

Savremeni farmaceutski oblici analgetika

Ljiljana Đekić*, Marija Primorac

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

*Autor za korespondenciju: Prof. dr Ljiljana Đekić, e-mail: ljiljana.djekic@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Među savremenim farmaceutskim oblicima analgetika, čiji se broj i raznovrsnost kontinuirano povećavaju tokom poslednje dve decenije, od posebnog značaja su transdermalni flasteri opioidnih analgetika (fentanil, buprenorfin) za terapiju hroničnog bola, jontoforetski transdermalni terapijski sistem fentanila za suzbijanje akutnog postoperativnog bola, kao i komprimovana lozenga, bukalna tableta i film, sublingvalna tableta i sprejevi za nos za tretman probojnog kancerskog bola fentanilom. U cilju poboljšanja efikasnosti terapije migrenoznog bola, u odnosu na čvrste farmaceutske oblike (tableta) triptana, za tretman migrenoznog bola razvijeni su i komercijalizovani farmaceutski preparati sumatriptana u obliku rastvora za supkutanu injekciju, spreja za nos i praška za nos, kao i zolmitriptan orodisperzibilna tableta i sprej za nos. Prednosti ovih farmaceutskih preparata su minimalna invazivnost i mogućnost prilagođavanja individualnim terapijskim potrebama pacijenata, u pogledu početka i dužine trajanja dejstva i isporučene doze aktivne supstance. U poslednjih nekoliko godina Evropska agencija za lekove (European Medicines Agency, EMA) i Agencija za hranu i lekove SAD (Food and Drug Administration, FDA) upozorile su na fatalne greške pri upotrebi i zloupotrebi transdermalnih flastera fentanila i ukazale na značaj edukacije zdravstvenih radnika i pacijenata o potencijalnim rizicima. Takođe, savremeni farmaceutski oblici fentanila za terapiju akutnog bola mogu se propisivati i upotrebljavati isključivo u okviru FDA programa za procenu rizika i strategije ograničavanja (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS) čiji je cilj obezbeđenje veće koristi od potencijalnih rizika. Još uvek nisu formirani precizni stavovi o značaju skoro odobrenih farmaceutskih proizvoda analgetika, a neophodne su i kliničke procene njihove relativne efikasnosti i podnošljivosti na mestu primene.

Ključne reči: opioidni analgetici; triptani; transdermalni terapijski sistemi; transmukozni preparati; REMS program.

1. Uvod

Broj i raznovrsnost novih farmaceutskih proizvoda za terapiju bola kontinuirano raste tokom poslednje dve decenije. Glavni podsticaj za kompanije koje se bave razvojem i komercijalizacijom ovih lekova su različite terapijske potrebe pacijenata koji pate zbog hroničnog ili akutnog bola umerenog ili jakog intenziteta, kao i ograničenja kod preparata konvencionalnih analgetika da se one njima zadovolje. Terapija hroničnog (perzistentnog) bola kod različitih ne-malignih i malignih oboljenja je dugoročna i preporuke Svetske zdravstvene organizacije (SZO) su usmerene na upotrebu farmaceutskih preparata za neinvazivne puteve primene koji obezbeđuju stabilne terapijske koncentracije leka u plazmi tokom relativno dugog vremenskog perioda (1, 2). S druge strane, za efikasnu terapiju akutnog bola, kao što je probojni bol kod malignih oboljenja i migrenozni bol, neophodna je pravovremena i brza isporuka odgovarajuće doze analgetika u skladu sa individualnim potrebama pacijenta (1-3). Do sada je iskazan veliki interes za analgetike iz grupe opioida i triptana. Od prve polovine 1990-tih godina u upotrebi su transdermalni flasteri sa fentanilom, a od 2001. godine dostupan je i buprenorfin u ovom obliku za terapiju hroničnog bola umerenog i jakog intenziteta (4, 5). EMA je 2015. godine odobrila upotrebu jontoforetskog transdermalnog terapijskog sistema sa fentanilom za kontrolu umerenog i jakog postoperativnog bola kod odraslih pacijenata kada su zahtevani opioidni analgetici i primena drugih analgetika nije prihvatljiva, ali je lek povučen sa tržišta septembra 2018. godine zbog komercijalnih razloga (6). Od kraja 1990-tih godina komercijalizovano je više farmaceutskih preparata fentanila u oblicima za primenu preko bukalne, sublingvalne i nazalne mukoze, za suzbijanje probojnog kancerskog bola, u obliku: komprimovane lozenge, bukalne tablete, bukalnog filma, sublingvalne tablete, sublingvalnog spreja i spreja za nos, rastvora (5). Od 1993. godine na tržištu su dostupni i parenteralni preparati antimigrenika sumatriptana u obliku rastvora za supkutanu injekciju, a od 1997. godine FDA je odobrila za humanu upotrebu sumatriptan i zolmitriptan u oblicima za primenu preko sluzokože nosa (sprej za nos i/ili prašak za nos) (7, 8). Novi preparat sumatriptan prašak za nos FDA je odobrila januara 2016. godine (9).

2. Transdermalni terapijski sistemi sa fentanilom i buprenorfinom

Dva opioidna analgetika, fentanil i buprenorfin, primenjuju se u obliku transdermalnih flastera. Ove supstance, uz visoku analgetičku potentnost (niska terapijska doza), imaju povoljne osobine molekula za perkutanu apsorpciju (molekulska masa manja od 500 Daltona, relativna lipofilnost molekula), kao i kratko poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$ 7 h (fentanil) (<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00813>) i $t_{1/2}$ 2,2 h (buprenorfin) (<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00921>)), što ih čini pogodnim kandidatima za transdermalnu upotrebu. S druge strane, dostupni parenteralni preparati

fentanila i buprenorfina nisu prihvatljivi za terapiju hroničnog bola zbog invazivnosti, kratkog delovanja i rizika od neželjenih efekata i zavisnosti, kao ni peroralna primena zbog toga što u velikoj meri podležu presistenskoj metaboličkoj degradaciji (5, 10).

