensyny II (sartany) są grupą leków hipotensyjnych, ważną szczególnie dla pacjentów, u których stwierdzono nietolerancję inhibitorów konwertazy angiotensyny lub blokerów receptora aldosteronowego. W Polsce zarejestrowanych jest kilka preparatów zawierających substancje czynne, tj. walsartan, losartan, irbesartan, kandesartan, telmisartan i eprosartan. Substancje te zaliczane są do II klasy systemu klasyfikacji biofarmaceutycznej BCS (ang. *Biopharmaceutics Classification System*), wobec czego ich kliniczne zastosowanie ograniczone jest głównie przez słabą rozpuszczalność, a co z tym związane niską biodostępność (**Rysunek 1**) [1].



Rysunek 1. Klasyfikacja leków - BCS (ang. *Biopharmaceutics Classification System*).

Istnieje wiele metod poprawy właściwości fizykochemicznych słabo rozpuszczalnych leków. W odniesieniu do antagonistów receptora angiotensyny II opisywane są np. emulsje [2-5], niosomy [6], liposomy [7], nanosuspensje [8], kompleksy inkluzyjne z cyklodekstrynami [9,10], kompleksy z polimerami [11-13] oraz nanokryształy [14,15]. Skuteczną metodą poprawy rozpuszczalności substancji czynnych jest kokryształizacja z inną cząsteczką (koformerem), którą stanowić może inna substancja czynna (kokryształy lek-lek) lub inne farmaceutycznie akceptowalne cząsteczki np. flawonoidy, kwasy, witaminy, cukry i aminokwasy znajdujące się na liście GRAS (ang. Generally Recognized as Safe), stworzonej przez Agencję Żywności i Leków (FDA). FDA definiuje kokryształy jako krystaliczny materiał złożony z dwóch lub większej ilości różnych cząsteczek, zwykle substancji czynnej i koformera, w tej samej sieci krystalicznej [16]. W przeciwieństwie do soli, komponenty współistniejące w sieci krystalicznej kokryształu oddziałują ze sobą w sposób niejonowy. W uproszczeniu, kokryształy można rozważać jako układy podobne do solwatorów/hydratów, w których zamiast rozpuszczalnika/wody, koformerem jest jedna z wymienionych wyżej cząsteczek organicznych. Zaletą kokryształizacji, jako metody poprawienia właściwości fizykochemicznych leku jest niezmienną strukturą chemiczną substancji czynnej w kokryształy, która połączona jest z koformerem jedynie za pomocą wiązań niekowalencyjnych [17]. W wyniku kokryształizacji, rozpuszczalność substancji czynnej zostaje zwiększona na skutek obniżenia energii sieci krystalicznej i/lub zwiększenia podatności na solwację [18]. Kokryształy otrzymuje się najczęściej poprzez kokryształizację z roztworu, ucieranie mechaniczne lub ucieranie z dodatkiem rozpuszczalnika [19]. Kokryształizacja z roztworu jest najpowszechniejszą metodą otrzymywania kokryształów. Polega ona na rozpuszczeniu komponentów w odpo-

wiednim stosunku stechiometrycznym, a następnie odparowaniu rozpuszczalnika lub ochłodzeniu mieszaniny. Główną trudnością tej metody jest dobór odpowiedniego rozpuszczalnika do krystalizacji, który powinien rozpuszczać obydwa komponenty kokryształu w podobnym stopniu. W procesie otrzymywania kokryształów duże znaczenie mają także metody mechanochemiczne. Pozwalają one na szybkie sprawdzenie tendencji do kokryształizacji w danych układach substancja czynna/koformer. Wówczas, synteza prowadzona jest w fazie stałej i polega na ucieraniu ze sobą odpowiednich ilości komponentów kokryształów bez rozpuszczalnika (ang. neat grinding) lub z dodatkiem kilku kropli rozpuszczalnika (ang. liquid assisted grinding). Synteza w fazie stałej może polegać na ucieraniu komponentów w młynku agatowym lub może zostać zautomatyzowana przy wykorzystaniu młyna kulowego [20]. Dodatkowo, kokryształy otrzymane w fazie stałej mogą zostać wykorzystane jako zarodki inicjujące kokryształizację z roztworu [19]. Istnieje również kilka rzadziej stosowanych metod otrzymywania kokryształów obejmujących szybkie odparowanie rozpuszczalnika [21], użycie płynów nadkrytycznych [22,23] czy krystalizację w zawiesinie [24]. Ciekawym podejściem jest zastosowanie metody antyrozpuszczalnikowej – w ten sposób poprzez dodatek antyrozpuszczalnika (wody) zainicjowano kokryształizację indometacyny oraz karbamazepiny z sacharyną o wysokiej czystości [25, 26, 27]. Należy pamiętać, że dobór metody syntezy jest ściśle uzależniony od rodzaju zastosowanych komponentów.

Niniejsza praca ma na celu przedstawienie dotychczasowego stanu wiedzy na temat metod poprawienia biodostępności antagonistów receptora angiotensyny II (sartanów), w szczególności za pomocą kokryształizacji. Omówione zostaną także mieszaniny koamorficzne i eutektyczne wyżej wymienionych leków.

