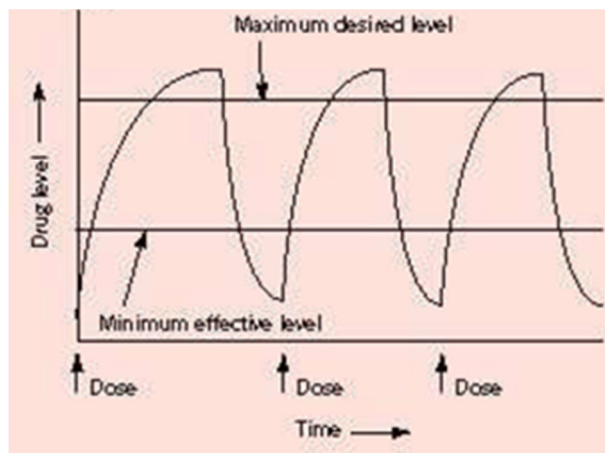
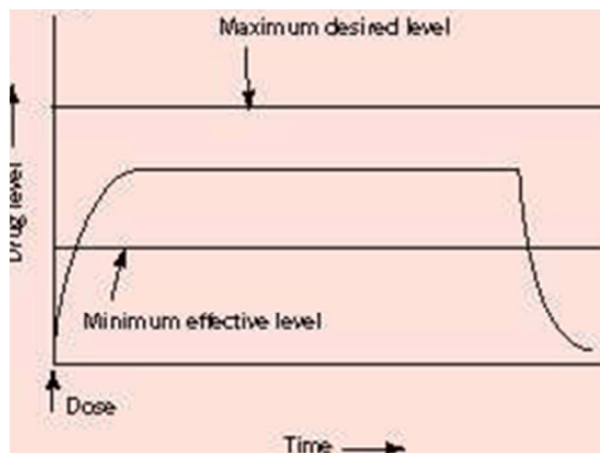


Systemy dostarczania leków w medycynie

Standardowe sposoby podawania leków nie wykorzystują w pełni terapeutycznych możliwości medykamentów. Dzieje się tak z powodu dystrybucji leku w organizmie, która rozpoczyna się w chwili podania leku zwykle drogą doustną. Zmniejsza to szansę na dotarcie dużej ilości dawki do miejsca przeznaczenia, co wymusza zwiększenie jej w aplikowanym preparacie. Dobrze obrazuje to przedstawiony poniżej wykres 1. W 1975 roku pojawił się pomysł zastosowania nośników leków, które uskuteczniłyby dostarczenie leku do miejsca docelowego poprzez lepszą biodystrybucję, która przedstawiona jest na wykresie 2. Praktyczne wykorzystanie nośników leków w medycynie ma duże perspektywy i już w tej chwili cieszą



Wykres 1 Dystrybucja leku dla standardowego podawania



Wykres 2 Dystrybucja leku z wykorzystaniem nośnika [1]

się dużą popularnością, o czym świadczy fakt, że w 2003 roku po raz pierwszy w historii w USA dopuszczono do obrotu rynkowego więcej produktów biotechnologicznych niż konwencjonalnych niskocząsteczkowych leków. Niniejszy artykuł opisuje różne sposoby dostarczania leków.

