

## **Farmaceutsko-tehnološki aspekt i mogućnosti primene transdermalnih flastera u pedijatriji**

**Ljiljana Đekić\*, Sanja Živković, Marija Primorac**

\* Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za Farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

---

### **Kratak sadržaj**

Primena lekova preko kože u cilju postizanja sistemskog delovanja je jednostavna i neinvazivna, što je za pedijatrijske pacijente pogodnija alternativa u poređenju sa uzimanjem *per os* i parenteralno. Korišćenjem transdermalnih flastera obezbeđuje se kontrolisano oslobađanje lekovite supstance uz smanjenje učestalosti primene i povećanje adherence pacijenata. Američka agencija za hranu i lekove (Food and Drug Administration, FDA) je 2006. godine odobrila upotrebu transdermalnog flastera sa metilfenidatom, koji je dizajniran za pedijatrijsku populaciju. Transdermalni flasteri sa opioidnim analgeticima (fentanil, buprenorfin), klonidinom, skopolaminom, tulobuterolom, estrogenima i nikotinom su razvijeni za primenu kod odraslih pacijenata, a registrovani su i za primenu kod dece određenog uzrasta i/ili su u literaturi opisane kliničke studije ili primeri iz prakse u kojima su korišćeni van upotrebne licence (*off label drug use*) u pogledu uzrasta pacijenta, doze i/ili indikacije. Donošenjem Uredbe Evropske zajednice (EC) 1901/2006 za medicinske proizvode za primenu u pedijatriji i Smernica za farmaceutski razvoj lekova za pedijatrijsku upotrebu (Guideline EMA/CHMP/QWP/805880/2012), ukazano je na neophodnost da se u razvoju transdermalnih flastera pažljivo razmotre: specifičnosti u pogledu razvijenosti i varijabilnosti barijerne funkcije kože, izbor pomoćnih supstanci uz sagledavanje njihovog potencijala za iritaciju ili senzibilizaciju kože, raspon količina lekovite supstance koja se oslobodi po jedinici vremena i površina sa koje se vrši oslobađanje lekovite supstance, odnosno, veličina transdermalnog flastera, koji bi trebalo da budu odgovarajući da se zadovolje individualne terapijske potrebe dece različitog uzrasta.

**Ključne reči:** transdermalna primena lekovitih supstanci;  
formulacija transdermalnih flastera; pedijatrijski pacijenti;  
Uredba Evropske zajednice (EC) 1901/2006;  
Smernice EMA/CHMP/QWP/805880/2012

---

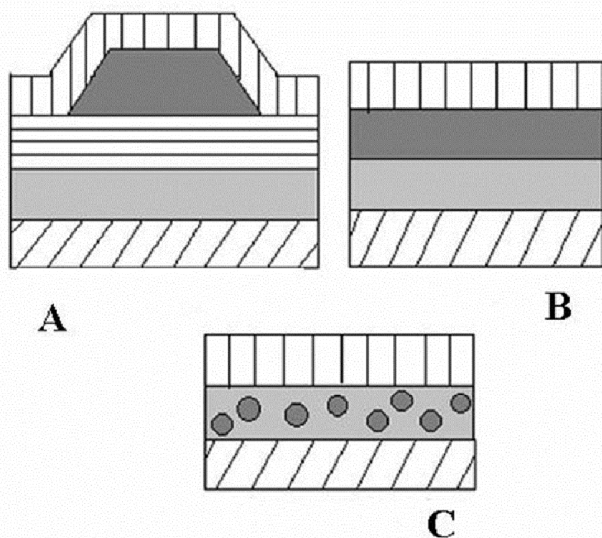
## 1. Uvod






Farmaceutski preparati za pedijatrijske pacijente se uobičajeno primenjuju *per os* ili parenteralno, međutim, drugi putevi primene, kao što su transdermalni, nazalni, bukalni, sublingvalni i rektalni, mogu imati različite prednosti [1-4]. Transdermalna primena je alternativni put kojim se mogu postići terapijske koncentracije lekovitih supstanci u sistemskoj cirkulaciji, pri čemu se izbegavaju interakcije leka sa gastrointestinalnim traktom (GIT) i eliminišu uticaj hrane, pH i enzima na njegovu stabilnost i apsorpciju i metabolička degradacija u jetri. Novorođenčad, odojčad i deca mlađa od 5 godina ne mogu da gutaju čvrste farmaceutske oblike (tablete, kapsule), a često nije moguće injektovanje potrebnog volumena parenteralnog preparata, dok je primena lekova preko kože jednostavna i bezbolna. Pasivna transdermalna isporuka moguća je kod ograničenog broja lekovitih supstanci koje se primenjuju u niskim terapijskim dozama i imaju odgovarajuće fizičko-hemijske osobine ( $M_r < 500$  Da,  $\log P$  3 - 5) [5]. Količine lekovitih supstanci koje se mogu pasivnom difuzijom isporučiti preko kože su generalno niske, ali to ne predstavlja ograničenje kod pedijatrijske populacije, jer su terapijske doze za decu niže nego za odrasle pacijente. Transdermalni flasteri su farmaceutski oblici koji se primenjuju na neoštećenu kožu i isporučuju aktivnu supstancu u sistemska cirkulaciju, konstantnom brzinom tokom više sati ili dana. Na ovaj način je omogućeno produženo održavanje terapijskog nivoa lekovite supstance u plazmi uz smanjenje učestalosti primene i neželjenih efekata, čime se postiže povećanje stepena adherence. Važne prednosti ovog farmaceutskog oblika, sa aspekta primene kod dece, su mogućnost relativno brzog prekida terapije uklanjanjem sa kože i eliminisanje problema koji su povezani sa rekonstituisanjem peroralnih i parenteralnih preparata, rasipanjem tokom primene ili neprijatnim ukusom [4, 6, 7]. Transdermalni flasteri sa metilfenidatom, fentanilom, hioscinom (skopolaminom), tulobuterolom i nikotinom registrovani su za tretman odgovarajućih indikacija kod odraslih pacijenata i za pedijatrijske pacijente određenog uzrasta. U stručnoj literaturi opisani su klinička istraživanja i/ili slučajevi iz prakse kada su primenjeni buprenorfin, estrogene i klonidin u ovom farmaceutskom obliku kod dece. U ovom radu je predstavljen farmaceutsko-tehnološki aspekt ovih lekova i prikazane su mogućnosti njihove primene u pedijatriji, kao i specifičnosti u pogledu dizajna transdermalnih flastera i transdermalne isporuke lekovitih supstanci kod ove kategorije pacijenata.

## 2. Karakteristike transdermalnih flastera koji se mogu primenjivati u pedijatriji

Transdermalni flasteri su savitljivi farmaceutski preparati različitih veličina koji sadrže jednu ili više lekovitih supstanci i namenjeni su za primenu na neoštećenu kožu sa ciljem da lekovita/e supstanca/e dospe/ju u sistemska cirkulaciju, nakon prolaska kroz kožnu barijeru. Imaju u svom sastavu spoljni (pokrovni) sloj, koji je nepropustljiv

za lekovitu/e supstancu/e i vodu i štiti preparat tokom nošenja, i zaštitni sloj koji se skida pre primene (lepljenja) flastera na kožu. Uobičajene pomoćne supstance u transdermalnim flasterima su: stabilizatori, solubilizatori i supstance koje modifikuju brzinu oslobađanja lekovite supstance ili poboljšavaju transdermalnu/perkutanu apsorpciju [8]. U zavisnosti od dizajna i mehanizma kojim se kontroliše oslobađanje aktivne supstance, razlikuju se dva osnovna tipa transdermalnih flastera: *matriksni tip i tip rezervoara sa membranom* (Slika 1A-B).



-  **Membrana koja kontroliše brzinu oslobađanja lekovite supstance**
-  **Zaštitni sloj**
-  **Potporni sloj**
-  **Rezervoar sa lekovitom supstancom**
-  **Adhezivni sloj**

Slika 1. Osnovni delovi transdermalnih flastera: matriksnog tipa (A), tipa rezervoara sa membranom (B) i tipa mikrozervoara (C) [9].

Figure 1. The basic components of transdermal patches: a matrix-type (A), a reservoir type with a membrane (B), and a microreservoir type (C) [9].

Transdermalni flasteri matriksnog tipa mogu da budu u obliku jednoslojnog ili višeslojnog, čvrstog ili polučvrstog matriksa, čiji sastav i struktura određuju brzinu difuzije lekovite/ih supstance/i u kožu. Matriks može da sadrži adhezivne materije koje omogućuju lepljenje flastera za kožu. Kod transdermalnih flastera matriksnog tipa

lekovita supstanca je dispergovana u hidrofilnom ili lipofilnom polimeru ili adhezivu, koji kontroliše njeno oslobađanje. Transdermalni flasteri mogu da imaju rezervoar polučvrste konzistencije koji sa jedne strane ima poroznu membranu (npr. od celuloze ili silikonska membrana) koja kontroliše oslobađanje i difuziju lekovite supstance/i iz preparata. Membranski transdermalni flasteri mogu da imaju adhezivne materije na određenim delovima membrane, na celoj površini membrane ili samo na spoljnom omotaču oko ivice membrane [8].