2. Kokryształy

W literaturze naukowej istnieje kilka doniesień dotyczących kokryształów antagonistów angiotensyny II – najczęściej są to kokryształy, w których koformerem jest cząsteczka kwasu dikarboksylowego (**Tabela 1**).

2.1. Walsartan

Walsartan jest praktycznie nierozpuszczalny w wodzie, jego biodostępność wynosi 23% [35]. Związek ten posiada w swojej strukturze grupy funkcyjne tj. karboksylową, hydroksylową i amidową, które mogą tworzyć supramolekularne heterosyntony (O-H...O, O-H...N, N-H...O i N-H...N) (**Rysunek 2**).

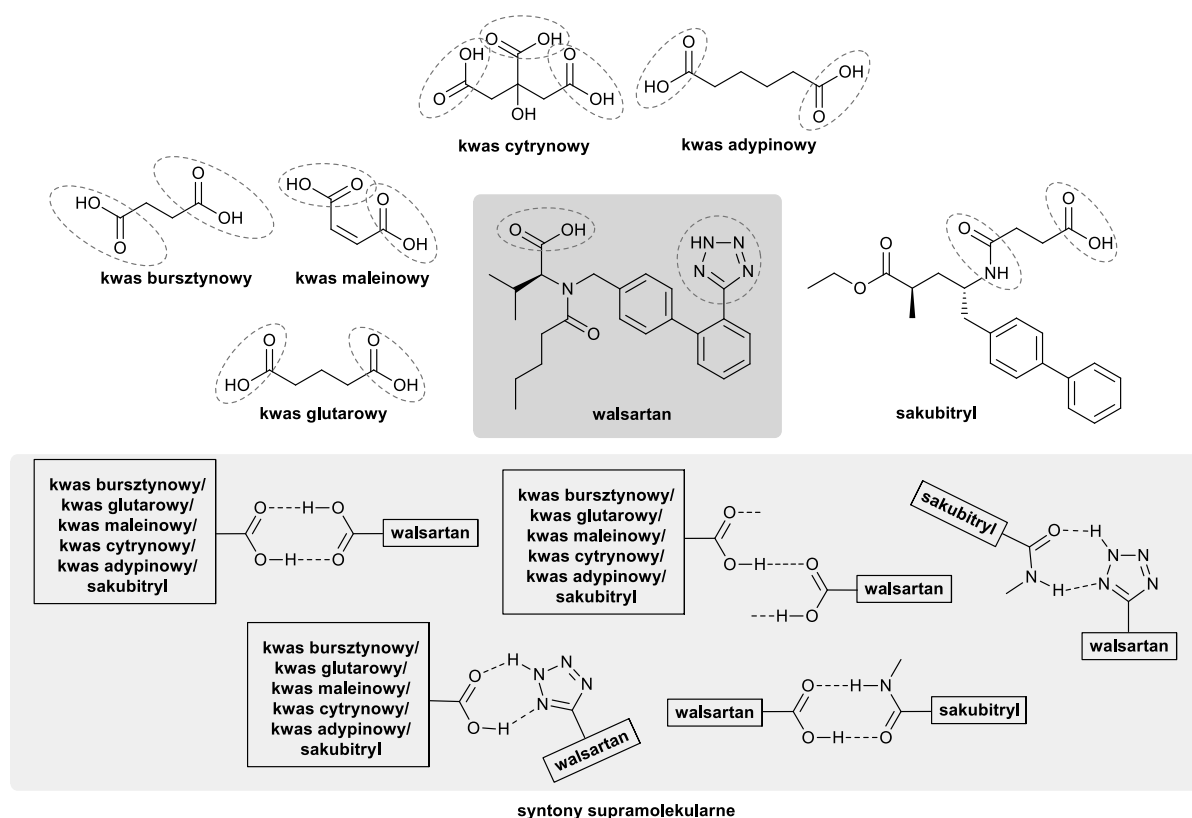
Jedynym komercyjnie dostępnym kokryształem antagonistów receptora angiotensyny II jest lek Entresto wprowadzony do obrotu przez firmę Novartis [36]. Wdrożenie tego leku zawierającego kokryształy walsartan/sakubityrylu uważane jest za kamień milowy w leczeniu niewydolności serca. Działanie tego leku wynika z obecności zarówno walsartanu, który obniża ciśnienie poprzez rozszerzanie naczyń, jak i sakubityrylu, który blokuje rozkład wytwarzanych w organizmie peptydów natriuretycznych obniżających ciśnienie krwi i chroniących serce przez zwłóknieniem [37].

Tabela 1. Dotychczas otrzymane kokryształy sartanów.

