

Částicové lékové formy

doc. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc.

Mnoho sofistikovaných lékových forem vyvinutých v 70. a 80.

letech minulého století se stalo součástí praktické farmakoterapie.

Další pokrok v chemii, molekulární biologii, lékařských a dalších vědách je stimulem intenzivního rozvoje farmaceutické technologie.

Pozornost se věnuje zejména částicovým lékovým formám a makromolekulárním léčivům – léčivům navázaným na specifické polymerní nosiče. Publikovaný článek informuje o současném i budoucím využití mikročástic, lipozomů a nanočástic.

Klíčová slova: lékové formy, pelety, mikročástice, lipozomy, nanočástice.

První zmínka o použití částicových lékových forem s prodlouženým účinkem pro perorální podání se datuje do roku 1952, kdy byl firmou Smith, Kline & French uveden na farmaceutický trh přípravek Spansules. Tobolka obsahovala částice s léčivem upravené tak, aby zabezpečily počáteční dávku s rychlým uvolněním léčiva, druhá dávka se uvolnila při změně pH ve střevním traktu a třetí typ částic s tukovým nosičem zabezpečil další pomalou liberaci léčiva s jeho následným účinkem. V 60. a zejména 70. letech minulého století výrazně vzrostl zájem o lékové formy s prodlouženým účinkem léčiva, z nichž část tvořily právě částice – pelety. Pelety prošly za posledních padesát let vývojem formulačním i technologickým a získaly, ať naplněné do želatinových tobolek nebo slisované do tablet (obrázek 1), své uplatnění v moderní farmakoterapii pro četné výhody, kterými jsou např. udržení optimální terapeutické koncentrace léčiva po požadovaném časovém intervalu, menší výskyt nežádoucích účinků, zjednodušený dávkový režim a možnosti kombinace léčiv v jednom přípravku (3).

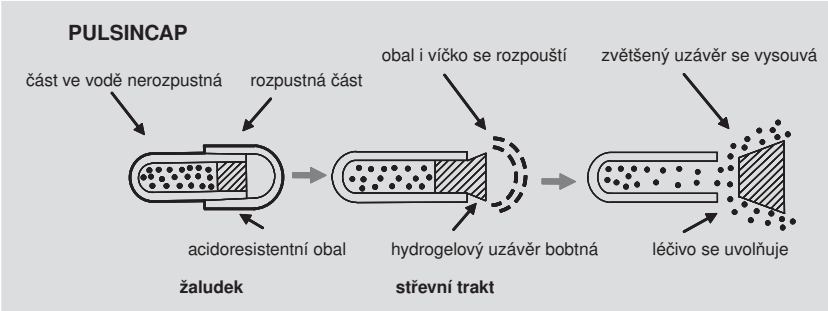
Teprve přibližně před dvaceti lety v souvislosti s poznatky o vlivu denních a nočních biorytmů na fyziologické funkce organismu i průběh některých onemocnění (Kleinbloesem 1987, Lambert 1987, Flechter 1989, Niestage 1989, Mazer 1990) se objevily další požadavky na lékové formy, které odstarovaly vývoj léků se zpožděným a pulzním uvolňováním léčiva (1). Přípravky s prodlouženým, zpožděným a pulzním uvolňováním léčiva rozlišuje také platný Český lékopis 2002. Léky se zpožděným nebo pulzním uvolňováním léčiva lze s výhodou použít pro redukci nočních astmatických záchvatů, v terapii hypertenze, srdeční nedostatečnosti, artritidy, Parkinsonovy choroby,

nespavosti a řady dalších. Známým částicovým systémem navrženým pro opožděné uvolňování léčiva Schererem v roce 1991 je Pulsincap (obrázek 2), který zabezpečí uvolňování léčiva za 4–10 hodin po perorální aplikaci.