Fentanil u obliku transdermalnog flastera prvobitno je dizajniran kao terapijski sistem sa rezervoarom sa rastvorom fentanila u etanolu (geliranim hidroksietilcelulozom), iz koga se aktivna supstanca oslobađa preko membrane koja kontroliše brzinu ovog procesa. Ako se membrana ošteti, prisutan je rizik od naglog oslobađanja lekovite supstance, apsorpcije preko kože i ugrožavanja života pacijenta. Kasnije su razvijeni transdermalni flasteri tipa matriksa, gde je lekovita supstanca homogeno distribuirana u polimernom adhezivnom matriksu, koji joj kontroliše brzinu oslobađanja. U ovom slučaju je manji rizik od slučajnog predoziranja i zloupotreba. Pored toga, manjih su dimenzija i tanji su od flastera tipa rezervoara, što pacijenti bolje prihvataju (11, 12). Do 2004. godine, kada je istekla patentna zaštita ovog leka, prihvaćen je za upotrebu kod velikog broja pacijenata i jedan je od finansijski najuspešnijih analgetika. Zbog toga su se mnoge farmaceutske kompanije opredelile da proizvode ekvivalentne generičke transdermalne flastere sa fentanilom (5). U Republici Srbiji registrovano je nekoliko matriksnih transdermalnih flastera koji isporučuju fentanil u pet brzina (12,5 µg/h, 25 µg/h, 50 µg/h, 75 µg/h i 100 µg/h) tokom 72 h (Tabela I) (13-15). Brzina oslobađanja i isporučena doza zavise od količine lekovite supstance u matriksu i površine flastera koja je u kontaktu sa kožom, pa se količine fentanila u flasteru i aktivna površina flastera kod proizvoda različitih proizvođača razlikuju. Kod generičkih preparata uglavnom su vršene modifikacije u dizajnu i estetskim karakteristikama transdermalnog flastera (manja površina, debljina, sličnost sa kožom/što manja vidljivost na mestu primene). Međutim, nekoliko godina unazad beleži se određeni broj trovanja fentanilom sa smrtnih ishodom, zbog slučajnog prenošenja flastera sa kože pacijenata na kožu drugih osoba, pre svega dece, kao i zbog pogrešne upotrebe ili zloupotrebe. Tim povodom, 2014. god. 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 intoksikaciji (16). PRAC je preporučio da se u narednom periodu poboljša vidljivost transdermalnih flastera sa fentanilom i obezbedi odgovarajući materijal za edukaciju o bezbednoj upotrebi. 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* 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 (17).

Tabela I Karakteristike transdermalnih flastera fentanila i buprenorfina (13-15, 19, 20)

Table I Characteristics of transdermal patches of fentanyl and buprenorphine (13-15, 19, 20)

Aktivna supstanca	Sadržaj aktivne supstance u flasteru (mg)	Aktivna površina flastera (cm ²)	Brzina oslobađanja aktivne supstance (µg/h)	Pomoćne supstance	Ime leka i proizvođač
Fentanil	4,2	10,5	25	Polietilentereftalat (PET)/etilenvinilacetat (EVA); poliakrilatni adheziv; silikonski poliester; boja (na poledini).	Durogesic [®] (Janssen Pharmaceutica, N.V., Belgija) ¹
	8,4	21,0	50		
	12,6	31,5	75		
	16,8	42,0	100		
	4,125	7,5	25	Poliakrilatni adhezivni sloj Durotak 387-2510; zadnji sloj PP folija NNA 40; PET folija silikonizovana 100µm; mastilo, plavo (metil-etil keton, metilizobutil keton, vinil kopolimer vezivno sredstvo (Hostaflex CM131) 5, plavi pigment (Pig Blue 60) u vinilnom vezivnom sredstvu, KSCN (kalijum-tiocijanid CAS# 333-20-0)).	Victanyl [®] (Actavis Group PTC EHF, Island) ¹
	8,25	15,0	50		
	12,375	22,5	75		
	16,5	30,0	100		
	2,55	4,25	12,5	Matriks: Aloe vera uljani ekstrakt, pentaeritriol estri hidrogenizovanog kolofonijuma, poli(2-etilheksilakrilat (i) vinilacetat (50:50)) Zaštitni sloj: polietilenterftalat, poliester, silikonizovani Poledina: polietilen terftalat ulje, plava boja	Victanyl [®] (Acino AG, Nemačka) ^{1,2}
	Buprenorfin	20	25	35	Adhezivni matriks: [(Z)-octadek-9-en-1-il] oleat, povidon K90, 4-oksopentanska kiselina, poli[akrilna kiselina-ko-butlakrilat-ko-(2-etilheksil)akrilat-ko-vinilacetat] (5:15:75:5), umrezeni] Razdelna folija između adhezivnog matriksa sa i bez buprenorfina: poli(etilenterftalat) - folija Poledina: poli(etilenterftalat) – tkanina Zaštitni sloj (prekriva adhezivni matriks sa buprenorfinom): poli(etilenterftalat) – folija, silikonizovana, obložena aluminijumom sa jedne strane
30		37,5	52,5		
40		50	70		

Aktivna supstanca	Sadržaj aktivne supstance u flasteru (mg)	Aktivna površina flastera (cm ²)	Brzina oslobađanja aktivne supstance (µg/h)	Pomoćne supstance	Ime leka i proizvođač
	5	6,25	5	Adhezivni matriks (sadrži buprenorfin): [(Z)-oktadek-9-en-1-il] (oleil oleat), povidon K90, 4-oksopentanska kiselina (levulinska kiselina) Poli[akrilna kiselina-ko-butylakrilat-ko-(2-etilheksil)akrilat-ko-vinilacetat] (5:15:75:5), umrezeni (DuroTak 387-2054) Adhezivni matriks (bez buprenorfina): Poli[akrilna kiselina-ko-butylakrilat-ko-(2-etilheksil)akrilat-ko-vinilacetat] (5:15:75:5), neumreženi (DuroTak 387-2051). Razdelna folija između adhezivnih matriksa sa i bez buprenorfina: poli(etilenterftalat) – folija. Potporni sloj: poli(etilenterftalat) – tkanina. Zaštitni sloj (prekriva adhezivni matriks sa buprenorfinom) (uklanja se pre primene flastera): poli(etilenterftalat) – folija, silikonizovana, obložena aluminijumom sa jedne strane.	BuTrans[®] (Napp Pharmaceuticals Ltd, Velika Britanija) ⁴
	10	12,5	10		
	15	18,75	15		
	20	25	20		

¹ Tokom 72 h.

