

Marina Tokić

Transdermalni flasteri

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Oblikovanje lijekova 2, Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta, a izrađen na Zavodu za farmaceutsku tehnologiju pod stručnim vodstvom izvanrednog profesora dr. sc. Maria Juga.

Zahvaljujem se mentoru dr. sc. Mariu Jugu na stručnoj pomoći i savjetima u izradi ovog diplomskog rada.

Hvala svima koji su bili dio moga studentskoga života. Uz vas je studiranje bilo ljepše i lakše.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. OBRAZLOŽENJE TEME	4
3. MATERIJALI I METODE	5
4. RASPRAVA.....	6
4.1. Anatomska i fiziološka svojstva kože	6
4.2. Rožnati sloj i permeacijski proces	7
4.3. Poželjna svojstva djelatne tvari i oblika za transdermalnu primjenu	8
4.4. Transdermalni flasteri i indikacije primjene.....	10
4.5. Vrste transdermalnih flastera.....	12
<i>Spremišni sustavi</i>	12
<i>Matriksni sustavi</i>	13
4.6. Građa transdermalnog flastera.....	13
<i>Zaštitni sloj</i>	13
<i>Pokrovna membrana</i>	14
<i>Dodatni sloj</i>	14
<i>Polupropusna membrana</i>	14
<i>Kemijski pospješivači transdermalne apsorpcije</i>	14
<i>PSA (pressure-sensitive adhesives)</i>	14
4.7. Fizičko-kemijski parametri bitni u dermalnoj apsorpciji	15
<i>Lipofilnost lijeka</i>	16
<i>Mobilnost lijeka</i>	16
<i>Optimizacija pasivne difuzije lijeka</i>	16
4.8. Nadvladavanje kožne barijerne funkcije	18
<i>Modifikacija lijeka</i>	18
<i>Kemijski pospješivači transdermalne apsorpcije</i>	18
<i>Fizičko poboljšavanje transdermalne apsorpcije lijeka</i>	20
4.9. Kemijski pospješivači transdermalne apsorpcije.....	25
<i>Alkoholi</i>	25
<i>Amidi</i>	26

<i>Esteri</i>	27
<i>Glikoli</i>	28
<i>Glikolni eteri</i>	28
<i>Masne kiseline</i>	28
<i>Sulfoksidi</i>	29
<i>Sulfaktanti</i>	30
<i>Terpeni</i>	30
4.10. Korištenje polimera u dermalnoj i transdermalnoj dostavi	31
4.11. Problemi postojeće tehnologije	35
4.12. Registrirani transdermalni pripravci u RH	36
5. ZAKLJUČAK	42
6. LITERATURA	43
7. SAŽETAK	45
SUMMARY	46
TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA	
BASIC DOCUMENTATION CARD	

1. UVOD

Transdermalni ljekoviti oblici su dozirni pripravci razvijeni s ciljem dostave terapijski učinkovite doze lijeka kroz kožu bolesnika (Wokovic i sur., 2006). Koža je najveći ljudski organ veličine 1-2 m² koji pokriva cijelo tijelo (Yogeshvar i sur.,2000.). Predstavlja učinkovitu homeostatsku barijeru sprječavajući pretjerani gubitak vode i ograničavajući molekularni transport u i iz tijela. Nadvladavanje barijerne funkcije kože, kako bi se lijek dostavio u organizam, velik je izazov za znanstvenike koji rade na ovom području.

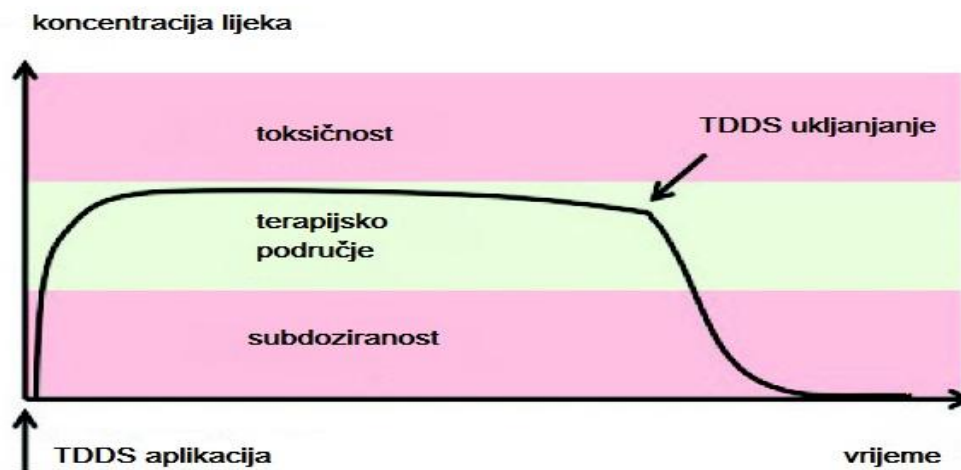
Kako koža predstavlja izvrsnu barijeru, razvoj transdermalnog pripravka nije moguć za sve lijekove te mora postojati razlog za razvoj ovoga oblika dostave. U nekim slučajevima uobičajeni načini primjene lijeka (oralna primjena) nisu prikladni ili mogući pa se koriste alternativne metode. Intravenskom primjenom zaobilazi se razgradnja lijeka u probavnom sustavu i tijekom prvog prolaska kroz jetru, ali je riječ o invazivnom načinu primjene lijeka koji traži stručnu pomoć te je stoga neprikladan za kroničnu primjenu (Yogeshvar i sur.,2000.). Zbog toga, intenzivno se proučavaju novi načini primjene lijeka.

Istraživanja transdermalne primjene lijekova počinju 1960-tih (Lipp, 2014.). Prvi transdermalni flaster na tržištu plasiran ranih 1980-tih, bio je indiciran za ublažavanje simptoma bolesti kretanja (Alza Corporation). Pripravak je dobro je prihvaćen od strane korisnika (Thomas i Finnin, 2004.).

Transdermalna primjena nudi prednosti nad ostalim načinima primjene lijeka. Transdermalna primjena osigurava učinkovitu kontrolu količine lijeka u krvi, omogućuje rjeđe doziranje lijeka, zaobilaznje prvog prolaska kroz jetru i gastrointestinalne inaktivacije, jednostavnu terminaciju tretmana i neinvazivnost primjene (Lipp, 2014.).

Učinkovita kontrola količine lijeka u krvi bitna je kod lijekova uske terapijske širine kao što su nitroglicerini i fentanil, što se lako postiže transdermalnom primjenom. Kod primjene lijeka kroz kožu učestalost primjene je rjeđa čak i kod lijekova kratkog poluvremena eliminacije. Lipp u pregledu *Status Quo, Challenges and Opportunities of Transdermal Drug Delivery* (2014.) navodi primjer ClimaraPro-flastera koji dostavlja terapijske količine steroida levonorgestrela i estradiola tijekom 7 dana, unatoč tome što je poluvrijeme eliminacije estrogena 30 minuta. Rjeđim doziranjem povećava se suradljivost pacijenta u provođenju terapije. Transdermalnom primjenom zaobilazi se metabolizam lijeka prvim prolaskom kroz jetru. Estrogen primijenjen oralno apsorbira se u potpunosti, no bioraspoloživost mu iznosi svega 5% zbog biorazgradnje tijekom prvog prolaska kroz jetru. Transdermalna primjena

smanjuje primijenjenu dozu i toksičnost. Primjenom lijeka kroz kožu povećava se bioraspoloživost lijekova nestabilnih u kiselom mediju jer se zaobilazi niski pH želudca, što je još jedna prednost nad oralnom primjenom. Do prekida terapije dolazi uklanjanjem flastera, nakon čega koncentracija lijeka u krvi pada kao funkcija doze lijeka koji je ostao pohranjen u koži u obliku spremišta i poluvremena eliminacije. Posljednja prednost je neinvazivna primjena koja u nekim slučajevima čini hospitalizaciju bolesnika nepotrebnom.



Slika1. Sistemska koncentracija lijeka nakon aplikacije transdermalnog sustava (prilagođeno prema Wolff, 2014.)

Nedostatci ovog oblika primjene su iritacija kože, troškovi proizvodnje i estetska prihvatljivost (Thomas i Finnin, 2004.). Kod transdermalne primjene postoji opasnost od odljepljivanja flastera i prijenosa na druge osobe zbog loše adhezivnosti, što može imati fatalne posljedice (Wokovic i sur., 2006). Opasnost predstavlja i dopremanje lijeka u sistemske cirkulacije iz spremišta lijeka u koži, nakon terminacije primjene flastera s pasivnom dostavom (Thomas i Finnin, 2004.).

Samo mali broj lijekova se može učinkovito dostaviti transdermalno. Barijerna funkcija kože ograničava broj lijekova koji se mogu dostaviti ovim putem. Procjenjuje se da je vjerojatnost pronalaska prikladne djelatne tvari za transdermalnu primjenu i dizajniranje transdermalnog sustava 1:1000 (Lipp, 2014).

Pasivni transdermalni terapijski sustavi, kao što su matriksni i spremišni tipovi flastera, dostavljaju lijek pasivnom difuzijom. Lijekovi koje je moguće dostaviti na ovaj način su male molekulske mase i umjerene lipofilnosti (Lipp, 2014.). Ovi flasteri ne mogu sistemski dostaviti peptide, proteine i male molekule koje nose naboj pri fiziološkom pH (Lipp, 2014.). Kako navedene molekule imaju velik terapijski potencijal, intenzivno se radi se na razvoju

aktivnih i minimalno invazivnih transdermalnih sustava koji koriste tehnologije kao što su elektroporacija, iontoforeza, sonoforeza, mikroigle, korištenje laserskih zraka... (Lipp, 2014.).

Izazovi u transdermalnoj dostavi su pronalazak prikladne djelatne tvari i smanjenje barijerne funkcije kože (rožnatoga sloja) kemijskim (kemijski pospješivači transdermalne apsorpcije), biološkim (okluzija/hidracija) i fizikalnim (ultrazvuk, temperatura itd.) čimbenicima (Lipp, 2014.). Uz to, daljnje izazove predstavlja i razvoj formulacije koja će se zadržati na koži u vremenu potrebnom za dostavu lijeka (Wokovic i sur., 2006).

Tržište transdermalnih pripravaka je privlačno i stalno raste. U 2013. godini vrijedilo je 25 milijardi američkih dolara, a procjenjuje se da će 2018. narasti na 40 milijardi (Lipp, 2014.). Unatoč velikoj prihvatljivosti i razvoju kroz pet desetljeća, samo 23 djelatne tvari se primjenjuje ovim putem u SAD (Lipp, 2014.).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Transdermalna primjena nudi prednosti nad ostalim načinima primjene lijeka, no kožna barijera ograničava njihovu primjenu. Procjenjuje se da je vjerojatnost pronalaska prikladne djelatne tvari za transdermalnu primjenu i dizajniranje transdermalnog sustava 1:1000. Izazovi u transdermalnoj dostavi su pronalazak prikladnoga lijeka i redukcija kožne barijere (Lipp, 2014).

Cilj ovog rada je proučiti znanstvenu literaturu i dati najnovije informacije s područja transdermalne primjene lijekova. Kako bi se objasnila funkcija kože kao barijere, bit će proučena anatomska-fiziološka svojstva pojedinih slojeva kože. U svrhu razumijevanja prolaska molekule kroz kožu, bit će objašnjeni osnovni fizičko-kemijski parametri bitni u transdermalnoj apsorpciji. Iznesene informacije o tipovima flastera, pasivnoj dostavi lijeka i novim tehnologijama omogućit će razumijevanje funkcioniranja ovoga oblika dostave lijeka. Ovaj rad pokušat će objasniti zašto se transdermalna primjena smatra najuspješnijom neoralnom sistemskom primjenom lijekova.

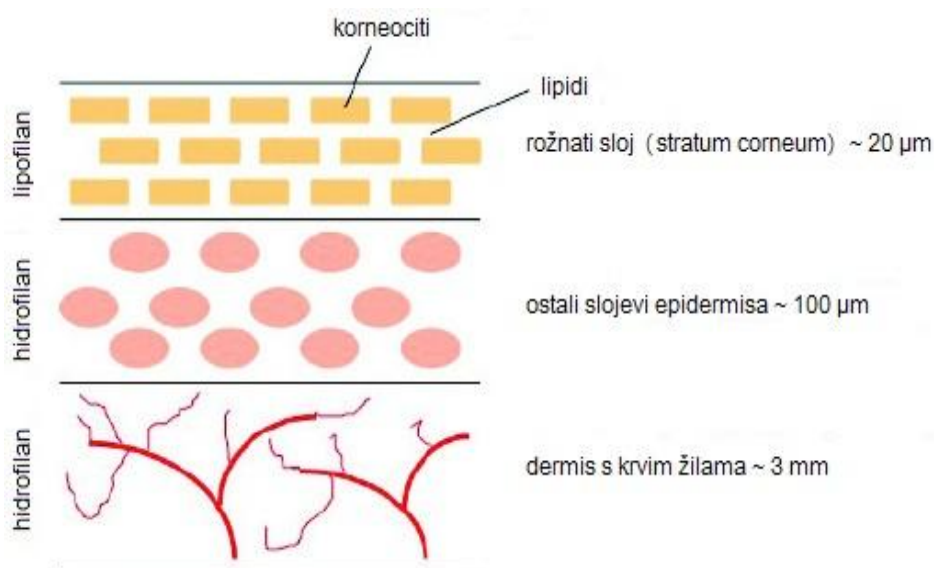
3. MATERIJALI I METODE

U izradi diplomskog rada korišteni su radovi objavljeni u znanstvenim časopisima. Metode rada bile su uglavnom pretraživanje uz pomoć ključnih riječi bitnih za poglavlje. U poglavlju *Registrirani transdermalni pripravci u RH* korištena je Osnovna lista lijekova i Dopunska lista lijekova te informacije prikupljene tijekom Stručne prakse 5.

4. RASPRAVA

4.1. Anatomska i fiziološka svojstva kože

Barijerna funkcija kože značajno ograničava transdermalnu primjenu lijekova. Debljina kože odraslih osoba iznosi oko tri milimetra i štiti tijelo od kemijskih, mikrobioloških i fizikalnih čimbenika iz okoliša. Doprinosi regulaciji temperature i ravnoteži vode u tijelu. Barijerna funkcija, koja je bitna za zdravlje bolesnika, je odgovorna za malu razinu perkutane apsorpcije lijeka transdermalnom primjenom (Lipp, 2014.).



Slika2. Pojednostavljena građa kože (prilagođeno prema Wolff, 2014.)

Barijerna funkcija kože je postignuta gotovo u potpunosti s vanjskih nekoliko mikrometara kože - rožnatim slojem epidermisa (Naik i sur., 2014). Rožnati sloj (*stratum corneum*) je približno 20 µm deo. Sastoji se od stanica korneocita (terminalno diferenciranih keratinocita) okruženih intercelularnim lamelarnim lipidima te strukturom podsjeća na cigla-mort strukturu (Lipp, 2014.).

Lamelarni lipidi rožnatoga sloja kože su karakteristični jer 1) čine kontinuiranu fazu i difuzijski put od površine kože do baze rožnatoga sloja; 2) sadržaj ceramida, slobodnih masnih kiselina i kolesterola, te odsustvo fosfolipida je jedinstveno među biomembranama;

3) lipidi se nalaze u multilamelarnim slojevima; 4) pretežno zasićeni, dugi ugljikovodični lanci čine visoko uređenu gel-membranu, suprotno uobičajenim tekućim membranskim sustavima koji su permeabilniji (Naik i sur., 2014). Rožnati sloj sadržava zavojiti lipidni difuzijski put i čini kožu 1000 puta manje permeabilnom za vodu u usporedbi s ostalim biomembranama (Naik i sur., 2014). Permeabilan je samo za umjereno lipofilne molekule (Lipp, 2014.).

Ispod rožnatog sloja nalaze se zrnati, trnasti i bazalni sloj debeli približno 100 μm . Svaka tvar koja je prošla kroz rožnati sloj mora biti dovoljno hidrofilna kako bi prošla kroz donje slojeve epidermisa i posljedično prešla u sistemsku cirkulaciju (Lipp, 2014).

