

NANOČÁSTICE JAKO LÉKOVÁ FORMA V PRAXI

EVA NAVRÁTILOVÁ RADINOVÁ^a, ELIŠKA MAŠKOVÁ^b, KATEŘINA KUBOVÁ^a a JAKUB VYSLOUŽIL^a^a Ústav farmaceutické technologie, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita, Palackého třída 1946/1 Brno,^b Oddělení farmakologie a toxikologie, Výzkumný ústav veterinárního lékařství, Hudcova 70, Brno, Česká republika
vyslouzilj@pharm.muni.cz

Došlo 15.5.23, přijato 18.7.23.

Nanočástice se řadí mezi moderní a rozvíjející se skupinu lékových forem s velkým potenciálem pro další budoucí využití. Do farmakoterapie přináší řadu výhod. Kombinace jejich velikosti, specifických vlastností pomocných látek a správně zvoleného léčiva může mít za výsledek cílenější terapii u některých vážných diagnóz. Se subcelulární velikostí lékové formy jsou ale spojeny i potencionální nežádoucí účinky, a ačkoliv výzkum probíhá s bezpečím pomocných látek a typů nanočástic, do klinické praxe se ve skutečnosti prosadil jen jejich menší podíl. Tento stručný přehled pojednává právě o těchto v praxi používaných třídách nanočástic, přináší základní charakteristiku, rozdělení a případně klinické využití. Součástí článku je také aktuální přehled zástupců jednotlivých tříd nanočásticových lékových forem, které jsou v současnosti registrovány v ČR.

Klíčová slova: nanočástice, léková forma, polymerní nanočástice, lipozomy, nanokrystaly

Obsah

1. Úvod
2. Nanokrystalické částice
3. Anorganické nanočástice
4. Polymerní nanočástice
 - 4.1. Konjugáty
 - 4.2. Polymerní micely
 - 4.3. Proteinové nanočástice
 - 4.4. Syntetické polymerní nanočástice
5. Nanočástice na bázi lipidů
 - 5.1. Lipozomy
 - 5.2. Pevné lipidové nanočástice
6. Závěr

1. Úvod

Směřování farmakoterapie za několik posledních desetiletí ukazuje, že vývoj nových léčiv sám o sobě není dostačujícím mechanismem k zajištění pokrokové léčby. Důvodem je často komplikovanost onemocnění, nevhodné chemické a fyzikální vlastnosti léčiv, či jejich specifické farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti včetně toxicity. Je proto žádoucí se na vývoj dívat optikou všech farmaceutických oborů včetně farmaceutické technologie. Řešením problému může být totiž často správné zvolení vhodného nosiče léčiva, který umožňuje řízené uvolňování dávky podle specifických potřeb terapie¹. Jedním z moderních směrů, kterými se farmaceutická technologie

v posledních dekadách zabývá, jsou nanočásticové lékové formy.

Termín „nanomedicína“ se obecně používá pro léčivé přípravky, u kterých se ve vývoji a výrobě používají nanomateriály a/nebo nanotechnologie². Nanočásticové lékové formy lze definovat jako disperze či pevné částice o velikosti 1–100 nm, je možné se ale setkat i s rozmezím 1–1000 nm, záleží tedy na literatuře³. Snížením velikosti částic se zvyšuje celkový povrch až o několik řádů⁴. Nanonosiče mají klíčové postavení v optimalizaci formulace léčiva např. zlepšením rozpustnosti hydrofobních látek ve vodě, stabilizací snadno rozložitelných sloučenin, zvýšením retence léčiv v cílových tkáních, ochranou léčiv před enzymovou degradací, zlepšením buněčného vychytávání a možností cíleného podávání. Cílené podání neboli „drug targeting“, mají přitom v některých indikacích nanočástice přirozeně díky své velikosti. Např. u onkologických diagnóz se setkáváme s propustnějším epitelem, kterým mohou nanočástice o velikosti přibližně 20–100 nm pronikat hlouběji do nádorové tkáně, což jim u zdravé tkáně umožněno není. V takovém případě mluvíme o pasivním „drug targetingu“⁵. Všechny uvedené výhody vedou i ke zvýšení biologické dostupnosti. Dají se také využít jako diagnostická činidla a teranostické nástroje, které pomáhají současně diagnostikovat, léčit a sledovat vývoj nádorů⁶.

Nanočástice jako potenciální léková forma jsou také velmi specifické s ohledem na nežádoucí účinky výsledného léčivého přípravku. Malá velikost nanočástic může simulovat intracelulární biomolekuly zapojené do buněčné

signalizace, což může vést k nepříznivým biologickým interakcím⁷. Dochází k většímu rozptylu nanočástic do jádra, což může způsobit vnitřní toxicitu, genotoxicitu a mutagenicitu. Nanočástice mohou také ovlivnit koagulační kaskádu a vyvolat závažné trombotické komplikace⁸. Akutní toxicita nanočástic je zprostředkována zánětlivou reakcí neutrofilů a makrofágů spočívající v produkci reaktivních forem kyslíku a dusíku, které způsobují oxidační a nitrosativní stres. Existuje velké množství důkazů o akumulaci nanočástic v játrech při intravenózním podání či jejich možné translokaci do centrální nervové soustavy, kardiovaskulárního systému, či ledvin⁹. Spektrum nežádoucích účinků je specifické pro každý typ nosiče a jejich vyšší výskyt u některých typů nanočástic je důvodem, proč se ve farmakoterapii některé z nich vůbec nepoužívají. V současné době je věnováno značné úsilí přípravě dobře definovaných nanočástic z hlediska velikosti a tvaru, neboť tyto faktory hrají významnou roli v chování nanomateriálů v podmínkách *in vivo*¹⁰.

