

# Polimer-lijek konjugati. I. Općenito o sustavima s kontroliranim i/ili produljenim oslobađanjem farmakološki aktivnih tvari

I. Kalčić\* i B. Zorc

Farmaceutsko-biokemijski fakultet,  
Sveučilište u Zagrebu, Zagreb

KUI 11/97

Prispjelo 8. siječnja 1997.  
Prihvaćeno 20. veljače 1997.

Farmaceutski pripravak ili oblik ljekovite tvari te način primjene od velike su važnosti za djelovanje lijeka, jer mogu imati bitan utjecaj na njegova farmakodinamička i farmakokinetička svojstva. Idealan sustav za isporuku lijeka bio bi onaj koji bi omogućio djelovanje lijeka samo tamo gdje je potreban, u vrijeme kada je potreban i u minimalnoj dozi potrebnoj za postizavanje terapijskog učinka. Sustavi za kontrolirano i/ili produljeno oslobađanje lijekova samo se približavaju tim idealnim sustavima.

Kontrolirani i/ili produljeni učinak može se postići na različite načine, npr. tvorbom teško topljivih soli, kompleksa i proljekova, podešavanjem veličine čestica te pomoću različitih sustava s biokompatibilnim polimerima (mehaničke pumpe, osmotske pumpe, difuzijski i kemijski kontrolirani sustavi).

Prednosti sustava s kontroliranim oslobađanjem u odnosu na uobičajene pripreme su održavanje optimalne, terapijske koncentracije lijeka u krvi uz minimalna kolebanja, predvidljive i reproducibilne brzine oslobađanja za dulje razdoblje, produljenje djelovanja za lijekove s kratkim vremenom polueliminacije, smanjenje nusdjelovanja, učestale primjene i rasipanja lijeka te bolja provedba terapije od strane pacijenta. Zbog toga se ti sustavi sve češće upotrebljavaju u farmaciji i medicini, ali i u drugim područjima, npr. u agronomiji i veterini.

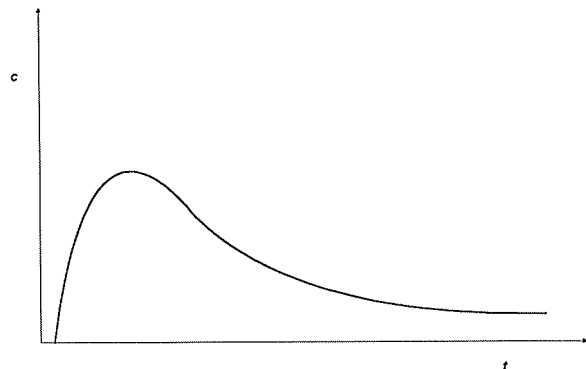
Upotreba lijekova u terapijskom ili preventivnom smislu uvijek donosi rizik pojavljivanja nepoželjnog djelovanja lijeka. Farmaceutski pripravak ili oblik ljekovite tvari te način primjene od velike su važnosti za djelovanje lijeka, jer mogu imati bitan utjecaj na njegova farmakodinamička i farmakokinetička svojstva. Idealan sustav za isporuku lijeka bio bi onaj koji bi omogućio djelovanje lijeka samo tamo gdje je potreban, u vrijeme kada je potreban i u minimalnoj dozi potrebnoj za postizavanje terapijskog učinka. Sustavi za kontrolirano i/ili produljeno oslobađanje lijekova samo se približavaju tim idealnim sustavima. U stručnoj i znanstvenoj literaturi upotrebljavaju se različiti izrazi za takve sustave: retard-oblici, depo-oblici, oblici s produljenim, protrahiranim ili prolongiranim oslobađanjem ljekovite tvari ili učinkom. U engleskom jeziku upotrebljavaju se izrazi *sustained-release*, *prolonged-release*, *extended-release*, *controlled-release*, *slow-release*, a u njemačkom *Retardformen*, *Depotarzneiformen*, *protrahierte Wirkung*. S obzirom na to da nazivlje nije usklađeno, dolazi često do preklapanja ili zamjene pojedinih pojmova. Međutim, postoji razlika između osnovnih pojmova *kontrolirano oslobađanje* i *produljeno oslobađanje*, odnosno učinak. Kod sustava s kontroliranim oslobađanjem farmakološki aktivnih tvari oslobađanje bi trebalo biti s konstantnom brzinom, što ovisi poglavito o izvedbi sustava i mehanizmu oslobađanja ljekovite tvari, a mnogo manje o vanjskim uvjetima. Ti sustavi omogućuju mnogo točnije, re-