Ispod epidermisa nalazi se dermis s krvnim žilama debeo oko 3 mm (Lipp, 2014.).

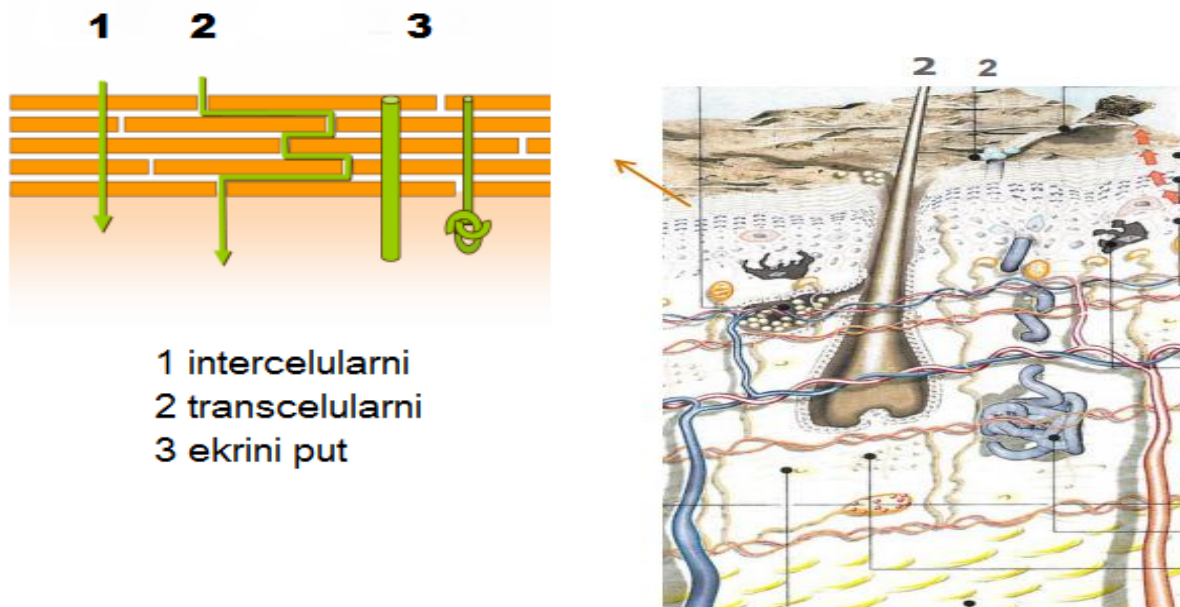
4.2. Rožnati sloj i permeacijski proces

Postoje različiti putovi kojima molekule mogu prijeći rožnati sloj epidermisa, a to su intercelularni, transcelularni te ekrini put koji uključuje žlijezde znojnice i folikule dlaka.

Permeacija putem kožnih privjesaka ne smatra se značajnom jer žlijezde znojnice i folikuli dlaka zauzimaju oko 0,1% ukupne površine kože. No, ovaj put bi mogao biti važan za molekule spore difuzije i velike molekulske mase, kao što su nanočestice. Permeacija putem folikula dlaka i žlijezda znojnica bitna je u ranoj fazi difuzije, prije uspostave ravnoteže (Lane, 2013.).

Ekspirimentalna istraživanja su pokazala da se većina transporta kroz kožu odvija intercelularnim putovima. Smatra se da su ti putovi puno dulji od debljine rožnatoga sloja (20 μm) i procjenjuje se da je njihova duljina 300-900 μm . Transport molekula ovim putem zahtjeva uzastopnu difuziju i razdjeljenje lijeka između polarnih glava i alkilnih lanaca intercelularnih lipida. Nakon što se lijek oslobodi iz formulacije dolazi do njegovoga razdjeljenja u rožnatom sloju, a zatim do difuzije koja je posljedica koncentracijskog gradijenta kroz rožnati sloj. Potom dolazi do daljnjeg razdjeljenja u hidrofilnom epidermisu i difuzije kroz hidrofilni epidermis do dermisa. Limfne i krvne žile u dermisu uklanjaju lijek iz kože čije djelovanje postaje sistemsko (Lane, 2013.).

Transcelularni put permeacije lijeka kroz kožu se smatra najmanje bitnim, a kao intercelularni zahtjeva ponavljano razdjeljenje i difuziju lijeka (Wolff, 2014.).



Slika3. Putovi permeacije lijeka kroz rožnati sloj epidermisa (prilagođeno prema Wolff, 2014.)

4.3. Poželjna svojstva djelatne tvari i oblika za transdermalnu primjenu

Lijek koji se apsorbira kroz kožu u sistemsku cirkulaciju pasivnom difuzijom mora biti djelotvoran u malim dozama i ne izazivati reakcije preosjetljivost (Wolff, 2014.). Dnevna doza koja se može dostaviti transdermalnim flasterom je manja od 10 mg, što u krvi čini koncentraciju koja se izražava u ng ml^{-1} (Naik i sur., 2000.).

Poželjna fizičko-kemijska svojstva lijekova za transdermalnu primjenu (Wolff, 2014.):

- visoka lipofilnost ($\log P \approx 2$)
- niska molekulska masa (idealno ispod 500 Daltona)
- nisko talište (idealno ispod $150\text{ }^{\circ}\text{C}$)
- topljivost u vodi pri pH 6-7,4 $\approx 0,05\text{-}1\text{ mg/ml}$, ukoliko je dnevna doza u mg
- prikladan pKa (određuje topljivost neionizirane forme lijeka pri fiziološkom pH)

Pomoćne tvari korištene u razvoju transdermalnih terapijskih sustava ne smiju iritirati kožu te moraju omogućiti kontinuirani prolazak lijeka kroz kožu, kako bi se osigurala terapijska koncentracija lijeka u krvi kroz potreban period. Sastojci formulacije ne smiju zatvoriti putove apsorpcije (Wolff, 2014.). S fizičko-kemijskog gledišta, formulacije koje dostavljaju lijek pasivnom difuzijom moraju omogućiti razdjeljenje lijeka između formulacije i kože te između slojeva kože. Na taj način postiže se koncentracijski gradijent kroz slojeve kože koji bi trebao biti konstantan (Wolff, 2014.).

Formulacijski faktori koji utječu na razinu apsorpcije lijeka su (Wolff, 2014.):

- kemijski potencijal lijeka
- korištenje kemijskih pospješivača transdermalne apsorpcije
- korištenje nosača lijeka (mikro- i nano-emulzije, liposomi, transferosomi)
- veličina čestica lijeka
- eutektičke smjese
- korištenje ionskih parova

Dio razvoja formulacije je i optimizacija adhezivnosti oblika. Optimalna adhezija je jedan od zahtjeva kvalitete (Wolff, 2014.).

Kako bi konačna formulacija bila kvalitetna i sigurna za uporabu potrebno je zadovoljiti sljedeće kriterije (Wolff, 2014.):

- osigurati dostavu terapijske doze
- smanjiti varijabilnosti absorpcije
- smanjiti lokalne reakcija kože
- postići adekvatnu fizičku stabilnost i integritet formulacije tijekom skladištenja i primjene
- svesti na minimumi količinu lijeka koja zaostaje u formulaciji nakon uklanjanja s kože
- osigurati dobru adheziju i koheziju (minimalizirati odljepljivanje formulacije i varijabilnost adhezije kože)

4.4. Transdermalni flasteri i indikacije primjene

Transdermalni flasteri su polimerni filmovi aplicirani izravno na kožu. Polimeri su većinom materijali koji se ponašaju kao PSA (pressure sensitive adhesives), ostvarujući mekan i čvrst kontakt s kožom. Lijepe se na kožu laganim pritiskom, a mogu se ukloniti ne ostavljajući vidljive ostatke na koži (Suksaeree i sur., 2013.).

Različiti polimeri, kao što su celulozni derivati, polivinil-alkohol (PVA), polivinilpirolidon (PVP), kitozan, Carbopol i poliakrilati se koriste u razvoju transdermalnih flastera. Razvijen je niz terapijskih sustava koji osiguravaju sistemsku apsorpciju lijeka primjenog na netaknutu kožu bolesnika (Suksaeree i sur., 2013.). Razvoj flastera je multidisciplinarna aktivnost koja obuhvaća nekoliko istraživanja, počevši od odabira prikladne djelatne tvari do demonstracije transdermalne apsorpcije lijeka na *in vitro* i *in vivo* modelima. Za vrijeme razvoja transdermalnog sustava obraća se pažnja na fizičko-kemijska svojstva i stabilnost lijeka, ugodnost primjene, estetiku, proizvodnost, uvećanje proizvodnje na industrijske razmjere i troškove (Suksaeree i sur., 2013.).

Glavne indikacije transdermalnih terapijskih sustava na tržištu između 1979. i 2003. godine su uključivale kroničnu bol, kardiovaskularne bolesti, hormonsku nadomjesnu terapiju i lokalnu dermalnu analgeziju (Wolff, 2014.).

Tablica 1. Odobreni transdermalni flasteri u SAD u periodu od 1979 do 2003. (Wolff, 2014.)

Godina	Generičko ime	Indikacija	Mehanizam/tehnologija
1979	Skopolamin	Bolest kretanja	Pasivna difuzija
1984	Klonidin	Hipertenzija	Pasivna difuzija
1986	Estradiol	Menopauzalni simptomi	Pasivna difuzija
1990	Fentanil	Kronična bol	Pasivna difuzija
1991	Nikotin	Prekid pušenja	Pasivna difuzija
1993	Testosteron	Deficit testosterona	Pasivna difuzija
1995	Lidokain/epinefrin	Lokalna dermalna analgezija	Pasivna difuzija
1996	Nitroglicerol	Angina pectoris	Pasivna difuzija
1998	Estradiol/noretindron	Menopauzalni simptomi	Pasivna difuzija
1999	Lidokain	Postherpetička neuralgija	Iontoforeza
2001	Etinilestradiol/norelgestromin	Kontracepcija	Pasivna difuzija
2003	Estradiol/levonorgestrel	Menopauza	Pasivna difuzija
2003	Oksibutinin	Pretjerano aktivan mokraćni mjehur	Pasivna difuzija

Od 1979. do 2003. godine terapijski sustav s lidokainom i epinefrinom baziran na iontoforezi bio je jedini registrirani pripravak koji je koristio fizičko poboljšavanje transdermalne apsorpcije lijeka. Aktivni sustavi koji su odobreni od FDA tijekom sljedećih deset godina su sonoforeza za lidokain, iontoforeza za fentanil u akutnoj postoperativnoj boli te iontoforeza za sumatriptan kod bolesnika s migrenom. Registriran je i terapijski sustav s lidokainom koji koristi toplinu na mjestu aplikacije za povećanje transkutane apsorpcije lijeka. Toplina na mjestu primjene generira se kontroliranom kemijskom reakcijom (Wolff, 2014.).

Tablica 2. Odobreni transdermalni flasteri u SAD u periodu od 2004 do 2013. (Wolff, 2014)

Godina	Generičko ime	Indikacija	Mehanizam/tehnologija
2004	Lidokain/ultrazvuk	Lokalna dermalna anestezija	Sonoforeza
2005	Lidokain/tetrakain	Lokalna dermalna analgezija	Toplinom potpomognut sistem
2006	Fentanil/iontoforeza	Akutna postoperativna bol	Iontoforeza
2006	Metilfenidat	ADHD	Pasivna difuzija
2006	Selegilin	Depresija	Pasivna difuzija
2007	Diklofenak epolamin	Akutna bol	Pasivna difuzija
2007	Rivastigmin	Demencija	Pasivna difuzija
2008	Granisetron	Povraćanje izazvano kemoterapijom	Pasivna difuzija
2009	Kapsaicin	Neuropatija	Pasivna difuzija
2010	Buprenorfin	Kronična bol	Pasivna difuzija
2012	Rotigotin	Parkinsonova bolest	Pasivna difuzija
2013	Sumatriptan	Migrena	Iontoforeza

Glavne indikacije za transdermalne sustave registrirane nakon 2004. godine su kronična bol, bolesti središnjeg živčanog sustava, karcinom i demencija (Wolff, 2014.). Pasivni terapijski sustavi oslobađajući lijek u količini 1 mg/cm² uz veličinu od 10-40cm² dnevno kroz kožu mogu dostaviti 10 do 40 mg lijeka. Fizičke tehnike poboljšavanja transkutane apsorpcije su razvijene kako bi dostavile lijek kroz manju površinu kože. Istovremeno, omogućavaju dostavu velikih molekula u većim količinama, tako da je moguće dostaviti od 20-100 mg lijeka kroz tretiranu površinu, ovisno o tehnologiji koja se koristi (Wolff, 2014.).

Mikroigle kao terapijski sustav se koriste u transdermalnoj aplikaciji vakcina, pogotovo kod starijih pacijenata. Transdermalna vakcina protiv sezonske gripe pokazala se jednako učinkovito kao tradicionalna intramuskularna vakcina, te je odobrena od FDA i EMA (Wolff, 2014.).

Desetljećima su razvijani terapijski sustavi koji bi omogućili učinkovitu i bezbolnu dostavu inzulina s povratnom informacijom o količini glukoze u krvi. Terapijski sustavi bazirani na tehnologiji mikroigala, udruženi s kontrolom glukoze mogli bi u budućnosti omogućiti bolju kontrolu šećerne bolesti (Wolff, 2014.).

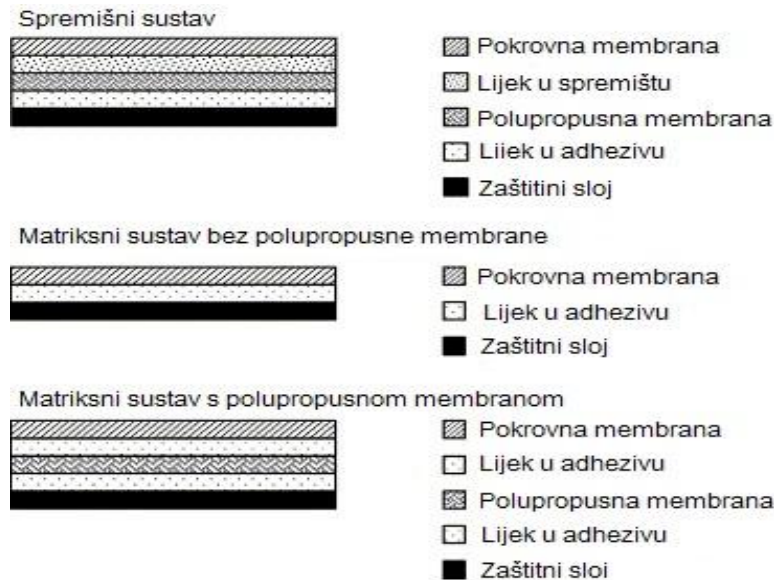
Terapijski sustav za transdermalnu dostavu paratiroidnog hormona (PTH) baziran na tehnologiji mikroigala, a s ciljem liječenja osteoporoze je u odmaklom stadiju kliničkih ispitivanja. U placebo-kontroliranom kliničkom istraživanju, dostava mikroiglama je pokazala obećavajuće rezultate, povećavajući mineralnu gustoću kostiju. U usporedbi sa standardnim pripravcima koji zahtijevaju skladištenje pri niskim temperaturama i imaju kratak rok trajanja od svega 28 dana, PTH terapijski sustav baziran na mikroiglama ne zahtjeva specijalne uvjete skladištenja i stabilan je pri sobnoj temperaturi tijekom 2 godine (Wolff, 2014.).

4.5. Vrste transdermalnih flastera

Najčešće korišteni transdermalni flasteri se mogu podijeliti na spremišne sustave i matriksne sustave s ili bez polupropusne membrane (Wokovich i sur., 2006.).