1. Koniugaty nośnik-lek

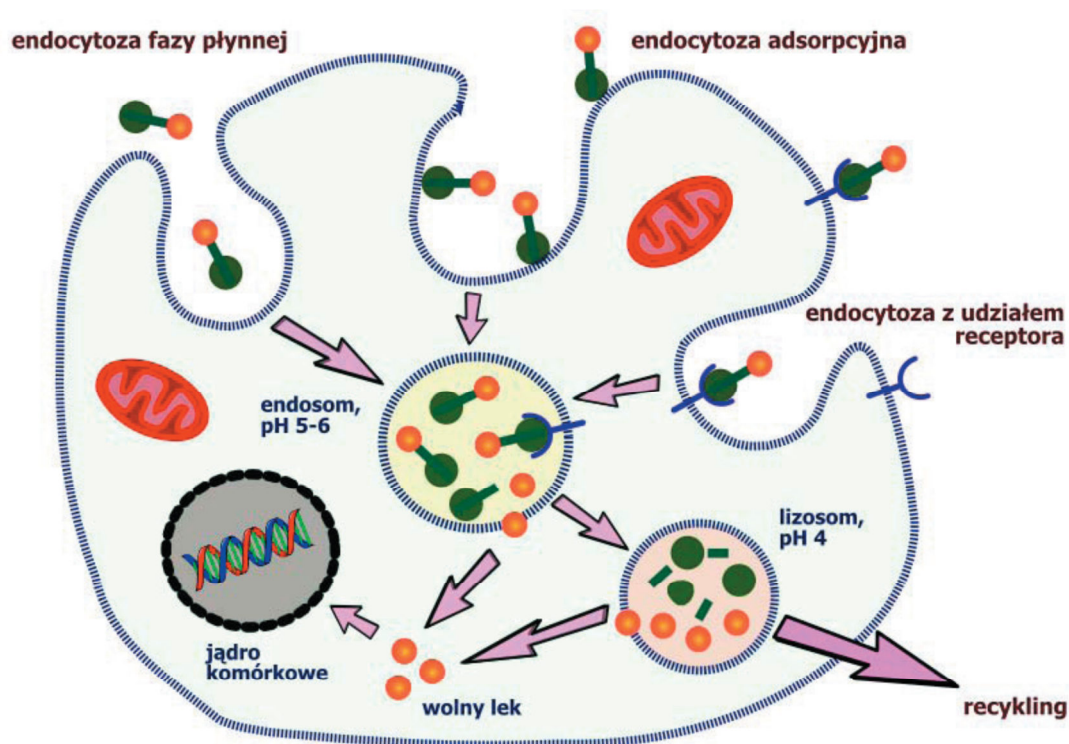
Koniugaty to kompleksy, które zawierają nośniki leków, z którymi lek wiązany jest zazwyczaj za pomocą wiązania kowalencyjnego. Możliwe jest również wykorzystanie jako substancji czynnej zamiast leku białek, peptydów czy też DNA. Jako makrocząsteczki stosuje się polimery naturalne lub syntetyczne, ale można się również spotkać z białkami i przeciwciałami. Wiązaniu leku z nośnikiem często towarzyszy zmiana jego dystrybucji, która jest korzystna jeśli następuje jego zwiększona kumulacja w tkance docelowej. Biodystrybucja związanego leku zależy od właściwości nośnika. Można wyróżnić dwa podejścia do dostarczania leków: aktywne i bierne.

W transporcie aktywnym jako nośniki lub jego fragmenty wykorzystuje się swoiste przeciwciała cukry, peptydy lub białka, które mogą wybiórczo wiązać się z receptorami lub antygenami komórek docelowych. Skutkuje to większym stężeniem leku w tkankach docelowych niż w przypadku podawania wolnego leku. Mimo, że są to bardzo

perspektywiczne koniugaty nie są jeszcze dostępne na rynku, a badania nad nimi, nie są jeszcze dobrze rozwinięte.

Transport pasywny stosowany jest głównie w leczeniu nowotworów. Wykorzystuje się tutaj unikalną anatomiczną i fizjologiczną charakterystykę tkanki guza nowotworowego przede wszystkim zwiększoną przepuszczalność naczyniową (EPR) i zatrzymywanie małych i dużych cząsteczek w tkance guza nowotworowego. Tkanki nowotworowe, w przeciwieństwie do tkanki zdrowych, charakteryzują się często nieszczelną siecią naczyń krwionośnych, powstała w wyniku chaotycznej neoangiogenezy. Średnica tych szczelin szacowana jest na 100-800 nm, a w zdrowych tkankach jest to jedynie 2-6 nm. Większość niskocząsteczkowych leków przeciwnowotworowych posiada niewielki rozmiar i mogą dyfundować do tkanek zdrowych i chorych. Jeśli zastosuje się koniugaty, których rozmiar jest większy, lek nie wnika do zdrowych tkanek, a jedynie do guzów nowotworowych. Ponadto w tkance nowotworowej często upośledzony jest układ drenażu limfatycznego, co powoduje obniżenie klirensu leku z tkanki nowotworowej i gromadzenie się makrocząsteczek w guzie. Logiczne więc wydaje się być to, że o stopniu gromadzenia się makrocząsteczek w tkance nowotworowej decyduje ich wielkość, która powinna przekraczać 20 kDa. Na EPR ma wpływ również stopień unaczynienia guza. Transport pasywny wykorzystuje się również do leczenia tkanek objętych stanem zapalnym np. reumatoidalne zapalenie stawów i inne choroby o podłożu reumatoidalnym, w których również występuje EPR. Istotne jest również to, że masa cząsteczkowa może wpływać na biologiczny okres półtrwania. Jeśli przekracza ona próg nerkowy, czyli 40 kDa następuje obniżenie klirensu nerkowego koniugatu i zostaje on dłużej w układzie krwionośnym, przez co jego kumulacja w chorej tkance jest większa. Im większa masa cząsteczkowa tym klirens nerkowy jest bardziej obniżony. Na właściwości farmakokinetyczne i biodystrybucję ma również wpływ ładunek, konformacja, hydrofobowość i immunogenność nośnika.

