

Farmakokineetika ja ravimivormide mõju ravimite kliinilisele kasutamisele

Paavo Pokk¹

Eesti Arst 2012;
91(1):26–32

Saabunud toimetusse:
27.01.2011
Avaldatud internetis:
31.01.2012

¹ TÜ farmakoloogia instituut

Korrespondeeriv autor:
Paavo Pokk
paavo.pokk@ut.ee

Võtmesõnad:
ravimivormid,
farmakokineetika, ravimite
manustamise teed,
nanotehnoloogia

Nüüdisaja farmakodünaamika aluseks on seisukoht, et ravimi toime tugevus on määratud tema kontsentratsiooniga retseptoril. Ravimi kontsentratsiooni retseptoril on võimalik mõjutada õige ravimivormi valikuga. Ravimivorm on ravimile abiainetega ja tehnoloogiliste võtetega antav manustamiseks sobiv vorm. Õige ravimivormi valikuga on võimalik parandada terapeutilist efekti, avaldada valikulisemat toimet ja vähendada kõrvaltoimete esinemissagedust. Ravimite süsteemse toime saavutamiseks on endiselt eelistatavim tee nende suukaudne manustamine. Suu kaudu manustatavaid ravimivorme arendatakse eesmärgiga võimaldada ravimil avaldada toimet seedetrakti kindlas osas või tagada selle jõudmine toimekohale mujal organismis. Viimase 10 aasta jooksul on muutunud sagedasemaks ravimite inhalatsiooni teel või transdermaalne manustamine süsteemse toime saamiseks.

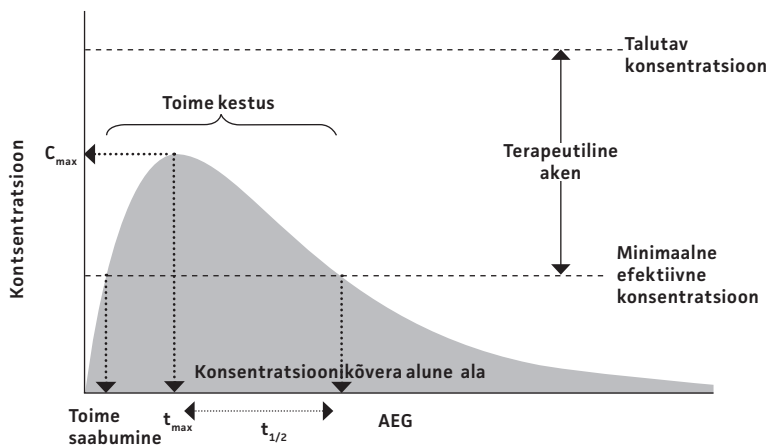
Tänapäeva farmakodünaamika üheks põhialuseks on seisukoht, et ravimi toime tugevus on määratud tema kontsentratsiooniga toimekohal (retseptoril), milleks on organismi teatud makromolekulaarne komponent, millega reageerides avaldab ravim oma toimet. Lisaks doosile mõjutavad ravimi kontsentratsiooni retseptoril tema imendumise kiirus ja ulatus, jaotumine organismis, seostumine kudedega, biotransformatsioon ja eritumine (vt joonis 1).

BIOSAADAVUS, JAOTUSRUMALA, KLIIRENS JA POOLVÄÄRTUSAEG

Ravimi olulisemad farmakokineetilised parameetrid on biosaadavus, jaotusruumala, kliirens ja poolväärtusaeg. Biosaadavus on retseptoriteni (või verre) jõudnud ja manustatud ravimi koguste omavaheline suhe (%). Biosaadavus määratakse üldjuhul ravimi erinevate manustamisviiside (suukaudne, intramuskulaarne või subkutaanne manustamine *versus* intravenoosne manustamine) kontsentratsioonikõverate aluse ala võrdlemisel, kusjuures ravimi intravenoosel manustamisel peetakse kontsentratsioonikõvera-aluse ala pindalaks 100%.

Kaht sama toimeainet sisaldavat preparaati peetakse **bioekvivalentseks**, kui nende vahel puuduvad olulised erinevused aktiivse toimeaine toimekohale jõudmise määras ja kiiruses. Kahel bioloogiliselt ekvivalenttsel preparaadil on samad farmakoloogilised toimed ja kõrvaltoimed (v.a võimalikud abiainetest lähtuvad allergilised kõrvaltoimed).

Jaotusruumala väljendab ravimi jaotumist organismis. Jaotusruumala on mõtteline ruumala, milles ravimi kontsentratsioon oleks võrdne kontsentratsiooniga vereplasmas. Mõnedel lipofiilsetel ravimitel võib jaotusruumala olla oluliselt suurem kui organismi tegelik ruumala, näiteks digoksiinil võib see olla 6 liitrit 1 kg kehakaalu kohta.



C_{max} – maksimaalne kontsentratsioon
 t_{max} – aeg maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseni
 $t_{1/2}$ – poolväärtusaeg

Joonis 1. Farmakokineetilised parameetrid, mis kirjeldavad ravimi kontsentratsiooni veres pärast ühekordset suukaudset manustamist (modifitseeritud viite 1 põhjal).

