

ΕΙΔΙΚΟ ΑΡΘΡΟ SPECIAL ARTICLE

Διαδερμικά συστήματα χορήγησης φαρμάκου Έρευνα, ανάπτυξη και κλινικές εφαρμογές

Υπάρχει μια αέναη εναλλαγή δραστικών ουσιών/φαρμάκων, με κάποιες από αυτές να εκλείπουν από την κυκλοφορία για διάφορους λόγους και νέες να λαμβάνουν τη θέση τους, επειδή παρουσιάζουν πλεονεκτήματα ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους, ακόμη και ως προς το κόστος της θεραπείας. Επειδή όμως συχνά εστιάζουμε στις νέες θεραπευτικές ουσίες/φάρμακα, μας διαφεύγει ίσως η μεγάλη σημασία που έχει για τον ασθενή η ευκολία με την οποία θα λάβει τις απαιτούμενες δόσεις των φαρμάκων του χωρίς πόνο, σε λιγότερες ημερήσιες δόσεις, χωρίς επεμβατικές μεθοδολογίες κ.λπ. Το τμήμα αυτό της φαρμακοθεραπείας έρχονται να καλύψουν τα ειδικά «συστήματα χορήγησης των φαρμάκων» (drug delivery systems). Τα εν λόγω συστήματα είναι διαφόρων ειδών και ταξινομούνται με διάφορους τρόπους. Στο παρόν άρθρο περιγράφεται μια κατηγορία από τα εν λόγω συστήματα η οποία έχει γίνει ιδιαίτερα δημοφιλής λόγω της ευκολίας στη χρήση, της μειωμένης τοξικότητας, της συνεργασιμότητας και συναίνεσης του ασθενούς (compliance/adherence) και της ανάγκης για μικρότερη συχνότητα δόσεων, ακόμη και μία φορά την εβδομάδα. Αυτά είναι τα «διαδερμικά επιθέματα» (transdermal patches).

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΣΤΗ ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΦΑΡΜΑΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Είναι γνωστό ότι τα τελευταία έτη, και κυρίως μετά το 1920, όλο και περισσότερα νέα μόρια φαρμάκων εισάγονται στη θεραπευτική, με αποτέλεσμα να συμβάλλουν τα μέγιστα στην πρόληψη και στη θεραπεία των ασθενειών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τα φάρμακα να διαδραματίζουν έναν τεράστιο ρόλο στην αύξηση του προσδόκιμου και της ποιότητας της ζωής.

Υπάρχει μια αέναη εναλλαγή δραστικών ουσιών, με κάποιες από αυτές να εκλείπουν από την κυκλοφορία για διάφορους λόγους και με νέες να λαμβάνουν τη θέση τους, επειδή παρουσιάζουν πλεονεκτήματα ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους, ακόμη και ως προς το κόστος της θεραπείας. Επειδή όμως συχνά εστιάζουμε στις νέες θεραπευτικές ουσίες/φάρμακα, μας διαφεύγει ίσως η μεγάλη σημασία που έχει για

τον ασθενή η ευκολία με την οποία θα λάβει τις απαιτούμενες δόσεις των φαρμάκων του χωρίς πόνο, σε λιγότερες ημερήσιες δόσεις, χωρίς επεμβατικές μεθοδολογίες κ.λπ. Το τμήμα αυτό της φαρμακοθεραπείας έρχονται να καλύψουν τα ειδικά «συστήματα χορήγησης των φαρμάκων» (drug delivery systems). Τα εν λόγω συστήματα είναι διαφόρων ειδών και ταξινομούνται με διαφορετικούς τρόπους. Στο παρόν άρθρο περιγράφεται μια κατηγορία από τα εν λόγω συστήματα η οποία έχει γίνει ιδιαίτερα δημοφιλής λόγω της ευκολίας στη χρήση, της μειωμένης τοξικότητας, της συνεργασιμότητας και συναίνεσης του ασθενούς (compliance/adherence) και της ανάγκης για μικρότερη συχνότητα δόσεων, ακόμη και μία φορά την εβδομάδα. Αυτά είναι τα «διαδερμικά επιθέματα» (transdermal patches). Υπάρχουν βέβαια και άλλα συστήματα χορήγησης που περιλαμβάνονται στην κατηγορία των drug delivery systems, τα οποία χορηγούνται κάθε τρίμηνο, εξάμηνο, ή και κατ' έτος, που όμως δεν αφορούν

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2024, 41(1):122-133
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2024, 41(1):122-133

Σ. Φωτεινός,¹⁻³
Ε. Πέτρου^{4,5}

¹Τμήμα Φαρμακευτικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

²Τμήμα Χημείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

³Τμήμα Έρευνας και Ανάπτυξης, Lavipharm Group of Companies, Αθήνα

⁴Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

⁵Ιατρικό Τμήμα, Lavipharm Group of Companies, Αθήνα

Transdermal drug delivery systems:
Research, development and clinical
applications

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ανάπτυξη
Διαδερμικά
Έρευνα
Φάρμακο

Υποβλήθηκε 8.5.2023
Εγκρίθηκε 17.5.2023

στα διαδερμικά συστήματα, π.χ. ορισμένα εμφυτεύματα.

Τα διαδερμικά επιθέματα πρωτοεμφανίστηκαν στα φαρμακεία το 1979–1980 με την έγκριση του πρώτου τέτοιου συστήματος από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων και Τροφίμων (FDA) και αφορούσε στο διαδερμικό επίθεμα σκοπολαμίνης για την αντιμετώπιση της ναυτίας. Εν τούτοις, η αρχή της διαδερμικής χορήγησης είχε διατυπωθεί από τον Stoughton νωρίτερα το 1965.¹

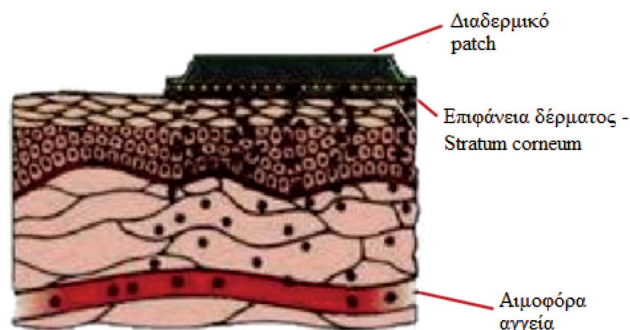
2. ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ – ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

Όταν γίνεται αναφορά για διαδερμικά συστήματα χορήγησης φαρμάκου δεν εννοούμε μια συγκεκριμένη μορφή, αλλά μια πλειάδα υποκατηγοριών που μπορεί να αφορούν σε patches (αυτοκόλλητα επιθέματα, τσιρότα, έμπλαστρα ή όπως αλλιώς ονομάζονται στη γλώσσα μας), ή άλλα διαδερμικά συστήματα που περιλαμβάνουν μεταξύ των άλλων sprays, αλοιφές, gels κ.λπ.

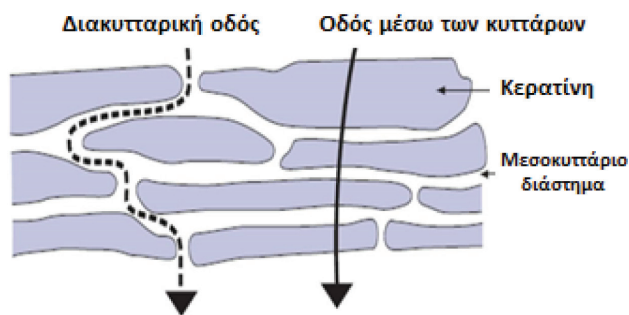
Ένα διαδερμικό σύστημα φαρμάκου σε μορφή patch είναι αυτό που επικολλώμενο σε ένα απόλυτα υγιές δέρμα χορηγεί τη δραστική φαρμακευτική ουσία μέσω αυτού, ώστε να φθάσει στη συστηματική κυκλοφορία (εικ. 1).

