

# Savremeni trendovi u formulaciji i primeni lekova u terapiji depresije kod dece i odraslih

Jelena Đuriš\*, Sandra Cvijić, Ivana Aleksić

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

\*Jelena Đuriš Tel: +381113951363, Fax: +381113972840  
E-mail adresa: jelena.djuris@pharmacy.bg.ac.rs

---

## Kratak sadržaj

Depresija je najčešći mentalni poremećaj u opštoj populaciji i neretko zahteva dugotrajnu primenu lekova iz grupe antidepresiva. Razvojem preparata sa modifikovanim oslobađanjem lekovite supstance omogućeno je smanjenje neželjenih efekata i poboljšanje adherence, a samim tim i poboljšanje terapijskih ishoda. Modifikacija oslobađanja podrazumeva odloženo i/ili produženo oslobađanje antidepresiva. Za terapiju određene grupe pacijenata sa otežanim gutanjem od velikog značaja je i sve veći broj registrovanih preparata u obliku oralno-disperzibilnih tableta. Farmakoterapija depresije kod dece predstavlja veliki izazov zbog nedostatka podataka o efikasnosti i bezbednosti. Takođe, na tržištu Republike Srbije nisu registrovani preparati sa antidepresivima u farmaceutskim oblicima prilagođenim pedijatrijskom uzrastu. Zbog toga je veoma značajno razmotriti rizike povezane sa primenom konvencionalnih farmaceutskih oblika antidepresiva (tablete, tvrde kapsule) kod dece. Savremeni farmaceutski oblici podrazumevaju razvoj nosača za ciljanu isporuku antidepresiva u centralni nervni sistem. Naročito se ističe intranazalni put primene jer omogućava isporuku lekovitih supstanci putem olfaktornog i trigeminalnog nerva. I drugi transmukozni putevi primene, poput bukalnog ili sublingvalnog, omogućavaju unapređenje terapijskih ishoda jer se, u odnosu na peroralni put primene, zaobilazi intenzivan metabolizam lekovitih supstanci i izbegavaju neželjeni gastrointestinalni efekti.

**Ključne reči:** antidepresivi, preparati sa modifikovanim oslobađanjem, savremeni farmaceutski oblici, farmakoterapija depresije kod dece

## Uvod

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije od depresije boluje više od 300 miliona ljudi na svetu i ona predstavlja vodeći uzrok radne onesposobljenosti [1]. Depresija je najčešći mentalni poremećaj u opštoj populaciji i, u najvećem broju slučajeva, bolest je rekurentna ili ima hroničan tok. Takođe, pacijenti oboleli od depresije imaju značajno narušen kvalitet života i neretko se depresije završavaju suicidom [2]. Lečenje depresije podrazumeva psihoterapiju i primenu antidepresiva. Prve efekte antidepresiva moguće je očekivati nakon 2-3 nedelje primene [2].

## Lekovi u terapiji depresije

Prema preporukama Nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje depresije [2] za većinu pacijenata sa depresivnim poremećajima kao lekovi prvog izbora navode se selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (engl. *selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI), inhibitori ponovnog preuzimanja dopamina i noradrenalina (engl. *norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors*, NDRI) i selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja noradrenalina i serotonina (engl. *noradrenergic and specific serotonergic antidepressants*, NaSSA). Zbog izraženog profila neželjenih efekata, i opasnosti prilikom predoziranja, kao lekovi drugog izbora navode se triciklični antidepresivi (engl. *tricyclic antidepressants*, TCA) a kao lekovi trećeg izbora inhibitori enzima monoamino oksidaze (engl. *monoamine oxidase inhibitors*, MAO). Na tržištu Republike Srbije su registrovani preparati antidepresiva iz svih pomenutih grupa, pri čemu su gotovo svi namenjeni za oralnu primenu. U najvećoj meri su zastupljeni konvencionalni farmaceutski oblici sa trenutnim oslobađanjem kao što su: neobložene i obložene tablete, kao i tvrde kapsule. Izuzetak predstavlja jedan preparat koji je namenjen za parenteralnu primenu, Anafranil® rastvor za injekciju sa klomipraminom kao aktivnom supstancom (Novartis Farma S.p.A., Italija).

Mnogi pacijenti zahtevaju dugoročnu terapiju antidepresivima, što može predstavljati izazov zbog velike verovatnoće da se neće pridržavati terapijskog režima. Pokazano je da usled karakteristika bolesti poput kognitivnih disfunkcija, načina lečenja, kompleksnog terapijskog režima ili neželjenih efekata lekova prilikom dugotrajne terapije depresije može doći do značajnog izostanka komplijanse, čak i do 50% [3]. Izostanak komplijanse je vodeći uzročnik suboptimalnih terapijskih ishoda, a pretpostavlja se da su najčešći razlozi za prekid terapije antidepresivima neželjeni efekti lekova, naročito mučnina, odložen početak delovanja kao i kompleksno doziranje koje neretko podrazumeva potrebu za titracijom doze [3]. Odabirom optimalnog farmaceutskog oblika može da se unapredi isporuka lekovite supstance, obezbedi efikasnost terapijskog efekta, smanje neželjeni efekti i poboljša komplijansa.