Obecně se nanočástice dají různými způsoby rozdělit do několika podtříd s řadou zástupců. V tomto přehledu budou stručně zmíněny pouze ty typy nanočástic, které se prosadily v klinické praxi a představují dnes pevnou součást farmakoterapie. Součástí přehledu je také výčet konkrétních registrovaných přípravků s důrazem na léčivé přípravky registrované v České republice.

2. Nanokrystalické částice

Za krystalické nanočástice jsou považovány krystaly léčiva v rozsahu od několika desítek až po stovky nanometrů¹¹. Původně byly vyvinuty pro zvýšení rozpustnosti

léčiv špatně rozpustných ve vodě. Jsou potenciálně využitelné pro různé cesty podání, ať už se jedná o perorální, parenterální, oční či plicní¹¹. Nanokrystaly se připravují dvěma základními technikami. Tou první je technika „zdola nahoru“ (bottom-up). Řadí se sem řízená precipitace/krytalizace. Druhou možností je technika „shora dolů“ (top-down) a jedná se v podstatě o rozmělnění hrubých práškových léčiv mletím v médiu nebo vysokotlakou homogenizací^{3,12}. Na rozdíl od jiných lékových nanoforem neobsahují nosič, a nabízí proto teoreticky až 100% obsah léčiva v dávce, prakticky se však pohybuje mezi 50 až 90 %. Vysoký obsah léčiva vede k uspokojivé terapeutické koncentraci při nižší dávce³. Nanokrystaly mohou být použity jako prášky pro přípravu suspenze nebo mohou být součástí formulace pevných lékových forem, jako jsou tablety nebo tobolky.

Zvýšení rozpustnosti, a tedy i biodostupnosti nezáleží jen na velikosti částic, ale také na typu krystalické fáze. Rozlišujeme 4 základní fyzikální a chemické typy: anhydráty, hydráty, soli, a kokrystaly¹³. U všech je navíc možné se setkat s polymorfií¹³. Z pohledu stálosti vlastností se jako ideální jeví stabilní anhydrát, ale pokud se jedná o polymorfní systém, tak čím stabilnější polymorf, tím nižší bude jeho rozpustnost. Z důvodu zvýšení rozpustnosti nebo např. obejití patentu anhydrátu je možné použít hydráty a především soli. U těch platí, že jejich maximální rozpustnost souvisí s určitou hodnotou pH, což je nutné zohlednit v závislosti na požadované cestě podání. Nabídka vhodných forem léčiva rozšiřují kokrystaly, což jsou multikomponentní fáze, které mohou mít vyšší rozpustnost než příslušné anhydráty¹⁴. V neposlední řadě je nutné zmínit také amorfni formy léčiv, které obvykle vykazují vyšší rozpouštěcí rychlost a někteří autoři je, ne zcela

Tabulka I
Přehled lékových forem s obsahem nanokrystalů registrovaných v ČR

Účinná látka	Registrovaný název	Popis materiálu	Indikace	Léková forma
Aprepitant	Emend [®]	nanokrystaly	prevence nauzey při chemoterapii	tvrdá tobolka
Megestrol-acetát	Megace [®]	nanokrystaly	karcinom prsu, endometria, anorexie	perorální suspenze
Sirolimus	Rapamune [®]	nanokrystaly	profylaxe orgánové rejekce po transplantaci	perorální roztok
Fenofibrát	Lipanthyl NT [®]	nanokrystaly	hypertriglyceridemie, hyperlipidemie	potahovaná tableta
Paliperidon-palmitát	Xeplion [®]	nanokrystaly	schizofrenie	injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním
Paliperidon-palmitát	Trevicta [®]	nanokrystaly	schizofrenie	injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním
Olanzapin	Zypadhera [®]	nanokrystaly	schizofrenie	prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním

Zpracováno dle^{18–22}

správně, označují za ideální formu pro nanokrystaly¹⁵. Další významné faktory ovlivňující vlastnosti krystalů jsou tvar částic, povrchový náboj, či typ stabilizátoru^{13,15}.

Komerční výhodu technologie nanokrystalů v porovnání s jinými lékovými nanoformami zvyšuje relativně krátká doba klinického schvalování. Zatímco komercializace lipozomů trvala takřka 25 let, tak například nanokrystalový přípravek Emend[®] se po podání první patentové přihlášky na počátku 90. let objevil na trhu za méně než 10 let. Emend[®] prášek pro perorální suspenzi je nanoformulací aprepitantu, což je ve vodě špatně rozpustné antiemetikum, které se absorbuje pouze v horní části gastrointestinálního traktu¹⁶. Nanoforma aprepitantu proto významně zvýšila jeho perorální biologickou dostupnost. Dalším podobným příkladem může být imunosupresivum Rapamune[®] (sirolimus), jehož nanočástice byly připravené mletím v perlovém mlýně a jeho perorální biologická dostupnost je díky tomu o 21 % vyšší ve srovnání s jeho konvenční formou¹⁶. Mletím v perlovém mlýnu je upraven i stimulant chuti k jídlu megestrol-acetát v přípravku Megace[®]. Díky tomu se zlepšila rychlost jeho rozpouštění, zvýšila se jeho biodostupnost po perorálním podání a čtyřnásobně se snížil objem jedné dávky¹⁷. Celá řada přípravků s nanokrystaly je registrována i v České republice (tab. I).