Difuzija lekovite supstance oslobođene iz transdermalnih flastera odigrava se pasivno, u pravcu koncentracionog gradijenta, u skladu sa *Fick*-ovim zakonom:

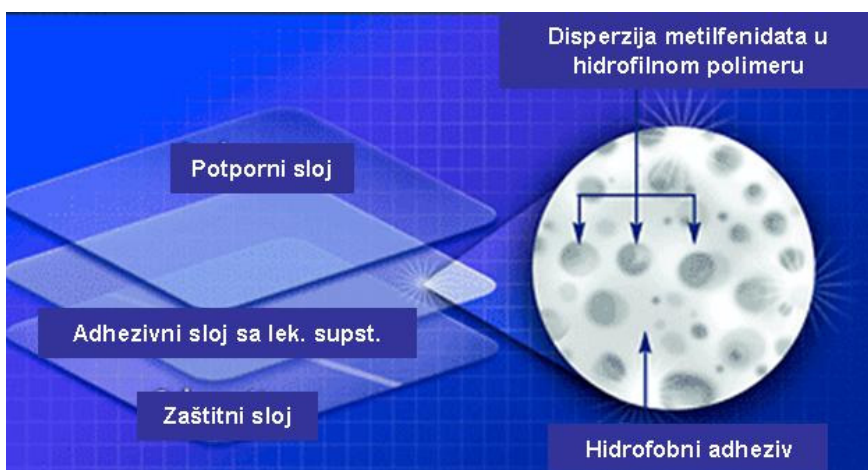
$$\frac{dM}{dt} = \frac{D\Delta C}{h}$$

gde je  $dM/dt$  brzina difuzije lekovite supstance kroz *stratum corneum* po jedinici njegove površine (fluks) u stanju ravnoteže,  $D$  je koeficijent difuzije ili difuzivnost molekula lekovite supstance,  $\Delta C$  je koncentracioni gradijent kroz *stratum corneum*, odnosno razlika koncentracija u preparatu i u površinskom sloju kože,  $K$  predstavlja koeficijent raspodele lekovite supstance između kože i preparata, a  $h$  je debljina *stratum corneum*-a. Brzina oslobađanja lekovite supstance iz rezervoara zavisi od poroznosti, permeabilnosti i debljine membrane, i eventualno sastava i debljine sloja adheziva. Transdermalni flasteri matriksnog tipa su jednostavnijeg dizajna i obično su tanji od onih sa rezervoarom, pa su estetski prihvatljiviji, ali je izbor pomoćnih supstanci, pre svega adheziva, izuzetno komplikovan, budući da ovaj sloj mora da obezbedi kontrolisano oslobađanje lekovite supstance i prijanjanje za kožu. Noviji tip transdermalnih flastera, koji se u stručnoj literaturi opisuju kao „*mikrorezervoari*”, sadrže lekovitu supstancu koja je rastvorena u matriksu hidrofilnog polimera (poliakrilati), koji se disperguje u pogodnom hidrofobnom polimeru (silikonski elastomeri) u vidu mikroskopskih kapljica (Slika 1C). Rastvorljivost aktivne supstance u hidrofobnom polimeru je znatno manja. Na ovaj način se postiže koncentracija presićenja lekovite supstance i obezbeđuje visok koncentracioni gradijent za difuziju u/kroz kožu. Brzina oslobađanja reguliše se odnosom udela hidrofilnog i hidrofobnog polimera i lekovite supstance [7, 9, 10].

Na svetskom tržištu trenutno je dostupan samo metilfenidat transdermalni flaster (Daytrana<sup>®</sup>, Noven Therapeutics, SAD) koji je dizajniran isključivo za pedijatrijsku primenu. Transdermalni flasteri sa fentanilom, hioscinom (skopolaminom), tulobuterolom i nikotinom su dizajnirani za upotrebu kod odraslih pacijenata, a registrovani su i za tretman odgovarajućih indikacija i kod pedijatrijskih pacijenata određenog uzrasta. U stručnoj literaturi su opisani slučajevi neautorizovane upotrebe transdermalnih flastera sa buprenorfinom, klonidinom i estradiolom [6, 11].

## 2.1. Metilfenidat transdermalni flaster

Razvoj transdermalnog flastera Daytrana<sup>®</sup> (Noven Therapeutics, SAD) bazira se na patentiranoj tehnologiji DOT Matrix<sup>®</sup>. To je flaster tipa mikrozervoara (Slika 2).



**Slika 2. Shematski prikaz strukture transdermalnog flastera Daytrana<sup>®</sup> i SEM mikrografija adhezivnog sloja sa lekovitom supstancom.**

**Figure 2. Schematic representation of the structure of a transdermal patch Daytrana<sup>®</sup> and a SEM micrograph of the adhesive layer with the drug substance.**

Metilfenidat je rastvoren u matriksu akrilatnog adheziva, koji je dispergovan u silikonskom adhezivu, u kome je rastvorljivost aktivne supstance znatno manja [12, 13]. Dostupno je četiri Dytrana<sup>®</sup> flastera koji se razlikuju u pogledu nominalne brzine oslobađanja aktivne supstance (10 mg/9 h (1,1 mg/h), 15 mg/9 h (1,6 mg/h), 20 mg/9 h (2,2 mg/h) i 30 mg/9 h (3,3 mg/h)), odnosno, veličine (12,5 cm<sup>2</sup>; 18,75 cm<sup>2</sup>; 28,0 cm<sup>2</sup>; i 37,5 cm<sup>2</sup>). Zaštitni sloj je od poliestra obloženog fluoropolimerom, a spoljašnji potporni sloj je od poliestar/etilenvinilacetatnog laminata [14].

Ovaj transdermalni flaster je inicijalno odobren za terapiju hiperkinetskog sindroma sa poremećajem pažnje (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD) kod dece uzrasta 6 - 12 godina, a od 2010. godine za terapiju ovog poremećaja i kod adolescenata uzrasta 13 - 17 godina [15]. Upotreba transdermalnog flastera sa metilfenidatom u pedijatriji još uvek nije razmatrana od strane Evropske agencije za lekove (European Medicines Agency, EMA). Britanske nacionalne formule za decu (BNF for Children, BNFC) propisuju metilfenidat za tretman ADHD u obliku tableta, tableta sa produženim oslobađanjem i kapsula [3]. Terapija metilfenidatom prednjači u okviru farmakološkog tretmana ovog poremećaja, čija je prevalenca 5 – 10% kod dece i

2,4 – 5% kod adolescenata [3, 12, 16, 17]. Metilfenidat (Mr 233,31 g/mol; logP 1,47 – 2,25) je lekovita supstanca sa kratkim poluvremenom eliminacije ( $t_{1/2}$  1 – 3 h)<sup>1</sup>. Flaster se primenjuje jednom dnevno na koži u predelu kuka i skida posle 9 h. Delovanje nastupa već posle 2 h od postavljanja flastera, a maksimalna koncentracija lekovite supstance u plazmi postiže se za 7 – 9 h. Upotrebom metilfenidat transdermalnog flastera postiže se održavanje terapijske koncentracije aktivne supstance u plazmi tokom 24 h, za razliku od preparata za peroralnu primenu, koji se moraju primenjivati više puta dnevno [13, 17].

## 2.2. Fentanil transdermalni flasteri

Fentanil (Mr 336,5 g/mol; logP 3,82 - 4,12;  $t_{1/2}$  7 h)<sup>2</sup> je potentan agonist  $\mu$  opioidnih receptora. Sintetisan je 1960-tih godina kao alternativa morfinu, ali je od njega jači oko 80 puta [18]. Razvijen je veći broj terapijski ekvivalentnih transdermalnih flastera sa fentanilom tipa rezervoara i matriksa (Tabela I).

**Tabela I** Sastav fentanil transdermalnih flastera

**Table I** Composition of the fentanyl transdermal patches

Zaštićeno ime	Proizvođač	Brzina oslobađanja lekovite supstance ( $\mu\text{g/h}$ )	Tip transdermalnog flastera	Pomoćne supstance
Durogesic DTrans <sup>®3</sup>	Janssen Pharmaceutica, Belgija	12; 25; 50; 75; 100	Matriks	Potporni sloj: polietilentetraftalat (PET)/etilenvinilacetat (EVA) kopolimer Adhezivni sloj: poliakrilat Zaštitni sloj: silikonizovani poliestar
Fentalis <sup>®</sup> Reservoir <sup>4</sup>	Sandoz, Švajcarska	75	Rezervoar sa membranom	Okluzivni potporni sloj: PET/EVA kopolimer Rezervoar: etanol 96%, hidroksietilceluloza, voda, prečišćena Membrana: EVA kopolimer Adhezivni sloj: silikonski adheziv Zaštitni sloj: PET

<sup>1</sup> <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00422>

<sup>2</sup> <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00813>

<sup>3</sup> <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/17086>

<sup>4</sup> <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/21735>

Zaštićeno ime	Proizvođač	Brzina oslobađanja lekovite supstance (µg/h)	Tip transdermalnog flastera	Pomoćne supstance
Fencino <sup>®5</sup>	Dallas Burston Ashbourne, Velika Britanija	12; 25; 50; 75; 100	Matriks	Matriks: uljani ekstrakt Aloe vera (sojino ulje), kolofonijum, poli(2-etilheksilakrilat, vinilacetat) (50:50) Zaštitni sloj: PET, silikonizovani poliestar Poledina flastera: PET
Victanyl <sup>®6</sup>	Actavis, SAD	25	Matriks	Adhezivni sloj: poliakrilat Poledina flastera: polipropilen Zaštitni sloj: silikonizovani PET
Osmanil <sup>®7</sup>	Actavis, SAD	25	Matriks	Adhezivni sloj: poliakrilat Poledina flastera: polipropilen Zaštitni sloj: silikonizovani PET
Mezolar <sup>®8</sup>	Sandoz, Švajcarska	75	Matriks	Zaštitna folija: silikonizovani PET Adhezivni matriks: akrilvinilacetat kopolimer Zaštitni sloj: PET
Matrifen <sup>®9</sup>	Takeda, Japan	12; 25; 50; 75; 100	Matriks sa membranom	Matriks: dipropilenglikol, hidroksipropilceluloza, dimetikon, silikonski adhezivi Membrana: EVA Poledina flastera: PET Zaštitni sloj: poliestar obložen fluoropolimerom

Prvi fentanil transdermalni flaster Durogesic<sup>®</sup> (Alza Corporation, SAD) odobren je od strane FDA 1990. godine. Sadrži rezervoar sa rastvorom fentanila u etanolu koji je geliran hidroksietilcelulozom, iz koga se supstanca preko membrane oslobađa kontinuirano tokom 72 h brzinom koja iznosi od 25 – 100 µgh<sup>-1</sup> kod flastera različitih veličina (10 – 40 cm<sup>2</sup>). Prekriva ga adhezivni sloj koji inicijalno ne sadrži aktivnu supstancu, a tokom lagerovanja deo supstance se iz rezervoara raspodeljuje i u ovaj sloj flastera i predstavlja inicijalnu dozu<sup>10</sup>.