## **Formulacija preparata sa modifikovanim oslobađanjem antidepresiva**

Zbog navedenih nedostataka antidepresiva u obliku konvencionalnih preparata sa trenutnim oslobađanjem lekovite supstance, prepoznat je značaj formulacije preparata sa modifikovanim oslobađanjem antidepresiva. Kao osnovna prednost preparata sa modifikovanim oslobađanjem prepoznaje se mogućnost poboljšanja adherence (zbog smanjene učestalosti primene leka, takođe poboljšava se i podnošljivost jer se smanjuje fluktuacija u nivoima leka u plazmi) i smanjenja rizika od neželjenih efekata [4]. Ovo je naročito značajno jer je zabeleženo da prilikom primene antidepresiva u proseku 63% pacijenata doživi barem jedan neželjeni efekat [5]. Pokazano je da je mučnina, kao jedan od najčešćih neželjenih efekata, bila značajno manje izražena prilikom primene preparata sa modifikovanim u odnosu na preparate sa trenutnim oslobađanjem paroksetina [6]. Takođe, adherence prilikom primene preparata sa modifikovanim oslobađanjem fluoksetina (preparat se primenjuje jednom nedeljno) se značajno poboljšala u odnosu na svakodnevnu primenu preparata sa trenutnim oslobađanjem [4]. Sa druge strane, neka istraživanja su pokazala da nema značajne razlike u pogledu efikasnosti između preparata sa trenutnim i modifikovanim oslobađanjem antidepresiva. Tako je, na primer, pokazano da su preparati sa trenutnim, usporenim i produženim oslobađanjem bupropiona biološki ekvivalentni [7].

Gastrointestinalni neželjeni efekti antidepresiva mogu biti izbegnuti formulacijom preparata sa odloženim oslobađanjem lekovite supstance. Tako je prvi preparat sa kontrolisanim (odloženim i produženim) oslobađanjem paroksetina, razvijen u cilju smanjenja gastrointestinalnih neželjenih efekata i formulisan kao film tableta. Enterosolventni film omogućava da se paroksetin oslobađa tek kada preparat prođe želudac, pri čemu je oslobađanje lekovite supstance produženo na 4-5 časova [3]. Produženo oslobađanje lekovite supstance takođe značajno doprinosi unapređenju terapijskog ishoda zbog smanjene učestalosti doziranja. Prvi selektivni inhibitor preuzimanja serotonina (SSRI) koji je bio dostupan za lečenje depresije, fluoksetin, je zahvaljujući dugačkom poluvremenu eliminacije (fluoksetina i njegovog metabolita) formulisan u obliku preparata za primenu jednom nedeljno (sadržaj fluoksetina u preparatu je 90 mg). Formulacija preparata je podrazumevala punjenje tvrdih kapsula obloženim peletama. Oblaganjem peleta se omogućava da, pored produženog, oslobađanje lekovite supstance bude i odloženo do dela gastrointestinalnog trakta u kome je pH vrednost 5,5. Literaturni podaci [8] ukazuju na to da se prelaskom sa svakodnevne primene leka na uzimanje leka jednom nedeljno (upoređivan je preparat sa trenutnim oslobađanjem i preparat sa kombinovanim odloženim i produženim oslobađanjem fluoksetina), komplijansa značajno poboljšava. Odnosno, kada je korišćen preparat sa modifikovanim oslobađanjem lekovite supstance komplijansa se nije smanjivala tokom terapije, dok se komplijansa prilikom svakodnevnog uzimanja

leka postepeno smanjuje. Pacijenti su izjavili da smanjena učestalost primene leka doprinosi osećaju uspešnosti terapije [3].

Poređenjem preparata sa produženim oslobađanjem i preparata sa trenutnim oslobađanjem venlafaksina je ukazano na značajno unapređenje terapijskih ishoda. Nakon 8 nedelja terapije za preparat sa produženim oslobađanjem je, na osnovu *Montgomery-Åsberg Rating*, *Clinical Global Impressions Severity* i Hamiltonove skale [9], pokazano da je značajno efikasniji od preparata sa trenutnim oslobađanjem. Pored toga, mučnina kao neželjeni efekat je bila značajno manje prisutna prilikom primene preparata sa produženim oslobađanjem, dok je udeo ostalih neželjenih efekata bio sličan kod oba preparata [3].

Na tržištu Republike Srbije registrovani su preparati sa modifikovanim oslobađanjem antidepresiva u obliku gastrozistentnih kapsula, kapsula sa produženim i modifikovanim oslobađanjem, kao i tableta sa produženim i modifikovanim oslobađanjem. Registrovani preparati prikazani su u Tabeli I.

Preparati duloksetina registrovani na tržištu Republike Srbije su tipa gastrozistentnih tvrdih kapsula (Tabela I). U cilju zaštite aktivne supstance od hidrolize u kiseloj sredini, u pomenutim preparatima pelete su obložene gastrozistentnom oblogom. Tačnije, prvo je na pelete nanet sloj duloksetin-hidrohlorida, potom zaštitni sloj, pa enterosolventni sloj obloge [10]. Kapsule sa produženim oslobađanjem venlafaksina sadrže pelete (Vienegs<sup>®</sup>) odnosno tablete (Venlax<sup>®</sup>) koje sporo oslobađaju lekovitu supstancu.

Tablete sa produženim oslobađanjem trazodona (Trittico<sup>®</sup> retard) su razvijene kao relativno jednostavna formulacija u obliku lipidnih matriks tableta karakterističnog geometrijskog oblika sa utisnutim podeonim linijama koje omogućavaju prilagođavanje doze. Od pomoćnih supstanci sadrže karnauba vosak, magnezijum-stearat, povidon i saharozu. Sa druge strane, tablete sa modifikovanim (Wellbutrin<sup>®</sup> XR) odnosno produženim (Zyban<sup>®</sup>) oslobađanjem bupropiona su formulisane tako da ne smeju da se dele, žvaću ili mrve jer bi to moglo dovesti do neželjenih dejstava, uključujući i epileptične napade [11, 12]. Jezgra Wellbutrin<sup>®</sup> XR tableta su obložena sa dva filma, pri čemu prvi film sadrži etilcelulozu, nerastvorni polimer koji usporava difuziju lekovite supstance iz jezgra, dok se u drugom filmu, koji se nalazi na samoj površini tablete, nalazi kopolimer metakrilne kiseline i etil-akrilata (Eudragit<sup>®</sup> L30 D-55) koji omogućava gastrozistentnost [11]. Kako bi se postigao ciljani profil oslobađanja lekovite supstance ove tablete ne smeju da se lome jer bi se tako narušio integritet funkcionalnih filmova. Neka istraživanja ukazuju na izostanak bioekvivalentnosti preparata sa modifikovanim oslobađanjem bupropiona u slučajevima kada je njihov razvoj zasnovan na različitim tehnologijama [13].