² Transdermalni flaster sa brzinom isporuke fentanila od 12,5 µg/h, ima oznaku „12 µg/h” da bi se izbegle greške pri izdavanju u slučajevima kada se propisuje brzina isporuke fentanila od 125 µg/h (što se postiže kombinovanjem odgovarajućih transdermalnih flastera).

³ Tokom 96 h.

⁴ Tokom 7 dana.

Farmakološke specifičnosti buprenorfina, u smislu produžene analgezije, blažih neželjenih efekata i ređe pojave apstinencijalnog sindroma kod obustave primene, u poređenju sa morfinom i fentanilom, predstavljaju dodatne prednosti za njegovu primenu u terapiji hroničnog bola (10, 18). Od 2001. odobrena je upotreba transdermalnog flastera sa buprenorfinom (Transtec[®], Napp Pharmaceuticals Limited, Velika Britanija) najpre u Švajcarskoj i Nemačkoj, a zatim i širom Evrope (12), ali još uvek nije dostupan u Republici Srbiji. Razvoj i komercijalizacija transdermalnog flastera bili su podsticajni za veću upotrebu buprenorfina, koji je bio relativno slabo

korišćen u terapiji bola (10). Transdermalni flasteri sa ovom lekovitom supstancom su matriksnog tipa, u boji kože. Isporučuju aktivnu supstancu brzinama u rasponu 35-70 µg/h tokom 4 dana, a noviji su dizajnirani za isporuku 5-20 µg/h tokom 7 dana (Tabela I) (19, 20), što je značajno sa aspekta poboljšanja adherence. Povećanjem raspona doza, povećava se fleksibilnost ovog farmaceutskog oblika u individualnom prilagođavanju doziranja leka.

Nakon lepljenja transdermalnog flastera na kožu, oslobađa se aktivna supstanca i penetrira difuzijom u *stratum corneum* gde se formira svojevrsan „rezervoar”, odakle se dalje apsorbuje u lokalnu kapilarnu vaskulaturu i sistemsku cirkulaciju. Serumaska koncentracija aktivne supstance se povećava postepeno i relativno sporo, tako da se ravnotežna koncentracija u serumu dostiže posle 12 - 24 h (fentanil), dok za buprenorfin može biti potrebno i do 72 h. Tokom perioda pre postizanja ravnotežne koncentracije, transdermalni flasteri opioida nisu efikasni u supresiji bola, te nisu indikovani u terapiji akutnog bola. Ipak, kada se postigne ravnotežna koncentracija, ona se uz blage oscilacije (u skladu sa individualnim razlikama u pogledu permeabilnosti kože i brzini eliminacije) održava dok je transdermalni flaster prisutan na koži, tokom predviđenog vremena. Po uklanjanju transdermalnog flastera, kontinuirana apsorpcija aktivne supstance iz kože obezbeđuje višestruko sporije smanjenje koncentracije u serumu (poluvreme eliminacije iznosi 12-24 h), u poređenju sa *i.v.* primenjenim lekom (3-12 h). Kod buprenorfina je ovo vreme i duže (22-36 h), zbog visokog afiniteta za opioidne receptore (13-15, 19, 20).

Transdermalni flasteri sa fentanilom i buprenorfinom indikovani su za terapiju umerenog do jakog bola povezanog sa kancerom ili drugim stanjima, kao i jakog bola koji se ne može otkloniti ne-opioidnim analgeticima (osteoartritis, reumatoidni artritis), uključujući neuropatski bol (neuralgije, neuropatije, fantomski bol), kod pacijenata sa razvijenom tolerancijom na opioide. Doza se titrira individualno, sve do postizanja ravnoteže između analgetske efikasnosti i podnošljivosti. Da bi se postigla odgovarajuća doza, može se upotrebiti više od jednog transdermalnog flastera, ali nije predviđeno da se seku u cilju prilagođavanja doze. Zamena fentanilskog transdermalnog flastera jednog proizvođača, fentanilskim transdermalnim flasterom drugog proizvođača, nije u potpunosti bezbedna, pa se sprovodi isključivo uz konsultaciju lekara. Transdermalni flasteri fentanila i buprenorfina su kontraindikovani kod akutnog ili postoperativnog bola zbog moguće pojave ozbiljne ili životno ugrožavajuće respiratorne depresije kod pacijenata kod kojih nije razvijena tolerancija na opioide, čak i u najnižim dostupnim jačinama transdermalnih flastera, kao i zbog toga što ne postoji mogućnost za titriranje doze tokom kratkotrajne primene, zbog barijerne funkcije kože. Takođe, nisu efikasni u kontroli probojnog kancerskog bola (13-15, 19, 20). Ova ograničenja podstakla su dizajn novog terapijskog sistema sa fentanilom sa poboljšanom transdermalnom isporukom zasnovanom na jontoforezi (Slika 1a) (21). Aktivna supstanca u

jonizovanom obliku se resorbuje preko kože pod uticajem slabe električne struje. Uređaj aktivira pacijent kada se javi bol. Pri svakoj aktivaciji uređaja slaba struja se propušta tokom 10 min i pri tom se isporučuje 44,4 µg fentanil citrata kroz kožu u sistemsku cirkulaciju. Uređaj je programiran da se može koristiti 6 puta tokom jednog sata, a najviše 80 doza za 24 h. Stav Komiteta za lekove za humanu upotrebu pri EMA (engl. The Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) je da je ovaj lek efikasan u terapiji postoperativnog bola i minimalna invazivnost je ključna prednost za pacijente, u poređenju sa parenteralnim preparatima. Efikasnost i bezbednost mu je slična *i.v.* primenjenom morfinu (22). Lek je bio odobren od strane EMA novembra 2015. godine za kontrolu umerenog i jakog postoperativnog bola kod odraslih pacijenata kada su zahtevani opioidni analgetici i primena drugih analgetika nije prihvatljiva. S obzirom na rizike od neželjenih efekata i zloupotrebe, ovaj terapijski sistem je korišćen isključivo u zdravstvenim ustanovama koje imaju sertifikat o primeni FDA programa REMS (23) koji se sprovodi od 2007. godine sa ciljem da se obezbedi da korist od leka prevazilazi rizike.