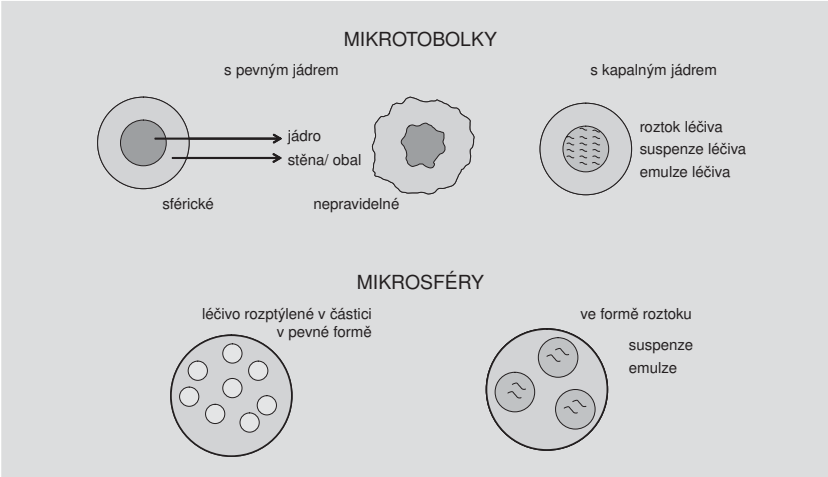
Obrázek 1. Hotové peletové přípravky



Obrázek 2. Schéma funkce systému PULSINCAP



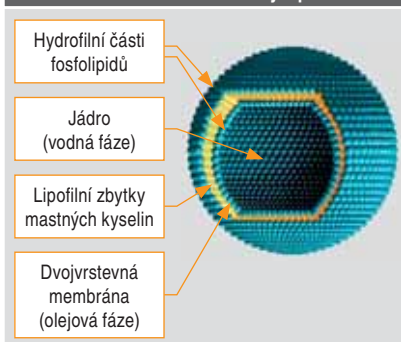
Obrázek 3. Schéma uložení léčiva v mikročásticích



Kromě perorální aplikace se částicové systémy začaly objevovat také v lékových formách určených pro podání parenterální, topické i transdermální. Velký přínos se od mikro- a nanočástic očekává při transportu léčiv povahy peptidů a proteinů včetně genových terapeutik. Mikročástice (velikosti jednotek až stovek μm) mohou být opatřené obalem (mikrotobolky) nebo bez obalu (mikrosféry) a obsahovat léčivo v tuhé i kapalně formě. Nosiči léčiv jsou polymerní látky, z nichž se dává přednost biodegradovatelným látkám, založeným např. na kyselině mléčné, glykolové nebo jejich kopolymerech, které se přirozenými metabolickými procesy v organismu odbourávají na látky pro organismus netoxické. Liberace léčiva z mikročástic se děje na základě metabolických přeměn; hydrolyzou



Obrázek 4. Schéma struktury lipozomu



esterových vazeb polymeru se snižuje jeho molekulová hmotnost a léčivo se uvolňuje předem naprogramovanou rychlostí odvozenou od vlastností polymerového nosiče v intervalu dnů až týdnů (2, 5). Možné včlenění léčiv do mikročástic uvádí obrázek 3.

Na mikročásticích jsou založeny parenterálně podávané léky s obsahem tryptorelinu nebo leuprorelinu, které inhibují růst některých nádorů závislých na hormonech a používají se např. ve farmakoterapii karcinomu prostaty, děložních myomů a endometriózy (2, 5) (tabulka 1).

Jak je z tabulky 1 patrné, očekává se od částicových forem účinnější a bezpečnější farmakoterapie nádorových onemocnění, která spočívá v tom, že se léčivo dostane především do postižené tkáně nebo orgánu a bude tam efektivněji působit na zhoubné buňky, čím se výrazně sníží jeho nežádoucí účinky na zdravou tkáň.

Dalším typem částicových forem jsou lipozomy. Jejich výzkum jako nosičů léčiv spadá do 80. let dvacátého století. Jsou to částice tvořené fosfolipidy o velikosti 0,6–2 μm s tloušťkou membrány 5 nm (obrázek 4). Jádro i povrch lipozomu je hydrofilní, vnitřek membrány tvoří lipofilní zbytky mastných kyselin fosfolipidů. Léčivo je možné umístit podle jeho povahy do jádra nebo do membrány lipozomu (2).

Lipozomy se nejprve využily pro topickou aplikaci, později pro parenterální přípravky. Úpravou povrchu lipozomů, např. polyethylenglykolem, se prodloužila jejich cirkulace v krevní plazmě a částečně se vyřešil problém s jejich vychytáváním jako cizorodých částic retikuloendoteliálním systémem. V praxi se používají léky s obsahem daunorubicinu a doxorubicinu jako parenteralia ve farmakoterapii Kaposiho sarkomu, s amfotericinem B při léčbě invazivních plísňových infekcí, s obsahem virionů inaktivované hepatitidy A jako očkovací

