

Ravimpreparaatide väljatöötamise tulevikusuunad

Peep Veski – Tartu Ülikooli farmaatsia instituut

Kui veel eelmise sajandi kaheksakümnendatel aastatel räägiti ja kirjutati “revolutsioonist” ravimpreparaatide arengus 21. sajandil ning seostati seda eelkõige bioloogiateadustes toimuvate murranguliste avastustega, siis praegu ollakse kaugeleulatuvate prognooside tegemisel ettevaatlikum.

Konkreetsete vajaduste (seega ka eesmärkide) kõrval on tajutavad ka **arengusuunad**, mis põhinevad senistel tulemustel. Eelkõige puudutab see viit olulist valdkonda: raviained, abiained, raviainete ja abiainete füüsikalised omadused, ravimivorm, tehnoloogilised võtted. Väga täpselt on aga formuleeritud need **võtmeküsimused**, mille lahendamine on ravimpreparaatide väljatöötamise edasiseks arenguks hädavajalik.

Rahvusvaheline Ravimitootjate Assotsiatsioon (IFPMA) peab eelmise sajandi biofarmatseutilise tööstuse (NB! üha enam kasutatakse mõiste “ravimitööstus” asemel mõistet “biofarmatseutiline tööstus”) tulemusi ratsionaalset ravi tagavate ravimpreparaatide arengut silmas pidades edukaks (1). Äramärkimist väärivaks peetakse edusamme mõningate krooniliste haiguste, näiteks astma ja kõrgvererõhktõve raviks kasutatavate raviainete ja ravimpreparaatide arengus, paranenud on tuberkuloosi, peptilise haavandi, ärritunud soole sündroomi, samuti mitmete bakteriaalsete ning seeninfektsioonide ravi võimalused. Ka AIDSi kui suhteliselt “uue” haiguse probleemid on saanud teatud lahenduse – vähemalt selle diagnoosimist silmas pidades. Välja on töötatud terve hulk väga tõhusaid vaktsiine (2).

Vaatamata saavutatud edule erinevate raviainete ja ravimpreparaatide disainimisel ja tootmises vajavad lahendamist paljud olulised probleemid, kusjuures mõned neist kujutavad endast konkreetseid eesmärke:

- Mõningate haiguste (Alzheimeri tõbi, parkinsonism jt) raviks puuduvad efektiivsed raviained.
- Paljude haiguste ravi ei ole suunatud haiguse põhjuse kõrvaldamisele, vaid nende ravi on palliatiivne või sümptomaatiline.
- Ajavahemikul 1973–2001 on kirjeldatud enam kui 25 uut infektsioonhaigust ning nende raviks puuduvad ka efektiivsed raviained.
- Täpsustatud on mitmete “vanade” haiguste (näiteks peptilised haavandid) tekkepõhjused, olemasolevate ravimpreparaatidega on ravi osutunud ebatõhusaks.
- Murettekitav on ravimiresistentsuse probleem.
- Mittesoovitavate ja kõrvaltoimete täpne registreerimine on vähendanud nn ohutute ravimpreparaatide hulka.

Farmaatsiaalaseks teadus- ja arendustöök kasutatava raha hulk on ajavahemikul 1990 kuni 2001 märkimisväärselt kasvanud. Kui 1990. aastal kulutati selleks näiteks Euroopas 8, USAs 5,3 ja Jaapanis 2,8 miljardit eurot, siis aastal 2000 olid need summad vastavalt 17,5; 21,6 ja 7,5 miljardit. Aastaga on suurenenud investeeringud biofarmatseutilisse teadus- ja arendustöösse Euroopas 1,3 miljardi, USAs aga 5 miljardi euro võrra. USAs oli nimetatud investeeringute kasv 11 aasta jooksul seega viiekordne, Euroopas suurenesid need vaid 2,4 korda (1). Seejuures tuleb märkida, et kui 1990. aastal kasutati Euroopa rahadest ca 73% Euroopa liidu maaes farmaatsiatööstustes, siis 1999. aastal oli vastav näitaja 60% (3). Euroopa on kaotanud (või kaotamas) juhtiva rolli ravimialases uurimistöös ja biofarmatseutilises tööstuses. Olukorra parandamiseks on EUFEPsi (*European Federation for Pharmaceutical Sciences*) initsiatiivil käivitatud ulatuslik programm “New Safe Medicines Faster”.

Kaugeltki mitte kogu rahasumma ei kulu uute raviainete ja abiainetete sünteesimisele, erinevate uute

analüüsimetodite väljatöötamisele, uute ravimpreparaatide väljatöötamisele. Hinnanguliselt kuni 25% arendustöök kasutatavatest summadest kulub olemasolevate ravimpreparaatide (ka geneeriliste preparaate) biofarmatseutiliste karakteristikute parandamiseks.