Kliirens ehk puhastumus väljendab organismi võimet vabaneda ravimist. Kliirens on bioloogilise vedeliku osa, mis ajaühikus vabaneb ravimist. Kliirensit arvestades on võimalik ravimi tase hoida terapeutilises aknas.

Poolväärtusaeg väljendab ravimi eliminatsiooni kiirust organismis. Poolväärtusaeg on aeg, mille jooksul ravimi kontsentratsioon plasmas väheneb 50% võrra.

Eesti ravimregistrise kantud ravimite farmakokineetika parameetrid on kõige hõlpsamini leitavad Ravimiameti veebilehelt Eesti ravimiregistris, vt <http://www.ravimiamet.ee/14619>.

ÜLEVAADE RAVIMIVORMIDEST

Ravimivorm on ravimpreparaadile abiainete ja mitmesuguste tehnoloogiliste võtetega antav manustamiseks sobiv vorm, mis peab ka tagama ravimpreparaadis oleva toimeaine jõudmise organismis õigesse sihtkohta (2). Ravimivormide klassifitseerimisel kombineeritakse erinevaid nendega seotud aspekte: manustamisviisi (nt suukaudne), täpsustatud manustamisviisi (nt sublingvaalne), füüsilist vormi (nt lahus), preparaativormi (nt tablett), täpsustatud preparaativormi (nt kaetud tablett), toimekestust (nt toimeainet prolongeeritult vabastav) ja täpsustatud kasutamise viisi (nt graanulid suu kaudu manustatava suspensiooni valmistamiseks) (2).

Käesolevas artiklis on üldjoontes lähtutud käsiraamatus „Pharmaceutics – Dosage Form and Design“ (3) esitatud klassifikatsioonist:

1. Lahused suukaudseks manustamiseks.
2. Suspensioonid.
3. Emulsioonid ja kreemid.
4. Losjoonid, linimendid, geelid, salvid ja pastad. Transdermaalsed terapeutilised süsteemid.
5. Ravimivormid parenteraalseks manustamiseks.
6. Silma, kõrva ja ninna manustatavad ravimivormid.
7. Vaginaalselt ja rektaalselt manustatavad ravimivormid.
8. Hingamisteede kaudu manustatud ravimivormid.
9. Tahked ravimivormid – tabletid.
10. Tahked ravimivormid – kapslid.

Valides erinevate ravimivormide vahel, lähtub arst erinevatest asjaoludest, sealhulgas hinnast, patsientide eelistustest ning eeldatavast efektiivsusest ja kõrvaltoimetest.

Tabel 1. Migreeni ravis kasutatavate sumatriptaani ravimivormide eelised ja puudused

Ravimivormid	Eelised	Puudused
Suu kaudu manustatav tablett	Mugavaimad Diskreetsed Patsiendid eelistavad, eriti suus lahustuvaid.	Manustamist ja imendumist võivad häirida migreenile kaasuvad iiveldus, oksendamine ja mao motoorika aeglustumine. Mõnede tablettide korral on nõutav tarbimine koos veega, mis võib raskendada iiveldust ja oksendamist.
Nasaalne pihus	Enamik ravimist ei allu esmasele maksapassaažile ega oksendamisele. Ravim toimib kiiremini kui suukaudsel manustamisel (4).	Osa ravimist sattub seedetrakti. Võib esineda ebameeldiv maitse suus (4).
Transdermaalne terapeutiline süsteem	Ei allu esmasele maksapassaažile ega oksendamisele. Iontoforeetiline transdermaalne süsteem annab kiiresti kindla toime (4, 5).	Võib ärritada nahka (4, 5).
Subkutaanne manustamine	Kiire toime, võib osutada tõhusaks patsientidel, kes ei saa abi suu kaudu manustatavatest tablettidest (6).	Suurest kontsentratsioonist tingituna sagedased kõrvaltoimed (4, 5). Patsientide hulgas kõige ebapopulaarsem.

Samuti mõjutab ravimivormi valikut mõnede haiguste kliiniline pilt, näiteks migreeni puhul esinevad iiveldus, oksendamine ja mao motoorika häire raskendavad oluliselt ravimite suukaudset manustamist (vt tabel 1).

Järgnevalt on kirjeldatud lühidalt klassifikatsioonis esitatud ravimivormide olulisemaid omadusi.

1. Lahused suukaudseks manustamiseks on vedelad ravimivormid, milles toimeaine(d) ja erinevad abiained on lahustunud kujul. Suu kaudu manustatavate lahuste eelisteks on kerge manustamine ka neelamisraskustega patsientidele (sh eakatele ja väikelastele), suurem biosaadavus kui suukaudsetel tahketel ravimivormidel ja võimalus maskeerida toimeaine(te) ebameeldivat maitset. Suu kaudu manustatavate lahuste hulka kuuluvad ka suhkrut või kunstlikke magustajaid sisaldavad siirupid ja alkoholi sisaldavad eliksiirid. Alkoholi ja suhkrut sisaldavaid ravimivorme tuleb vältida lastel. Samuti tuleb meeles pidada, et disulfiraami tarvitaval patsientidel võivad ohtlikuks osutada juba alkoholi väga väikesed kogused (7). Kurgusiirupeid, suuvesi ja kuristusvedelikke manustatakse peamiselt põletike ja infektsioonide raviks suuõones ja kurgus.