Substancja czynna	Koformer	Stosunek lek: koformer	Metoda otrzymania	Rozpuszczalność w wodzie [mg/mL]	Źródło
Walsartan	-	-	-	0.0096 (25 °C)	[28]
	Kwas adypinowy	1:1	Ochłodzenie mieszaniny	0.3981	
	Kwas cytrynowy	1:3		-	0.3632
	-	-	-	198.5 (37 °C)	[29]
	Kwas bursztynowy	1:3	Odparowanie rozpuszczalnika (łaźnia wodna, 60 °C, 30 min)	260.8	
Odparowanie rozpuszczalnika (400 mmHg, 40 °C, 24 godz.)			244.8		
Sakubitryl	1:1 (x 2.5 H ₂ O)	Odparowanie rozpuszczalnika	> 100	[30]	
Azylsartan	2-Metyloimidazol	1:1 (x H ₂ O)	Odparowanie rozpuszczalnika (temperatura pokojowa, 20 dni)	11.6	[31]
Telmisartan	-	-	-	0.72a	[32]
	Atenolol	2:1	Ucieranie z dodatkiem rozpuszczalnika	1.37a	[33]
	-	-	-	0.0072b	
	Sacharyna	1:1	Z zawiesiny (70 °C, 3 godz.)	0.014b	
	Kwas glutarowy	1:1	Z zawiesiny (30 °C, 24 godz.)	0.063b	
Kwas szczawiowy	1:1	Odparowanie rozpuszczalnika (temp. pokojowa)	0.0039	[34]	
				0.0455	

^a Rozpuszczalność w buforze fosforanowym (pH 7.4, 30 °C)

^b Rozpuszczalność w buforze fosforanowym (pH 7.5, 25 °C)



Rysunek 2. Struktura chemiczna walsartanu i jego koformerów opisanych w literaturze wraz z przykładowymi syntonami supramolekularnymi występującymi w badanych układach.

Struktura krystaliczna supramolekularnego sodowego kompleksu walsartan/sakubitryl została zdeponowana w bazie Cambridge Structural Database (CSD) [38]: kod NAQLAU [39]. Jego komórka elementarna składa się z 6-ciu cząsteczek walsartanu i 6-ciu cząsteczek sakubitrylu w formie anionowej, 18-stu cząsteczek kationów sodu oraz 15-stu cząsteczek wody [39]. Struktura stabilizowana jest przez zawiłą sieć wiązań wodorowych. Pierścienie tetrazolowe cząsteczek walsartanu nie są bezpośrednio związane jonowo z atomami sodu, ale tworzą wiązanie wodorowe z grupą amidową cząsteczki sakubitrylu, która jednocześnie koordynuje jony sodu. Dodatkowo pierścienie tetrazolowe tworzą wiązania wodorowe z cząsteczkami wody, która z kolei wchodzi w skład wielocianów koordynacyjnych zwierających w swych narozach jony sodu.

Walsartan został także wykorzystany do syntezy kokryształów, w których koformarami są substancje zaliczane do grupy GRAS, głównie kwasy karboksylowe. Rajurkar i wsp. otrzymali serię kokryształów walsartanu z kwasem adypinowym i cytrynowym w różnych stosunkach lek:koformer, z wykorzystaniem etanolu jako rozpuszczalnika [28]. Struktura otrzymanych związków została potwierdzona przy wykorzystaniu analizy DSC, FT-IR, SEM oraz PXRD. Przeprowadzono także badania rozpuszczalności otrzymanych kokryształów, które następnie zostały wykorzystane do formułacji tabletek techniką kompresji bezpośredniej. Otrzymane kokryształy charakteryzowały się 4.25-4.0 razy większą rozpuszczalnością w wodzie, niż wolny lek. W przypadku układu walsartan/kwas adypinowy najlepszą rozpuszczalność wykazywał kokryształ o stosunku molowym substancja czynna:koformer wynoszącym 1:1, natomiast w przypadku kokryształu z kwasem cytrynowym o stosunku 1:3.

W celu poprawy rozpuszczalności walsartanu, Nayak i wsp. przeprowadzili syntezę serii kokryształów o różnym stosunku molowym substancja czynna:koformer, gdzie jako koformer zastosowano kwas maleinowy, glutarowy lub bursztynowy [29]. Kokryształy otrzymywane były dwiema metodami: 1) metodą odparowania rozpuszczalnika (metanolu) na łaźni wodnej (60°C, 30 min) oraz 2) pod zmniejszonym ciśnieniem (400 mmHg, 40°C, 24 godz.). Kokryształy zostały scharakteryzowane poprzez analizę DSC, FT-IR oraz PXRD. Stwierdzono, że spośród trzech wyżej wymienionych kwasów, odpowiednim koformerym pozwalającym na otrzymanie kokryształów o pożądanych właściwościach fizykochemicznych jest kwas bursztynowy. Do badań rozpuszczalności wybrano kokryształ walsartan/kwas bursztynowy o stosunku molowym substancja czynna:koformer wynoszącym 1:3, który charakteryzował się najlepszymi właściwościami fizykochemicznymi, a przede wszystkim nie był higroskopijny. Nie bez znaczenia był wybór metody otrzymania kokryształów, gdyż jak udowodniono miała ona znaczący wpływ na krystaliczność produktu. W przypadku omawianych kokryształów zaobserwowano różnicę w rozpuszczalności związków otrzymywanych poprzez odparowanie rozpuszczalnika pod normalnym ciśnieniem (łaźnia wodna), a tych otrzymanych poprzez odparowanie w próżni - te pierwsze charakteryzowały się większą rozpuszczalnością. W obu przypadkach rozpuszczalność kokryształu wzrastała wraz ze wzrostem ilości koformera, jednakże tendencja była silniejsza w przypadku kokryształów otrzymywanych metodą swobodnego odparowania rozpuszczalnika. Otrzymane w ten sposób kokryształy walsartan/kwas bursztynowy o stosunku molowym 1:3 charakteryzowały się 1.31 ra-

