

WYBRANE TECHNOLOGIE OPTYMALIZUJĄCE DOSTARCZANIE SUBSTANCJI CZYNNYCH W NOWOCZESNYCH POSTACIACH LEKU

Karolina Gimpel, Piotr Luliński, Dorota Maciejewska*

Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny,
Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02 097 Warszawa

*Autorka korespondująca, tel./faks: +22 5720643; e-mail: dorota.maciejewska@wum.edu.pl

Otrzymany 20.03.2009; zaakceptowany 27.04.2009; zamieszczony 19.05.2009

STRESZCZENIE

Prezentujemy przegląd wybranych systemów terapeutycznych jako inspirację w poszukiwaniu nowych zastosowań polimerów z odciskiem molekularnym.

SŁOWA KLUCZOWE: doustne systemy terapeutyczne; polimery z odciskiem molekularnym

ABSTRACT

SELECTED SYSTEMS OPTIMIZING DRUG DELIVERY

The main objective of this article is presentation of selected drug delivery systems as an inspiration in search for new applications of imprinted polymeric materials.

KEYWORDS: oral drug delivery systems; molecularly imprinted polymers

1. Wprowadzenie

W trakcie naszej pracy z polimerami z odciskiem molekularnym (także zwanymi polimerami imprintowanymi) zainteresowaliśmy się możliwością ich wykorzystania jako nośników uwalniających substancję czynną [1, 2]. Doniesienia o takich próbach już pojawiły się w piśmiennictwie [3-5]. Polimery z odciskiem molekularnym stanowią klasę nowoczesnych materiałów mających szerokie zastosowanie w technikach analitycznych, tworzeniu czujników oraz w syntezie organicznej.

Technologia wytwarzania odcisku molekularnego w matrycy polimeru została wykorzystana do otrzymania miękkich soczewek kontaktowych wydłużających czas obecności substancji czynnej w worku spojówkowym. Postacie farmaceutyczne (maści i krople) powszechnie stosowane w chorobach oczu wykazują niski poziom biodostępności z uwagi na mechanizmy obronne oka takie jak łzawienie i mruganie. Efektywność kropli lub maści może być podwyższona poprzez dodanie substancji zwiększających lepkość, ale nawet wówczas czas ich przebywania w oku jest ograniczony. Hiratani i wsp. [6, 7], badali zastosowanie polimeru z odciskiem molekularnym tymololu do produkcji soczewek kontaktowych. Do gotowych soczewek kontaktowych wprowadzono substancję czynną. Soczewki przez 12 godzin uwalniały na stałym poziomie tymolol w stężeniu terapeutycznym oraz nadawały się do powtórnego wypełnienia substancją leczniczą i do ponownego użycia.

W prezentowanej pracy przedstawiśmy informacje dotyczące współczesnych technologii optymalizujących dostarczanie substancji leczniczych w aspekcie możliwości

wykorzystania imprintowanych polimerów w tym obszarze zastosowań.

2. Wybrane technologie optymalizujące dostarczanie substancji czynnych

Technologie optymalizujące dostarczanie substancji czynnych rozwijają się bardzo dynamicznie. Dzięki nowym metodom medycyny molekularnej oraz innowacjom technologicznym i materiałowym wzrosło zainteresowanie poszukiwaniem nowych form dostarczania substancji czynnych. Przykładem może być zastosowanie liposomów w miejscowym (zlokalizowanym) leczeniu infekcji i nowotworów, użycie polimerów biodegradowalnych w celu dostarczenia w określone miejsce czynników bioaktywnych, zastosowanie polimerów rozpuszczalnych w wodzie w celu zwiększenia okresu półtrwania protein lub wykorzystanie polimerów liniowych zawierających proleki [8, 9]. Celem tych poszukiwań jest zwiększenie wydajności i bezpieczeństwa systemów dostarczania substancji czynnych, zredukowanie działań niepożądanych, zmniejszenie częstości podawania leków oraz zwiększenie wygody pacjenta. Nowe technologie dotyczą każdej drogi podawania substancji czynnej a w szczególności transdermalnych systemów terapeutycznych, wziewnych postaci farmaceutycznych oraz form stosowanych do oczu. Przykładem mogą być badania nad zastosowaniem nowej generacji transdermalnych systemów terapeutycznych określanych jako SMTS®, które dzięki obecności wielu mikrowypustek, penetrujących na około 0,5 mm w głąb warstwę rógową naskórka, zwiększają przenikalność substancji czynnej przez skórę [10].