<sup>5</sup> <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/25007>

<sup>6</sup> <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/21566>

<sup>7</sup> <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/26763>

<sup>8</sup> <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28418>

<sup>9</sup> <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19278>

<sup>10</sup> <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-06687-13-001.pdf>

Većina fentanil transdermalnih flastera drugih proizvođača su tipa matriksa i sadrže polimerni matriks sa lekovitom supstancom, adheziv, potporni sloj i zaštitni film, a u nekim slučajevima, samo sloj adheziva sa lekovitom supstancom između potpornog sloja i zaštitne folije (Tabela I). Izbor adheziva značajno utiče na brzinu oslobađanja fentanila i na primer, opada prema sledećem redosledu: adhezivi od akrilata > silikonski adhezivi > poliizobutilen [19]. Matrifen<sup>®</sup> je transdermalni flaster tipa mikrozervoara koji sadrži disperziju rastvora fentanila u dipropilenglikolu u silikonskom matriksu uz dodatak membrane od etilvinilacetata koja kontroliše brzinu oslobađanja lekovite supstance (Tabela I) [20]. Transdermalni flasteri matriksnog tipa su dizajnirani u širem rasponu doza, odnosno, mogu da sadrže fentanil i u nižim dozama, što je pogodno za prilagođavanje doziranja za pedijatriju.

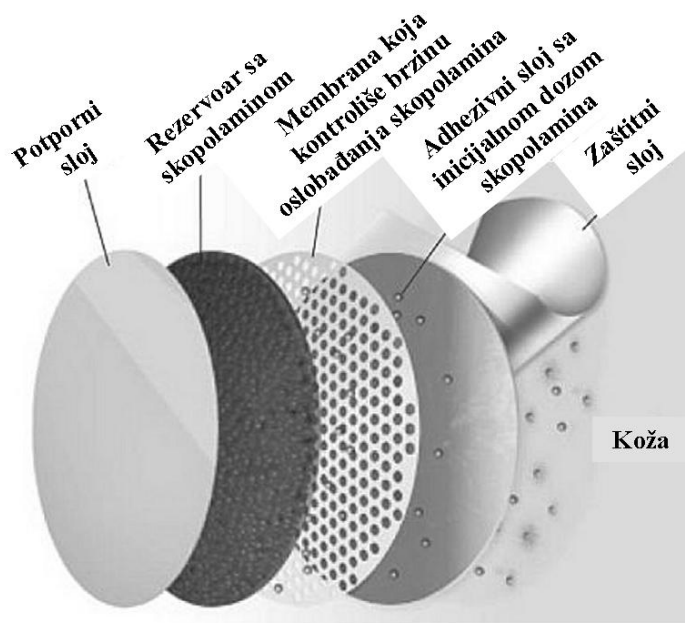
Transdermalni flasteri sa fentanilom su indikovani za tretman hroničnog bola umerenog do jakog intenziteta, uključujući i bol uzrokovan malignom bolešću, kod odraslih, dece i adolescenata uzrasta 2 - 18 godina sa razvijenom tolerancijom na opioide. Farmakokinetički profil fentanila iz transdermalnih flastera kod pedijatrijskih i odraslih pacijenata je sličan. Terapijska koncentracija se dostiže posle 12 - 24 h i odražava tokom 72 h [21, 22]. S druge strane, primenom fentanila u ovom farmaceutskom obliku nije moguće brzo titriranje doze, pa nisu pogodni za ublažavanje akutnog bola. BNFC navodi podatke o dnevnim peroralnim dozama morfina koje su terapijski ekvivalentne transdermalnim flasterima sa fentanilom određene jačine (npr. flaster koji isporučuje 12 µg/h fentanila je terapijski ekvivalentan *per os* primenjenom morfinu u dnevnoj dozi od 45 mg, a flaster od 100 µg/h je ekvivalentan dnevnoj dozi morfina od 360 mg) [3]. Upotreba fentanil transdermalnih flastera kod pacijenata kod kojih prethodno nije razvijena tolerancija na opioide se ne preporučuje zbog rizika od fatalne respiratorne depresije, međutim, BNFC navodi ovu mogućnost u tretmanu bola jakog intenziteta kod adolescenata uzrasta 16 - 18 godina [3]. Proizvođači transdermalnih flastera sa fentanilom u uputstvu za lek navode detaljne informacije o pravilnom korišćenju i neophodne mere predostrožnosti koje bi trebalo da sprovedu roditelji/staratelji, što je od izuzetnog značaja za bezbednost pedijatrijskih pacijenata, s obzirom na usku terapijsku širinu ovog leka.

### 2.3. Hioscin (skopolamin) transdermalni flaster

Hioscin (skopolamin) (Mr 303,35 g/mol; logP 0,89 – 1,4) ima kratko poluvreme eliminacije ( $t_{1/2}$  4,5 h) i učestale sistemske neželjene efekte [23]. Ova aktivna supstanca je sastojak transdermalnog flastera Transderm Scop<sup>®</sup> (Novartis, Švajcarska) (u nekim zemljama je registrovan pod imenom Scopoderm<sup>®</sup> TTS). To je prvi preparat u ovom farmaceutskom obliku koji je FDA odobrila 1979. godine. Transderm Scop<sup>®</sup> je mali okrugao flaster površine 2,5 cm<sup>2</sup>. Sadrži rezervoar sa 1,5 mg skopolamina i adhezivni sloj sa dodatnih 140 µg skopolamina, koji predstavlja incijalnu dozu potrebnu za



postizanje terapijske koncentracije u krvi. Iz flastera se tokom 72 h oslobodi 1,0 mg skopolamina. Flaster se sastoji od četiri sloja: 1) adhezivni sloj (lako mineralno ulje, poliizobutilen (1200000) i poliizobutilen (35000)) sa inicijalnom dozom skopolamina, koji prijanja uz kožu; 2) mikroporozna polipropilenska membrana koja kontroliše brzinu oslobađanja lekovite supstance iz rezervoara; 3) rezervoar sa dozom održavanja skopolamina i pomoćnim supstancama (lako mineralno ulje, poliizobutilen (1200000) i poliizobutilen (35000)); 4) potporni sloj od nepropustljivog aluminiziranog poliestra (Slika 3).



**Slika 3. Shematski prikaz strukture skopolamin transdermalnog flastera Transderm Scop® (Scopoderm® TTS) (Novartis, Švajcarska) [24].**

**Figure 3. Schematic representation of the structure of a transdermal patch with scopolamine Transderm Scop® (Scopoderm® TTS) (Novartis, Switzerland) [24].**

Flaster se lepi iza ušne školjke i inicijalna doza se relativno brzo oslobađa. Na ovaj način je skraćeno vreme koje je potrebno za: uspostavljanje ravnoteže između supstance u rezervoaru i kože, permeaciju skopolamina u sistemsku cirkulaciju i dostizanje terapijskog nivoa. Postaurikularna regija je visoko prokrvljena i permeabilnost za skopolamin je gotovo dvostruko veća u poređenju sa kožom trupa, pa se skopolamin detektuje u plazmi posle 4 h, a maksimalna koncentracija se postiže posle približno 24 h. Po uklanjanju flastera nivo skopolamina u plazmi se eksponencijalno smanjuje, tako da poluvreme eliminacije iznosi približno 9,5 h [24, 25].

Autorizovana indikacija za primenu skopolamin transdermalnog flastera je prevencija mučnine, vrtoglavice i povraćanja kod kinezoza i tokom postoperativnog oporavka od anestezije, kod odraslih i kod dece starije od 10 godina<sup>11</sup>. Primenom skopolamina u obliku transdermalnog flastera postiže se duže trajanje terapijskog efekta uz manje fluktuacije koncentracije u plazmi i nižim rizikom od neželjenih efekata, međutim, apsorpcija preko kože je znatno sporija nego posle *per os* primene, pa flaster mora da se primeni 5 - 6 h pre putovanja [26]. BNFC takođe propisuje upotrebu jednog transdermalnog flastera sa skopolaminom kod dece i adolescenata uzrasta 10 - 18 godina za prevenciju simptoma kinezoza, koji se, ukoliko je neophodno, može zameniti drugim flasterom posle 72 h. Kod oko trećine pacijenata posle hirurških intervencija se javljaju mučnina i povraćanje [27]. Utvrđeno je da transdermalni flasteri skopolamina smanjuju učestalost ovih simptoma kod dece, ali im je efikasnost promenljiva, verovatno zbog različitog perioda između primene flastera i okončanja hirurške intervencije [28]. BNFC navodi i mogućnost neautorizovane primene skopolamin transdermalnog flastera za tretman ekscesivne respiratorne sekrecije kod dece u uzrastu od 1 meseca do 3 godine u dozi od 250 µg (odnosno, jednu četvrtinu flastera) svaka 72 h. Za istu indikaciju kod dece uzrasta 3 – 10 godina može da se primeni polovina flastera, a za uzrast 10 – 18 godina koristi se ceo transdermalni flaster. Kada se koristi deo flastera, u cilju prilagođavanja doziranja, on se seče makazama, vodeći računa da se ne ošteti membrana, ili se prekriva deo površine flastera, sa ciljem da se smanji površina preko koje se oslobađa aktivna supstanca koja je u kontaktu sa kožom. Ispitivanje kod 40 pedijatrijskih pacijenata uzrasta 6 – 14 godina, pokazalo je da se primenom celog transdermalnog flastera sa skopolaminom smanjuje incidenca postoperativne nauzeje tokom prvih 48 h, ali se češće javlja suvoća usta tokom drugog i trećeg dana [28]. Horimoto i saradnici su opisali upotrebu ovog leka u grupi od 25-oro dece uzrasta 1 – 11 godina za prevenciju povraćanja posle operacije strabizma, pri čemu je korišćena ¼ flastera kod dece mlađe od 2 godine i ½ flastera kod starije dece [29]. U studiji koja je sprovedena kod grupe hospitalizovane dece i adolescenata (3 – 18 godina), zapaženo je da se hioscin izlučuje putem urina u relativno visokim koncentracijama i tokom duže od 2 dana posle uklanjanja transdermalnog flastera, što je ukazivalo na formiranje depoa u koži [26].

