

MODERNÍ PERORÁLNÍ LÉKOVÉ FORMY POUŽÍVANÉ V NEUROLOGII

PharmDr. et Mgr. David Vetchý, Ph.D.¹, MUDr. Jiří Ceral, Ph.D.²

¹Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

²I. interní klinika, FN Hradec Králové a LF UK v Hradci Králové

Cílem racionální terapie je doručit léčivo ve správném množství, ve správném čase na správné místo. Samotná účinná látka něčeho takového není schopna. Proto se objevují léčivé přípravky ve stále nových lékových formách, do kterých je léčivo zpracováno a které se snaží tomuto cíli co nejvíce přiblížit. Příspěvek se snaží čtenáři podat přehled o typech lékových forem v současnosti se vyskytujících na farmaceutickém trhu a na příkladech zejména perorálních léčivých přípravků používaných v neurologii vysvětlit jejich funkci, přínos a následně i možné rozdíly mezi přípravky se stejným léčivem od různých výrobců. Klíčová slova: lékové formy, řízené uvolňování, biodistribuce léčiva.

Jakoukoli lékovou formu (perorální, parenterální, transdermální aj.) je možné zařadit do jedné ze 3 generací (3). Toto dělení není samoúčelné. Platí, že do čím vyšší generace léková forma daného léčivého přípravku patří, tím náročnější je její vývoj a výroba a tím větší rozdíly mezi přípravky jednotlivých výrobců se dají očekávat. Do první generace patří všechny léčivé přípravky bez nároků na řízené uvolňování nebo biodistribuci léčiva. Druhou generaci tvoří přípravky, které jsou schopny řídit uvolňování léčiva v čase a třetí pak přípravky s cílenou biodistribucí léčiva. Moderní lékové formy především druhé a třetí generace přispívají velkou měrou k bezpečnosti a účinnosti farmakoterapie. Pro jejich vývoj jsou charakteristické specifické technologické postupy a promyšlené využití farmaceutických pomocných látek, to vše v závislosti na fyzikálních, chemických a biologických vlastnostech léčiva i na farmakoterapeutických požadavcích (dávkovací režim, délka působení léčiva, nástup účinku, aplikační forma a podobně) (5).

Lékové formy 1. generace

Do první generace se řadí přípravky, jejichž léková forma neumožňuje ani řízené uvolňování ani biodistribuci léčiva. U těchto přípravků má dojít k rychlému uvolnění léčiva po jejich aplikaci pacientem. Pokud farmakokinetika léčiva nezajišťuje dlouhodobý účinek, není dosaženo ustálené plazmatické koncentrace léčiva a pacient při déletrvající léčbě musí užívat přípravek vícekrát denně.

Výhodou lékových forem 1. generace je relativně laciný vývoj a jsou relativně snadné pro výrobu. Mezi přípravky jednotlivých výrobců, obsahující stejné léčivo, se mohou vyskytovat rozdíly především v případě, kdy z farmakoterapeutického hlediska je na přípravek kladen nadstandardní požadavek, jako je například co nejrychlejší nástup účinku při léčbě bolesti.

Jednotlivé přípravky musí splňovat určitá kritéria daná Českým lékopisem a dalšími nařízeními. Jedním z nich je pro tuhé perorální