Innym przykładem jest system Retisert®, zaopiniowany pozytywnie w 2005 r. przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków w leczeniu zapalenia błony naczyniowej oka, oraz system Medidur®, o potencjalnym zastosowaniu w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki żółtej. Oba systemy to implanty charakteryzujące się bardzo długim czasem uwalniania substancji czynnej, nawet do 30 miesięcy [11]. Olbrzymi postęp osiągnięto również w formach farmaceutycznych stosowanych w leczeniu parenteralnym. Jednakże największym beneficjentem rozwoju technologicznego są doustne postacie farmaceutyczne.

Z uwagi na szeroki zakres omawianego zagadnienia skoncentrujemy się na wybranych technologiach optymalizujących dostarczanie substancji czynnej *per os*. Uwzględniając łatwość aplikacji, to właśnie tę drogę podania substancji czynnej najczęściej wybierają lekarze i chętnie aprobuja pacjenci. Istnieją jednak ograniczenia w doustnym stosowaniu określonych substancji czynnych. Wynikają one zarówno z właściwości fizykochemicznych substancji czynnej (np. znikoma rozpuszczalność w wodzie), jak i cech anatomicznych układu żołądkowo-jelitowego (np. silnie kwaśne środowisko żołądka lub obecność enzymów trawiennych). Można wyróżnić kilka kierunków poszukiwania nowych postaci doustnego dostarczania substancji czynnej, mających na celu m. in.: zwiększenie rozpuszczalności substancji czynnej, zlokalizowanie uwalniania i zwiększenie wchłaniania oraz regulowanie procesu uwalniania substancji czynnej. Zwiększenie rozpuszczalności substancji czynnej osiągnięto m. in. poprzez tworzenie kompleksów inkluzyjnych z cyklodekstrynami. Lokalizację uwalniania i zwiększenie wchłaniania zapewniają stosowane obecnie powszechnie bioadhezyjne postacie farmaceutyczne. Regulowanie profilu uwalniania osiągnięto poprzez zastosowanie różnych matryc tabletkowych lub kapsulek, które są w stanie aplikować substancję czynną długotrwale, w sposób kontrolowany oraz zmiennie (pulsacyjnie) zgodnie z naturalnym rytmem biologicznym człowieka. Odmienne przykłady stanowią takie formy farmaceutyczne, które ulegają rozpadowi w ciągu kilku sekund, uwalniając bardzo szybko substancję czynną [12].

Nadrzędnym celem wszystkich prowadzonych badań jest optymalizacja działania farmakologicznego i gwarancja osiągnięcia pożądanego stężenia dawki terapeutycznej w miejscu docelowym w organizmie.

2.1. Systemy nośników substancji czynnych działające w obrębie jamy ustnej

Aplikację leku w obrębie jamy ustnej ułatwia wysokie ukrwienie błony śluzowej, a korzystnym zjawiskiem jest ominięcie efektu pierwszego przejścia substancji czynnej przez wątrobę. Skutkiem jest wzrost efektywności i skrócenie czasu uzyskania efektu terapeutycznego. Najczęściej stosowane są bioadhezyjne systemy nośników substancji czynnych w postaci tabletek i żeli. Inny przykład formuacji stanowią szybko rozpuszczalne doustne postacie farmaceutyczne, np. liofilizowane tabletki Zydis®, które ulegają dezintegracji w minimalnej objętości wody w ciągu kilku sekund [13].