Spremišni sustavi se sastoje od više komponenata: pokrovne membrane, spremišta, polupropusne membrane i adhezivnog sloja (Lane, 2012.). Adhezivni sloj je odgovoran za adheziju i može u potpunosti prekrivati površinu s koje se oslobađa lijek (kontinuirani adheziv) ili može okruživati ne-adherirajuću površinu s koje se lijek oslobađa (periferni adheziv) (Wokovich i sur., 2006.). Osim adhezije, adhezivni sloj ima još nekoliko funkcija. Nakon aplikacije, lijek iz spremišta prolazi kroz polupropusnu membranu sve dok koncentracija lijeka u adhezivnom sloju ne dosegne ravnotežu s onom u spremištu. Koncentracija lijeka u spremištu je saturirana i nakon uspostave ravnoteže. Nakon aplikacije, lijek se iz adhezivnog sloja razdjeljuje i difundira između slojeva kože kod ne prijeđe u sistemsku cirkulaciju. Kako se količina lijeka smanjuje u adhezivnom sloju, lijek iz spremišta

difundira kroz polupropusnu membranu u adhezivni sloj održavajući koncentraciju lijeka konstantnom (Lane, 2012.).



Slika4. Vste transdermalnih flastera (prilagođeno prema Wokovich i sur., 2006.)

Matriksni sustavi se sastoje od pokrovne membrane, polimernog spremišta, adhezivnog i zaštitnog sloja. Neki matriksni sustavi sadržavaju samo pokrovnu mebranu i adheziv u kojem se nalazi lijek pokriven sa zaštitnim slojem (Lane, 2014.). Jednostavnost matriksnih sustava je smanjila troškove proizvodnje, povećala ugodnost primjene i estetiku. No, proizvodnja ovih sustava je izazov za stručnjake, pogotovo kod sustava s lijekom u adhezivu jer adheziv tada ima funkciju spremišta lijeka, kontrolira njegovo oslobađanje i zadržava formulaciju na koži kroz predviđeni period (Lane, 2014.). Kod matriksnih sustava s polupropusnom membranom, membrana se nalazi između 2 sloja adheziva u kojima se nalazi lijek (Wokovich i sur., 2006.).

4.6. Građa transdermalnog flastera

Zaštitni sloj

Za vrijeme čuvanja flaster je pokriven zaštitnim slojem koji se uklanja neposredno prije primjene flastera na kožu. Kako je u bliskom kontaktu s flasterom, mora biti kemijski inertan (Wokovich i sur., 2006.).

Pokrovna membrana

Kod odabira pokrovne membrane vodi se računa o izgledu, fleksibilnosti i potrebi okluzije. Membrana se izrađuje od poliesterskog, polietilenskog i poliolefinskog filma. Aditivi pokrovne membrane ne smiju ulaziti u druge slojeve formulacije, a lijek, pomoćne tvari i kemijski pospješivači transdermalne apsorpcije ne smiju izlaziti difuzijom kroz membranu izvan formulacije. Davanje previše važnosti kemijskoj rezistenciji može dovesti do krutosti i visoke okluzivnosti flastera koja pri dugotrajnom korištenju izaziva iritaciju (Wokovich i sur., 2006.).

Dodatni sloj

Flaster može sadržavati i adhezivni sloj u obliku gela i pjene u kojem se ne nalazi lijek, a koji je dizajniran da se stavi preko transdermalnog flastera i učvrsti njegov položaj na koži. Proizvođači, distributeri i medicinsko osoblje sugeriraju stavljanje adhezivne trake preko flastera ukoliko se flaster odlijepi ili padne. Učinak dodatne okluzivnosti ovoga sloja nije još sustavno proučen (Wokovich i sur., 2006.).

Polupropusna membrana

Uloga polupropusne membrane je kontrola količine lijeka i pomoćnih tvari koje se oslobađaju iz formulacije. Može biti povezana s pokrovnom membranom tvoreći „džep“ koji okružuje prostor u kojem se nalazi lijek ili biti poseban sloj u flasteru (Wokovich i sur., 2006.).

Kemijski pospješivači transdermalne apsorpcije

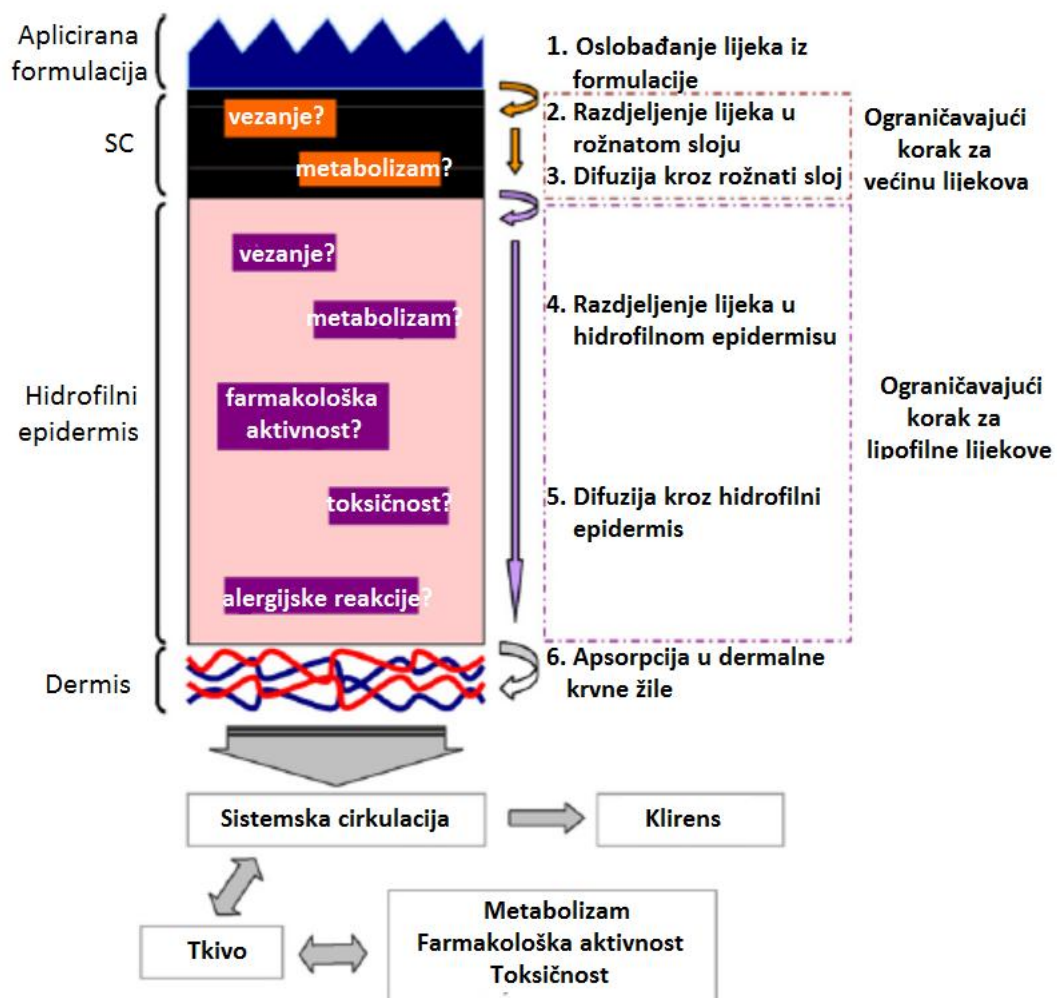
Kemijski pospješivači transdermalne apsorpcije (propilen glikol, metil laurat, etil oleat, karvon, laurinska kiselina, oleinska kiselina, N-metil-pirolidinon, azon, izopropilmiristat, alkohol) moduliraju permeabilnost kože (Wokovich i sur., 2006.).

PSA (pressure-sensitive adhesives)

PSA čvrsto prijanjaju na kožu zbog međuatomskih i međumolekulskih privlačnih sila koje osiguravaju intiman kontakt. Kako bi se osigurao takav kontakt, materijal se mora moći deformirati pri malom pritisku što objašnjava „*pressure sensitive*“. Do adhezije dolazi nakon primjene pritiska na površinu kože. Pri tome dolazi do ovlaživanja kože te se PSA vlaži i širi kožom kada je površinska energija manja od površinske energije kože. Nakon inicijalne adhezije, PSA se s kožom može povezati i snažnijim vezama, kao što su vodikove veze, ovisno o karakteristikam kože, a i drugim parametrima (Wokovich i sur., 2006.). Široko korišteni PSA polimeri su poliizobutileni (PIB), akrilati i silikoni. PSA se može koristiti kako

bi učvrstio flaster na kožu i/ili kao nosač lijeka. PSA mora biti kompatibilan s lijekom i pomoćnim tvarima koji mogu utjecati na mehaničke karakteristike PSA i količinu dostavljenog lijeka. Pri odabiru PSA se vodi računa o topljivosti lijeka i pomoćnih tvari, učinku otopljenih/dispergiranih aditiva na adheziju, stabilnosti otopljenih/dispergiranih komponenata, kompatibilnosti pokrovne membrane i zaštitnog sloja, vremenu aplikacije i utjecaju vlage. Idealan adheziv ne bi trebao iritirati i senzitivirati kožu, trebao bi se snažno adherirati za različite tipove kože kroz predviđeni period, omogućiti lagano skidanje flastera bez ostavljanja tragova na koži i biti udoban za nošenje (Wokovich i sur., 2006.)

4.7. Fizičko-kemijski parametri bitni u dermalnoj apsorpciji



Slika 5. Prikaz procesa uključenih u dermalnu apsorpciju lijekova (prilagođeno prema Lane, 2013.)

Lipofilnost lijeka

Barijera rožnatoga sloja je lipofilna s intercelularnim lipidnim lamelama koje tvore putove kroz koje lijek mora proći difuzijom kako bi došao do prokrvljenog dijela kože i postigao sistemsko djelovanje. Zbog toga lipofilni lijekovi pokazuju bolju raspoloživost dermalnom primjenom. No, lijek se prvo treba osloboditi iz formulacije i razdijeliti u rožnatom sloju, prije nego difuzijom prođe kroz cijelu njegovu širinu, a zatim se razdjeli u hidrofilnim donjim djelovima epidermisa. Idealno bi bilo kada bi lijek posjedovao topljivost u vodi i lipidnom mediju. Previše hidrofilan lijek ne može prijeći u rožnati sloj, a previše lipofilan se zadržava u lipofilnom rožnatom sloju (Naik i sur., 2000.). Molekule s dobrom topljivošću u vodi i ulju najčešće imaju nisko talište (Hadgraft, 2004.).

Mobilnost lijeka

Nakon što se lijek razdjelio u rožnatom sloju, mora biti dovoljno mobilan da difuzijom prođe kroz njega. Difuzija kroz biološke membrane ne može se objasniti Stokes-Einstein jednadžbom koja opisuje difuziju sferičnih čestica u kontinuiranom tekućem mediju. Difuzijski proces u rožnatom sloju je kompleksniji zbog viskoznosti lipidnog matriksa. Membranska difuzija ovisi o veličini molekule i definirana je izrazom :

$$D_m = D_o \times \exp(-\beta \times MV) \text{ (jed. 1)}$$

gdje je D_m difuzivnost permeanta kroz membranu, D_o membranska difuzivnost hipotetske molekule, β konstanta karakteristična za membranu i MV volumen molekule permeanta. Difuzivnost otopljene tvari se eksponencionalno smanjuje s povećavanjem volumena molekule (Naik i sur., 2000.).

Optimizacija pasivne difuzije lijeka

Utjecaj fizičko-kemijskih parametara na transdermalnu bioraspoloživost može se objasniti Fickovom jednadžbom koja objašnjava pasivnu permeaciju otopljene tvari kroz rožnati sloj. U stanju ravnoteže, kada je količina lijeka koja ulazi u membranu (rožnati sloj) jednaka količini koja napušta membranu, tok (eng. flux) J_{ss} je definiran jednadžbom:

$$J_{ss} = (D \times K_{sc/veh}/h) \times C_{veh} = K_p \times C_{veh} \text{ (jed. 2)}$$

gdje je J_{ss} ravnotežni tok ($mg\ cm^{-2}hr^{-1}$) kroz membranu debljine h ; $K_{sc/veh}$ je koeficijent razdjeljenja lijeka između kože i formulacije; D je koeficijent difuzije lijeka u rožnatom sloju (cm^2hr^{-1}); C_{veh} je koncentracija lijeka u formulaciji ($mg\ cm^{-3}$), a K_p je o formulaciji ovisan koeficijent permeabilnosti lijeka (Naik i sur., 2000.). Maksimalni tok lijek postiže kada je koncentracija lijeka u formulaciji C_{veh} jednaka topljivosti. Jednadžba 2 pokazuje da su bitni fizičko-kemijski parametri koeficijent razdjeljenja, koeficijent difuzije i topljivost (Hadgraft, 2004.).

Kako je koža višeslojni epitel u kojem se na lipofilni rožnati sloj nastavlja donji hidrofilni epidermis, fizičko-kemijska priroda donjeg sloja doprinosi ukupnom difuzijskom procesu (Naik i sur., 2000.).

Stoga, koeficijent razdjeljenja $K_{sc/veh}$ koji ovisi o lipofilnosti lijeka mora biti takav da omogući prijelaz u rožnati sloj i izlazak iz njega (Naik i sur., 2000.). Jednadžba 2 na prvu ukazuje da visok koeficijent razdjeljenja $K_{sc/veh}$ daje visok tok J_{ss} , no visoke vrijednosti $K_{sc/veh}$ imaju molekule s malom topljivosti. Optimalno razdjeljenje se postiže pri vrijednostima $\log K_{okt} \sim 1 - 3$, što se slaže s zahtjevom o topljivosti lijeka u ulju i vodi (Hadgraft, 2004.).

C_{veh} se može povećati koristeći formulaciju u kojoj je velika topljivost lijeka. No, povećavanje topljivosti otežava prelazak permeanta iz formulacije u rožnati sloj (smanjuje $K_{sc/veh}$) (Naik i sur., 2000.).

Dakle, formulacija treba biti pažljivo optimirana da se postigne optimalan produkt ($K_{sc/veh} \times C_{veh}$) koji će olakšati prelazak lijeka iz formulacije u rožnati sloj, dok u njoj ostaje znatna količina lijeka za kontinuirano oslobađanje terapijske doze (Naik i sur., 2000.).

Neki znanstvenici smatraju da će u idealnim uvjetima sve formulacije zasićene određenim lijekom imati isti tok J_{ss} kroz kožu. Zasićena formulacija omogućiti će maksimalan tok (J_{ss}) neovisno o tipu formulacije i topljivosti lijeka. Drugim riječima, lijek X koji ima topljivost $2\ mg\ ml^{-1}$ i $20\ mg\ ml^{-1}$ u formulaciji Y i Z će prolaziti kroz kožu u jednakim količinama iz zasićenih formulacija ukoliko podloga ne stupa u interakciju s membranom i ne utječe na njena svojstva (Naik i sur., 2000.).

Tradicionalni transdermalni pripravci povećavaju permeabilnost lijeka okluzivnošću. Mehanizam kojim okluzija pridonosi transkornealnoj difuziji nije u potpunosti razjašnjen, ali se smatra da akumulacija vode u koži dovodi do bubrenja korneocita, a povećava se i sadržaj vode u intercelularnom matriksu, povećava temperatura kože te smanjuje isparavanje suotapala. Okluzija ima i negativnih strana. Zadržavanje vode i znoja u koži može dovesti do

iritacije kože i bakterijske proliferacije zbog čega se razvijaju transdermalne formulacije s manjim potencijalom za ove reakcije (Finnin, 2004.).

Iako potencijalnih lijekova za transdermalnu dostavu ima mnogo, samo mali broj lijekova posjeduje odgovarajuća fizičko-kemijska svojstva koja omogućavaju transdermalnu apsorpciju (Lipp, 2014).

4.8. Nadvladavanje kožne barijerne funkcije

Najjednostavniji način optimiziranja pasivne transdermalne dostave je modifikacija formulacije (promjena $K_{sc/veh}$ i C_{veh}). Noviji proizvodi koriste prezasićene, mikroemulzijske i liposomalne sisteme. Ovi pristupi su najnovija dostignuća, ali ne omogućuju transdermalnu primjenu slabo permeabilnih molekula (Naik i sur., 2000.).

