

Mikrocząstki w leczeniu – właściwości i zastosowanie

mgr farm. EMILIA SZYMAŃSKA
Zakład Farmacji Stosowanej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
dr n. farm. KATARZYNA WINNICKA



Streszczenie:

W ostatnich latach nastąpił istotny postęp w doskonaleniu postaci leków o kontrolowanym uwalnianiu, głównie w celu pokonania niedogodności związanych ze stosowaniem konwencjonalnych postaci leków. Mikrocząstki, do których zaliczamy mikrosfery i mikrokapsułki, to sferyczne cząstki o średnicy 1-500 mikrometrów zbudowane z substancji leczniczej zamkniętej w polimerze pochodzenia naturalnego lub syntetycznego. W artykule opisano właściwości mikrosfer i mikrokapsulek oraz ich praktyczne wykorzystanie w farmacji i medycynie.

Słowa kluczowe: kontrolowane uwalnianie, mikrocząstki, mikrosfery, mikrokapsułki

Summary:

In the last few years significant research effort has been made in the development of controlled release delivery systems to overcome difficulties associated with conventional drug carriers. Microparticles (microspheres and microcapsules) are spherical particles with diameter of 1 – 500 micrometers composed of entrapped drug and natural or synthetic polymer. This article reviews properties of microspheres and microcapsules and their practical application in pharmacy and medicine.

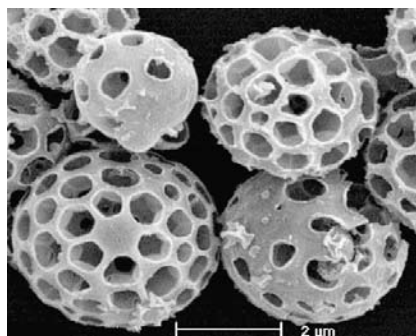
Key words: controlled release, microparticles, microspheres, microcapsules

Kontrolowane uwalnianie

Kontrolowane uwalnianie substancji leczniczej polega na stopniowym uwalnianiu kolejnych porcji leku w ściśle określonym czasie. Postacie leku o kontrolowanym uwalnianiu pod wieloma względami przewyższają tradycyjne postacie leku. Po pierwsze, chronią i stabilizują substancję leczniczą przed zbyt szybką inaktywacją w organizmie. Ponadto umożliwiają dostarczanie leku w ściśle określonych ilościach, niekiedy bezpośrednio do miejsca objętego procesem chorobowym (terapia celowana), co zapewnia utrzymanie optymalnego terapeutycznego poziomu substancji leczniczej. Dodatkowo, redukując potrzebę wielokrotnego dawkowania, poprawiają komfort leczenia i współpracę pacjenta z lekarzem [1].

Wiele chorób cywilizacyjnych, jak cukrzyca, niewydolność serca czy choroba Parkinsona wymagają wieloletniej farmakoterapii, która zapewni utrzymanie stałego stężenia substancji leczniczej w osoczu. Skłania to badaczy do nieustannych poszukiwań nowych postaci leku, umożliwiających m.in. zmniejszenie częstości dawkowania, a przez to poprawę prawidłowości stosowania leku przez pacjenta.

Wśród postaci leku o kontrolowanym uwalnianiu od wielu lat dużym zainteresowaniem badaczy cieszą się polimerowe mikrocząstki. Są to na ogół sferyczne cząstki o wielkości 1-1000 mikrometrów (a wg niektórych autorów do < 500 μm)



Rycina 1. Pulmosfery [5].

[2], wśród których możemy wyróżnić mikrosfery i mikrokapsułki. Mimo zewnętrznych podobieństw w budowie i kształcie, w mikrosferach substancja lecznicza jest inkorporowana (rozpuszczona lub zawieszona) w polimerowej matrycy, natomiast w mikrokapsułkach z polimeru zbudowana jest wyłącznie otoczka, we-

wnątrz której zamknięta jest płynna lub stała substancja lecznicza. Budowa mikrosfer ma tę przewagę nad budową mikrokapsulek, że ewentualne uszkodzenie matrycy (np. przy rozgryzaniu czy na skutek nieprawidłowego przechowywania) nie ma istotnego wpływu na profil uwalniania substancji leczniczej [3,4]. W zależności od właściwości zastosowanego polimeru możliwe jest osiągnięcie pożądanego profilu działania. Uwalnianie substancji leczniczej z mikrocząstek następuje w wyniku powolnej enzymatycznej degradacji polimeru i jednoczesnej penetracji płynu ustrojowego w głąb matrycy. W konsekwencji substancja lecznicza wydostaje się stopniowo przez powstające w strukturze polimeru mikrokanaly [4].