Farmaatsia-alasesse teadus- ja arendustöösse suunatud vahendite intensiivsus arvestatuna arengutöök kulutatud summade ja ravimite müügist saadavate tulude suhtena on erinevate tööstusharude võrdluses üks suuremaid – aastal 2001 oli see näiteks 12,8%. Keemiatööstuse vastav näitaja oli 4,1%; elektroonikatööstuses 5,8%; telekommunikatsiooni-vahendite tööstuses aga vaid 1,8%.

Arusaadavalt on ravimpreparaatidega seonduvaks esmaseks märksõnaks "kvaliteet". See puudutab nii väljatöötatavaid uusi ravimpreparaate kui ka olemasolevaid nn originaalpreparaate ja geneerilisi preparaate. EDQM (*European Directorate for the Quality of Medicines*) on välja töötanud ka arengukava, mis muu hulgas näeb ette raviainete ja ravimpreparaatide kvaliteeti tagavate uute meetmete väljatöötamise Euroopa Farmakopöa Komisjoni poolt. Seega saab kvaliteedi tagamist pidada ka üheks arengusuunaks.

Ravimpreparaatidele esitatavaid kvaliteedinõudeid on traditsiooniliselt väljendatud kahe üldistava, aga samas väga paljusid konkreetseid karakteristikuid hõlmava kriteeriumiga – efektiivsus ja ohutus. Käesoleval kümnendil räägitakse aga üha enam ka kolmandast kriteeriumist – usaldusväärsest. Veelgi enam, nimetatud kolme kriteeriumi on ka hetkeolukorda ning lähituleviku reaalseid võimalusi arvestades täpsustatud: ravimpreparaadid peaksid olema **optimaalselt efektiivsed, maksimaalselt ohutud** ja nende **usaldusväärsus** peaks olema **võimalikult suur**.

Usaldusväärsest väljendavateks konkreetseteks karakteristikuteks on ravimi keemilise, füüsilise ja mikrobioloogilise stabiilsuse reprodutseeritavus, tõestatud absoluutne ja/või relatiivne biosaadavus ning biosaadavuse kiirus, kusjuures kõigi nimetatud biofarmatseutiliste karakteristikute stabiilsus (reprodutseeritavus) peab olema tagatud.

Biosaadavus (kõrgeim analüütiliselt määratav ravimpreparaadi biofarmatseutilist kvaliteeti iseloomustav karakteristik) näitab, kui suur osa manustatud raviainest on jõudnud toimekohta (suurde vereringesse) ja millise kiirusega see toimub. See on biosaadavuse tänapäevane definitsioon, mis varasemast erineb selle poolest, et lisandunud on **protsessi kiiruse** arvutamine, mis tähendab omakorda, et ravimpreparaadi kvaliteeti tõestav tootja peaks seda ka dokumenteerima. Biosaadavuse kiirust iseloomustavaks biofarmatseutiliseks karakteristikuks ei ole ainult t_{max} (aeg, kui saavutatakse raviaine maksimaalne kontsentratsioon veres), nagu seda ekslikult väidetakse. Ravimpreparaatide biofarmatseutilist kvaliteeti väljendavate farmakokineetiliste karakteristikute hulka tuleb kindlasti suurendada. Lisaks AUCdele, C_{max} -le, t_{max} -le, imendumise kiiruse konstandile, eliminatsiooni kiiruse konstandile, näilisele jaotusruumalale tuleks biofarmatseutilise kvaliteedi tõestamiseks kasutada ka C_{max}/AUC , minimaalset plasmakontsentratsiooni, fluktuatsiooni $(C_{max} - C_{min}) / C_{av}$. Farmakokineetiliste karakteristikute arvutamisel tuleks võimalusel kasutada vaid mittekambriilist mudelit, mis annaks võimaluse arvutada ka selliseid karakteristikuid nagu MRT (keskmine organismis püsivuse aeg), MAT (keskmine imendumise aeg), MDT (keskmine raviaine lahustumise/vabanemise aeg) ja teisi.

Suur osa kasutatavatest ravimpreparaatidest on mitteoriginaalpreparaadid. Kui me lähtume geneerilise preparaadi definitsioonist, siis kõik mitteoriginaalpreparaadid ei ole aga geneerilised preparaadid. Teoreetiliselt ei saa nn geneeriline ravimpreparaat olla vähem kvaliteetne kui originaalpreparaat. Geneerilise ravimi kvaliteedi tõestamise ainsaks analüütiliseks meetodiks on selle bioloogilise ekvivalentsuse määramine ja tõestamine. Praegu Euroopas kehtiva direktiivi (4) kohaselt tehtud bioekvivalentsuse uuringute tulemused ei suuda meid selles veenda. Põhjuseks on (nagu bioekvivalentsuse määramiselgi) liialt väheste farmakokineetiliste karakteristikute arvestamine. Nii biosaadavuse kui ka bioekvivalentsuse määramisel ei arvestata üldse järgmisi farmakokineetilisi karakteristikuid olulisel

määral mõjutavaid tegureid: kronobioloogilised/kronofarmakokineetilised faktorid, tarbitava toidu/joogi hulga ja koostise mõju, ravimi korduv manustamine, patsiendi füüsiline aktiivsus.