Uwolnienie leku z koniugatu może nastąpić w przestrzeni wewnątrz lub zewnątrzkomórkowej. Wykorzystuje się np. fakt, że guz nowotworowy posiada niższe pH niż zdrowe tkanki i niektóre wiązania mogą ulec zerwaniu w tym środowisku. Innym sposobem jest wykorzystanie degradacji połączenia nośnik-lek w warunkach fizjologicznych. Głównym mechanizmem odpowiedzialnym za przechodzenie makrocząsteczek przez błonę komórkową jest endocytoza fazy płynnej, adsorpcyjna lub z udziałem receptora, schematycznie przedstawiona na rys. 1.

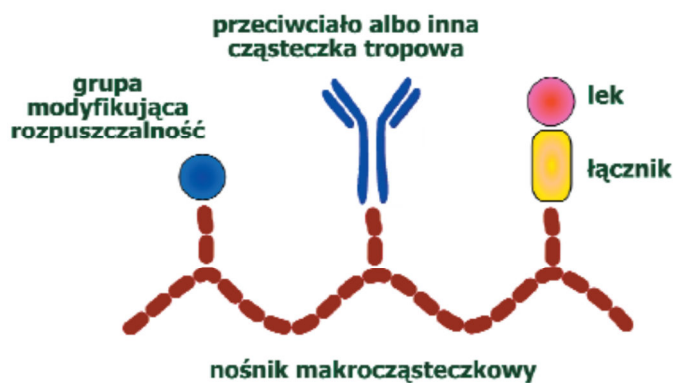


Rysunek 1 Internalizacja kompleksu nośnik-lek oraz jego degradacja wewnątrzkomórkowa z następującym uwolnieniem leku

Do nośnika mogą być przyłączone cząsteczki tropowe takie jak przeciwciała i cukry, które są odpowiedzialne za rozpoznanie komórek lub tkanek docelowych. Czasami dołącza się również ugrupowania modyfikujące rozpuszczalność koniugatu.

Nośnik w koniugatach powinien spełniać następujące wymagania:

- nietoksyczność
- nieimmunogenność
- biokompatybilność
- nie występowanie kumulacji w organizmie
- zawiera grupy funkcyjne, umożliwiające przyłączenie leku
- po koniugacji aktywność leku powinna być zachowana



Rysunek 2 model koniugatu nośnik lek

Ogólny model koniugatu nośnik-lek przedstawiony jest na rysunku 2. Jako nośniki stosuje się zwykle polimery syntetyczne jak np. polietylenoglikol (PEG) czy też polikwas glutaminowy (PGA), N-(2-hydroksypropylo)metakryloamid (HPMA). Do innych materiałów na nośniki należą dekstryny i białka należące do naturalnych makrocząsteczek np. albumina. Poniższa tabela zawiera zestawienie dostępnych na rynku preparatów oraz będących w fazie badań na stan 2007 roku.

Tabela 1

Terapeutyk	Białko albo lek	Nośnik	Stan	Zastosowanie
Koniugaty nośnik-białko				
Adagen	deaminaza adenozykowa	PEG	na rynku, 1990	ciężki skojarzony niedobór odporności
Oncaspar	L-asparaginaza	PEG	na rynku, 1994	ostra białaczka limfocytowa
PEG-INTRON™	α -Interferon 2b	PEG	na rynku, 2000	WZW C (liczne próby w innych chorobach)
PEGASYS™	α -Interferon 2a	PEG	na rynku, 2002	WZW B, C (liczne próby w innych chorobach)
Pegvisomant	zmodyfikowany hormon wzrostu	PEG	na rynku, 2002	akromegalia (w Unii Europejskiej)
Neulasta™	G-CSF	PEG	na rynku, 2002	neutropenia (zazwyczaj po chemioterapii)
Koniugaty nośnik-lek				
PK1; FCE28068	doksorubicyna	HPMA	faza II	raki piersi i płuc, inne
PK2; FCE28069	doksorubicyna-galaktozamina	HPMA	faza I/II	rak wątrobowokomórkowy, inne
PNU166945	paklitaksel	HPMA	faza I zakończona	różne
PNU166148	kamptotecyna	HPMA	faza I zakończona	różne
AP5280	preparat platyny	HPMA	faza I zakończona	różne
CT-2103, XYOTAX	paklitaksel	PGA	faza III	niedrobnokomórkowy rak płuc oraz rak jajnika
CT-2106	kamptotecyna	PGA	faza I/II	różne
PROTHECAN	kamptotecyna	PEG	faza I zakończona	różne
NK911	doksorubicyna i kwas asparaginowy	PEG	faza I zakończona	różne
MTX-HSA	metotreksat	albumina	faza II	różne