3. Anorganické (kovové) nanočástice

Anorganické/kovové nanočástice představují poměrně široký pojem. Ve farmakoterapii se již v minulosti prosadily především soli železa (tab. II), které se používají ke zvýšení biologické dostupnosti při jeho deficitu. Jedná se o jednu z nejdéle používaných nanočástic vůbec, a je možné je zahrnout i mezi nanokrystaly. V zahraničních klinických studiích se pak začínají objevovat kovové částice k terapii onkologických onemocnění. V klinické fázi testování je např. přípravek AuroShell[™], což jsou křemíkové nanočástice se zlatou slupkou. Tyto nanočástice jsou po podání přednostně deponovány do nádorové tkáně (pasivní drug targeting). Po kumulaci nanočástic v nádorové tkáni se daná oblast ozáří laserem s vlnovou délkou blízkou infračervenému záření. Zlato přemění energii fotonů z laseru na tepelnou energii, kterou se nádorová tkáň vypálí, tzv. termální ablace. Zdravá tkáň je díky přednostní depozici nanočástic do nádoru zasažena minimálně. Jedná se čas-

tečně o invazivní terapii, protože katetr s optickým vláknem se musí zavést přímo do nádorové tkáně. V současnosti probíhá klinické testování jejich možného využití při léčbě rakoviny prostaty. Jako významná výhoda se jeví mnohem kratší doba rekonvalescence v řádech dnů²³. Dalším podobným preparátem jsou nanočástice oxidu železnatého registrované pod názvem Nanotherm[®]. Po depozici v nádorové tkáni vlivem vnějšího magnetického pole vibrují, tkáň se zahřívá, snižuje se její rezistence vůči chemoterapii a může docházet i k termální ablacii. V současné době je tento přípravek již registrován v USA k léčbě glioblastomu²⁴.

4. Polymerní nanočástice

Další širší podskupinou jsou polymerní nanočástice. Jako nosiče se zde používají polymerní látky, které lze podle původu rozdělit na dva základní typy, a sice na přírodní a syntetické polymery. Výhodou přírodních polymerů je, že jsou většinou biologicky rozložitelné. Nicméně jejich použití je omezené, protože v závislosti na šaržích mohou být mírně imunogenní²⁵. Naproti tomu syntetické polymery mají lépe kontrolovatelné chemické složení¹⁰. Ve výzkumu se uplatňuje celá řada polymerů, nicméně v praxi našly využití především polyethylenglykoly (PEG), které se používají ke konjugaci proteinových léčiv a přírodní polymer albumin²⁵. V současné době se do této skupiny zařazují až tři třídy nanočástic – konjugáty, polymerní micely a proteinové nanočástice.

4.1. Konjugáty

Řada autorů vyčleňuje konjugáty léčiv jako samostatnou skupinu nanočástic. Konjugace nízkomolekulárních léčiv s biokompatibilními polymery nachází uplatnění zejména u léčiv k terapii rakoviny²⁶. Díky konjugaci vzrůstá celková molekulová hmotnost léčiv, a to přináší celou řadu výhod. Konjugáty polymer-léčivo se staly důležitým nástrojem pro řízené uvolňování a cílené dodávání léčiv, a nabízí tak zvýšenou terapeutickou účinnost, stabilitu či nižší toxicitu^{19,26}. Průlom v konjugaci nastal koncem 70. let 20. století, kdy se začaly používat syntetické polymery včetně PEG, které se ukázaly jako jedny z nejlepších forem. Dnes se jedná o nejrozšířenější „neviditelné polymery“ v oblasti dodávání léčiv. Umožňu-

Tabulka II
Přehled anorganických a metalických nanočástic registrovaných v ČR

Účinná látka	Registrovaný název	Typ nanočástic	Indikace	Léková forma
Železitá sůl sacharosy	Venofe [®]	anorganické/kovové	deficit železa	injekční roztok
Natrium-ferrum-glukonát	Ferrleci [®]	anorganické/kovové	deficit železa	injekční roztok
Železitá sůl karboxymaltosy	Ferinject [®]	anorganické/kovové	deficit železa	injekční/infuzní roztok

Zpracováno dle^{18,19,22}

jí totiž léčivu či celé lékové formě obejít retikuloendoteliální systém (RES), a výrazně tak prodloužit biologický poločas, zlepšit terapeutické účinky, zredukovat nežádoucí účinky a podpořit cílené dodání^{27,28}. K formulování PEGylovaných nanočástic se používají 3 základní přístupy: (1) molekulární samouspořádání vzniká nejčastěji nanoprecipitací (také nazývaná difuze rozpouštědla) nebo metodou odpaření rozpouštědla. (2) Fyzikální adsorpce, kde dochází k fyzikální adsorpci PEG na nanočástici, kdy je PEG rozpuštěn ve vodné fázi a interakce s povrchem nanočástic je řízena vazbou ligandu hydrofobními, či elektrostatickými interakcemi. (3) Chemická konjugace vzniká mezi povrchem substrátu a koncovými skupinami PEG (cit.^{29,30}).