Ανάλογα με τη χημική δομή της δραστικής ουσίας/φαρμάκου διαφέρει και ο μηχανισμός διαπερατότητας διά μέσου της κερατίνης στοιβάδας. Πιο συγκεκριμένα, τα λιπόφιλα φάρμακα (εικ. 2) διαπερνούν την κερατίνη στοιβάδα όπως δείχνει το βέλος που αντιστοιχεί στη διακυτταρική οδό (intercellular route), ενώ τα υδρόφιλα ακολουθούν την οδό μέσω των κυττάρων (transcellular route).

Η κινητική της διαδερμικής χορήγησης ενός φαρμάκου από την κερατίνη στοιβάδα στη συστηματική κυκλοφορία ακολουθεί συγκεκριμένη κατεύθυνση (πίν. 1). Έτσι, μετά την επικόλληση του patch στο δέρμα θα αρχίσει το «ταξίδι» του φαρμάκου, ώστε να διασχίσει όλες τις δερματικές στοιβάδες από την εξωτερική (stratum corneum) κερατίνη στοιβάδα μέχρι και τα τριχοειδή αγγεία, χωρίς να δημιουργεί αποθέ-



Εικόνα 1. Οι βασικές στοιβάδες του δέρματος και το διαδερμικό patch.



Εικόνα 2. Οι μηχανισμοί περατότητας των φαρμάκων μέσω της κερατίνης στοιβάδας.

ματα του φαρμάκου στις ενδιάμεσες στοιβάδες, γεγονός που συμβαίνει με τα τοπικής δράσης patches, π.χ. τοπικό patch δικλοφαινάκης για εντοπισμένους πόνους ή τοπικό patch λιδοκαΐνης για ερπητικούς πόνους. Στη συνέχεια, το φάρμακο από τα διαδερμικά patches εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία.

Με αυτόν τον τρόπο λειτουργούν όλα τα «παθητικά» (passive) patches και η κίνηση αυτή βασίζεται στις διαφορές συγκέντρωσης της δραστικής ουσίας καθ' όλη τη διαδρομή (gradients). Αυτό σημαίνει απλά ότι από τη στιγμή που θα αποκολληθεί το προστατευτικό film (release liner), που θα περιγραφεί παρακάτω, και το patch επικολληθεί σε υγιή

Πίνακας 1. Η κινητική της διαδερμικής χορήγησης ενός φαρμάκου από την κερατίνη στοιβάδα στη συστηματική κυκλοφορία.

- Μετά την επικόλληση του patch στην κερατίνη στοιβάδα (stratum corneum), γίνεται η διάχυση του φαρμάκου από το σύστημα μέσω των στοιβάδων του, στο δέρμα
- Πέρασμα του φαρμάκου μέσα από την κερατίνη στοιβάδα
- Πέρασμα της δραστικής ουσίας μέσω της «ζωντανής επιδερμίδας», της δερμίδας και του υποδόριου ιστού
- Παραλαβή του φαρμάκου από το δίκτυο των τριχοειδών που βρίσκεται στη δερματική στοιβάδα των τριχοειδών
- Δράση του φαρμάκου στους προγραμματισμένους ιστούς ή όργανα

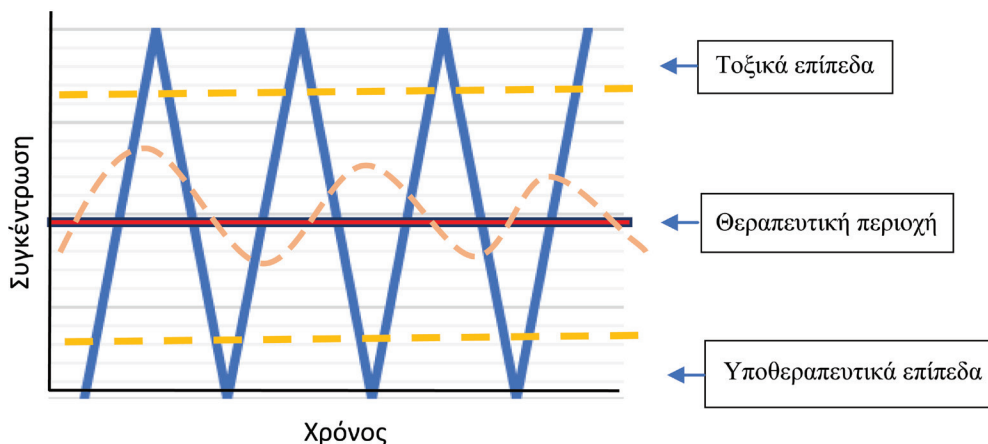
Κατά το πέρασμα του φαρμάκου από το δέρμα ισχύει ο πρώτος νόμος του Fick: $J = -dm/dt = DC_0P/h$, όπου J είναι το flux (σταθερής κατάστασης – steady state), D είναι συντελεστής διάχυσης του φαρμάκου στην κερατίνη στοιβάδα, h είναι το πάχος της στοιβάδας, P είναι ο μερικός συντελεστής μεταξύ της κερατίνης στοιβάδας και της ουσίας, και C_0 είναι η συγκέντρωση του χορηγούμενου φαρμάκου.

περιοχή του stratum corneum, σύμφωνα με τις οδηγίες, αρχίζει για τον λόγο που προαναφέρθηκε η κίνηση της δραστικής ουσίας από την κερατίνη στοιβάδα προς τα μέσα. Όσο μειώνεται η συγκέντρωση του φαρμάκου εκεί, μια νέα ποσότητα δραστικής ουσίας έρχεται να αναπληρώσει την απορροφώμενη ποσότητα. Αυτό βέβαια γίνεται σε συνεχή κίνηση και όχι διακεκομμένα. Με αυτόν τον τρόπο και με βάση τον σχεδιασμό του patch συνεχίζεται η εν λόγω ομαλή κίνηση της δραστικής ουσίας από το patch μέχρι τα τριχοειδή αγγεία και περαιτέρω στην κυκλοφορία του αίματος. Δεν υπάρχει δηλαδή κάποια άλλη δύναμη που να αναγκάζει το φάρμακο να κινηθεί. Αυτό βέβαια, όπως αναφέρθηκε, αφορά στα «παθητικά» patches. Υπάρχουν άλλα patches που δεν θα αναλυθούν εδώ, τα οποία για διάφορους λόγους χρησιμοποιούν άλλους τρόπους χορήγησης, όπως είναι: Τα ιοντοφορητικά patches (iontophoretic patches), τα ηχοφορητικά patches (sonophoretic patches), τα μαγνητοφορητικά patches (magnetophoretic patches), τα patches που χρησιμοποιούν θερμότητα για διευκόλυνση της διαπερατότητας, τα patches με μικροβελόνες (microneedles), κ.ά.

3. Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ

Γιατί όμως το προαναφερθέν θεραπευτικό σύστημα είναι τόσο σημαντικό για τον ιατρό και τον ασθενή; Υπάρχουν πολλοί και διάφοροι λόγοι, οι βασικότεροι των οποίων είναι οι εξής: Παρέχεται η δυνατότητα χορήγησης μία φορά την ημέρα ή ακόμη και μία φορά την εβδομάδα, ανάλογα με την περίπτωση και τη δραστική ουσία. Δεν είναι ανάγκη να χορηγείται σε πολλαπλές ημερήσιες δόσεις, όπως συμβαίνει με άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές (δισκία, κάψουλες κ.λπ.). Δεν περνά από τον στόμαχο, ώστε να ακολουθηθεί τη διαδρομή ενός φαρμάκου που λαμβάνεται από το στόμα