zy większą rozpuszczalnością w wodzie niż wolny lek. Naukowcy przeprowadzili także badania rozpuszczania walsartanu i jego kokryształów z kwasem bursztynowym (1:3) w 0.1M HCl. Spośród dwóch metod otrzymywania, kokryształ otrzymany metodą odparowania rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem charakteryzował się mniejszą szybkością rozpuszczania, co potwierdza, że metoda ta pozwala na otrzymanie kokryształów o mniejszej krystaliczności.

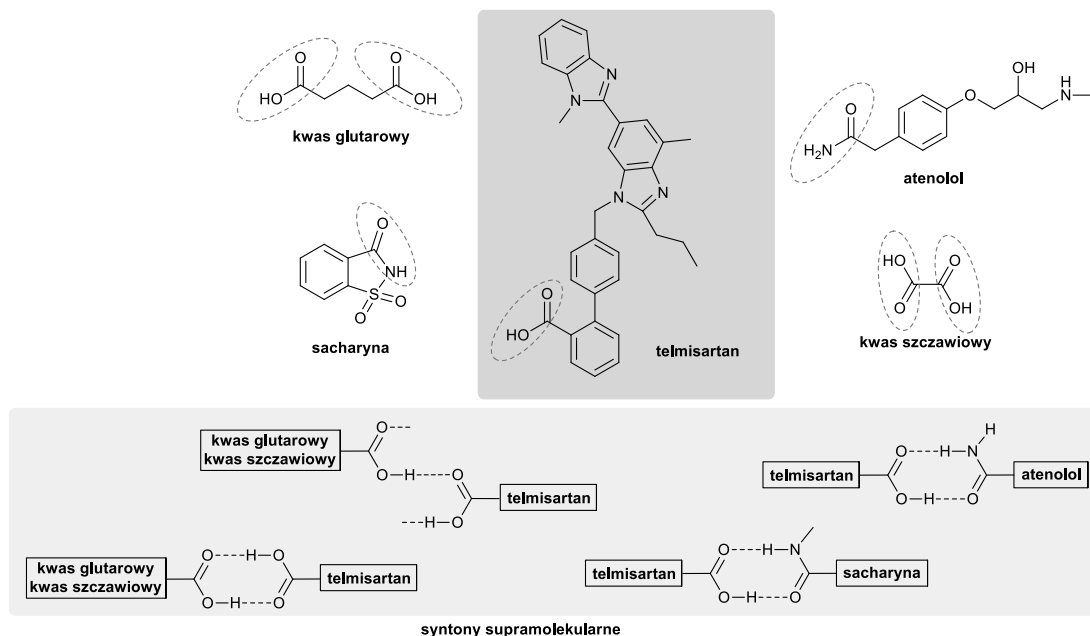
2.2. Telmisartan

Głównym ograniczeniem w stosowaniu telmisartanu jest jego słaba rozpuszczalność w warunkach fizjologicznych, co skutkuje niską i zmienną biodostępnością (ok. 42%) [40]. Telmisartan zawiera grupę karboksylową oraz ugrupowania benzoimidazolowe, które mogą brać udział w tworzeniu wiązań wodorowych jako jego donory lub akceptory tworząc supramolekulane syntony (O-H...O, O-H...N, N-H...O i N-H...N) (**Rysunek 3**).

Przeprowadzono kilka prób syntezy kokryształów telmisartanu przy wykorzystaniu różnych koformerymów oraz różnych metod syntezy. W 2013 roku opatentowano kokryształy telmisartanu i kandesartanu z beta-blokerami, takimi jak: atenolol, bisoprolol czy nebiwolol [41]. Podejście mechanochemiczne zastosowano z sukcesem do syntezy kokryształu telmisartan/atenolol (2:1) - komponenty ucierano z dodatkiem acetonu [32]. Otrzymany kokryształ został scharakteryzowany poprzez analizę DSC, FT-IR, PXRD oraz ssNMR. Na podstawie analizy PXRD stwierdzono, że wiązanie wodorowe występuje pomiędzy grupą karboksylową (-COOH) telmisartanu i grupą amidową (-NH₂) atenololu. Otrzymany kokryształ charakteryzował się 2-krotnie większą rozpuszczalnością w buforze fosforanowym, niż wolny lek. Kokryształizacja nie spowodowała w tym przypadku znacznej poprawy rozpuszczalności ponieważ stosunek molowy substancja czynna:koformer wynosił 2:1, co oznaczało, że w kokryształe przeważał słabiej rozpuszczalny telmisartan nad lepiej rozpuszczalnym atenolem.

Do syntezy kokryształów telmisartanu z kwasem szczawiowym, Alatas i wsp. zastosowali metodę powolnego odparowania rozpuszczalnika [34]. Otrzymany w ten sposób kokryształ został scharakteryzowany poprzez analizę PXRD, DTA, FT-IR oraz SEM. W ten sposób udało się otrzymać kokryształ telmisartan/kwas szczawiowy o rozpuszczalności 11.7 razy większej, niż wolny lek.