2. Micele i liposomy

Są to nośniki, w których lek jest fizycznie zamknięty w nanocząstkach. Micele to kuliste cząstki utworzone z kilkudziesięciu do kilkuset cząsteczek amfifilowych np. cząsteczek kopolimeru blokowego. Tworzą się one spontanicznie w wodzie, gdy stężenie podjednostek jest wyższe od krytycznego stężenia micelnego. Cechuje je duża stabilność i zdolność do zatrzymywania leku przez długi czas. Lek może być w nich niekonwalencyjnie zamknięty lub kowalencyjnie związany z tworzącym je polimerem. Do tworzenia miceli wykorzystuje się głównie PEG i PGA.

Liposomy jako nośniki leków są stosowane już wiele lat. Mimo, że mogą transportować duże ilości leku początkowe zastosowanie wykazało ich wady t.j. szybka eliminacja z krążenia przez komórki układu siateczkowo-śródbłonkowego wątroby i śledziony, zbyt szybkie uwalnianie leku bądź też zbyt mocne wiązanie go. Opłaszczanie liposomów polimerami PEG modyfikuje ich powierzchnię, zapobiega eliminacji, wydłuża biologiczny okres półtrwania i zwiększa gromadzenie się w tkance guza. Preparaty te mogą zawierać ligandy, rozpoznające komórki docelowe np. kwas foliowy w przypadku komórek nowotworowych ekspresjonujących białko wiążące foliany. Zaletą tych struktur jest wybiórcze deponowanie i uwalnianie substancji terapeutycznej w tkankach docelowych. [2]

3. Mikrocząstki

Innym rodzajem polimerowych systemów uwalniania leków są mikrocząstki. Są to sferyczne cząstki o średnicy 1-500 mikrometrów zbudowane z substancji leczniczej zamkniętej w polimerze pochodzenia naturalnego (albuminy, kolagen, żelatyna, chitozan, alginiany, kwas hialuronowy) lub syntetycznego. Wykorzystuje się zarówno polimery biodegradowalne (poliestry, bezwodniki, polisfofazy, polifosfoestry, poliamidy, pochodne celulozy) jak i biostabilne (polimery akrylowe i pochodne celulozy). Wśród ich niewątpliwych zalet można wymienić biogodność, zdolność do przenoszenia różnorodnych substancji leczniczych, kontrolowany profil uwalniania substancji leczniczej. Jednak do ich wad należy nietrwałość. Zalicza się do nich mikrosfery i mikrokapsułki. Podstawowa różnica między mikrosferami i mikrokapsułkami tkwi w sposobie umieszczenia substancji leczniczej. W mikrosferach jest ona inkorporowana przez rozpuszczenie lub zawieszenie w polimerowej matrycy, natomiast w mikrokapsułkach jest zamknięta w postaci płynnej lub stałej wewnątrz polimerowej otoczki. Uwalnianie leków z mikrocząstek następuje w wyniku powolnej enzymatycznej degradacji polimeru i jednoczesnej penetracji płynu ustrojowego w głąb matrycy. Substancja wydostaje się stopniowo, przez powstające w strukturze polimeru mikrokanaly. Mikrosfery mają lepszą budowę pod względem ewentualnych uszkodzeń mechanicznych powstałych w wyniku nieprawidłowego przechowywania lub w trakcie implantacji. Tabela 2 zestawia zarejestrowane w Polsce produkty lecznicze wytwarzane na bazie mikrosfer. Tabela 3 zawiera produkty dostępne w Polsce.