2. Farmaceutski preparati za transmukoznu primenu fentanila

Konvencionalni peroralni preparati morfina su dugo predstavljali zlatni standard u terapiji probojnog kancerskog bola. Međutim, relativno dugo vreme za početak analgezije i dostizanja maksimalne analgezije i produženo delovanje, podstakli su razvoj više farmaceutskih proizvoda sa trenutnim oslobađanjem za transmukoznu isporuku fentanila kod pacijenata koji su na hroničnoj terapiji opioidima (terapiji održavanja), ali čiji bol nije kontrolisan dovoljno ovim lekovima (24, 25). Prednost uzimanja fentanila u obliku hidrosolubilne soli fentanil citrata preko sluzokože usta i nosa je što se deo primenjene doze apsorbuje preko sluzokože, čime se izbegava presistemska degradacija leka u gastrointestinalnom traktu (GIT), skraćuje vreme potrebno za postizanje efekta, povećava biološka raspoloživost i smanjuje terapijska doza (26). Većina bukalnih farmaceutskih oblika obezbeđuje efikasnu analgeziju za 10-15 min, a sublingvalni preparati i sprejevi za nos za 5-10 min ili brže. Količina apsorbovanog fentanila iz komprimovane lozenge preko bukalne sluzokože iznosi oko 25%, dok je iz bukalne tablete, koja za razliku od bukalne lozenge ne sadrži šećere, dvostruko veća (27, 28). Fentanil bukalni film je registrovan u SAD i više evropskih zemalja. Obezbeđuje brzu apsorpciju oko polovine doze preko bukalne sluzokože i povećanu ukupnu biološku raspoloživost (oko 70%) spram ostalih oblika za isti put primene. To je rastvorljiv, pravougaoni, elastični film. Sastoji se iz mukoadezivnog sloja sa aktivnom supstancom dispergovanom u polimernom matriksu od polikarbofila i derivata celuloze, i pokrovnog sloja koji ne sadrži aktivnu supstancu i treba da spreči njenu difuziju ka usnoj duplji. Obično se potpuno rastvori za 15-30 min (29). Fentanil se sublingvalno primenjuje u obliku sublingvalne tablete i spreja u rasponu doza

50-800 μg . Sublingvalna tableta se postavlja pod jezik, gde se fentanil brzo rastvara i apsorbuje (za oko 30 min), a apsolutna biološka raspoloživost iz ovog farmaceutskog oblika iznosi 54%. Sublingvalni sprej je jednodozni preparat, pakovan u bočicu sa raspršivačem. Raspršivač se usmeri ka usnoj duplji i 0,1 ml rastvora se rasprši ispod jezika gde treba da se zadrži 30-60 sekundi, bez pljuvanja, gutanja ili ispiranja usta vodom. Kratka primena je bitna prednost u poređenju sa drugim oromukoznim farmaceutskim oblicima. Dodatno, biološka raspoloživost fentanila iz sublingvalnog spreja je za oko 50% veća u poređenju sa komprimovanom lozengom (30). Sublingvalni sprej sadrži fentanil u nejonizovanom obliku i efekat se javlja za 5 minuta ili brže i „pokriva” oko 80% ili više epizode probojnog kancerskog bola (31).



Slika 1. Primeri novih farmaceutskih preparata fentanila za suzbijanje probojnog kancerskog bola koji su dizajnirani u skladu sa principima FDA programa REMS da se omogući bezbedna upotreba i pravilno doziranje uz minimalan rizik od grešaka pri upotrebi ili njihova zloupotreba, tipa: a) jontoforetskog transdermalnog terapijskog sistema sa ugrađenim brojačem preostalih doza, b) spreja za nos u pakovanju sa elektronskim brojačem doza i zaključavanjem uređaja nakon primene predviđenog maksimalnog broja doza (prilagođeno prema referencama 21 i 32)

Figure 1. Examples of novel pharmaceutical preparations for the suppression of breakthrough cancer pain that have been designed in accordance with the principles of the FDA REMS program to ensure safe use and appropriate dosing with minimal risk of abuse or misuse, such as: a) iontophoretic transdermal therapeutic system with an integrated remaining doses counter, b) nasal spray in a package with an electronic dose counter and device locker after application of the predetermined maximum number of doses (adapted according to references 21 and 32)

Sprejevi za nos sa fentanilom su formulisani kao vodeni rastvori kojima se mogu dodavati i mukoadhezivni polimeri (npr. pektin u kombinaciji sa saharozom) za produženo zadržavanje na mestu primene. To su jednodozni ili višedozni preparati pakovani u specijalne kontejnere sa sistemom za zatvaranje sa pumpicom, dozatorom i brojačem doza (Slika 1b) (32). Ovaj tip pakovanja sadrži i integrisani elektronski sistem za zaključavanje raspršivača nakon primene određenog broja doza. Klinički podaci pokazuju da je apsorpcija preko nazalne sluznice iz spreja za nos veoma brza. Apsolutna bioraspoloživost fentanila je oko 89%. Sublingvalni sprejevi i sprejevi za nos obezbeđuju analgeziju za 5-10 min ili brže (33).

Sa povećanjem broja komercijalno dostupnih farmaceutskih proizvoda sa fentanilom za različite puteve primene, zabeležen je i porast u broju smrtnih ishoda koji su sa njima povezani usled nepravilne primene, nesavesnog propisivanja i zloupotreba (34). Zbog toga od decembra 2011. godine FDA kod svih transmukoznih preparata fentanila primenjuje REMS program u koji su uključeni proizvođači preparata fentanila, pacijenti, distributeri i farmaceuti koji su u kontaktu sa ovim proizvodima (35). Mogu se izdavati samo u apotekama sertifikovanim za sprovođenje REMS programa, a pacijenti moraju biti registrovani u okviru istog programa. Svrha programa je da omogući bezbednu upotrebu i rukovanje ovim lekovima i umanjiti rizike od pogrešne upotrebe, zloupotrebe, predoziranja i ozbiljnih komplikacija usled medicinskih grešaka i to putem:

1. propisivanja i izdavanja leka isključivo pacijentima koji su tolerantni na opioide;
2. sprečavanja neodgovarajuće zamene različitih preparata fentanila (uključujući i one za različite puteve primene, kao što su parenteralni, transdermalni i transmukozni);
3. prevencije slučajnog izlaganja dece i drugih osoba kojima ovi lekovi nisu namenjeni;
4. edukacije zdravstvenih radnika koji ih propisuju, farmaceuta i pacijenata o bezbednoj upotrebi, koristima i rizicima povezanim sa ovim lekovima.