lékové formy doba rozpadu. Například neobalené tablety se musí rozpadnout při zkoušce do 15 minut, potahované tablety (potahované obduktety) se musí rozpadnout do 30 minut. Pokud se tableta rozpadne a uvolní léčivo během několika minut, je předpoklad podstatně rychlejšího nástupu účinku než v případě, kdy se doba rozpadu tablety bude blížit 30 minutám. Pacient v prvním případě pocítí úlevu od bolesti velmi rychle a daný přípravek bude hodnotit jako ten, který mu „zabral“. Když se účinek léčiva dostaví až za delší dobu, může to vést i k názoru pacienta, že tělo se s bolestí „vypořádalo samo“, přestože přípravek obsahuje stejné léčivo ve stejném množství jako přípravek „účinný“. Tohoto jevu si jsou vědomi i výrobci. Proto se na farmaceutickém trhu objevují přípravky lišící se formou soli léčiva, díky které se dosahuje rychlejšího nástupu účinku (Voltaren® rapid obsahující draselnou sůl diklofenaku, Ibalgin® fast obsahující ibuprofen lysinát nebo Nalgesin® se sodnou solí naproxenu). Jinou cestou k dosažení rychlejšího analgetického účinku je záměna tabletové lékové formy za měkkou želatinovou tobolku, ve které je léčivo už solubilizované (Nurofen® liquid cps.) nebo komplexace špatně rozpustného léčiva s β -cyklodextrinem, kterou se zvýší rozpustnost léčiva a tím se dosáhne i rychlejšího nástupu účinku, jako je tomu u přípravku Flamexin® obsahující piroxikam v komplexu s β -cyklodextrinem. Další možností velmi rychlého nástupu účinku je přechod od perorálních tablet k šumivým tabletám (Pana-dol® rapid) nebo k bukláním tabletám, protože buklální sliznicí dochází k velmi rychlé absorpci (Temgesic®, Nurofen® active). V současnosti je na českém farmaceutickém trhu novinkou přípravek Madopar® 62.5, jehož tablety jsou určeny pro přípravu perorálního roztoku. Je tím dosaženo podstatně rychlejšího zmírnění symptomů idiopatické Parkinsonovy nemoci při porovnání s přípravkem Madopar® 250 (3).

Výrobci léčivých přípravků, ve snaze odlišit se od konkurence, vyvíjejí moderní lékové for-

my, které nabízí kromě farmakoterapeutických výhod i zlepšení aplikační formy přípravku. Lékař má nyní k dispozici léčbu migrenózního ataku přípravkem Zomig® rapimelt, ve kterém je léčivo zpracováno do perorální tablety, která se nemusí po aplikaci zapíjet. Pacient si tabletu vloží pod jazyk a po jejím rozpuštění celý obsah spolkne. Migréna je doprovázena velice často nechutenstvím a zvracením a touto aplikací se minimalizuje riziko vyzvracení léku. Ze stejných důvodů je k dispozici i nasální forma antimigrenika Zomig® nasal spray (2).

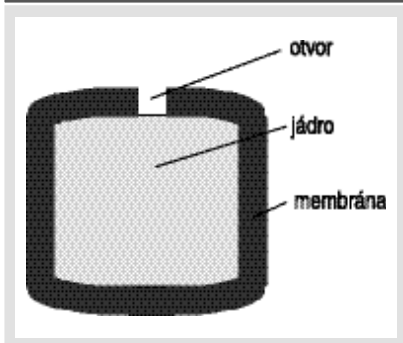
Lékové formy 2. generace

Lékové formy 2. generace řídí uvolňování léčiva. Tuhé perorální lékové formy 2. generace se dělí na lékové formy s prodlouženým, se zpžděným a s pulzním uvolňováním léčiva (1, 7). V závislosti například na použitém obalu uvolňují léčivo kontinuálně v intervalu 6–24 hodin nebo diskontinuálně, tj. v určené části GIT, po určité době aplikace nebo ve dvou a více pulzech (6).

Na farmaceutickém trhu se objevuje celá řada přípravků s označením SR (slow release – pomalé uvolňování), MR (modified release – modifikované uvolňování), CR (controlled release – kontrolované uvolňování), RET (retard) a dalších, které svým prodlouženým (kontinuálním, pozvolným) uvolňováním léčiva do organismu nabízejí celou řadu výhod oproti klasickým perorálním lékovým formám. Patří k nim zejména dávkování léku 1× denně, díky kterému se velice zvýší „patient compliance“ a odstraní kolísání hladiny léčiva v krvi. Zefektivní se tak terapie a sníží nežádoucí účinky léčiva. Teoreticky by bylo vhodné připravovat mnohé perorální léky s prodlouženým uvolňováním léčiva. Kromě farmakoterapeutických důvodů tomu však brání některé fyzikálně-chemické a biologické vlastnosti léčiv (rozpustnost v prostředí GIT, rozdělovací koeficient, velikost molekuly, metabolismus aj.) (3).

