

Savremeni farmaceutski oblici nesteroidnih antiinflamatornih lekova

Sandra Cvijić*, Jelena Parojčić

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

*Sandra Cvijić Tel: +381113951356, Fax: +381113972840

E-mail adresa: gsandra@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Hronična primena oralnih nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) praćena je povećanim rizikom za nastanak ozbiljnih gastrointestinalnih neželjenih dejstava. Da bi se smanjila mogućnost nastanka ovih neželjenih dejstava i poboljšala prihvatljivost od strane pacijenata, primenjeni su novi pristupi u razvoju formulacija NSAIL. Jedan od pristupa unapređenju efikasnosti i bezbednosti NSAIL za oralnu primenu podrazumeva razvoj kombinovanih preparata koji sadrže odgovarajuću supstancu sa gastroprotektivnim dejstvom. Komercijalno su dostupni preparati NSAIL u kombinaciji sa inhibitorima protonske pumpe (ketoprofen/omeprazol, naproksen/esomeprazol), antagonistima H₂ receptora (ibuprofen/famotidin) i analozima prostaglandina (diklofenak/mizoprostol). Drugi pristup podrazumeva primenu odgovarajućih farmaceutsko-tehnoloških postupaka kojima se obezbeđuje ispoljavanje željenog terapijskog dejstva uz primenu manje doze leka. Ovo je postignuto primenom takozvane SoluMatrix[®] tehnologije koja je zasnovana na primeni čestica submikronskih veličina, čime je omogućeno znatno brže rastvaranje i apsorpcija lekovite supstance nakon oralne primene. Patentirana SoluMatrix[®] tehnologija je uspešno primenjena za razvoj preparata sa diklofenakom, meloksikamom, indometacinom i naproksenom. Dermalna primena NSAIL omogućava permeaciju aktivne supstance na mesto delovanja, uz izostanak potencijalnih neželjenih dejstava koji su povezani sa oralnom primenom lekova. Terapijski sistemi za dermalnu/transdermalnu primenu NSAIL su predmet intenzivnih istraživanja. Za sada su razvijene „napredne” formulacije sa diklofenakom, ibuprofenom i ketoprofenom.

Ključne reči: nesteroidni antiinflamatorni lekovi, submikronske čestice, kombinovani preparati, savremeni farmaceutski oblici, oralna primena, dermalna primena

Uvod

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) su jedni od najčešće propisivanih lekova, koji se široko primenjuju u terapiji različitih stanja praćenih bolom i inflamacijom. Koriste se za lečenje, kako akutnih (povrede različite prirode, glavobolja, zubobolja, dismenoreja), tako i hroničnih stanja (osteoartritis, reumatoidni artritis).

Iako efikasno smanjuju bol i inflamaciju, efekat ovih lekova je vremenski ograničen, te zbog potrebe za ponovljenim doziranjem nisu podesni za dugotrajnu terapiju hroničnih stanja (1-3).

Osnovni nedostaci primene tzv. konvencionalnih farmaceutskih oblika NSAIL, koji se i danas najviše koriste u terapiji, vezani su za gastrointestinalna neželjena dejstva, i neželjena dejstva na nivou kardiovaskularnog sistema i bubrega. U skladu sa ovim, ulažu se naponi kako bi se razvili novi farmaceutski oblici, odnosno, terapijski sistemi sa NSAIL kod kojih bi ovi efekti bili ublaženi ili izbegnuti (4-7). Pri tome se pažnja obraća i na prihvatljivost ovih farmaceutskih oblika od strane pacijenata.

NSAIL u terapiji osteoartritisa

Osteoartritis predstavlja ozbiljan zdravstveni problem i definisanje adekvatne terapije je od primarnog značaja za zdravstvenu zaštitu stanovništva. Postoje različiti pristupi terapiji, koji pored primene lekova, uključuju i druge metode, no činjenica je da tretman većine pacijenata zahteva primenu NSAIL. Stanje bolesti se kod osteoartritisa sa godinama obično pogoršava, pa pacijenti često i samoinicijativno povećavaju dozu ili učestalost doziranja NSAIL (ponekad se ovo rešava istovremenom primenom različitih farmaceutskih oblika). Sve ovo može da dovede do ispoljavanja različitih neželjenih dejstava.

Problemom definisanja adekvatne terapije u lečenju osteoartritisa se bave različita stručna tela, pa tako postoje nacionalni vodiči (npr. važeće preporuke za terapiju osteoartritisa kod nas su navedene u Farmakoterapijskim protokolima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (8)), kao i preporuke na internacionalnom nivou. Jedan od vodiča koji daje savremene preporuke je Vodič za terapiju osteoartritisa Nacionalnog instituta za zdravstvenu zaštitu Velike Britanije (engl. *The National Institute for Health and Care Excellence*, NICE) (9). U preporukama ovog vodiča navode se prva i druga linija lekova za terapiju osteoartritisa (Tabela I), pri čemu su NSAIL zastupljeni u obe grupe. U slučaju kada prva linija, koja uključuje NSAIL za primenu na koži, nije dovoljno efikasna, preporučuje se oralna primena NSAIL, sa posebnim naglaskom na to da se, zbog neželjenih dejstava, ovi lekovi koriste u najmanjoj efikasnoj dozi, u najkraćem mogućem periodu. Prema ovim preporukama, terapiju treba podešavati

individualno, u skladu sa potencijalnim faktorima rizika za svakog pacijenta, uzimajući u obzir i godište pacijenta (9).