**Tabela I** Preparati sa modifikovanim oslobađanjem za terapiju depresije registrovani na tržištu Republike Srbije [42].

**Table I** Modified-release products for the treatment of depression registered on the Republic of Serbia market [42].

Aktivna supstanca (jačina)	Farmaceutski oblik	Naziv leka i proizvođač	Napomena
Duloksetin (30/60 mg)	Gastrorezistentne kapsule, tvrde	Cymbalta <sup>®</sup> , Lilly, S.A.; Duloksetin Teva, Pliva Hrvatska; Roxanri <sup>®</sup> , Alvogen Pharma d.o.o.; Taita <sup>®</sup> , Hemofarm AD	-
Venlafaksin (37,5/75/150 mg)	Kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde	Alventa <sup>®</sup> Krka, tovarna zdravil, d.d. Zanfexa <sup>®</sup> XR, Alkaloid AD Skopje	Kapsule treba progutati cele sa tečnošću i ne smeju se deliti, mrviti, žvakati, niti rastvarati.
Venlafaksin (75/150 mg)		Efectin <sup>®</sup> ER, Pfizer Ireland Pharmaceuticals	Kapsulu treba progutati celu, sa tečnošću. Kapsule se ne smeju deliti, lomiti, žvakati, niti rastvarati. Kapsule sadrže <u>pelete</u> koje sporo oslobađaju aktivnu supstancu u digestivni trakt. Nerastvorljivi deo ovih peleta se izlučuje fecesom i može se videti u fecesu.
Venlafaksin (37,5/75/150 mg)	Kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde	Vienegs <sup>®</sup> , EGIS Pharmaceuticals PLC; Venlax <sup>®</sup> Galenika AD	Kapsulu treba progutati celu sa tečnošću. Ne treba je deliti, lomiti, žvakati ili rastvarati u vodi. Kapsule sadrže pelete (Vienegs <sup>®</sup> )/ tablete (Venlax <sup>®</sup> ) koje sporo oslobađaju aktivnu supstancu u digestivni trakt. Nerastvorljivi deo ovih peleta se izlučuje fecesom i može se videti u fecesu.
Venlafaksin (75/150 mg)	Kapsule sa modifikovanim oslobađanjem, tvrde	Tudor <sup>®</sup> , Pharmathen S.A., Pharmathen International	Kapsulu treba progutati celu sa tečnošću. Kapsulu ne treba deliti, lomiti ili rastvarati u vodi.
Trazodon-hidrohlid (75/150 mg)	Tablete sa produženim oslobađanjem	Trittico <sup>®</sup> retard, Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco	Tablete se mogu podeliti na tri dela, što omogućava postepeno povećanje doze, zavisno od stanja bolesti, telesne mase, godina i opšteg zdravstvenog stanja.

Aktivna supstanca (jačina)	Farmaceutski oblik	Naziv leka i proizvođač	Napomena
Bupropion-hidrohlorid (150/300 mg)	Tablete sa modifikovanim oslobađanjem	Wellbutrin® XR, Aspen Bad Oldesloe GmbH	Tabletu bi trebalo progutati u celini. Tablete ne bi trebalo deliti, mrviti ili žvakati, jer navedeno može dovesti do povećanja rizika od nastanka neželjenih dejstava, uključujući konvulzije.
Bupropion-hidrohlorid (150 mg)	Tablete sa produženim oslobađanjem	Zyban®, GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A	Tabletu leka treba progutati celu. Tablete ne treba seći, mrviti ili žvakati, jer navedeno može dovesti do povećanja rizika od nastanka neželjenih dejstava, uključujući epileptične napade.

### Formulacija oralno-disperzibilnih tableta sa antidepressivima

Na domaćem tržištu je dostupno i nekoliko preparata tipa oralno-disperzibilnih tableta. Ova vrsta tableta je posebno pogodna kod pacijenata koji imaju teškoće sa gutanjem konvencionalnih tableta ili u situacijama kada nije dostupna tečnost, s obzirom da se u prisustvu pljuvačne tečnosti veoma brzo raspadaju/rastvaraju. Pregled preparata tipa oralno-disperzibilnih tableta registrovanih na domaćem tržištu, koji se koriste u terapiji depresivnih poremećaja, je dat u Tabeli II. Brzina oslobađanja lekovitih supstanci iz navedenih preparata je trenutna. Važno je napomenuti da su neke od oralno-disperzibilnih tableta krhke što zahteva poseban oprez prilikom rukovanja.

Mirtazapin (noradrenergički i specifični serotonergički antidepressiv) je prvi antidepressiv formulisan u obliku oralno-disperzibilnih tableta. Oralno-disperzibilne tablete mirtazapina formulisane primenom SolTab® tehnologije se raspadaju u ustima za 40 sekundi, pri čemu se oslobađaju sitne obložene pelete koje sadrže lekovitu supstancu [3].

Na primeru venlafaksin-hidrohlorida pokazano je da je antidepressive moguće formulisati i u obliku višeslojnih tableta od kojih jedan sloj sadrži dozu koja se trenutno oslobađa, dok se lekovita supstanca iz drugog sloja postepeno oslobađa, što može da obezbedi pogodniji farmakokinetički profil u odnosu na konvencionalne preparate [14].

**Tabela II** Preparati tipa oralno-disperzibilnih tableta za terapiju depresije registrovani na tržištu Republike Srbije [42].

**Table II** Orally disintegrating tablets for the treatment of depression registered on the Republic of Serbia market [42].