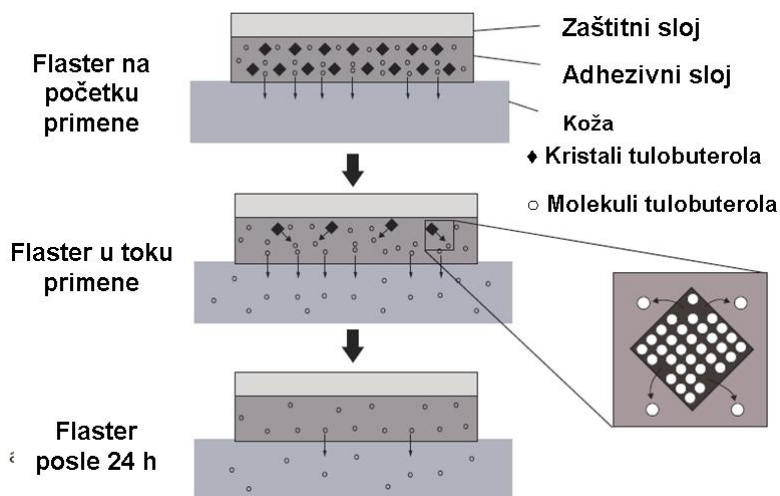
#### 2.4. Tulobuterol transdermalni flaster

Transdermalni flaster sa β<sub>2</sub> agonistom tulobuterolom (Mr 227,73 g/mol; logP 3,15; t<sub>1/2</sub> 2 - 3 h) registrovan je u Japanu i Koreji (Hokunalin<sup>®</sup>, Nitto Denko, Japan) i Kini (Amiaid<sup>®</sup>, Nitto Denko, Japan), za tretman dispneje i sličnih simptoma opstrukcije

---

<sup>11</sup> <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/13270>

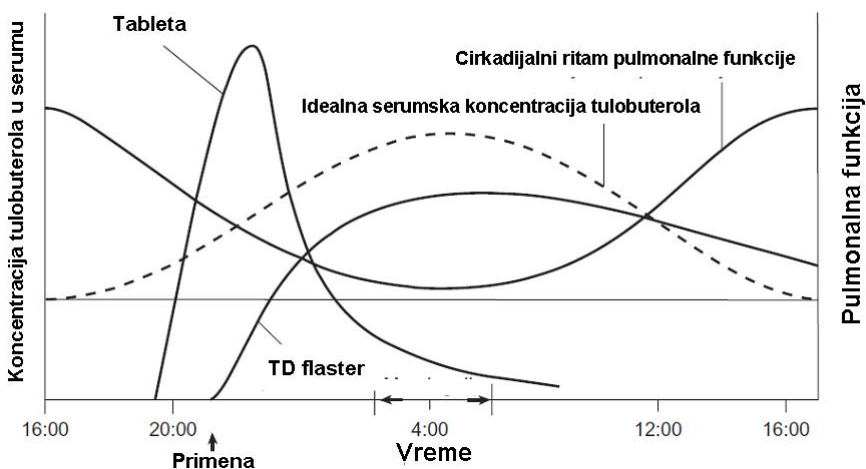
disajnih puteva u sklopu respiratornog distres sindroma, astme, akutnog i hroničnog bronhitisa i emfizema pluća. To je matriksni tip flastera sa kristalima tulobuterola suspendovanim u adhezivnom sloju. Deo supstance je rastvoren u adhezivnu i u ravnoteži je sa suspendovanom frakcijom. U toku nošenja flastera održava se koncentracija rastvorene frakcije, pa se molekuli oslobađaju i permeiraju preko kože u sistemsku cirkulaciju konstantnom brzinom tokom 24 h (Slika 4) [30].



Slika 4. Shematski prikaz strukture transdermalnog flastera sa tulobuterolom [30].

Figure 4. Schematic representation of the structure of a tulobuterol transdermal patch [30].

Na ovaj način se obezbeđuje održavanje terapijske koncentracije tulobuterola u plazmi ujutru, nakon perioda spavanja, kada su simptomi astme najizraženiji, što se ne može postići primenom bronhodilatatora *per os* pred spavanje, jer se maksimalna koncentracija u plazmi dostiže već posle 3 h. Pored toga, učestali su neželjeni efekti (tremor, palpitacije), zbog brzog povećanja koncentracije lekovite supstance u plazmi, što nije slučaj kada se primenjuje transdermalni flaster, jer se koncentracija lekovite supstance u sistemske cirkulaciji povećava postepeno (Slika 5) [30].



**Slika 5. Profil koncentracije tulobuterola u serumu posle primene u obliku transdermalnog flastera i tableta [30].**

**Figure 5. Tulobuterol serum concentration profiles after administration in the form of the transdermal patch of a tablet [30].**

Transdermalni flasteri sa tulobuterolom se mogu primenjivati kod dece starije od 3 godine. Kod odraslih pacijenata koncentracija lekovite supstance u plazmi dostiže maksimum posle 8 – 12 h, pa se lek primenjuje uveče, pred spavanje, kako bi se jutarnji simptomi što bolje kontrolisali. Posle primene istog transdermalnog flastera (200 µg/h) sa tulobuterolom kod 6 dečaka uzrasta 4 - 13 godina, koji su hospitalizovani zbog akutnog napada astme, sa ranije dobro kontrolisanom astmom umerenog do teškog oblika, nivo leka u plazmi počeo je da raste 4 h nakon primene, a maksimalna koncentracija je dostignuta za 12 h. Koncentracija lekovite supstance se postepeno smanjivala nakon uklanjanja flastera. Zabeleženo je značajno povećanje maksimalnog protoka vazduha pri izdisaju u odnosu na kontrolnu grupu, 22 h nakon primene flastera, dok neželjeni efekti nisu uočeni [31].

## 2.5. Nikotin transdermalni flasteri

Prema istraživanjima koja su sprovedena 2009. godine u Engleskoj 15% petnaestogodišnjaka su aktivni pušači, a broj pušača se povećava kod starijih adolescenata [6]. U okviru supstitutivne terapije nikotinom za ublažavanje simptoma nikotinske apstinencije uključujući i jaku želju za cigaretama, kod odvikavanja od pušenja mogu se koristiti i transdermalni flasteri sa nikotinom različitih proizvođača (npr. NiQuitin® (GlaxoSmithKline, Velika Britanija); Nicorette® Invisipatch (LTS Lohmann Therapie – Systeme a.g., Nemačka); NicAssist® (Boots, Velika Britanija);

Nicotinell TTS<sup>®</sup> (Novartis Consumer Health, Švajcarska); Habitrol<sup>®</sup> (Novartis, Švajcarska); Nicoderm<sup>®</sup> (Johnson & Johnson Inc., SAD)). Nikotin je alkaloid male molekulske mase sa kratkim poluvremenom eliminacije (Mr 162,23 g/mol; logP 0,87 – 1,16;  $t_{1/2}$  1 - 2 h)<sup>12</sup>, a primenom u obliku transdermalnih flastera terapijska koncentracija u plazmi se održava 16 – 24 h. Registrovani su flasteri sa nikotinom matriksnog tipa i sa rezervoarom sa membranom (Tabela II).