2. Suspensioonid on kasutusel halvasti lahustuvate ravimite manustamiseks. Kõige

sagedamini manustatakse neid suu kaudu ja lihasesiseses süstina. Suspensioonide puuduseks on füüsilise ebastabiilsuse tõttu tekkida võivad probleemid täpse doseerimise ja säilivusega.

3. Emulsioonid ja kreemid on disperssed süsteemid, milles vedel faas on dispergeeritud teises vedelas faasis. Kreemid on viskoossemad ja neid manustatakse lokaalselt. Emulsioone võib manustada paiksel, intravenoosel, rektaalsel ja suukaudsel. Emulsioonide eeliseks on võimalus manustada vees halvasti lahustuvaid toimeaineid, mõnede ainete parem biosaadavus ja võimalus kasutada emulsioone ka parenteraalseks toitmiseks. Ka emulsioonide puuduseks on nende füüsikaline ebastabiilsus.

4. Losjoonid, linimendid, geelid, salvid ja pastad on vedelad (losjoonid, linimendid) või pooltahked (geelid, salvid, pastad) ravimivormid, mida manustatakse lokaalselt või kehaõõnsustesse (sh suuõõnde). Ka neile ravimivormidele on omased teistele dispergeeritud süsteemidele sarnased probleemid füüsilise stabiilsusega. Sageli on salvide ja pastade puuduseks ebameeldiv välimus ja riite määrimise oht. Samuti võivad oksüdeeruda ja riideid määrida mõned salvides sisalduvad ained, näiteks ditranool. Salvide eelisteks on kerge manustamine ning katvad ja kaitsvad omadused mõnede nahahaiguste, näiteks ekseemi ja psoriaasi korral.

Transdermaalsed terapeutilised süsteemid on ravimite süsteemseks manustamiseks mõeldud plaastrid (2). Viimaste aastate jooksul on pööratud tähelepanu võimalusele manustada naha kaudu parkinsonismi (8), Alzheimeri tõve (9) ja depressiooni (10) ravimeid. Ravimite naha kaudu manustamisega loodetakse saavutada ühtlasemat kontsentratsiooni veres ning vältida kontsentratsiooni kõikumistest tingitud kõrvaltoimete ja efekti puudumise vaheldumist. Mõnedel patsientide rühmadel, näiteks tähelepanupuudulikkuse ja/või hüperaktiivsuse häirega lastel (11), samuti Alzheimeri tõvega patsientidel (9), aitab ravimite naha kaudu manustamine jälgida ka ravirežiimi kinnipidamist. Patsientidele on töötatud välja ka nn *patch-non-patch* transdermaalsed terapeutilised süsteemid (12). *Patch-non-patch* manustamisel jääb nahale ainult läbipaistev bioadhesiivne kile, mis on raskesti märgatav.

Ka ravimite nahale manustamisel tuleb meeles pidada, et kliiniline efekt sõltub kasutatavast ravimist, ravimivormist ja haigusest. Olemasolevad kliinilised andmed ei toeta näiteks mittesteroidsete põletikuvastaste ainete nahale manustamist selliste haiguste puhul nagu äge või krooniline valu alaseljas, laialdased valud lihastes ja luudes ning perifeersed neuropaatiad (13).

5. Parenteraalselt manustatavate ravimivormide hulka kuuluvad lahused, suspensioonid ja emulsioonid. Millist ravimivormi valida, sõltub eelistatud manustamise teest, manustatavast kogusest ja soovitatavast toime saabumise kiirusest ning kestusest. Veenisesel manustamisel saadakse üldjuhul kiire ja kindel toime, biosaadavus on 100%, veeni on võimalik manustada suuri koguseid ja kudesid ärritavaid aineid. Lihasesisesel manustamisel toimub suhteliselt kiire imendumine, ravimivormi valikuga (nt õlilahuse või suspensiooniga) on võimalik saavutada aeglasemat imendumist ja kestmamat toimet. Subkutaansel manustamisel toimub võrreldes intramuskulaarse manustamisega aeglasem ja vahel ka mittetäielikum imendumine, imendumise kiirus sõltub ravimivormist.

Kuna ravimite farmakokineetika subkutaansel ja intramuskulaarsel manustamisel erineb oluliselt, tuleb jälgida manustamise õiget tehnikat. Kliinilises uuringus oli 0,5% subkutaansena mõeldud insuliinisüstidest intradermaalsed ja 5,5% intramuskulaarsed (14). Samas kaasneb insuliini intramuskulaarse manustamisega suurem biosaadavus ja hüpoglükeemia oht. Mõned ravimid, mida on traditsiooniliselt manustatud ka subkutaanse depoopreparaadina, ei pruugi sellel manustamise viisil anda kliinilist efekti. Näiteks on kirjanduses juba 20 aastat tagasi esitatud andmeid, mis lubavad kahelda disulfiraami ehk antabuse efektiivsuses subkutaansel manustamisel (15, 16). Subkutaansel manustamisel on probleemiks liiga madal disulfiraami tase veres ja liiga nõrk reaktsioon alkoholi tarbimisel. Seetõttu on disulfiraami subkutaanne manustamine suures osas asendunud igapäevase suukaudse manustamisega. Samas oleks kestva toime saamise üheks alternatiiviks disulfiraami depoopreparaatide asemel naltreksooni depoopreparaadid, mida on võimalik manustada lihasesse kord kuus (17). Harvem kasutatavad parenteraalse manustamise teed on intradermaalne

(peamiselt diagnostikas), intraarteriaalne (diagnostikas ja mõnede kasvajate ravis), intratekaalne (infektsioonide ravis), intraduraalne ja ekstraduraalne (lokaalanesteesias) ning intrakardiaalne (reanimatoloogias).