Ciekawym przykładem mikrocząstek są pulmosfery (Rycina 1). Są to cząstki o bardzo dużej porowatości, a tym samym niskiej gęstości, przeznaczone do podania inhalacyjnego. Pulmosfery otrzymuje się bez użycia polimeru metodą suszenia rozpyłowego przy udziale związku fluorowęgłowego – odpowiedzialnego za uzyskanie porowatej struktury oraz stabilizujący układ fosfolipidów [5]. Dzięki swej strukturze pulmosfery łatwiej docierają do płuc w porównaniu do proszków [2].

Pierwotnie mikrocząstki, a dokładniej mikrosfery, przeznaczone były do podania pozajelitowego. Obecnie, z uwagi na rosnące zainteresowanie, bada się je również pod kątem ich wykorzystania w dostępnych, dopoliczkowych czy donosowych postaciach leku (Tabela 1).

Zaletami mikrocząstek są:

- biogodność

Tabela 1. Możliwości zastosowania mikrosfer jako nośników substancji leczniczej (zmodyfik. wg 2).

Droga podania	Cel
Parenteralnie • Podskórnie, domięśniowo • Do tkanki nowotworowej	Przedłużenie działania Terapia celowana Przedłużenie działania
Do oka	Przedłużenie działania
Na błony śluzowe (donosowo, dopoliczkowo)	Zwiększenie biodostępności (leki białkowe)
Doustnie	Zwiększenie biodostępności Przedłużenie działania

- zdolność do przenoszenia różnorodnych, nawet nietrwałych substancji leczniczych (białka, kwasy nukleinowe)
- kontrolowany profil uwalniania substancji leczniczej
- możliwość zastosowania w terapii celowanej.

Mimo licznych zalet, wadą mikrocząstek, a zwłaszcza mikrosfer jest ich nietrwałość. Dlatego, aby zapobiec zbyt szybkiej ucieczce substancji leczniczej z matrycy polimeru, mikrosfery przechodzą w postaci liofilizowanej. Dopiero bezpośrednio przed podaniem liofilizat zawieszają się w odpowiednim, jałowym rozpuszczalniku.

Polimery wykorzystywane do otrzymywania mikrocząstek

Niezwykle ważną rolę w uzyskaniu odpowiedniego profilu uwalniania substancji leczniczej z mikrosfer i mikrokapsulek odgrywa odpowiedni dobór polimerowej matrycy czy otoczki. Polimery wykorzystywane w produkcji mikrocząstek powinny spełniać określone wymagania. Muszą być nietoksyczne, nie mogą działać kancerogennie, indukować odpowiedzi immunologicznej, a produkty metabolizmu nie powinny kumulować się w organizmie. Dodatkowo – w przypadku mikrosfer – polimery powinny być biodegradowalne [1] (Rycina 2).

Ze względu na pochodzenie, polimery stosowane w produkcji mikrocząstek można podzielić na popularne ostatnio polimery naturalne (białkowe i węglowodanowe) lub syntetyczne, niebiodegradowalne (pochodne celulozy) i ulegające biodegradacji (poliestry, polibezwodniki). Największe możliwości stwarzają te ostatnie, zwłaszcza z powodzeniem wykorzystywane już w leczeniu, polimery α -hydroksykwasów – kwasu mlekowego (PLA) lub kopolimery kwasu mlekowego z kwasem glikolowym (PLGA) [2].

Metody otrzymywania mikrocząstek

Na wybór metody wpływ ma przede wszystkim przeznaczenie i wielkość mikrocząstek, które zamierzamy otrzymać oraz właściwości fizykochemiczne zamykanej substancji leczniczej [1,6]. Podstawowe metody otrzymywania mikrocząstek przedstawia Tabela 2.