Hoolimata eespool kirjeldatud puudustest biosaadavuse ja bioekvivalentsuse määramisel jääb mitteoriginaalpreparaatide efektiivsuse, ohutuse ning usaldusvärsuse parandamine ravimpreparaatidealase teadus- ja arendustöö oluliseks osaks.

Järgnevalt on käsitletud arengusuundi nendes valdkondades, millele ravimpreparaatidega seonduvas teadus- ja arendustöös pööratakse kõige suuremat tähelepanu.

1. Raviained

Ajavahemikul 1987–1991 patenteeriti maailmas 229 uut raviainet, järgmise viie aasta jooksul 219 ning 1997.–2001. a 196 uut molekuli, seega patenteeritakse keskmiselt 40 uut raviainet aastas.

Viimane ravimpreparaatide arengus pöördelise tähtsusega ja põhimõtteliselt uus raviaine Prontozil (sulfoonamiid) sünteetisi Domagk'i poolt enam kui 70 aastat tagasi, täpsemalt 1932. aastal. Paljud uued raviained on kas analoogid või derivaadid. Viimaste hulka kuuluvad ka farmatseutiliselt alternatiivsetes preparaates kasutatavad raviained. Farmatseutiliselt alternatiivseteks peetakse niisuguseid preparaate, mis sisaldavad sama raviaine erinevaid keemilisi vorme, eelkõige soolasid ja estreid.

Üks osa farmatseutiliselt alternatiivsetes preparaates kasutatavaid raviaineid on profarmakonid: raviaine farmakoloogiliselt inaktiivsed derivaadid, mis organismis keemilise ja/või ensümaatilise metabolismi tulemusena muutuvad toimeaineteks. Termin profarmakon (*prodrug*) võttis kasutusele Albert juba 1958. aastal (5). Profarmakonide sünteesimine, nende stabiilsuse uurimine ning *in vivo* uuringud (muu hulgas ka imendumise mehhanismide kindlakstegemine) hoogustus pärast Bundgaardi formuleeritud profarmakonide arengustrateegia ilmumist 1985. aastal (6). Profarmakone kasutatakse eelkõige peroraalselt manustatavates preparaates. Hulk ammu tuntud raviaineid käituvad tegelikult organismis profarmakonidena (atsetüülsalitsüülhape tema

põhitoimet silmas pidades, bromheksiin, sennosiidid, aga ka näiteks heroiin).

Profarmakonidega kui uute potentsiaalsete raviainetega seotud uurimissuunad on järgmised:

A. Raviainete füsikokeemiliste omaduste parandamine
Tuntud on hulk raviaineid, millest valmistatud ravimpreparaatide väikese biosaadavuse põhjusteks on halb penetratsioonivõime (põhjuseks liigne hüdrofiilsus), aeglane lahustumine organismis, keemiline või metaboolne ebastabiilsus. Valdav osa sellesse rühma kuuluvaid ühendeid on keemiliselt estrid või amiidid. Nimetatud rühmadesse kuuluvad ühendid on tänu suurenenud amfiifiilsusele kiiremini lahustuvad ja paremini imenduvad, kuid keemiline side on osutunud kas liiga stabiilseks või liiga nõrgaks ning toimeaine ei vabane profarmakonist õiges kohas ja õigel ajal.

Üheks näiteks on vasopressiiniga või selle sünteetilise analoogi desmopressiiniga seotud probleemid. Tegemist on asendamatu raviainega, kuid sellest valmistatud ravimpreparaatide biosaadavus ei ületa 5%. Seni sünteesitud ja uuritud desmopressiini estrid (pivaloüülester, heksanüülester, oktanüülester jt) vabastavad toimeaine enne soolemembraani läbimist (6). Selliste ravimpreparaatide omaduste parandamise võimalusena nähakse uute raviainete derivaatide sünteesimist. Võimalik, et selliste raviainete derivaadid asoühendite ja karbamaatidena on ravimpreparaates efektiivsemad.

