

# PREHOD UČINKOVIN NA MESTO DELOVANJA V OSREDNJEM ŽIVČNEM SISTEMU

## DRUG DELIVERY TO THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

AVTOR / AUTHOR:

Tomislav Laptoš, mag. farm.

*Univerzitetni klinični center Ljubljana, Lekarna,  
Zaloška 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: tomi.laptos@kclj.si

## 1 UVOD

Podaljševanje življenjske dobe kakor tudi pričakovanja po ohranjanju visoke kvalitete življenja v starosti že sedaj in bodo v prihodnosti še bolj narekovala povečano uporabo

### POVZETEK

Staranje populacije in pričakovana visoka kvaliteta življenja bosta tudi v prihodnje povečevala uporabo zdravil, ki delujejo v centralnem živčnem sistemu. Razvoj novih učinkovin žal ovira tudi slab prehod preko krvno-možganske pregrade, ki onemogoča doseganje farmakološkega učinka. V članku so predstavljeni poglobljeni mehanizmi prehoda snovi v osrednje živčevje ter načini modifikacije zdravilne učinkovine in farmacevtske oblike za doseganje boljših kliničnih izidov zdravljenja.

### KLJUČNE BESEDE:

*krvno-možganska pregrada, prehod učinkovin, centralni živčni sistem*

### POVZETEK

With the aging of the population and expected high quality of life the use of medications acting in the central nervous system will continue to grow. Unfortunately, the development of new active ingredients is often hindered by their poor permeability across the blood-brain barrier (BBB), diminishing their pharmacologic effect. Herein, the major mechanisms for delivery across the BBB and possible modifications of the active ingredient and pharmaceutical form to enhance drug delivery are reviewed.

### KLJUČNE BESEDE:

*blood-brain barrier, drug delivery, central nervous system*

zdravil za zdravljenje bolezni centralnega živčnega sistema (CŽS). Ocenjuje se, da naj bi se v ZDA do leta 2020 število starejših od 65 let povečalo za 50 % glede na podatke iz leta 1988. Letni stroški zdravljenja Alzheimerjeve demence bi lahko do tega leta v ZDA dosegli 500 milijard dolarjev. Čeprav za boleznimi CŽS tekom življenja zbolijo kar eden od treh ljudi, bi moral globalni trg zdravil za zdravljenje bolezni CŽS zrasti za več kot 500 %, da bi dosegel obseg porabe zdravil za zdravljenje srčno-žilnih bolezni (1).

Eden od vzrokov te diskrepance je sama fiziološka narava osrednjega živčevja. Evolucijsko se je razvilo več sistemov oz. pregrad (kot je krvno-možganska pregrada), ki CŽS ločujejo od ostalih organskih sistemov in vplivajo tudi na pre-



hod in aktivno izločanje zdravilnih učinkovin. Skoraj nobena od velikih molekul, kot so peptidi, rekombinantni proteini (predvsem monoklonska protitelesa) ali učinkovine, ki vplivajo na RNA, ne prehaja endotelijske stene kapilar, ki tvorijo krvno-možgansko pregrado. Prav tako slednje ne prehaja več kot 98 % malih molekul. Po podatkih baze Comprehensive Medicinal Chemistry (CMS) v ČŽS deluje samo približno 5 % od evidentiranih več kot 7000 učinkovin. Omenjeni ožji nabor učinkovin se uporablja za zdravljenje motenj pomnjenja, kronične bolečine in epilepsije (2).

## 2 KRVNO-MOŽGANSKA PREGRADA

Možgani kot zelo občutljiv in labilen organski sistem potrebujejo neprekinjeno oskrbo hranil in plinov za vzdrževanje homeostaze in vzdrževanje vitalnih funkcij (3). Prehod snovi uravnava dve glavni pregradi, in sicer krvno-možganska pregrada ter pregrada med krvjo in cerebrospinalno tekočino, ki možgane in cerebrospinalno tekočino ločujeta od žilja ter preprečujeta prehod tekočin, elektrolitov in ostalih snovi v osrednje živčevje ter omogočata izločanje razgradnih produktov. Pregradi tudi ščitita osrednje živčevje pred vplivi imunskega sistema ter vplivata na sestavo intersticijske in cerebrospinalne tekočine (4, 5).

Definicije krvno-možganske pregrade se med avtorji sicer razlikujejo, vendar je splošno sprejeto, da gre za kompleksen celični sistem, ki ga anatomsko gledano sestavljajo endotelijske celice, astrociti, periciti, perivaskularni makrofagi in bazalna lamina. Kapilarne endotelne celice so umeščene na bazalno lamino skupaj s periciti in perivaskularnimi makrofagi, kjer periciti predstavljajo kontraktilne celice, ki obdajajo možganske kapilare. Dodatno oviro za prehod snovi predstavljajo tesni stiki med astrociti in endotelnimi celicami kapilar, ki spodbujajo transcelularni prenos (6). Tesni stiki krvno-žilne pregrade imajo namreč visoko trans-endoteljsko električno upornost, ki znaša med 1500 in 2000  $\Omega\text{m}^2$ ,

### ALI STE VEDELI?

- Krvno-možganske pregrade ne prehaja kar 98 % malih molekul.
- Od evidentiranih preko 7000 učinkovin jih samo 5 % deluje v centralnem živčnem sistemu.

medtem ko ta v ostalih tkivih dosega vrednosti med 3 in 33  $\Omega\text{m}^2$ . Po površini je krvno-možganska pregrada približno 5000-krat večja od pregrade med krvjo in cerebrospinalno tekočino (7).