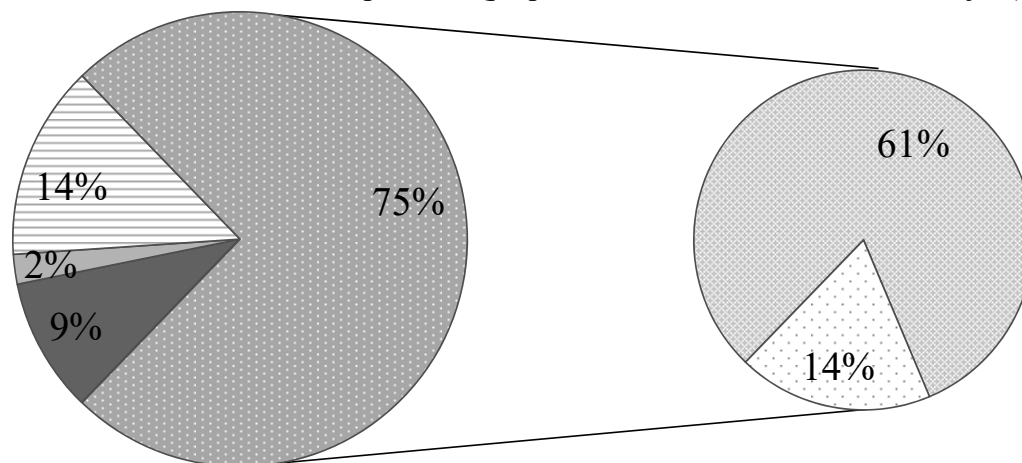
Tabela I NICE preporuke za lečenje osteoartritisa (linije lekova u okviru farmakološkog pristupa terapiji) (9)

Table I NICE recommendations for the management of osteoarthritis (first- and second-line therapy within pharmacological treatment option) (9)

1. linija lekova	<ul style="list-style-type: none">• Paracetamol• Preparati sa kapsaicinom za primenu na koži• NSAIL za primenu na koži/dermalna primena
2. linija lekova	<ul style="list-style-type: none">• NSAIL za oralnu primenu• Opioidni analgetici

Što se tiče registrovanih preparata NSAIL na domaćem tržištu, i dalje su u najvećoj meri zastupljeni preparati za oralnu primenu, od čega više od 50% čine preparati sa trenutnim oslobađanjem lekovite supstance, najviše tablete i kapsule, dok su preparati sa modifikovanim oslobađanjem za oralnu primenu i preparati za primenu na koži zastupljeni u manjoj meri (Slika 1). Ovakva situacija, u kojoj dominiraju konvencionalni farmaceutski oblici (neobložene i obložene tablete, tvrde i meke kapsule), kako kod nas, tako i u svetu, jasno upućuje na potrebu za razvojem novih farmaceutskih oblika sa NSAIL.

- farmaceutske oblike za parenteralnu primenu
- farmaceutske oblike za rektalnu primenu
- ▨ farmaceutske oblike za primenu na koži (dermalna primena)
- ▨ farmaceutske oblike za oralnu primenu (preparati sa trenutnim oslobađanjem)
- farmaceutske oblike za oralnu primenu (preparati sa modifikovanim oslobađanjem)



Slika 1. Zastupljenost različitih farmaceutskih oblika NSAIL na tržištu Srbije (10)
Figure 1. Proportion of different NSAID dosage forms on Serbian market (10)

Neki od pristupa primenjenih u cilju unapređenja efikasnosti i bezbednosti NSAIL za oralnu primenu podrazumevaju razvoj kombinovanih preparata NSAIL i supstanci sa gastroprotektivnim dejstvom, kao i primenu specifičnih farmaceutsko-tehnoloških postupaka kojima se obezbeđuje ispoljavanje željenog terapijskog dejstva uz primenu manje doze leka. Takođe, radi se na formulaciji novih terapijskih sistema za dermalnu/transdermalnu isporuku NSAIL, kao što su transdermalni flasteri, preparati sa transfersomima, čvrstim lipidnim i polimernim nanočesticama, liposomima, na bazi mikroemulzija i dr.

Kombinovani preparati NSAIL sa supstancama sa gastroprotektivnim dejstvom

Istovremena primena NSAIL i preparata lekovitih supstanci koje imaju gastroprotektivno dejstvo je jedan od pristupa kojim se ublažavaju neželjena dejstva hronične oralne primene NSAIL (5, 6). U cilju komfornijeg doziranja i povećanja komplijanse pacijenata, u novije vreme su formulisani kombinovani preparati koji sadrže NSAIL sa analozima prostaglandina, inhibitorima protonske pumpe i antagonistima H2 receptora (Tabela II).

Tabela II Kombinovani preparati NSAIL i supstanci sa gastroprotektivnim dejstvom

Table II Combination products of NSAIDs and gastroprotective agents

Naziv leka i proizvođač	Farmaceutski oblik	Aktivna supstanca (jačina)	Napomena
Arthrotec [®] , Pfizer Inc.	Gastrorezistentne tablete	Diklofenak-natrijum (50/100 mg); Mizoprostol (0,2 mg)	Tablete se ne smeju lomiti, niti žvakati
Vimovo [®] , Horizon Pharma plc	Gastrorezistentne tablete	Naproksen (375/500 mg); Esomeprazol-magnezijum (20 mg)	Tablete se ne smeju lomiti, niti žvakati
Axorid [®] , Meda Pharma GmbH & Co. KG	Tvrde kapsule sa produženim oslobađanjem lekovite supstance	Ketoprofen (100/150/200 mg); Omeprazol (20 mg)	Kapsule se gutaju cele sa punom čašom vode; pre primene ih ne treba otvarati, niti žvakati
Duexis [®] , Horizon Pharma plc	Obložene (film) tablete	Ibuprofen (800 mg); Famotidin (26,6 mg)	Tablete se ne smeju lomiti, niti žvakati

Primer kombinovanog preparata NSAIL i analoga prostaglandina su Arthrotec[®] tablete (11), koje je Američka uprava za hranu i lekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) 1997. godine prvi put registrovala za terapiju simptoma kod osteoartritisa. Jezgro tablete, koje sadrži diklofenak-natrijum, obloženo je gastrorezistentnim filmom, tako da se lekovita supstanca oslobađa u tankom crevu, dok spoljašnji sloj sadrži 200 µg mizoprostola, supstance sa gastroprotektivnim dejstvom. Kliničke studije su pokazale da ovaj preparat smanjuje rizik od oštećenja sluzokože i nastanka ulkusa na želucu u odnosu na primenu preparata koji sadrže samo diklofenak-natrijum. Međutim, primena mizoprostola u navedenoj dozi može da izazove grčeve i dijareju i to je ono što najviše ograničava primenu ovog preparata (12). Niže doze mizoprostola se bolje podnose, ali nisu efikasne u sprečavanju rizika od pojave