(*per os*), παρακάμπτοντας έτσι το ήπαρ και τον μεταβολισμό πρώτης διόδου (first pass effect metabolism), π.χ. οιστρογόνα. Στην περίπτωση αυτή αποφεύγονται οι δυσκολίες και τα εμπόδια λόγω των διαφόρων γαστρεντερικών pH, της ενζυμικής δραστηριότητας, των αλληλεπιδράσεων με τροφές και ποτά, κ.λπ. Λόγω της αποφυγής του μεταβολισμού πρώτης διόδου είναι δυνατή η μείωση της συνολικής δόσης που θα έπρεπε να δοθεί με μία από του στόματος χορήγηση, π.χ. οιστραδιόλη και παράγωγα, και ακόμη η αποφυγή της εξουδετέρωσης του φαρμάκου εξ αιτίας πεπτικών ή ηπατικών ενζύμων. Η εφαρμογή ενός patch και η χορήγηση του φαρμάκου γίνεται με τρόπο μη επεμβατικό (βλέπε ενέσιμα), αποφεύγοντας τις επώδυνες παρεντερικές θεραπείες. Εν τούτοις, η διαδερμική χορήγηση θα μπορούσε να παρομοιαστεί με μια συνεχή χορήγηση του φαρμάκου ενδοφλεβίως. Δεν δημιουργεί τοξικές συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο αίμα, διατηρώντας τις φαρμακευτικές συγκεντρώσεις πάντα μέσα στα όρια της «θεραπευτικής περιοχής» του θεραπευτικού παραθύρου (εικ. 3). Αντίθετα, όπως είναι γνωστό, σε άλλες μορφές πολλαπλής ημερήσιας χορήγησης, π.χ. δισκία, είναι δυνατόν να προκύψουν διακυμάνσεις, με τη συγκέντρωση του φαρμάκου άλλοτε να μειώνεται σε υποθεραπευτικά και άλλοτε να αυξάνεται σε τοξικά επίπεδα. Το θεραπευτικό σχήμα εφαρμόζεται εύκολα και σε πολλές περιπτώσεις ο ασθενής δεν χρειάζεται να παραμένει σε νοσοκομείο, όπως απαιτεί π.χ. η χορήγηση φαρμάκου με ορό, με προφανή γενικότερα πλεονεκτήματα. Η χορήγηση της δόσης του φαρμάκου μπορεί να διακοπεί ανά πάσα στιγμή και άμεσα, εάν για οποιονδήποτε λόγο αυτό επιβάλλεται, απλά αφαιρώντας το επικολλημένο patch από το δέρμα. Τέλος, εύκολα αναγνωρίζεται η χορήγηση του φαρμάκου σε περίπτωση αιφνίδιας μεταφοράς του ασθενούς σε νοσοκομείο και η αποφυγή πολλών φορές χορήγησης επιπλέον δόσης.



Εικόνα 3. Η συγκέντρωση του φαρμάκου μετά από διαδερμική (πορτοκαλί διακεκομμένη καμπύλη) ή *per os* (μπλε καμπύλη) χορήγηση.

4. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΑΡΧΙΤΕΚΤΟΝΙΚΕΣ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΩΝ PATCHES

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, υπάρχουν διάφοροι τύποι και μορφές διαδερμικών patches που δεν διαφέρουν μόνο ως προς τη δραστική ουσία αλλά και ως προς τη δομή, την αρχιτεκτονική και τα συστατικά τους, εξυπηρετώντας ποικίλες καταστάσεις (εικόνες 4, 5).

Έτσι, π.χ., θα μπορούσαμε να συγκρίνουμε την αρχιτεκτονική διαδερμικών patches που περιέχουν φαιντανύλη και όπου ένα από αυτά περιέχει σε μία και μόνη στοιβάδα το φάρμακο διαλυμένο σε ένα συγκολλητικό (περίπτωση Duragesic[®], Johnson & Johnson), ένα άλλο όπου το φάρμακο περιέχεται διασπαρμένο μέσα σε μια στοιβάδα ενός συγκολλητικού (Mylan), ένα άλλο το οποίο περιέχει το φάρμακο διασπαρμένο στην πρώτη στοιβάδα και ακολουθούν μια μεμβράνη ρύθμισης της ροής (rate controlling membrane) και η στοιβάδα με την οποία επικολλάται στο δέρμα (Lanipharm). Έτσι, βλέπουμε τρεις διαφορετικές δομές για την ίδια δραστική ουσία, ισοδύναμες μεταξύ τους, αλλά με διαφορετικά χαρακτηριστικά.

Υπάρχουν πολλοί τρόποι κατηγοριοποίησης των διαδερμικών patches. Ως μια πρώτη γενική διαίρεση των patches θα μπορούσαμε να χρησιμοποιήσουμε τους όρους: Patches που περιέχουν υγρά και στερεά συστατικά (patches υγρού ταμιευτήρα), και patches τα οποία περιέχουν μόνο στερεά συστατικά (στερεά – solid patches).

4.1. Patches υγρού ταμιευτήρα ή υγρά patches

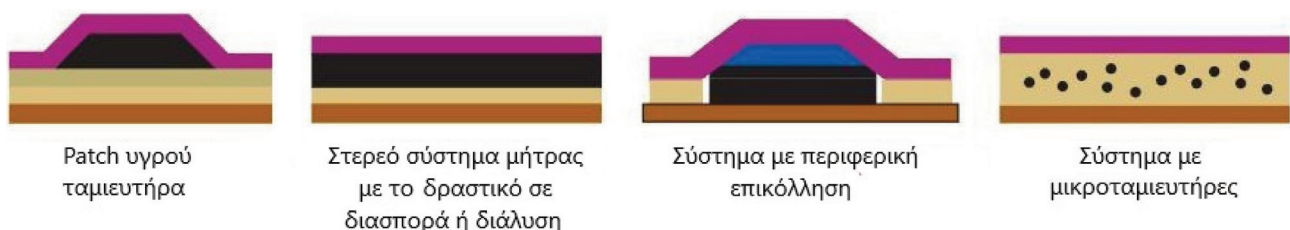
Στην κατηγορία αυτή, που παραπέμπει κυρίως σε παλαιότερες εποχές, οι επιστήμονες προσπαθούσαν να εφαρμόσουν στο δέρμα για διαδερμική απορρόφηση μια αλοιφή (ointment) ή κάποια άλλη ημιστερεά μορφή, για την οποία δεν υπήρχε ούτε έλεγχος για την επιφάνεια εφαρμογής της (κάτι που αποτελεί κρίσιμη παράμετρο για τη διαδερμική χορήγηση του φαρμάκου) ούτε προστασία για το ίδιο το προϊόν από εξωγενείς παράγοντες (φως, υγρασία, σκόνη, θερμοκρασία, ιδρώτας, τριβή με τα ρούχα). Παράδειγμα τέτοιου προϊόντος είναι η αλοιφή Nitro-Bid[®],

η οποία αποτέλεσε το πρόδρομο φαρμακευτικό προϊόν για τα μετέπειτα patches νιτρογλυκερίνης. Πριν από την εφαρμογή της στο δέρμα, την αλοιφή αυτή μετρούσαν με κάποιο σύστημα, π.χ. μία ίντσα αλοιφής, και ακολουθούσε η δερματική εφαρμογή της με επάλειψη. Όταν αργότερα έγινε γνωστό ότι κρίσιμες παράμετροι στη διαδερμική χορήγηση αποτελούν όχι μόνο η συγκέντρωση και η ποσότητα του φαρμάκου αλλά και η επιφάνεια εφαρμογής στο δέρμα, η λογική σκέψη ήταν η δημιουργία των patches του υγρού ταμιευτήρα (liquid reservoir patches), που αποτελούσε την πλησιέστερη ιδέα ως προς την αλοιφή. Αυτό επιτυγχανόταν με τον εγκλεισμό του διαλύματος ή της αλοιφής μέσα σε μια κυψέλη (blister), η κάτω επιφάνεια της οποίας ήταν μια ημιπερατή ή μικροπορώδης μεμβράνη (rate controlling membrane) (εικ. 5) του patch υγρού ταμιευτήρα. Με τον τρόπο αυτόν περιοριζόταν το ημιστερεό (semi solid) προϊόν σε μια ορισμένη επιφάνεια που θα ερχόταν σε επαφή με το δέρμα. Ανάλογα με την επιφάνεια αυτή ρυθμιζόταν και η χορηγούμενη δόση στον οργανισμό, λαμβάνοντας υπ' όψιν και τις άλλες παραμέτρους.