Parenteraalse manustamise eeliseks on kiirem toime, sageli suurem biosaadavus, võimalus manustada ravimit teadvuseta või oksendavale patsiendile. Tuleb siiski meele pidada, et toime saabumise kiirust mõjutavad oluliselt haiguse iseloom ja ravimi toimemehhanism. Näiteks tritsükliiliste antidepressantide parenteraalne manustamine ei anna võrreldes suukaudse manustamisega ei kõrgemat taset veres ega paremat kliinilist efekti (18).

Parenteraalse manustamise puudusteks on üldjuhul kallim hind (ravim, süstlad, meditsiinipersonal), võimalik valulikkus, samuti on parenteraalselt manustatud ravimit raske organismist eemaldada.

6. Silma manustatavad ravimivormid on peamiselt lahused, salvid ja suspensioonid. Raskete haiguste ravis kasutatakse ka klaaskehast (intravitreaalset) manustamist, näiteks bevatsisumaabi ealise makulaarse degeneratsiooni (19) ja fomiviruseeni tsütomegaloviirusinfektsiooni korral (20). Silma manustamise eeliseks on tavaliselt kõrge paikne ja madal süsteemne kontsentratsioon, mille tõttu esineb vähe süsteemseid kõrvaltoimeid. Mõnede ravimite puhul on silma manustamise puuduseks suurest kontsentratsioonist tingitud paiksed valu ja ärritus. Lahuste, salvide ja suspensioonide manustamisel silma on samuti probleemiks vajadus sagedase manustamise järele. Ravimi kestvat püsivust silmas on võimalik saavutada tahkete või pooltahkete ravimivormide kasutamisega (21).

7. Rektaalselt manustatakse rektaalsuposiide, kreeme, geele ja vahtusid. Rektaalselt manustatavate ravimivormide eeliseks on võimalus saavutada süsteemset toimet teadvuseta või oksendavatel patsientidel, näiteks võib sumatriptaani rektaalselt manustada migreeniga patsientidele (22). Samuti on sellisel moel tõhusam manustada ravimeid, millel esineb ulatuslik esmase maksapassaaži efekt.

Soovitatud on antibiootikumide (23) ja malaariavastaste ainete (24) rektaalset manustamist oksendavatel patsientidel, eriti olukordades, kus treenitud meditsiini-

personali puudumise tõttu ei ole võimalik parenteraalne manustamine. Uuritud on ka võimalust manustada antidepressante rektaalselt pahaloomuliste kasvajatega patsientidele, kellel mingil põhjusel (nt oksendamine, mao või soole reseksioon või funktsiooni häire) on ravimite suukaudne manustamine raskendatud (25). Väga väikese patsientide arvuga kliinilistes uuringutes on näidatud rektaalselt manustatud amitriptülliini positiivne toime meeolule ja unele (26) ning doksepiini neuropaatilise valu vastane toime (27).

Ravimite vaginaalsel manustamisel soovitakse sagedamini paikset toimet, kuid tupe hea verevarustuse ja esmase maksapassaaži puudumise tõttu on võimalik saada ka imendumine vereringesse ja süsteemne toime. Vaginaalselt manustatakse pooltahkeid (suposiidid, kreemid, salvid, geelid) ja tahkeid ravimivorme (tabletid, kapslid ja implantaadid).

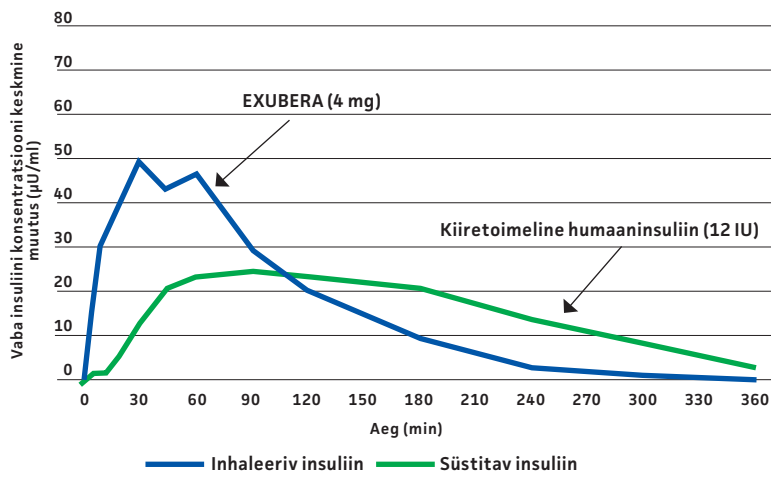
Ravimite püsivust tupes on võimalik pikendada, kasutades mukoadhesiivseid aineid, *in situ* lahusest geeliks muutumist ja mehaanilist kinnitamist (28). Näiteks annab vaginaalne implantaat Femring (toimeaine östradiolatsetaat) östradioli aeglase imendumise süsteemsesse vereringesse ning leevendab menopausi lokaalseid ja vasomotoorseid sümptomeid.