**Tabela II** Primeri nikotin transdermalnih flastera

**Table II** The examples of the nicotine transdermal patches

Karakteristike	NiQuitin <sup>®</sup> <sup>13</sup>	Nicorette <sup>®</sup> Invisipatch <sup>14</sup>
Brzina oslobađanja nikotina	7 mg/24h; 14mg/24h; 21 mg/24h	10 mg/16 h 15 mg/16h 25 mg/16 h
Delovi flastera i pomoćne supstance	Rezervoar sa lekovitom supstancom: etilen-vinilacetat, kopolimer  Membrana koja kontroliše brzinu oslobađanja nikotina: polietilen  Okluzivna podloga: polietilen/aluminijum/polietilen-terftalat/etilenvinil-acetat  Kontaktni adheziv: poliizobutilen 1200000 i 35000  Zaštitni sloj: silikonizovani poliestar	Rastvor akrilatnog adheziva (Durotak 387-2051)  Trigliceridi, srednje dužine lanaca  Bazni butilovani metakrilat kopolimer  Umrežena (kros)karmeloza-natrijum  Kalijum-hidroksid  Aluminijum-acetilacetonat  Nosač i zaštita adheziva  Nosač sloja koji sadrži nikotin

<sup>12</sup> <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00184>

<sup>13</sup> <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/3591-2009-12.pdf>

<sup>14</sup> <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-306-10-001.pdf>

Podaci o primeni nikotin transdermalnih flastera kod dece su kontradiktorni. Od 2005. godine na svetskom tržištu registrovani su transdermalni flasteri sa nikotinom koji se mogu primenjivati i kod pacijenata uzrasta 12 – 17 godina, a trajanje terapije je ograničeno na 12 nedelja (npr. NiQuitin<sup>®</sup>). Ne preporučuje se primena kod dece mlađe od 12 godina. Prema FDA, pacijenti mlađi od 18 godina bi trebalo, zbog nedostatka informacija za ovu starosnu grupu, da se posavetuju sa medicinskim radnikom nakon 3 nedelje lečenja. Neki proizvođači transdermalnih flastera sa nikotinom jasno navode da ih ne treba primenjivati kod osoba mlađih od 18 godina bez preporuke lekara, jer nema dovoljno podataka iz adekvatnih kliničkih studija niti kliničkog iskustva u lečenju ove starosne grupe. U dvostruko slepom kliničkom ispitivanju kod 100 adolescenata (13 – 19 godina) koji su pušili najmanje 10 cigareta dnevno tokom 6 meseci pokazano je da supstitucija nikotina putem transdermalnih flastera daje dobre rezultate u odvikavanju od pušenja [32]. Ipak, obim kliničkih ispitivanja još uvek nije dovoljan za izvođenje konačnih zaključaka i smatra se da postoje razlike u pogledu efikasnosti supstitucije nikotina transdermalnim putem kod adolescenata i odraslih [6].

## 2.6. Transdermalni flasteri sa estrogenima

BNFC navodi primenu estrogena za indukciju i pospešivanje razvoja sekundarnih polnih karakteristika kod devojčica u pubertetu [3]. Terapijske doze etinilestradiola se postepeno povećavaju do onih koje odgovaraju odraslim osobama, a nakon toga se primenjuju u kombinaciji sa niskim oralnim dozama progesterona. Hormonska supstitucionarna terapija kod hipogonadizma devojčica je efikasna, ali je povezana sa varijabilnom biološkom raspoloživošću usled efekta prvog prolaza kroz GIT i rizikom od poremećaja funkcije jetre i povećanja koaguabilnosti krvi. Takođe, terapija mora biti primenjena u određenom uzrastu pacijenta, kako bi se izbegao spontani pubertet i negativan uticaj na konačnu telesnu visinu. Estradiol (Mr 272,38 g/mol; logP 4,01) ima relativno dugo poluvreme eliminacije ( $t_{1/2}$  36 h)<sup>15</sup>, a primenom transdermalnog flastera može da se obezbedi održavanje terapijske koncentracije tokom 7 dana. Važna prednost transdermalnog puta primene estradiola je i mogućnost prilagođavanja doze primenom dela flastera matriksnog tipa, tako da se terapija može otpočeti dosta ranije koristeći veoma niske doze.

U najnovijoj stručnoj literaturi, kao što je APhA Paediatric and Neonatal Dosage Handbook (P&NDH) [33], ukazano je na mogućnost korišćenja transdermalnih flastera sa estradiolom (npr. Climara<sup>®</sup> (Schering, Nemačka), Evorel<sup>®</sup>, Alora<sup>®</sup> (Actavis, Irska), Estraderm<sup>®</sup> (Novartis International, Švajcarska), Menostar<sup>®</sup> (Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Nemačka), Vivelle Dot<sup>®</sup> (Noven Pharmaceuticals, SAD)) za tretman

---

<sup>15</sup> <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00783>

ovog poremećaja, mada većina lekova iz ove grupe nisu registrovani za upotrebu kod dece. To su transdermalni flasteri tipa rezervoara ili matriksnog tipa [34]. Na primer, Climara® transdermalni flaster, koji je registrovan u Republici Srbiji, ima površinu 12,5 cm<sup>2</sup> i sadrži 3,8 mg estradiola (u obliku hemihidrata) iz kojeg se oslobađa 50 µg estradiola za 24 sata. To je ovalni flaster sa slojem matriksa od etiloleata, izopropilmiristata i glicerolmonolaurata, koji sadrži lekovitu supstancu i nanet je na potporni sloj od poliestra i adheziva (izooktilakrilat/akrilamid/vinil acetat kopolimer)<sup>16</sup>.

Iako uputstva za neke od flastera navode kao indikaciju podsticanje puberteta i ukazuju na rizike povezane sa dugotrajnom upotrebom visokih doza estrogena, ipak nema preciznih informacija o njihovoj bezbednosti i efikasnosti kod dece<sup>17</sup>. Istraživanje sprovedeno 2011. godine kod 128 tinejdžerki uzrasta 13,5 ± 0,5 godina sa Turner-ovim sindromom pokazuje značajni porast u korišćenju transdermalnih flastera za hormonsku supstitucionu terapiju od 2008. godine, u odnosu na oralni put primene, ali još uvek nema dovoljno podataka za donošenje konačnih stavova [35].

## 2.7. Buprenorfin transdermalni flasteri

Buprenorfin (Mr 467,64 g/mol; logP 4,98; t<sub>1/2</sub> 2,2 h)<sup>18</sup> je opioidni analgetik koji se upotrebljava u tretmanu hroničnog bola umerenog do jakog intenziteta. Transdermalni flasteri sa ovom lekovitom supstancom BuTrans<sup>®19</sup> i Transtec<sup>®20</sup> (Napp Pharmaceuticals Limited, Velika Britanija) su matriksnog tipa sa jednim slojem adheziva sa lekovitom supstancom i jednim slojem bez lekovite supstance, koji su razdvojeni membranom od polietilena (Tabela III).

BuTrans<sup>®</sup> isporučuje buprenorfin manjim brzinama (5 - 20 µg/h) tokom 7 dana, dok se iz flastera Transtec<sup>®</sup> supstanca oslobađa brzinom 35 - 70 µg/h tokom 96 h. Prema navodima iz sažetaka karakteristika ovih lekova njihova efikasnost i bezbednost za primenu kod pacijenata mlađih od 18 godina nije ustanovljena i nisu namenjeni za primenu u pedijatriji. U BNFC je navedeno da se buprenorfin može primenjivati transdermalno isključivo u okviru palijativne nege [3]. U literaturi je opisan slučaj primene BuTrans<sup>®</sup> flastera 5 - 10 µg/h za supresiju bola kod četvoro dece uzrasta 3-10 godina sa hroničnim pseudoopstruktivnim sindromom [36]. Ruggiero i saradnici su kod 16 pedijatrijskih pacijenata uzrasta 2 - 17 godina, sa kancerskim bolom, primenjivali transdermalni flaster buprenorfina na grudima, nadlaktici ili ramenu, svakog trećeg dana

---

<sup>16</sup> <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-5897-10-001.pdf>

<sup>17</sup> <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm135821.htm>

<sup>18</sup> <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00921>

<sup>19</sup> <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/16787>

<sup>20</sup> <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/8864>

i uočeni su zadovoljavajuća terapijska efikasnost i dobra podnošljivost. Doza je titrirana korišćenjem flastera sa brzinom oslobađanja aktivne supstance od 8,75 µg/h do maksimalno 140 µg/h. Najmanje doze postignute su primenom ¼ ili ½ flastera od 35 µg/h [37].

**Tabela III** Karakteristike buprenorfin transdermalnih flastera

**Table III** Characteristics of buprenorphine transdermal patches

Karakteritike	BuTrans <sup>®</sup>	Transtec <sup>®</sup>
Brzina oslobađanja buprenorfina (µg/h)	5; 10; 20	35; 52,5; 70
Delovi flastera i pomoćne supstance	<p>Adhezivni matriks (sa aktivnom supstancom): oleiloleat, povidon K90, levulinska kiselina, poli[akrilna kiselina-ko-butilakrilat-ko-(2-etilheksil)akrilat-ko-vinilacetat] (5:15:75:5), umreženi (DuroTak 387-2054)</p> <p>Adhezivni matriks (bez lekovite supstance): poli[akrilna kiselina-ko-butilakrilat-ko-(2-etilheksil)akrilat-ko-vinilacetat] (5:15:75:5), umreženi (DuroTak 387-2054)</p> <p>Membrana između adhezivnih slojeva: PET</p> <p>Poledina flastera: PET</p> <p>Zaštitni sloj: silikonizovani PET</p>	

## 2.8. Klonidin transdermalni flaster

Glavna indikacija za primenu Catapres-TTS<sup>®</sup> (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc, Nemačka) transdermalnog flastera sa klonidinom (Mr 230,10 g/mol; logP 1,59; t<sub>1/2</sub> 6 - 20 h)<sup>21</sup>, centralnim α<sub>2</sub>-agonistom, je hipertenzija. To je transdermalni flaster sa rezervoarom koji sadrži rastvor aktivne supstance u vehikulumu od mineralnog ulja, poliizobutilena i koloidnog silicijum-dioksida. Brzinu oslobađanja klonidina iz rezervoara kontroliše mikroporozna membrana od polipropilena i ona iznosi 100 µg/dan (Catapres-TTS<sup>®</sup> -1), 200 µg/dan (Catapres-TTS<sup>®</sup> -2), ili 300 µg/dan

<sup>21</sup> <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00575>



(Catapres-TTS<sup>®</sup> -3), kontinuirano tokom 7 dana. Membrana je prekrivena adhezivnim slojem od mineralnog ulja, poliizobutilena i koloidnog silicijum-dioksida, koji takođe sadrži aktivnu supstancu. Potporni sloj je od kombinacije poliestra i aluminijumske folije, a zaštitni sloj je od poliestra. Molekuli klonidina iz adhezivnog sloja penetriraju u kožu, difuzijom u pravcu koncentracionog gradijenta. Nakon uspostavljanja ravnoteže, klonidin iz rezervoara difuzijom prolazi kroz membranu u adhezivni sloj, a istovremeno supstanca u koži permeira do dubljih slojeva, kapilara u potkožnom tkivu i sistemske cirkulacije. Terapijska koncentracija klonidina u plazmi postiže se posle 2-3 dana. Po uklanjanju flastera, terapijska koncentracija klonidina se održava još približno 8 h, a zatim se postepeno smanjuje tokom nekoliko dana [38, 39].