producibilnije i predvidljivije ponašanje ljekovite tvari. Sustavi s produljenim oslobađanjem bi trebali oslobađati ljekovitu tvar tijekom duljeg vremena. Oni su osjetljivi na uvjete okoline kojima su izloženi, npr. pH, motilitet. Oslobađanje lijeka zbiva se određenom kinetikom koja se može smanjiti, npr. zbog smanjenja koncentracije lijeka ili se može povećati, npr. zbog nestanka zaštitne barijere.

Lijek primijenjen u odgovarajućem farmaceutskom pripravku i na odgovarajući način ima određenu kinetiku kojom djelatna tvar biva oslobođena iz pripravka i kojom prelazi u krvotok<sup>1</sup>. Taj proces obilježen je uzlaznim dijelom krivulje na grafu koji prikazuje ovisnost koncentracije lijeka u krvi o vremenu. Eliminacija, tj. izlučivanje lijeka također je određeno kinetičkim parametrima i čini silazni dio krivulje. Ovisnost koncentracije lijeka o vremenu nakon jednokratnog doziranja prikazana je na slici 1.

Kod uobičajenih (klasičnih) pripravaka često doziranje dovodi do kolebanja koncentracije lijeka u krvi, što znači da u razdoblju kada prevladava apsorpcija, koncentracija može prijeći u toksično područje, a kada prevladava eliminacija u subterapijsko područje. Stanje dinamičke ravnoteže (steady state) kada je količina lijeka koji uđe u krv jednaka količini izlučenog lijeka, može se postići jedino intravenskom infuzijom, jer je tada proces apsorpcije izbjegnut. Idealni lijek s kontroliranim oslobađanjem ljekovite tvari bio bi upravo takav. Trebao bi omogućiti da nakon jedne doze koncentracija lijeka u organizmu bude određeno dulje vri-

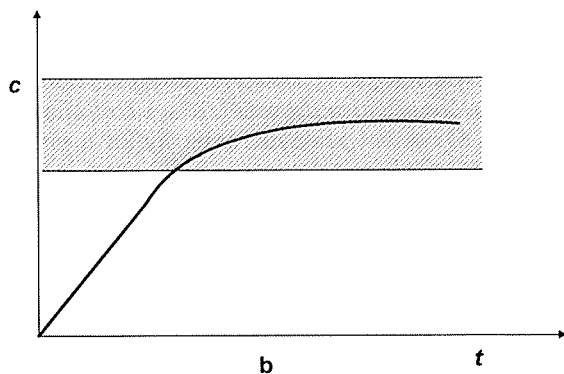
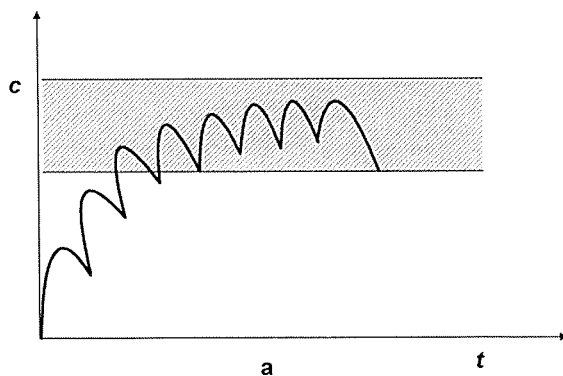
\* Sadašnja adresa: PLIVA - Istraživački institut, Zagreb



Slika 1 – Ovisnost koncentracije lijeka u krvi o vremenu nakon jednokratnog doziranja

Fig. 1 – Drug concentration in blood versus time after one dose administration

jeme u terapijskom području, bez izrazitih koncentracijskih kolebanja. Razlika između uobičajenih pripravaka i pripravaka s kontroliranim i/ili produljenim oslobađanjem prikazana je na slici 2.