Aktivna supstanca (jačina)	Farmaceutski oblik	Naziv leka i proizvođač	Napomena
Escitalopram 5/10/15/20 mg 5/10 mg	Oralno-disperzibilne tablete	Elicea® Q-Tab® Genepharm sa Krka, tovarna zdravil, d.d	Oralno-disperzibilnu tabletu treba staviti u usta, gde će se ona veoma brzo rastvoriti i može se lako progutati, bez vode. Pošto je tableta krhka, treba je pažljivo izvući iz blistera. Tablete nemaju podeonu crtu i ne mogu se deliti u jednake doze.
		Lata® D Hemofarm AD	Tabletu treba postaviti na jezik, gde se vrlo brzo dezintegriše i može biti progutana bez vode. Oralno-disperzibilna tableta je krhka i treba pažljivo postupati sa njom.
Mirtazapin 15/30/45 mg		Mirzaten® Q-Tab® Krka, tovarna zdravil, d.d	Oralno-disperzibilne tablete treba staviti na jezik, gde se one veoma brzo rastvaraju. Rastvorena tableta se može progutati sa vodom ili bez nje.

## Farmaceutski oblici lekova za terapiju depresije kod dece

Farmakoterapija različitih oblika depresije kod dece predstavlja poseban izazov, iz više razloga. Pre svega, samo određeni lekovi iz grupe antidepresiva su odobreni za primenu kod dece, što zavisi od indikacije, uzrasta i drugih faktora. Takođe, mnogi lekovi nisu dostupni u odgovarajućem farmaceutskom obliku i/ili jačini za pedijatrijski uzrast. Dodatni problem predstavlja podešavanje doze antidepresiva kod dece jer zahteva poseban, personalizovani pristup terapiji. Za terapiju depresije kod dece odobreni su samo neki lekovi, pri čemu se liste ovih lekova, kao i naznačeni uzrast dece koja mogu da primaju datu terapiju, razlikuju u zavisnosti od izvora podataka [15]. Propisi različitih zemalja, odnosno regulatornih tela, drugačije navode granice za starosne grupe pedijatrijskih pacijenata što je dovelo do značajne nekonzistentnosti ovih podataka. Najšire prihvaćen sistem kategorisanja dece po starosnim grupama se navodi u ICH smernici E11 „Kliničko ispitivanje lekova u pedijatrijskoj populaciji” [16], koji je prihvaćen i od strane našeg nacionalnog „Pravilnika o sadržaju zahteva, odnosno dokumentacije za odobrenje kliničkog ispitivanja leka i medicinskog sredstva, kao i načina sprovođenja kliničkog ispitivanja leka i medicinskog sredstva” [17].

Evropska agencija za lekove je izdala vodič [18] koji sadrži listu odobrenih antidepresiva za primenu kod dece kao i preporuke po pitanju doza i preporučenog režima doziranja. Pored toga, navode se i informacije o dostupnim farmaceutskim

oblicima lekova iz grupe antidepresiva za pedijatrijsku populaciju, ali i prepoznaju nedostaci po pitanju dostupnosti podataka o efikasnosti i/ili bezbednosti lekova za određene pedijatrijske starosne grupe, kao i odgovarajućih farmaceutskih oblika lekova za svaki uzrast. Ističe se potreba za razvojem lekova prilagođenih uzrastu (engl. *age-appropriate formulation*), što može da podrazumeva odgovarajući farmaceutski oblik leka ili prihvatljiv sastav formulacije (npr. preparati koji ne sadrže etanol kao pomoćnu supstancu). Evropska agencija za lekove je izdala i smernice za odabir odgovarajućeg farmaceutskog oblika leka u zavisnosti od uzrasta deteta [19]. Nacionalni vodič za dobru praksu u terapiji depresije [2] takođe daje smernice po pitanju odabira lekovitih supstanci i režima doziranja antidepresiva kod dece ali ne navodi koji su dostupni, kao ni preporučeni, farmaceutski oblici antidepresiva prilagođeni uzrastu pedijatrijskih pacijenata.

Lekovi prilagođeni pedijatrijskom uzrastu treba da budu prihvatljivi od strane pacijenta, u pogledu načina primene, organoleptičkih svojstava (izgleda, boje, ukusa) i količine leka koju pacijent može da uzme. Lek treba da bude dovoljno jednostavan za primenu od strane roditelja ili medicinskog osoblja i, ukoliko je moguće, spreman za upotrebu bez prethodne pripreme (npr. rekonstitucije). Kao što je već navedeno, na tržištu Republike Srbije su registrovani čvrsti farmaceutski oblici za (per)oralnu primenu, u obliku tableta i kapsula, što može da predstavlja veliki izazov za terapiju depresije kod dece. Na inostranom tržištu su dostupni različiti tečni oblici (rastvori ili suspenzije za oralnu ili sublingvalnu primenu; tečni preparati koji se doziraju na kapi), navedeni u Tabeli III. Nijedan od preparata navedenih u Tabeli III nije registrovan u Republici Srbiji.

Kao što je pomenuto, mnogi lekovi nisu dostupni u odgovarajućem farmaceutskom obliku i/ili jačini za pedijatrijski uzrast pa su lekari često primorani da ih propisuju na način koji nije predviđen Sažetkom karakteristika leka, odnosno pristupaju tzv. neodobroj (engl. *off-label*) upotrebi leka. Neodobrena upotreba leka nosi sa sobom brojne rizike. Takođe, farmaceuti, medicinsko osoblje i roditelji različitim postupcima prilagođavaju deci lekove registrovane za odrasle tako što dele ili usitnjavaju tablete, primenjuju deo sadržaja nakon otvaranja kapsula, mešaju usitnjene tablete ili sadržaj kapsule sa hranom. Pored toga, ponekad se lekovi namenjeni za parenteralnu primenu kod odraslih primenjuju (per)oralnim putem kod dece ili se čvrsti farmaceutski oblici disperguju u neodgovarajućim tečnim vehikulumima. Neplanirane modifikacije preparata predstavljaju veliki problem u terapiji ove osetljive grupe pacijenata jer mogu dovesti do nepreciznosti u doziranju, što kao rezultat može imati povećanje rizika od pojave neželjenih efekata ili do izostanka efekta leka. Značajno je napomenuti i da se modifikacijom gotovog leka pre primene često narušava njegova stabilnost, što opet vodi do problema neodgovarajuće efikasnosti ili neprihvatljivosti leka (poput neprihvatljivog ukusa, boje ili mirisa) [20-22].