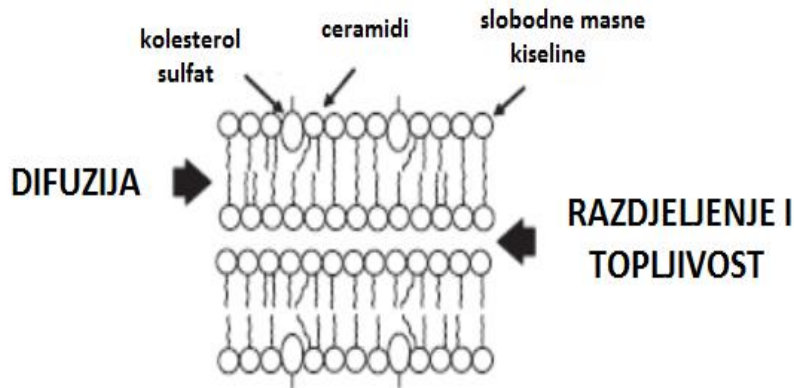
Modifikacija lijeka

Lipofilnost lijeka može se mijenjati derivatizacijom. Ovaj pristup uključuje kemijsko modificiranje lijeka kojim nastaje prolijek, s npr. poboljšanom permeacijom. Prolijek je dizajniran da nakon apsorpcije kroz kožu enzimatskom ili kemijskom razgradnjom oslobodi lijek u aktivnom obliku (Naik i sur., 2000.). Ovaj pristup se uspješno koristi kod topikalnih steroidnih protuupalnih lijekova, čija intrinzička farmakološka učinkovitost ne odgovara topikalnoj. Kao primjer možemo spomenuti triamcinolon koji je sistemski pet puta aktivniji od hidrokortizona, ali ima 10% njegove topikalne učinkovitosti. Transformacija triamcinolona u lipofilniji oblik povećava njegovu topikalnu aktivnost za 1000 puta. Slično, esterifikacija betametazona u 17-valerat oblik povećava topikalnu aktivnost za 450 puta (Naik i sur., 2000.).

Kemijski pospješivači transdermalne apsorpcije

Korištenje kemijskih pospješivača transkutane apsorpcije je najviše istraženo. Riječ je o tvarima koje mogu reverzibilno smanjiti barijernu funkciju kože i posljedično omogućiti ulazak slabo penetrirajućih molekula u sistemsku cirkulaciju. U tu svrhu upotrebljavaju se alkoholi, polioli, pirolidoni, amini, amidi, masne kiseline, sulfoksidi, esteri, terpeni, alkani, sulfaktanti i fosfolipidi. Njihova strukturna raznovrsnost ukazuje da za poboljšanu transkutanu apsorpciju zaslužno više različitih mehanizama (Naik i sur., 2000.).

Najčešće, mehanizam poboljšavanja transkutane apsorpcije se temelji na promjeni lipidne strukture (promjena koeficijenta difuznosti, D) i promjeni topljivosti lijeka u rožnatom sloju (promjena koeficijenta razdjeljenja lijeka između kože i formulacije $K_{sc/veh}$) (Hadgraft, 2004.).



Slika 6. Pojednostavljeni prikaz djelovanja kemijskih pospješivača transdermalne apsorpcije. Kemijski pospješivači koji se interkaliraju između lipidnih dvosloja, remete poredak lipida i fluidiziraju ih ili postoje kao odvojena faza te tako poboljšavaju difuziju lijeka. Pospješivači koji dobro prodiru kroz slojeve kože i povećavaju topljivost lijeka u koži poboljšavaju razdjeljenje lijeka u kožu (prilagođeno prema Lane, 2013.).

Oleinska kiselina se primjerice interkalira između lipida međustaničnog cementa i tako mijenja koeficijent difuzije D . FTIR istraživanja, u kojima je korištena perdeuterirana oleinska kiselina, su pokazala da OA čini nakupine u koži. Također je dokazano da je difuzija lijeka značajno brža kroz nakupine OA ili kroz defekte između nakupina OA i lipida kože. Nakupine su veličine nekoliko molekula OA. Suprotno OA, Azone (1-dodecilazacikloheptan-2-non) ima homogenu distribuciju. Razlika u strukturi Azona i OA je u cis-dvostrukoj vezi zbog koje se OA radije veže s drugim OA molekulama, nego s lancima lipida kože koji nemaju cis-dvostruku vezu. Obje molekule su tenzidi i imaju ambifilnu strukturu, tj. hidrofilnu glavu i lipofilni lijek, te se ubrajaju u površinski aktivne pospješivače transkutane apsorpcije. Ova skupina pospješivača transdermalne apsorpcije se često povezuje s iritacijom kože (Hadgraft, 2004.).

Neka otapala, kao što su etanol, Transcutol i propilen glikol također djeluju kao pospješivači transkutane apsorpcije lijekova. Navedene molekule prodiru u kožu i poboljšavaju topljivost lijeka u koži (Hadgraft, 2004.).

Opisan je i sinergistički učinak ova dva tipa posješivača apsorpcije na način da otapalo (etanol i propilenglikol) olakšava solubilizaciju surfaktant tipa (Azone i masne kiseline) u rožnatom sloju pri čemu dolazi do amplifikacije lipid-modulacijskog efekta (Naik i sur., 2000.).

O sredstvima za povećavanje permeacije biti će govora i kasnije.

Fizičko poboljšavanje transdermalne apsorpcije lijeka

Jedna od prednosti transdermalnih oblika je kontrolirano i produženo oslobađanje lijekova s kratkim poluvremenom eliminacije koji zahtijevaju učestalo doziranje. Takvih su obilježja i novi biotehnološki lijekovi - peptidi, proteini i oligonukleotidi. Navedeni lijekovi su potentni i visoko specifični, no labilni. Zbog veličine, polarnosti i naboja teško ih je dostaviti transdermalno. Napredak u transdermalnoj dostavi koji uključuje fizičko poboljšavanje transdermalne apsorpcije lijeka moguće je rješenje navedenih izazova i pruža moćnu strategiju u rješavanju problema dostave mnogih lijekova (Naik i sur., 2000.).

Aktivne transdermalne tehnologije su iontoforeza, elektroporacija, sonoforeza, mikroporacija mikroiglama, laserske tehnike, termalna ablacija i radiofrekvencijska ablacija (Naik i sur. 2000. i Wolff, 2014.).

Najrazvijenija od ovih tehnologija, ***iontoforeza***, koristi električne struje niske jakosti (*uobičajeno* $< 500 \text{ mikroampera cm}^{-2}$) kako bi olakšala transport lijeka kroz kožu (Naik i sur., 2000.). Elektrorepulzivni učinak nastaje uslijed odbijanja nabijenih molekula od elektrode istovrsnog naboja, što pridonosi njihovoj transkutanoj apsorpciji (Wolff, 2014.). Uspješnost iontoforeze ovisi o polarnosti, valenciji i ionskoj mobilnosti lijeka, kao i o transdermalnoj formulaciji. Najčešće, 2 elektrode od kojih jedna sadržava ionizirani lijek iste polarnosti (kationski lijek i anoda) su smještene na površinu kože i spojene na kontantan izvor istosmjernog struje. Jakost struje određuje količinu naboja koji se nalazi u krugu, a posljedično i količinu iona koji prolaze kroz kožu. Iontoforeza je kontrolirana i učinkovita metoda transdermalne dostave lijeka, pri čemu je količina dostavljenog lijeka direktno proporcionalna količini naboja (Naik i sur., 2000.).

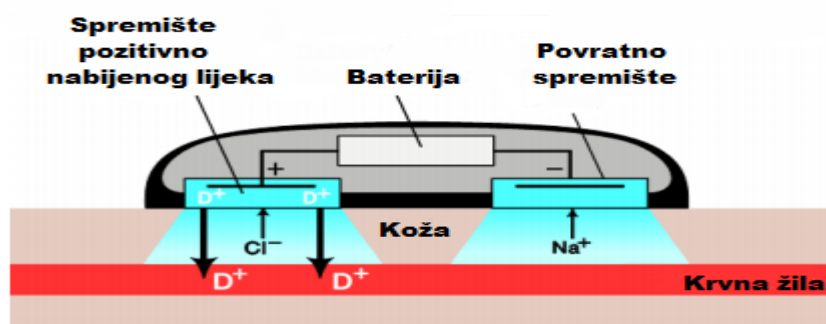
Anodna dostava malih kationa se preferira jer koža pri fiziološkoj pH-vrijednosti nosi negativni naboj što je čini trajno-selektivnom za pozitivne ione pri uspostavi električnog polja. Preferirani transport malih kationa inducira kretanje otapala u smjeru kretanja kationa (od anode prema katodi) pri čemu se ioni sudaraju s otapalom. Uspostavljeni elektroosmotski tok omogućava olakšani transport neutralnih (i pozitivno nabijenih) molekula koje su doslovno

nošene od anode do katode. Za pozitivno nabijene lijekove, doprinos elektroosmoze (uz usporedbu s klasičnim elektropulzivnim učinkom) postaje višestruko značajan s povećavanjem molekulske mase. Smatra se predominantnim mehanizmom iontoferetskog transporta za peptide i male proteine (Naik i sur., 2000.).

Promjena naboja na koži (pri promjeni pH formulacije) ima potencijal promjene balansa doprinosa elektropulzivnog i elektroosmotskog iontoferetskog kretanja. Na primjer, kada bi koža bila pozitivno nabijena postala bi trajno-selektivna za anione i inducirala bi kretanje otapala u smjeru aniona (od katode prema anodi), dok koža bez naboja ne bi uzrokovala kretanje otapala. pH-vrijednost formulacije ima ključnu ulogu u učinkovitosti dostave iontoforezom jer ne utječe samo na trajnu-selektivnost kože, nego utječe i na naboj lijeka koji određuje njegovu mobilnost. Osim optimizacije pH-vrijednosti formulacije, bitno je ograničiti transport elektrolita (Na^+Cl^-), potrebnog za funkcioniranje elektroforetskog uređaja, kroz kožu (Naik i sur., 2000.).

Na tržištu je dostupan terapijski sustav s lidokainom i epinefrinom koji koristi tehnologiju ionoforeze za postizanje lokalnog anestetskog učinka. Pripravak je odobren u SAD 1995. godine (Wolff, 2014). Terapijski sustav se sastoji od prikladnog uređaja za generiranje iontoforetske struje (Phoresor), 2% otopine lidokain hidroklorida i 0,001% epinefrina (Iontocaine) te hidrogel elektroda (Numbly Stuff). Ova neinvazivna metoda pokazala se pogodnom za primjenu pedijatrijskim bolesnicima prije dermalnih zahvata (Naik i sur., 2000.). Slični terapijski sustavi temeljeni na tehnologiji ionoforeze su prikladni za uspostavu analgezije, liječenje osteoporoze te dijagnostička mjerenja (Naik i sur., 2000.).

Prednost iontoforetske dostave lijeka pred pasivnom dostavom su u preciznost doziranja i pulsnoj dostavi lijeka koja simulira endogeno lučenje te smanjuje neželjene posljedice terapije (npr. tolerancija). Iontoforetski uređaj dostavlja molekule umjerene veličine (do 7 kDa), ionizirane i polarne kroz visoko lipofilnu membranu (Naik i sur., 2000.).



Slika 7. Sematski prikaz iontoforetskog uređaja (prilagođeno prema Wolff, 2013.)

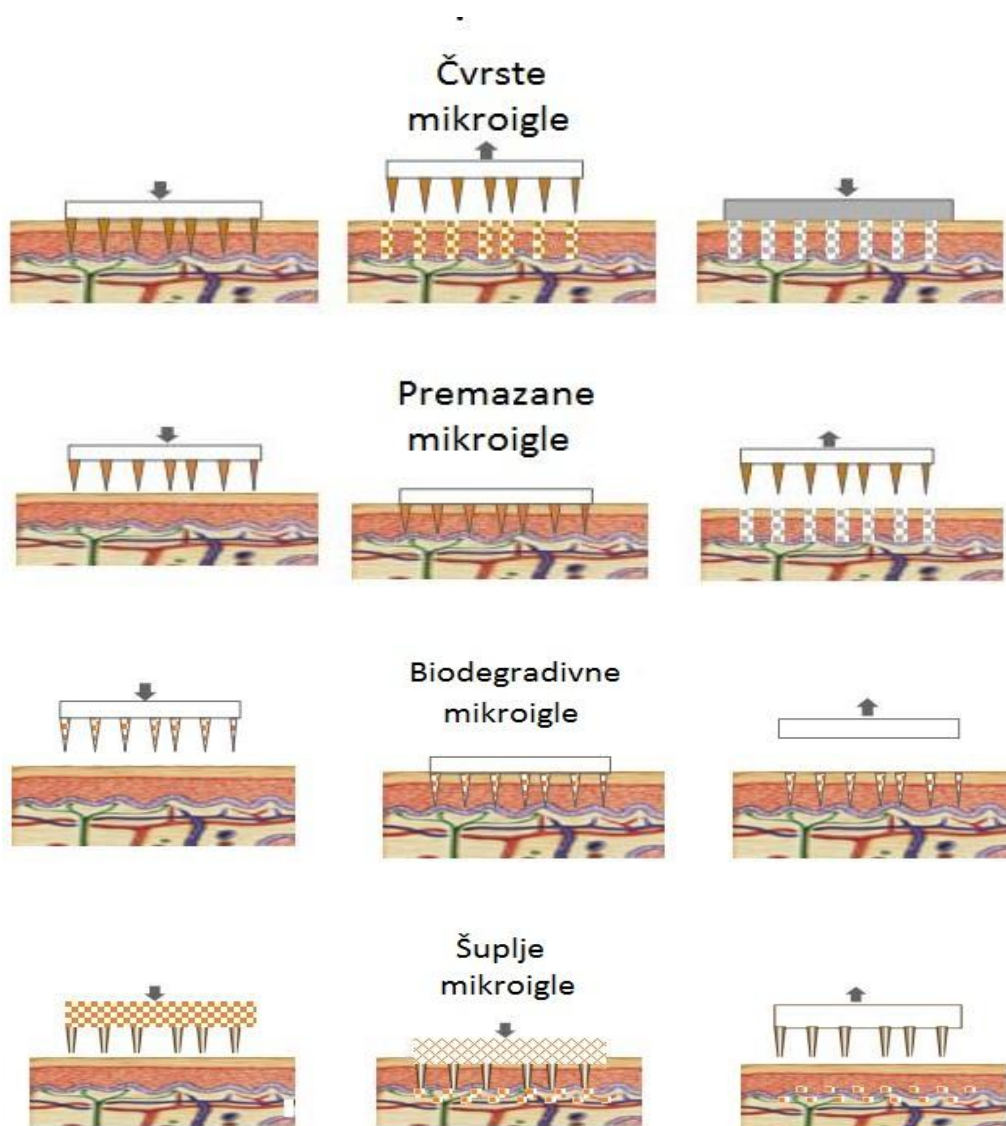
Elektroporacija koristi kratke, visokovoltazne pulseve koji čine kožu permeabilnijom, uzrokujući stvaranje vodenih prolaza u lipidnoj membrani. Ova metoda koristeći visokonaponske pulseve generira transdermalni potencijal od 1 kV koji traje 10 μ s – 500 ms. Pokazala se uspješnijom (najmanje, jednako dobrom) od iontoforeze za transdermalnu apsorpciju nekoliko molekula in vitro, a u usporedbi s pasivnom difuzijom uočen je značajno veći transport lijeka (Naik i sur., 2000.).

Sonoforeza je korištenje ultrazvuka, definiranog kao zvuk frekvencije veće od 20 kHz, kako bi se narušila barijerna funkcija i omogućila transdermalna apsorpcija lijeka. Ultrazvučna tehnologija se koristi u fizikalnoj terapiji i dijagnostici, a istraživanja su pokazala da korištenje frekvencija od 20 kHz do 10 MHz s intenzitetom od 3 W cm⁻² značajno povećava transdermalnu dostavu. Frekvencija od 20 kHz je do 1000 puta učinkovitija od 10 MHz, dakle uporaba manjih frekvencija je učinkovitija. Sonoforeza povećava dostavu lijeka kombinacijom termalnog, kemijskog i mehaničkog djelovanja na kožu. Osim što povećava temperaturu kože, sonoforeza stvara plinovite džepove unutar stanica (kavitacija), povećava pore i izmjenjuje strukturu međustaničnih lipida te bi mogla uzrokovati i citotoksičnost.

Kavitacija je predominantni mehanizam kojim male frekvencije ultrazvuka povećavaju propusnost kože i povećavaju transdermalni transport polarnih makromolekula kao što su inzulin (6kDa), interferon- γ (17kDa) i eritropoetin (48kDa) u *in vitro* uvjetima (Naik i sur., 2000.).