2.2. Doustne preparaty o przedłużonym działaniu

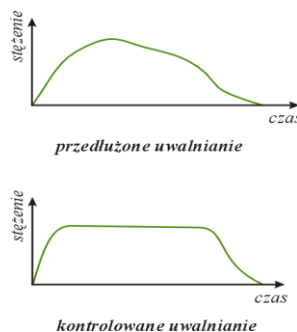
Zadaniem tabletek o przedłużonym działaniu jest zapewnienie, po jednorazowym podaniu, szybkiego osiągnięcia stężenia terapeutycznego substancji czynnej w organizmie oraz utrzymanie go przez dłuższy czas na stałym i skutecznym poziomie. Przedłużone działanie substancji czynnej uzyskuje się przez spowolnienie wchłaniania, zahamowanie wydalania lub zahamowanie biotransformacji. Największe znaczenie praktyczne ma osiągnięcie efektu spowolnionego wchłaniania. Efekt ten jest uzyskiwany na drodze fizycznej (metoda powlekania, inkorporowanie na matrycach) lub chemicznej (metoda kompleksowania, wiązanie na jonitach).

Jednym z rodzajów tabletek o przedłużonym działaniu są tzw. tabletki szkieletowe, zwane też matrycowymi, składające się z nierozpuszczalnego szkieletu (nośnika) i rozpuszczalnej substancji czynnej. Matryce mogą być tworzone zarówno z substancji nieorganicznych, jak i organicznych. Do tych drugich zaliczyć można polimery, np. polistyren, poliamid oraz żywice silikonowe. Tabletki szkieletowe nie rozpadają się w przewodzie pokarmowym, a substancja czynna uwalniana jest z nich na drodze dyfuzji. Szybkość uwalniania substancji nie jest stała. Wraz z dyfuzją substancji czynnej z zewnętrznych warstw nośnika szybkość maleje, ponieważ droga którą musi pokonać substancja ulega wydłużeniu. Uwalnianie zależy także od kształtu i wielkości kapilar oraz właściwości matrycy.

Do zalet preparatów o przedłużonym działaniu zaliczamy zmniejszoną częstość podawania leku pacjentowi (zwiększenie komfortu pacjenta), utrzymanie stężenia terapeutycznego przez dłuższy czas (wyrównane działanie farmakologiczne minimalizuje objawy uboczne wywołane chwilowymi zmianami stężenia substancji czynnej), zmniejszenie sumarycznej dawki substancji czynnej przy zachowaniu tego samego działania terapeutycznego. W efekcie zmniejszają się koszty leczenia i spada toksyczny efekt substancji czynnej. Przeciwwskazaniem do stosowania takich systemów dostarczania leku jest wąski indeks terapeutyczny lub słabe wchłanianie substancji czynnej z przewodu pokarmowego [14].

2.3. Doustne systemy terapeutyczne z osmotycznym uwalnianiem

Technologia OROS®, oznacza doustny system dostarczania substancji czynnej z osmotycznie kontrolowanym uwalnianiem. Zaletą tego systemu jest kontrola szybkości uwalniania leku zgodna z kinetyką zerowego rzędu. Na Ryc. 1 przedstawiono różnicę profili uwalniania w matrycowym systemie o przedłużonym działaniu i w systemie z osmotycznie kontrolowanym uwalnianiem [15].



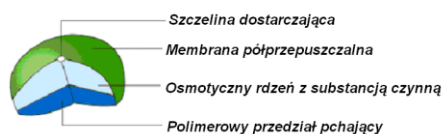
Ryc. 1. Uwalnianie substancji leczniczej.

Istnieją trzy różne rodzaje systemów OROS®. System jednokomorowy (Ryc. 2) został zaprojektowany dla substancji czynnych rozpuszczalnych w wodzie. Składa się z komory otoczonej membraną, która przepuszcza wodę do wnętrza systemu, nie pozwalając jednocześnie na uwolnienie roztworu substancji czynnej. Woda rozpuszcza substancję czynną, która na skutek wytworzenia wysokiego ciśnienia osmotycznego wydostaje się przez szczelinę dostarczającą do światła żołądka lub jelit. Średnica szczeliny dostarczającej wynosi od 0,05 do 0,15 mm i ma wpływ na szybkość dozowania.