B. Selliste profarmakonide sünteesimine, mis oleksid afiinsed organismis leiduvate kandjate molekulide suhtes

Tegemist on perspektiivika suunaga. Seni on põhiliselt uuritud mudelühendeid, mille prorühmad on afiinsed peensooles leiduvate oligopeptiidsete kandjate suhtes. Sobivateks prorühmadeks on osutunud ka D-Asp-Ala, Asp-Sar, D-Glu-Ala ja Glu-Sar (7, 8).

Selle suuna tulemuslikkus sõltub aga sellest, kas ja kui kiiresti suudetakse leida erinevaid profarmakonide potentsiaalseid kandjaid organismis ning kuiõrd täpselt osatakse defineerida see osa

kandjast molekulist, millele oleks afiinsus organismi viidud keemiliste struktuuride suhtes. Raviainete aktiivset transporti teostavate ühendite väljaselgitamine on üks olulisemaid **võtmeküsimusi**, mille lahendamise edukusest sõltub uute raviainete kasutusele võtmine.

Selleks et saavutada süsteemset toimet, peab raviaine ravimpreparaadist vabanema ja seejärel imendumata. Tegemist on triviaalse tõega. Raviaine vabanemise mehhanisme tuntakse suhteliselt hästi, imendumise mehhanisme aga mitte. Lisaks tavalisele difusioonile ja aktiivsele transpordile võivad ained liikuda (seega ka imenduda) kiirendatud difusiooni, ioon-paar absorptsiooni, konvektiivse absorptsiooni, pinotsütoosi jm teel. Praegu ei tunta piisavalt raviainete füsikokeemiliste omaduste (pKa väärtus, polümorfism, efektiivne pindala, lahustumiskiirus, jaotuskoefitsiendid, komplekside moodustamine jne) mõju erinevatele transportprotsessidele. Selgitamist vajab ka füsioloogiliste tegurite (imendumiskoha rakustruktuur, kasutatud toit ja selle koostis jm) mõju.

Organismis (eriti haigestunud organismis) toimivate erinevate transportprotsesside võimalikult täpne kirjeldamine on ravimpreparaatide arengut silmas pidades teine oluline lahendamist vajav **võtmeküsimus**.

C. Bioreduktiivsete profarmakonide sünteesimine
Tegemist on kohtspetsiifiliste (*site-specific*), patoloogilistes kudedes valitseva erilise mikromiljö või suurenenud aktiivsusega ensüümide poolt toimeainet vabastavate raviainetega. Esimesed tulemused selles valdkonnas on saavutatud hüpoksiliste kasvajarakkude koekultuuriga, kus suurenenud reduktaasi aktiivsus võimaldab lokaliseerida profarmakoni just sellistesse rakkudesse / sellistele rakkudele. Üheks selliseks raviaineiks on 2-nitroimidasooli derivaat mesonidasool. Konkreetseks ülesandeks on bioreduktiivse profarmakoni leidmine reumatoidartriidi raviks.

D. Oksüdatsioonil toimeainet vabastavate profarmakonide avastamine

E. Antikeha poolt suunatavate profarmakonide (ADEPT - *antibody-directed enzyme prodrug therapy*) avastamine

F. Geeni poolt suunatavate profarmakonide (GDEPT - *gene-directed enzyme prodrug therapy*) avastamine

Nimetatud kolmes valdkonnas on jõutud mudeliteni. GDEPT edukus sõltub "revolutsioonist" genoomika ja proteoomika valdkonnas. Tegemist on tulevikusuunaga, mis hõivab IFPMA arvates biofarmatseutilise tööstuse kahekümne, optimistlikuma prognoosi korral kümne aasta pärast (1).

Peale derivaatide uueneb raviainete nomenklatuur ka tänu keemiliste analoogide sünteesimisele ja uurimisele. IFPMA andmetel jõuab igast 10000st sünteesitud potentsiaalsest raviainest ravimpreparaadis ravimturule üks raviaine, kusjuures ca 250ga tehakse prekliinilised uuringud ja 5ga kliinilised uuringud. Selleks kulub 10-12 aastat.

Suuri lootusi pannakse tänapäeval **farmakomeetrika** uurimistulemustele. Farmakomeetrika üheks uurimissuunaks on **PK/PD** uuringud. Tegemist on selle osaga kvantitatiivsest farmakoloogiast, kus otsitakse korrelatsioone farmakodünaamika ja farmakokineetika kvantitatiivsete karakteristikute vahel. Sellega selekteeritakse efektiivsemad ja ohutumad olemasolevad ravimpreparaadid, antakse soovitusi uute raviskeemide kasutamiseks ning tehakse ka prognoose uute raviainete võimalike struktuuride kohta. PK/PD tulemused ei vii aga otseselt uute raviainete leidmiseni. Lisanduma peab ka info raviaine keemilise struktuuri ja farmakoloogilise toime omavaheliste seoste kohta. Korreleeruma tuleb panna seega farmakokineetika ja farmakodünaamika kvantitatiivsed karakteristikud ning raviaine keemiline struktuur.

