

MARIKKI PELTONIEMI

FaT

Helsingin yliopisto, farmasian tiedekunta,
farmaseuttisen kemian ja teknologian osasto

ANNE JUPPO

Professori

Helsingin yliopisto, farmasian tiedekunta,
farmaseuttisen kemian ja teknologian osasto

Farmaseuttinen tuotekehitys PARANTAA LÄÄKKEEN TEHOA JA TURVALLISUUTTA

Lääkemuodon oikealla valinnalla voidaan parantaa lääkkeen tehoa ja turvallisuutta. Useimmiten paras vaihtoehto on valmiste, joka on biologiselta käytettävyydeltään hyvä sekä helposti ja harvoin annosteltava. Tehoon ja turvallisuuteen voidaan vaikuttaa muokkaamalla lääkkeen formulaatiota apuaineilla ja erilaisilla valmistustekniikoilla.

Hyvä lääkevalmiste edistää potilaan hoitoon sitoutumista ja edesauttaa siten tehokkaan lääkehoidon toteutumista. On todettu, että kerran päivässä annosteltaessa potilas ottaa lääkkeistään keskimäärin 80 %, mutta jopa puolet lääkkeistä jää ottamatta, kun lääkettä annostellaan neljä kertaa vuorokaudessa (Kardas ym. 2013).

Valitsemalla lääkemuoto oikein voidaan parantaa lääkkeen tehoa ja turvallisuutta. Useimmiten potilaalle paras vaihtoehto on valmiste, jota voidaan annostella helposti ja mahdollisimman harvoin.

Useat nykykäytössä olevat lääkeaineet ovat huonosti veteen liukenevia. Liukenemista voidaan tehostaa lisäämällä lääkevalmisteeseen liukenemista edistäviä apuaineita ja käyttämällä erilaisia valmistustekniikoita. Hoidon optimoimiseksi voidaan tarvita myös säätövalmisteita, joissa lääkeaineen vapautumisaika tai -paikka on säädely.

Suussa hajoavia tabletteja ja muita lapsillekin sopivia lääkemuotoja

Nykyään monen tavanomaisen tabletin vaihtoehtona on suussa hajoava valmiste, jonka etuna on nopeampi vaikutuksen alkaminen (**taulukko 1**). Lisäksi annostelu on helpompaa esimerkiksi lapsille ja vanhuksille, joiden voi olla vaikeaa niellä kokonaista tablettia. Makuaineilla ja lääkeainekiteiden päällysteillä voidaan peittää monen lääkeaineen karvas maku, jolloin lääkkeen ottaminen on miellyttävää.

Lapsille sopivia uusia lääkemuotoja ovat esimerkiksi tavalliset ja suussa liukenevat minitabletit, joissa lääkeaine säilyy paremmin kuin liuosvalmisteessa. Muita lapsille kehitettyjä lääkemuotoja ovat muun muassa fentanyylitikkari (Actiq) ja lääkeainepillit (Grünenthal).

Ilman vettä otettavat, pienten lasten akuutin malarian hoitoon tarkoitetut annosrakeet (Artequin paediatric) ovat käyttökelpoisia erityisesti kehittyvissä maissa, joissa puhdasta vettä ei ole aina saatavilla. Valmisteessa lääkkeen maku on peitetty päällystämällä artesunaattija meflokiinipelletit suussa liukenemattomalla kalvolla ja sekoittamalla ne makuaineisiin.

Paremmiin liukenevia lääkkeitä

Sandimmun Neoral -valmisteessa lääkeaine on valmiiksi liuenneessa muodossa pehmeässä liivatekapselissa (**taulukko 1**). Lääkeaine muodostaa annostelun jälkeen emulsion ruuansulatuskanavan nesteiden ja formulaation aineosien kanssa. Näistä itse-emulgoituvista, niin kutsutuista SEDDS-valmisteista lääkeaineen imeytyminen on tehokkaampaa kuin kiinteistä valmisteista: lääkeainetta imeytyy enemmän ja vaikutus alkaa nopeasti.

Lääkeaineen liukoisuutta voidaan parantaa myös käyttämällä apuaineina syklodekstriinejä. Syklodekstriinit ovat sykliisiä oligosakkarideja (**kuva 1**), jotka muodostavat kompleksin lääkeaineen kanssa. Tällöin lääkeaineen näennäinen liukoisuus kasvaa. Syklodekstriinejä käytetään laskimoon annettavissa infuusioissa (esim. Sporanox,

Taulukko 1. Esimerkkejä suun kautta otettavien lääkevalmisteiden lääketeknologioista.