Rektaalselt ja vaginaalselt manustatavate ravimivormide puuduseks võib olla mõnede patsientide vastumeelsus nende manustamiseteede suhtes.

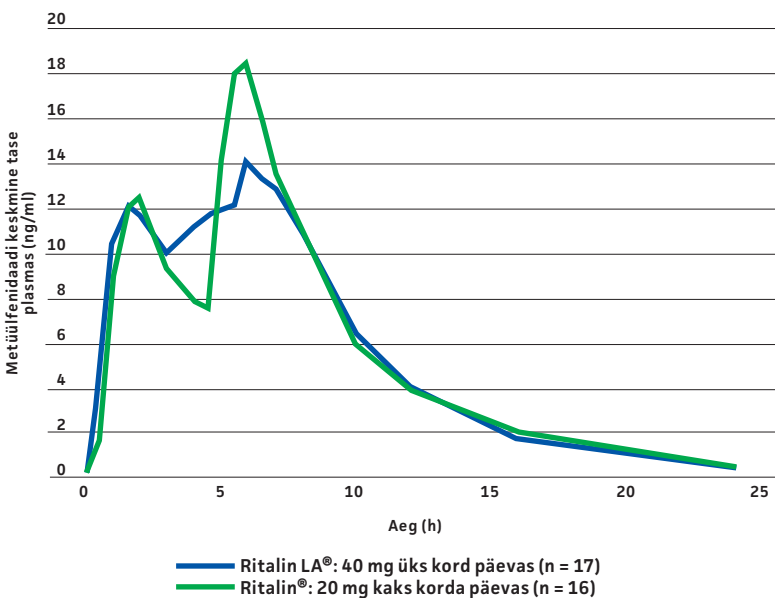
8. Hingamisteede kaudu ravimite manustamine on kasutusel hingamisteede haiguste korral, kuid kopsude hea verevarustuse tõttu võib seda viisi kasutada ka ravimi süsteemseks manustamiseks. Hingamisteede kaudu manustamise eeliseks on võimalus saavutada toimet hingamisteedes ja vähendada süsteemsete kõrvaltoimete sagedust ning kiire toime. Kolm peamist manustamise süsteemi on aerosoolinhalaatorid (annustatud inhaleeritavad aerosoolid), pulberinhalaatorid ja nebulisaatorid. Aerosoolinhalaatorid sisaldavad propellantgaasi ja ravimi lahust või suspensiooni. Kasutamisel vabaneb ravim aerosoolina. Pulberinhalaatorid sisaldavad ravimit pulbrina, kuid ei sisalda propellantgaasi. Ravim hingatakse sisse pulbrina. Nebulisaatorites muudetakse ravimi lahus gaasijoa või ultraheli abil peeneks aerosooliks. Rõhu all olevate aerosoolide eeliseks on porta-

tiivsus ja odavus, puuduseks on kliinilise efektiivsuse sõltuvus inhalaatori õigest kasutamisest. Nebulisaatorite eeliseks on võimalus kasutada neid patsientidel, kellel on raskusi teiste manustamissüsteemide käsitlemisega, näiteks lastel.

Viimastel aastatel on ravimite manustamist kopsude kaudu hakatud kasutama peale hingamiseldute haiguste ka teiste elundisüsteemide haiguste raviks. Tänu farmaatsiatööstuse arengule on võimalik kopsude kaudu manustada ka suuremolekulisi aineid, näiteks insuliini (29)



Joonis 2. Vaba insuliini keskmised kontsentratsioonid ($\mu\text{U}/\text{ml}$) seerumis pärast 4 mg humaaninsuliini inhaleerimist (Exubera) või 12 IU kiiretoimelise humaaninsuliini subkutaanset süstimist ülekaalulistele 2. tüüpi diabeediga (insuliinist sõltumatu suhkurtõvega) patsientidele (modifitseeritud viite 29 põhjal).



Joonis 3. Metüülfenidaadi kontsentratsiooni ajaline dünaamika plasmas pärast ühe Ritalin LA® 40 mg doosi ja kahe Ritalin® 20 mg doosi manustamist (modifitseeritud viite 37 põhjal).