**Tabela III** Preparati antidepresiva formulisani u tečnom obliku za (per)oralnu primenu

**Table III** Antidepressant liquid formulations for (per)oral use

<b>Triciklični antidepresivi</b>	
Amitriptilin	Oralni rastvor (25 mg/5 ml, 50 mg/5 ml)
Imipramin	Oralni rastvor (25 mg/5 ml)
Lofepramin	Oralna suspenzija (70 mg/5 ml)
<b>Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI)</b>	
Citalopram	Oralni rastvor (10 mg/5 ml); oralne kapi (40 mg/ml)
Fluoksetin	Oralni rastvor (20 mg/5 ml)
Paroksetin	Oralna suspenzija (10 mg/5 ml)
<b>Inhibitori antagonista ponovnog preuzimanja serotonina (SARI)</b>	
Mirtazapin	Oralni rastvor (5 mg/ml)
Trazodon	Oralni rastvor (50 mg/5 ml)

### **Alternativni putevi primene antidepresiva i savremeni farmaceutski oblici lekova za terapiju depresije**

Antidepresive je moguće formulisati i u farmaceutskim oblicima koji se ne primenjuju uobičajenim (per)oralnim putem, jer se na taj način može obezbediti ciljana isporuka lekovitih supstanci, ali i olakšati primena lekova kod pacijenata sa otežanim gutanjem [23]. Takođe, alternativni putevi primene mogu da obezbede veću stabilnost leka ili smanje učestalost neželjenih reakcija.

Terapijska efikasnost antidepresiva je često kompromitovana činjenicom da ove lekovite supstance ne mogu da dospeju do ciljanog mesta delovanja ukoliko se primenjuju u konvencionalnim farmaceutskim oblicima za peroralnu primenu (tablete ili kapsule) [24]. Iz tog razloga se sve više razvijaju farmaceutski oblici/nosači koji omogućavaju ciljanu isporuku antidepresiva u centralni nervni sistem. U zavisnosti od farmakokinetičkih i fizičko-hemijskih osobina lekovitih supstanci, moguće je razmatrati i primenu odabranih antipresiva alternativnim putevima kao što su inhalacioni, intranazalni, bukalni, sublingvalni, transdermalni ili rektalni [23]. Važno je napomenuti da su svi navedeni alternativni putevi isporuke antidepresiva transmukozni (izuzev transdermalnog) i da omogućavaju samoprimeu farmaceutskih preparata [25]. Pored navedenih prednosti, postoje i određena ograničenja vezana za alternativne puteve primene antidepresiva, kao što je potreba za posebnim uputstvima i obukom pacijenata

za uspešnu primenu ovakvih farmaceutskih oblika lekova, naročito u slučaju preparata za inhalacioni i intranazalni put primene. Pored toga, razvoj ovakvih farmaceutskih oblika zahteva pažljiv dizajn primarnog pakovanja koji obezbeđuje precizno doziranje preparata. Evropska agencija za lekove je izdala smernicu sa preporukama za razvoj farmaceutskih oblika za inhalacioni i nazalni put primene [26], gde se može naći više informacija o značajnim karakteristikama formulacija i primarnog pakovanja. Preporuke za formulaciju preparata za alternativne puteve isporuke antidepresiva, na osnovu fizičko-hemijskih osobina lekovitih supstanci i farmaceutsko-tehnoloških karakteristika odabranih preparata, navedene su u Tabeli IV.

**Tabela IV** Preporuke za formulaciju antidepresiva u obliku preparata za alternativne puteve primene [23].

**Table IV** Recommendations for antidepressant formulations in dosage forms for alternative application routes [23].

Put primene (isporuke)	Lekovite supstance - kandidati
sublingvalni	amitriptilin, bupropion, citalopram, desvenlafaksin, doksepin, escitalopram, fluvoksamin, mirtazapin, paroksetin, selegilin, trazodon, venlafaksin
transdermalni	bupropion, mirtazapin, selegilin, trazodon, vilazodon
nazalni	citalopram, desvenlafaksin, doksepin, escitalopram, fluvoksamin, mirtazapin, paroksetin, selegilin, tranilcipromin, trazodon, venlafaksin
inhalacioni	fenelzin, tranilcipromin

Apsorpcijom preko nazalne slukože zaobilazi se gastrointestinalni trakt i omogućava se isporuka lekovitih supstanci u centralni nervni sistem preko olfaktornog i trigeminalnog nerva [23]. Preparati za intranazalnu primenu antidepresiva se formulišu u obliku kapi ili sprejeva za nos. Mukoadhezivne hitozan-PLGA (engl. *poly(lactic-co-glycolic acid)*, PLGA) nanočestice su formulisane sa ciljem inkapsulacije desvenlafaksina [24]. Pokazano je da se intranazalnom primenom optimalne formulacije značajno smanjuju simptomi depresije i povećavaju nivoi monoamina u mozgu [24]. Pandey i sar. [27] su razvili nanoemulziju (u/v tipa) za ciljanu isporuku paroksetina preko olfaktornog nerva. S obzirom da paroksetin podleže intenzivnom metabolizmu prvog prolaza ima ograničenu bioraspodivnost (manju od 50%). Pokazano je da dolazi do višestrukog povećanja permeabilnosti paroksetina ukoliko se primeni u obliku kapi za nos, tipa nanoemulzije, u poređenju sa suspenzijom primenjenom peroralnim putem. Sa druge strane, Ferrés-Coy i sar. [28] su razvili nosač za intranazalnu primenu