Spośród wyżej wymienionych, do najpopularniejszych i zarazem najprostszych

Tabela 2. Podstawowe metody otrzymywania mikrocząstek

Metody otrzymywania	
Mikrosfer	Mikrokapsulek
Metody emulsyjne	Powlekanie w warstwie fluidalnej
Metody z wykorzystaniem ekstruzji	Powlekanie w bębnie drażerskim
Suszenie rozpyłowe	
Topliwa dyspersja	
Polimeryzacja w fazie wodnej lub organicznej	
Koacercwacja w środowisku wodnym lub bezwodnym	

sposobów wykonywania mikrosfer należą metody emulsyjne, na których oparta jest technologia otrzymywania wielu preparatów z mikrosferami, jak Lupron Depot® (Tap Pharmaceuticals) czy Lucrin Depot® (Abbott Lab.) [1,7].

Otrzymywanie mikrocząstek o odpowiedniej wielkości, stopniu czystości i właściwym profilu uwalniania stanowi poważne wyzwanie technologiczne. W celu uzyskania preparatu jałowego wymagane jest, aby proces był przeprowadzany w warunkach aseptycznych z użyciem jałowych składników. Zastosowanie promieniowania jonizującego czy termicznych metod wyjaławiania nie jest możliwe z uwagi na zmiany w strukturze matrycy, a w konsekwencji zmiany profilu uwalniania. Jeszcze większym wyzwaniem w technologii otrzymywania mikrocząstek jest efektywne zamykanie substancji leczniczej. W przypadku mikrokapsulek zawartość substancji leczniczej może sięgać do 85 proc. masy cząstki, podczas gdy w zawieszynie mikrosfer przygotowanej do podania pacjentowi zawartość substancji czynnej wynosi zaledwie 1 proc. [2].

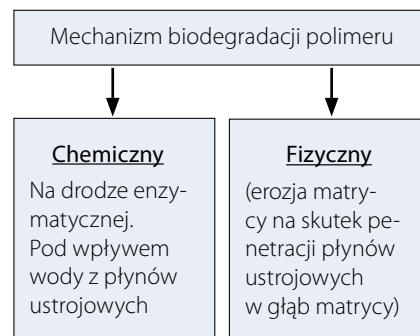
Zainteresowanie mikrocząstkami w technologii farmaceutycznej wynika przede wszystkim z sukcesu, jaki dwie dekady temu odniosły preparaty mikrosfer z hormonami peptydowymi. Do tej pory pojawiło się kilkanaście produktów na bazie mikrosfer i mikrokapsulek.

Preparaty w postaci mikrosfer i mikrokapsulek

Dostępne w Polsce preparaty z mikrosferami przeznaczone są do podania pozajelitowego (domięśniowego lub podskórnego) i wykorzystywane są przede wszystkim w leczeniu hormonalnym akromegalii, nowotworów i endometriozy. We wszystkich tych preparatach matrycę stanowią polimery α -hydroksykwasów: PLA i PLGA, ponieważ do tej pory tylko one, z uwagi na biogodność i biodegradowalność uzyskały zgodę komisji FDA na

wykorzystanie w preparatach pozajelitowych u ludzi [8]. Przykłady preparatów z mikrocząstkami dostępnych na polskim rynku farmaceutycznym zestawiono w Tabeli 3 [9,10,11,12].

Z uwagi na nietrwałość preparatów z mikrosferami, należy przechowywać je w suchym i chłodnym miejscu. W celu zapewnienia jakości preparatu i niedopuszczenia do jego skażenia podczas sporządzania zawiesziny wykorzystuje się różnorodne nowoczesne rozwiązania, np. ampułkostrzykawkę (Diphereline SR®) czy urządzenie bezigłowe typu Alaris™ SmartSite® (Rispolapt Consta®). To ostatnie, z jednej strony gwarantuje większe bezpieczeństwo chorego, z drugiej – umożliwi dokładne połączenie rozpuszczalnika (ze strzykawką) z zamkniętymi w fiolce mikrosferami. Tak sporządzona zawieszina może być podawana pacjentowi domięśniowo dzięki dołączonej do zestawu igły typu Needle Pro®.