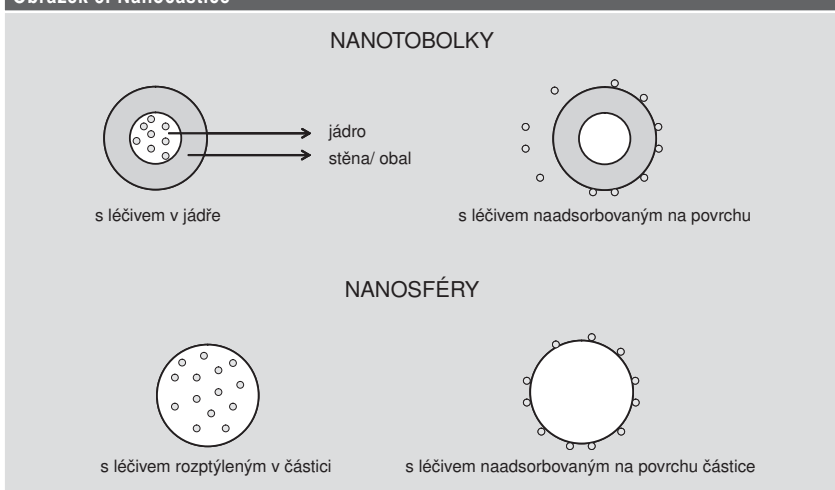
Tabulka 1. Příklady léků založených na mikročásticích

název	výrobce	léčivo	indikace
Decapeptyl Depot®	Ferring	tryptorelin	karcinom prostaty endometrióza děložní myomy
Enantone Depot®	Takeda Chem. Ind.	leuprorelin	karcinom prostaty
Lupron Depot®	Tap Pharmaceuticals Abbot	leuprorelin	karcinom prostaty

Tabulka 2. Příklady léků založených na lipozomech

název	výrobce	léčivo	indikace
AmBisome®	NeXstar, Gilead	amfotericin B	invazivní plísňové infekce
DaunoXome®	NeXstar, Gilead	daunorubicin	Kaposiho sarkom
Doxil®	Ortho Biotech	doxorubicin	Kaposiho sarkom
Epaxal-Berna®	Biotech	viriony inaktivované hepatitidy A	očkovací látka proti hepatitidě A
Alveofact®	Boehringer Ingelheim	lyofilizát vyrobený laváží z hovězích plic	syndrom dechové nedostatečnosti narozených dětí
Pevaryl® Lipogel	Cilag	ekonazol	lokální ošetření plísňových kožních chorob

Obrázek 5. Nanočástice



látka proti hepatitidě A, při terapii syndromu dechové nedostatečnosti u předčasně narozených dětí s obsahem lyofilizátu z hovězích plic, s ekonazolem při lokálním ošetření plísňových kožních chorob (2, 4, 5) (tabulka 2).

V současnosti je největší pozornost věnována nanočásticím (obrázek 5). Svou velikostí 60–300 nm leží nanočástice na subcelulární úrovni a mohou se proto jako lékové minosíče cíleně usměrnit do orgánů, tkání, buněk a nemocných částí těla, které zůstávají jiným lékovým formám nedostupné. Jsou určeny pro cílené uvolňování a působení léčiva při perorálním, parenterálním i lokálním podání, pro aplikaci do oka i nosu. Volbou metody přípravy a aktivizací povrchu nanočástic je možné je nasměrovat na

různé cíle. Očekává se od nich využití při cíleném transportu cytostatik, specifickým doručení antibiotik a antiparazitik, v perorálních lékových transportních systémech pro inzulin, proteiny, geny, pro vakcíny i při topické aplikaci. Částicové systémy jsou slibné lékové formy využitelné pro cílený transport léčiv v širokém aplikačním rozsahu. Léky na jejich základě připravené mají lepší terapeutické vlastnosti a jsou pacienti lépe snášeny. Přispívají k účinnější a bezpečnější farmakoterapii.

doc. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc.
Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta
Veterinární a farmaceutická univerzita Brno
Palackého 1–3, 61242 Brno
e-mail: rabiskovam@vfu.cz

Literatura

- Gurny R, Junginger H, Peppas NA. Pulsatile drug delivery. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1993: 186 s.
- Mathiowitz E. Encyclopedia of Controlled Drug Delivery. New York: John Wiley & Sons 1999: 1057 s.
- Rabišková M. Pelety, základ perorálních lékových forem pro řízené uvolňování léčiva. Čes. a Slov. Farm. 1998; 47: 199–205.
- Swarbrick J, Boylan JC. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. New York: Marcel Dekker 2002. 3032 s.
- Žabka M, Müller RH, Hildebrand GE. Moderní lékové formy. Bratislava: SAP 2001: 486 s.