Inną metodą syntezy kokryształów telmisartanu jest metoda syntezy w zawiesinie - w ten sposób otrzymano kokryształy z sacharyną i kwasem glutarowym [33]. Kokryształy zostały scharakteryzowane przy wykorzystaniu analizy DSC, TGA, PXRD i FT-IR. Kokryształ telmisartan/sacharyna został przekształcony w postać solwatu z chloroformem - w ten sposób otrzymano monokryształy odpowiednie do analizy rentgenowskiej. W wyniku tej analizy stwierdzono, że niezależna część komórki elementarnej zawiera po dwie cząsteczki telmisartanu, sacharyny oraz chloroformu w stosunku 1:1:1. Wiązanie wodorowe pomiędzy substancją czynną, a koformerym tworzone jest pomiędzy atomem azotu terminalnej grupy benzoimidazolowej telmisartanu, a atomem azotu sacharyny (N-H...N). Struktura kokryształu telmisartanu z kwasem glutarowym została określona w oparciu o analizę PXRD, w której stwierdzono, że komórka elementarna zawiera dwie cząsteczki telmisartanu i dwie cząsteczki kwasu glutarowego.

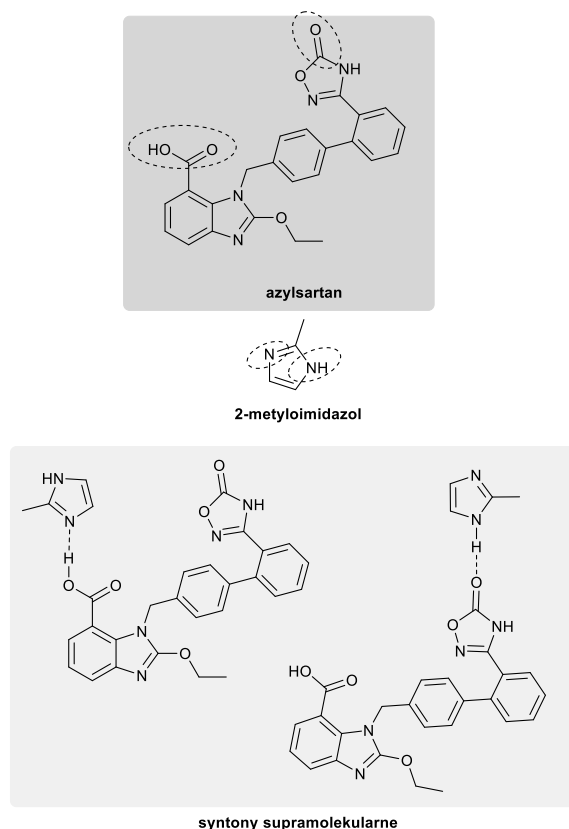


Rysunek 3. Struktury chemiczne telmisartanu i jego koformerów opisanych w literaturze wraz z przykładowymi syntonami supramolekularnymi występującymi w badanych układach/

Wiązania wodorowe utworzone są pomiędzy grupą karbonylową telmisartanu, a grupą hydroksylową kwasu glutarowego oraz grupą hydroksylową telmisartanu, a grupą karbonylową kwasu glutarowego ($O-H \cdots O$). Otrzymany kokryształ telmisartanu z sacharyną charakteryzował się dwukrotnie większą rozpuszczalnością, niż wolny lek. Większą poprawę rozpuszczalności otrzymano w przypadku kokryształu z kwasem glutarowym, który wykazywał 9-krotnie większą rozpuszczalność niż telmisartan.

2.3. Azylsartan

Azylsartan w 2016 roku został dopuszczony do obrotu w Polsce jako preparat prosty. Jego biodostępność wynosi 60% [42]. Zhang i wsp. podjęli próbę syntezy kokryształu azylsartanu z 2-metyloimidazolem [31]. 2-Metyloimidazol uważany jest za bezpieczną zasadę organiczną, która jest szybko eliminowana z organizmu, bez akumulacji w tkankach, stąd może stanowić odpowiedni komponent farmaceutycznego kokryształu [43]. Struktury chemiczne azylsartanu i 2-metyloimidazolu przedstawiono na **Rysunku 4**. Kokryształ azylsartan/2-metyloimidazol (1:1) został otrzymany w postaci hydratu poprzez powolne odparowanie rozpuszczalnika, a następnie poddany analizie rentgenograficznej. Stosunek komponentów w kokryształe azylsartan/2-metyloimidazol/woda wyniósł 2:1:2. Co ciekawe, proton grupy karboksylowej z dwóch cząsteczek azylsartanu został przeniesiony na 2-metyloimidazol, tak, że dwie grupy karboksylowe dzieliły jeden proton tworząc oddziaływanie wodorowe $O=C-O \cdots H^+ \cdots O=C=O$. Uprotonowany 2-metyloimidazol oddziaływał z dwoma anionami azylsartanu poprzez wiązania wodorowe typu $N-H \cdots O$, a dwie cząsteczki azylsartanu były związane wiązaniem wodorowym z dwoma cząsteczkami wody. Otrzymany kokryształ charakteryzował się aż 116 razy większą rozpuszczalnością w wodzie, niż wolny azylsartan.