4. Savremeni farmaceutski oblici triptana

Migrenozni napad odlikuje se umerenom ili jakom pulsirajućom glavoboljom često udružen sa nauzejom ili povraćanjem. Javlja se obično 2 puta mesečno tokom više godina. Neodgovarajuće lečenje smanjuje produktivnost pacijenata i dovodi do prekomerne upotrebe lekova. Otkriće i uvođenje sumatriptana i terapijska primena triptana krajem 1990-tih godina, predstavlja prekretnicu u terapiji migrene. Indikovani su za tretman umerene do jake migrene sa aurom ili bez nje, akutni tretman klaster glavobolje, i akutne migrene ukoliko pacijent ne postiže terapijski cilj drugim lekovima

u terapiji, kod pacijenata starijih od 18 godina. Ne bi trebalo da se koriste u profilaktičke svrhe (36).

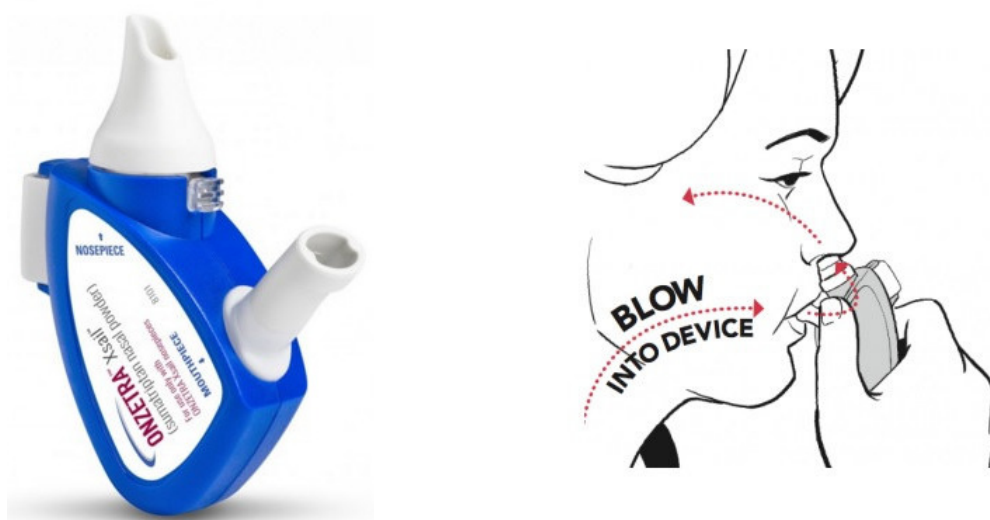
Svi triptani su dostupni u oblicima za peroralnu upotrebu (u obliku tablete ili film tablete). Farmaceutski preparati sumatriptana (Imigran[®] film tableta, Sumatriptan tableta), zolmitriptana (Zomig[®] film tableta) i frovatriptana (Frovamax[®] film tableta) su registrovani u Republici Srbiji. Za početak delovanja je potrebo oko 30 min, te su pogodni ukoliko se sporije javlja bol umerenog intenziteta, bez povraćanja. Međutim, kod uznapredovale glavobolje, rane nauzeje i povraćanja, brze eskalacije napada migrene ili kada je za pacijenta važno da što pre suprimira migrenozni napad (npr. zbog poslovnih obaveza ili putovanja), neophodan je preparat koji će da obezbedi brzu isporuku triptana u mozak. U ovim slučajevima supkutana injekcija sumatriptana, oralna disperzibilna tableta zolmitriptana ili nazalna primena sumatriptana ili zolmitriptana mogu imati prednosti. Supkutana injekcija ispoljava delovanje za oko 6 min; delovanje preparata za nos i oralne disperzibilne tablete počinje za oko 15 min. Preparati za nos su naročito pogodni za pacijente sa jakim nauzejom i povraćanjem koji se javljaju kasnije tokom napada. Za pacijente kod kojih se nauzeja pogoršava pri unosu tečnosti, pogodna je oralna disperzibilna tableta. Preporučuje se da se u terapiji migrenoznih napada umerenog ili jakog intenziteta triptani primene što pre od početka glavobolje, dok je bol još uvek blag. Klinička ispitivanja su povrdila da se sa ranim početkom terapije poboljšava efikasnost lečenja (36).

Sumatriptan u obliku rastvora za supkutanu injekciju u dozi od 4 mg i 6 mg (Imitrex[®], GSK, SAD) je odobren u SAD još 1993. godine i predstavlja zlatni standard za brz i efikasan tretman akutnog migrenoznog napada. Unutrašnje pakovanje (*pen, auto-injektor*) je dizajnirano da pacijent može samostalno da primeni lek, supkutano u predeo nadlaktice ili butine. Kod novijih proizvoda ove vrste (npr. Alsuma, Pfizer, Kolumbija; Zembrace SymTouch, Dr. Reddy's Laboratories, Novi Zeland) vršene su izmene u dizajnu pakovanja u cilju pojednostavljenja primene leka (37, 38), a uvedena je i primena auto-injektora za supkutanu primenu rastvora za injekciju sumatriptana (Sumavel[®] DosePro[®], Endo Pharmaceuticals, Velika Britanija), gde se umesto igle koristi snaga komprimovanog azota (39).