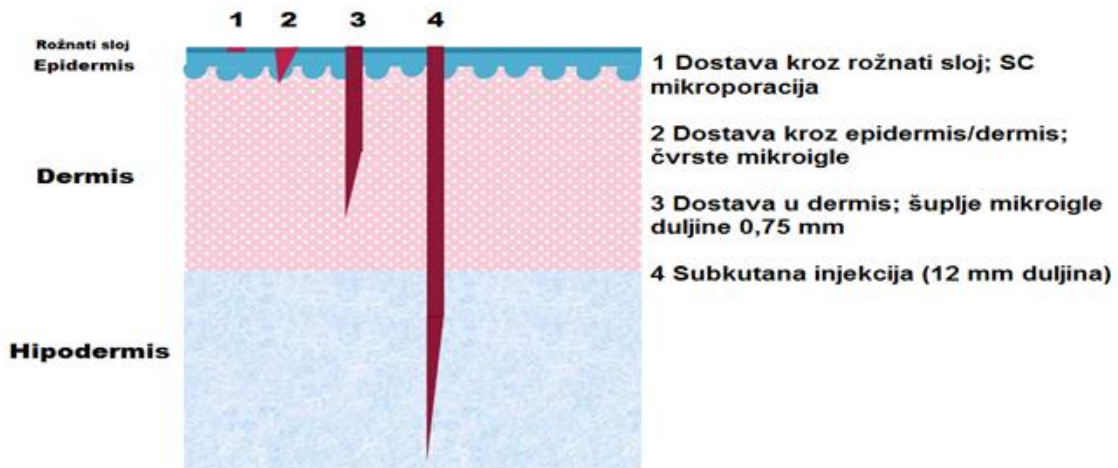
Mikroporaciju kože uzrokuju i kratke **mikroigle** ili šuplje kanile, koje penetriraju kroz rožnati sloj i epidermis do gornjeg dermisa ne dodirujući receptore za bol. Ova tehnika uzrokuje minimalno invazivno i bezbolno smanjenje kožne barijerne funkcije (Wolff, 2014.).

Postoje različiti tipovi mikroigala i principi djelovanja. Čvrste mikroigle se mogu koristiti za bušenje kože prije stavljanja formulacije s lijekom na kožu ili mogu biti premazane lijekom prije umetanja u kožu, a nakon micanja flastera s mikroiglama lijek ostaje u koži. Ako su mikroigle načinjene od topljivih šećera i biodegradivnih polimera u kojima se nalazi lijek, one ostaju u koži zajedno s lijekom i samo se njihov nosač miče s kože. Konačno, otopina lijeka se može injektirati u kožu šupljim mikroiglama (Wolff, 2014.).



Slika8. Tipovi mikroigala i način djelovanja – čvrste, premazane, biodegradivne i šuplje (prilagođeno prema Wolff, 2013.)

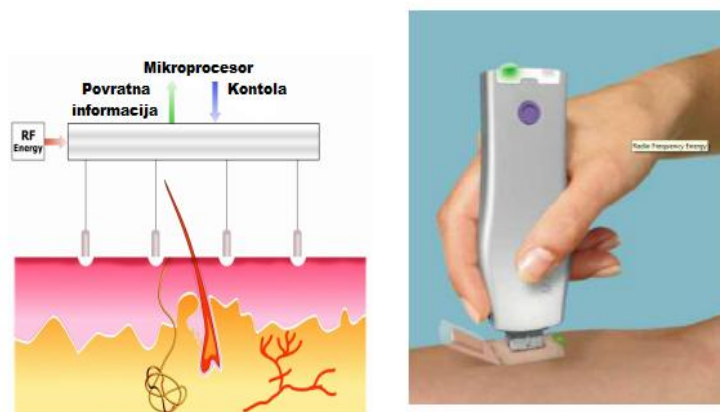
Čvrste su mikroigle napravljene od metala, silikona, polimera i ostalih materijala kao što su staklo i keramika. Dubina penetracije pokriva širi raspon u usporedbi s elektromikroporacijom. Broj i veličina pora dobivene navedenim metodama su slične. Usporedbom sa subkutanom injekcijom, penetracijska dubina ili šupljina mikroigala je od 10 do 100 puta kraća (Wolff, 2014.).



Slika9. Dubina perentracije mikroigala u usporedbi sa subkutanom injekcijom (prilagođeno prema Wolff, 2013.)

Mikropore slične veličine mogu se dobiti koristeći *lasersku* tehniku, koja ne zahtjeva uporabu mehaničke sile i zaobilazi efekt elastičnosti kože koji pruža rezistenciju inserciji mikroigala. Ograničenja ove metode su raspršenje topline na okolna tkiva koje mora biti minimalizirano korištenjem kratkih laserskih pulseva i kontrola dubine penetracije (Wolff, 2014.).

Još neke aktivne i minimalno invazivne tehnike su *radiofrekvencijska ablacija* koja korištenjem struje frekvencije iznad 100 kHz stvara toplinu i dovodi do ablacije stanica i stvaranja mikrokanala (teriparatid, inzulin) i *termalna ablacija* koja korištenjem kratkih toplinskih pulseva stvara mikrokanale u rožnatom sloju (inzulin) (Lipp, 2014.).



Slika10. Mikroporacija termalnom ablacijom (prilagođeno prema Wolff, 2013.)

4.9. Kemijski pospješivači transdermalne apsorpcije

Kemijski pospješivači transdermalne apsorpcije su tvari koje mogu reverzibilno smanjiti barijernu funkciju kože i posljedično omogućiti ulazak slabo penetrirajućih molekula u sistemsku cirkulaciju. Njihova strukturna raznovrsnost ukazuje da za poboljšanu transkutanu apsorpciju zaslužno više različitih mehanizama (Naik i sur., 2000.). Najčešće, mehanizam poboljšavanja transkutane apsorpcije se temelji na promjeni lipidne strukture (promjena koeficijenta difuznosti) i promjeni topljivosti lijeka u rožnatom sloju (promjena koeficijenta razdjeljenja lijeka između kože i formulacije) (Hadgraft, 2004.).

Idealni kemijski pospješivač je farmakološki inertan, netoksičan, ne izaziva iritacije, nealergen i reverzibilno djeluje na kožu. S ekonomske strane, jeftin je i lako dostupan. Kemijski pospješivači moraju biti kompatibilni s lijekom kako bi se postiglo učinkovito pojačanje permeacije (Lane, 2013.). Topljiivost je parametar od kojeg se najčešće polazi u odabiru prikladnoga pospješivača u formulacijskom dizajnu. Unatoč napretku tehnologije, još uvijek se ne znaju mehanizmi djelovanja svih pospješivača koji se koriste u transdermalnim oblicima. Radi se i na razvitku novih kemijskih tvari, no ograničavajući su regulatorni zahtjevi za njihovu dozvolu (Lane, 2013.). Primjenom analitičkih tehnika kao što je Raman spektroskopija dobivena su nova saznanja o utjecaju pomoćnih tvari i pospješivača na lijek. Kemijski pospješivači transdermalne apsorpcije postižu djelovanje inkorporirajući se u kožu i mijenjajući njenu barijernu funkciju. Zbog toga, imaju potencijalno iritirajuće djelovanje (Lane, 2013.).

U ovom poglavlju biti će prikazana podjela kemijskih pospješivača transdermalne apsorpcije i objašnjen mehanizam njihovoga djelovanja.

Alkoholi

Kratkolančani alkoholi

Etanol i izopropilni alkohol (IPA) su najčešće korišteni kratkolančani alkoholi u dermalnim i transdermalnim pripravcima. Utjecaj etanola na transkutanu apsorpciju lijeka tumači se s više različitih mehanizama. Pershing i sur. (1990.) su istraživajući utjecaj etanola na permeaciju estradiola kroz kožu otkrili promjenu u vrijednosti koeficijenta razdjeljenja, dok etanol nije utjecao na debljinu rožnatog sloja i difuzijski koeficijent lijeka kroz kožu (Lane, 2013.). Slični rezultati dobiveni su i u istraživanju djelovanja izopropilnog alkohola na transkutanu

permeaciju lijekova. Istraživanje Brinkmann i Muller-Goymana (2003.) je pokazalo da IPA povećava lipidnu fluidnost narušavanjem intercelularne lipidne strukture (Lane, 2013.).

Sposobnost etanola i etanol-vodenih smjesa da smanjuju barijernu funkciju kože objašnjava se mehanizmima koji uključuju fluidizaciju lipida, ekstrakciju lipida te utjecaj na poredak lipida i keratina u stanicama (Lane, 2013.). Istraživanje Watkinson i sur. (1990.) pokazalo je etanol povećava transkutanu apsorpciju ibuprofena iz vodeno-etanolnih smjesa i do 75%. Povećana permeacija objašnjava se povećanom topljivosti ibuprofena u koži (Lane, 2013.). Kod uporabe etanola i IPA problem predstavlja brzo isparavanje. Flaster spremišnog tipa sustava DurogesicTM je imao ograničeno vrijeme aplikacije jer bi prestao djelovati nakon 3 dana zbog isparavanja etanola (Lane, 2013.).

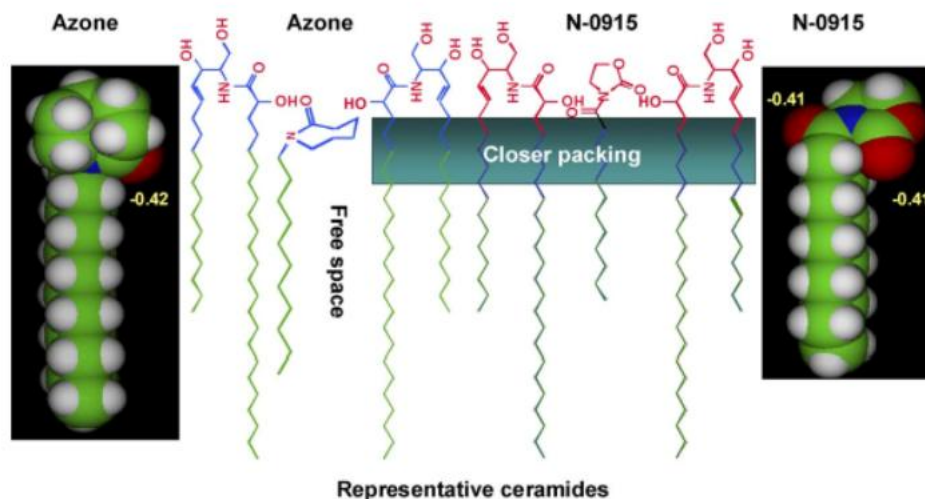
Dugolančani alkoholi

Aldega i sur. (2001.) su proučavali utjecaj zasićenih masnih alkohola (oktanol, nonanol, dekanol, laurilni alkohol, tridekanol i miristolni alkohol) i nezasićenih masnih alkohola (oleinski, linolni i linolenski alkohol) na permeaciju melatonina kroz kožu svinje i čovjeka. Primjećena je parabolična veza između duljine lanca zasićenih masnih alkohola i permeacije melatonina kroz oba tkiva. Maksimalna permeacija melatonina opažena je kod masnih alkohola s deset atoma ugljika. Porastom nezasićenosti s jedne na dvije dvostruke veze povećala se permeabilnost melatonina, a smanjena permeacija opažena je primjenom nezasićenih alkohola s tri trostruke veze (Lane, 2013.). Dias i sur. (2008.) su proučavali utjecaj heksanola, oktanela i dekanola *in vivo* koristeći ATR FTIR spektroskopiju i tape stripping. Istraživanje je pokazalo da d-heksanol i d-oktanol posjeduju sposobnost ekstrakcije lipida iz kože, dok d-dekanol nije utjecao na lipidni sadržaj, ali je imao najveći utok. Poremećaj u poretku lipida u koži su uzrokovali svi ispitivani alkoholi, a utjecaj je bio proporcionalan količini alkohola koji se nalazio u koži (Lane, 2013.).

Amidi

Azon[®]

Azon[®] je prva molekula posebno razvijena kao pojačivač transkutane permeacije. Sastoji se od polarne glave sa sedmeročlanim prstenom na koji se nastavlja nepolarni rep s 12 ugljikovih atoma (Lane, 2013.). Harrison i sur. (1996.) su istraživanjem mehanizma Azona došli do zaključka da smanjuje difuzijsku rezistenciju kože. Strukturne karakteristike molekule omogućuju direktni kontakt s lipidima kože stvarajući fluidnije okruženje (Lane, 2013.).



Slika11. Slika prikazuje mehanizam djelovanja Azona i molekule N-0915 na lipide intercelularnog prostora. Azon razmiče polarne glave ugljikovodičnih lanaca i povećava koeficijent difuzije, dok molekula N-0915 gušće pakira lipide i usporava permeaciju lijeka (Hadgraft, 2004.)

Esteri

Alkilni esteri - etil acetat

Mehanizam djelovanja etil acetata kao kemijskog pospješivača transdermalne apsorpcije nije u potpunosti razjašnjen. Korištenje etil acetata u transdermalnim flasterima povezano je s iritacijom i edemima kod animalnih modela (Lane, 2013.).

Benzoatni esteri – oktil salicilat

OSAL (oktil salicilat) se koristi u kremama za sunčanje i smatra se sigurnim za korištenje pri koncentracijama manjim od 5% (v/v). Malo je podataka koji govore o mehanizmu njegovog djelovanja kao pospješivača transdermalne apsorpcije lijeka. Rezultati istraživanja Santosa i sur. (2013.) primjenom DSC i ATP-FTIR spektroskopije su pokazala povećanu difuznost fentanila uz oktil salicilat (Lane, 2013.). Hipoteza temeljena na opažanju je da OSAL čini nakupine otapala unutar gel lipidne faze, radije nego što se interkalira s lipidima kože. OSAL postoji kao odvojena faza među lipidima kože (Lane, 2013.)

Esteri masnih kiselina - izopropil miristat

Najčešće istraživani ester masne kiseline kao kemijski pospješivač u topikalnim i transdermalnim formulacijama je izopropilmiristat (ISM). Rezultati istraživanja Brinkmanna i Muller-Goymana su sugerirala da bi uporaba ISM mogla uzrokovati gušće pakiranje lipida i

gubitak veza između korneocita i međustaničnih lipida. Dodatno je sugerirano da IPM „sidri“ s izopropilnom grupom u polarnu regiju lipida (Lane, 2013.).

Santos i sur. (2012.) su istraživali učinke pojačivača permeacije na fentanilnom flasteru. Pretpostavili su da bi IPM mogao povećavati topljivost lijeka u koži (Lane, 2013.).

Glikoli

Propilenglikol

Propilenglikol (PG) se koristi u proizvodima za kožu od 1932. godine, kao suotapalo za slabo topljive molekule ili kao pospješivač transdermalne apsorpcije lijeka iz topikalnih preparata (Lane, 2013.). Mehanizam njegovog djelovanja nije još u potpunosti razjašnjen. Jedno istraživanje iz 1993. je pokazalo značajno pojačanje permeacije triprolidinske baze uz čisti PG u usporedbi s uljnim formulacijama u *in vitro* uvjetima na ljudskoj koži. Znanstvenici koji su radili na ovom istraživanju rezultate objašnjavaju inkorporacijom PG u rožnati sloj u količini koja mijenja topljivost lijeka u tkivu (Lane, 2013.). Istraživanje Watkinskona i sur. (2009.) je pokazalo da se permeacija ibuprofena povećava povećavajući udio PG u PG/voda formulacijama. Analizom kemijskih i termodinamičkih parametara uočeno je da PG utječe na topljivost i razdjeljenje ibuprofena (Lane, 2013.).

Propilenglikol, kao i alkohol ima kratko vrijeme zadržavanja u koži. Nakon što nestane iz kože, pojavljuje se mogućnost vezanja lijeka u rožnatom sloju i kristalizacije (Lane, 2013.).

Glikolni eteri

Transkutol

Transkutol je monoetilni eter dietilenglikola. Harrison i sur. (1996.) su proučavali njegov utjecaj na difuznost i topljivost 4-cijanofenola na ljudskoj koži koristeći ATR-FTIR spektroskopiju. Rezultati su pokazali da Transkutol ima veći utjecaj na topljivost 4-cijanofenola, nego na difuznost (Lane, 2013.).