sertralina konjugovanog sa siRNK i ukazali na mogućnost ciljane isporuke antidepresiva nakon primene preparata u obliku kapi za nos i resorpcije preko visokopermeabilnog olfaktornog epitela. U literaturi [29] je opisano i značajno poboljšanje u brzini nastanka i dužini trajanja antidepresivnog efekta nakon intranazalne primene esketamina, kod pacijenata kod kojih izostaje očekivani terapijski odgovor nakon oralne primene konvencionalnih antidepresiva. Pored toga, ukazano je i na značaj mogućnosti poboljšanja bioraspodivnosti ketamina nakon transmukozne primene (sublingvalne ili transbukalne) u odnosu na peroralnu primenu [30]. U navedenoj studiji [30] male zapremine oralnih rastvora ketamina primenjivane su u obliku kapi na oralnu mukozu (sublingvalno ili bukalno). Ovi rezultati su smernica za dalji razvoj nosača za alternativne puteve primene ovih lekovitih supstanci.

Bukalna primena je značajna alternativa za transdermalnu isporuku selegilina. Ispitivani su podnošljivost leka i stepen inhibicije monoaminoksidaze A (MAO-A) nakon primene selegilina u obliku oralno-disperzibilnih tableta registrovanih za lečenje Parkinsonove bolesti. Pacijentima je sugerisano da oralno-disperzibilne tablete zadrže na jeziku i da izbegavaju gutanje da bi se povećao stepen bukalne apsorpcije. Pokazano je da je MAO-A inhibicija slična onoj koja je postignuta sa transdermalnim sistemom isporuke selegilina [31]. Kod pacijenata obolelih od Parkinsonove bolesti često se javljaju i simptomi depresije. Zbog problema sa gutanjem, za ovu populaciju pacijenata je veoma značajan razvoj preparata za alternativne puteve primene, pre svega za intraoralnu primenu. Tako je opisan bukalni mukoadhezivni sistem za isporuku doksepina, zasnovan na primeni pektina modifikovanog L-cisteinom [32]. Formulisan je i oralno-disperzibilni film za oralnu isporuku mirtazapina [33]. Mundhe i sar. [34] su razvili bukalne adhezivne filmove za isporuku venlafaksina, korišćenjem hidroksipropilmetilceluloze, pektina i polivinilpirolidona.

Fluoksetin je primenjivan sublingvalno kod dva pacijenta koja zbog gastrointestinalnih komplikacija nisu mogla da primenjuju peroralnu terapiju antidepresivima. Pacijentima je fluoksetin primenjivan sublingvalno u obliku rastvora (putem kapi). Iako primena većih količina (zapremina) tečnosti ovim putem može biti otežana, ukazano je na značaj ovog puta primene zbog izbegavanja komplikacija u GIT-u [35].

Jedini registrovan preparat za lečenje depresije u obliku transdermalnog flastera je Emsam<sup>®</sup> koji sadrži selegilin (ovaj preparat nije registrovan na teritoriji Republike Srbije). Transdermalni flaster selegilina se primenjuje jednom dnevno u terapiji velikog depresivnog poremećaja (engl. *major depressive disorder*). Selegilin, neselektivni MAO inhibitor, je formulisan u obliku preparata za transdermalnu isporuku, da bi se izbegla direktna interakcija leka sa gastrointestinalnim traktom [3], čime se povećava bezbednost jer se smanjuju interakcije koje su posledica inhibicije MAO enzima [36].

Duloksetin-hidrohlorid je, primenom hidroksipropilmetilceluloze (HPMC), formulisan za kontrolisanu isporuku u obliku transdermalnog flastera [37].

U literaturi je opisana i primena amitriptilina u obliku supozitorija, pri čemu je došlo do značajnog smanjenja neželjenih efekata leka poput nesanice, mioklonije, anksioznosti, mučnine, povraćanja i disforije [38]. Takođe, ova studija je pokazala da je bioraspoloživost fluoksetina nakon rektalne primene u obliku kapsula 15% (u odnosu na 60–80% nakon oralne primene), kao i da je većina pacijenata dobro podnela rektalnu primenu preparata [39].

Ograničena rastvorljivost i posledična niska bioraspoloživost određenih lekova iz grupe antidepresiva može biti prevaziđena na različite načine. Tako je razvijen nano-samoemulgujući sistem sertralina, i preveden u čvrstu formu postupkom sušenja raspršivanjem [40]. Pokazano je višestruko povećanje u količini apsorbovanog sertralina nakon primene nano-samoemulgujućeg čvrstog sistema u odnosu na konvencionalnu suspenziju sertralina. Diniz i sar. [41] su detaljno prikazali mogućnost korišćenja ciklodekstrina za unapređenje terapijskih efekata i fizičko-hemijskih svojstava antidepresiva, kroz poboljšanje rastvorljivosti, stabilnosti i bioraspoloživosti. Dali su pregled više stotina patenata u kojima su antidepresivi kompleksirani sa ciklodekstrinima, za oralnu, transdermalnu rektalnu i intranazalnu primenu u različitim farmaceutskim oblicima.