Rysunek 4. Struktury chemiczne komponentów opisywanego w literaturze kokryształu azylsartanu i 2-metyloimidazolu wraz z przykładowymi syntonami supramolekularnymi występującym w badanym układzie.

3. Inne układy wieloskładnikowe sartanów

Oprócz kokryształów możliwe jest także otrzymanie innych mieszanin wieloskładnikowych zawierających substancję czynną (antagonistę receptora angiotensyny II) oraz substancję współtworzącą (Tabela 2). Przykładem mogą być eutektyki, które definiuje się jako mieszaninę dwóch związków o nieograniczonej mieszalności wzajemnej w fazie ciekłej, ale nie mieszających się w fazie stałej. Tego typu mieszaniny zostały opisane przez Haneef i Chadha, którzy otrzymali mieszaniny eutektyczne irbesartanu z koformerami charakteryzującymi się właściwościami przeciwutleniającymi (kwasy: syringowy, nikotynowy i askorbinowy) [44]. Eutektyki zostały otrzymane poprzez ucieranie komponentów w moździerzu z dodatkiem etanolu i charakteryzowały się 4.4-7.2-krotnie większą rozpuszczalnością w wodzie, niż wolny irbesartan.

Innym podejściem do poprawy rozpuszczalności substancji czynnych jest ich koamorfizacja. Mieszanina koamorficzna określana jest jako układ dwóch (lub większej ilości) substancji, które współistnieją jako pojedyncza faza amorficzna [32]. Tego typu mieszaniny otrzymywane są głównie przez ucieranie komponentów w moździerzu lub młynie kulowym. W ten sposób otrzymano mieszaninę koamorficzną irbesartan/atenolol (1:1), która charakteryzowała się 42-krotnie większą rozpuszczalnością, niż wolny irbesartan [32]. Tak znaczna poprawa rozpuszczalności przypisywana jest przede wszystkim większemu rozdrobnieniu otrzymanego materiału. Podobna, lecz zautomatyzowana synteza serii mieszanin koamorficznych walsartanu z aminokwasami została zaproponowana przez Mei i wsp. [45]. Otrzymano serię dwu- i trój-składnikowych mieszanin koamorficznych: walsartan/histydyna, walsartan/arginina, walsartan/lizyna, walsartan/histydyna/arginina, walsartan/histydyna/lizyna, walsartan/arginina/lizyna. Dwuskładnikowe mieszaniny charakteryzowały się odpowiednio 13-, 14-, 7-krotnie większą rozpuszczalnością, niż wolny walsartan. Lepsze rezultaty uzyskano dla trój-składnikowych mieszanin, a w szczególności układu walsartan/histydyna/arginina, gdzie osiągnięto ponad 1000-krotne zwiększenie rozpuszczalności. Co więcej, po 3 miesiącach badane próbki były wciąż stabilne i zachowywały swą strukturę amorficzną.

4. Podsumowanie

Wieloskładnikowe formy stałe sartanów (kokryształy, mieszaniny koamorficzne, eutektyki) cieszą się sporym zainteresowaniem ze strony przemysłu farmaceutycznego z powodu ich dużego potencjału do poprawy biodostępności leku prostego poprzez poprawę jego właściwości fizykochemicznych, głównie rozpuszczalności i zastosowania w skojarzonej farmakoterapii nadciśnienia. Dotychczas opisywane w literaturze kokryształy sartanów pozwoliły na kilkukrotne zwiększenie rozpuszczalności tych substancji czynnych – ewenementem okazał się kokryształ azylsartanu z 2-metyloimidazolem (w formie hydratu), który miał aż 116 razy większą rozpuszczalność w wodzie niż wolny azylsartan. Oprócz kokryształów efektywnym podejściem do polepszenia rozpuszczalności sartanu okazało się wytworzenie mieszanin koamorficznych z aminokwasami - układ walsartan/histydyna/arginina wykazywał aż 1000-krotnie większą rozpuszczalność, niż sam walsartan.

Wieloskładnikowe formy stałe wydają się użyteczniejsze z punktu widzenia przemysłu farmaceutycznego niż sole, czy hydraty. Ich główną przewagą jest możliwość stworzenia leków o wielotorowym działaniu, co wynika z obecności zarówno substancji czynnej w postaci sartanu, jak i koformerów. Otwarta kwestia doboru koformera pozwala na otrzymanie szerokiej gamy układów substancja czynna/koformer. Kokryształy typu lek/lek, w których koformerem jest inna substancja czynna niż sartan, np. sartan/beta-bloker mogą w przyszłości stanowić podstawę skojarzonej terapii w leczeniu nadciśnienia. Natomiast układy typu substancja czynna/witamina lub substancja czynna/aminokwas noszą ze sobą dodatkowe korzystne działanie na organizm człowieka wynikające z obecności specyficznego koformera.