Masne kiseline

Oleinska kiselina

Spektrometrijskim i kalorimetrijskim mjerenjima zabilježena je povećana fluidnost lipida nakon primjene oleinske kiseline na rožnati sloj kože svinje. Za djelovanje oleinske kiseline

bitno je mjesto i cis-konformacija dvostruke veze u strukturi molekule (Lane, 2013.). Ongpipattanakul i sur. (1991.) su dokazali da oleinska kiselina postoji kao odvojena faza unutar lipidnih domena kože svinje te čini defekte s povećanom permeabilnosti (Lane, 2013.). Ovo je vjerojatno rezultat cis-dvostruke veze zbog koje se oleinska kiselina radije povezuje međusobno, nego što se homogeno distribuira među lipidima kože. Suprotan mehanizam ima Azon koji se zbog nedostatka cis-dvostruke veze homogeno distribuira (Lane, 2013.).

Pirolidoni

2-pirolidon, N-metil- 2-pirolidon

2-pirolidon i N-metil-2-pirolidon (NMP) se koriste kao otapala i smatralo se da bi ta osobina mogla pridonijeti poboljšavanju permeabilnosti lijeka. Zbog toksičnosti izazvane primjenom NMP na kožu, smatra se da neće pridonijeti daljnjem razvoju transdermalnih oblika kao pojačivači permeacije (Lane, 2013.).

Sulfoksidi

Dimetil sulfoksid

Dimetil sulfoksid (DMSO) se u literaturi navodi kao suotapalo i pospješivač transdermalne apsorpcije. Stoghton (1965.) je zabilježio pojačanu permeaciju hidrokortizona ili fluorocinolon atetonida iz pripravka spremišnog tipa koji je sadržavao smjesu s 40% DMSO i 60% etanola (Lane, 2013.). Utjecaj DMSO na transkutanu apsorpciju lijeka objašnjava se nizom različitih mehanizama. Osim što povećava topljivost lijeka u rožnatom sloju, DMSO uzrokuje reorganizaciju vodikovih veza u keratinu, mijenja konformaciju keratina, ekstraktira lipide kože i ulazi u interakciju s alkilnim lancima lipida. Zbog velikih količina DMSO potrebnih kako bi se pojačala permeacija i posljedične iritacije, te metabolita neugodnog mirisa koji se pojavljuje u dahu bolesnika nakon dermalne primjene, ovaj sulfoksid ima ograničenu primjenu (Lane, 2013.).

Sulfaktanti

Anionski sulfaktanti

Iritacija i oštećene kožne barijere su povezani s primjenom Na-lauril sulfata. Smatra se da Na-lauril sulfat stupa u interakciju s lipidima i keratinom kože te utječe na epidermalnu diferencijaciju i deskvamaciju (Lane, 2013.).

Kationski sulfaktanti

Kushla i Zatz (1991.) su proučavali kationske sulfaktante kao pospješivače apsorpcije lidokaina u *in vitro* uvjetima. Maksimalni učinak pokazali su derivati koji su u strukturi sadržavali alkilne lanci duljine 12-14 C atoma. Kako su mnogi kationski sulfaktanti prijavljeni kao iritansi, uključujući benzalkonijev klorid i cetilpiridijev klorid, ne smatrajuju se obećavajućim kandidatima za pospješivanje transdermalne primjene lijeka (Lane, 2013.).

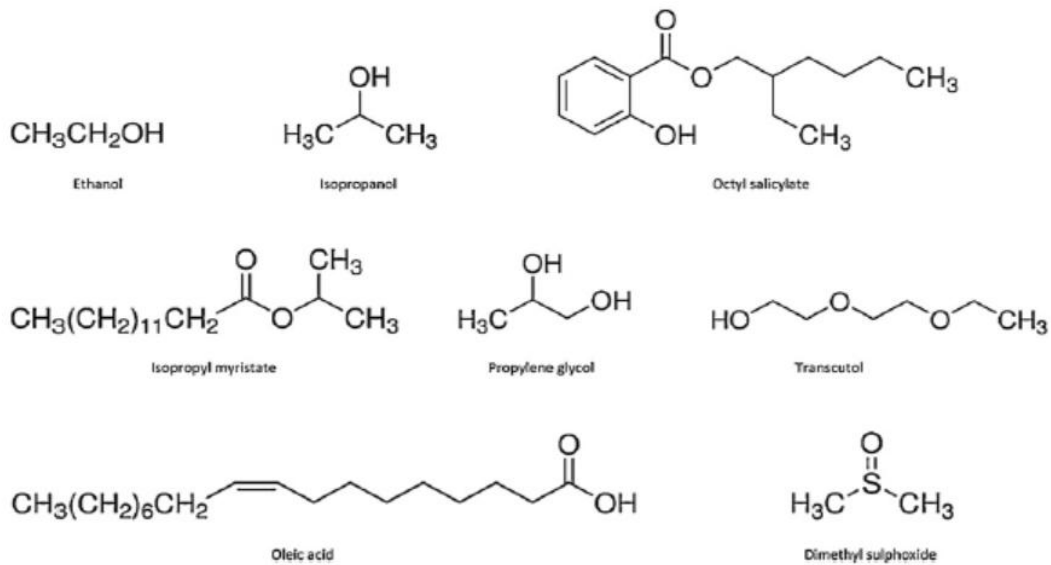
Neionski sulfaktanti

Neionski sulfaktanti se smatraju manjim iritansima kože od kationskih i anionskih sulfaktanata. Najviše istraženi neionski sulfaktanti su polioksietilen alkilni eteri (Brij) i polioksietilen sorbitan esteri masnih kiselina (Tween). Istraživanje diferencijalnom pretražnom kalorijemrijom (DSC) je ukazalo na interakciju sulfaktanata s lipidima kože i povećanje permeabilnosti koja ovisi o fizičko-kemijskim karakteristikama lijeka (Lane, 2013.).

Ryan i Mezai (1975.) su opazili povećanu epidermalnu permeabilnost na ljudskoj podlaktici u formulaciji s 10% Tween 85 u petroleju zbog povećanog gubitka vode (Lane, 2013.).

Terpeni

Barry i sur. su intenzivno istraživali mogućnost primjene mono- i sekviterpena u topikalnoj i transdermalnoj dostavi lijeka (Lane, 2013.). Iako su rezultati istraživanja pokazali povećanu permeaciju u usporedbi s kontrolnim uzorcima, druga dostupna sredstva imaju prednost pred njima zbog veće učinkovitosti (Lane, 2013.).



Slika12. Primjeri nekih kemijskih pospješivača transdermalne apsorpcije (Lane, 2013.)

4.10. Korištenje polimera u dermalnoj i transdermalnoj dostavi

Polimeri su česti sastojci formulacija primjenjenih na kožu. Najčešće upotrebljavani polimeri u transdermalnoj dostavi se mogu podijeliti na 1) *prirodne polimere* kao što su celulozni derivati, zein, želatina, šelak, voskovi, gume i kitozan 2) *sintetske elastomere* kao što su polibutadien, poliizobutilen (PIB), silikonska guma, nitril, akrilonitril, neopren i butilna guma 3) *sintetske polimere* kao što su polivinilni alkohol (PVA), polivinil klorid (PVC), polietilen, polipropilen, poliakrilat, poliamid, poliurea, polivinil piroolidon (PVP) i polimetilmetakrilat (Suksaeree i sur., 2013.).

Transdermalni flasteri su polimerni filmovi aplicirani izravno na kožu s kojom ostvaruju mekan i čvrst kontakt (pressure sensitive adhesives). Različiti polimeri, kao što su celulozni derivati, polivinilni-alkohol (PVA), polivinilpirolidon (PVP), kitozan, Carbopol i poliakrilati se koriste u razvoju transdermalnih flastera (Suksaeree i sur., 2013.).

Svojstva prirodnih guma kao što su biokompatibilnost, dobra mehanička svojstva i mogućnost stvaranja filma su ključna za transdermalnu dostavu lijeka (Suksaeree i sur., 2013.). Fang i sur. (1991.) su oblikovali PSA (pressure sensitive adhesives) od prirodne gume ili silikona, koji omogućuje kontrolirano oslobađanje nikotina iz flastera. U ispitivanu je dokazana bolja adhezija flastera kod kojih je prirodna guma korištena kao adheziv (Suksaeree i sur., 2013.).

Herkulano i sur. su koristili prirodnu gumu kao polimernu membranu u pripravcima s goveđim serumskim albuminom, dušičnim oksidom i metronidazolom. Istraživanja transdermalnih sustava s okluzivnom membranom načinjenom od prirodne gume u pripravku za regeneraciju kostiju su pokazala mogućnost kontroliranog oslobađanja goveđeg serumskog albumina tijekom 18 dana. Uporabom spremišta od lateksa u formulaciji s dušičnim oksidom, Herkulano i sur. su ostvarili odgođeno i kontrolirano oslobađanje lijeka iz formulacije visoke stabilnosti. Membrana od prirodnog lateksa polimerizirana na temperaturi od -100 °C (utjecaj na broj, veličinu i distribuciju pora u membrani) je pružila najbolje oslobađanje metronidazola kroz 310 h (Suksaeree i sur., 2013.).

Proteini prisutni u prirodnoj gumi mogu uzrokovati reakcije preosjetljivosti tip I i IV te kontaktni dermatitis, zbog čega se uklanjaju deproteinizacijom. Deproteinizirana prirodna guma posjeduje bolja mehanička svojstva, značajniju sposobnost adhezije, fleksibilnost i kompatibilnost s hidroksipropilmetilcelulozom (HPMC), metilcelulozom (MC), natrijevom karboksimetilcelulozom (Na-CMC), polivinilalkoholom (PVA), poloksamerom 407 (P407) i natrijevim alginatom (Suksaeree i sur., 2013.). Svojstva deproteinizirane prirodne gume ovise o tipu i količini dodanog polimera i uporabi pomoćnih tvari kao što su plastifikatori. Direktna primjena na kožu transdermalnim flasterima sada je sigurna i ne izaziva alergije (Suksaeree i sur., 2013.).

U nikotinskom matriksnom tipu flastera, nikotin se kontrolirano oslobađa kroz ovojnici načinjenu od kombinacije deproteinizirane prirodne gume i drugih polimera. Oslobađanje nikotina je monofazično, a na difuzijski proces utječu količina i vrsta dodanog polimera te plastifikator. Permeacija nikotina kroz kožu odvija se kinetikom nultoga reda. Kako je nikotin hlapljiva komponenta, pokrovna membrana sa svojstvom visokog propuštanja vlažnosti, a niskog propuštanja kisika osigurava najbolje oslobađanje i permeaciju nikotina zbog povećane hidratacije kože i okluzivnog učinka. Deproteinizirana prirodna guma se koristi i kao polupropusna membrana kod spremišnog tipa transdermalnog flastera (Suksaeree i sur., 2013.).

Sintetske gume se koriste u transdermalnoj primjeni lijekova kao PSA (pressure sensitive adhesives). Uključuju materijale kao što su stiren-izopren-stiren (SIS) blok kopolimeri, akrilna guma, poliizobutilen (PIB) i silikonska guma (Suksaeree i sur., 2013.).

Kapsaicin se koristi topikalnim preparatima za kožu u liječenju boli. SIS blok kopolimer, u kombinaciji sa smolama i plastifikatorom je korišten u razvoju matriksnog flastera s kapsaicinom. SIS blok kopolimer je termoplastični elastomer napravljen od stiren-izopren dibloka i SIS tribloka. Kontrolirano oslobađanje kapsaicina osigurano je difuzijom

kroz SIS matriks čija struktura i sadržaj u formulaciji određuju morfološke i reološke karakteristike flastera. Sadržaj stiren-izoprena u SIS blok kopolimeru utječe na penetraciju kroz kožu, kao i na adheziju flastera. Primjena flastera s SIS blok kopolimerom nije uzrokovala iritaciju na koži zamorca, stoga se može smatrati prikladnom za transdermalnu primjenu (Suksaeree i sur., 2013.).

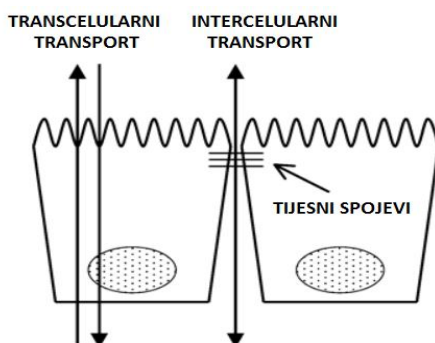
Akrilna guma, poliizobutilen (PIB), stiren-butadien-stiren (SBS) i silikon su korišteni kao PSA (pressure sensitive adhesives) u *in vitro* permeaciji donepezila pri 37 °C koji ima poluvrijeme eliminacije 70 h i visoku početnu permeaciju. Korišteni polimeri omogućuju sistemsku dostavu terapijske količine lijeka kroz duže vremensko razdoblje. Dokazana je fizička i kemijska stabilnost akrilne gume, PIB, SBS i silikona na temperaturi u rasponu od 2 do 40°C tijekom tri mjeseca (Suksaeree i sur., 2013.).

Silikonska guma je elastomer koji čine silikon zajedno s ugljikom, vodikom i kisikom. U usporedbi s prirodnom gumom, poboljšanih je svojstava. Kemijski je neaktivna, ne provodi toplinu, netoksična i stabilna je, neosjetljiva na kisik, ozon i ultraljubičasto zračenje (Suksaeree i sur., 2013.). Matriksni tip flastera s lidokain hidrokloridom pruža dobru kontrolu brzine oslobađanja lijeka kroz silikonsku gumu (Suksaeree i sur., 2013.).

Ukoliko se hidrofilni polimeri kao što su polivinil-alkohol (PVA), polivinilpirolidon (PVP) i hidroksietil celuloza pomiješaju sa silikonskom gumom, dolazi do porasta hidrofilnosti silikonske gume uslijed inkorporacije etilenoksidnih grupa. Teofilin se kontrolirano oslobađa iz polietilenglikolom modificiranog matriksnog filma silikonske gume (Suksaeree i sur., 2013.).

Osim spomenutih primjena, polimeri se koriste za oblikovanje prezasićenih sustava, pri čemu oni smanjuju njihove nestabilnost. Rezultati nekih istraživanja upućuju na mogućnost korištenja polimera kao sredstava za povećavanje permeabilnosti (Valenta i Auner, 2004.).

Trimetilkitozan i soli kitozana povećavaju permeabilnost mukoznog epitela intestinalnog trakta, nosne i bukalne sluznice otvarajući čvrste međustanične spojeve (eng. *tight junctions*). Na taj način povećavaju intercelularnu apsorpciju hidrofilnih i makromolekularnih lijekova. Kako se tijesni spojevi nalaze i u zrnatom sloju epidermisa, moguće je da polimeri kao što je kitozan mogu povećati permeaciju lijeka kroz kožu ovim mehanizmom (Valenta i Auner, 2004.).



Slika13. Otvaranje tijesnih spojeva između stanica u epidermisu povećava intercelularni transport (Anderson, 2001.)

Istraživanje diferencijanom pretražnom kalorimetrijom je pokazalo interakciju dva polimera s proteinima i lipidima. Jedan polimer je sintetiziran reakcijom poli(4-vinilpiridin) s heksadecil bromidom, a drugi dobiven radikalnom polimerizacijom kationskog sulfaktanskog monomera p-vinilbenzildimetilalkil amonijevog klorida s dugim alkilnim lancem (Valenta i Auner, 2004.). Uspostavljenje interakcije bi mogle utjecati na permeabilnost lijeka.

Mnoga istraživanja su potvrđuju poboljšanu transdermalnu dostavu lijeka ukoliko je primjenjena prezasićena formulacija. To se postiže uporabom smjese otapala ili mikroemulzija, primjenom odgovarajućih pomoćnih tvari kao što su fosfolipidi ili temperaturnim promjenama. Prezasićene formulacije su termodinamički nestabilni sustavi u kojima može doći do rekristalizacije lijeka s vremenom. Fizičko-kemijske interakcije lijeka s polimerima kao što su hidroksipropilmetilceluloza, hidroksipropilceluloza, polivinilalkohol, polivinilpirolidon, polietilenglikol i Eudragit, stabiliziraju prezasićenu otopinu te sprečavaju rekristalizaciju (Valenta i Auner, 2004.).