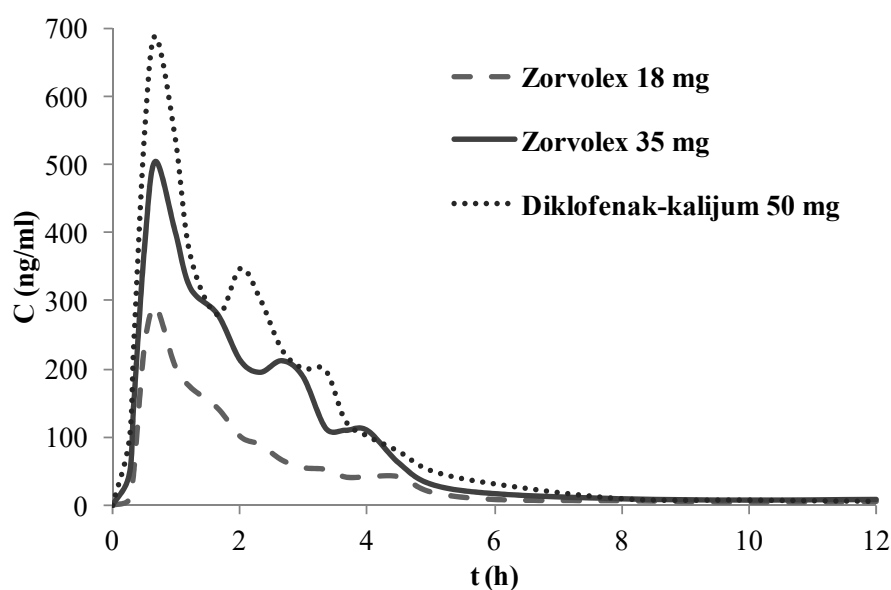
gastrointestinalnih neželjenih dejstava (13). Drugi sličan primer su Vimovo[®] tablete (14) koje su kratko vreme bile registrovane i na domaćem tržištu. U pitanju je kombinovani preparat naproksena i magnezijumove soli esomeprazola, inhibitora protonske pumpe. Nakon primene tablete, prvo se rastvara spoljašnji sloj koji sadrži esomeprazol-magnezijum, dok se naproksen iz unutrašnjeg sloja, obloženog gastrozistentnim filmom na bazi kopolimera metakrilne kiseline, oslobađa u tankom crevu. Još jedan preparat sa sličnom kombinacijom supstanci su Axorid[®] tvrde kapsule (15) koje sadrže mikrogranule sa produženim oslobađanjem ketoprofena i gastrozistentne granule omeprazola. Produženo oslobađanje ketoprofena postignuto je oblaganjem granula filmom na bazi kopolimera estara akrilne i metakrilne kiseline, dok je oslobađanje omeprazola kontrolisano acidorezistentnim filmom na bazi kopolimera metakrilne kiseline. Prema podacima iz kliničkih studija, primena Vimovo[®] i Axorid[®] preparata smanjuje rizik od nastanka ulkusa na želucu u odnosu na konvencionalne preparate NSAIL (16, 17). Međutim, kombinovanje NSAIL sa inhibitorima protonske pumpe ne smanjuje incidencu neželjenih dejstava tj. oštećenje sluzokože u donjim delovima gastrointestinalnog trakta (GIT) (18). Duexis[®] (19) je primer komercijalno dostupnog leka koji sadrži 800 mg ibuprofena u kombinaciji sa famotidinom, antagonistom H₂ receptora. U pitanju je tableta obložena kompresijom u čijem se jezgru nalazi famotidin, koji ispoljava gastroprotektivno dejstvo (20), dok se u spoljašnjem sloju nalazi ibuprofen. Tableta je obložena filmom na bazi makrogola, koji se u gastrointestinalnom traktu relativno brzo rastvara i omogućava oslobađanje aktivnih supstanci. Stoga je u nekim slučajevima, u zavisnosti od potreba pacijenta, lek potrebno uzeti više puta dnevno. Iako se primenom ovog preparata smanjuju neželjena dejstva u gornjim delovima GIT-a, visoka doza ibuprofena, ukoliko se lek uzima više puta dnevno, može da ispolji sistemska neželjena dejstva.

Tehnološki postupci koji obezbeđuju efikasnije rastvaranje lekovite supstance

Potpuno drugačiji pristup razvoju preparata za oralnu primenu sa NSAIL predstavlja primena specifičnih tehnoloških postupaka koji omogućavaju efikasnije rastvaranje i brzu apsorpciju lekovitih supstanci. Na ovaj način se zadovoljavajuća terapijska efikasnost može postići primenom nižih doza lekova u odnosu na konvencionalne preparate (5, 7).

SoluMatrix[®] tehnologija (21) podrazumeva mlevenje i mešanje čestica lekovite supstance sa odgovarajućim hidrofилnim polimerom kao nosačem, koji sprečava naknadnu aglomeraciju čestica. Dobijene čestice lekovite supstance submikronskih veličina (200-800 nm) imaju veliku površinu, usled čega se veoma brzo rastvaraju, što dalje dovodi do brze apsorpcije. Do sada su registrovana tri preparata na bazi ove tehnologije sa NSAIL: sa diklofenakom (22), indometacinom (23) i meloksikamom

(24), proizvođača Iroko Pharmaceuticals LLC (SAD), dok se preparat sa naproksenom nalazi u drugoj fazi kliničkih studija. Svi preparati su formulisani u obliku tvrdih kapsula. Na Slici 2 su prikazane koncentracije diklofenaka u plazmi nakon primene preparata na bazi SoluMatrix® tehnologije (sa 18 mg i 35 mg diklofenaka) i konvencionalnog preparata koji sadrži 50 mg diklofenak-kalijuma, koja pokazuje da se maksimalne koncentracije diklofenaka u plazmi postižu u isto vreme kao i nakon primene dobro rastvorljive kalijumove soli, što omogućava brzu apsorpciju i dalju distribuciju po tkivima. Postignute koncentracije leka u plazmi su dovoljne za ispoljavanje terapijskog dejstva, uz sistemska raspoloživost koja je manja za 23% kod preparata sa 35 mg diklofenaka, odnosno, za čak 62% kod preparata sa 18 mg diklofenaka u odnosu na konvencionalni preparat koji sadrži 50 mg diklofenak-kalijuma, što znači da su i neželjena dejstva manje izražena (25). U Tabeli 3 su prikazane preporučene doze NSAID u preparatima na bazi SoluMatrix® tehnologije, koje su po dejstvu ekvivalentne odgovarajućim dozama ovih supstanci primenjenih u obliku konvencionalnih preparata (5). Treba naglasiti da kapsule sa submikronskim česticama diklofenaka u dozi od 18 mg predstavljaju preparat sa najnižom dozom diklofenaka, trenutno dostupan na svetskom tržištu, koji se koristi u sistemske terapiji bola (7).