Lääkemuoto	Lääkevalmiste	Lääkeaine	Muokattu ominaisuus tai teknologia
suussa hajoava	Aerius	desloratadiini	helpottaa nielemistä
suussa hajoava	Remeron Soltab	mirtatsapiini	helpottaa nielemistä
suussa hajoava	Zomig rapimelt	tsolmitriptaani	helpottaa nielemistä
suussa hajoava	Kestine Lyo	ebastiini	helpottaa nielemistä
suussa hajoava	Imodium suussa hajoava	loperamidi	helpottaa nielemistä
suussa hajoava	Pamol F	parasetamoli	helpottaa nielemistä
SEDDS ¹	Sandimmun Neoral	siklosporiini	parantaa imeytymistä
SEDDS ¹	Burana	ibuprofeeni	nopeuttaa imeytymistä
SEDDS ¹	Kaletra ²	ritonaviiri/lopinaviiri	parantaa imeytymistä
SEDDS ¹	Roaccutan	isotretinoiini	parantaa imeytymistä
oraaliliuos	Sporanox	itrakonatsoli	syklodekstriini; liukeneminen tehostuu
enterotabletti	Losec MUPS	omepratsoli	moniyksikkövalmiste; helpottaa nielemistä
enterotabletti	Voltaren	diklofenaakki	mahaärsytys vähenee
enterotabletti	Myfortic	mykofenolaattinatrium	mahaärsytys vähenee
tabletti	Cifran	siprofloksasiini	gastroretentio; liukeneminen tehostuu
depottabletti	Ambien CR ²	tsolpideemi	sysäyksittäinen vapautuminen, vaikutuksen pitkittäminen
depottabletti	Pentasa depot	mesalatsiini	vaikutuksen kohdentaminen paksusuoleen
depottabletti	Salazopyrin	sulfasalatsiini	vaikutuksen kohdentaminen paksusuoleen
depotkapseli	Entocort	budenosidi	vaikutuksen kohdentaminen paksusuoleen
depottabletti	Adalat OROS	nifedipiini	osmoottinen pumppu; tasainen vapautuminen
depottabletti	Circadin	melatoniini	vaikutuksen pitkittäminen
depottabletti	Seloken ZOC	metoprololi	moniyksikkövalmiste; tasainen vapautuminen
depottabletti	Plendil	felodipiini	hydrofiilinen matriksitabletti; tasainen vapautuminen
depottabletti	Xanor Depot	alpratsolaami	hydrofiilinen matriksitabletti; tasainen vapautuminen
depottabletti	Oxycontin ²	oksikodoni	ei murskattavissa; tasainen vapautuminen

¹ itse-emulgoituva lääkevalmiste, pehmeä liivatekapseli² ei markkinoilla Suomessa

Vfend), oraalisisä liuoksissa (Sporanox) ja silmätipoissa (Voltaren Ophtha). Vanhimpien patenttien raukeamisen myötä syklodekstriinien käyttö on yleistymässä, ja niitä on jo yli 35 lääkevalmisteessa maailmalla (Kurkov ja Loftsson 2013).

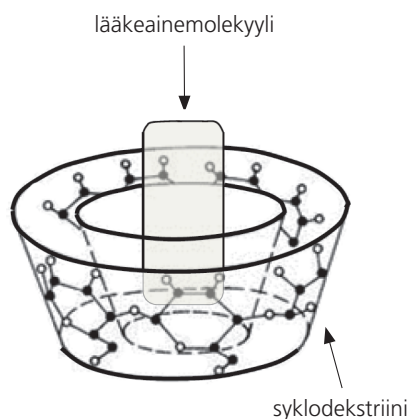
Harvempi annostelu helpottaa hoitoon sitoutumista

Harvempi annostelu voidaan toteuttaa depotvalmisteilla, jolloin lääkkeen pitoisuusvaihtelut elimistössä saadaan tasoitettua pitkäaikaishoidossa. Esimerkiksi osmoottisesta pumpusta lääkeainetta vapautuu tasaisesti jopa 12–24 tuntia. Muita depotvalmisteita ovat diffuusiokalvolla päällystetyt tabletit, geelimatrisititabletit sekä syäyksittäin vapauttavat ja hydrofobiset matrisititabletit (taulukko 1).