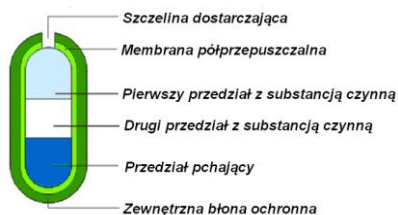
Rys. 2. System jednokomorowy.

Układ dwukomorowy (typu *push-pull*), przedstawiony na Ryc. 3, przeznaczony jest dla substancji trudno rozpuszczalnych w wodzie. W dolnej komorze (przedział pchający) znajduje się polimer, chlorek sodu lub pęczniący hydrożel, który pod wpływem ciśnienia osmotycznego działa na błonę elastyczną, powodując wypychanie z górnej komory substancji czynnej ze stałą szybkością.



Ryc. 3. System dwukomorowy.

Opracowano również system trójkomorowy, przedstawiony na Ryc. 4. W dwóch komorach znajduje się substancja czynna o różnych stężeniach, a trzecia wypełniona jest polimerem pęczniącym w środowisku wodnym. Całość pokryta jest membraną półprzepuszczalną.



Ryc. 4. System trójkomorowy.

Do momentu dotarcia do jelita cienkiej zewnętrznej błony ulega erozji, dzięki czemu woda może wnikać do wnętrza tabletki. Następuje pęcznienie polimeru i wypychanie z określoną prędkością substancji czynnej przez szczelinę dostarczającą (Ryc. 5).

W 2000 r. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków zatwierdziła zastosowanie systemu OROS® do uwalniania metylofenidatu w preparacie Concerta, stosowanym w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej [16].

Obecnie na rynku znajduje się bardzo dużo preparatów z osmotycznie kontrolowanym uwalnianiem, m. in. takich substancji czynnych jak werapamil, nifedypina i albuterol.

2.4. Doustne systemy terapeutyczne z uwalnianiem absorpcyjnym

Doustny system o kontrolowanej absorpcji, OCAS® zapewnia ciągłe i jednolite uwalnianie substancji czynnej wzdłuż całego przewodu pokarmowego i utrzymanie stałego stężenia przez 24 godziny. System OCAS® stanowią tabletki składające się z żelowej matrycy, zawierającej glikol polietylenowy, który zapewnia bardzo szybkie uwodnienie hydrofilowego żelu w górnej części przewodu pokarmowego. Żel matrycowy jest utrzymywany w uwodnionym stanie także w jelicie grubym, dzięki czemu substancja czynna może cały czas uwalniać się w tym samym stopniu, mimo uboższego w wodę otoczenia [17].

Zaletą technologii OCAS® jest uwalnianie substancji czynnej na jednolitym poziomie w czasie 24 godzin w całym przewodzie pokarmowym oraz obniżenie stężenia maksymalnego, występującego po przyjęciu substancji czynnej. Otrzymany wówczas profil uwalniania substancji czynnej jest zbliżony do optymalnego, przedstawionego na Ryc. 6. Idealny system kontrolowanego uwalniania ma zapewnić stały poziom substancji czynnej w osoczu zarówno w dzień jak i w nocy.

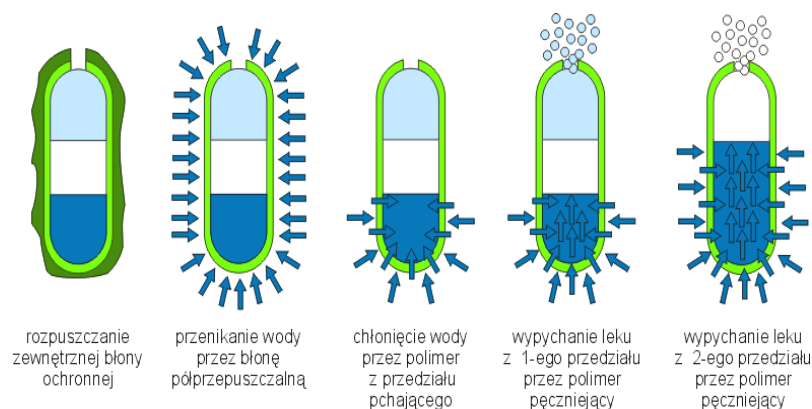
System OCAS® został zaprojektowany przez firmę Yamanouchi i zastosowany jako nośnik tamsulozyny, leku stosowanego w leczeniu łagodnego przerostu prostaty. Ta technologia zapewnia uwalnianie substancji czynnej na stałym poziomie, niezależnie od obecności pokarmu w przewodzie żołądkowo-jelitowym, co zmniejsza działania niepożądane. System OCAS nie jest zależny od pH środowiska przewodu pokarmowego [18].