Tuhé perorální lékové formy s prodlouženým uvolňováním léčiva je možno rozdělit na tzv. retardety a perorální terapeutické systémy.

Obrázek 1. Schéma perorálního terapeutického systému Oros®



Retardety se podle dvou základních technologií výroby dělí na retardety zásobníkového typu a retardety matricového typu. Zásobníkový typ má jádro a obal. Jádro tvoří léčivo v tuhém nebo kapalném skupenství, obal je polymer, který má řídicí funkci, ovládá uvolňování léčiva do biofáze. Matricový typ retardety nemá membránu, léčivo je dispergované v určitém objemu polymeru, který řídí uvolňování. Toto rozdělení má velký význam i z hlediska aplikace přípravku, protože zásobníkový typ retardety se nesmí púlit, došlo by k poškození obalu řídicího uvolňování léčiva, kdežto retardety matricového typu se často púlit mohou.

Přípravek s púlicí rýhou a/nebo pokud je to uvedeno v jeho příbalovém letáku se může púlit. Mezi přípravky s řízeným prodlouženým uvolňováním léčiva, které se mohou púlit, patří např. přípravek Depakine® chrono secable, obsahující kombinaci kyseliny valproové a její sodné soli, používaný především k léčbě epilepsie, Timonil® ret a Tegretol® CR obsahující carbamazepin se širokým spektrem indikací nebo Tramundin® používaný k léčbě středních až silných bolestí i bolestí při ischemických onemocněních.

Zajímavou alternativou k tuhým perorálním lékovým formám s řízeným uvolňováním léčiva jsou perorální senzitivní (inteligentní) hydrogely, které jsou schopny modifikovat liberaci léčiva. Zkoušelo se tak dosáhnout např. zpomaleného uvolňování paracetamolu (4).

Perorální terapeutický systém vyskytující se na farmaceutickém trhu je systém Oros® (obrázek 1). Je to jednoduchá osmotická pumpa, která se skládá ze zásobníku s léčivem a s osmoticky aktivními pomocnými látkami, semipermeabilní membrány a z otvoru, jenž je zhotoven laserovým paprskem. Na základě osmotického tlaku proniká voda z GIT po aplikaci semipermeabilní membránou do jádra a rozpuštěné léčivo vystupuje otvorem v membráně. Do tohoto systému se zapracoval např. protizánětlivě působící indometacin, u kterého se tak terapeutická hladina udržovala 12 hodin.

Je důležité si uvědomit, že přípravky s prodlouženým uvolňováním se mezi sebou neliší

uvedenou koncovkou (SR, CR, RET, MR), ale tím, jak dlouho jsou schopny léčivo prodlouženě uvolňovat a kinetikou uvolňování. Na základě těchto dvou parametrů může lékař volit mezi přípravky. Pro pacienta je nejvhodnější kinetika nultého řádu, kdy se uvolňuje do organismu za časovou jednotku stále stejné množství léčiva, závislost celkového množství uvolněného léčiva v čase má tvar přímky. Méně vhodná, ale povolená, je také kinetika prvního řádu, kdy se uvolňuje největší množství léčiva po aplikaci a s časem uvolněné množství léčiva za časovou jednotku klesá, závislost celkového množství uvolněného léčiva v čase je logaritmická. Uvedené poznatky neplatí pouze pro perorální lékové formy s prodlouženým uvolňováním, ale i pro ostatní, např. v neurologii velmi často používané transdermální přípravky s prodlouženým uvolňováním léčiva (Durogesic®, Transtec® aj.).

Mezi tuhé perorální lékové formy 2. generace se zpožděným uvolňováním léčiva patří přípravky s acidorezistentním obalem, přípravky uvolňující léčivo až v tlustém střevě, obalené tablety se zpožděným uvolňováním léčiva, systém Pulsincap® a další, pro které platí, že uvolní veškeré množství léčiva opožděně na základě změny prostředí (změny pH v různých částech GIT, přítomnost bakteriální mikroflóry v tlustém střevě) nebo na základě technologického záměru.