Tabela 2

Produkt leczniczy	Postać	Substancja czynna/ dawka [mg]	Polimer	Zastosowanie
Lucrin Depot® (Abbott Lab.)	Liofilizat mikrosfer + rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny s.c. lub i.m.	Octan leuporeliny/ 3,75 11,25	PLA	Rak gruczołu krokowego Endometrioza Mięśniaki macicy Rak piersi
Decapeptyl Depot® (Ferring GmbH)	Mikrokapsułki + rozpuszczalnik (ampułkostrzykawka) do sporządzania zawiesiny s.c. lub i.m.	Tryptorelina/ 3,75	PLGA (PLA: PGA 1: 1)	Rak gruczołu krokowego Endometrioza Mięśniaki macicy
Diphereline SR® (Ibsen Pharma Brotech)	Liofilizat (fiolka) + rozpuszczalnik (ampułkostrzykawka) do sporządzania zawiesiny i.m.	Tryptorelina/ 3,75 11,25	PLGA	Rak gruczołu krokowego Endometrioza Mięśniaki macicy
Rispolept Consta® (Janssen Cilag Ltd)	Fiolka z mikrosferami + rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny i.m.	Risperidon/ 25,0 37,5 50,0	PLGA	Schizofrenia i inne zaburzenia psychiatryczne
Sandostatin LAR® (Novartis Pharma)	Mikrogranulki (fiolka) + rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny i.m.	Octan oktreotydu/ 10,0 20,0 30,0	PLGA – glukoza	Akromegalia

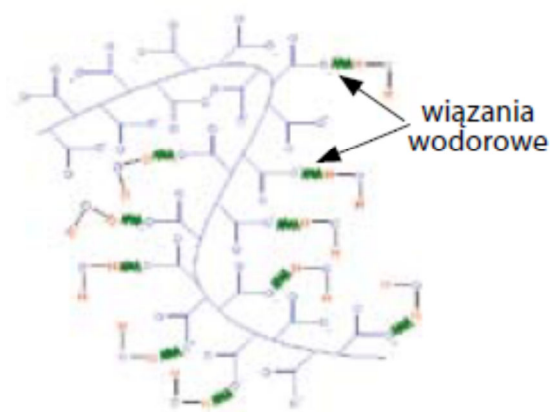
Tabela 3

Produkt leczniczy	Substancja czynna/ dawka [mg]	Polimer	Zastosowanie	Droga podania/czas działania
Lupron Depot® (TAP Pharmaceuticals)	Octan leuporeliny/ 3,75; 7,5; 11,25; 15,0; 22,5; 30,0	PLA	Rak prostaty Endometrioza Mięśniaki macicy	<i>i.m.</i> / 3 miesiące
Enanton Depot Enanton SR® (Takeda)	Octan leuporeliny/ 3,75; 11,25	PLGA	Rak prostaty Endometrioza Rak piersi	<i>s.c.</i> lub <i>i.m.</i> / 1–3 miesiące
Suprefact Depot® (Sanofi Aventis)	Buserelina/ 6,6; 9,45	PLGA	Rak prostaty Endometrioza	<i>s.c.</i> / 2–3 miesiące
Suprecur MP® (Aventis)	Buserelina/ 1,8	PLGA	Endometrioza	<i>s.c.</i> / 1 miesiąc
Nutropin Depot® (Genentech Inc)	Rekombinowany hormon wzrostu/ 13,5; 18,0; 22,5	PLGA	Terapia hormonalna u dzieci z zaburzeniami wzrostu	<i>s.c.</i> / 1 miesiąc
Somatuline LA® (Ipsen-Beaufour)	Lanreotyd / 30,0	PLGA	Akromegalia	<i>i.m.</i> / 14 dni
Risperdal Consta® (Janssen Pharmaceutica)	Risperidon/ 25,0; 37,5; 50,0	PLGA	Schizofrenia i inne zaburzenia psychotyczne	<i>i.m.</i> / 14 dni
Trelstar® Depot (Pfizer)	Tryptorelina/ 3,75	Matryca – PLGA Otoczka CMC Na	Rak prostaty	<i>i.m.</i> / 1 miesiąc
Arestin® (OraPharma)	Minocyklina/ 1,0	PLGA	Przewlekłe zapalenie przyzębia	co 2 tygodnie do kieszonki zębowej
Vivitrol® (Alkemres)	Naltrekson/ 380,0	PLGA	Leczenie alkoholizmu	<i>i.m.</i> / 1 miesiąc
Optison® (GE Healthcare)	Perflutren/ 0,19 mg/ml	Albumina ludzka	Echokardiografia	<i>i.v.</i>