(vt joonis 2). Kliinilistes uuringutes on insuliini hingamisteede kaudu manustamisel saadud subkutaanse manustamisega ekvivalentne efekt ning uuringus osalenud patsiendid eelistasid sellist manustamist süstimisele (30). Siiski ei saavutanud inhaleeritav insuliin ravimaturul oodatud edu. Kliinilistes uuringutes on jälgitud erinevate kasvufaktorite (nt erütropoetiini) farmakokineetikat ja kliinilist efekti hingamisteede kaudu manustamisel (31). Välja on pakutud idee manustada tuberkuloosivastaseid ravimeid hingamisteede kaudu, et mõjutada tuberkuloositekitajaid sisaldavaid makrofaage ja manustada seedetraktist halvasti imenduvaid ravimeid (32). Kuna ka nüüdisaegsete inhalaatorite kasutamisel sadeneb enamik ravimist suus ja neelus, kasutatakse ravimi terapeutilise efekti ja kõrvaltoimete vahekorra muutmiseks ravimite struktuuri muutmist. Uuemaid bronhiaalastma ravimite kasutatavaid glükokortikoide iseloomustab seedetrakti sattunud ravimiosa ulatuslik lagunemine esmasel maksapassaažil (budesoniid) või aktiveerumine ainult kopsu esteraaside toimel (tsiklesoniid) (33). Ravimite jõudmist retseptoriteni võib parandada ka nanoosakestest kandjate kasutamine (34).

9. Enamik kliinikus kasutatavaid ravimeid manustatakse suu kaudu tahkete ravimivormidena, näiteks **tablettidena**. Erinevad tablettitüübid võimaldavad muuta imendumise kiirust ja kohta ning maskeerida maitset. Tablettide levinumad tüübid on tavapärasel kompressioonil saadud tabletid, kihilised kompressioonil saadud tabletid, gastroresistentsed tabletid, suhkrukatttega tabletid, kilega kaetud tabletid, närimistabletid, lahustuvad tabletid, põse limaskestale ja keele alla manustatavad tabletid.

Tablettide eelisteks on nende kasutamise mugavus ja väga erinevate tüüpide ja dooside olemasolu, samuti odavus. Tablettide puuduseks on, et ravimi imendumine sõltub paljudest teguritest (nt mao tühjenemise kiirusest). Mõnedel patsientidel (nt väikelastel ja eakatel) võivad esineda neelamisraskused, mis võivad saada tablettide kasutamise takistuseks.

10. **Kapslid** on tahked ravimivormid, mis võivad sisaldada pulbreid, tablette, poolpehmeid aineid või vedelikke. Kapslite eeliseks on võimalus suurendada biosaadavust vedelike

kasutamise, samas võivad vedelike kasutamisel tekkida probleemid ravimi stabiilsusega.

Seedetrakt on jätkuvalt eelistatud manustamise tee süsteemse toime saamiseks. Seetõttu toimub pidevalt uute ravimivormide arendamine, mis avaldaksid toimet kindlas seedetrakti osas või tagaksid jõudmise toimekohale mujal organismis (35). Suukaudsel manustamisel on ravimite imendumist võimalik mõjutada, kombineerides neid mukoadhesiivsete (limaskestale kleepuvate) ja pH-le reageerivate ainetega või kiiresti lagunevate, ensüümidele või rõhule reageerivate polümeeridega (36). Kapslites on võimalik kombineerida erinevat farmakokineetikat andvaid osakesi. Nii on kaht tüüpi osakesi sisaldavate metüülfenidaadi kapslite kasutamisega võimalik saavutada ravimi bifaasiline farmakokineetika (37) (vt joonis 3). Näiteks tähelepanupuudulikkuse ja/või hüperaktiivsuse häirega lastel võib bifaasiline farmakokineetika paremini vastata koolipäeva jooksul neile esitatavatele nõudmistele (38). Ravimite imendumist võib muuta, kasutades hüdrodünaamiliselt balansseeritud ravimivorme, mis hulgivad maosisu pinnal ja tagavad ravimivormi püsimise maos (39).

FARMAKOKINEETIKA JA NANOTEHNOLOOGIA

Farmaatsia edasine areng võib tuua nanotehnoloogial põhinevate ravimivormide hulga suurenemise. Nanotehnoloogias kasutatakse ja toodetakse osakesi, mille mõõtmed on 1–100 nm. Ravimite seostamine liposoomide, dendriimide jt nanoosakestega võib tagada ravimite vabanemise ja imendumise kindlaksmääratud seedetraktiosas (36), parandada läbiminekut hematoentsefaalbarjäärist (40) ja avaldada selektiivset toimet näiteks pahaloomuliste kasvujate rakkudele. Nanotehnoloogial põhinevad vähivastased ained Doxil® ja Abraxane®. Abraxane® on paklitakselalbumiiniga seotud (paklitakselalbumiini) kujul. Paklitakselalbumiin tungib pahaloomuliste kasvujate rakkudesse, kasutades neis toimuvat intensiivset gp60 retseptorite vahendatud albumiini transporti (41). Doxil® on doksorubiitsiin pegüleeritud (polüetüleenglükooli kihiga kaetud) liposomaalses vormis. Pegüleerimine kaitseb ravimit retikuloendoteliaalsüsteemi eest ja liposoomi suurus tagab liikumise verest kudesse pahaloomulistele kasvujatele iseloomulike lekkivate veresoonte kaudu (42).

SUMMARY

Pharmacokinetics and dosage forms in clinical usage of medicines

Paavo Pokk¹

The effects of a drug are determined by its concentration on the receptor. The concentration of the drug on the receptor depends on the right choice of dosage form.