4.2. Polymerní micely

Polymerní micely náleží mezi koloidní nanonosiče o velikosti v rozmezí od 10 do 100 nm na bázi amfifilních molekul, které se formují spontánně ve vodném roztoku při koncentracích nad kritickou micelární koncentrací (CMC)³¹. Vzhledem k hydrofobnímu prostředí jádra, mají

micely dobrý solubilizační potenciál a jsou schopny solubilizovat i špatně rozpustná léčiva (např. paklitaxel, docetaxel, kamptotecin)³². Zároveň chrání molekuly léčiva před inaktivací v těle, což zvyšuje jejich biologickou dostupnost, cirkulační čas a umožňují řízené uvolňování léčiva. V současných komerčních přípravcích se v této úloze setkáváme s polyethoxylovaným ricinovým olejem (Cremophor® EL) či s polysorbátem 80 (Polyoxyethylen (80) sorbitanmonooleát), který nalezneme i v přípravku Taxotere® registrovaném v České republice (tab. III). Ty se ale při systémovém podání mohou projevit řadou nežádoucích účinků, jako je hemolýza, hypersenzitivita či neurotoxicita³³. I z tohoto důvodu je v současné době předmětem zájmu výzkumu tvorba bezpečnějších molekul jako např. blokovaný kopolymer PEG a poly(mléčné-co-glykolové) kyseliny (PLGA), a další^{34,35}.

4.3. Proteinové nanočástice

Proteiny se řadí mezi přírodní molekuly, které mají jedinečné funkce a vlastnosti v biologických materiálech. Nabízejí řadu slibných vlastností, kterými jsou biologická

Tabulka III
Přehled polymerních nanočástic registrovaných v ČR

Účinná látka	Registrovaný název	Typ nanočástic	Indikace	Léková forma
Certolizumab pegol	Cimzia®	PEGylovaný fragment protilátky	artritická onemocnění, psoriáza	injekční roztok
Glatiramer-acetát	Copaxone®	náhodný kopolymer L-glutamátu, L-alaninu, L-lysinu a L-tyrosinu	roztroušená skleróza (RS)	injekční roztok
Peginterferon β-1A	Plegridy®	konjugát polymer-protein (PEGylovaný IFN β-1a)	roztroušená skleróza	injekční roztok
Pegvisomant	Somavert®	PEGylovaný HGH receptor antagonist	akromegalie	injekční roztok
Pegepoetin β	Mircera®	PEGylovaný protein IFN alfa-2a	anémie	injekční roztok
Pegfilgrastim	Neulasta®	PEGylovaný GCSF protein	neutropenie	injekční roztok
Peginterferon α-2A	Pegasys®	PEGylovaný protein IFN alfa-2b	chronická hepatitida B nebo C	injekční roztok
Pegaspargasa	Oncaspar®	konjugát polymer-protein PEGylovaný L-asparaginasou	leukemie	injekční roztok
Trastuzumab emtansin	Kadcyla®	konjugát protilátka-léčivo	karcinom prsu	prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Ibritumomab tiuxetan	Zevalin®	konjugát	folikulární lymfom	kit pro radiofarmakum pro infuzi
Trihydrát decetaxelu	Taxotere®	micely	karcinom prsu, plic, prostaty, žaludku, hlavy a krku	koncentrát pro infuzní roztok
Paklitaxel	Abraxane®	proteinové nanočástice	karcinom prsu, pankreatu, plic	prášek pro infuzní disperzi

Zpracováno dle^{3,18,19}

rozložitelnost, nulová antigenicita, či stabilita během skladování³⁶. Z celé řady experimentálně testovaných proteinů se do praxe prosadil albumin, konkrétně přípravek Abraxane® (tab. III). Jedná se o nanočástice o velikosti přibližně 130 nm obsahující paklitaxel nekovalentně vázaný na molekule albuminu. Ve vodném prostředí vytváří koloidní suspenzi a po intravenózním podání dochází v krevním řečišti k rozpadu nanočástic na menší rozpustné komplexy o velikosti přibližně 10 nm. Albumin po navázání na receptor gp60 přirozeně zprostředkovává endotelovou transcytózu složek plazmy kaveolami (typ lipidového raftu vyznačující se invaginací plazmatické membrány). Nanočástice jsou díky tomu transportovány přes lumen endoteliálních buněk do intersticia mezi endotel a nádorovou tkáň. Do oblasti intersticia je přítom z nádorové tkáně vypouštěn SPARC protein (Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine), který by za normálních podmínek vázal albumin transportující živiny. Naváže se však i na komplex albuminu s paklitaxelem, který se po vzniku komplexu SPARC-albumin vlivem změny konformace uvolní. Volný paklitaxel pak jako lipofilní molekula snadno prochází přes plazmatickou membránu nádorových buněk, kde začne působit svým standardním mechanismem účinku. Výsledkem je významné snížení nežádoucích účinků oproti konvenčním přípravkům s paklitaxelem^{37,38}.