Rycina 2. Mechanizm biodegradacji polimerowej matrycy/otoczki mikrocząstek.

Na świecie dostępne są ponadto preparaty mikrosfer podawane do kieszonki zębowej w leczeniu przewlekłego zapalenia przyzębia (Arestin® z antybiotykiem – minocykliną), domięśniowo raz w miesiącu w leczeniu alkoholizmu (Vivitrol® z naltreksonem) czy wykonane z albuminy mikrosfery wykorzystywane w diagnostyce do badania echa serca (Optison® z perflutrenem) [10,11].

Poza mikrosferami, coraz większym powodzeniem w dziedzinach farmacji i medycynie cieszą się mikrokapsułki, które zamyka się w kapsułkach, tabletkach lub stosuje się w postaci zawiesin o przedłużonym uwalnianiu. Mikrokapsułkowaniu poddaje się przede wszystkim niestabilne substancje lecznicze w celu zwiększenia

Tabela 3. Produkty lecznicze wytwarzane na bazie mikrocząstek dopuszczone do obrotu na terenie Polski.

Produkt leczniczy	Postać	Substancja czynna/ dawka [mg]	Polimer	Zastosowanie
MIKROSFERY				
Lucrin Depot® Abbott Lab.	Liofilizat mikrosfer do sporządzania zawiesiny s.c. lub i.m.	Octan leuproreliny 3,75 11,25	PLA	Rak gruczołu krokowego Endometrioza Mięśniaki macicy Rak piersi
Decapeptyl Depot® Ferring GmbH	Mikrokapsułki* do sporządzania zawiesin s.c. lub i.m.	Tryptorelina 3,75	PLGA	Rak gruczołu krokowego Endometrioza Mięśniaki macicy
Diphereline SR® Ibsen Pharma Brotech	Liofilizat do sporządzania zawiesiny i.m.	Tryptorelina 3,75 11,25	PLGA	Rak gruczołu krokowego Endometrioza Mięśniaki macicy
Rispolept Consta® Janssen Cilag Ltd.	Mikrokapsułki* do sporządzania zawiesiny i.m.	Risperidon 25 37,5 50	PLGA	Schizofrenia i inne zaburzenia psychiatryczne
Sandostatin LAR® NovartisPharma	Mikrogranulki* do sporządzania zawiesiny i.m.	Octan oktreotydu 10 20 30	PLGA - glukoza	Akromegalia
MIKROKAPSUŁKI				
Kreon® Solvay Pharma	Kapsułki dojelitowe z mini-mikrosferami**	Lipaza 10000 j. 25000 j.	Ftalan MHPC	Niewydolność trzustki Mukowiscydoza
M-Eslon® Ethypharm Industres	Kapsułki z mikrokapsułkami o przedłużonym uwalnianiu	Morfina 10 30 60 100	Etyloceluloza	Przeciwbólowo w przebiegu choroby nowotworowej
Jelitowa flora bakteryjna® Solgar	Kapsułki z mikrokapsułkami	Probiotyki 500 mln bakterii	Skrobia ziemniaczana	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe
ProbioStick® Olimp	Saszetki z mikrokapsułkami	Probiotyki 3 mld bakterii	Malto- dekstryna	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

* Producenci w ulotkach informacyjnych używają terminów „mikrokapsułki” lub „mikrogranulki” jako wyrażen synonimowych określających mikrosfery. Mimo, iż obie te formy należą do mikrocząstek, to za wyjątkiem podobnych rozmiarów, postacie te nie przypominają mikrosfer.