2. Abiained

Ravimpreparaatide väljatöötajatel ja biofarmatseutilisel tööstusel on kasutada väga suur hulk keemiliselt struktuurilt erinevaid ning ka erinevate füsikokeemiliste omadustega abiaineid. Abiainete ülesandeks on teha võimalikuks ravimpreparaatide

tootmine ja kasutamine, tagada ravimpreparaadis oleva raviaine jõudmine toimekohta, stabiliseerida raviainet/ravimpreparaati keemiliselt, füüsikaliselt ning mikrobioloogiliselt, parandada ravimpreparaatide organoleptilisi omadusi jne.

Kiire areng uute abiainetete toomises algas eelmise sajandi kaheksakümnendatel aastatel, kui veenduti lõplikult, et iga ravimpreparaat on oma koostiselt unikaalne, s.t ei ole võimalik luua erinevatele ravimvormidele nn unifiitseeritud koostist. Kõige olulisem areng on toimunud ravimpreparaatides kasutatavate polümeeride (ka biopolümeeride) valdkonnas.

Millised on lähituleviku arengusuunad selles valdkonnas? Esimeseks ülesandeks on olemasolevate abiainetete igakülgne hindamine. Teose "Handbook of Pharmaceutical Excipients" IV väljaanne (9), mis on abiainetete farmakopöaks, sisaldab monograafiaid 250 abiaine kohta. Hinnanguliselt on praegusel ajal ravimpreparaatide tootmisel kasutada umbes sada korda rohkem abiaineid. Nimetatud monograafiaid ei käsitle aga **abiainetete funktsionaalsuse uuringute** tulemusi. Loomulikult on ravimpreparaatides kasutatud abiainetete funktsionaalsust uuritud, kuid seda on tehtud süsteemilt, paljudel juhtudel oli tegemist konfidentsiaalse informatsiooniga. Tuleb kasutada seni tehtud uuringute tulemusi, kuid väga suur osa sellelaadsetest uuringutest on alles ees. Tegemist on korrastatud informatsiooni loomisega abiainetete funktsionaalsete karakteristikute kohta. Euroopa farmakopöa juurde loodud uue ekspertgrupi initsiatiivil on selle tööga alustatud.

Näited abiainetete rühmadest, kus lähitulevikus on oodata arengut:

- tahketes peroraalsetes ravimvormides kasutatavate nn "superdisintegrandide" nomenklatuuri laiendamine;
- bioadhesiivsete polümeeride nomenklatuuri laiendamine;
- balloonsetes rõhu all olevates ravimpreparaatides kasutatavate propellentide (freoonid, hüdroalkaanid, kloorieritud süsivesinikud) asendamine loodusäätlikumate propellentidega;
- uute imendumist soodustavate abiainetete leidmine, eelkõige puudutab see TTSe, pooltahkeid ravimforme;

- liposoomides, biosoomides, niosoomides ja eelkõige bdellosoomides kasutatavate abiainetete nomenklatuuri suurendamine;
- erosioonile alluvates matrikssüsteemides kasutatavate ainete sünteesimine;
- väliste tegurite suhtes tundlike hüdrogeelide nomenklatuuri laiendamine;
- biokeemilise tagasiside tulemusena raviainet vabastavates preparaatides kasutatavate abiainetete komplekside (vehiiklite) väljatöötamine;
- abiained tablettide valmistamiseks otsepressimise teel;
- abiained tablettide valmistamiseks vormidesse valamise teel.

3. Füüsikaline farmaatsia

Füüsikaline farmaatsia tegeleb eelkõige tahkete ainete selliste füüsikaliste karakteristikute uurimisega, mis mõjutavad ravimpreparaadi tootmist, preparaadi kvaliteeti ja selle käitumist organismis. Peamist rõhku pööratakse füüsikaliste tegurite ning farmakokineetiliste karakteristikute omavahelise korrelatsiooni uurimisele, kuid füüsikalistest teguritest sõltub ka ravimpreparaatide valmistamise tehnoloogiline protsess. Füüsikaliste karakteristikute kontrollimise aparatuur on kallis. Euroopa farmakopöa sisaldab lihtsama aparatuuriga määratavate füüsikaliste karakteristikute monograafiaid. Ettevalmistamisel olev EP 5. väljaanne sisaldab tõenäoliselt ka väga komplitseeritud meetodikat ja aparatuuri nõudvaid füüsikaliste karakteristikute monograafiaid (näiteks termogravimeetria, röntgendifraktomeetria, elavhõbeporosimeetria, gaasadsorptsioon jt). Euroopa farmakopöa konventsiooniga liitunud riikide biofarmatseutilisele tööstusele muutub selliste uuringute korraldamine ja ka tulemuste dokumenteerimine kohustuslikuks. Ravimitööstuse vastuseisu tuleb igati mõista. Täna on konsensus saavutatud, tööstuse esindajad on aktsepteerinud ettevalmistamisel olevate monograafiaid lisamist Euroopa farmakopöasse. Alanud on ka kolme juhtiva farmakopöa (Jaapani, USA ja Euroopa) kooskõlastamine. Füüsikalise farmaatsia seniste tulemuste kasutamine ravimpreparaatide kvaliteedi paranda-