4.4. Syntetické polymerní nanočástice

Jedná se o nanočásticovou lékovou formu s analogií k polymerním mikročásticím. Výhodou syntetických polymerů je lépe kontrolovatelné chemické složení¹⁰ a nižší imunogenita²⁵. Ačkoliv existuje řada studií, do praxe se tento typ nanočástic zatím neprosadil. Důvod, proč jej zmiňujeme, je chybné zařazení přípravku Eligard® mezi syntetické polymerní nanočástice v řadě vědeckých rešeršních publikacích. Z bližšího studia souhrnu údajů o přípravku (SPC) vyplývá, že se nejedná o nanočástice ze syntetického kopolymeru PLGA ale o *in situ* implantát. PLGA je totiž rozpuštěn v *N*-methylpyrrolidonu a po subkutánní aplikaci do vodného prostředí těla PLGA precipituje v implantát³⁹.

5. Nanočástice na bázi lipidů

Technologie lipidových nanočástic (LNP – Lipid Nanoparticles) v současné době sehrává významnou roli ve vývoji inovativních nanočásticových systémů a představuje slibný nosič pro dodávání řady terapeutik. První generaci LNP představují lipozomy, které byly následovány pevnými lipidovými nanočásticemi. LNP se pyšní vyšší biokompatibilitou ve srovnání s polymerními a anorganickými nanočásticemi, mají výhodnou penetrační schopnost, biologickou odbouratelnost, strukturní flexibilitu a nižší imunogenicitu. Nespornou výhodou je rychlá výroba většího množství LNP, což usnadňuje přechod do komerčních aplikací⁴⁰.

5.1. Lipozomy

Lipozomy jsou obvykle sférické částice složené z jedné nebo více dvojvrstev fosfolipidů¹. Přestože je metoda přípravy lipozomů známá již od 60. let minulého století, hlavní vývoj lipozomálních formulací proběhl na konci devadesátých let. Vzhledem ke své velikosti, amfifilnímu charakteru, minimální toxicitě a biokompatibilitě jsou lipozomy hojně klinicky využívány. Lipofilní léčiva bývají začleněna mezi uhlovodíkové řetězce lipidové dvojvrstvy, zatímco hydrofilní léčiva jsou solubilizována ve vnitřním hydrofilním jádru⁴¹. Uvolňování léčiva, stabilita *in vivo* a biodistribuce jsou dány mj. velikostí, povrchovým nábojem, hydrofobicitou a membránovou fluiditou¹. Jako pomocné látky k přípravě lipozomů se využívají fosfolipidy jako např. fosfatidylcholin, fosfatidylserin nebo fosfatidylglycerol, a k stabilizaci struktury se používá cholesterol. V případě, že lipozomy obsahují i fosfolipidy s navázaným řetězcem PEG, vznikají tzv. „stealth“ lipozomy (dlouhodobě cirkulující lipozomy). Ty jsou schopny se vyhnout retikuloendotelovému systému, čímž se zvyšuje cirkulační poločas a snižuje plazmatická clearance, což zajišťuje vyšší stabilitu a nižší výskyt některých nežádoucích účinků²². PEG však může být imunogenní a opakovaná aplikace může způsobit vznik Anti-PEG IgM protilátek.

Vnitřní struktura lipozomů závisí na způsobu přípravy. Mohou to být buď malé unilamelární vezikuly (SUV) o průměru 20–100 nm, velké unilamelární vezikuly (LUV) o průměru 100–1000 nm, obří unilamelární vezikuly (GUV) s průměrem větším než 1000 nm, či multilamelární vezikuly (MLV) o průměru větším než 500 nm, ve kterých lipidové dvojvrstvy vytvářejí cibulovitou vícevrstvou strukturu. Jako systémy pro dodání léčiv se používají především SUV a menší MLV. Pro farmaceutické účely a zejména pro parenterální podávání je vhodná velikost částic ≤ 100 nm (cit.⁴¹). Jednoduchou hydratací tenkého lipidového filmu (Banghamova metoda) takové částice zpravidla připravit nelze, proto je nutné využít složitější metody a úpravy postupů, jako je extruze lipozomů, Mozafariho metoda nebo „micromixing“. Další úskalí při přípravě představuje nižší účinnost enkapsulace, kdy mnohdy dochází k rychlému úniku hydrofilních léčiv a některé formulace vykazují špatnou stabilitu při skladování⁴². Z tohoto důvodu se u některých produktů setkáváme s tzv. „remote loading“ mechanismem, kdy je léčivo do lipozomu napouštěno až po vytvoření samotného nosiče. Typickým příkladem jsou např. preparáty s cytostatikem doxorubicinem, které je do lipozomů napouštěno na základě pH gradientu za využití tlumivého roztoku citronové kyseliny nebo za pomoci síranu amonného⁴³.

5.2. Pevné lipidové nanočástice

Další vývojovou etapu LNP představují pevné lipidové částice (solid lipid nanoparticles – SLN). Jedná se o koloidní nanonosiče s pevným jádrem. Jsou složeny