Mechanizm działania powyższych doustnych systemów terapeutycznych oparty jest na pęcznieniu hydrożelu wewnątrz postaci farmaceutycznej leku. Żele polimerowe, zmieniające strukturę i właściwości w odpowiedzi na zmiany fizjologiczne, stanowią klasę bardzo obiecujących materiałów, znajdujących zastosowanie do optymalnej kontroli miejsca uwalniania oraz ilości uwalnianej substancji czynnej [19].

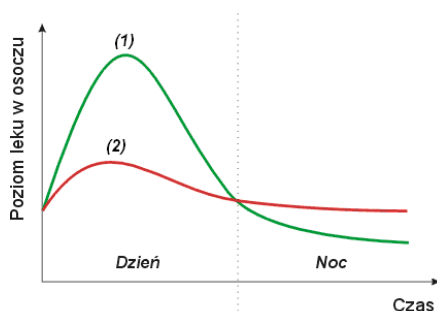
2.5. Doustne systemy bioadhezyjne

Jednym z niedawno wprowadzonych systemów zlokalizowanego dostarczania substancji leczniczej jest system BIOROD®. W przeciwieństwie do wyżej opisanych systemów terapeutycznych, które są nieefektywne w przypadku stosowania substancji czynnej o wąskim przedziale adsorpcyjnym, system BIOROD® zapewnia umiejscowienie leku w określonym obszarze układu pokarmowego. Dzięki bioadhezyjnej otoczce system ulega adsorpcji na powierzchni błony śluzowej przewodu pokarmowego i w sposób kontrolowany uwalnia zawartą wewnątrz substancję czynną.

Istnieją różne modyfikacje systemu BIOROD® umożliwiające zróżnicowanie profilu uwalniania, w tym także zapewniające uwalnianie zmienne (pulsacyjne) zgodnie z naturalnym rytmem biologicznym człowieka [20].



Ryc. 5. Mechanizm działania trójkomorowego systemu OROS®.



Ryc. 6. Profile kontrolowanego uwalniania. Zielona linia (1) przedstawia stężenie leku w osoczu dla typowego systemu kontrolowanego uwalniania, natomiast czerwona linia (2) prezentuje stężenie leku w osoczu przy zastosowaniu systemu OCAS®.

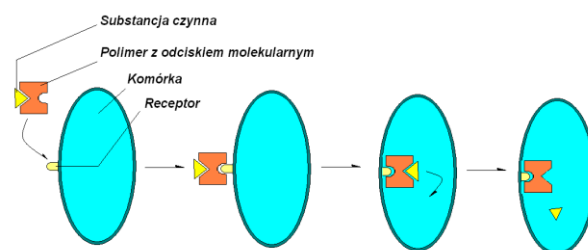
3. Potencjalne zastosowanie polimerów z odciskiem molekularnym

Polimery imprintowane mogą być wykorzystywane w nowoczesnych systemach terapeutycznych przede wszystkim jako nośniki substancji czynnych. Przeszkodą może być toksyczność materiałów polimerowych o odpowiednich właściwościach fizykochemicznych. Jednakże istotną zaletą jest wysoka selektywność, dzięki której nośniki mogłyby rozpoznawać określone obszary (receptory) w błonie komórkowej, wiązać się z nimi i uwalniać substancję czynną, a nawet przenosić substancję czynną do wnętrza komórki. Schemat potencjalnego zastosowania przedstawia Ryc. 7. Potencjalne możliwości zastosowań polimerów z odciskiem molekularnym w systemach optymalizujących dostarczanie substancji leczniczej zostały już zauważone. W kilku przeglądach omawiających technologie i systemy terapeutyczne wspomina się o perspektywach wykorzystania omawianej klasy polimerów [21]. W 2005 r. renomowane czasopismo *Advanced Drug Delivery Review* poświęciło cały zeszyt tematyce polimerów imprintowanych i aspektom ich zastosowania w poszukiwaniu nowych substancji czynnych i nowych systemów terapeutycznych [22].