Slika 2 – Razlika između uobičajenih pripravaka (a) i pripravaka s kontroliranim i/ili produljenim oslobađanjem ljekovite tvari (b)

Fig. 2 – Difference between conventional (a) and controlled and/or prolonged drug delivery systems (b)

Prednosti sustava s kontroliranim oslobađanjem u odnosu na uobičajene pripravke su:<sup>1</sup>

- održavanje optimalne, terapijske koncentracije lijeka u krvi uz minimalna kolebanja,
- predvidljive i reproducibilne brzine oslobađanja tijekom duljeg vremenskog razdoblja,
- produljenje djelovanja za lijekove s kratkim poluvremenom eliminacije,
- smanjenje nusdjelovanja, učestalosti primjene i rasipanja lijeka,
- optimiranje terapije i bolja provedba terapije od strane pacijenta.

Osim toga ti sustavi mogu poboljšati stabilnost lijekova, kako u *in vitro*, tako i u *in vivo* uvjetima. Ljekovite tvari koje su odbačene zbog problema vezanih za njihovu stabilnost i bioraspodjeljivost, mogu se ponovo upotrijebiti pomoću pravilno izabranog sustava za njihovu isporuku.

Kontrolirani i/ili produljeni učinak može se postići na različite načine, npr. stvaranjem teško topljivih soli, kompleksa, podešavanjem veličine čestica ili pomoću proljekova kojima se neka ljekovita tvar unosi u organizam u farmakološki neaktivnom derivatu koji nakon kemijskih promjena u *in vivo* uvjetima postaje aktivan. U ovom radu podrobnije su opisani samo različiti sustavi s biokompatibilnim polimerima<sup>2-4</sup>. To su:

1. Mehaničke pumpe
2. Osmotske pumpe
3. Difuzijski kontrolirani sustavi
  - spremišni sustavi
  - matriksni sustavi
4. Kemijski kontrolirani sustavi
  - lijek dispergirani u polimernom matriksu
  - lijek vezan na polimer
  - lijek inkapsulirani u polimer
5. Kombinacija difuzijski i kemijski kontroliranih sustava

### Mehaničke pumpe

Pomoću mehaničkih pumpi ljekovita tvar se parenteralno (najčešće intravenski) unosi u organizam u malim dozama tijekom duljeg razdoblja. Ti sustavi se uglavnom upotrebljavaju za primjenu inzulina i heparina izravno u krvotok. Postoje i pumpe koje se implantiraju u tkivo, a upotrebljavaju se u terapiji raka jetre.

### Osmotske pumpe

Osmotske pumpe se sastoje od polimernog spremnika čija je unutrašnjost membranom podijeljena na dva dijela. U jednom dijelu, koji je malim otvorom povezan s okolinom, nalazi se lijek za koji je membrana nepropusna. U drugom dijelu nalazi se osmotski aktivna tvar. Kada sustav dođe u dodir s vodom ona ulazi kroz membranu i osmotski ak-

tivna tvar počinje bubriti. Središnja membrana se ugiba i potiskuje lijek u okolinu<sup>5,6</sup>. Sustavi koji se zasnivaju na principu osmotske pumpe omogućavaju oslobađanje lijeka kinetikom nultog reda. Kinetika oslobađanja je veća nego kod difuzijskih mehanizama, a regulirana je osmotskim tlakom lijeka koji se nalazi u pripravku i permeabilnošću polupropusne membrane za vodu. Modifikacijom membrane moguće je postići oslobađanje lijeka u željnim dijelovima probavnog sustava.