Bezbednost i efikasnost transdermalnih flastera klonidina kod pedijatrijskih pacijenata nisu ispitani u kontrolisanim kliničkim studijama [38]. BNFC ne predlaže primenu klonidina kod dece u ovom farmaceutskom obliku. U P&NDH [33] navodi se da se klonidin kod dece može primeniti transdermalno u terapiji ADHD, hipertenzije i neuropatskog bola, tek nakon što je postignuta odgovarajuća i nepromenjena koncentracija u plazmi posle peroralne primene. Primena u ovom obliku omogućava održavanje konzistentnog nivoa klonidina u sistemske cirkulaciji [39 - 41]. Opisan je slučaj devojčice uzrasta 11 godina sa hipertenzijom i pseudomembranoznim kolitisom, kod koje nije bila moguća primena lekova *per os*, ali je krvni pritisak uspešno kontrolisan transdermalno primenjenim klonidinom u kombinaciji sa *i.v.* primenom enalaprilata [42]. Kod dece koja su lečena od hipertenzije, zapaženo je da i u slučajevima kada je došlo do slučajnog uklanjanja flastera tokom terapije, nije došlo do naglog povećanja krvnog pritiska, verovatno zbog formiranja depoa u koži [39]. Razmatrana je i transdermalna primena klonidina za ublažavanje simptoma obustave sedativa kod grupe od desetoro dece uzrasta od 2 godine do približno 9 godina. Transdermalni flasteri koji isporučuju klonidin brzinom 50 – 100 µg/dan, primenjeni su 12 h pre prekida davanja *i.v.* infuzije sedativa. Tokom 7 dana nisu uočeni simptomi odvikavanja kod 8 visoko-rizičnih pacijenata, a zapaženi su kod dva pacijenta kod kojih klonidin nije primenjen. Mada je broj ispitanika mali, dobijeni rezultati idu u prilog primeni klonidina za ovu indikaciju [43].

### **3. Specifičnosti dizajna i primene transdermalnih flastera kod pedijatrijskih pacijenata**

Glavni ciljevi *Uredbe (EC) 1901/2006 o medicinskim proizvodima za pedijatrijsku upotrebu i njenih dopuna* (Regulation (EEC) No 1768/92; Directive 2001/20/EC; Directive 2001/83/EC; Regulation (EC) No 726/2004) [1] je da se obezbedi razvoj i dostupnost medicinskih proizvoda visokog kvaliteta koji su autorizovani za upotrebu kod dece, kao i da se upotpune informacije o njihovoj upotrebi kod pacijenata različitog uzrasta. U tom kontekstu, u okviru *Smernica za farmaceutski*

razvoj lekova za pedijatrijsku upotrebu EMA/CHMP/QWP/805880/2012 [44] navodi se da pri dizajniranju transdermalnih flastera treba razmotriti:

- brojne faktore koji mogu da utiču na barijernu funkciju kože, kao što su debljina epidermisa, hidratacija i perfuzija dermisa, odnos telesne mase i površine, okluzija, upala ili zagrevanje);
- izbor pomoćnih supstanci, naročito ukoliko imaju veći potencijal da izazovu iritaciju ili senzibilizaciju kože (npr. surfaktanti, neki adhezivi);
- oblik i veličinu transdermalnog flastera;
- raspon količina lekovite supstance koja se oslobodi po jedinici vremena, odnosno, površina sa koje se vrši oslobađanje lekovite supstance;
- mesto primene.

U razvoju transdermalnih flastera za pedijatrijske pacijente neophodno je uzeti u obzir anatomske i fiziološke specifičnosti kože dece u poređenju sa odraslim osobama, kao i razlike koje postoje među decom u zavisnosti od uzrasta. Prema *Vodiču EMA za klinička ispitivanja medicinskih proizvoda kod pedijatrijskih pacijenata (CMPM/ICH/2711/99)*, ova populacija obuhvata: prevremeno rođene bebe, novorođenčad (0-27 dana), odojčad i malu decu (1-23 meseca), decu (20-11 godina) i adolescente (2-16 ili 18 godina) [45]. Sa gledišta kožne barijere i transdermalne apsorpcije lekovitih supstanci, pedijatrijski pacijenti se mogu podeliti u dve grupe: 1) deca, uključujući i novorođenčad rođena u terminu, čija je koža funkcionalno slična koži odraslih, i 2) prevremeno rođena deca, čija je epidermalna barijera tanja i funkcionalno nedovoljno razvijena. Nedonoščad rođena u 25. gestacionoj nedelji sa veoma malom telesnom masom (< 0,75 kg), imaju izuzetno fragilnu kožu. Koža dece koja su rođena u 30 - 31. gestacionoj nedelji sa telesnom masom od 0,75 - 1,25 kg je otpornija, ali još uvek nedovoljno razvijena. Nedonoščad (bebe rođene pre 34. nedelje gestacije) imaju nepotpunu, nezrelu kožnu barijeru podložnu dehidrataciji i infekcijama. Iako se smatra da stratum corneum novorođenčadi relativno brzo, već posle mesec dana, dostiže status sličan odraslim osobama, pokazano je da je koncentracija sastojaka prirodnog vlažećeg faktora (Natural Moisturizing Factor, NMF) značajno niža, a da se transepidermalni gubitak vode (TEGV) i njena barijerna svojstva približavaju do nivoa koji je uobičajen kod odraslih, tek sa navršenom prvom godinom života [46]. Neka ispitivanja su pokazala korelaciju između barijerne zrelosti kože i postporođajne starosti (npr. zrelost kože odojčeta od 200 dana je procenjena na 40%, a posle 235 dana iznosi 75%) [47, 48]. Uzrast u kojem koža novorođenčadi stiče zrelost i funkcionalnost sličnu odraslima još uvek nije preciziran. Fluhr i saradnici su uočili da su vlažnost i prokrvljenost kože dece uzrasta 1 - 6 godina niži u poređenju sa njihovim roditeljima [49]. Nezrela koža je pogodnija za transdermalnu isporuku lekovitih supstanci, ali relativno brz funkcionalni razvoj kože, naročito tokom najranijeg životnog perioda, otežava razvoj farmaceutskih preparata za transdermalnu primenu kod ove populacije,

kod kojih bi njihove prednosti mogle biti izuzetno korisne. Pored toga, odnos ukupne površine tela i telesne mase u odojčadi i mlađe dece premašuju vrednosti u odnosu na odrasle (npr. koža prevremeno rođenih beba čini 13% ukupne telesne mase, a samo 3% telesne mase odraslog čoveka), dok je debljina epiderma i *stratum corneum* kod dece manja [50]. Takođe, mora se uzeti u obzir da su farmakokinetički i farmakodinamički profili kod pedijatrijske populacije varijabilniji i mogu se znatno razlikovati u poređenju sa odraslim pacijentima. Zbog morfoloških i funkcionalnih razlika kože odraslih i dece, ispitivanja permeacije lekovitih supstanci *in vitro* na modelu ljudske kože i *in vivo* na životinjama, ne daju informacije koje su podjednako relevantne za pedijatrijsku populaciju. Pojedini autori kao alternativu predlažu korišćenje *in vitro* modela kože svinjskog uha sa delimično uklonjenim *stratum corneum*-om [51].

Proces perkutane apsorpcije aktivnih supstanci može biti poboljšan drugim faktorima koji nisu povezani sa sazrevanjem kožne barijere, kao što su okluzija i zagrevanje u toku kupanja/tuširanja. Mesto primene takođe može imati izuzetno veliki uticaj na terapijsku efikasnost i bezbednost transdermalnih flastera kod dece. Na primer, biološka raspoloživost metilfenidata iz transdermalnog flastera primenjenog na koži lopatice je niža za oko 31% nego kada se primeni na područje kuka [12].

Kod pedijatrijskih pacijenata moraju se uzeti u obzir i učestala kožna oboljenja, kao što su atopijski dermatitis, infekcije i ihtioza, koja mogu umanjiti efikasnost *stratum corneum* kao barijere i povećati transdermalnu isporuku lekova. U slučaju metilfenidata utvrđeno je da lepljenje transdermalnog flastera na kožu zahvaćenu inflamacijom skraćuje *lag* fazu ( $< 1$  h) i  $t_{\max}$  (4 h), a biološka raspoloživost se utrostručava [13].

Oblik i veličina transdermalnih flastera trebalo bi da budu prilagođeni telesnoj građi deteta tako da ne ometaju svakodnevne aktivnosti. Kada je moguće, preporučuje se da mesto primene bude nedostupno (npr. gornji deo leđa) kako bi se sprečilo da dete samoincijativno skine flaster sa kože, pritiska ga ili dodiruje tokom nošenja, naročito u slučaju lekovitih supstanci male terapijske širine, kao što su opioidni analgetici. Ukoliko to nije moguće, trebalo bi da proizvođač razmotri eventualne posledice od uklanjanja flastera pod ovim okolnostima [44].