miseks haarab seega kogu maailma biofarmaatsia-tööstust ning toob kaasa ravimpreparaatide hinna tõusu.

3.1. Aineosakeste suuruse optimeerimine

Tahke aine peenusastmest (aineosakeste suurus) sõltub selle eripindala, sellest efektiivne pindala, viimasest omakorda ravimpreparaadist vabanenud raviaine lahustumise kiirus organismis ehk imendunud aine hulk, seega ka bioaadavus. Spironolaktoon patenteeriti 1959. aastal ja kuuekümnendate aastate alguses ilmusid ravimiturule esimesed preparaadid, mille ühekordseks annuseks oli 500 mg. Praegu on selle raviaine terapeutiliseks annuseks 50 mg. Kümnekordne annuse vähenemine saavutati aga vaid aineosakeste suuruse optimeerimisega. See näide kuulub biofarmatseutiliste uuringute klassika valdkonda.

3.2. Polümorfism ja pseudopolümorfism

Hinnanguliselt 50% kõikidest ravimpreparaatides kasutatavatest tahketest ainetest omab vähemalt kahte kristallmodifikatsiooni, kusjuures paljud nendest võivad esineda ka amorfses vormis. Farmakodünaamiliselt on nad samaväärsed, füüsikalistelt omadustelt aga erinevad. Ravimpreparaatide valmistamist, stabiilsust ja nende biofarmatseutilist kvaliteeti mõjutavad eelkõige erinev sulamistemperatuur, lahustuvus ja lahustumiskiirus. Amorfne vorm (juhul kui see on olemas) lahustub kiiremini, kuid on ebastabiilne, üks kristallvormidest on termodünaamiliselt stabiilne, kuid selle lahustumiskiirus on ebapiisav. Eriti keeruliseks muutub olukord halvasti lahustuvate ja erinevaid kristallmodifikatsioone omavate ainete kasutamisel.

Atsetüülsalitsüülhappe neljast kristallmodifikatsioonist on kahe struktuuri lahustumiskiirus näiteks sedavõrd väike, et peroraalselt manustatuna ei ole nende imendumiseks isegi teoreetilist võimalust. Kaks riboflaviini modifikatsiooni kolmest ei ole võimelised liikuma organismis passiivse transpordi teel. Raviaine rühmadest on polümorfismi silmas pidades kõige keerulisemad sulfoonamiidid, steroidid ja barbituraadid.

Peenestamise, granuleerimise, kuivatamise, pressimise jne käigus kristallmodifikatsioon muutub.

Abiainete polümorfismi uuringutega ei ole sisuliselt alustatud. Pseudopolümorfism on seotud ainete anhüdraatvormi ja hüdraatvormide erinevate füüsikaliste omadustega, seega ka erineva penetratsioonivõimega.

Lisaks nimetatud kahele karakteristikule mõjutavad ravimpreparaatide kvaliteeti ainete ja mõningate ravimpreparaatide (näiteks matrikstabletid) poorsus, ainete pindpinevus, voolavus, puistekaal ja puistetihedus, pinna laetavus (selle määramiseks puudub reprodutseeritav meetod) jm.

Seoses füüsikalise farmaatsia osatähtsuse kasvuga ravimpreparaatide väljatöötamisel on formuleeritud ka kolmas **võtmeküsimus**: kas ja kuidas mõjutavad ainete füüsikalised omadused ravimpreparaatide kvaliteeti ja uute ravimpreparaatide väljatöötamist.

4. Ravimivorm

Ravimivormi asemel kasutatakse ühe enam mõistet DDS (*drug delivery system*), mis sisuliselt on kõikide farmatseutiliste võtete (koostis, tehnoloogia) kogum, mis peab garanteerima raviaine jõudmise vajalikku toimekohta.