## **Zaključak**

Farmakoterapija depresije kod dece i odraslih nosi sa sobom brojne izazove. Razvojem preparata sa modifikovanim oslobađanjem antidepresiva omogućeno je značajno poboljšanje adherence i smanjenje neželjenih efekata, a samim tim i unapređenje terapijskih ishoda. Važno je istaći da se kod nekih generičkih preparata sa modifikovanim oslobađanjem antidepresiva radi o specifičnim farmaceutskim oblicima, odnosno tehnologijama koje omogućavaju modifikovano oslobađanje lekovite supstance. Zbog toga je važno informisati pacijente o karakteristikama primene konkretnog preparata kao i (ne)dozvoljenim manipulacijama sa njim poput mogućnosti podele tableta, žvakanja ili mrvljenja sadržaja tvrdih kapsula. Izbor odgovarajućeg farmaceutskog oblika antidepresiva za terapijsku primenu kod dece je naročito otežan činjenicom da na tržištu Republike Srbije nisu registrovani preparati koji su prilagođeni pacijentima pedijatrijskog uzrasta. Savremeni farmaceutski oblici za terapiju depresije zasnivaju se na razvoju nosača za ciljanu isporuku antidepresiva u centralni nervni sistem, pa se tako naročito ističe intranazalna primena mikro- i nanočestica. Pored toga, prepoznat je i značaj drugih transmukoznih puteva primene, poput bukalnog i sublingvalnog, koji takođe mogu da doprinesu značajnom unapređenju terapijskih ishoda.

## Literatura

1. World Health Organization. Depression Fact Sheet, 2017. [Internet] 2017 [cited 2017 Dec 15]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>
2. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje depresije, 2012. [Internet] 2017 [cited 2017 Dec 21]. Available from: <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2011/Decembar/Vodici/Vodic%20za%20dijagnostikovanje%20i%20lečenje%20depresije.pdf>
3. Keith S. Advances in psychotropic formulations. *Prog Neuro-Psychoph.* 2006;30:996-1008.
4. Nussbaumer B, Morgan LC, Reichenpfader U, Greenblatt A, Hansen RA, Van Noord M et al. Comparative Efficacy and Risk of Harms of Immediate versus Extended-Release Second-Generation Antidepressants: A Systematic Review with Network Meta-Analysis. *CNS Drugs.* 2014;28(8):699-712.
5. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux L, Van Noord M, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2011;155(11):772-85.
6. Cunningham LA. Once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with major depression. Venlafaxine XR 208 Study Group. *Ann Clin Psychiatry.* 1997;9(3):157-64.
7. Jefferson JW, Pradko JF, Muir KT. Bupropion for Major Depressive Disorder: Pharmacokinetic and Formulation Considerations. *Clin Ther.* 2005;27(11):1685-95.
8. Calxton A, de Klerk E, Parry M, Robinson JM, Schmidt ME. Patient compliance to a new enteric-coated weekly formulation of fluoxetine during continuation treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiat.* 2000;61(12):928-932.
9. Khan A, Khan SR, Shankles EB, Polissar NL. Relative sensitivity of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, the Hamilton Depression rating scale and the Clinical Global Impressions rating scale in antidepressant clinical trials. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002;17(6):281-5.
10. Kovacevic J, Mladenovic A, Djuris J, Ibric S. Evaluation of powder, solution and suspension layering for the preparation of enteric coated pellets. *Eur J Pharm Sci.* 2016;85:84-93.
11. Sažetak karakteristika leka, Wellbutrin® XR. Agencija za lekove i medicinska sredstva, 2013. [Internet] 2017 [cited 2017 Dec 27]. Available from: <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-03553-13-001.pdf>
12. Sažetak karakteristika leka, Zyban®. Agencija za lekove i medicinska sredstva, 2017. [Internet] 2017 [cited 2017 Dec 27]. Available from: <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/pil/515-01-1964-11-001.pdf>
13. Food and Drug Administration. Update: Bupropion Hydrochloride Extended-Release 300 mg Bioequivalence Studies, 2013. [Internet] 2017 [cited 2017 Dec 15]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm322161.htm>

14. Momin MM, Kane S, Abhang P. Formulation and evaluation of bilayer tablet for bimodal release of venlafaxine hydrochloride. *Front Pharmacol.* 2015;6:article 144.
15. Antidepressant Medications: Use in Pediatric Patients [Internet]. The Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS); 2013 August [cited 2018 January 13]. Available from: <https://www.cms.gov/Medicare-Medicaid-Coordination/Fraud-Prevention/Medicaid-Integrity-Education/Pharmacy-Education-Materials/Downloads/ad-pediatric-factsheet11-14.pdf>
16. ICH E11(R1) Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population [Internet]. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 2000 July [cited 2018 January 13]. Available from: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11_Guideline.pdf)
17. Pravilnik o sadržaju zahteva, odnosno dokumentacije za odobrenje kliničkog ispitivanja leka i medicinskog sredstva, kao i način sprovođenja kliničkog ispitivanja leka i medicinskog sredstva [Internet]. "Službeni glasnik RS" br. 91/2013 [cited 2018 January 13]. Available from: <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/2017/11/pravilnik-ki-91-2013.pdf>
18. Assessment of the paediatric needs: psychiatry. European Medicines Agency, 2007. [Internet] 2017 [cited 2017 Dec 28]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2009/10/WC500004046.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004046.pdf)
19. Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population. European Medicines Agency, 2006. [Internet] 2017 [cited 2017 Dec 28]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open\\_document.jsp?webContentId=WC500003782](http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500003782)
20. Van Riet-Nales DA, Kozarewicz P, Aylward B, de Vries R, Egberts TC, Rademaker CM et al. Paediatric Drug Development and Formulation Design-a European Perspective. *AAPS PharmSciTech.* 2017;18:241-9.
21. Ivanovska V, Rademaker CMA, van Dijk L, Mantel-Teeuwisse AK. Pediatric Drug Formulations: A Review of Challenges and Progress. *Pediatrics.* 2016;134:361-72.
22. Richey RH, Shah UU, Peak M, Craig JV, Ford JL, Barker CE et al. Manipulation of drugs to achieve the required dose is intrinsic to paediatric practice but is not supported by guidelines or evidence. *BMC Pediatrics.* 2013;13:article 81.
23. Kaminsky BM, Bostwick JR, Guthrie SK. Alternate Routes of Administration of Antidepressants and Antipsychotic Medications. *Ann Pharmacother.* 2015;49(7):808-817.
24. Tong GF, Qin N, Sun LW. Development and evaluation of Desvenlafaxine loaded PLGA-chitosan nanoparticles for brain delivery. *Saudi Pharm J.* 2016;25(6):844-51.
25. Kaur P, Garg T, Rath G, Goyal AK. In situ nasal gel drug delivery: A novel approach for brain targeting through the mucosal membrane. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2016;44(4):1167-76.