### Difuzijski kontrolirani sustavi

Razlikujemo dvije osnovne vrste difuzijski kontroliranih sustava<sup>7</sup>. To su spremišni sustavi i matriksni sustavi. U spremišnim sustavima ljekovita tvar se nalazi unutar polimerne ovojnice. Kinetika oslobađanja lijeka ovisi o geometrijskom obliku, površini, debljini i kemijskoj građi membrane, dok je trajanje oslobađanja uvjetovano veličinom spremnika lijeka. Ukupnu kinetiku oslobađanja određuje najsporiiji od tri procesa: u prvoj fazi okolni medij prodire kroz ovojnicu, u drugoj fazi otapa ljekovitu tvar u unutrašnjosti, a u trećoj fazi otopljena tvar difundira u okolinu. Ako sustav sadrži suspenziju lijeka u tekućini, u unutrašnjosti spremišnog sustava će se održavati konstantna koncentracija lijeka tako dugo dok višak lijeka ne bude uklonjen. U uvjetima osigurane topljivosti omogućena je konstantna brzina oslobađanja (kinetika nultog reda), što je posebno važno za postizanje uspješnog terapijskog učinka kod lijekova s kratkim vremenom polueliminacije. Ako je lijek potpuno otopljen u unutrašnjosti ovojnice, oslobađanje se zbiva kinetikom prvog reda<sup>8</sup>.

Matriksni sustavi pripadaju najstarijim i najčešće upotrebljivanim oblicima lijekova. U takvim sustavima ne postoji membrana kao zasebna struktura: ljekovita tvar je jednolično otopljena ili dispergirana u polimernom matriksu. Njeno oslobađanje događa se kinetikom prvog reda, uz konstantno smanjenje brzine reakcije, što je posljedica povećanja difuzijskog otpora i smanjenja difuzijske površine. Matriksni sustavi mogu biti homogeni i heterogeni<sup>9</sup>. Kod homogenih sustava lijek difuzijom prolazi kroz matriks i oslobađa se s njegove površine. Heterogeni sustavi imaju manji stupanj mikrohomogenosti, a mogu imati različite pomoćne tvari (plastifikatore, punila) koje povećaju poroznost. Oslobađanje lijeka zbiva se tako da najprije voda prodire u sustav, a zatim lijek difundira kroz pore ispunjene vodom.

### Kemijski kontrolirani sustavi

Kemijski kontrolirani sustavi na bazi polimera počeli su se razvijati usporedno s razvojem vodotopljivih makromolekulskih plazmaekspandera<sup>10</sup>. Oslobađanje lijeka iz takvih oblika može se zbivati na nekoliko načina:

- postupnom razgradnjom polimernog matriksa koji sadrži lijek (biološko erozivni sustavi)
- difuzijom lijeka iz polimerne mikročestice, nakon čega dolazi do razgradnje polimera (biološko razgradljivi sustavi)
- razgradnjom veze između molekule lijeka i polimernog nosača (polimer-lijek konjugati).

U biološko erozivnim sustavima ljekovita tvar je jednolično suspendirana ili otopljena u polimernom matriksu kao i kod matriksnih sustava, ali se njeno oslobađanje u okolinu zbiva nakon hidrolitičke ili enzimske razgradnje polimera. Erozijski polimera i oslobađanje lijeka zbivaju se u sličnom razdoblju, što znači da brzina reakcije razgradnje polimera izravno utječe na brzinu reakcije oslobađanja lijeka.

Biološko razgradljivi sustavi se često poistovjećuju s erozivnim sustavima, ali se razlikuju od njih po tome što razgradnja polimera slijedi tek nakon potpunog oslobađanja lijeka i nema izravni utjecaj na brzinu reakcije oslobađanja lijeka.