Permeacija hidrokortizon acetata raste s povećavanjem koncentracije dodanog polimera do određene granice, a daljim povećanjem koncentracije polimera negativno utječe na permeaciju lijeka kroz kožu. Nakupljanje hidrokortizon acetata se može spriječiti primjenom malih količina hidroksipropilmetilceluloze. IR istraživanja upućuju na nastajanje vodikovih veza između –OH skupina lijeka i polimera. Rezultati drugog istraživanja pokazali su mali utjecaj na stabilizaciju prezasićene otopine lavedustina dodatkom natrijeve karboksimetilceluloze (Valenta i Auner, 2004.).

4.11. Problemi postojeće tehnologije

Varijabilnost doziranja se ističe kao glavni problem transdermalnih sustava. Dokazano je da stupanj vlažnosti kože varira na različitim dijelovima tijela, a uočena je i varijacija u temperaturi kože kao posljedica lokalnih promjena mikrocirkulacije. Te varijacije značajno utječu na transdermalnu dostavu lijeka. Također, tip kože, starost bolesnika te različite bolesti kože značajno utječu na transdermalnu primjenu lijekova. Dokazano je da psihološki stres utječe na oporavak kožne barijere (Thomas i Finnin, 2004.).

Varijable koje mogu biti odgovorne za varijabilnosti u transdermalnoj apsorpciji lijeka kod pojedinca i između pojedinaca su strukturalne razlike u građi rožnatoga sloja, uključujući debljinu i sadržaj lipida, prokrvljenost dermisa, enzimska aktivnost u koži i primjena supstanci kao što su sapuni, ovlaživači i kozmetika (Thomas i Finnin, 2004.).

Česta iritacija kože koja se povezivala s prvim transdermalnim flasterima je smanjena, no okluzivna priroda flastera je i dalje problem. Bilo je primjera kontaktnog dermatitisa nakon primjene transdermalnog flastera s klonidinom. Prijavljena učestalost reakcije je bila do 50% i povećavala se s vremenom izloženosti. Prihvaćenost Vivelle-Dot estrogen flastera na američkom tržištu je potvrdila kako su manja veličina i smanjena iritacija prihvatljiviji bolesnicima (Thomas i Finnin, 2004.).

Adhezija transdermalnog flastera je vrlo bitan parametar sigurnosti, učinkovitosti i kvalitete produkta. Terapijski učinak je vezan za prijanjanje transdermalnog flastera na kožu. Smanjene površine kontakta, kao posljedica odljepljivanja flastera ili otpadanja, smanjuje dostavu lijeka. Drugim riječima, nedostatna adhezija transdermalnog flastera rezultira neprikladnim doziranjem lijeka. Flasteri koji se ne zadržavaju na koži propisano vrijeme moraju se češće stavljati na kožu, što povećava trošak liječenja. Smanjena adhezivnost smanjuje osim toga i smanjuje sigurnost primjene. Postoji mogućnost prenošenja doze na osobe kojima nije namijenjena, kao što su djeca, što je u prošlosti rezultiralo ozbiljnim medicinski problemima i smrću. Ispitivanje adhezije je bitan i nezaobilazan dio razvoja transdermalnog flastera (Wokovich i sur., 2006).

Transdermalni sustavi stvore gradijent lijeka kroz slojeve kože, od površine do sistemske cirkulacije. To može predstavljati problem ukoliko je potreban nagli prekid uzimanja lijeka jer se dostava lijeka nastavlja još neko vrijeme nakon uklanjanja transdermalnog sustava. Ovo se ne odnosi na aktivnu dostavu lijeka kod koje se isključivanjem sustava prekida dostava (Thomas i Finnin, 2004.).

Preduvjet primjene fizikalnih tehnika poboljšavanja prodiranja lijeka je tolerancija kože. Oštećena koža ima povećan rizik stvaranja upalnih i imunosnih reakcija. Oporavak oštećenih regija kože, odnosno trajanje nastalih mikropora mora se pažljivo odrediti kao i rizik infekcije. Osim toga, aplikacija flastera s mikroiglama mora nadjačati ograničenja uzrokovana elastičnošću kože. Pritisak koji je potreban za umetanje mikroigla mora se kontrolirati kako bi se minimalizirala pojava neželjenih reakcija kože, npr. nastalih oštećenjem masnih stanica (Wolff, 2014.).

4.12. Registrirani transdermalni pripravci u RH

Osnovna lista lijekova je lista lijekova od vitalnoga značenja čije troškove u potpunosti snosi Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (Vrca, 2014.). Na Osnovnoj listi lijekova koja je u primjeni od 29. ožujka 2015. nalazi se 24 transdermalnih flastea. Prema ATK klasifikaciji lijekova svi transdermalni flasteri na listi pripadaju N grupi (Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav), odnosno N02A podgrupi (Narkotički lijekovi) i N01B (Lokalni anestetici) (www.hzzo.hr).

Fentagesic, Fentanil Sandoz, Durogesic i Mertifen su transdermalni flasteri matriksnoga tipa koji kontinuirano otpuštaju fentanil tijekom 72 sata. Dostupni su u više različitih jačina (12, 25, 50, 75 i 100 µg/h) i koriste se u liječenju jake i dugotrajne boli. Kontraindicirani su kod akutne ili postoperativne boli jer titracija doze nije moguća tijekom kratkotrajne primjene. Transdermalni flaster se stavlja na suhu, čistu i hladnu kožu na koju prethodno nisu primijenjena sredstva kao što su sapuni, lonsioni, ulja, puderi i kreme. Ukoliko su na mjestu aplikacije prisutne dlake, potrebno ih je ošišati. Kod odraslih osoba preporuča se aplikacija flastera na nadlakticu ili gornji dio tijela, a kod djece na gornji dio leđa kako ga dijete ne bi moglo skinuti. Pri ponovljenoj aplikaciji mijenja se mjesto primjene. U slučaju nuspojava, potrebno je pacijenta promatrati najmanje 24 sata jer se količina lijeka u krvi smanji na 50% tek nakon 17 sati. Iz istoga razloga, u slučaju prekida terapije svaka se zamjena s drugim opioidima mora provoditi postupno, počevši terapiju s malim dozama koje se povećavaju jer koncentracija fentanila prisutna u serumu opada postupno. Bolesnike je potrebno upozoriti na vrućicu ili vanjske izvore topline jer se serumaska koncentracija fentanila može povisiti za trećinu ukoliko se temperatura kože povisi na 40°C. Kliničko farmakološko ispitivanje na zdravim odraslim ispitanicima je pokazalo da primjena topline

preko transdermalnog suatava povećava srednju AUC vrijednost za 120% i srednje c_{max} vrijednosti za 78%. Česte nuspojave fentanilnoga flastera ($<1/10$ i $\geq 1/100$) su reakcije preosjetljivosti, iritacije, hiperhidroze, pruritus, osip i edem (www.almp.hr).

Transtec je matriksni flaster s polupropusnom membranom koji otpušta opioidni lijek buprenorfin tijekom 4 dana. Koristi se kod karcinomske boli te jake boli koja ne reagira na neopioidne analgetike. Nije prikladan za liječenje akutne (kratkotrajne) boli. Najbolje ga je nositi na gornjem dijelu leđa ili prsima ispod ključne kosti. Zbog kontroliranoga otpuštanja, mala je vjerojatnost da će koncentracija lijeka u krvi dosegnuti toksičnu. Vrlo rijetko izaziva ozbiljne alergijske reakcije, a reakcije na mjestu aplikacije kao što su crvenilo, svrbež i edem su vrlo česte (www.almp.hr).

Versatis je medicinski flaster s lokalnim anestetikom lidokainom koji umanjuje bol u koži, nastalu postherpetičkom neuralgijom. Flaster sadrži propilenglikol koji može izazvati iritaciju kože te konzervanse metilhidroksibenzoat i propilhidroksibenzoat koji uzrokuju alergijske reakcije. Uobičajena dnevna doza je jedan do tri flastera koji se mogu rezati kako bi odgovarali veličini bolnoga dijela kože. Flastere je potrebno ukloniti nakon 12 sati te se tijekom sljedećih 12 sati se ne smije primijeniti novi. Vrlo česte nuspojave ($>1/10$) uključuju stanja na koži na mjestu aplikacije kao što su osip, svrbež, pečenje, dermatitis i mali plikovi(www.almp.hr).

Tablica 3. Transdermalni flasteri na Osnovnoj listi lijekova, 29.3. 2015 (RH) (www.hzzo.hr)

Zasticeno ime lijeka	Oblik, jačina i pakiranje lijeka	Šifra grupe	Grupa	Šifra podgrupe	Podgrupa
Fentagesic/fentanil	flaster transd. 5x 4,125 mg (25 mcg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Fentagesic/fentanil	flaster transd. 5x 8,25 mg (50 mcg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Fentagesic/fentanil	flaster transd. 5x 16,50 mg (100 mcg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Fentanil Sandoz 25	flaster transd. 5x4,2 mg (25 µg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Fentanil Sandoz 50	flaster transd. 5x8,4 mg (50 µg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Fentanil Sandoz 100	flaster transd. 5x16,8 mg (100 µg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Durogesic/fentanil	flaster transd. 5x4,2 mg (25 µg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi

Durogesic/ fentanil	flaster transd. 5x8,4 mg (50 µg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Durogesic/ fentanil	flaster transd. 5x16,8 mg (100 µg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Durogesic/ fentanil	flaster transd. 5x12,6 mg (75 µg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Matrifen/ fentanil	flaster transd. 5x1,38 mg (12 µg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Matrifen/ fentanil	flaster transd. 5x2,75 mg (25 µg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Matrifen/ fentanil	flaster transd. 5x5,50 mg (50 µg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Matrifen/ fentanil	flaster transd. 5x8,25 mg (75 µg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Matrifen/ fentanil	flaster transd. 5x11 mg (100 µg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Transtec/ buprenorfin	flaster transd. 4x20 mg (35 mcg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Transtec/ buprenorfin	flaster transd. 8x20 mg (35 mcg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Transtec/ buprenorfin	flaster transd. 4x30 mg (52,50 mcg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Transtec/ buprenorfin	flaster transd. 8x30 mg (52,50 mcg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Transtec/ buprenorfin	flaster transd. 4x40 mg (70 mcg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Transtec/ buprenorfin	flaster transd. 8x40 mg (70 mcg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Versatis/ lidokain	flaster med. 5%, 5x(10 cmx14 cm)/700 mg	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N01B	Lokalni anestetici
Versatis/ lidokain	flaster med. 5%, 10x(10 cmx14 cm)/700 mg	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N01B	Lokalni anestetici
Versatis/ lidokain	flaster med. 5%, 30x(10 cmx14 cm)/700 mg	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N01B	Lokalni anestetici

Dopunska lista lijekova je lista lijekova čije troškove djelomično pokriva Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje, a ostatak plaća pacijent u obliku nadoplate (Vrca, 2014.). Na Dopunskoj listi lijekova koja je u primjeni od 29. ožujka 2015. nalazi se 29 transdermalnih flastera. Prema ATK klasifikaciji lijekova transdermalni flasteri na listi pripadaju G grupi (Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav i spolni hormoni), odnosno G03 podgrupi (Spolni

hormoni i ostali lijekovi s djelovanjem na spolni sustav), N grupi (Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav), odnosno N02A podgrupi (Narkotički lijekovi) i N04B podgrupi (Lijekovi za liječenje Parkinsonova bolesti) (www.hzzo.hr).

Estradot je matriksni flaster koji sadrži estrogen i koristi se u liječenju deficijencije estrogena žena u postmenopauzi. Primjenjuje se dva puta tjedno na čisto i suho područje trbuha, svakih tri do četiri dana. Najčešće prijavljena nuspojava (16,6%) je bio blagi eritem na mjestu primjene te crvenilo i svrbež (www.almp.com).

Sequindot sadržava Sequindot flastere I (kvadratni flasteri sa zaobljenim rubovima) i II (okrugli flasteri) faze. Koristi se kao hormonska nadomjesna terapija za ublažavanje simptoma koji se javljaju u postmenopauzi i prevenciji osteoporoze. Terapijski ciklus započinje s flasterima I faze koji se primjenjuju prva dva tjedna terapije, a druga dva tjedna koriste se flasteri II faze. Flasteri se primjenjuju na donji dio trbuha, ispod struka, a mijenjaju svakih 3-4 dana. Lokalne reakcije na mjestu primjene su česte, kao i kod do sada nabrojanih transdermalnih flastera (www.almp.com).

Neupro je matriksni flaster koji sadržava rotigotin i primjenjuje se u liječenju Parkinsonove bolesti. Aplicira se jednom dnevno na čistu, suhu i zdravu kožu ramena, nadlaktice, trbuha, bedra, kuka i slabinskog područja. Terapija se ne smije naglo prekinuti, kako ne bi došlo do stanja zvanog maligni neuroleptički sindrom. Moguće su promjene na koži uzrokovane flasterom, no one su blage do umjerene te nestaju same (www.almp.com).

Tablica 4. Transdermalni flasteri na Dopunskoj listi lijekova, 29.3. 2015 (RH) (www.hzzo.hr)

Zaštićeno ime lijeka	Oblik, jačina i pakiranje lijeka	Šifra grupe	Grupa	Šifra podgrupe	Podgrupa
Estradot/ estradiol	flaster transd. 8x25 mcg/24 h	G	Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav i spolni hormoni	G03	Spolni hormoni i ostali lijekovi s djelovanjem na spolni sustav
Estradot/ estradiol	flaster transd. 8x50 mcg/24 h	G	Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav i spolni hormoni	G03	Spolni hormoni i ostali lijekovi s djelovanjem na spolni sustav
Estradot/ estradiol	flaster transd. 8x100 mcg/24 h	G	Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav i spolni hormoni	G03	Spolni hormoni i ostali lijekovi s djelovanjem na spolni sustav
Sequidot/ estradiol + noretisteron	flaster transd. 8x(4x50 mcg, 4x50 mcg + 250 mcg)/24 h	G	Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav i spolni hormoni	G03	Spolni hormoni i ostali lijekovi s djelovanjem na spolni sustav
Fentagesic/ Fentanil	flaster transd. 5x 4,125 mg (25 mcg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Fentagesic/ fentanil	flaster transd. 5x 8,25 mg (50 mcg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi

Fentagesic/ Fentanil	flaster transd. 5x 16,50 mg (100 mcg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Fentanil Sandoz 25/	flaster transd. 5x4,2 mg (25 µg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Fentanil Sandoz 50/	flaster transd. 5x8,4 mg (50 µg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Fentanil Sandoz 100/	flaster transd. 5x16,8 mg (100 µg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Durogesic/ Fentanil	flaster transd. 5x4,2 mg (25 µg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Durogesic/ Fentanil	flaster transd. 5x8,4 mg (50 µg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Durogesic/ Fentanil	flaster transd. 5x16,8 mg (100 µg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Durogesic/ Fentanil	flaster transd. 5x12,6 mg (75 µg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Matrifen/ Fentanil	flaster transd. 5x1,38 mg (12 µg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Matrifen/ Fentanil	flaster transd. 5x2,75 mg (25 µg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Matrifen/ Fentanil	flaster transd. 5x5,50 mg (50 µg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Matrifen/ Fentanil	flaster transd. 5x8,25 mg (75 µg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Matrifen/ Fentanil	flaster transd. 5x11 mg (100 µg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Transtec/ buprenorfin	flaster transd. 4x20 mg (35 mcg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Transtec buprenorfin	flaster transd. 8x20 mg (35 mcg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Transtec/ buprenorfin	flaster transd. 4x30 mg (52,50 mcg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Transtec/ buprenorfin	flaster transd. 8x30 mg (52,50 mcg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Transtec/ buprenorfin	flaster transd. 4x40 mg (70 mcg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Transtec/ buprenorfin	flaster transd. 8x40 mg (70 mcg/h)	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N02A	Narkotički lijekovi
Neupro/ rotigotin	flaster transderm. 28x2 mg/24 h	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N04B	Lijekovi za liječenje Parkinsonove bolesti
Neupro/ rotigotin	flaster transderm. 28x4 mg/24 h	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N04B	Lijekovi za liječenje Parkinsonove bolesti
Neupro/ rotigotin	flaster transderm. 28x6 mg/24 h	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N04B	Lijekovi za liječenje Parkinsonove bolesti

Neupro/ rotigotin	flaster transderm. 28x8 mg/24 h	N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	N04B	Lijekovi za liječenje Parkinsonove bolesti
------------------------------	------------------------------------	---	---	------	---

Evra kontraceptivni flaster se ne nalazi na Osnovnoj i Dopunskoj listi lijekova i izdaje se na ponovljeni recept. Sadrži djelatne tvari norelgestomin (6 mg) i etinilestradiol (600 µg) koje se oslobađaju s površine od 20 cm² tijekom sedam dana, koliko se nosi jedan flaster. Prvi flaster se primjenjuje unutar 24 sata od početka krvarenja, nosi se sedam dana, a osmi i petnaesti dan se primjenjuju drugi i treći flaster. Četvrti tjedan flaster se ne primjenjuje. Preporučuje se primjena flastera na području stražnjice, trbuha, vanjskog dijela nadlaktice ili gornjeg dijela leđa, odnosno mjesta čiste, suhe kože bez dlačica. Česta nuspojava je lokalna reakcija na mjestu primjene flastera zbog čega se preporučuje promjena mjesta aplikacije drugog i trećeg flastera, a alergijske reakcije su manje česte (www.almp.com).