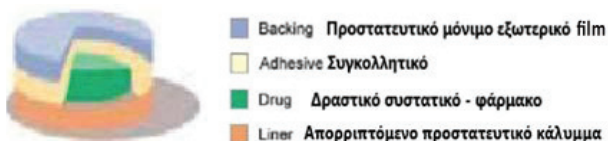
Στη συγκεκριμένη κατηγορία ανήκουν τα προϊόντα που ανέπτυξε ο «πατριάρχης» τέτοιων συστημάτων, η εταιρεία Alza, για λογαριασμό τρίτων, π.χ. Transderm Nitro[®], Estraderm[®], πρώτη γενεά φαιντανύλης, κ.ά. Η εν λόγω διάκριση είναι γενική για τα patches υγρού ταμιευτήρα, αφού και γι' αυτά υπάρχουν υποκατηγορίες σχεδιασμού, όπως π.χ. αυτά όπου η επικόλληση στο δέρμα γίνεται περιφερικά και σε εκείνα όπου η επικόλληση γίνεται με όλη την επιφάνεια του patch.²

4.2. Στερεά patches

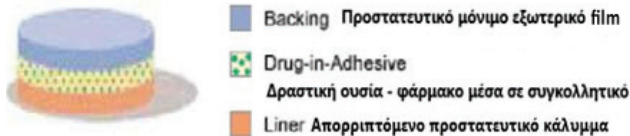
Σχεδόν ταυτόχρονα ή παράλληλα με τα patches υγρού ταμιευτήρα ξεκίνησε η ανάπτυξη των στερεών patches (solid patches). Στη συγκεκριμένη κατηγορία περιλαμβάνονται τα περισσότερα από τα κυκλοφορούντα patches σήμερα. Στην εν λόγω ομάδα δεν υπάρχει ομοιογένεια ως προς τα δομικά στοιχεία και την αρχιτεκτονική τους, αλλά η κύρια ομοιότητά τους έγκειται στο γεγονός ότι δεν περιέχουν καθόλου υγρές ή ημιστερεές στοιβάδες, όπως



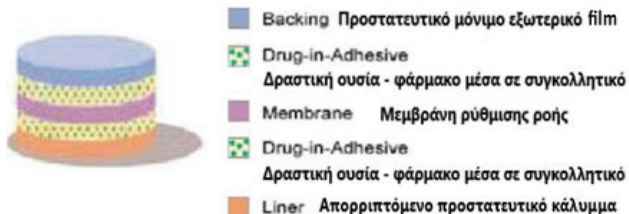
Εικόνα 4. Γενική απεικόνιση της δομής ορισμένων διαδερμικών patches.



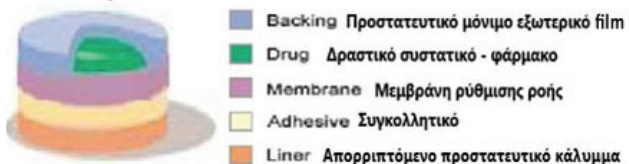
Σχήμα 1. Patch τύπου μήτρας (matrix)



Σχήμα 2. Στερεό patch με τη δραστική ουσία μέσα στο συγκολλητικό



Σχήμα 3. Patch στερεού ταμιευτήρα με μεμβράνη ρύθμισης ροής



Σχήμα 4. Διαδερμικό σύστημα με υγρό ταμιευτήρα (liquid reservoir)

Εικόνα 5. Τύποι στερεών patches.

συμβαίνει στα patches του υγρού ταμιευτήρα. Κοινά δομικά στοιχεία των εν λόγω patches είναι μόνο το προστατευτικό film από το οποίο αποκολλάται το patch πριν από την εφαρμογή του, δηλαδή το απορριπτόμενο προστατευτικό κάλυμμα (release liner) και το προστατευτικό μόνιμο εξωτερικό film (backing film), που είναι αυτό που παραμένει στο δέρμα μετά την επικόλληση του patch και στο οποίο είναι προσαρμοσμένες όλες οι υπόλοιπες στοιβάδες (μία ή περισσότερες). Σημειώτέον επίσης ότι το backing film και το release liner αποτελούν επίσης συστατικά μέρη και των patches του υγρού ταμιευτήρα, καθώς εξυπηρετούν τον ίδιο σκοπό (εικ. 5).

4.3. Άλλοι τρόποι διάκρισης των patches

Εκτός όμως από αυτόν τον διαχωρισμό των patches σε υγρά και στερεά, υπάρχουν και άλλοι τρόποι διάκρισης, χωρίς όμως να είναι πάντα σαφή τα όρια των συγκεκριμένων διακρίσεων.

Ένας τρόπος διάκρισης αφορά στις γενεές των patches. Έτσι, για το patch νιτρογλυκερίνης, π.χ., η πρώτη γενεά αναφέρεται στο διαδερμικό της CIBA Geigy (Transderm Nitro®) και στο στερεό Hydrogel® patch της Key Pharmaceuticals.

Ως δεύτερη γενεά patch νιτρογλυκερίνης αναφέρεται το patch Nitrodur II®, που ήταν ένα μικρού μεγέθους στερεό matrix patch της Key Pharmaceuticals, και ως τρίτη γενεά μικρότερα solid matrix patches νιτρογλυκερίνης, σαν αυτά των 3M-Marion labs (Minitran®) και της Lavipharm (Nitrong®) λόγω του εμπριεχομένου ενισχυτή περατότητας (permeation enhancer), που είχε ως αποτέλεσμα τη δημιουργία μικρότερων patches. Μια παρόμοια διάκριση γίνεται και στα patches της φαιντανύλης, όπου ως πρώτης γενεάς χαρακτηρίζεται το liquid reservoir patch/Duragesic® ενώ ως τρίτης γενεάς το προϊόν της Lavipharm λόγω της πολύ χαμηλής περιεκτικότητας σε ναρκωτική ουσία, αλλά και της δομικά ενσωματωμένης ειδικής ημιπερατής μεμβράνης ελέγχου «ροής» του δραστικού συστατικού (rate controlling membrane). Επίσης, δεύτερης γενεάς για το ίδιο δραστικό συστατικό θα μπορεί να χαρακτηριστεί το νεότερο patch Duragesic®. Άλλη διάκριση μπορεί να γίνει μεταξύ των patches που έχουν τη δραστική ουσία διαλυμένη μέσα στην κόλλα τους ή σε εκείνα όπου υπάρχει διασπορά κρυστάλλων μέσα σε αυτή, κ.λπ.

5. ΕΡΕΥΝΑ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΣΕ ΜΟΡΦΗ PATCH

Σαράντα τρία έτη μετά από την κυκλοφορία του πρώτου διαδερμικού patch (σκοπολαμίνη), πολύ λίγα σχετικά patches κυκλοφόρησαν στην αγορά. Πολλοί παράγοντες διαδραμάτισαν και διαδραματίζουν ρόλο σε αυτό, όπως π.χ. η δόση, το μοριακό βάρος, ο συντελεστής κατανομής Octanol/H₂O, οι πιθανές δερματικές αντιδράσεις (ερεθισμοί, ευαισθητοποιήσεις), κ.ά. Στους πίνακες 2–4 αναφέρονται όλοι αυτοί οι παράγοντες, καθώς και οι τρόποι υπολογισμού των ποσοτήτων του φαρμάκου που θα πρέπει να περάσουν από το δέρμα στην κυκλοφορία, ώστε να δημιουργηθούν επίπεδα «φαρμακοκινητικής» που θα είναι αποτελεσματικά για την επίτευξη του ανάλογου (φαρμακοδυναμικού) αποτελέσματος.³ Η ανάπτυξη ενός τέτοιου συστήματος είναι επίσης πολύχρονη-χρονοβόρα, αλλά όχι όσο η ανάπτυξη μιας νέας δραστικής ουσίας. Το κόστος είναι υποπολλαπλάσιο αλλά αρκετά υψηλό σε σχέση με τη σύνθεση μιας νέας δραστικής ουσίας. Υπάρχει πάντα στα συγκεκριμένα συστήματα η ανάγκη για μια σειρά προκλινικών και κλινικών δοκιμασιών, εξειδικευμένων εργαστηρίων ανάπτυξης με ειδικά όργανα και συσκευές, καθώς επίσης ειδικού μηχανολογικού εξοπλισμού για την παραγωγή και τον έλεγχό τους. Για τον λόγο αυτόν, ενώ για άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές (δισκία, κάψουλες, κρέμες, gels, κ.λπ.) υπάρχει ανά την υφήλιο πληθώρα φαρμακευτικών εταιρειών που ασχολούνται με αυτές, για τα διαδερμικά patches είναι ελάχιστες και ακόμη λιγότερες οι επιτυχημένες. Εδώ μπο-

Πίνακας 2. Παράγοντες που επηρεάζουν την εφικτότητα της διαδερμικής χορήγησης δραστικών ουσιών.