Slika 2. Koncentracije diklofenaka u plazmi nakon primene tvrde kapsule na bazi SoluMatrix® tehnologije (Zorvolex® 18 mg i 35 mg diklofenaka) i konvencionalne tablete koja sadrži 50 mg diklofenak-kalijuma, u stanju „na gladno” (25)

Figure 2. Diclofenac plasma concentrations following oral administration of SoluMatrix® hard capsule (Zorvolex® 18 mg and 35 mg) compared with 50 mg diclofenac potassium conventional tablet under fasting conditions (25)

Tabela III Ekvivalentne preporučene doze za konvencionalne preparate (sadrže čestice standardne veličine) i preparate na bazi SoluMatrix® tehnologije (preuzeto iz (5))

Table III Recommended dose equivalences for conventional products (with micrometer drug particle size) and SoluMatrix® NSAIDs products (taken from (5))

NSAIL	Čestice standardne veličine	Čestice submikronskih veličina (SoluMatrix®)
Diklofenak	50 mg	35 mg
	25 mg	18 mg
Indometacin	50 mg	40 mg
	25 mg	20 mg
Naproksen	500 mg	400 mg
	250 mg	200 mg

Još jedna od tehnologija koja obezbeđuje brzo rastvaranje i apsorpciju lekovite supstance je Surge Dose® terapijski sistem (26). Formulacije na bazi ovog sistema sadrže sredstva za podešavanje pH vrednosti (obično natrijum-hidrogenkarbonat i/ili organske kiseline, u zavisnosti od kiselih/baznih osobina lekovite supstance) i sredstva za raspadanje (superdezintegratore kao što su kroskarmeloza-natrijum i natrijum-skrobglikolat), čime se postiže veoma brzo rastvaranje lekovite supstance (>95% rastvorene supstance nakon 5 min *in vitro* ispitivanja). Usled brzog rastvaranja i apsorpcije, zadovoljavajuća terapijska efikasnost se može postići primenom nižih doza lekovitih supstanci, pa su i neželjena dejstva blaža. Osim toga, lekovita supstanca u rastvorenom obliku se brže prazni iz želuca i na taj način se smanjuje lokalna iritacija u želucu. Nekoliko preparata na bazi Surge Dose® tehnologije su uspešno prošli prve faze ispitivanja, uključujući i preparate NSAIL (diklofenak-kalijum, ibuprofen i naproksen) (26).

Savremeni pristupi formulaciji preparata NSAIL za primenu na koži

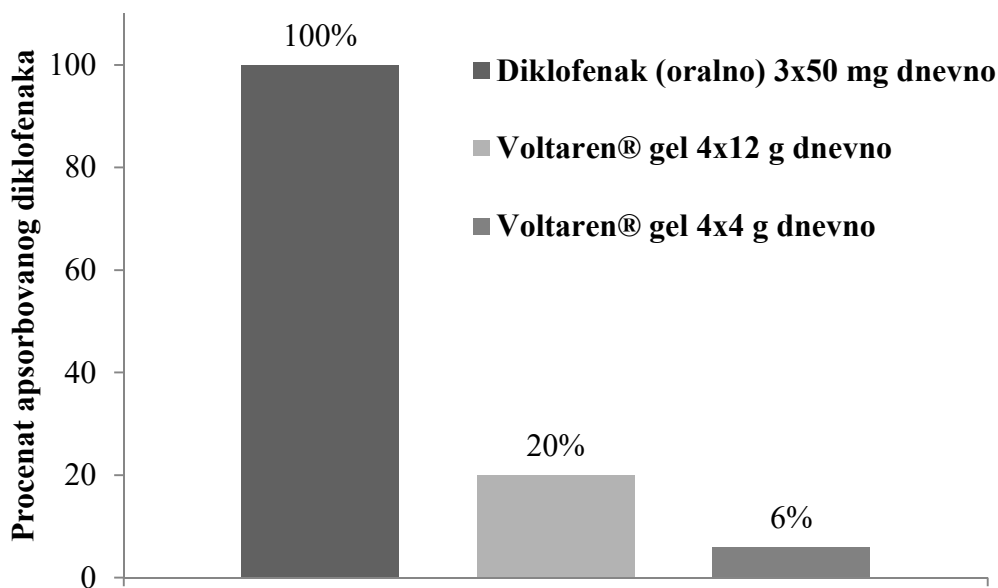
Veliku grupu preparata sa NSAIL predstavljaju preparati za primenu na koži (dermalna primena). Neki od njih su namenjeni isključivo za lokalnu terapiju i delovanje na mestu primene, kao što su rastvori, gelovi, kremovi i lekovite pene. Sa druge strane, transdermalni flasteri se primenjuju na koži, lekovita supstanca se isporučuje transdermalno, stiže u krvotok i ostvaruje sistemsko dejstvo. U Tabeli IV su prikazani registrovani lekovi sa NSAIL za primenu na koži registrovani u Srbiji. Studije su pokazale da preparati za primenu na koži mogu da budu podjednako efikasni u terapiji određenih bolesti (npr. osteoartritis šake i kolena) kao i oralno primenjeni lekovi (27-31). Pri tome je koncentracija lekovite supstance u sistemskej cirkulaciji 5-15 puta

niža u odnosu na oralnu primenu istih lekova (Slika 3), pa su i neželjena dejstva znatno ublažena.