U polimer-lijek konjugatima ljekovita tvar je vezana na polimerni nosač (drug carrier) prikladnom kemijskom vezom<sup>11,12</sup>. Molekule lijeka oslobađaju se *in vivo* zbog kemijskog ili enzimskog cijepanja veze i tada postižu svoje farmakološko djelovanje. Polimer-lijek konjugati pripadaju grupi polimernih lijekova (polymer therapeutics), iako se pod tim pojmom u užem smislu podrazumjevaju farmakološki aktivni polimeri čije je djelovanje određeno samom polimernom prirodom (iz njih izvedeni oligomeri ili monomeri nemaju terapijsko djelovanje). U sljedećem radu opširnije će biti opisane kemijske i farmakološke značajke polimer-lijek konjugata.

Sustavi s kontroliranim i/ili produljenim oslobađanjem ljekovitih tvari približavaju se idealnim sustavima. Sve se češće upotrebljavaju u farmaciji i medicini s ciljem optimiranja terapije i smanjenja negativnih pojava djelovanja lijeka. Istraživanja na području kontroliranog oslobađanja nisu ograničena samo na lijekove, već su sadržana i u drugim područjima, npr. u agronomiji i veterini<sup>7-9</sup>.

### L i t e r a t u r a :

1. *I. Jalšenjak, V. Vidmar*, Osnove farmaceutske tehnologije I, Sveučilišna naklada Liber, Zagreb, 1984
2. *Polymeric Drugs, L. G. Donaruma, O. Vogl* (Eds.), Academic Press, New York, San Francisco, London, 1978
3. *R. Duncan, J. Kopeček*, Soluble Synthetic Polymers as Potential Drug Carriers, u *Polymers in Medicine*, K. Dušek (Ed.), Springer, Berlin, Heidelberg, 1984
4. *S. Dumitriu, M. Popa, M. Dumitriu*, J. Bioact. Compat. Polym. 4 (1989) 57
5. *A. S. Michaelis*, Polym. Prept. 20 (1979) 332
6. *B. Eckenhoff, S. I. Yum.*, Biomaterials 2 (1981) 89
7. *P. I. Lee, W. R. Good*, Controlled-Release Technology Pharmaceutical Applications, American Chemical Society, Washington, 1989

8. A. C. Tanquary, R. E. Lacey (Eds.), *Controlled Release of Biologically Active Agents*, Plenum Press, New York, London, 1974
9. D. R. Paul, F. W. Harris (Eds.), *Controlled Release Polymeric Formulations*, American Chemical Society, Washington, 1976
10. H. A. Ravin, A. M. Seligman, *J. Fine, New. Engl. J. Med.* **247** (1952) 921
11. R. Duncan, *Anti-Cancer Drugs* **3** (1992) 175
12. R. Duncan, S. Dimitrijević, E. G. Evagorou, *S.T.P. Pharma Sciences* **6**(4) (1996) 237

### SUMMARY

#### **Polymer-drug conjugates. I. Controlled and/or sustained drug delivery systems**

*I. Kalčić\* and B. Zorc*

Drug formulation and application route have an important role for drug activity since they significantly change drug pharmacodynamic and pharmacokinetic properties. An ideal drug delivery system would enable drug action only where and when it is required and in a minimal dose necessary for desired therapeutic effect. The controlled and/or sustained drug delivery systems only approximate to the ideal system.

The controlled and/or sustained drug delivery can be achieved by means of salts, complexes or pro-drugs, by modification of the size of particles, and finally, by means of different systems with biocompatible polymers (mechanic pumps, osmotic pumps, diffusionally or chemically controlled systems).

The advantages of the controlled and/or sustained drug delivery systems over the conventional formulations are: maintenance of an optimal, therapeutic drug concentration in blood with minimal fluctuation, predictable and reproducible release speed over a longer time-span, action prolongation for drugs with short elimination half-time, minimization of side-effects and drug wasting, and better realization of therapy by a patient. These systems are frequently being used in pharmacy and medicine, but also in other fields, such as agronomy and veterinary.

*Faculty of Pharmacy and Biochemistry,  
University of Zagreb, Zagreb, Croatia  
\* Present address: PLIVA - Research Institute,  
Zagreb, Croatia*

*Received January 8, 1997  
Accepted February 20, 1997*