V neurologii se z přípravků se zpožděným uvolňováním léčiva používají přípravky s acidorezistentním (enterosolventním) obalem, které jsou obaleny polymerním obalem nerozpustným při nízkém pH (pH žaludku) a který se rozpustí a uvolní léčivo při vyšším pH vyskytující se v tenkém střevě. Do přípravků s acidorezistentním obalem bývají zapracována léčiva, která jsou nestálá v kyselém prostředí. Příkladem může být Diclofenac® DUO, jehož tobolky obsahují 25 mg diklofenaku v enterosolventních mikročásticích (diklofenak se vstřebává distálně od žaludku) a 50 mg diklofenaku v mikročásticích s prodlouženým uvolňováním léčiva. Mikročástice umožňují i průchod uzavřeným pylorem na rozdíl od tablet. Je tak dosaženo optimální terapeutické hladiny léčiva v krvi po dobu 12 hodin, protože enterosolventní částice zajistí rychlý nástup

účinku, který je udržován 12 hodin částicemi s prodlouženým uvolňováním léčiva.

Lékové formy s pulzním uvolňováním léčiva uvolňují léčivo ve dvou a více pulzech, které zajistí dvě a více plazmatických maxim hladin léčiva v krvi. Dosahuje se to např. kombinací rychle a zpožděně se uvolňujícího léčiva z jedné lékové formy. V neurologii se zatím z farmakoterapeutických důvodů lékové formy s pulzním uvolňováním léčiva nepoužívají.

Lékové formy 3. generace

Lékové formy 3. generace splňují zásadu, že se léčiva mají do organismu dostávat ve správném množství, ve správném čase a na správné místo. Mají schopnost přivést léčivo v nezměněné podobě na místo jeho účinku při snížené distribuci do nežádoucích částí organismu. Ovládnutím přívodem léčiva na místo účinku se přípravek racionalizuje a stává se bezpečnější. Hromaděním na místě interakce léčiva s organismem se zmenšuje jeho podaná dávka a s tím nežádoucí účinky. Vzniká možnost aplikace látek účinných, ale pro vysoké nežádoucí účinky z terapie vyřazených.

Tyto léčivé přípravky musí mít schopnost omezit normální clearance, musí zvládnout přestup z různých částí organismu do jiných a musí rozpoznat cílový orgán a uvolnit léčivo.

V současné době jsou tuhé perorální lékové formy 3. generace pouze ve stadiu výzkumu, určité úspěchy se dosáhly při parenterální aplikaci především cytostatikách látek. Jako nosiče pro cílenou distribuci léčiv se navrhly a dále se studují lipozomy, lipoproteinové, erytrocytové, polymerní nosiče opatřené determinanty a další.

Závěr

Výrobci léčivých přípravků i díky konkurenčnímu boji produkují stále modernější lékové formy, které ulehčují jak aplikaci přípravku, tak jsou i farmakoterapeutickým přínosem. Moderní lékové formy jsou výsledkem náročného technologického postupu, který si každá farmaceutická firma bedlivě střeží a dá se předpokládat, že rozdíly mezi jednotlivými přípravky obsahující stejné léčivo budou tím vyšší i přes různé kontrolní mechanismy, čím větší nároky budou kladený na lékovou formu daného léku.

Literatura

1. Český lékopis 2002. díl 1, Praha: Grada publishing 2002.
2. Databáze AISLP, verze 2005.1.
3. Chalabala M, et al. Technologie léků. Praha: Galén 2001. 177–198, 254–256.
4. Masteiková R, Chalupová Z, Šklubalová Z. Stimuli-sensitive hydrogels in controlled and sustained drug delivery. *Medicina* 2003; Vol. 39, Suppl. 2: 19–24.
5. Rabišková M. Pelety, základ perorálních lékových forem pro řízené uvolňování léčiva. *Čes. slov. Farm.* 1998, 47(5): 199–205.
6. Rathbone M.J., Hadgraft J., Roberts M.S. Modified-release drug delivery technology. New York: Marcel Dekker, Inc. 2003: 996 s.
7. Shargel L. Biopharmaceutics. In: Swabrick J. and Boylan J.C. Encyclopedia of pharmaceutical technology. Marcel Dekker, Inc. New York 1990: 33–60.