Niewątpliwą zaletą kokryształów jest poprawa rozpuszczalności, biodostępności, stabilności i przetwarzalności leków, jednakże wciąż istotnym wyzwaniem pozostaje dobór odpowiedniego koformera oraz metody syntezy.

Literatura

- [1] H. V. Chavda, C. N. Patel, I. S. Anand, *Sys. Rev. Pharm.*, **2010**, 1(1), 62-69. doi: 10.4103/0975-8453.59514.

Tabela 2. Dotychczas opisane mieszaniny koamorficzne oraz eutektyczne sartanów.

Substancja czynna	Koformer	Stosunek lek: koformer	Rozpuszczalność w wodzie [mg/mL]	Uwagi	Źródło
Ibesartan	-	-	0.14	-	[44]
	Kwas askorbinowy	1:1	1.02	Mieszaniny eutektyczne	
	Kwas nikotynowy		0.98		
	Kwas syringowy		0.62		
Ibesartan	Atenolol	-	5.47a	Mieszanina koamorficzna	[32]
	-	-	0.13a	-	
Walsartan	-	-	0.19	-	[45]
	Histydyna	1:1	2.51	Mieszaniny koamorficzne	
	Arginina		2.69		
	Lizyna		1.42		
	Histydyna, Arginina	1:1:1	>200		
	Histydyna, Lizyna		10.38		
	Arginina, Lizyna		7.51		

^a Rozpuszczalność w buforze fosforanowym (pH 7.4, 30 °C)