Dosage form is the physical form of a dose of a drug or medication intended for administration or consumption. By using the correct dosage form it is possible to ensure the therapeutic effect of the drug, to exert the therapeutic effect at a specific site and to minimize the side-effects of the drug. The oral route continues to be the preferred route for drug administration. There is a continuous development of orally administered dosage forms to achieve a therapeutic effect at a specific location in the gastrointestinal tract or to ensure an effect in the organism. However, during the past decade the systemic administration of drugs by inhalation and transdermal administration has also expanded.

KIRJANDUS/REFERENCES

- Mehrotra N, Gupta M, Kovar A, et al. The role of pharmacokinetics and pharmacodynamics in phosphodiesterase-5 inhibitor therapy. *Int J Impot Res* 2007;19:253–64.
- Žarkovskaja T, Pokk P, Veski P. Ravimite väljakirjutamine retseptis. Tartu: Tartu Ülikool; 2003.
- Jones D. *Pharmaceutics – dosage form and design*. London: Pharmaceutical Press; 2008.
- Rapoport AM, Freitag F, Pearlman SH. Innovative delivery systems for migraine. The clinical utility of a transdermal patch for the acute treatment of migraine. *CNS Drugs* 2010;24:929–40.
- Pierce M, Marbury T, O'Neill C, et al. ZelixTM: a novel transdermal formulation of sumatriptan. *Headache* 2009;49:817–25.
- Diamond S, Freitag FG, Feoktistov A, Nissan G. Sumatriptan 6 mg subcutaneous as an effective migraine treatment in patients with cutaneous allodynia who historically fail to respond to oral triptans. *J Headache Pain* 2007;8:13–8.
- Koff RS. Alcohol in cough medicines – hazard to disulfiram user. *JAMA* 1971;215:1988–9.
- Okereke CS. Role of integrative pharmacokinetic and pharmacodynamic optimization strategy in the management of Parkinson's disease patients experiencing motor fluctuations with levodopa. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2002;5:146–61.
- Kurz A, Farlow M, Lefèvre G. Pharmacokinetics of a novel transdermal rivastigmine patch for the treatment of Alzheimer's disease: a review. *Int J Clin Pract* 2009;63:799–805.
- Patkar AA, Pae C-U, Masand PS. Transdermal selegiline: the new generation of monoamine oxidase inhibitors. *CNS Spectr* 2006;11:363–75.
- Patrick KS, Straughn AB, Perkins JS, et al. Evolution of stimulants to treat ADHD: transdermal methylphenidate. *Hum Psychopharmacol* 2009;24:1–17.
- Padula C, Nicoli S, Aversa V, et al. Bioadhesive film for dermal and transdermal drug delivery. *Eur J Dermatol* 2007;17:309–12.
- Haroutiunian S, Drennan DA, Lipman AG. Topical NSAID therapy for musculoskeletal pain. *Pain Medicine* 2010;11:535–49.
- Hofman PL, Derraik JGB, Pinto TE, et al. Defining the ideal injection techniques when using 5-mm needles in children and adults. *Diabetes Care* 2010;33:1940–4.

¹ Department of Pharmacology, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to: Paavo Pokk
paavo.pokk@ut.ee

Keywords: dosage forms, pharmacokinetics, routes of administration, nanotechnology