Eelisarendatavateks ravimivormideks on olnud ja ilmselt ka jäävad tahked peroraalsed ning oraalised ravimivormid, transdermaalsed terapeutilised süsteemid ja inhaleeritavad ravimid. Manustamiskohti silmas pidades tuleb mainida parasoolt (suposiidid asenduvad kapslitega), nina ja suuõõnt (süsteemse toime saavutamiseks). "Elegantsete" ravimivormide/ ravimpreparaatide väljatöötamise tänaseid suundumusi arvestades on aga tuleviku ravimivormiks implantaat, eriti reguleeritult raviainet vabastavate ravimpreparaatide osas.

Lähtudes peroraalsete tahkete ravimivormide klassifikatsioonist, mis põhineb raviaine kiiruse ja koha kindlaksmääramisel ning reguleerimisel, kuuluvad praegu ja ka tulevikus eelisarendatavate preparaate hulka raviainet modifitseeritult vabastavad preparaadid: toimeainet aktseleereeritult, viivitatumult, prolongeeritult, pulseerivalt ja ajaliselt reguleeritult

vabastavad preparaadid. Suurt tähelepanu pööratakse täpselt lokaliseeritud imendumiskohaga (kohtspetsiifiliste) ravimpreparaatide väljatöötamisele.

Viimati nimetatud rühma kuuluvate preparaatide arendamisel lähtutakse sellest, kas märklauaks on rakk (patoloogiline rakk) või organismi teatud osa, näiteks jämesool. Just jämesooles raviainet vabastavat ja seal imenduvat raviainet sisaldavate preparaatide väljatöötamine on üheks konkreetseks tulevikusuunaks, kuna praegu on jõutud mudelpreparaatide optimeerimiseni.

Miks just jämesool (täpsemalt käärsool)? Mitmete haiguste (Crohni tõbi, ärritunud soole sündroom, haavandiline jämesoolepõletik) raviks on vajalik paikse toime saavutamine jämesooles. Kuna ensüümide aktiivsus jämesooles on väike, on peroraalselt manustatud proteiinide ja peptiidide võimalikuks imendumiskohaks seedetraktis jämesool. Aine füsikokeemilistest omadustest tulenevalt (pKa väärtusest näiteks) võib just jämesool olla ainsaks mõeldavaks imendumise kohaks seedetraktis – jämesooles imendumine võib olla lahenduseks näiteks insuliini peroraalsel manustamisel. Selliste preparaatide valmistamine on seotud kahe probleemiga: esiteks peab raviaine muutumatul kujul jõudma jämesoolde (see on tahke ravimivormi katmisega kergemini lahendatav, kuigi valdav osa nn enterokatteid lubab ravimpreparaadil disintegreeruda juba peensooles); teiseks peab jämesoolde jõudnud preparaadist raviaine väga kiiresti vabanema ja ka kiiresti imenduma, sest aine püsib seal lühikest aega.

Koostöös Helsingi Ülikooliga on farmaatsia instituudis välja töötatud mudelpreparaadid erinevate füsikokeemiliste omadustega mudelainete baasil, millest raviaine vabanemise kiirust reguleeritakse sobivat mikromiljööd tagavate abiainetega (10, 11).

Kronobioloogiast ja kronofarmakokineetikast on välja arenenud kronobiofarmaatsia, mis ravimivormide/ravimpreparaatide väljatöötamist ning arengut silmas pidades tegeleb ajaliselt reguleeritud vabanemisega preparaatidega. Tegemist on preparaatidega, mille käitumine organismis arvestab

oluliste füsioloogiliste funktsioonide ja haiguste päevarütmiga.

Välja on töötatud mudelpreparaat, milles sisalduva raviaine maksimaalne kontsentratsioon veres saavutatakse 6.–8. tunnil pärast manustamist, seega suudaks organismis olev raviaine vastu seista varajastel hommikutundidel ägenevatele haigusprotsessidele. Raviainetega, mis oma keemiliselt kuuluvuselt on halvasti lahustuvad nõrgad happed, on saavutatud ka bimodaalne vabanemine (12, 13).

Raviainet aktselereeritult vabastavate peroraalsete/oraalsete preparaatide (preparaadid, millest 80% raviainest vabaneb ühe minuti jooksul) väljatöötamise eelduseks on nn superdisintegrandide olemasolu.

Loodud on ka nn “elegantsete” ravimivormide klassifikatsioon (14), mille lähtepunkt on raviaine reguleeritud vabanemine. Reguleeritud saab/saaks see olla erinevatest polümeeridest koosneva membraani, mingi aktiveerija (see võib asuda ka väljaspool ravimpreparaati) või organismis toimuvate biokeemiliste reaktsioonide poolt. Kiiret arengut lähitulevikus ennustatakse niisuguste ravimpreparaatide väljatöötamisel, millest raviaine vabanemine on reguleeritud DDSis ravimivormis toimuvate füüsikaliste või keemiliste protsesside poolt. Neist esimese rühma alajaotus oleks järgmine:

- osmootse rõhu poolt aktiveeritud DDS – osmootne pump kui ravimivorm on praegu olemas;
- hüdrodünaamilise rõhu poolt aktiveeritud DDS;
- gaasi/auru rõhu poolt aktiveeritud DDS;
- mehhaaniliselt aktiveeritud DDS;
- magnetiliselt aktiveeritud DDS;
- sonoforeetiliselt aktiveeritud DDS;
- iontoforeetiliselt aktiveeritud DDS;
- hüdratatsiooni poolt aktiveeritud DDS.