- [2] V. Nekkanti, P. Karatgi, R. Prabhu, R. Pillai, *AAPS PharmSciTech*, **2010**, 11(1), 9-17. doi: 10.1208/s12249-009-9347-6.
- [3] J. Sood, B. Sapra, A. K. Tiwary, *AAPS PharmSciTech*, **2017**, 6(18), 1901-1916. doi: 10.1208/s12249-016-0658-0.
- [4] S. Beg, S. Swain, H. P. Singh, Ch. N. Patra, M. E. Rao, *AAPS PharmSciTech*, **2012**, 13(4), 1416-1427. doi: 10.1208/s12249-012-9865-5.
- [5] A. R. Dixit, S. J. Rajput, S. G. Patel, *AAPS PharmSciTech*, **2010**, 11(1), 314-321. doi: 10.1208/s12249-010-9385-0.
- [6] Z. Sezgin-Bayindir, M. N. Antep, N. Yuksel, *AAPS PharmSciTech*, **2015**, 16(1), 108-117. doi: 10.1208/s12249-014-0213-9.
- [7] V. Nekkanti, Z. Wang, G. V. Betagri, *AAPS PharmSciTech*, **2016**, 17(4), 851-862. doi: 10.1208/s12249-015-0388-8.
- [8] J. M. Alsofany, M. Y. Hamza, A. A. Abdelbary, *AAPS PharmSciTech*, **2018**, 19(5), 2118-2132. doi: 10.1208/s12249-018-1015-2.
- [9] R. Hirlekar, V. Kadam, *AAPS PharmSciTech*, **2009**, 10(1), 276-281. doi: 10.1208/s12249-009-9206-5.
- [10] P. Arora, J. Singh, R. Chadha, *J. Pharm. Pharm. Sci.*, **2017**, 9(9), 51-58. doi: 10.22159/ijpps.2017v9i9.19058.
- [11] T. Lu, Y. Sun, D. Ding, Q. Zhang, R. Fan, Z. He, J. Wang, *AAPS PharmSciTech*, **2017**, 18(2), 473-480. doi: 10.1208/s12249-016-0531-1.
- [12] L. Zhong, X. Zhu, X. Luo, W. Su, *AAPS PharmSciTech*, **2013**, 14(2), 541-550. doi: 10.1208/s12249-013-9937-1.
- [13] S. Prasanthi, M. Vidyavathi, *J. Pharm. Pharm. Sci.*, **2017**, 9(10), 128-136. doi: 10.22159/ijpps.2017v9i10.20809.
- [14] A. Bajaj, M. R. P. Rano, A. Pardeshi, D. Sali, *AAPS PharmSciTech*, **2012**, 13(4), 1331-1340. doi: 10.1208/s12249-012-9860-x.
- [15] N. Biswas, K. Kuotsu, *AAPS PharmSciTech*, **2017**, 18(2), 349-357. doi: 10.1208/s12249-016-0511-5.
- [16] FDA, 2011, **Guidance for Industry**, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidance/1054s/UCM281764.pdf> [odczyt: 23.08.2018].
- [17] A. Dalpiaz, V. Ferretti, V. Bertolasi, B. Pavan, A. Monari, M. Pastore, *Mol. Pharmaceutics*, **2018**, 15(1), 268-278. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00899.
- [18] D. J. Good, N. Rodriguez-Hornedo, *Cryst. Growth Des.*, **2009**, 9(5), 2252-2264. doi: 10.1021/cg801039j.
- [19] R. Thakuria, A. Delori, W. Jones, M. P. Liper, L. Roy, N. Rodriguez-Hornedo, *Int. J. Pharm.*, **2013**, 453, 101-125. doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.10.043.
- [20] D. Hasa, W. Jones, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2017**, 117, 147-161. doi: 10.1016/j.addr.2017.05.001.
- [21] P. P. Bag, M. Patni, C. M. Reddy, *CrystEngComm*, **2011**, 19, 5650-5652. doi: 10.1039/C1CE05778B.
- [22] L. Padrela, M. A. Rodrigues, S. P. Velaga, H. A. Matos, E. G. de Azevedo, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2009**, 38(1), 9-17. doi: 10.1016/j.ejps.2009.05.010.
- [23] L. Padrela, M. A. Rodrigues, S. P. Velaga, A. C. Fernandes, H. A. Matos, E. G. de Azevedo, *J. Supercrit. Fluids*, **2010**, 53(1-3), 156-164. doi: 10.1016/j.supflu.2010.01.010.
- [24] P. P. Apshingekat, S. Aher, A. L. Kelly, E. C. Brown, A. Paradkar, *J. Pharm. Sci.*, **2017**, 106, 1, 66-70. doi: 10.1016/j.xphs.2016.09.009.
- [25] N.-H. Chun, I.-Ch. Wang, M.-J. Lee, Y.-T. Jung, S. Lee, W.-S. Kim, G. J. Choi, *Eur. J. Pharm Biopharm.*, **2013**, 85, 3B, 854-861. doi: 10.1016/j.ejpb.2013.02.007.
- [26] N.-H. Chun, M.-J. Lee, G.-H. Song, K.-Y. Chang, Ch.-S. Kim, G. J. Choi, *J. Cryst. Growth*, **2014**, 408, 112-118. doi: 10.1016/j.jcrysgro.2014.07.057.
- [27] I.-Ch. Wang, M.-J. Lee, S.-J. Sim, W.-S. Kim, N.-H. Chun, G. J. Choi, *Int. J. Pharm.*, **2013**, 450, 1-2, 311-322. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.04.012.
- [28] V. G. Rajurkar, S. S. Jangale, V. K. Deshmukh, V. B. Ghawate, A. R. Pawar, P. A. Kale, *J. J. Medicinal Chem.*, **2016**, 2(1): 007.
- [29] J. E. Thomas, U. Y. Najak, P. C. Jagadish, K. B. Koteswara, *Research J. Pharm. and Tech.*, **2017**, 10(1), 26-30. doi: 10.5958/0974-360X.2017.00007.5.
- [30] L. Feng, P. H. Karpinski, P. Sutton, Y. Liu, D. F. Hook, B. Hu, T. J. Blacklock, P. E. Fanwick, M. Prashad, S. Godtfredsen, Ch. Ziltener, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 275-276. doi: 10.1016/j.tetlet.2011.11.029.
- [31] X.-R. Zhang, L. Zhang, *J. Mol. Struct.*, **2017**, 1137, 320-327. doi: 10.1016/j.molstruc.2017.02.063.
- [32] J. Haneef, R. Chadha, *AAPS PharmSciTech*, **2017**, 18(6), 2279-2290. doi: 10.1208/s12249-016-0701-1.
- [33] R. Chadha, S. Bhandari, J. Haneef, S. Khullar, S. Mandal, *CrystEngComm*, **2014**, 16, 8375-8389. doi: 10.1039/c4ce00797b.
- [34] F. Alatas, H. Ratih, S. N. Soewandhi, *J. Pharm. Pharm. Sci.*, **2015**, 7(3) 423-426.
- [35] DrugBank, <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00177> [odczyt: 31.07.2018].
- [36] Entresto: Ulotka dla pacjenta, Novartis, https://www.novartis.pl/system/files/product-info/entresto_ul_2018_06.pdf [odczyt: 02.08.2018].
- [37] European Medicines Agency, Entresto, Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa, EMA/649986/2015.
- [38] F. H. Allen, *Acta Cryst B*, **2002**, 58, 380-388.
- [39] L. Feng, P.H. Karpinski, P. Sutton, Y. Liu, D.F. Hook, B. Hu, T.J. Blacklock, P.E. Fanwick, M. Prashad, S. Godtfredsen, C. Ziltener, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 275. doi: 10.1016/j.tetlet.2011.11.029.
- [40] J. Stangier, S. Capf, W. Roth, *J. Int. Med. Res.*, **2000**, 28, 149-167. doi: 10.1177/147323000002800401.
- [41] T. Nicolas, J. Gonzalez P. Salaman, European Patent, 2 649 996 A1, **2013**.
- [42] S. H. Jackson, C. Agboton, T. S. Martin, J. D. Jones, *Drug Forecast*, **2011**, 36(10), 634-640.
- [43] R. J. Sanders, L. T. Griffin, J. M. Burka, H. B. Matthews, *J. Toxicol. Env. Heal.*, **1990**, A 54, 121-132. doi: 10.1080/009841098158953.
- [44] J. Haneef, R. Chadha, *AAPS PharmSciTech*, **2018**, 19(3), 1191-1204. doi: 10.1208/s12249-017-0930-y.
- [45] Y. Huang, Q. Zhang, J.-R. Wang, K.-L. Lin, X. Mei, *Pharm. Dev. Technol.*, **2017**, 22(1), 69-76. doi: 10.3109/10837450.2016.1163390.