Pregrada med krvjo in cerebrospinalno tekočino nadzira sestavo cerebrospinalne tekočine, ki je odvisna predvsem od izločanja v horoidnem pletežu. Tvorijo jo tesni stiki med celicami arahnoidne membrane in endotelnih celic horoidnega pleteža. Obe pregradi sta dinamična sistema, ki poleg homeostaze izločata citokine, kot so npr. faktor tumorske nekroze in interleukini.

Določena patofiziološka stanja, kot so možganska kap, poškodbe, vnetne in infekcijske bolezni osrednjega živčevja, multipla skleroza, Parkinsonova bolezen, Alzheimerjeva demenca, epilepsija in možganski tumorji, lahko povečajo permeabilnost krvno-možganske pregrade. Mehanizmi vključujejo vpliv na komunikacijo med astrociti in endoteljskimi celicami in zmanjšano delovanje prenašalcev, ki prenašajo snovi iz osrednjega živčevja, kot je P-glikoprotein (5).

## 3 PRENOS SNOVI PREKO KRVNO-MOŽGANSKE PREGRADE

Tesni stiki med endoteljskimi celicami močno omejujejo prehod vodotopnih snovi, med katere spadajo tudi hidrofilne učinkovine, preko krvno-možganske pregrade. Poglavitni mehanizmi prehoda učinkovin so transcelularni in vključujejo:

- Transcelularno lipofilno pot
- Prenos preko transportnih proteinov
- Receptorsko posredovano transcitozo ter
- Adsorptivno transcitozo

Velika lipofilna površina membran endotelnih celic omogoča učinkovito difuzijo lipofilnih snovi. Na ta način v osrednje živčevje prehajajo plini (kisik in  $\text{CO}_2$ ) ter velika večina lipofilnih učinkovin, med drugimi alkohol in barbiturati. Transportni proteini fiziološko prenašajo glukozo, aminokisliline in nukleozide, kakor tudi vinka alkaloidne in ciklosporin A. Energijsko odvisni prenašalci, kot je P-glikoprotein, iz osrednjega živčevja izločajo toksine, razgradne produkte in ksenobiotike in lahko pomembno vplivajo na koncentracijo učinkovine. Manjši proteini, kot je insulin, prehajajo z

mehanizmom receptorsko posredovane endocitoze in transcitoze, medtem ko večji nativni plazemski proteini, kot je albumin, krvno-možgansko pregrado prehajo izjemno slabo. Lažji je prehod pozitivno nabitih proteinov preko mehanizma adsorptivno posredovane endocitoze in transcitoze (2, 5, 8).

### 3.1 VPLIV UČINKOVINE

Primer morfina in njegovega diacetiliranega derivata heroina plastično in hkrati zlovesče predstavlja vpliv kemijske modifikacije učinkovine na njeno sposobnost prehajanja krvno-možganske pregrade. Heroin kot bolj lipofilna učinkovina 100-krat lažje prehaja v osrednje živčevje. Poskusi tvorbe lipofilnih analogov že obstoječih učinkovin se v praksi žal niso izkazali kot učinkoviti. Neuspešni so bili tudi poskusi tvorbe lipofilnih predzdravil z levodopo, valproatom in vigabatrinom. Čeprav naj bi povečana lipofilnost olajšala prehod v osrednje živčevje, je bila posledica predvsem odlaganje v druga lipofilna tkiva. Kot bolj obetavne se kažejo modifikacije, ki bi učinkovini povečale afiniteto do prenašalnih proteinov (9).

Rezultati študij kvantitativnega odnosa med strukturo in aktivnostjo na obstoječih učinkovinah, ki delujejo v CZŠ, so podali parametre, ki napovedujejo vpliv prehoda krvno-možganske pregrade. Največjo verjetnost sposobnosti prehoda imajo učinkovine (10):

- Z molsko maso  $\leq 400$  Da
- Log P vrednostjo  $\leq 5$
- Številom donorjev vodikove vezi  $\leq 3$  in
- Številom prejemnikov vodikove vezi  $\leq 7$

### 3.2 VPLIV FARMACEVTSKE OBLIKE

Poznavanje mehanizmov prenosa omogoča razvoj farmacevtskih oblik z različnimi dostavnimi sistemi, ki izkoriščajo endogene načine prenosa snovi preko pregrade. Kot možni dostavni sistemi se tako omenjajo s prolinom bogati peptidi, nanodelci,  $\beta$ -ciklodekstrini, liposomi in miceli (3, 8, 9, 11-13).