W zależności od przeznaczenia oczekuje się różnego zachowania mikrocząstek w organizmie i profilu uwalniania substancji leczniczej. Wybór odpowiedniego polimeru do budowy mikrocząstek decyduje o profilu działania. Polimery w mikrocząstkach muszą spełniać następujące wymagania: być biozgodne, nietoksyczne. Nie powinny również wywoływać działania nowotworowego, immunologicznego i alergicznego. Proces degradacji matrycy polimeru może mieć charakter chemiczny, kiedy dochodzi do hydrolizy polimeru na oligomery i monomery lub fizyczny, oparty na penetracji płynów i erozji matrycy. Rozpad wiązań chemicznych może zachodzić poprzez hydrolizę katalizowaną obecnością kwasów lub zasad oraz hydrolizę enzymatyczną. [3]

4. Hydrożele

Superabsorbenty (hydrożele) to pęczniejące w wodzie bądź płynach ustrojowych, usieciowane przestrzennie i złożone z hydrofilowych polimerów naturalnych i



Rysunek 3 Schematyczny rysunek przedstawiający hydrożel

syntetycznych materiały, wykazujące zdolność do absorpcji dużej ilości wody. Posiadają wysoką biozgość. Są wykorzystywane do opatrywania ran, jako materiały stomatologiczne, oftalmologiczne, elementy implantów czy też systemy dostarczania leków. Inna definicja mówi, że hydrożele to systemu dwu lub więcej kompartmentowe składające się z trójwymiarowej sieci łańcuchów polimerowych i wody, która wypełnia przestrzeń pomiędzy makrocząsteczkami (rys. 3). Sieć przestrzenna hydrożeli zależy od właściwości fizykochemicznych polimeru i może przyjmować strukturę splątanej helisy, splątanych zwojów lub stosów. Można wyróżnić hydrożele chemiczne (sieć przestrzenna, w której łańcuchy polimeru połączone są trwałymi wiązaniami kowalencyjnymi, nie ulegającymi rozkładowi bez zniszczenia całej makrocząsteczki) i fizyczne (łańcuchy polimerów połączone są słabymi wiązaniami wodorowymi, jonowymi i oddziaływaniami międzycząsteczkowymi.).

Hydrożele jako nośniki leku występują w postaci maści. Jako podłoża hydrożelowe mogą być wykorzystywane do uwalniania substancji czynnej, podczas aplikacji na błony śluzowe nosa, jamy ustnej oraz oka. Do podstawowych zalet przemawiających za zastosowaniem hydrożeli do podawania leków jest ich dobra zmywalność z powierzchni skóry, przejrzystość i właściwości bioadhezyjne. Ponadto obecność wody zapewnia uczucie chłodzenia i sprzyja wysuszeniu skóry. Konieczne jest zastosowanie dodatków substancji konserwujących lub innych substancji pomocniczych, które zwiększają trwałość mikrobiologiczną i zapobiegają rozwojowi drobnoustrojów. Podłoża hydrożelowe są wykorzystywane do uwalniania substancji czynnej, podczas aplikacji na błony śluzowe nosa, jamy ustnej oraz oka.

Wśród hydrożeli można się również spotkać z nanożelami, które stanowią rozproszenia polimerów żelujących t.j. chitozan, alginiany w wodzie o wielkości cząsteczek od kilkudziesięciu do kilkuset nm. Stanowią nośniki wielu substancji leczniczych np. przeciwbakteryjnych, białek oraz peptydów. Mogą być stosowane jako preparaty do nosa, oczu lub też wstrzyknięć [4].

Bibliografia:

1. Zima A.: Wpływ dodatków modyfikujących na właściwości hydroksyapatytowych wielofunkcyjnych tworzyw implantacyjnych przeznaczonych na nośniki leków. Rozprawa Doktorska, Akademia Górniczo-Hutnicza w Krakowie, Kraków 2007.
2. Nevozhay D., Kańska U., Budzyńska R., Boratyński J.: Współczesny stan badań nad koniugatami i innymi systemami dostarczania leków w leczeniu schorzeń nowotworowych i innych jednostek chorobowych. Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej nr 61, 350-360, 2007.
3. Szymańska E., Winnicka K.: *Mikrosfery – nowoczesna postać leku do oczu o kontrolowanym uwalnianiu*. Zakład Farmacji Stosowanej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, Białystok 2009.
4. Sosnowska K.: *Hydrożele jako nowoczesna postać leku*. Gazeta Farmaceutyczna nr 2/2009, Wydawnictwo Kwadryga Sp. z o.o., Warszawa 2009.