15. Johnsen J, Mørland J. Disulfiram implant: a double-blind placebo controlled follow-up on treatment outcome. *Alcohol Clin Exp Res* 1991;15:532-6.
16. Phillips M, Greenberg J. Dose-ranging study of depot disulfiram in alcohol abusers. *Alcohol Clin Exp Res* 1992;16:964-7.
17. Garbutt JC, Kranzler HR, O'Malley SS, et al. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence. *JAMA* 2005;293:1617-25.
18. Marandi T, Ruut J, Rågo L. The use of psychotropic drugs in the treatment of depressive disorders in the psychiatry hospital of Tartu University in 1994. *Acta Medica Baltica* 1996;3:250-5.
19. Toklu Y, Cakmak HB, Raza S, et al. Short-term effects of intravitreal bevacizumab (Avastin®) on retrobulbar hemodynamics in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2011. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1755-3768.2010.02075.x/pdf>.
20. Henry SP, Miner RC, Drew WL, et al. Antiviral activity and ocular kinetics of antisense oligonucleotides designed to inhibit CMV replication. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2646-51.
21. Rathore KS, Nema RK. Review of ocular inserts. *Int J Pharm Tech Res* 2009;1:164-9.
22. Facchinetti F, Allais G, Nappi RE, et al. Sumatriptan (50 mg tablets vs. 25 mg suppositories) in the acute treatment of menstrually related migraine and oral contraceptive-induced menstrual migraine: a pilot study. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:773-9.
23. Bergogne-Bérézin E, Bryskier A. The suppository form of antibiotic administration: pharmacokinetics and clinical application. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:177-85.
24. Karunajeewa HA, Manning L, Mueller I, et al. Rectal administration of artemisin derivatives for the treatment of malaria. *JAMA* 2007;297:2381-90.
25. Thompson D, DiMartini A. Nonenteral routes of administration for psychiatric medications. *Psychosomatics* 1999;40:185-92.
26. Adams F. Amitriptyline suppositories. *N Eng J Med* 1982;306:1996.
27. Storey P, Trumble M. Rectal doxepin and carbamazepine therapy in patients with cancer. *N Eng J Med* 1992;327:1318-9.
28. Baloglu E, Senyigit ZA, Karavana SY, et al. Strategies to prolong the intravaginal residence time of drug delivery systems. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2009;12:312-36.
29. Exubera. Ravimiomaduste kokkuvõte. http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000588/WC500054704.pdf
30. de Galan BE, Simsek S, Tack CJ, et al. Efficacy and safety of inhaled insulin in the treatment of diabetes mellitus. *Neth J Med* 2006;64:319-25.
31. Siekmeier R, Scheuch G. Treatment of systemic diseases by inhalation of biomolecule aerosols. *J Physiol Pharmacol* 2009;60:15-26.
32. Misra A, Hickey AJ, Rossi C, et al. Inhaled drug therapy for treatment of tuberculosis. *Tuberculosis* 2010; doi:10.1016/j.tube.2010.08.009.
33. Rizzo MCV, Solé D. Inhaled corticosteroids in the treatment of respiratory allergy: safety vs. efficacy. *J Pediatr* 2006;Supplement:S198-205.
34. Mansour HM, Rhee Y-S, Wu X. Nanomedicine in pulmonary delivery. *Int J Nanomedicine* 2009;4:299-319.
35. Kumar V Target-oriented drug delivery systems. In: Florence AT, Siepmann J, eds. *Modern Pharmaceutics*. Vol. 2. Applications and advances, 5th ed. New York, London: Informa Healthcare; 2007; p.378.
36. Phua K, Leong KW. Microscale oral delivery devices incorporating nanoparticles. *Nanomedicine* 2010;5:161-3.
37. Ritalin: LA® (capsule, extended release). <http://rx.searchmedica.com/>.
38. Markowitz JS, Straughn AB, Patrick KS. Advances in the pharmacotherapy of ADHD: methylphenidate. <http://www.medscape.com>.
39. Ali J, Arora S, Ahuja A, et al. Formulation and development of hydrodynamically balanced system for metformin: *In vitro* and *in vivo* evaluation. *Eur J Pharm Biopharm* 2007;67:196-201.
40. Yang H. Nanoparticle-mediated brain-specific drug delivery, imaging, and diagnosis. *Pharm Res* 2010;27:1759-71.
41. Iglesias J. nab-Paclitaxel (Abraxane®): an albumin-bound cytotoxic exploiting natural delivery mechanisms into tumors. *Breast Cancer Res* 2009;Suppl.1:21.
42. Gordon AN, Tonda M, Sun S, et al. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:1-8.

Kliinikumi preemia ajakirja Eesti Arst parimale teadusartiklile

Tartu Ülikooli Kliinikum annab 2012. aastal taas välja preemia ajakirja Eesti Arst parimale teadusartiklile, vt preemia statuuti allpool. Preemia nominente saavad esitada kõik Eesti Arsti lugejad kuni 1. märtsini 2012 e-posti aadressil eestiarst@eestiarst.ee.

Preemia statuut

Ajakiri Eesti Arst on ilmunud alates 1922. aastast ning selle missiooniks on läbi aegade olnud eestikeelse arstiteaduse arendamine. Tartu Ülikooli Kliinikum soovib preemiaga tunnustada ajakirja Eesti Arst autoreid ja toetada eestikeelset arstiteadust selle kvaliteedis ning järjepidevuses.

1. Preemia antakse eelmise kalendriaasta jooksul ajakirjas Eesti Arst ilmunud uurimusliku, ülevaate- või haigusjuhtu kirjeldava artikli eest selle põhiautorile.
2. Preemia väljaandmise kordi ühele autorile ei piirata.
3. Preemia suurus on 1600 eurot. Preemia võidakse jagada mitme artikli vahel.
4. Preemia nominendid esitatakse 1. märtsiks kirjalikult ajakirja Eesti Arst toimetuskolleegiumile e-posti aadressil eestiarst@eestiarst.ee. Nominendi esitamisel toob esitaja lühidalt välja töö peamised väärtused.
5. Nominente võivad esitada kõik ajakirja Eesti Arst lugejad ja ajakirja Eesti Arst toimetus.
6. Preemia määrab Tartu Ülikooli Kliinikumi juhatus ajakirja Eesti Arst toimetuskolleegiumi tehtud ettepanekust lähtudes hiljemalt 30. märtsil.
7. Preemiatunnistus antakse autorile üle Tartu Ülikooli Kliinikumi tähtsündmusel.
8. Preemia saaja ja Tartu Kultuurkapital sõlmivad omavahel vastava lepingu.
9. Tartu Ülikooli Kliinikum ja Tartu Kultuurkapital teatavad preemia saajast oma kodulehel www.kliinikum.ee ja www.kultuurkapital.ee.
10. Preemia on saajale tulumaksust vabastatud.
11. Preemia makstakse välja Tartu Kultuurkapitali hallatavast sihtkapitalist.