Kaletra-tabletit ovat hyvä esimerkki siitä, miten lääkeformulaation kehityksellä voidaan helpottaa lääkkeen annostelua ja siten parantaa hoitomyöntyvyyttä (Li 2009). Valmisteen lääkeaineet, lopinaviiri ja ritonaviiri, liukenevat niukasti veteen, ja perinteisellä tabletilla olisi ollut huono biologinen hyväksikäytettävyys. Kaletra tuotiin alun perin markkinoille pehmeinä liivatekapseleina. Nämä kapselit piti säilyttää jääkaapissa, ja niitä annosteltiin kuusi kapselia kerran päivässä tai kolme kapselia kaksi kertaa päivässä.

Kaletra-tabletit ovat kuumasulaekstruusiolla muotittu valmistettuja, ja niissä lääkeaineen liukenemisnopeutta parannetaan kiinteädispersiotekniikalla. Kyseisiä tabletteja voidaan säilyttää huoneenlämmössä, ja päiväannos on neljä tablettia kerran päivässä.

Kuva 1. Esimerkki syklodekstriinin sitoutumisesta lääkeaineeseen.



Hyvä lääkekuoto voi estää vakavia haittavaikutuksia

Oxycontin-tabletit ovat kalvopäällysteisiä depottabletteja, joita ei missään tapauksessa saa murskata, koska silloin koko vuorokauden annos vapautuu kerralla ja potilas voi jopa kuolla.

Uusimpia markkinoilla olevia Oxycontin OP -tabletteja ei pysty murskaamaan edes vasaralla, jolloin valmiin pitkittetty lääkkeen vapautuminen säilyy varmasti. Näiden tablettien tullessa markkinoille Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto FDA (Food and Drug Administration) veti pois markkinoilta perinteiset Oxycontin-tabletit.

Lääkkeen vaikutuksen kohdentaminen

Enterovalmisteet ovat säätövalmisteita, joilla lääkkeen vapautuminen voidaan kohdentaa ohutsuoleen. Tavoitteena voi olla lääkeaineen suojaaminen mahan happamuudelta tai mahan suojaaminen lääkeaineen aiheuttamalta ärsytykseltä.

Jos lääkeaine liukenee mahan happamassa ympäristössä mutta on suoliston korkeammassa pH:ssa niukkaluokoinen, voidaan valmiste pyrkiä pitämään mahalaukussa mahdollisimman pitkään. Mahassa pysyviä valmisteita ovat esimerkiksi kelluvat tabletit, kuten Cifran (Ranbaxy), tai biologisesti hajoavat muovikalvot, jotka avautuvat mahalaukussa eivätkä pääse pyloruksen ohi (Intec Pharma).

Esimerkkinä lääkkeen vaikutuksen kohdentamisesta paksusuoleen ovat Crohnin taudin tai haavaisen paksusuolentulehduksen hoitoon tarkoitettut valmisteet (taulukko 1).

Vaikutusta voidaan kohdentaa myös tiettyyn aikaan kohtaan. Esimerkiksi unettomuuden hoitoon tarkoitettuja Circadin-depottabletteista hyötyvät henkilöt, jotka kärsivät aamuyön heräilystä, koska depottabletin vaikutus kestää pitkälle yöhön toisin kuin tavanomaisen tabletin vaikutus.

Moniyksikkövalmisteet lisäävät turvallisuutta

Nielemisen helpottamiseksi voidaan käyttää säätövalmisteina niin sanottuja moniyksikkövalmisteita, jotka sisältävät esimerkiksi päällystettyjä rakeita ja pellettejä (taulukko 1). Tabletti on turvallista sekoittaa ruokaan, kapseli voidaan avata ja nauttia ruuan tai nesteen kera.

Moniyksikkövalmisteiden etuna on myös se, että ne vapauttavat lääkeaineen laajalle alueelle verrattuna yksiosaisiin depotvalmisteisiin. Tällöin vältetään ruuansulatuskanavaan kohdistuvia paikallisia haittoja.

Parenteraaliset ja biologiset valmisteet

Pegyloiduissa liposomeissa polyetyleeniketjuja on liitetty liposomeihin, jotka sisältävät lääkeaineen. Liposomit jakautuvat kasvainsoluihin löyhän epiteelisolukon kautta. Koska pegyloitujen liposomien fagosytointi on vähäisempää kuin tavanomaisten liposomien, lääkeaineen eliminaatio hidastuu. Esimerkiksi doksorubisiinia sisältävillä Caelyx-valmisteilla saavutetaan kasvaimessa korkea paikallinen pitoisuus pidemmäksi ajaksi (Immordino ym. 2006). Samalla systeeminen altistus ja lääkeaineelle tyypilliset sydämeen kohdistuvat haittavaikutukset ovat vähäisempiä kuin tavanomaisella doksorubisiinivalmisteella.