Zaradi svoje velikosti (10-1000 nm) nanodelci zlahka prehajajo v najmanjše kapilare in vstopajo v celice. Čeprav na-

tančen mehanizem prenosa nanodelcev v osrednje živčevje ni poznan, naj bi nanj vplivali velikost in kemijska sestava delcev ter njihova zasnova. V določenih primerih nanodelci krvno-možgansko pregrado prehajajo zaradi podobnosti z endogenimi snovmi (3). Kot primere učinkovin, kjer je vgradnja v nanodelce privedla do prenosa v osrednje živčenje, navajamo enkefalinski analog heksapeptid dalargin, loperamid in doksorubicin (9). Posebnost dostavnega sistema slednjega je povečanje topnosti sicer hidrofobnega citostatika doksorubicina z uporabo kvarternih amonijevih beta-ciklodekstrinov ter tvorba nanodelcev le-teh (3). Uporaba delcev submikronskih velikosti je v razvoju novih farmacevtskih oblik in dostavnih sistemov zanimiva zaradi možnosti vpliva na velikost in kemijsko strukturo delcev kakor tudi vgradnje širokega nabora učinkovin. Na prehod v osrednje živčenje je možno vplivati s površinsko vezavo analogov endogenih snovi, ki fiziološko prehajajo krvno-možgansko pregrado.

Poskusi so pokazali, da krvno možgansko pregrado dobro prehajajo tudi peptidi, bogati s prolinom. To je imelo za posledico razvoj proti Gram-negativnim bakterijah usmerjenih peptidov onkocina (3) in njegovega derivata Onc72 (14). Obe snovi v osrednje živčevje prehajata v več kot 80 % in ob hkratni visoki protimikrobni aktivnosti izkazujeta potencial za nov razred učinkovin za zdravljenje infekcij osrednjega živčevja. Hkrati izsledki odpirajo možnosti razvoja nosilnih sistemov, ki temeljijo na s prolinom bogatih peptidih.

## 4 SKLEP

Zaradi fizioloških mehanizmov, ki centralni živčni sistem ščitijo pred tujimi snovmi, je dostava zdravilnih učinkovin preko predvsem krvno-možganske pregrade izjemno težavna. To ima za posledico relativno malo število učinkovin, ki delujejo v osrednjem živčevju. Zaradi naraščajočega bremena nevroloških bolezni je za obvladovanje problematike potreben razvoj novih učinkovin in farmacevtskih oblik, ki bodo omogočile doseganje boljših kliničnih, humanističnih in ekonomskih izidov zdravljenja.

#### ALI STE VEDELI?

- Heroin zaradi svoje večje lipofilnosti 100-krat lažje prehaja v centralni živčni sistem kot morfin.



# 5 LITERATURA

1. Pardridge WM. Blood–brain barrier delivery. *Drug discovery today*. 2007;12(1):54-61.
2. Pardridge WM. Molecular Trojan horses for blood–brain barrier drug delivery. *Current opinion in pharmacology*. 2006;6(5):494-500.
3. Upadhyay RK. Drug delivery systems, CNS protection and the blood brain barrier.
4. Pardridge WM, Oldendorf WH, et al. Blood-brain barrier: interface between internal medicine and the brain. *Annals of internal medicine*. 1986;105(1):82-95.
5. Abbott NJ, Rönnbäck L, et al. Astrocyte–endothelial interactions at the blood–brain barrier. *Nature Reviews Neuroscience*. 2006;7(1):41-53.
6. Wolburg H, Lippoldt A. Tight junctions of the blood–brain barrier: development, composition and regulation. *Vascular pharmacology*. 2002;38(6):323-37.
7. Pardridge WM. CNS drug design based on principles of blood-brain barrier transport. *Journal of neurochemistry*. 1998;70(5):1781-92.
8. Scherrmann J-M. Drug delivery to brain via the blood–brain barrier. *Vascular pharmacology*. 2002;38(6):349-54.
9. Misra A, Ganesh S, et al. Drug delivery to the central nervous system: a review. *J Pharm Pharm Sci*. 2003;6(2):252-73.
10. Pajouhesh H, Lenz GR. Medicinal chemical properties of successful central nervous system drugs. *NeuroRx*. 2005;2(4):541-53.
11. Pardridge WM. Transport of small molecules through the blood-brain barrier: biology and methodology. *Advanced drug delivery reviews*. 1995;15(1):5-36.
12. Roney C, Kulkarni P, et al. Targeted nanoparticles for drug delivery through the blood–brain barrier for Alzheimer's disease. *Journal of Controlled Release*. 2005;108(2):193-214.
13. Visser CC, Stevanović S, et al. Targeting liposomes with protein drugs to the blood–brain barrier in vitro. *European journal of pharmaceutical sciences*. 2005;25(2):299-305.
14. Knappe D, Fritsche S, et al. Oncocin derivative Onc72 is highly active against *Escherichia coli* in a systemic septicemia infection mouse model. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012;67(10):2445-51.