** rodzaj zastosowanego polimeru (ftalan metylohydroksypropylocelulozy) sugeruje określenie „mikrokapsułki”.

ich trwałości. Należą do nich antybiotyki (dostępna na rynku brytyjskim zawiesina Cipro® z ciprofloksacyną), probiotyki zarejestrowane jako suplementy diety (ProbioStick®, Jelitowa flora bakteryjna®), witaminy (A, E, C wykorzystywane na szeroką skalę w produktach kosmetycznych), olejek eteryczny czy enzymy (Kreon® zawierający enzymy trzustkowe). W przypadku preparatu Kreon® producent definiuje postać leku jako „zamknięte w kapsułkach minimikrosfery o średnicy 0,7-1,6 milimetra” [13]. Pomijając wielkość cząstek (mikrosfery osiągają rozmiary maksymalnie do 1 mm), polimer z którego zostały one wykonane (ftalan MHPC – ftalan metylohydroksypropylocelulozy) uwalnia enzymy trzustkowe po uprzednim rozpuszczeniu w dwunastnicy, co przemawia za stwierdzeniem, że powyższe cząstki sta-

nowią raczej przykład mikrokapsułek aniżeli mikrosfer.

Dopuszczony do obrotu w Polsce preparat M-Eslon® w postaci kapsułek wypełnionych mikrokapsułkami zapewnia przedłużone uwalnianie morfiny u pacjentów, u których konieczne jest uśmierzenie bólu w przebiegu choroby nowotworowej [9]. Istotne znaczenie, zwłaszcza u chorych z zaburzeniem połykania, czy odżywianych przez zgłębnik stanowi możliwość otwarcia kapsułki i podawania samych mikrokapsułek (zmieszanych z płynem) bez niekorzystnych zmian w procesie kontrolowanego uwalniania leku.

Dzięki polimerowej otoczce, która charakteryzuje się selektywną przepuszczalnością, możliwe jest zamykanie w mikrokapsułkach całych komórek lub ich

fragmentów – enzymów czy przeciwciał. Z jednej strony mikrokapsułkowanie umożliwia wymianę substancji odżywczych i produktów przemiany materii z otoczeniem, z drugiej chroni zawartość przed odpowiedzią immunologiczną organizmu. Takie „sztuczne komórki” są intensywnie badane pod kątem ich zastosowania w terapii cukrzycy, choroby Parkinsona, chorób nerek czy wątroby. Do tej pory wykazano m.in., że zamknięte w mikrokapsułkach hepatocyty wpływają na obniżenie poziomu bilirubiny u szczurów z niewydolnością wątroby. Podawane zaś doustnie mikrokapsułki z niezdadliwym szczepem *Escherichia coli* wyposażonym w gen enzymu rozkładającego mocznik obniżały podwyższony, w przebiegu chorób nerek, poziom mocznika. Wykazano również, że pomocne w leczeniu choroby Parkinsona mogą okazać się mikrokapsułki z fibroblastami wydzielającymi czynnik wzrostu neuronów, a mikrokapsułki z hemoglobiną – wydają się być cennym substytutem krwi u chorych wymagających transfuzji.

Powszechne w użyciu są mikrokapsułki wykorzystywane do oczyszczania krwi w systemie krążenia pozaustrojowego (hemoperfuzji). Mikrokapsułkowane adsorbenty wychwytyują z krwiobiegu niebezpieczne związki pomagając w leczeniu zatruc substancjami toksycznymi [14].

Obecnie prowadzone są badania nad mikrokapsułkami otwieranymi laserowo, które mogą okazać się cenne w walce z nowotworami. Wykazano, że lek transportowany w tej postaci do wnętrza guza zostaje uwolniony po rozpuszczeniu matrycy pod wpływem naświetlania. Pomocne w terapii nowotworów wątroby mogą okazać się również – będące w fazie badań klinicznych – mikrosfery znakowane izotopem itru ⁹⁰Y wykorzystywane do radioembolizacji naczyń opatrujących guz [15].

mgr farm. **EMILIA SZYMAŃSKA**
e-mail: esz@umwb.edu.pl

Literatura

1. Varde N.K., Pack D.: Microspheres for controlled release drug delivery. Expert Opin. Biol. Ther., 4, 1-17, 2004.
2. Sznitowska M.: Technologia mikrocząsteczek i nanocząsteczek jako nośników leku. Farm. Pol., 57, 962-969, 2001.
3. Burges D.J., Hickey A.J.: Microsphere technology and applications w: Encyklopedia of pharmaceutical technology pod red. Swarbrick J. Informa Healthcare, 3, 2328-2337, 2007.
4. Fahr A., Kissel T.: Mikrocząstki i implanty: postacie leku do podawania pozajelitowego w: Technolo-