Tabulka IV
Přehled nanočástic na bázi lipidů registrovaných v ČR

Účinná látka	Registrovaný název	Popis materiálu	Indikace	Léková forma
Irinotekan-sukrososfát	Onivyde pegylated liposomal [®]	pegylované lipozomy	karcinom pankreatu	koncentrát pro infuzní disperzi
Mifamurtid	Mepact [®]	lipozomy	nemetastazující osteosarkom	prášek pro koncentrát pro infuzní disperzi
Daunorubicin, cytarabin	Vyxeos [®]	lipozomy	akutní myeloidní leukemie	prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Doxorubicin citrát	Myocet liposomal [®]	lipozomy	karcinom prsu	prášek, disperze a rozpouštědlo koncentrátu pro infuzní disperzi
Doxorubicin-hydrochlorid	Caelyx pegylated liposomal [®]	lipozomy	karcinomy, Kaposiho sarkom	koncentrát pro infuzní roztok
Fosfolipidy z prasečích plic	Curosurf [®]	lipozomy	léčba nezralých novorozenců se syndromem dechové tísně	suspenze
Verteporfin	Visudyne [®]	lipozomy	neovaskulární makulární degenerace	infuzní roztok
Oktokog alfa	Advate [®]	lipozomy	hemofilie A	prášek pro injekční roztok s rozpouštědlem
Propofol	Propofol-Lipuro [®]	lipozomy	intravenózní anestetikum	injekční/infuzní emulze
Bupivakain	Exparel liposomal [®]	lipozomy	anestetikum	injekční disperze s prodlouženým uvolňováním
Amfotericin B	Abelcet lipid complex [®]	lipozomy	mykózy	koncentrát pro infuzní disperzi
Amikacin-disulfát	Arikayce liposomal [®]	lipozomy	plicní infekce	disperze k rozprašování
Antigen (glykoprotein e) viru planých neštovic	Shingrix [®]	lipozomy	prevence herpes zoster a postherpetické neuralgie	prášek a suspenze pro injekční suspenzi
Sodná sůl patisiranu	Onpattro [®]	lipidové nanočástice	hereditární transthyretinová amyloidóza	koncentrát pro infuzní roztok
Sodná sůl lumasiranu	Oxlumo [®]	lipidové nanočástice	primární hyperoxalurie 1. typu	injekční roztok
Sodná sůl givosiranu	Givlaari [®]	lipidové nanočástice	akutní hepatální porfyrie	injekční roztok
Tozinameran	Comirnaty [®]	lipidové nanočástice	aktivní imunizace k prevenci COVID-19	koncentrát pro injekční disperzi
Covid-19 messenger RNA vakcína	Spikevax [®]	lipidové nanočástice	aktivní imunizace k prevenci COVID-19	koncentrát pro infuzní disperzi

Zpracováno dle^{18,19,22,52–56}

především z pevné lipidové složky, což mohou být triglyceridy, mastné kyseliny či vosky, a dále ze stabilizačních tenzidů, cholesterolu či fosfolipidu. Obsahovat mohou i PEGylované lipidy, což má za následek podobné benefity jako u lipozomů^{44,45}. Příprava SLN je možná řadou homogenizačních způsobů, v poslední době se ale velká pozornost věnuje mikrofluidním technikám⁴⁶. Díky svému složení mohou poskytovat zvýšenou stabilitu molekulám

založeným na RNA/DNA s následným transferem biomolekuly do cytoplazmy buňky, kde se pak může uplatnit její mechanismus účinku. Tato kombinace také v současnosti představuje jejich hlavní způsob využití⁴⁷. V takovém případě je pro lepší navázání biologické molekuly používán kationický lipid. SLN ale dokážou zapouzdřit jak hydrofilní, tak i hydrofobní léčivo, a díky své lipofilitě jsou schopny pronikat i přes jinak těžce prostupné bariéry, jako

např. hematoencefalickou bariéru^{47,48}. Mezi nevýhody se řadí nepředvídatelná tendence gelovatění, neočekávaná dynamika polymerních přechodů a vysoký „burst“ efekt (rychlejší uvolnění léčiva na počátku uvolňování léčiva)⁴⁷. Také je potřeba pamatovat na odlišný profil distribuce do tkání ve srovnání s polymerními nanočásticemi a lipozomy, což je potřeba zohlednit i v rámci dané kombinace s léčivem⁴⁹.

V případě SLN lze mluvit o nové lékové formě, protože na trh se dostala teprve v roce 2018, kdy FDA schválila léčivý přípravek Onpattro® (Patisiran), jakožto první lék s obsahem siRNA (small interfering RNA) na bázi SLN. Je indikován k léčbě hereditární transthyretinové amyloidózy, což je vzácné genetické onemocnění⁵⁰. Následovalo schválení několika dalších preparátů, jejichž přehled uvádí tab. IV. Do širšího povědomí veřejnosti se pak dostaly především jako nosiče mRNA (messenger RNA) u vakcín proti COVID-19. Během vypuknutí koronavirové pandemie byly poměrně v krátké době vyvinuty a schváleny dvě SARS-CoV-2 mRNA vakcíny, Comirnaty® (Pfizer-BioNTech) a Spikevax® (Moderna)⁵⁰. Představují tak možná počátek nové éry preventivní medicíny⁵¹.

6. Závěr

Nanočásticová léková forma otevírá nové obzory v mnoha různých aspektech farmakoterapie a poskytuje oproti samotným účinným látkám řadu výhod. Od 90. let minulého století je patrný nárůst klinických testů a nanočásticových přípravků schválených FDA či EMA. V současné době je na trhu k dispozici několik desítek preparátů na bázi nanočástic, které již tvoří nedílnou součást farmakoterapie některých specifických onemocnění. Zajímavé bude sledovat budoucí vývoj pevných lipidických nanočástic, které se v kombinaci s mRNA technologií vakcín ukázaly jako slibný nástroj pro zvládnání akutních epidemických situací. Zdali se ale prosadí i v rámci tradiční preventivní medicíny, ukáže teprve budoucnost. Svě místo si ale určitě udrží jako nosiče siRNA, což umožní otevřít nové možnosti farmakoterapie u řady závažných onemocnění.