Poželjno je da transdermalni flasteri budu dizajnirani u različitim veličinama i brzinama oslobađanja aktivne supstance, tako da mogu da se zadovolje terapijske potrebe pedijatrijskih pacijenata različitog uzrasta. Trenutno, većina transdermalnih flastera koji se koriste u pedijatriji, nisu autorizovani za ovu populaciju i nema dovoljno podataka u stručnoj literaturi, pa se vrši prilagođavanje doziranja od slučaja do slučaja izborom flastera određene veličine, brzine oslobađanja aktivne supstance i vremena nošenja. U nekim slučajevima to se postiže kombinovanjem flastera različite veličine i brzine oslobađanja lekovite supstance. Opisani su i slučajevi prilagođavanja doze primenom dela flastera, mada uglavnom proizvođači ističu da ih ne treba seći, budući da

se narušavanjem integriteta flastera može poremetiti isporuka lekovite supstance i povećati rizik od neželjenih i toksičnih efekata, naročito kod flastera sa rezervoarom i membranom [52]. U *Smernicama EMA/CHMP/QWP/805880/2012* se navodi da je u slučajevima kada su neophodne male doze leka, moguće odsecanje dela flastera matriksnog tipa, ukoliko su jasno označene podeone linije duž kojih se flaster seče, tako da se obezbedi prihvatljiva ujednačenost sadržaja lekovite supstance. Pored toga, u uputstvu za lek trebalo bi jasno da se navede da se flaster može seći na manje delove/doze i opiše na koji način se to može učiniti [44].

Kod pedijatrijskih pacijenata, naročito kod novorođenčadi i male dece, od izuzetnog značaja je edukacija staratelja o pravilnoj primeni transdermalnih flastera sa ciljem da se spreči oštećenje flastera i rizik od prekomerne apsorpcije lekovite supstance preko kože, kao i slučajno ili namerno skidanje flastera od strane deteta i eventualno gutanje flastera ili prenošenje na odraslu osobu ili drugo dete (npr. prilikom grljenja, tokom igre) [52]. Skidanje transdermalnih flastera je olakšano ukoliko koža nije prethodno očišćena od znoja, sebuma, farmaceutskih preparata ili kozmetičkih proizvoda. Kožu bi trebalo čistiti isključivo vodom, bez sapuna ili drugih sredstava za čišćenje, koja mogu iritirati ili izmeniti karakteristike kože. Koža mora biti potpuno suva pre primene flastera. Usled odlepljivanja ili otpadanja transdermalnog flastera, umanjena je isporuka lekova. Takođe, transdermalni flasteri koji se odlepe pre propisanog vremena moraju se češće menjati, čime se povećavaju troškovi terapije. S druge strane, prekomerna adhezija flastera za kožu može da izaziva bol i iritaciju kože prilikom skidanja, što predstavlja veliki problem kod beba i male dece. Flaster ne sme da iritira ili senzibilize kožu, čak i u slučaju ponovljene primene. U slučajevima razvoja kontaktnog dermatitisa, urtikarije i/ili pruritusa, povećava se rizik od oštećenja flastera spontanom dodirivanjem ili češanjem, i povećanja apsorpcije [40-41, 53] ili prenošenja lekovite supstance u usta ili na oko [54], sa mogućnošću ispoljavanja toksičnih efekata. Potrebno je da se detaljno opiše pravilna primena i navedu podaci o bezbednom čuvanju i/ili mogućnostima korišćenja preostalog dela flastera [44], kao i o njihovom odlaganju posle skidanja sa kože (odmah se presaviju na pola tako da lepljive strane budu okrenute jedna prema drugoj, a potom se bezbedno uklone u skladu sa uputstvom za lek), budući da obično sadrže značajan deo aktivne supstance (npr. samo 36% metilfenidata se apsorbuje tokom 9 h iz Daytrana<sup>®</sup> flastera), pa može doći i do trovanja ukoliko ih deca progutaju [55]. Povodom niza slučajeva slučajnog izlaganja dece fentanilu iz transdermalnih flastera ili njihove nepravilne primene kod ove populacije, pri čemu su neki od njih imali fatalan ishod [55], Komitet za procenu rizika u oblasti farmakovigilance (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) pri EMA, sproveo je analizu slučajeva zabeleženih u Evropskoj uniji i ukazao da je proziran izgled tj. nedovoljna uočljivost flastera sa fentanilom mogao da doprinese njihovoj pojavi. PRAC je preporučio da se u narednom periodu poboljša vidljivost

transdermalnih flastera sa fentanilom. U međuvremenu, regulatorne agencije u evropskim zemljama, uključujući i Agenciju za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS), u saradnji sa nosiocima dozvola za fentanil transdermalne flastere koji se nalaze u prometu, sredinom 2014. godine, uputile su *Pismo zdravstvenim radnicima*<sup>22</sup> u cilju podsećanja na *rizik od potencijalno životno ugrožavajućih slučajeva akcidentalnog izlaganja fentanilu iz transdermalnih flastera* i naglašavanja važnosti *jasnog informisanja pacijenata i negovatelja o riziku od slučajnog prenošenja flastera, slučajnog gutanja flastera i o potrebi odgovarajućeg odlaganja flastera*.

#### **4. Zaključak**

Transdermalni flasteri predstavljaju farmaceutski oblik koji se jednostavno primenjuje i pogodan je da se zadovolje specifične terapijske potrebe pedijatrijskih pacijenata uz manje remećenje dnevne rutine, što nije moguće postići drugim farmaceutskim oblicima i putevima primene (npr. Dytrana<sup>®</sup> transdermalni flaster obezbeđuje odgovarajući nivo metilfenidata u serumu, tokom celokupnog boravka u školi; tulobuterol transdermalni flaster je pogodan za hronoterapiju bronhijalne astme). Međutim, trenutno kod većine lekova u ovom obliku koji su autorizovani za primenu u pedijatriji još uvek nedostaju adekvatne kliničke studije na osnovu kojih bi se doneli konačni zaključci o njihovoj efikasnosti i bezbednosti. Pored toga, vrlo mali broj lekova u obliku transdermalnih flastera je dizajniran u skladu sa fiziološkim specifičnostima i terapijskim potrebama pedijatrijskih bolesnika. Primena lekova van upotrebne licence u pogledu uzrasta i/ili doze povećava rizik od neželjenih dejstava. Donošenje odgovarajućih smernica za razvoj transdermalnih flastera za primenu u pedijatriji predstavlja važan doprinos povećanju kliničkog značaja pasivne transdermalne isporuke lekovitih supstanci za poboljšanje farmakoterapije kod ove grupe pacijenata. Pravilna primena transdermalnih flastera kod pedijatrijskih pacijenata, naročito kod novorođenčadi i male dece, je vrlo značajna sa aspekta njihove efikasnosti i bezbednosti. Neophodno je detaljno informisanje roditelja/staratelja o načinu primene transdermalnih flastera, kao i o potencijalnim rizicima tokom upotrebe i posle skidanja sa kože.

---

<sup>22</sup> <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/2014/06/Pismo-fentanil.pdf>

## 5. Literatura

1. Regulation (EC) No 1901/2006 Of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004, Official Journal of the European Union L 378/1 - L 378/19.
2. Allen LV, Popovich NG. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia; Lippincot Williams & Wilkins: 2005.
3. BNF for Children. London; BMJ Group, the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, and RCPCH Publications Ltd: 2011.
4. Subramony JA. Needle free parenteral drug delivery: Leveraging active transdermal technologies for pediatric use. *Int J Pharm*. 2013; 455: 14 – 8.
5. Watkinson AC. A commentary on transdermal drug delivery systems in clinical trials, *J Pharm Sci*. 2013; 102: 3082 – 8.
6. Delgado-Charro MB, Guy RH. Effective use of transdermal drug delivery in children. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014; 73: 63 – 82.
7. Alexander A, Dwivedi S, Ajazuddin M, Giri TK, Saraf S, Saraf S, Tripathi DK. Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. *J Control Release*. 2012; 164: 26 – 40.
8. Monograph 1011 Transdermal Patches. *European Pharmacopoeia 8th Edition*. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Strasbourg, 2013.
9. Banerjee S, Chattopadhyay P, Ghosh A, Datta P, Veer V. Aspect of adhesives in transdermal drug delivery systems. *Int J Adhes Adhes*. 2014; 50: 70 – 84.
10. Wokovich AM, Prodduturi S, Doub WH, Hussain AS, Buhse LF. Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute. *Eur J Pharm Biopharm*. 2006; 64: 1 – 8.
11. Prausnitz MR, Langer R. Transdermal drug delivery. *Nat Biotechnol*. 2008; 26: 1261 – 8.
12. Anderson VR, Scott LJ. Methylphenidate transdermal system - in attention-deficit hyperactivity disorder in children. *Drugs*. 2006; 66: 1117 – 26.
13. Pierce D, Dixon CM, Wigal SB, McGough JJ. Pharmacokinetics of methylphenidate transdermal system (MTS): results from a laboratory classroom study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008; 18: 355 – 64.
14. Medication Guide Daytrana® (methylphenidate transdermal system). Miami; Noven Pharmaceuticals, Inc: 2013.
15. Patrick KS, Straughn AB, Perkins JS, Gonzalez MA. Evolution of stimulants to treat ADHD: transdermal methylphenidate. *Hum Psychopharmacol*. 2009; 24: 1 – 17.
16. Duong S, Chung K, Wigal SB. Metabolic, toxicological, and safety considerations for drugs used to treat ADHD, *Expert Opin Drug Metab*. 2012; 8: 543 – 52.