Keemilistest protsessidest, mis reguleeriks id raviaine vabanemist, tuleksid kõne alla pH muutus ja hüdrolüüs. Biokeemiliste protsesside osalust raviaine vabanemise reguleerimisel on seni üritatud kasutada insuliini DDSide väljatöötamisel. Konkanavalliini baasil loodud preparaat (implantaat) on ka olemas.

Kirjeldatud on ka nn tulevikuravimit, mis põhimõtteliselt oleks järgmine: reservuaari, milles on kas

tahke või vedel raviaine, lahus või dispersioon, ümbritseb polümeeridest (töenäoliselt paljudest erinevatest polümeeridest) membraan või membraanid. Membraanil on kaks sensorit, millest üks reageerib füüsikalistele või keemilistele protsessidele ning teine organismis toimuvatele biokeemilistele reaktsioonidele. Membraanil asub ka selline funktsionaalne rühm, mis on afiinne konkreetsete patoloogiliste rakkude suhtes (seega oleks tegemist kohtspetsiifilise preparaadiga). Preparaat peaks sisaldama *enhancer*ainet ning vabanenud raviaine peaks üles leidma ka kandja molekuli. Sellist ravipreparaati veel ei ole.

5. Tehnoloogilised võtted

Farmatseutilise tehnoloogia lähituleviku arengut puudutatavad märksõnad on krüodehüdratatsiooni laiema kasutamine, tahke ravimivormi katmise tehnoloogia täiustamine ja uute võtete juurutamine (näiteks katmine pressimise teel), tablettide valmistamine vormidesse valamise teel. Tulevikutehnoloogiaks biofarmatseutilises tööstuses saab kindlasti "nanotehnoloogia".

Areng nimetatud valdkondades võib aga kaasa tuua nn superbiosaadavusega seotud probleeme.

veski@ut.ee

Kirjandus

1. Encouraging pharmaceutical R D in developing countries. IFPMA; 2003.
2. Sykes RB. New Medicines, the Practice of Medicine and Public Policy. London: 2000.
3. Lewis G. Pivotal times for pharma. Scrip Magazine; 2002: October.
4. Investigation of bioavailability and bioequivalence, CPMP/EWP/QWP. London: 2001.
5. Albert A. Chemical aspects of selective toxicity. Nature 1958;182:421–3.
6. Lepist EI, Ostergaard J, Fredholt K, Lennernäs H, Friis GJ. Stability and perfusion studies of Desmopressin (dDAVP) and prodrugs in the rat jejunum. Exp Toxicol Pathol 1999;51:363–8.
7. Steffansen B, Lepist EI, Taub M, Larsen B, Frokjaer S, Lennernäs H. Intestinal metabolism of Asp(Obzl)-Ala – a model prodrug with affinity for oligopeptide transporter. Eur J Pharm Sci 1999;8:67–73.
8. Lepist EI, Kusk T, Larsen DH, Andersen D, Frokjaer S, Taub M, Veski P et al. Stability and in vitro metabolism of peptide model prodrugs with affinity for the oligopeptide transporter. Eur J Pharm Sci 2000;11:43–50.
9. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Pharmaceutical Press; 2003.
10. Nykänen P, Krogars K, Säkkinen M, Heinämäki J, Jürjenson H, Veski P, Marvola M. Organic acids as excipients in matrix granules for colon-specific delivery. Int J Pharm 1999;184:251–61.
11. Nykänen P, Lempää S, Aaltonen ML, Jürjenson H, Veski P, Marvola M. Citric acid as excipient in multiple-unit enteric-coated tablets for targeting drugs on the colon. Int J Pharm 2000;229:155–62.
12. Halsas M, Ervasti P, Veski P, Jürjenson H, Marvola M. Biopharmaceutical evaluation of time-controlled press-coated tablets containing polymers to adjust drug release. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1998;23:190–6.
13. Halsas M, Penttinen T, Veski P, Jürjenson H, Marvola M. Time-controlled release pseudoephedrine tablets: bioavailability and in vitro/in vivo correlations. Die Pharmazie 2001;56:718–23.
14. Chien YW. Novel Drug Delivery Systems. New York-Basel: Marcel Dekker Inc; 1992.