Tabela IV Registrovani lekovi NSAIL za primenu na koži na tržištu Srbije

Table IV Topical NSAIDs registered on Serbian market

Lekovita supstanca	Koncentracija	Farmaceutski oblik	Naziv leka i proizvođač
Ibuprofen	10%	Krem	Brufen [®] , Abbott Logistics B.V., Holandija
	10%	Krem	Ibuprofen, Union-Medic d.o.o., Srbija
	2,5 g/50 g	Gel	Ibalgin [®] gel, Zentiva K.S., Češka
Ibuprofen, levomentol	5% + 3%	Gel	Deep Relief, The Mentholatum Company Limited, Velika Britanija
Etofenamnat	5%	Gel	Rheumon [®] , MEDA Manufacturing GmbH, Nemačka
Nimesulid	1%	Gel	Nimulid [®] Transgel, Panacea Biotec Ltd., Indija
Ketoprofen	2,5%	Gel	Fastum [®] gel, A. Menarini Manufacturing Logistics and Services S.R.L., Italija
	2,5%	Gel	Ketonal [®] , Salutas Pharma GmbH, Nemačka
	2,5%	Gel	Ketoprofen IIS, Sopharma PLC, Bugarska
Diklofenak	4%	Rastvor (sprej) za kožu	Diclofenac Duo 4% Spray Gel, Pharbil Waltrop GmbH, Nemačka
	1%	Gel	Diklofenak, Hemofarm a.d., Srbija
	1%	Gel	Diklofen [®] , Galenika a.d., Srbija
	10 mg/g	Gel	Naklofen [®] , KRKA Tovarna Zdravil d.d., Slovenija
	1%	Gel	Voltaren [®] Emulgel [®] 1%, Novartis Pharma Produktions GmbH, Nemačka
	2%	Gel	Voltaren [®] Emulgel [®] 2%, Novartis Consumer Health SA, Švajcarska



Slika 3. Procenat apsorbovanog diklofenaka iz preparata za oralnu i dermalnu primenu (32)

Figure 3. Percent diclofenac absorbed from oral and topical drug preparation (32)

Da bi preparati primenjeni na koži bili delotvorni potrebno je da dođe do oslobađanja lekovite supstance iz podloge i neophodno da se postignu dovoljne koncentracije lekovite supstance u regionalnom/im tkivu/ima, što znači da supstanca mora da prođe kroz površinske slojeve kože, uključujući pre svega *stratum corneum*, kao glavnu barijeru. Ova mogućnost u velikoj meri zavisi od fizičko-hemijskih osobina same lekovite supstance i to je jedno od osnovnih ograničenja vezanih za mogućnost formulisanja preparata NSAIL za primenu na koži. Molekul lekovite supstance mora da ima odgovarajuća lipofilno-hidrofilna svojstva i relativno malu molekulsku masu da može da penetrira kroz *stratum corneum*. Takođe, ukoliko je doza potrebna za postizanje terapijskih koncentracija na mestu delovanja suviše visoka, malo je verovatno da sa ovakvom supstancom može da se formuliše preparat za dermalnu primenu (29, 33, 34). Stepenn percutane apsorpcije u velikoj meri zavisi i od vrste i količine pomoćnih supstanci koje ulaze u sastav podloge/vehikuluma. Izvesne supstance (inhenseri ili „pojačivači” penetracije) imaju sposobnost da različitim mehanizmima pospeše penetraciju lekovite supstance kroz *stratum corneum*. U ove svrhe može da se koristi veći broj pomoćnih supstanci, kao što su neke masne kiseline i estri (oleinska, oleiloleat), alkoholi (etanol, propilenglikol), surfaktanti (fosfolipidi), ciklodekstrini, terpeni/etarska ulja ili njihovi sastojci (mentol, limonen, nerodilol), neki enzimi i

dimetilsulfoksid (DMSO), koji se danas ređe primenjuju (35, 36). Ono što je značajno napomenuti vezano za inhensere je da mnogi od njih mogu da izazovu lokalnu iritaciju, a u visokim koncentracijama mogu da budu toksični. Tipičan primer je DMSO koji, primenjen u visokim koncentracijama koje su potrebne za postizanje efekta, može da dovede do pojave eritema i oštećenja *stratum corneum*-a (35, 37).

U cilju povećanja efikasnosti preparata za primenu na koži mogu se primeniti i specifični farmaceutsko-tehnološki postupci. Karakterističan primer ovakvog pristupa je ketoprofen gel, u kome su kao nosači lekovite supstance primenjeni tzv. transfersomi (38). Transfersomi su lipidne vezikule, sastavljene od fosfolipida i surfaktanta, sa hidrofilnim jezgrom. Ove vezikule lako menjaju oblik i prečnik, zahvaljujući prisustvu molekula surfaktanata koji povećavaju elastičnost i hidrofilnost membrane, zbog čega se tvrdilo da prolaze kroz intercelularne prostore u *stratum corneum*-u, do dubljih slojeva kože koji su više hidratirani, gde se usporeno oslobađa lekovita supstanca (39). Ovaj lek je kratko bio prisutan na tržištu (2007. godine je odobren u Švajcarskoj za tretman osteoartritisa), ali je proizvođač već naredne godine povukao proizvod, navodeći da efikasnost preparata u datoj jačini nije dovoljno potvrđena i da je potrebno sprovesti dodatne kliničke studije (40).

Dermalni flasteri i transdermalni flasteri imaju izvesne prednosti u odnosu na tečne i polučvrste preparate za kožu, jer se na ovaj način postiže preciznije doziranje, komformniji su za primenu, a preparat duže ostaje u kontaktu sa kožom, što omogućava manje učestalu aplikaciju (41). Pri tome treba naglasiti da, iako se obe vrste flastera primenjuju na koži, dermalni flasteri ispoljavaju lokalno dejstvo na mestu primene, dok kod transdermalnih flastera lekovita supstanca dospeva u krvotok i deluje sistemski. Međutim, ovi preparati, a naročito transdermalni flasteri, generalno su skuplji od rastvora za kožu, gelova i kremova. Za sada su razvijeni diklofenak-epolamin 1,3% transdermalni flaster i ketoprofen 2% transdermalni flaster (42, 43), pri čemu je poslednji dostupan samo u Japanu, dok se transdermalni flaster sa produženim oslobađanjem ibuprofena nalazi u fazi istraživanja (44).