Φυσικοχημικοί παράγοντες	Φαρμακοκινητικοί παράγοντες	Βιολογικοί παράγοντες
Διαλυτότητα	Η δημιουργία προ-φαρμάκων (prodrugs)	Ο ερεθισμός, δηλαδή η δυναμική του τοπικού ερεθισμού, η πιθανή ευαισθητοποίηση και οι αλλεργικές αντιδράσεις
Ιονικός χαρακτήρας	Η σύζευξή τους με άλλες ουσίες	Η πιθανή ευαισθητοποίηση
Κρυσταλλική μορφή		Αλλεργικές αντιδράσεις
Μοριακό βάρος	Η ημιπερίοδος ζωής (half-life time)	Ο μεταβολισμός στο δέρμα
Σημείο τήξης	Ο όγκος κατανομής και η συνολική κάθαρση (clearance)	
Πολυμορφισμός	Η επιθυμητή θεραπευτική συγκέντρωση στο πλάσμα Η βιοδιαθεσιμότητα σε σχέση με μορφές από του στόματος Η συνολική κάθαρση (clearance) στο σώμα	Η δερματική περατότητα

Πίνακας 3. Ιδιότητες του δραστικού συστατικού, υποψήφιου για την ανάπτυξη ενός διαδερμικού patch.

- Η δόση να είναι αρκετά χαμηλή, <20 mg/ημέρα
- Η ημιπερίοδος ζωής να είναι <10 ώρες ή, ακόμη καλύτερα, μερικά λεπτά
- Το μοριακό βάρος να είναι <500 (όσο χαμηλότερο, τόσο το καλύτερο)
- Η κρυσταλλική του κατάσταση (αν είναι υγρό, ακόμη καλύτερα)
- Ο συντελεστής κατανομής μεταξύ n-octanol/νερού ή P^{log} να βρίσκεται μεταξύ -1 και 4
- Η σημαντική λιποφιλία και κάποια σχετική υδροφιλία (απαραίτητοι παράγοντες)
- Σημαντικός συντελεστής περατότητας
- Χαμηλός θεραπευτικός δείκτης και όσο το δυνατόν χαμηλότερη βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα
- Να μην αντιδρά με ιόντα κατά τη διέλευση μέσα από το δέρμα, π.χ. ethidronate (αντίδραση με ασβέστιο), και να μη δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του δέρματος
- Κατά τ' άλλα σε ό,τι αφορά στον μηχανισμό, η διάχυση του φαρμάκου από τη συσκευή και η περατότητα μέσω του stratum corneum αποτελούν βασικούς παράγοντες ενός επιτυχημένου συστήματος
- Καμιά δερματική αντίδραση

Πίνακας 4. Ελάχιστη απαιτούμενη «περατότητα» δραστικής ουσίας μέσω του δέρματος.

Υπολογισμός της ελάχιστης απαιτούμενης δόσης «περατότητας» μέσω του δέρματος

Υπάρχουν βασικά δύο τρόποι υπολογισμού της απαιτούμενης δόσης-περατότητας του φαρμάκου μέσω του δέρματος (flux J):

- Στην απλούστερη περίπτωση, το γινόμενο της συνιστώμενης από του στόματος δόσης ανά ημέρα επί τη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου από το στόμα. Εάν, π.χ., η ημερήσια δόση φαρμάκου από το στόμα είναι 20 mg και η βιοδιαθεσιμότητα 10%, τότε απαιτείται να περάσουν από το δέρμα 2 mg σε ημερήσια βάση
- Ο πλέον ακριβής και επιστημονικός είναι ο υπολογισμός της περατότητας ανά ώρα (flux) $J=C^{ss} \times Cl$, όπου C^{ss} η απαιτούμενη συγκέντρωση στο αίμα, το απαιτούμενο steady state concentration, και Cl η κάθαρση (clearance). Αυτό το γινόμενο δίνει την απαιτούμενη αναγκαία περατότητα (flux) J/ώρα και αναφέρεται σε άτομο με σωματικό βάρος 70 kg και εκφράζεται συνήθως σε $mg/cm^2/ώρα$

ρούν να αναφερθούν οι εταιρείες Alza, Cygnus, Mylan, Lavipharm, LTS, κ.ά.

Στο σημείο αυτό θα ήταν πλεονασμός να αναλυθούν σε έκταση οι προκλινικές και κλινικές μελέτες, οι εργαστηριακές δοκιμές και οι απαιτούμενοι εργαστηριακοί και βιομηχανικοί εξοπλισμοί. Όλα αυτά μπορούν να βρεθούν συγκεντρωμένα σε ειδικά βιβλία που περιέχουν όλες τις σχετικές πληροφορίες.

Σε ό,τι αφορά όμως στην εν γένει ανάπτυξη των patches, τόσο ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) όσο και ο Αμερικανικός FDA έχουν εκδώσει ειδικές οδηγίες (directives) για τα εν λόγω προϊόντα, που μπορούν εύκολα να αναζητηθούν στο διαδίκτυο. Μέχρι αυτό το σημείο έγινε αναφορά μόνο για τα passive patches. Ωστόσο, έχουν γίνει προσπάθειες βελτίωσης της διέλευσης του δραστικού συστατικού μέσω του δέρματος με ιοντοφορητικές (iontophoretic), ηχοφορητικές (sonophoretic) και άλλες μεθόδους, χωρίς όμως ιδιαίτερη επιτυχία σε εμπορικά προϊόντα.

6. ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΩΝ PATCHES

Όπως είναι προφανές από τα προηγούμενα, τα patches ανεξαρτήτως τύπου, μορφής και γενεάς αποτελούνται από διάφορα συστατικά, μερικά των οποίων είναι ειδικά για τη συγκεκριμένη χρήση. Στο σημείο αυτό θα αναφερθούν οι κυριότερες ομάδες συστατικών.

6.1. Δραστικές ουσίες – Φάρμακα

Όπως προαναφέρθηκε, μια κατηγορία συστατικών των patches είναι τα φάρμακα ή οι δραστικές ουσίες που περιέχουν. Δεν είναι όμως όλες οι γνωστές και εμπειροχόμενες σε άλλες μορφές δραστικές ουσίες κατάλληλες για διαδερμικά patches. Ακόμη όμως και αυτές που χρησιμοποιούνται, θα πρέπει να έχουν εξειδικευμένες ιδιότητες, π.χ.

αποφυγή χρησιμοποίησης ιονισμένων μορίων. Έτσι, σε ένα διαδερμικό σύστημα φαιντανύλης δεν χρησιμοποιείται το κιτρικό άλας της δραστικής (που χρησιμοποιείται σε ενέσιμα διαλύματα), αλλά η βάση της φαιντανύλης. Αντίστοιχα, ερευνούμε και βρίσκουμε την πλέον κατάλληλη μορφή μιας ουσίας προκειμένου να την επιλέξουμε για χρήση σε διαδερμικά συστήματα.

6.2. Backing films

Το backing film είναι ένα λεπτό εύκαμπτο film, το οποίο διακρίνεται στο σώμα του ασθενούς μετά την επικόλληση του patch. Ο ρόλος του είναι κρίσιμος γιατί προστατεύει τα επόμενα μέρη –στοιβάδες του patch και την περιεχόμενη δραστική ουσία– ενώ δεν επιτρέπει στο patch να κολλήσει στα ρούχα ή στα κλινοσκεπάσματα. Το υλικό αυτό μπορεί να είναι polyethylene, polyester, να εμπεριέχει μια επίστρωση αλουμινίου για την προστασία από το φως, polyurethane και άλλα πλαστικά films που είναι βιοσυμβατά και συμβατά με τα περιεχόμενα συστατικά του patch. Το πάχος του είναι μικρό, περίπου 2–3 mils ή (50–75 microns), αν και όταν υπάρχει ειδικός λόγος τα σχετικά όρια μπορεί να ξεπεραστούν. Τα υλικά αυτά πρέπει να έχουν τις εξής ιδιότητες: Να είναι συμβατά με τη δραστική ουσία και τα έκδοχα. Να παρουσιάζουν αντίσταση στα χημικά, στην υγρασία, στη θερμοκρασία, στον ιδρώτα και σε άλλους εξωγενείς παράγοντες. Να μη διαπερνώνται από την υγρασία και τον αέρα, ώστε να μην αποκολλάται το patch ή να οξειδώνονται τα συστατικά του. Τέλος, να είναι αρκετά εύκαμπτα ώστε να ακολουθούν τις κινήσεις της περιοχής όπου είναι επικολλημένα.