4. Wnioski

Nie zawsze uświadamiamy sobie fakt, że skuteczność leczenia zależy nie tylko od substancji czynnej, ale również od systemu terapeutycznego, który dostarcza ją do organizmu. Pojawianie się nowych materiałów, np. polime-

rów z odciskiem molekularnym, stwarza możliwości wykorzystania ich w dziedzinach służących poprawie zdrowia i jakości życia.



Ryc. 7. Schemat potencjalnego zastosowania polimerów z odciskiem molekularnym w dostarczaniu substancji czynnej do wnętrza komórki.

WYKAZ SKRÓTÓW

- sMTS - mikrostrukturalny transdermalny system terapeutyczny (ang. *solid microstructured transdermal system*)
- OROS - doustny system dostarczania substancji czynnej z osmotycznie kontrolowanym uwalnianiem (ang. *osmotic controlled release oral delivery system*)
- OCAS - doustny system o kontrolowanej absorpcji (ang. *oral controlled absorption system*)
- BIOROD - bioadhezyjny doustny system zlokalizowanego dostarczania substancji czynnej (ang. *bioadhesive-based oral system for targeted delivery*)

BIBLIOGRAFIA

1. Luliński P., Cieślak A., Maciejewska D., Biul. Wyd. Farm. AMW 2008, 1.
2. Luliński P., Maciejewska D., 12th Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry, ECSOC-12, 1-30 Nov. 2008, F-003.
3. Bodhibukkana C., Srichana T., Kaewnopparat S., Tangthong N., Bouking P., Martin G. P., Suedee R. J. Control., Release 2006, 113, 43.
4. Jantararat C., Tangthong N., Songkro S., Martin G. P., Suedee R., Int. J. Pharm. 2008, 349, 212.
5. Suedee R., Bodhibukkana C., Tangthong N., Amnuait C., Kaewnopparat S., Srichana T., J. Control. Release 2008, 129, 170.
6. Hiratani H., Alvarez-Lorenzo C., Biomaterials 2004, 25, 1105.
7. Alvarez-Lorenzo C., Yanez F., Barreiro-Iglesias R., Concheiro A., J. Control. Release 2006, 113, 236.

8. Ghandehari H., *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2008, 60, 956.
9. Breimer D. D., *J. Control. Release* 1999, 62, 3.
10. Hansen K., Haldin B., *Drug Deliv. Technol.* 2008, 8, 38.
11. Ogren J., *Drug Deliv. Report Spring/Summer* 2006, 57.
12. McConville J. T., *Drug Deliv. Report Autumn/Winter* 2005, 24.
13. Patel V. M., Prajapati B. G., Patel K. M., *Drug Deliv. Technol.* 2007, 10, 54.
14. Muller R. H., Hildebrand G. E., w: *Technologia nowoczesnych postaci leków*, PZWL, Warszawa 2003.
15. Ruppar D., *Drug Deliv. Technol.* 2007, 5, 40.
16. Greenhill L. L., *The 49th Annual Meeting of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 22-27 Oct. 2002, San Francisco, Stany Zjednoczone.
17. Sako K., Nakashima H., Sawada T., Fukui M., *Pharm. Res.* 1996, 13, 594.
18. Michel C. M., Korstanje C., Krauwinkel W., Kuipers M., *Eur. Urol. Suppl.* 2005, 4, 15.
19. Yuk S. H., Bae Y. H., *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* 1999, 16, 385.
20. Nangia A., *Drug Deliv. Technol.* 2008, 10, 42.
21. Xinming L., Yingde C., Lloyd A. W., Mikhailovsky S. V., Sandeman S. R., Howel C. A., Liewen L., *Cont. Lens Anterior Eye* 2008, 31, 57.
22. Sellergren B., Allender C. J., *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2005, 57, 1733.