Mada subkutana primena sumatriptana obezbeđuje najbrže otklanjanje simptoma migrene, uz značajno veću efikasnost u poređenju sa peroralnom primenom, visoka učestalost neželjenih efekata i invazivnost i slaba prihvatljivost kod pacijenata, podstakli su razvoj farmaceutskih preparata triptana za alternativne neinvazivne puteve primene. Zolmitriptan, oralna disperzibilna tableta (Hemofarm, Republika Srbija) 2,5 mg i 5 mg, sadrži natrijum-hidrogenkarbonat (bazna komponenta) i limunsku kiselinu, bezvodnu (kisela komponenta) kao sredstva za raspadanje koja stvaraju gas (ugljen-dioksid). Nakon stavljanja na jezik, tableta se brzo rastvara i guta sa pljuvačkom, što je prihvatljivo i pacijentima koji zbog mučnine tokom migrenoznog

napada ne mogu da piju vodu (40). Prema podacima iz baze humanih lekova ALIMIS-a, ovaj lek se više ne nalazi u prometu u Republici Srbiji, mada je zolmitriptan u obliku oralne disperzibilne tablete dostupan na inostranom tržištu.

Sumatriptan je još 1997. godine odobren od FDA za nazalnu primenu i dostupan je u obliku spreja za nos, rastvora (Imitrex[®]/Imigran[®], GSK, Velika Britanija) (41) 10 mg i 20 mg, i praška za nos (Onzetra[®] Xsail[®], Avanir Pharmaceuticals, SAD) (42). Zolmitriptan se primenjuje nazalnim putem od 2003. godine, u obliku spreja za nos, rastvora (AscoTop[®], AstraZeneca, Nemačka; Zomig[®], Impax Pharmaceuticals, SAD) (43, 44). To su jednodozni preparati. Sprejevi za nos sumatriptana i zolmitriptana su vodeni rastvori aktivne supstance uz dodatak sredstava za podešavanje pH i pufera, pakovani u bočice sa raspršivačem. Raspršuju se u nozdrve uz uspravno držanje glave, mada je uobičajeno da deo tečnog preparata iscure iz nosa ili se izduva, sliva u ždrelo ili proguta. Zbog toga sumatriptan iz sprejeva za nos ima ograničenu nazalnu apsorpciju (posle 20 min) i povećanu apsorpciju iz GIT-a (posle oko 90 min). Januara 2016. godine FDA je odobrila upotrebu sumatriptan praška za nos (Onzetra Xsail[®], Avanir Pharmaceuticals Inc., SAD). Uduvava se u nozdrvu pomoću specijalno dizajniranog uređaja Bi-Directional[®] Breath Powered (OptiNose, Yardley, SAD) (Slika 2, levo) (45).



Slika 2. Izgled uređaja (levo) i princip intranazalne primene sumatriptana u obliku praška za nos (Onzetra[®] Xsail[®], Avanir Pharmaceuticals, SAD) snagom izdahnutog vazduha (desno) (prilagođeno prema referenci 45)

Figure 2. Appearance of the device (left) and the principle of intranasal use of sumatriptan in the form of nasal powder (Onzetra[®] Xsail[®], Avanir Pharmaceuticals, USA) by exhausted air (right) (adapted according to reference 45)

Sumatriptan sukcinat je u kapsuli od hipromeloze u aplikatoru za nos koji se postavlja na uređaj. Pritiskom na dugme kapsula se probuši, a tokom ekspirijuma vibrira i rotira i iz nje se oslobađa praškasta aktivna supstanca. Zajedno sa izdahnutim vazduhom se uduvava u nozdrvu prosečno 15-16,2 mg sumatriptana. Pri tom se stvara pozitivan pritisak na orofarinks, podiže se meko nepce i potpuno zatvara nosna šupljina i usna duplja, tako da je omogućena reproduktivna primena leka u nosnu šupljinu, bez inhalacije u pluća ili gutanja (Slika 2, desno). Na ovaj način se povećava deo doze koja se apsorbuje preko sluzokože nosa, a smanjuje deo apsorbovan iz GIT-a, u poređenju sa sprejevima za nos. Klinička ispitivanja su ukazala da se postiže brzo ublažavanje migrenoznog bola slično supkutanoj injekciji sumatriptana (46, 47). Još uvek nema dovoljno podatka o podnošljivosti na mestu primene sumatriptan praška za nos.

5. Zaključak

Put primene i dizajn farmaceutskog oblika značajno utiču na isporuku leka, brzinu i trajanje delovanja i efikasnost u suzbijanju bola opioidnim anageticima i triptanima. Glavni fokus u razvoju savremenih farmaceutkih oblika analgetika iz navedenih grupa je na neinvazivnim putevima primene – transdermalno i transmukozno. Hronični bol različitog porekla kod pacijenata sa razvijenom tolerancijom na opioide može se kontrolisati transdermalnim flasterima fentanila i buprenorfina. Farmaceutski proizvodi ove vrste su dobro prihvaćeni kod pacijenata i u upotrebi su više decenija, međutim, tek u proteklih nekoliko godina regulatorna tela (EMA, FDA) su dala upozorenja o greškama pri upotrebi i zloupotrebama koje mogu biti fatalne i ukazale na značaj edukacije i zdravstvenih radnika i pacijenata o potencijalnim rizicima. Takođe, zbog rizika kod transmukozne i jontoforezom forsirane transdermalne primene fentanila, FDA nalaže da se takvi preparati propisuju i upotrebljavaju isključivo u skladu sa REMS programom. Primena preparata analgetika preko kože jontoforezom i preko oralne i nazalne sluzokože se pokazala pogodnom za individualizaciju terapije akutnog bola kao što je kancerski probojni bol ili kod migrenoznog napada. Konačni zaključci o značaju farmaceutskih proizvoda koji su relativno skoro odobreni, njihovoj relativnoj efikasnosti i podnošljivosti na mestu primene, mogu se očekivati tokom narednih godina.