6.3. Release liners

Είναι ένα film το οποίο προστατεύει το patch όσο αυτό είναι συσκευασμένο στο φακελίδιό του (pouch) και απορρίπτεται αμέσως πριν από τη χρήση-επικόλληση του patch. Στη μία πλευρά το πλαστικό αυτό film περιλαμβάνει ανάλογα με το συγκολλητικό μια αντικολλητική επίστρωση, ώστε το patch να απελευθερώνεται εύκολα πριν από την επικόλλησή του. Η αντικολλητική αυτή επίστρωση σχετίζεται με το είδος του συγκολλητικού. Έτσι, στα patches όπου το συγκολλητικό είναι ακρυλικό χρησιμοποιείται κυρίως επίστρωση αντικολλητικής σιλικόνης. Σε εκείνα όπου το συγκολλητικό είναι σιλικονούχο χρησιμοποιείται μια PTFE ή Teflon-like επίστρωση για εύκολη αποκόλληση. Πολλές φορές περιέχει μια στοιβάδα αλουμινίου ή επιμετάλλωσης. Συνήθως είναι αδιαπέραστο και ανθεκτικό και γι' αυτόν τον λόγο χρησιμοποιούνται πολυεστέρες, PVC και άλλα ανθεκτικά και ημίσκληρα υλικά ώστε να αντέχουν στην καταπόνηση. Επίσης, τα films πρέπει να είναι χημικά αδρανή.

Για την εύκολη αποκόλληση του patch από το release liner χρησιμοποιούνται διάφοροι τρόποι που επιτρέπουν το ευχερές αλλά και ασφαλές άνοιγμα του release liner, όπως πλήρης χάραξη του release liner σε ευθεία ή σε σιγμοειδή γραμμή, ελαφρά χάραξη η οποία με κάμψη προκαλεί θραύση του release liner ώστε να διευκολύνει την απομάκρυνσή του. Στην περίπτωση αυτή αναφερόμαστε σε ειδικά υλικά, όπως το PVC ή πολυστυρένια, που θραύονται εύκολα με απλή χάραξη του release liner. Άλλον τρόπο συνιστά η περίπτωση δύο επάλληλων φύλλων release liner, που το ένα επικαλύπτει ένα μέρος του άλλου (overlapping type). Ο στόχος είναι να μπορεί ο χρήστης του patch να απομακρύνει εύκολα το σχετικό film και ακόμη πιο εύκολα να επικολλά το patch στο δέρμα του.

6.4. Μεμβράνες ρύθμισης ροής-ελέγχου

Οι μεμβράνες ρύθμισης ροής-ελέγχου (rate controlling membranes) είναι πλαστικές μεμβράνες μικροπορώδεις (microporous) ή μεμβράνες διάχυσης (diffusion membranes), που διαδραματίζουν διάφορους κρίσιμους ρόλους όταν εμπεριέχονται σε ένα patch. Έτσι, στα patches υγρού ταμειυτήρα περιορίζουν το υγρό ή το ημιστερέο περιεχόμενο μέσα στην κοιλότητα του blister για να μη διαφύγει ανεξέλεγκτα μέσα από αυτό, αλλά και ρυθμίζουν τη «ροή» του δραστικού συστατικού προς τη στοιβάδα που θα επικολληθεί στο δέρμα.

Στα στερεά patches ελέγχουν τη ροή του δραστικού συστατικού από τη μια στοιβάδα στην άλλη, δρώντας ως βαλβίδα ασφαλείας-ρύθμισης για τα συγκεκριμένα συστήματα. Υπάρχουν διάφορα πλαστικά films που χρησιμοποιούνται για τον σκοπό αυτόν, όπως polypropylene, συμπολυμερή EVA, πολυαιθυλενίου, κ.ά. Στα εν λόγω films το πάχος, το μέγεθος των πόρων ή η σχετική λιποφιλία τους καθορίζουν –σε συνδυασμό με τις στοιβάδες του patch– την επιθυμητή διάχυση μεταξύ των στοιβάδων που διαχωρίζονται από τη μεμβράνη και, τελικά, επιτυγχάνουν την απρόσκοπτη κυκλοφορία του φαρμάκου προς το stratum corneum και από εκεί στη συστηματική κυκλοφορία.

6.5. Συγκολλητικά

Στα διαδερμικά patches χρησιμοποιούνται μόνο συγκολλητικά (adhesives) που ενεργοποιούνται με πίεση (pressure-sensitive adhesives, PSAs). Τα συστατικά αυτά συνιστούν κρίσιμα δομικά και λειτουργικά στοιχεία για τα διαδερμικά patches και διαδραματίζουν πολλαπλούς ρόλους.

Για να χρησιμοποιηθούν όμως θα πρέπει να συγκεκρινώνουν πολλά θετικά χαρακτηριστικά, όπως: (α) να είναι βιοσυμβατά με το δέρμα, (β) να μην παρουσιάζουν

ασυμβατότητες με τη δραστική ουσία και τα άλλα συστατικά του patch, (γ) να μη δεσμεύουν το φάρμακο, ώστε να εμποδίζουν τη διέλευσή του από το patch στο δέρμα, (δ) να επικολλώνται εύκολα, γρήγορα και σταθερά στην περιοχή, (ε) να αποκολλώνται επίσης εύκολα χωρίς ερεθισμούς και πόνο, (στ) να παρέχουν συνεχή και απρόσκοπτη ροή του δραστικού συστατικού από το patch στο δέρμα, (ζ) να παρουσιάζουν επαρκή σταθερότητα των ιδιοτήτων τους κατά τη διάρκεια ζωής του προϊόντος, και (η) να μην επηρεάζονται από περιβαλλοντικούς παράγοντες ή παράγοντες της καθημερινότητας, όπως ιδρώτας, ελαφρά τριβή με τα ρούχα, ντους, κολύμβηση, κ.ά.

Τα προηγούμενα έτη έχουν χρησιμοποιηθεί αρκετές κατηγορίες και τύποι τέτοιων PSAs. Εν τούτοις, έχουν επικρατήσει τρεις κατηγορίες: Τα PIBs (polyisobutylene ή rubber adhesives), τα ακρυλικά ή πολυακρυλικά συγκολλητικά (acrylics ή polyacrylates) και τα συγκολλητικά σιλικόνης (silicon adhesives).

6.6. Ενισχυτές περατότητας

Στα «παθητικά» patches, δηλαδή σε αυτά που χρησιμοποιούμε ή συνταγογραφούμε, ή γνωρίζουμε γενικά, δεν χρησιμοποιείται κάποια εξωγενής πηγή προώθησης (π.χ. iontophoresis) του δραστικού συστατικού μέσα από το stratum corneum και τις υπόλοιπες στοιβάδες του δέρματος. Σε πολλές περιπτώσεις όμως μπορούμε να αυξήσουμε την ταχύτητα μεταφοράς της δραστικής ουσίας από το δέρμα προς τα τριχοειδή. Οι ουσίες που χρησιμοποιούνται για τη βελτίωση της ταχύτητας της περατότητας ονομάζονται skin permeation enhancers και αυξάνουν την περατότητα της κεράτινης στοιβάδας ώστε να επιτευχθούν ανώτερα θεραπευτικά επίπεδα και πολλές φορές να καταστήσουν δυνατή τη διαδερμική χορήγηση.