Većina tzv. „naprednih” formulacija za primenu na koži sa NSAIL koje su na bazi mikroemulzija, nanočestica, mikrosfera, mikrosundera još uvek se nalazi u fazi istraživanja i razvoja, no ispitivanja na životinjama ukazuju na veću efikasnost ovih sistema u odnosu na konvencionalne farmaceutske oblike NSAIL (45-49). Kod mikroemulzija su dispergovane čestice nanovelicina i u njih je moguće inkorporirati veću količinu i lipofilnih i hidrofilnih lekovitih supstanci u odnosu na konvencionalne preparate. Nakon primene mikroemulzija menja se propustljivost *stratum corneum*-a i na taj način olakšava penetracija lekovitih supstanci. Najveći problem za primenu mikroemulzija je fiziološka prihvatljivost surfaktanata koje ovi preparati sadrže u visokim koncentracijama. Do sada su vršena ispitivanja mikroemulzija sa nekoliko NSAIL (npr. ibuprofen, ketoprofen, diklofenak, aceklofenak) (47). Od nosača tipa

nanočestica za NSAIL, do sada su ispitivane, na primer, čvrste lipidne nanočestice sa ibuprofenom, nanostrukturirani lipidni nosači sa flurbiprofenom, liposomi sa diklofenak-natrijumom, indometacinom i aceklofenakom itd. Pomenuti nosači tipa nanočestica se razlikuju po strukturi, obliku i veličini, međutim poseduju neke zajedničke prednosti, kao što su povećanje dermalne raspoloživosti lipofilnih lekovitih supstanci i mogućnost ciljane isporuke lekovite supstance na mesto delovanja (46). Mikrosfere na bazi polimera ili čvrste lipidne mikrosfere su se takođe pokazale kao pogodni nosači za NSAIL (npr. ketoprofen, ibuprofen, indometacin, diklofenak-dietilamin), zahvaljujući visokoj efikasnosti inkapsulacije lipofilnih lekovitih supstanci, kao i mogućnosti ciljane isporuke lekovite supstance i postizanja produženog delovanja (50). Nosači tipa mikrosundera predstavljaju posebnu vrstu umreženih, poroznih mikrosfera sposobnih da inkorporiraju veliku količinu lekovitih supstanci. Mikrosunderi ne prolaze kroz kožu, već se zadržavaju u njenim udubljenima i postupno otpuštaju lekovitu supstancu. Kada su u pitanju NSAIL, do sada su vršena ispitivanja mikrosundera sa diklofenak-dietilaminom i naproksenom (49, 51).

Prednosti i ograničenja savremenih farmaceutskih oblika NSAIL

Prilikom odabira adekvatne terapije koja uključuje primenu NSAIL, treba imati u vidu prednosti određenih farmaceutskih oblika ili preparata sa specifičnim tehnološkim rešenjima, kao i prepoznata ograničenja.

Preparati NSAIL za oralnu primenu pokazuju neke od prednosti, kao što su visoka efikasnost i sistemsko dejstvo, zbog čega su pogodni za terapiju bola, npr. u slučajevima osteoartritisa više zglobova. Dostupni su lekovi zasnovani na različitim farmaceutsko-tehnološkim rešenjima, a izbor zavisi od zdravstvenog stanja i potreba pacijenta. Osim toga, kod preparata za oralnu primenu je moguće modifikovati brzinu oslobađanja lekovite supstance, što omogućava jednostavnu primenu (npr. jednom dnevno). Međutim, kod preparata NSAIL koji ispoljavaju sistemsko delovanje, incidenca neželjenih dejstava je visoka, čak i u slučajevima primene pomenutih inovativnih formulacija. Takođe, neke lekovite supstance primenjene oralnim putem podležu metabolizmu prvog prolaza, čime se smanjuje efektivna koncentracija leka u plazmi (4, 6, 7, 52).

Kada su u pitanju preparati NSAIL za primenu na koži (dermalna primena), osnovna prednost njihove upotrebe je u tome što se na taj način postiže niža koncentracija lekovite supstance u sistemske cirkulaciji, pa su i neželjena dejstva manje izražena. Takođe, izbegavaju se interakcije između lekova, što je naročito značajno kod starijih pacijenata koji obično uzimaju više lekova. No, terapijsko dejstvo ovih lekova može da varira u zavisnosti od sastava formulacije, barijerne funkcije kože na mestu primene, količine primenjenog preparata i načina njegove primene, ali i površine kože na koju je preparat primenjen. Takođe, ovi farmaceutski oblici NSAIL nisu pogodni u

slučajevima zapaljenja više zglobova, a ne treba zanemariti ni moguća lokalna neželjena dejstva (7, 27-29, 33, 34).

Zaključak

Aktuelni podaci ukazuju na to da najveći udeo u potrošnji NSAIL čine preparati za oralnu primenu. Razlog ovakvog stanja su raširene navike pacijenata i visok stepen komplikacije, odnosno, pogodnost primene farmaceutskih oblika za oralnu primenu. Inovacije u oblasti razvoja ove vrste lekova rezultovale su pojavom tehnoloških rešenja koja nude efikasniju terapiju, uz smanjenje nekih neželjenih dejstava, najviše na nivou gornjih delova GIT-a. Primeri su kombinovani preparati NSAIL i supstanci sa gastroprotektivnim dejstvom ili formulacije NSAIL koje, zahvaljujući primeni posebnih tehnoloških postupaka, obezbeđuju veoma brzo rastvaranje i apsorpciju lekovite supstance. Međutim, njihova dostupnost i visoka cena ograničavaju širu primenu. Značajni pomaci su postignuti i na polju razvoja preparata NSAIL za primenu na koži. Ovakav trend je u skladu sa savremenim pristupima i preporukama u terapiji sa NSAIL. Formulirani su terapijski sistemi sa NSAIL za primenu na koži, od kojih su primenu u praksi našli transdermalni flasteri sa diklofenak-epolaminom i ketoprofenom. Pored ovoga, intenzivno se radi na razvoju formulacija sa mikroemulzijama, nanočesticama i mikrosferama kao nosačima NSAIL. Sa razvojem novih tehnologija očekuje se dalji napredak u razvoju preparata NSAIL.