Biologisten lääkkeiden yleistymisen myötä myös lääkeproteiinien stabiloinnin tarve lisääntyy. Lääkeaineproteiinit voivat menettää tehonsa ja pahimmassa tapauksessa muuttua immunogeenisiksi. Proteiinit ovat usein epästabiileja vesiliuoksissa, ja siksi ne usein kylmäkuivataan.

Proteiinivalmisteiden säilyvyyttä voidaan lisätä kylmäkuivaamalla ja lisäämällä valmisteeseen esimerkiksi disakkarideja ja pinta-aktiivisia aineita, jolloin tuote voidaan säilyttää huoneenlämmössä. Esimerkiksi reumalääke Humira sisältää polysorbaatti 80:aa pinta-aktiivisena aineena, Enbrel-injektiokuiva-aine taas sakkaroosia stabiilaattorina.

Paikallisesti annosteltavat valmisteet

Silmälääkkeissä annostelun harventamisen keinoja ovat viskositeetin kohottaminen, silmässä *in situ* muodostuvat geelit ja mukoadhesiivisuus. Betoptic S -suspensiossa lääkeaine on sidottu ioninvaihtohartsiin, joka muodostaa mukoadhesiivisen väliaineen. Harvoin tehtävässä annostelussa voidaan hyödyntää myös silmään asetettavaa implanttia, josta esimerkkinä on lasiaiseen asetettava, deksametasonia sisältävä Ozurdex.

Paikallisesti annosteltavalla valmisteella voi olla myös systeeminen vaikutus. Lääkelaastarit ovat vaihtoehto erityisesti silloin, kun potilaan on itse vaikeaa annostella lääkettä esimerkiksi nielemisvaikeuksien tai dementian vuoksi. Esimerkiksi Alzheimerin taudin oireisiin voidaan tabletin sijaan käyttää rivastigmiinia sisältävää Exelon-depotlaastaria. Lääkelaastari voi olla vaihtoehto myös injisoitaville valmisteille.

Tulevaisuuden näkymiä

Paristojen koon ja elektroniikan pienentyessä on mahdollista kehittää sähköisesti lääkeainetta vapauttavia valmisteita, jollaisen Medimetrics on jo tuomassa markki-

noille. Tulevaisuudessa näemmekin enenevässä määrin elektroniikkaa yhdistettynä lääkevalmisteisiin.

Lääkevalmisteiden kehittäminen yksilökohtaiseen lääkintään tulee kohtaamaan samoja annoksen säädeltävyyteen ja annostelun tarkkuuteen liittyviä haasteita, joita on lasten ja eläinten lääkkeissä. Lääkevalmistus joudutaan ehkä tuomaan lähemmäs potilasta ja hoitavaa yksikköä. Lääkevalmisteet, joiden annos ei ole ennalta määrätty, tulevat yleistymään. Tällöin annos voidaan säätää esimerkiksi potilaan metaboliakykyyn vaikuttavan geneettisen taustan sekä sairauden ja sen oireiden vaihtelun mukaan. ■

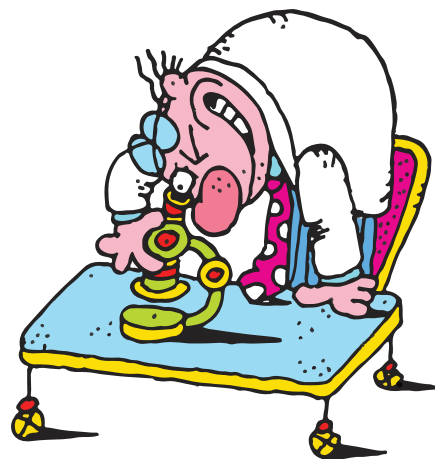
Kirjallisuutta

Immordino M, ym. *Stealth liposomes: review of the basic science, rationale, and clinical applications, existing and potential.* *Int J Nanomed* 2006; 1: 297–315.

Kardas P, ym. *Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews.* *Front Pharmacol* 2013; 4: 91, 1–16.

Kurkov S, Loftsson T. *Cyclodextrines.* *Int J Pharm* 2013; 453: 167–80.

Li J, Nekka F. *A probabilistic approach for the evaluation of pharmacological effect induced by patient irregular drug intake.* *J Pharmacokinetics Pharmacodyn* 2009; 36: 221–38.



Lääkkeen formulaatio tarkoittaa lääkevalmisteen suunnittelua kokonaisuudessaan. Siihen kuuluvat lääkeaine ja apuaineet (laatu- ja turvallisuusnäkökohdat huomioiden), valmistuksessa käytetyt prosessit sekä lääkepakkkaus.