26. Guideline on the pharmaceutical product quality of inhalation and nasal products. European Medicines Agency, 2006. [Internet] 2018 [cited 2018 Mar 6]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003568.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003568.pdf)
27. Pandey YR, Kumar S, Gupta BK, Ali J, Baboota S. Intranasal delivery of paroxetine nanoemulsion via the olfactory region for the management of depression: formulation, behavioural and biochemical estimation. *Nanotechnology*. 2015;27(2):025102.
28. Ferrés-Coy A, Santana N, Castañé A, Cortés R, Carmona MC, Toth M et al. Therapeutic antidepressant potential of a conjugated siRNA silencing the serotonin transporter after intranasal administration. *Mol Psychiatr*. 2016;21(3):328-38.
29. Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, Cooper K, Lim P, Shelton RC et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiat*. In press;doi: 0.1001/jamapsychiatry.2017.3739.
30. Nguyen L, Marshalek PJ, Weaver CB, Cramer KJ, Pollard SE, Matsumoto RR. Off-label use of transmucosal ketamine as a rapid-acting antidepressant: a retrospective chart review. *Neuropsych Dis Treat*. 2015;11:2667-73.
31. Fowler JS, Logan J, Volkow ND, et al. Evidence that formulations of the selective MAO-B inhibitor, selegiline, which bypass first-pass metabolism, also inhibit MAO-A in the human brain. *Neuropsychopharmacol*. 2015;40:650-7.
32. Laffleur F, Zilio M, Shuwisitkul D. Modified biomolecule as potential vehicle for buccal delivery of doxepin. *Ther Deliv*. 2016;7(10):683-9.
33. Nippani A, Vijendar C, Dindigala A, Kandhula AG, Chandra SK, Alabadri A. Preparation and In-Vitro Evaluation of Mirtazapine Oral Films. *Res Rev Pharm Pharm Sci*. 2016;5(1):96-103.
34. Mundhe AG, Khairnar GA, Sayyad SF. Formulation Development and Evaluation of Venlafaxine HCL Buccal Patch. *Adv Pharmacol Pharm*. 2014;2(2):13-7.
35. Pakyurek M, Pasol E. Sublingually administered fluoxetine for major depression in medically compromised patients. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1833-4.
36. Culpepper L, Kovalick LJ. A review on the literature on the selegiline transdermal system: an effective and well tolerated monoamine oxidase inhibitor for the treatment of depression. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2008;10:25-30.
37. Singh A, Bali A. Formulation and characterization of transdermal patches for controlled delivery of duloxetine hydrochloride. *J Anal Sci Technol*. 2016;7:article 25.
38. Adams S. Amitriptyline suppositories. *N Engl J Med*. 1982;306:996.
39. Teter CJ, Phan KL, Cameron OG, Guthrie SK. Relative rectal bioavailability of fluoxetine in normal volunteers. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25:74-8.
40. Rahman MA, Mujahid M, Hussain A, Iqbal Z. Development and pharmacokinetic evaluation of spray-dried self-nanoemulsifying drug delivery system of sertraline. *J Pharm Invest*. 2017;47(4):325-33.

41. Diniz TC, Pinto TC, Menezes PD, Silva JC, Teles RB, Ximenes RC et al. Cyclodextrins improving the physicochemical and pharmacological properties of antidepressant drugs: a patent review. *Expert Opin Ther Pat.* 2018;28(1):81-92.
42. Nacionalni registar lekova – NRL 2017. Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) [Internet] 2017 [cited 2017 Dec 21]. Available from: [http://www.alims.gov.rs/ciril/files/2017/04/NRL\\_2017\\_fin.pdf](http://www.alims.gov.rs/ciril/files/2017/04/NRL_2017_fin.pdf)



# **Current trends in formulation and application of pharmaceutical preparations in therapy of depression in children and adults**

**Jelena Đuriš\*, Sandra Cvijić, Ivana Aleksić**

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

---

## **Summary**

Depression is the most common mental disorder in the general population and often requires long-term administration of antidepressants. Development of the modified release antidepressant products has led to the lower incidence of the adverse effects and improvement in the adherence, and subsequently to better therapeutic outcomes. Modified release may involve delayed and/or prolonged release of antidepressants. There is an increasing number of marketed antidepressant products in the form of orally dispersible tablets, for the treatment of a particular group of patients with impaired swallowing. Pharmacotherapy of depression in children represents a great challenge due to insufficient data regarding efficacy and safety. Furthermore, in the market of Republic of Serbia, there are no antidepressant products in the age-appropriate dosage forms for pediatric patients. It is, therefore, of great importance to address the risks related to the application of the conventional dosage forms of marketed antidepressants (tablets, hard capsules) to children. Novel treatment options include development of carriers for targeted delivery of antidepressants in the central nervous system. Intranasal administration of antidepressants is particularly favored since it allows the delivery of active ingredients via olfactory and trigeminal nerves. Other transmucosal routes of administration, such as buccal or sublingual, can provide improved therapeutic outcomes, compared to the conventional oral administration, due to circumvention of the intense metabolism of the active ingredients and undesired gastrointestinal side effects.

**Key words:** antidepressants, modified release products, novel dosage forms, pharmacotherapy of depression in children

---