Práce vznikla za podpory MŠMT (Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy) OPVVV projekt "FIT" (Farmakologie, Imunoterapie, nanoToxicologie) CZ.02.1.01/0.0/0.0/15_003/0000495.

Seznam zkratek

CMC	kritická micelární koncentrace
CQA	kritické atributy kvality
EMA	Evropská agentura pro léčivé přípravky (European Medicines Agency)
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration)
GUV	obří unilamelární vezikuly

LNP	lipidové nanočástice (lipid nanoparticles)
LUV	velké unilamelární vezikuly
MLV	multilamelární vezikuly
mRNA	mediátorová RNA (messenger RNA)
NLC	nanostrukturované lipidové nosiče (nanostructured lipid carriers)
PDLLA	kyselina poly-D,L-mléčná
PEG	polyethylenglykol
PLGA	kopolymer kyseliny mléčné a glykolové
PNP	polymerní nanočástice (polymeric nanoparticles)
RS	roztroušená skleróza
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome-related coronavirus
siRNA	small interfering RNA
SLN	pevné lipidové nanočástice (solid lipid nanoparticles)
SPARC protein	Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine
SPC	souhrn údajů o přípravku
SUV	malé unilamelární vezikuly

LITERATURA

- Mehnert W., Mäder K.: *Adv. Drug Delivery Rev.* 64, 83 (2012).
- Mühlebach S., Borchard G., Yildiz S.: *Nanomedicine* 10, 659 (2015).
- Bobo D., Robinson K. J., Islam J., Thurecht K. J., Corrie S. R.: *Pharm. Res.* 33, 2373 (2016).
- Duan Y., Dhar A., Patel C., Khimani M., Neogi S., Sharma P., Kumar N. S., Vekariya R. L.: *RSC Adv.* 10, 26777 (2020).
- Bazak R., Houry M., El Achy S., Hussein W., Refaat T.: *Mol. Clin. Oncol.* 2, 904 (2014).
- Xie J., Lee S., Chen X.: *Adv. Drug Delivery Rev.* 62, 1064 (2010).
- Patel J. K., Pathak Y. V. (ed.): *Emerging Technologies for Nanoparticle Manufacturing*. Springer, Cham 2021.
- Ilinskaya A. N., Dobrovolskaia M. A.: *Nanomedicine* 8, 773 (2013).
- Yetisgin A. A., Cetinel S., Zuvun M., Kosar A., Kutlu O.: *Molecules* 25, 2193 (2020).
- Crucho C. I., Barros M. T.: *Mater. Sci. Eng.* 80, 771 (2017).
- Mattei A., Li T. (ed.). *Pharmaceutical Crystals: Science And Engineering*. John Wiley & Sons, USA 2018.
- Lu Y., Li Y., Wu W.: *Acta Pharm. Sin. B* 6, 106 (2016).
- Kratochvíl B.: *Chem. Listy* 101, 3 (2007).
- Kratochvíl B.: *Chem. Listy* 104, 823 (2010).
- Junghanns J. U. A., Müller R. H.: *Int. J. Nanomedicine* 3, 295 (2008).
- Jarvis M., Krishnan V., Mitragotri S.: *Bioeng. Transl. Med.* 4, 5 (2019).
- Shegokar R., Müller R. H.: *Int. J. Pharm.* 399, 129 (2010).