Ο μηχανισμός που λειτουργούν είναι αλληλεπίδραση με τα συστατικά της κερατίνης στοιβάδας, δηλαδή τις πρωτεΐνες ή τα λιπίδια, και η αλλαγή του τρόπου οικοδόμησης των συστατικών τα οποία συνθέτουν τη «συγκολλητική ουσία» μεταξύ των κυττάρων του stratum corneum. Η εν λόγω κατηγορία περιλαμβάνει κάθε είδους ουσία που μπορεί να συμβάλλει στον τομέα αυτόν, όπως έλαια, λιπαρά οξέα, επιφανειοδραστικές ουσίες, αιθέρια έλαια, κ.λπ. (πίν. 5). Μερικές εκατοντάδες τέτοιες ουσίες έχουν προταθεί σε διάφορες ευρεσιτεχνίες ή αναφέρονται σε δημοσιεύσεις επιστημονικών περιοδικών.

Πάντως, η χρήση τους πρέπει να γίνεται με φειδώ και μόνον όταν οι άλλοι τρόποι (συγκέντρωση δραστικού, επιλογή συγκολλητικού, δημιουργία ταμιευτήρα, κ.λπ.), έχουν αποτύχει. Το αποτέλεσμα είναι ότι με τη μέχρις ενός ορίου

Πίνακας 5. Ενισχυτές περατότητας (skin permeation enhancers).

Διαλύτες	Αιθανόλη, ακετόνη, πολυαιθυλενογλυκόλη, γλυκερίνη, προπυλενογλυκόλη, DMSO (διμεθυλο-σουλφοξείδιο)
Επιφανειοδραστικά	Spans, tweens, pluronics, brijs, sodium lauryl sulfate, κ.ά.
Azones	Όπως N-acyl-hexahydro-2-oxo-1H-azepines, N-alkyl morpholine-2,3-Diones
Τερπένια	Limoneno, Carvone, κ.ά.
Λιπαρές αλκοόλες και λιπαρά οξέα	Lauryl alcohol, linolenyl alcohol, ελαιικό (oleic acid), λαυρικό οξύ, λινολεϊκό οξύ, κ.ά.
Διάφορες ουσίες	Όπως lecithin, sodium deoxycholate, L-αμινοξέα, όξινη φωσφατάση, φωσφολιπάση, κ.ά.

χρήση τους βελτιώνουν τη ροή διά μέσου του δέρματος (skin flux), η οποία μετράται σε ng ή μg/cm²/ώρα.

Όπως αναφέρθηκε, επειδή οι εν λόγω ουσίες τροποποιούν πολλές φορές τα χαρακτηριστικά του stratum corneum, πάνω από ορισμένες συγκεντρώσεις μπορεί να δημιουργήσουν ανεπιθύμητες δερματικές αντιδράσεις. Επίσης, αυξάνοντας πολλές φορές τη δίοδο του φαρμάκου είναι δυνατόν να δημιουργήσουν τοπικές αντιδράσεις, οι οποίες είναι ανεπιθύμητες για τέτοιου είδους συστήματα. Έτσι, κατά το στάδιο της ανάπτυξης ενός διαδερμικού patch πρέπει να καθοριστούν οι βέλτιστες συγκεντρώσεις των ουσιών αυτών προκειμένου να επιτευχθούν καλύτερα αποτελέσματα χωρίς όμως να θυσιαστεί η ασφάλεια του προϊόντος, που συνήθως χρησιμοποιείται σε χρόνιες καταστάσεις.

7. ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΣΕ ΜΟΡΦΗ PATCH (ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΣΕ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ)

Από το 1979 που κυκλοφόρησε το πρώτο patch στην αγορά, δηλαδή το patch της σκοπολαμίνης, για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου σε ταξιδιώτες, μέχρι και σήμερα και παρά τις αρχικές ευοίωνες προβλέψεις και τον ανάλογο ενθουσιασμό, λίγα σχετικά μόρια σε μορφή patch κυκλοφορούν στην αγορά (πίν. 6). Στο μεταξύ, υπάρχουν μερικές δραστικές ουσίες που ποτέ δεν έγιναν πραγματικά εγκεκριμένα διαδερμικά patches, π.χ. Remolin[®], CBD[®] ή και μερικά ακόμη τα οποία αναφέρονται σε δημοσιευμένες ευρεσιτεχνίες.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, τα μόρια σε διαδερμική μορφή την περίοδο από το 1979 μέχρι σήμερα δεν ήταν τόσο πολλά όσο αρχικά είχε υποθεθεί και γι' αυτό ευθύνονταν τα μόρια αυτά καθ' εαυτά και πιθανόν και οι χρησιμοποιούμενες τεχνολογίες. Για παράδειγμα, μια ουσία

Πίνακας 6. Δραστικές ουσίες οι οποίες κυκλοφορούν σε διαδερμική μορφή patch και μερικές από αυτές που κυκλοφορούν για τοπική εφαρμογή και δράση.

Έτος έγκρισης	Φάρμακο	Ένδειξη	Εμπορική ονομασία	Εταιρεία π πρωτοτύπου
1979	Scopolamine	Ασθένεια κίνησης	Transderm®-Scop	Novartis Consumer Health (Parsippany, NJ)
1981	Nitroglycerin	Στηθάγχη	Transderm®-Nitro	Novartis (East Hannover, NJ)
1984	Clonidine	Υπέρταση	Catapres-TTS®	Boehringer Ingelheim (Ridgefield, CT)
1986	Estradiol	Συμπτώματα εμμηνόπαυσης	Estraderm®	Novartis (East Hannover, NJ)
1990	Fentanyl	Χρόνιος πόνος	Duragesic®	Janssen Pharmaceuticals (Titusville, NJ)
1991	Nicotine	Διακοπή καπνίσματος	Nicoderm®, Habitrol®, ProStep®	GlaxoSmithKline (Philadelphia, PA), Novartis Consumer Health (Parsippany, NJ), Elan (Gainesville, GA)
1993	Testosterone	Ανεπάρκεια τεστοστερόνης	Testoderm®	Alza (Mountain View, CA)
1995	Lidocaine/epinephrine (iontophoresis)	Τοπική αναλγησία δέρματος	Iontocaine®	Iomed (Salt Lake City, UT)
1998	Estradiol/norethidrone	Συμπτώματα εμμηνόπαυσης	Combipatch®	Novartis (East Hannover, NJ)
1999	Lidocaine	Μεθερπητική νευραλγία	Lidoderm®	Endo Pharmaceuticals (Chadds Ford, PA)
2001	Ethinyl estradiol/norelgestromin	Δυσκοιλιότητα	Ortho Evra®	Ortho-McNeil Pharmaceutical (Raritan, NJ)
2003	Estradiol/levonorgestrel	Συμπτώματα εμμηνόπαυσης	Climara Pro®	Bayer Healthcare Pharmaceuticals (Wayne, NJ)
2003	Oxybutynin	Υπερδραστηριότητα ουροδόχου κύστης	Oxytrol®	Watson Pharma (Corona, CA)
2004	Lidocaine (ultrasound)	Τοπική αναισθησία δέρματος	SonoPrep®	Echo Therapeutics (Franklin, MA)
2005	Lidocaine/tetracaine	Τοπική αναλγησία δέρματος	Synera®	Endo Pharmaceuticals (Chadds Ford, PA)
2006	Fentanyl HCl (iontophoresis)	Οξύς μετεγχειρητικός πόνος	Ionsys®	Alza (Mountain View, CA)
2006	Methylphenidate	Διαταραχή υπερκινητικότητας με έλλειψη προσοχής	Daytrana®	Shire (Wayne, PA)
2006	Selegiline	Μείζων καταθλιπτική διαταραχή	Emsam®	Bristol-Myers Squibb (Princeton, NJ)
2007	Rotigotine	Νόσος Parkinson	Neupro®	Schwarz Pharma (Mequon, WI)
2007	Rivastigmine	Άνοια	Exelon®	Novartis (East Hannover, NJ)
Διαδερμικά συστήματα μετά το 2007	Sumatriptan, donepezil, buprenorphine, testosterone, sufentanyl, granisetron			
Συστήματα για τοπική χορήγηση	Capsaicin, diclofenac, lidocaine, menthol, methyl salicylate (MS), ketoprofen, ibuprofen και παρόμοια			

που προκαλεί δερματικές αντιδράσεις ή έχει υψηλό σημείο τήξης ή η δόση της είναι πολύ μεγάλη, δεν συνιστά το κατάλληλο υποψήφιο φάρμακο για διαδερμική χορήγηση.