Literatura

1. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, Kress H-G, Langford R, Likar R, Raffa RB, Sacerdote P. Consensus Statement. Opioids and the Management of Chronic Severe Pain in the Elderly: Consensus Statement of an International Expert Panel with Focus on the Six Clinically Most Often Used World Health Organization step III Opioids (Buprenorphine, Fentanyl, Hydromorphone, Methadone, Morphine, Oxycodone). *Pain Pract.* 2008 Jul-Aug;8(4):287-313.
2. World Health Organization. *Cancer Pain Relief With A Guide To Opioid Availability*. 2nd ed. Geneva, 1996.
3. Ruthirago D, Jalayanont P, Kim J. Translational Correlation: Migraine. In: Conn PM, editor. *Conn's Translational Neuroscience*. Cambridge, Massachusetts: Academic Press; 2017. p. 159-65.
4. Ahn JS, Lin J, Ogawa S, Yuan C, O'Brien T, Le BH, Bothwell AM, Moon H, Hadjiat Y, Ganapathi A. Transdermal buprenorphine and fentanyl patches in cancer pain: a network systematic review. *J Pain Res.* 2017 Aug;10:1963-72.
5. Stanley TH. The Fentanyl Story. *J Pain.* 2014 Dec;15(12):1215-26.
6. European Medicines Agency. Public statement. Ionsys Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. EMA/598797/2018. London, 2018.
7. Djupesland PG, Messina JC, Mahmoud RA. Breath Powered Nasal Delivery: A New Route to Rapid Headache Relief. *Headache* 2013 Sep;53 Suppl 2:72-84.
8. Tepper DE. Nasal Sprays for the Treatment of Migraine. *Headache.* 2013 Mar;53(3):577-8.
9. Onzetra Xsail (sumatriptan) Nasal Powder [Internet] Food and Drug Administration, Jan 2017. [cited 2018 Aug 13]. Available from:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/206099Orig1s000TOC.cfm
10. Likar R. Transdermal buprenorphine in the management of persistent pain – safety aspects. *Ther Clin Risk Manag.* 2006 Mar; 2(1): 115-25.
11. Bajaj S, Whiteman A, Brandner B. Transdermal drug delivery in pain management. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* 2011;11(2):39-43.
12. Margetts L, Sawyer R. Transdermal drug delivery: principles and opioid therapy. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* 2007;7(5):171-6.
13. Sažetak karakteristika leka. Durogesic[®], 25 mcg/h, 50 mcg/h, 75 mcg/h i 100 mcg/h, transdermalni flaster. [Internet] Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije, 2016. [cited 2018 Aug 13]. Available from: <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-06689-13-001.pdf>
14. Sažetak karakteristika leka. Victanyl[®], 25 mikrograma/h, 50 mikrograma/h, 75 mikrograma/h i 100 mikrograma/h, transdermalni flaster. [Internet] Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije, 2014. [cited 2018 Aug 13]. Available from:
<https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-07370-13-001.pdf>
15. Sažetak karakteristika leka. Victanyl[®], transdermalni flaster, 12 mikrograma/h. [Internet] Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije, 2016. [cited 2018 Aug 13]. Available from:
<https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-01042-15-001.pdf>

16. European Medicines Agency. 25 April 2014 EMA/PRAC/229812/2014 Pharmacovigilance Risk Assessment Committee PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 7-10 April 2014.
17. Pismo zdravstvenim radnicima. Podsećanje na rizik od potencijalno životno ugrožavajućih slučajeva akcidentalnog izlaganja transdermalnim flasterima fentanila. [Internet] Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, jun 2014. [cited 2018 Aug 13]. Available from: <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/2014/06/Pismo-fentanil.pdf>
18. Sloan P. Buprenorphine for chronic pain management. *J Support Oncol.* 2012 Nov-Dec;10(6):220-1.
19. Summary of product characteristics. TRANSTEC 35[®] micrograms/h, TRANSTEC 52.5[®] micrograms/h, TRANSTEC 70[®] micrograms/h, transdermal patch. [Internet] The electronic Medicines Compendium (eMC), 2014. [cited 2018 Aug 13]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1611/smpc>
20. Summary of product characteristics. BuTrans 5 microgram/hour, BuTrans 10 microgram/hour, BuTrans 20 microgram/hour, transdermal patch. [Internet] The electronic Medicines Compendium (eMC), 2017. [cited 2018 Aug 13]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/124/smpc>
21. Hartrick C, Pestano CR, Ding L, Danesi H, Jones JB. Patient considerations in the use of transdermal iontophoretic fentanyl for acute postoperative pain. *J Pain Res.* 2016 Apr;9(1):215-22.
22. EPAR summary for the public. Ionsys fentanyl. [Internet] European medicines agency EMA/639971/2015 EMEA/H/C/002715 [cited 2018 Aug 13]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002715/WC500197384.pdf
23. Approved Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS). REMS@FDA. [Internet] Food and Drug Administration, 2017. [cited 2018 Aug 13]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/remis/index.cfm>
24. Elsner F, Zeppetella G, Porta-Sales J, Tagarro I. Newer Generation Fentanyl Transmucosal Products for Breakthrough Pain in Opioid-Tolerant Cancer Patients. *Clin Drug Investig.* 2011;31(9):605-18.
25. Neuwersch S, Likar R. Einsatz des transmukosalen Opioidanalgetikums beim Durchbruchschmerz. [Internet] Schmerzmedizin, UIM 02|2015 [cited 2018 Aug 13]. Available from: <https://www.medmedia.at/univ-innere-medizin/einsatz-des-transmukosalen-opioidanalgetikums-beim-durchbruchschmerz-2/>
26. Smith H. A Comprehensive Review of Rapid-Onset Opioids for Breakthrough Pain. *CNS Drugs.* 2012 Jun;26(6):509-35.
27. Darwish M, Tempero K, Kirby M, Thompson J. Pharmacokinetics and dose proportionality of fentanyl effervescent buccal tablets in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(12): 1279-86.