Literatura

1. Kean WF, Buchanan WW. The use of NSAIDs in rheumatic disorders 2005: a global perspective. *Inflammopharmacology*. 2005;13(4):343-70.
2. Simon LS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their risk: a story still in development. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3:S1.
3. Cazacu I, Mogosan C, Loghin F. Safety issues of current analgesics: an update. *Clujul Medical*. 2015;88(2):128-136.
4. Özgüney I. Conventional and Novel Pharmaceutical Dosage Forms on Prevention of Gastric Ulcers. In: Chai J, editor. *Peptic Ulcer Disease*. InTech; 2011. p. 323-50.
5. Atkinson TJ, Fudin J, Jahn HL, Kubotera N, Rennick AL, Rhorer M. What's new in NSAID pharmacotherapy: oral agents to injectables. *Pain Med*. 2013 Dec;14 Suppl 1:S11-7.
6. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3:S2.

7. Altman R, Bosch B, Brune K, Patrignani P, Young C. Advances in NSAID development: evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology. *Drugs*. 2015 May;75(8):859-77.
8. Ostojić P, Jović T, Karadžov A. Osteoarthritis (artroza) šaka, kolena (gonartroza) i kuka (koksartroza). U: Farmakoterapijski protokoli u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Beograd: RFZO; 2014. str.346-7.
9. Osteoarthritis: care and management. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [Internet]. 2014 Feb [updated 2015 Dec 15; cited 2016 Aug 20]. Available from: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/osteoarthritis>.
10. Nacionalni registar lekova – NRL2016. Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) [Internet]. 2016 [cited 2016 Aug 20]. Available from: <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/2016/07/NRL2016.pdf>.
11. ARTHROTEC Full Prescribing Information [Internet]. NY: G.D. Searle LLC Division of Pfizer Inc.; 2016 May [cited 2016 Aug 20]. Available from: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=526>.
12. Bocanegra TS, Weaver AL, Tindall EA, Sikes DH, Ball JA, Wallemark CB et al. Diclofenac/misoprostol compared with diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee or hip: a randomized, placebo controlled trial. Arthrotec Osteoarthritis Study Group. *J Rheumatol*. 1998 Aug;25(8):1602-11.
13. Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD002296.
14. VIMOVO Full Prescribing Information [Internet]. Deerfield (IL): Horizon Pharma USA, Inc.; 2015 Jun [cited 2016 Aug 20]. Available from: http://www.vimovo.com/application/web/pdf/Medication_Guide.pdf.
15. AXORID modified-release capsules [Internet]. Bad Homburg (Germany): Meda Pharma GmbH & Co. KG; 2015 Dec [cited 2016 Aug 20]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/PIL.22657.latest.pdf>.
16. Goldstein JL, Hochberg MC, Fort JG, Zhang Y, Hwang C, Sostek M. Clinical trial: the incidence of NSAID-associated endoscopic gastric ulcers in patients treated with PN 400 (naproxen plus esomeprazole magnesium) vs. enteric-coated naproxen alone. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Aug;32(3):401-13.
17. Gigante A, Tagarro I. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotection with proton pump inhibitors: a focus on ketoprofen/omeprazole. *Clin Drug Investig*. 2012 Apr 1;32(4):221-33.
18. Wallace JL. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J Gastroenterol*. 2013 Mar 28;19(12):1861-76.
19. DUEXIS Highlights of Prescribing Information [Internet]. Lake Forest (IL): Horizon Pharma USA Inc.; 2016 May [cited 2016 Aug 20]. Available from: <https://www.duexis.com/web/pi/DUEXIS%20Prescribing%20Information.pdf>.

20. Bello AE. DUEXIS(®) (ibuprofen 800 mg, famotidine 26.6 mg): a new approach to gastroprotection for patients with chronic pain and inflammation who require treatment with a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2012 Oct;4(5):327-39.
21. SoluMatrix™ Technology [Internet]. Philadelphia (PA): iCeutica; 2016 [cited 2016 Aug 20]. Available from:<http://www.iceutica.com/solumatrix-technology/solumatrix-technology.php>.
22. ZORVOLEX Full Prescribing Information [Internet]. Philadelphia (PA): Iroko Pharmaceuticals, LLC; 2016 May [cited 2016 Aug 20]. Available from: https://www.iroko.com/wp-content/uploads/2016/05/Zorvolex_Approved_PI.pdf
23. TIVORBEX Full Prescribing Information [Internet]. Philadelphia (PA): Iroko Pharmaceuticals, LLC; 2016 May [cited 2016 Aug 20]. Available from: https://www.iroko.com/wp-content/uploads/2016/05/TIVORBEX_Full_PI.pdf.
24. VIVLODEX Full Prescribing Information [Internet]. Philadelphia (PA): Iroko Pharmaceuticals, LLC; 2015 Oct [cited 2016 Aug 20]. Available from: <https://www.iroko.com/wp-content/uploads/2015/10/vivlodex-prescribing-information.pdf>.
25. Desjardins PJ, Olugemo K, Solorio D, Young CL. Pharmacokinetic properties and tolerability of low-dose SoluMatrix diclofenac. *Clin Ther.* 2015 Feb 1;37(2):448-61.
26. SurgeDose® [Internet]. Brisbane (Australia): Imaginot Pty Ltd; 2016 [cited 2016 Aug 20]. Available from:<http://www.imaginot.com.au>.
27. Heyneman CA, Lawless-Liday C, Wall GC. Oral versus topical NSAIDs in rheumatic diseases: a comparison. *Drugs.* 2000 Sep;60(3):555-74.
28. Haroutiunian S, Drennan DA, Lipman AG. Topical NSAID therapy for musculoskeletal pain. *Pain Med.* 2010 Apr;11(4):535-49.
29. Jorge LL, Feres CC, Teles VE. Topical preparations for pain relief: efficacy and patient adherence. *Journal of Pain Research.* 2011;4:11-24.
30. Balmaceda CM. Clinical trial data in support of changing guidelines in osteoarthritis treatment. *J Pain Res.* 2014 Apr 12;7:211-8.
31. Efe T, Sagnak E, Roessler PP, Getgood A, Patzer T, Fuchs-Winkelmann S et al. Penetration of topical diclofenac sodium 4 % spray gel into the synovial tissue and synovial fluid of the knee: a randomised clinical trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2014 Feb;22(2):345-50.
32. Voltaren® Gel Highlights of Prescribing Information [Internet]. Parsippany (NJ): Novartis Consumer Health, Inc.; 2009 July [cited 2016 Aug 20]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022122s006lbl.pdf.
33. McPherson ML, Cimino NM. Topical NSAID formulations. *Pain Med.* 2013 Dec;14 Suppl 1:S35-9.
34. Rannou F, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Feb;45(4 Suppl):S18-21.
35. Williams AC, Barry BW. Penetration enhancers. *Adv Drug Deliv Rev.* 2012 Dec;64(Suppl):128-37.