18. https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/, staženo 10. 5. 2023.
19. Abdellatif A. A., Alsowinea A. F.: *Nanotechnol. Rev.* 10, 1941 (2021).
20. Choi Y. H., Han H. K.: *J. Pharm. Investig.* 48, 43 (2018).
21. Gajdová J., Urbánek K.: *Interní medicína pro praxi* 15, 5 (2013).
22. Flühmann B., Ntai I., Borchard G., Simoens S., Mühlebach S.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 128, 73 (2019).
23. Barakat N. S., Taleb D. A. B., Salehi A. S.: *J. Nanomed. Nanotechnol.* 4, 2 (2012).
24. Jordan A.: *Biomed Tech* 56, 1 (2011).
25. Khalid M., El-Sawy H. S.: *Int. J. Pharm.* 528, 675 (2017).
26. Kratochvíl B., Benešová E.: *Chem. Listy* 117, 319 (2023).
27. Pasut G., Veronese F. M.: *Prog. Polym. Sci.* 32, 933 (2007).
28. Gagliardi A., Giuliano E., Venkateswararao E., Fresta M., Bulotta S., Awasthi V., Cosco D.: *Front. Pharmacol.* 12, 601626 (2021).
29. Shi L., Zhang J., Zhao M., Tang S., Cheng X., Zhang W., Li W., Liu X., Peng H., Wang Q.: *Nanoscale* 13, 10748 (2021).
30. Suk J. S., Xu Q., Kim N., Hanes J., Ensign L. M.: *Adv. Drug Delivery Rev.* 99, 28 (2016).
31. Zhou Q., Zhang L., Yang T., Wu H.: *Int. J. Nanomed.* 13, 2921 (2018).
32. Patra J. K. a 11 spoluautorů: *J. Nanobiotechnol.* 16, 1 (2018).
33. Zhang K., Tang X., Zhang J., Lu W., Lin X., Zhang Y., Tian B., Yang H., He H.: *J. Controlled Release* 183, 77 (2014).
34. Hussein Y. H., Youssry M.: *Materials* 11, 688 (2018).
35. Gadekar V., Borade Y., Kannaujia S., Rajpoot K., Anup N., Tambe V., Kalia K., Tekade R. K.: *J. Controlled Release* 330, 372 (2021).
36. Verma D., Gulati N., Kaul S., Mukherjee S., Nagaich U.: *J. Pharmaceutics* 2018, 9285854 (2018).
37. Otagiri M., Chuang V. T. G. (ed.). *Albumin in Medicine: Pathological and Clinical Applications*. Springer, Singapore 2016.
38. Miele E., Spinelli G. P., Miele E., Tomao F., Tomao S.: *Int. J. Nanomed.* 4, 99 (2009).
39. Rezvantalab S., Drude N. I., Moraveji M. K., Güvener N., Koons E. K., Shi Y., Kiessling F.: *Front. Pharmacol.* 9, 1260 (2018).
40. Thi T. T. H., Suys E. J., Lee J. S., Nguyen D. H., Park K. D., Truong N. P.: *Vaccines* 9, 359 (2021).
41. Tenchov R., Bird R., Curtze A. E., Zhou Q.: *ACS Nano* 15, 16982 (2021).
42. Ahmad Z., Shah A., Siddiq M., Kraatz H. B.: *RSC Adv.* 4, 17028 (2014).
43. Fritze A., Hens F., Kimpfler A., Schubert R., Peschka-Süss R.: *Biochim. Biophys. Acta, Biomembr.* 1758, 1633 (2006).
44. Paliwal R., Paliwal S. R., Kenwat R., Kurmi B. D., Sahu M. K.: *Expert Opin. Ther. Pat.* 30, 179 (2020).
45. Gavas S., Quazi S., Karpiński T. M.: *Nanoscale Res. Lett.* 16, 173 (2021).
46. Ali M. S., Hooshmand N., El-Sayed M., Labouta H. I.: *ACS Applied Bio Materials* (2021). doi: 10.1021/acsabm.1c00732
47. Yadav N., Khatak S., Sara U. S.: *Int. J. Appl. Pharm.* 5, 8 (2013).
48. Lingayat V. J., Zarekar N. S., Shendge R. S.: *Nanosci. Nanotechnol. Res.* 4, 67 (2017).
49. Fonseca-Gomes J., Loureiro J. A., Tanqueiro S. R., Mouro F. M., Ruivo P., Carvalho T., Sebastião A. M., Diógenes M. J., Pereira M. C.: *Int. J. Nanomed.* 15, 8609 (2020).
50. Suzuki Y., Ishihara H.: *Drug Metab. Pharmacokinet.* 41, 100424 (2021).
51. Vitiello A., Ferrara F.: *Inflammopharmacology* 29, 645 (2021).
52. Farjadian F., Ghasemi A., Gohari O., Roointan A., Karimi M., Hamblin M. R.: *Nanomedicine* 14, 93 (2019).
53. Velino C., Carella F., Adamiano A., Sanguinetti M., Vitali A., Catalucci D., Bugli F., Iafisco M.: *Front. Bioeng. Biotechnol.* 7, 406 (2019).
54. Cao H., Wang Y., Luan N., Liu C.: *Vaccines* 9, 310 (2021).
55. Abdel-Mageed H. M., AbuelEzz N. Z., Radwan R. A., Mohamed S. A.: *J. Microencapsul.* 38, 414 (2021).
56. Anselmo A. C., Mitragotri S.: *Bioeng. Transl. Med.* 6, e10246 (2021).

E. Navrátilová Radinová^a, E. Mašková^b, K. Kubová^a, and J. Vysloužil^a (^a*Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Masaryk University Brno*, ^b*Department of Pharmacology and Toxicology, Veterinary Research Institute*): **Nanoparticles as a Dosage Form in Practice**

Nanoparticles belong to a modern and developing group of drug delivery systems with great potential for further future use. To pharmacotherapy, it brings a number of advantages. The combination of their size, specific properties of used excipients and a suitable drug can result in a more targeted therapy for some serious diagnoses. However, potential adverse effects are also associated with the subcellular size of the pharmaceutical form, and

although research is being conducted with countless excipients and types of nanoparticles, only a small proportion of them have made it into clinical practice. This brief overview discusses these classes, it presents the basic characteristics, classification, and possible clinical use. The article also includes an up-to-date overview of representatives of individual nanoparticle drug delivery classes currently registered in the Czech Republic.

Keywords: nanoparticles, dosage form, polymeric nanoparticles, liposomes, nanocrystals

Acknowledgements

*This study was funded by the Ministry of Education, Youth and Sports OPVVV PO1 project "FIT" (Pharmacology, Immunotherapy, nanoToxicology)
CZ.02.1.01/0.0/0.0/15_003/0000495.*



Užití tohoto díla se řídí mezinárodní licencí Creative Commons Attribution License 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode.cs>), která umožňuje neomezené využití, distribuci a kopírování díla pomocí jakéhokoliv média, za podmínky řádného uvedení názvu díla, autorů, zdroje a licence.