17. Elia J, Wilson Z, La Porta LS, Algon SA, Prowler ML, Cartwright ST, McKenna PA, Laracy S, Takeda T, Borgmann-Winter K. Methylphenidate transdermal system: clinical applications for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011; 4: 311 – 28.
18. Janssen PA. A review of the chemical features associated with strong morphine-like activity. *Br J Anaesth*. 1962; 34: 260 – 8.
19. Roy SD, Gutierrez M, Flynn GL, Cleary GW. Controlled transdermal delivery of fentanyl: characterizations of pressure-sensitive adhesives for matrix patch design. *J Pharm Sci*. 1996; 85: 491 – 5.
20. Marier JF, Lor M, Potvin D, Dimarco M, Morelli G, Saedder EA. Pharmacokinetics, tolerability, and performance of a novel matrix transdermal delivery system of fentanyl relative to the commercially available reservoir formulation in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2006; 46: 642 – 53.
21. Collins JJ, Dunkel IJ, Gupta SK, Inturrisi CE, Lapin J, Palmer LN, Weinstein SM, Portenoy RK. Transdermal fentanyl in children with cancer pain: feasibility, tolerability, and pharmacokinetic correlates. *J Pediatr*. 1999; 134: 319 – 23.
22. Lane MJ. The transdermal delivery of fentanyl. *Eur J Pharm Biopharm*. 2013; 84: 449 – 55.
23. Putcha L, Cintrón NM, Tsui J, Vanderploeg JM, Kramer WG. Pharmacokinetics and Oral Bioavailability of Scopolamine in Normal Subjects. *Pharmaceut Res*. 1989; 6(6): 481 – 5.
24. Pergolizzi JV Jr, Philip BK, Leslie JB, Taylor R Jr, Raffa RB. Perspectives on transdermal scopolamine for the treatment of postoperative nausea and vomiting. *J Clin Anesth*. 2012; 24(4): 334 – 45.
25. Pergolizzi JV, Raffa R, Taylor R. Prophylaxis of postoperative nausea and vomiting in adolescent patients: a review with emphasis on combination of fixed-dose ondansetron and transdermal scopolamine. *J Drug Deliv*. 2011; 2011: Article ID 426813 (doi:10.1155/2011/426813).
26. Nachum Z, Shupak A, Gordon CR. Transdermal scopolamine for prevention of motion sickness—clinical pharmacokinetics and therapeutic applications. *Clin Pharmacokinet*. 2006; 45: 543 – 66.
27. Watcha MF. Postoperative nausea and emesis. *Anesthesiol Clin North America* 2002; 20: 709 – 22.
28. Doyle E, Byers G, McNicol LR, Morton NS. Prevention of postoperative nausea and vomiting with transdermal hyoscine in children using patient-controlled analgesia, *Br J Anaesth*. 1994; 72: 72 – 6.
29. Horimoto Y, Tomie H, Hanzawa K, Nishida Y. Scopolamine patch reduces postoperative emesis in pediatric-patients following strabismus surgery. *Can J Anaesth*. 1991; 38: 441 – 4.
30. Ichikawa T, Sugiura H. Long-term safety, efficacy, and patient acceptability of the tulobuterol patch. *Res Rep Transdermal Drug Deliv*. 2013; 3: 9 – 18.
31. Iikura Y, Uchiyama H, Akimoto K, Ebisawa M, Sakaguchi N, Tsubaki T, Ishizu H, Kabayama H, Yagi K, Miura K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tulobuterol patch, HN-078, in childhood asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995; 4: 147 – 51.
32. Hanson K, Allen S, Jensen S, Hatsukami D. Treatment of adolescent smokers with the nicotine patch. *Nicotin Tob Res*. 2003; 5: 515 – 26.

33. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric & Neonatal Dosage Handbook*. 21st Edition. Hudson; Lexi-comp: 2014.
34. Primorac M, Đorđević Lj, Vasiljević D. Karakteristike savremenih farmaceutskih preparata za terapijsku supstituciju hormona u menopauzi. *Arh farm*. 2005; 55: 131 – 47.
35. Nabhan ZM, Eugster EA. Medical care of girls with Turner syndrome: where are we lacking? *Endocr Pract*. 2011; 17: 747 – 52.
36. Prapaitrakool S, Hollmann MW, Wartenberg HC, Preckel B, Brugger S. Use of buprenorphine in children with chronic pseudoobstruction syndrome case series and review of literature. *Clin J Pain*. 2012; 28: 722 – 25.
37. Ruggiero A, Coccia P, Arena R, Maurizi P, Battista A, Ridola V, Attina G, Riccardi R. Efficacy and safety of transdermal buprenorphine in the management of children with cancer-related pain. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60: 433 – 7.
38. Catapress-TTS Transdermal Therapeutic System. Prescribing Information. IT7000GF052012, 4044415/09. Boehringer Ingelheim International GmbH; Germany: 2012.
39. Hunt RD, Capper L, O'Connell P. Clonidine in child and adolescent psychiatry. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1990; 1: 87 – 102.
40. Hunt RD. Treatment effects of oral and transdermal clonidine in relation to methylphenidate: an open pilot study in ADD-H. *Psychopharmacol Bull*. 1987; 23: 111 – 4.
41. Broderick-Cantwell JJ. Case study: accidental clonidine patch overdose in attention-deficit/hyperactivity disorder patients. *J Am Acad Child Psychiatry*. 1999; 38: 95 – 8.
42. Zawaideh MA, Duncan B, Joseph MW, Dixit MP. Treatment of chronic hypertension with intravenous enalaprilat and transdermal clonidine. *Pediatr Nephrol*. 2001; 16: 85 – 6.
43. Deutsch ES, Nadkarni VM. Clonidine prophylaxis for narcotic and sedative withdrawal syndrome following laryngotracheal reconstruction. *Arch Otolaryngol*. 1996; 122: 1234 – 8.
44. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. EMA/CHMP/QWP/805880/2012. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Paediatric Committee (PDCO), European Medicines Agency, 2013.
45. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population (CPMP/ICH/2711/99). European Medicines Agency, 2001.
46. Nikolovski J, Stamatias GN, Kollias N, Wiegand BC. Barrier Function and Water-Holding and Transport Properties of Infant Stratum Corneum Are Different from Adult and Continue to Develop through the First Year of Life. *J Invest Dermatol*. 2008; 128: 1728 – 36.
47. Plantin P, Jouan N, Karangwa A, Gavanou J, Cauvin JM, Schollhammer M, Sizun J, Guillois B, Sassolas B, Collet M, Guillet G. Variations of the skin permeability in premature newborn infants. Value of the skin vasoconstriction test with neosynephrine. *Arch Fr Pediatr*. 1992; 49: 623 – 5.
48. Sekkat N, Kalia YN, Guy RH. Development of an in vitro model for premature neonatal skin: biophysical characterization using transepidermal water loss. *J Pharm Sci*. 2004; 93: 2936 – 40.
49. Fluhr JW, Feingold KR, Elias PM. Transepidermal water loss reflects permeability barrier status: validation in human and rodent in vivo and ex vivo models. *Exp Dermatol*. 2006; 15(7): 483 – 92.



50. Chiou YB, Blume-Peytavi U. Stratum corneum maturation. A review of neonatal skin function. *Skin Pharmacol Physiol.* 2004; 17: 57 – 66.
51. Sekkat N, Kalia YN, Guy RH. Porcine ear skin as a model for the assessment of transdermal drug delivery to premature neonates. *Pharm Res.* 2004; 21: 1390 – 7.
52. Lee M, Phillips J. Transdermal patches: High risk for error? *Drug Topics.* 2002; 1: 54 – 5.
53. Harris JM. Clonidine patch toxicity. *Diap Ann Pharmacother.* 1990; 24: 1191 – 4.
54. Lin YC. Anisocoria from transdermal scopolamine. *Paediatr Anaesth.* 2001; 11: 626 – 7.
55. Behrman A, Goertemoeller S. A Sticky Situation: Toxicity of Clonidine and Fentanyl Transdermal Patches in Pediatrics. *J Emerg Nurs.* 2007; 33: 290 – 3.

# Pharmaceutical technological aspects and possibility of using transdermal patches in paediatric population

Ljiljana Đekić\*, Sanja Živković, Marija Primorac

\* University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical technology and Cosmetology, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

---

## Summary

The administration of drugs *via* skin to achieve systemic effects is simple and noninvasive, and thus represents a more suitable alternative for pediatric population when compared with *per os* and parenteral routes. This pharmaceutical dosage form provides a controlled drug release and subsequent reduction in the frequency of administration and increased patient adherence. In 2006, the Food and Drug Administration (FDA) approved the use of a transdermal patch with methylphenidate, which is designed for the pediatric population. Transdermal patches with an opioid analgesic (fentanyl, buprenorphine), clonidine, scopolamine, tulobuterol, estrogens and nicotine, have been developed for use by adult patients, and have been registered for the use in children of a certain age, and/or the literature described the clinical studies or examples in practice of their off label use with respect to the age of the patient, the dose and/or indications. The *Regulation (EC) 1901/2006 on medicinal products for paediatric use* and the *Guideline on pharmaceutical development of medicines for pediatric use EMA/CHMP/QWP/805880/2012* pointed out that design of transdermal patches requires careful consideration of: specificities in development and the variation of the skin barrier function, the choice of excipients with consideration of their potential for irritation or sensitization of the skin, the range of the quantity of drug which is released per unit of time and the surface on which the drug release is performed (as well as the overall size of a transdermal patch), which should be adequate to meet the individual therapeutic needs of children of different ages.

**Key words:** transdermal drug delivery; transdermal patches; paediatric population; Regulation (EC) 1901/2006; Guideline EMA/CHMP/QWP/805880/2012

---