Od lijekova koji se u ljekarni izdaju bez recepta, transdermalnu primjenu imaju lijekovi namijenjeni za liječenje oralnog herpesa, ovisnosti o nikotinu, reumatizma, boli, kurjih očiju itd. Na temelju podataka dobivenih u ljekarni može se reći da se pacijenti rijetko odlučuju na ovaj oblik dostave. Veća je prodaja kapsaicinske kreme od kapsaicinskoga flastera ili oralne kontracepcije od kontracepcijskih flastera. Mogući razlozi su cijena, nepovjerenje pacijenata i nerazumijevanje ovoga oblika dostave.

Primjeri bezreceptnih transdermalnih flastera prisutnih na tržištu: *Nicorette Invisipatch* (namijenjen za liječenje ovisnosti o nikotinu), *Herpatch remesence* (topljivi flaster za ublažavanje boli i svrbeža kod herpesa na usnama), *Capsi-med heat flaster* (olakšavanje bolova kod lumbaga, reumatizma i napetosti mišića), *Compeed flaster za žuljeve* (štiti žuljeve, sprečava nastajanje infekcije i olakšava zacjeljivanje), *Gothaplast flaster za kurje oči*, *Itami 140 mg lijekoviti naljepak* (primjena diklofenak natrija za lokalno simptomatsko i kratkoročno liječenje boli koja je povezana s akutnim nategnućem, uganućem ili stvaranjem modrica na rukama ili nogama kao rezultata ozljeda) ... (www.halmed.com).

5. ZAKLJUČAK

Transdermalni flasteri su dozirni pripravci koji kontrolirano dostavljaju terapijski učinkovitu količinu lijeka kroz kožu pacijenta. Kako koža predstavlja izvrsnu barijeru, razvoj transdermalne dostave nije moguć za sve lijekove. Smatra se da je vjerojatnost za pronalazak prikladne djelatne tvari i dizajniranje transdermalnog sustava 1:1000.

Transdermalna primjena pruža učinkovitu kontrolu količine lijeka u krvi, omogućuje rjeđe doziranje, zaobilaznje prvog prolaska kroz jetru i gastrointestinalne inaktivacije, jednostavnu terminaciju tretmana i neinvazivnost primjene. Zbog prednosti koje transdermalna primjena nudi nad ostalim načinima primjene lijeka, intenzivno se radi na njezinom razvoju.

Nedostatci transdermalnih flastera su visoki troškovi proizvodnje, koji u konačnici dovode do veće cijene proizvoda te estetska prihvatljivost.

Prvi transdermalni sustavi dostavljali su lijek pasivnom difuzijom. Takvi flasteri nisu mogli nisu mogli sistemski dostaviti peptide, proteine ili nabijene molekule pri fiziološkom pH. Kako navedene molekule imaju velik terapijski potencijal, intenzivno se radi na razvoju aktivnih transdermalnih sustava koji koriste tehnologije kao što su elektroporacija, iontoforeza, sonoforeza, mikroigle, laserske zrake itd.

Izazovi u transdermalnoj dostavi su pronalazak djelatne tvari prikladnih svojstava i smanjenje barijerne funkcije kože kemijskim, biološkim i fizikalnim čimbenicima. Uz to, daljnje izazove predstavlja i razvoj formulacije s dobrom adhezijom, koja će osigurati zadržavanje formulacije na koži u vremenu potrebnom za dostavu lijeka.

6. LITERATURA

Wokovich AM, Proddutori S, Doub WH, Hussain AS, Buhse LF. Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute. *Eur J Pharm Biopharm*, 2006, 64, 1-8.

Thomas BJ, Finnin BC. The transdermal revolution. *Drug Discov Today*, 2004, 9, 697-702.

Suksaeree J, Pichayakorn W, Monton C, Sakunpak A, Chusut T, Saingam W. Ruber Polymers for Transdermal Drug Delivery Systems. *J Ind Eng Chem Res*, 2013, 53, 507-513.

Lane ME. Skin penetration enhancers. *Int J Pharm*, 2013, 447, 12-21.

Hadgraft J. Skin deep. *Eur J Pharm Biopharm*, 2004, 58, 291-299.

Lane ME. The transdermal delivery of fentanyl. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, 84, 449-455.

Valenta C, Auner BG. The use of polymers for dermal and transdermal delivery. *Eur J Pharm Biopharm*, 2004, 58, 279-289.

Naik A, Kalia YN, Guy RH. Transdermal drug delivery: overcoming the skin's barrier function. *Pharm Sci Technolo Today*, 2000, 3, 318-326.

Lipp R. Status Quo, Challenges and Opportunities of Transdermal Drug Delivery, 2014, <http://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/169470-Status-Quo-Challenges-and-Opportunities-of-Transdermal-Drug-Delivery>, pristupljeno 28.5.2015.

Wolff HM. Future of Transdermal Drug Delivery systems (TDDS), 2014, <http://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/163672-Future-of-Transdermal-Drug-Delivery-Systems-TDDS>, pristupljeno 28.05.2015.

Wolff HM. Future of Transdermal Drug Delivery systems (TDDS), 2014, http://cdn.ddfevent.com/pdf/HMWolff_2014.pdf, pristupljeno 28.05.2015.

Osnovna lista lijekova, 2015, <http://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista/>, pristupljeno 28.5.2015.

Dopunska lista lijekova, 2015, <http://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista/>, pristupljeno 28.5.2015.

Uputa o lijeku: Fentagesic, 2010, <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/PIL/UP-I-530-09-07-01-132.pdf>, pristupljeno 28.5.2015.

Uputa o lijeku: Fentanil Sandoz, 2015, <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/PIL/UP-I-530-09-10-01-305.pdf>, pristupljeno 28.5.2015.

Sažetak opisa svojstava lijeka: Durogesic, 2014, <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-11-02-156.pdf>, pristupljeno 28.5.2015.

Uputa o lijeku: Martifen, 2013, <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/PIL/UP-I-530-09-08-01-10.pdf>, pristupljeno 28.5.2015.

Uputa o lijeku: Transtec, 2013, <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/PIL/UP-I-530-09-10-02-174.pdf>, pristupljeno 28.5.2015.

Uputa o lijeku: Versatis, 2013, <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/PIL/UP-I-530-09-07-01-514.pdf>, pristupljeno 28.5.2015.

Sažetak opisa svojstava lijeka: Estradot, 2013, <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-12-01-324.pdf>, pristupljeno 28.5.2015.

Uputa o lijeku: Sequindot, 2014, <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/PIL/UP-I-530-09-12-01-373.pdf>, pristupljeno 28.5.2015.

Sažetak opisa svojstava lijeka: Neupro, 2013, <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-11-01-56.pdf>, pristupljeno 28.5.2015.

Uputa o lijeku: Evra, 2013, <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/PIL/UP-I-530-09-09-02-499.pdf>, pristupljeno 28.5.2015.

Medicinski proizvodi/pretraga baze, 2015, <http://www.halmed.hr/?ln=hr&w=trazilica>, pristupljeno 28.5.2015.

Lijekovi/pretraga baze, 2015, <http://www.halmed.hr/?ln=hr&w=trazilica>, pristupljeno 28.5.2015.

7. SAŽETAK

Cilj ovoga rada je bio proučiti prednosti koje pruža transdermalna primjena lijekova te izdvojiti ograničenja i probleme vezane uz ovaj način primjene, proučiti lijekove kandidate, pasivnu dostavu i nove tehnologije. Također, upoznati se s transdermalnim flasterima prisutnim na hrvatskom tržištu te njihovim indikacijama, načinom primjene i nuspojavama. Primjena lijeka kroz kožu transdermalnim flasterom je jednostavna i bezbolna metoda za pacijenta kojom se postiže kontrolirano oslobađanje lijeka, smanjuje učestalost doziranja, zaobilazi prvi prolazak kroz jetru te gastrointestinalna inaktivacija. Terminacija terapije je jednostavna, a postiže se uklanjanjem flastera. Oblikovanje transdermalnog flastera i nakon pedesetak godina, predstavlja izazov za stručnjake koji rade na ovom području. Transdermalna primjena nije prikladna za sve lijekove, no uporabom aktivnih i minimalno invazivnih tehnologija, kao što su iontoforeza, sonoforeza, mikroigle, laserske zrake, broj lijekova koji se mogu dostaviti kroz kožu se povećao. Za postizanje djelatne koncentracije te smanjenje barijerne funkcije kože koriste se kemijski pospješivači transdermalne apsorpcije koji utjecajem na difuziju lijeka (oleinska kiselina, Azon) i topljivost lijeka u koži (etanol, propilen glikol) povećavaju njegovu permeabilnost. Adhezija je bitan parametar učinkovitosti i sigurnosti transdermalnoga flastera. Kako bi se osigurao čvrst i mekan kontakt najčešće se koriste polimeri, kao što su poliizobutilen (PIB), akrilati i silikon. Transdermalna primjena je relativno novo područje dostave lijeka koje se zbog svojih prednosti intenzivno istražuje i razvija zbog čega njezina budućnost možda tek dolazi.

SUMMARY

The aim of this thesis was to explore the benefits provided by transdermal administration of drugs and set aside the limitations and problems associated with this method of administration. Also, the aim of this thesis was to study drug candidates, passive delivery and new technologies, get acquainted with transdermal patches that are present on the Croatian market, to study their indications, methods of administration and side effects. Application of the drug through the skin by transdermal patch is a simple and painless method for patients, and it is easy to achieve a controlled release of the drug, it also reduces dosage frequency and bypasses the first pass through the liver and gastrointestinal inactivation. Termination of the therapy is simple, and it is achieved by simply removing the patch. Transdermal patch forming, even after fifty years, still represents a challenge for professionals who work in this area. Transdermal drug delivery is not suitable for all drugs, but by using active and minimally invasive technologies such as iontophoresis, sonophoresis, micro-needle, laser beams etc. the number of drugs that can be delivered through the skin is increasing. To achieve the active substance concentration and decrease the barrier function of the skin, scientists use chemical enhancers of transdermal absorption by influencing on the diffusion of the drug (oleic acid, Azone) and the solubility of the drug in the skin (ethanol, propylene glycol) which increases the drug permeability. Adhesion is an essential parameter of the efficiency and safety of a transdermal patch. To ensure a firm and soft contact, polymers such as polyisobutylene (PIB), silicone and acrylates are most commonly used. Transdermal delivery is a relatively new area of drug delivery which is being intensely explored and developed because of its advantages. Therefore, its prosperous future is yet to come.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Zavod za farmaceutsku tehnologiju
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

TRANSDERMALNI FLASTERI

Marina Tokić

SAŽETAK

Cilj ovoga rada je bio proučiti prednosti koje pruža transdermalna primjena lijekova te izdvojiti ograničenja i probleme vezane uz ovaj način primjene, proučiti lijekove kandidate, pasivnu dostavu i nove tehnologije. Također, upoznati se s transdermalnim flasterima prisutnim na hrvatskom tržištu te njihovim indikacijama, načinom primjene i nuspojavama. Primjena lijeka kroz kožu transdermalnim flasterom je jednostavna i bezbolna metoda za pacijenta kojom se postiže kontrolirano oslobađanje lijeka, smanjuje učestalost doziranja, zaobilazi prvi prolazak kroz jetru te gastrointestinalna inaktivacija. Terminacija terapije je jednostavna, a postiže se uklanjanjem flastera. Oblikovanje transdermalnog flastera i nakon pedesetak godina, predstavlja izazov za stručnjake koji rade na ovom području. Transdermalna primjena nije prikladna za sve lijekove, no uporabom aktivnih i minimalno invazivnih tehnologija, kao što su iontoforeza, sonoforeza, mikroigle, laserske zrake, broj lijekova koji se mogu dostaviti kroz kožu se povećao. Za postizanje djelatne koncentracije te smanjenje barijerne funkcije kože koriste se kemijski pospješivači transdermalne apsorpcije koji utjecajem na difuziju lijeka (oleinska kiselina, Azon) i topljivost lijeka u koži (etanol, propilen glikol) povećavaju njegovu permeabilnost. Adhezija je bitan parametar učinkovitosti i sigurnosti transdermalnoga flastera. Kako bi se osigurao čvrst i mekan kontakt najčešće se koriste polimeri, kao što su poliizobutilen (PIB), akrilati i silikon. Transdermalna primjena je relativno novo područje dostave lijeka koje se zbog svojih prednosti intenzivno istražuje i razvija zbog čega njezina budućnost možda tek dolazi.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 46 stranica, 13 grafičkih prikaza, 4 tablica i 25 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Transdermalni flasteri, kožna barijera, kemijski pospješivači transdermalne apsorpcije, nove tehnologije, adhezija

Mentor: **Dr. sc. Mario Jug**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Mario Jug**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Željka Vanić, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić, *znanstvena novakinja-poslijedoktorandica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: lipanj 2015.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Department of Pharmaceutics
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

TRANSDERMAL PATCHES

Marina Tokić

SUMMARY

The aim of this thesis was to explore the benefits provided by transdermal administration of drugs and set aside the limitations and problems associated with this method of administration. Also, the aim of this thesis was to study drug candidates, passive delivery and new technologies, get acquainted with transdermal patches that are present on the Croatian market, to study their indications, methods of administration and side effects. Application of the drug through the skin by transdermal patch is a simple and painless method for patients, and it is easy to achieve a controlled release of the drug, it also reduces dosage frequency and bypasses the first pass through the liver and gastrointestinal inactivation. Termination of the therapy is simple, and it is achieved by simply removing the patch. Transdermal patch forming, even after fifty years, still represents a challenge for professionals who work in this area. Transdermal drug delivery is not suitable for all drugs, but by using active and minimally invasive technologies such as iontophoresis, sonophoresis, micro-needle, laser beams etc. the number of drugs that can be delivered through the skin is increasing. To achieve the active substance concentration and decrease the barrier function of the skin, scientists use chemical enhancers of transdermal absorption by influencing on the diffusion of the drug (oleic acid, Azone) and the solubility of the drug in the skin (ethanol, propylene glycol) which increases the drug permeability. Adhesion is an essential parameter of the efficiency and safety of a transdermal patch. To ensure a firm and soft contact, polymers such as polyisobutylene (PIB), silicone and acrylates are most commonly used. Transdermal delivery is a relatively new area of drug delivery which is being intensely explored and developed because of its advantages. Therefore, its prosperous future is yet to come.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 46 pages, 13 figures, 4 tables and 25 references. Original is in Croatian language.

Keywords: transdermal patches, skin barrier, reservoir and matrix patches, skin penetration enhancers, new technology, adhesion

Mentor: **Mario Jug, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Mario Jug, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Željka Vanić, Ph.D. *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D. *Research Associate – Postdoctoral Fellow*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: June 2015.