36. Lopes LB, Garcia MT, Bentley MV. Chemical penetration enhancers. *Ther Deliv.* 2015;6(9):1053-61.
37. Pathan IB, Setty CM. Chemical Penetration Enhancers for Transdermal Drug Delivery Systems. *Trop J Pharm Res.* 2009 Apr;8(2):173-9.
38. Rother M, Seidel EJ, Clarkson PM, Mazgareanu S, Vierl U, Rother I. Efficacy of epicutaneous Diractin (ketoprofen in Transfersome gel) for the treatment of pain related to eccentric muscle contractions. *Drug Des Devel Ther.* 2009 Sep 21;3:143-9.
39. Jain S, Jain P, Umamaheshwari RB, Jain NK. Transfersomes-a novel vesicular carrier for enhanced transdermal delivery: development, characterization, and performance evaluation. *Drug Dev Ind Pharm.* 2003 Oct;29(9):1013-26.
40. Withdrawal assessment report for Diractin. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2008 Oct [cited 2016 Aug 20]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2010/01/WC500065387.pdf.
41. Brown MB, Martin GP, Jones SA, Akomeah FK. Dermal and transdermal drug delivery systems: current and future prospects. *Drug Deliv.* 2006 May-Jun;13(3):175-87.
42. FLECTOR-diclofenac epolamine patch Highlights of Prescribing Information [Internet]. New York (NY): Pfizer Inc.; 2016 May [cited 2016 Aug 20]. Available from: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=829>.
43. MOHRUS Patch [Internet]. Saga (Japan): Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.; 2016 [cited 2016 Aug 20]. Available from: http://www.hisamitsu.co.jp/english/products/mohrus_patch.html.
44. TEPI Patch Technology [Internet]. Coventry (UK): Medherant® (University of Warwick); 2016 [cited 2016 Aug 20]. Available from: <http://www.medherant.co.uk/drug-delivery-patches/tepi-patch-technology/ibuprofen-patch>.
45. Van den Hoven JM, Van Tomme SR, Metselaar JM, Nuijen B, Beijnen JH, Storm G. Liposomal drug formulations in the treatment of rheumatoid arthritis. *Mol Pharm.* 2011 Aug 1;8(4):1002-15.
46. Puglia C, Tirendi GG, Bonina F. Emerging role of colloidal drug delivery systems (CDDS) in NSAID topical administration. *Curr Med Chem.* 2013;20(14):1847-57.
47. Singh V, Sharma H, Veerma R, Javed A, Singh M. Topical non steroidal antiinflammatory drug (NSAIDs) microemulsions: Rationale, review and future prospective. *Asian J Pharm* 2013;7:1-7.
48. Nagai N, Yoshioka C, Ito Y. Topical therapies for rheumatoid arthritis by gel ointments containing indomethacin nanoparticles in adjuvant-induced arthritis rat. *J Oleo Sci.* 2015;64(3):337-46.
49. Osmani RAM, Aloorkar NH, Ingale DJ, Kulkarni PK, Hani U, Bhosale Rret al. Microsponges based novel drug delivery system for augmented arthritis therapy. *SPJ* 2015;23:562-72.
50. Kapoor B, Singh SK, Gulati M, Gupta R, Vaidya Y. Application of liposomes in treatment of rheumatoid arthritis: Quo vadis. *Sci World J.* 2014;2014;1-17.
51. Rajurkar VG, Tambe AB, Deshmukh VK. Topical anti-inflammatory gels of naproxen entrapped in Eudragit based microsphere delivery system. *J Adv Chem Eng.* 2015;5(2):1-6.
52. Davies NM. Sustained release and enteric coated NSAIDs: are they really GI safe? *J Pharm Pharm Sci.* 1999;2(1):5-14.

Novel delivery systems with nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Sandra Cvijić, Jelena Parojčić

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

Summary

Chronic use of oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is associated with increased risk of serious gastrointestinal side effects. Therefore, recent trends in the development of NSAIDs aim to reduce the incidence of side effects, and improve patient compliance. One of the strategies to improve efficacy and safety of oral NSAIDs is the development of combination products that contain gastroprotective agents. Several products containing NSAID in combination with proton pump inhibitors (ketoprofen/omeprazole, naproxen/esomeprazole), H₂-receptor antagonists (ibuprofen/famotidine), and prostaglandin analogues (diclofenac/misoprostol) are currently available on the market. Another approach refer to the special formulation design to allow dose reduction while preserving drug therapeutic efficacy. An example is SoluMatrix[®] technology, a manufacturing process that produce submicron-sized drug particles with enhanced dissolution and absorption properties. Patented SoluMatrix[®] technology has been successfully employed to develop low-dose diclofenac, meloxicam, indomethacin and naproxen products. Topical NSAID formulations enable drug delivery to target tissues, while reducing systemic exposure and concomitant side effects associated with oral NSAIDs. Dermal/transdermal NSAID delivery systems are subject of intensive investigation. So far, several „advanced” drug delivery systems with diclofenac, ibuprofen and ketoprofen have been designed.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, submicron particles, combination products, novel dosage forms, oral administration, topical administration