28. von Gunten CF, Bruera E, Pirrello RD, Portenoy RK. New Opioids: Expensive Distractions or Important Additions to Practice? *J Palliat Med.* 2010 May;13(5):505-11.
29. Garnock-Jones KP. Fentanyl Buccal Soluble Film: A Review in Breakthrough Cancer Pain. *Clin Drug Investig.* 2016 May;36(5):413-9.
30. Pergolizzi JV, Raffa RB, Nalamachu SR. The Basics of Breakthrough Pain: Transmucosal Fentanyl. [Internet] *Practical Pain Management*, 2015 May; 13(3) [cited 2018 Aug 13]. Available from: <https://www.practicalpainmanagement.com/pain/basics-breakthrough-pain-transmucosal-fentanyl>
31. Parikh N, Goskonda V, Chavan A, Dillaha L. Single-Dose Pharmacokinetics of Fentanyl Sublingual Spray and Oral Transmucosal Fentanyl Citrate in Healthy Volunteers: A Randomized Crossover Study. *Clin Ther.* 2013 Mar; 35(3):236-43.
32. Electronic nasal spray package. [Internet] [cited 2018 Aug 13]. Available from: https://images.search.yahoo.com/search/images?p=electronic-nasal-spray-package#id=0&iurl=http%3A%2F%2Fwww.packagingdigest.com%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2Fstyles%2Ffeatured_image_750x422%2Fpublic%2FAptar-e-Lockout-device-72dpi.jpg%3Fitok%3DwQj4nry4&action=click
33. Mercadante S, Prestia G, Adile C, Casuccio A. Intranasal Fentanyl Versus Fentanyl Pectin Nasal Spray for the Management of Breakthrough Cancer Pain in Doses Proportional to Basal Opioid Regimen. *J Pain.* 2014 Jun;15(6):602-7.
34. Prosser JM, Jones BE, Nelson L. Complications of Oral Exposure to Fentanyl Transdermal Delivery System Patches. *J Med Toxicol.* 2010 Dec;6(4):443-7.
35. Approved Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS). Transmucosal Immediate-Release Fentanyl (TIRF) Products. [Internet] Food and Drug Administration, July 2017. [cited 2018 Aug 13]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/remis/index.cfm?event=RemisDetails.page&REMS=60>
36. Pringsheim T, Becker WJ. Triptans for symptomatic treatment of migraine headache. *BMJ* 2014 Apr; 348: g2285.
37. Alsuma [Internet] *Drugs*, May 2018. [cited 2018 Aug 13]. Available from: <https://www.drugs.com/pro/alsuma.html>
38. Zembrace SymTouch [Internet] Promius Pharma, 2018. [cited 2018 Aug 13]. Available from: <http://www.zembrace.com/>
39. Sumavel Dosepro - sumatriptan succinate injection. [Internet] Highlights of prescribing information. Endo Pharmaceuticals, 2016. [cited 2018 Aug 13]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/022239s0041bl.pdf
40. Sažetak karakteristika leka. Zolmitriptan, oralna disperzibilna tableta, 2,5 mg; Zolmitriptan, oralna disperzibilna tableta, 5 mg. [Internet] Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije, 2012. [cited 2018 Aug 13]. Available from: <https://www.alims.gov.rs/wp-content/blogs.dir/2/files/lekov/smpc/3597-2010-12.pdf>

41. Imitrex nasal spray. [Internet] RxList Inc., 2018. [cited 2018 Aug 13]. Available from: <https://www.rxlist.com/imitrex-nasal-spray-drug.htm>
42. Onzetra[®] Xsail[®] sumatriptan nasal powder. [Internet] Avanir Pharmaceuticals Inc., 2018. [cited 2018 Aug 13]. Available from: <https://www.onzetra.com/>
43. AscoTop. [Internet] Drugs, May 2018. [cited 2018 Aug 13]. Available from: <https://www.drugs.com/international/ascotop.html>;
44. Zomig nasal spray. [Internet] RxList Inc., 2018. [cited 2018 Aug 13]. Available from: <https://www.rxlist.com/zomig-nasal-spray-drug.htm>
45. Nose Powder for Migraine? Why Would I Want That? [Internet] Hedeache and Migraine News. [cited 2018 Aug 13]. Available from: <http://headacheandmigrainenews.com/nose-powder-for-migraine-why-would-i-want-that/>
46. Silberstein S, Winner PK, McAllister PJ, Tepper SJ, Halker R, Mahmoud RA, Siffert J. Early Onset of Efficacy and Consistency of Response Across Multiple Migraine Attacks From the Randomized COMPASS Study: AVP-825 Breath Powered[®] Exhalation Delivery System (Sumatriptan Nasal Powder) vs Oral Sumatriptan. *Headache*. 2017 Jun;57(6):862-76.
47. Fasiolo LT, Manniello MD, Tratta E, Buttini F, Rossi A, Sonvico F, Bortolotti F, Russo P, Colombo G. Opportunity and challenges of nasal powders: Drug formulation and delivery. *Eur J Pharm Sci*. 2018 Feb;113:2-17.

Novel pharmaceutical dosage forms of analgesics

Ljiljana Đekić*, Marija Primorac

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

*Corresponding author: e-mail: ljiljana.djekic@pharmacy.bg.ac.rs

Summary

Among novel pharmaceutical dosage forms of analgesics, whose number and diversity are continuously increasing over the past two decades, of particular importance are transdermal opioid analgesics (fentanyl, buprenorphine) for the treatment of chronic pain, fentanyl iontophoretic transdermal drug delivery system for suppression of acute postoperative pain, as well as compressed lozenges, buccal tablets and film, sublingual tablets and nasal sprays for fentanyl treatment of breakthrough cancer pain. To improve the efficacy of the migraine pain treatment, compared to the solid dosage forms (tablets) of triptans, pharmaceutical preparations of sumatriptan (solution for subcutaneous injection, nasal spray and nasal powder) and zolmitriptan (orodispersible tablet) are developed and marketed for migraine pain treatment. The benefits of these pharmaceutical preparations are minimal invasiveness and suitability to meet the individual therapeutic needs of patients, including the pediatric population, in terms of onset and duration of action and delivered dose of the drug. In the last few years, the European Medicines Agency (EMA) and the Food and Drug Administration (FDA) have warned of fatal errors during use or abuse of fentanyl transdermal patches and have indicated the importance educating health workers and patients about potential risks. Also, novel pharmaceutical forms of fentanyl for treatment of acute pain can be prescribed and used exclusively within the framework of the FDA REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy) program aimed to provide greater benefits from potential risks. There are still no precise attitudes about the importance of recently approved pharmaceutical products of analgesics, and clinical assessments of their relative efficacy and tolerance at the site of application are also needed.

Key words: opioid analgesics, triptans; transdermal drug delivery systems, transmucosal preparations, REMS program