Πρέπει να λάβουμε υπ' όψιν ότι τα κυκλοφορούντα patches για διαδερμική χορήγηση της δραστικής ουσίας δεν υπερβαίνουν σε επιφάνεια τα 50 cm², ενώ στα τοπικά patches/plasters πολλές φορές η επιφάνειά τους φθάνει και τα 150 cm². Σήμερα, επειδή έχουν λήξει τα διπλώματα ευρεσιτεχνίας πολλών διαδερμικών συστημάτων (πίν. 6), υπάρχουν πολύ περισσότερα patches (κυρίως γενόσημα) από άλλες εταιρείες με τα ίδια δραστικά συστατικά.

8. ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ (FENTANYL TDDS)

Θα μπορούσαμε να αναφέρουμε και να αναλύσουμε αρκετά από τα κυκλοφορούντα στην παγκόσμια αγορά διαδερμικά συστήματα, π.χ. scopolamine, nitroglycerine, nicotine, testosterone, estradiol, κ.λπ, αυτό όμως θα ξέφευγε από τον σκοπό του παρόντος άρθρου και δεν θα προσέφερε ιδιαίτερη υπηρεσία στους αναγνώστες. Για τον λόγο αυτόν επιλέξαμε ενδεικτικά μια δραστική ουσία, τη φαιντανύλη (fentanyl), η οποία σήμερα περιέχεται σε αρκετά και διαφορετικού σχεδιασμού διαδερμικά patches,

βιοϊσοδύναμα μεταξύ τους, αλλά και με σαφείς διαφορές στον σχεδιασμό, στη δομή, στα υλικά και στην ποσότητα του περιεχομένου δραστικού συστατικού. Επιχειρείται εδώ λοιπόν η «ανατομία» διαφόρων patches που περιέχουν την ίδια δραστική ουσία, με στόχο να καταστεί πιο κατανοητό το κάθε ένα από αυτά και οι «συνέπειες» που προκύπτουν από τον διαφορετικό σχεδιασμό και την αρχιτεκτονική του καθενός.

Οι λόγοι της συγκεκριμένης επιλογής είναι οι ακόλουθοι: Το fentanyl patch έχει μια μακρά πορεία στην αγορά από τα μέσα της δεκαετίας του 1990. Περιέχει ως δραστικό συστατικό μια εξαιρετικά ισχυρή, αποτελεσματική, αλλά ταυτόχρονα τοξική ουσία. Η μορφή και η αρχιτεκτονική των patches που κυκλοφορούν είναι διαφορετική μεταξύ τους. Η περιεχόμενη δραστική ουσία για το ίδιο αποτέλεσμα διαφέρει ποσοτικά από patch σε patch. Τέλος, η υπολειπόμενη δραστική ουσία, μετά τη χρήση και την αποκόλληση του patch από τον ασθενή διαφέρει επίσης σημαντικά μεταξύ των patches. Το πρώτο patch που κυκλοφόρησε στην αγορά με το συγκεκριμένο δραστικό συστατικό ήταν το πρώτης γενεάς liquid reservoir patch της Janssen (J&J) με την εμπορική ονομασία Duragesic® στις ΗΠΑ και αργότερα στην Ευρώπη.

Παρήλθαν αρκετά έτη, λόγω του ισχύοντος διπλώματος ευρεσιτεχνίας, μέχρις ότου κάνουν την εμφάνισή τους νεότερα διαδερμικά συστήματα fentanyl που εξασφαλίζουν την ευκολία στην εφαρμογή, την άνεση κατά το χρονικό διάστημα επικόλλησης του προϊόντος στο δέρμα, καθώς και την ασφάλεια, που αποτελεί βασικό παράγοντα για μια δραστική ουσία η οποία είναι 80–100 φορές ισχυρότερη της μορφίνης. Μερικά από τα πιο γνωστά εν λόγω διαδερμικά σήμερα είναι η δεύτερη γενεά του προϊόντος της J&J, το προηγμένο σύστημα της Lavipharm, τα προϊόντα των Hexal, Watson, Mylan, αλλά και μερικών άλλων εταιρειών που κυκλοφορούν με διαφορετικά ονόματα στις διάφορες χώρες, όπου οι εταιρείες αυτές διαθέτουν προϊόντα σε μορφή γενοσήμων.

Η διαφορά ανάμεσα στα συγκεκριμένα προϊόντα είναι μεγάλη και επειδή ένας από τους βασικούς παράγοντες –εκτός από την αποτελεσματικότητά τους, που δεν αμφισβητείται για ένα τέτοιο κρίσιμο ναρκωτικό φαρμακευτικό προϊόν– είναι η υπολειπόμενη ποσότητα δραστικής ουσίας που παραμένει στο διαδερμικό σύστημα μετά την αποκόλλησή του από τον ασθενή, καλό θα ήταν να εξετάσουμε τον παράγοντα αυτόν. Ο συγκεκριμένος παράγοντας είναι πολύ σημαντικός, γιατί ελλοχεύει ο κίνδυνος μετά την αποκόλληση και την απομάκρυνση του συστήματος από το δέρμα να παραμένει εγκλωβισμένη μέσα στο σύστημα ποσότητα δραστικής ναρκωτικής ουσίας, η οποία θα μπορούσε να

χρησιμοποιηθεί για παράνομες χρήσεις, παρότι στις οδηγίες του φαρμάκου περιγράφεται ο σωστός τρόπος απόρριψης του patch μετά τη χρήση.

8.1. Λεπτομέρειες και διαφορές τριών διαφορετικών patches φαιντανύλης

Παραλείπουμε για λόγους οικονομίας του κειμένου την πρώτη γενεά patch της φαιντανύλης, επειδή αφενός δεν συνιστά ένα από τα σύγχρονα συστήματα χορήγησης αφού πρόκειται για ένα διαδερμικό patch υγρού ταμιευτήρα (liquid reservoir), και αφετέρου λόγω των προβλημάτων που παρουσίαζε και τα οποία είχαν ως αποτέλεσμα τη διαρροή του υγρού σε μεγαλύτερη από την προγραμματισμένη επιφάνεια, γεγονός που οδηγούσε σε μεγαλύτερη ανεξέλεγκτα χορηγούμενη δόση. Έτσι, θα εξετάσουμε τρία σχετικά νέα διαδερμικά patches με fentanyl στερεάς μορφής, τα προϊόντα της J&J, της Lavipharm και της Hexal, που είναι διαφορετικά μεταξύ τους από κάθε πλευρά: Σύνθεση, δομή, υλικά, υπολειπόμενη δόση φαρμάκου μετά την αποκόλληση.

Κατ' αρχάς, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, τα εν λόγω τρία προϊόντα είναι βιοϊσοδύναμα και χαρακτηρίζονται με έναν αριθμό που δείχνει πόσα μγ/ώρα χορηγεί στον οργανισμό κάθε ένα από τα μεγέθη των σχετικών patches. Πέντε είναι οι συνήθεις περιεκτικότητες (strengths) του συγκεκριμένου προϊόντος, 100 μγ/ώρα, 75 μγ/ώρα, 50 μγ/ώρα, 25 μγ/ώρα και 12,5 μγ/ώρα (σήμερα κυκλοφορεί και η μορφή των 150 μγ/ώρα σε μερικές χώρες). Η αναγραφόμενη αυτή δόση, π.χ. 100 μγ/ώρα, δεν αναφέρεται πάντα στην ίδια επιφάνεια των patches. Έτσι, κατά τη σύγκριση του προϊόντος της J&J με το προϊόν της Lavipharm, το πρώτο χορηγεί τη συγκεκριμένη δόση ανά ώρα από μια επιφάνεια patch των 42 cm², ενώ της Lavipharm από μια επιφάνεια 40 cm². Εκείνο που έχει σημασία στα patches είναι η χορηγούμενη δόση και όχι το μέγεθος, επειδή δύο διαφορετικά patches από διαφορετικές εταιρείες παρέχουν την ίδια δόση από διαφορετικά μεγέθη. Για την ίδια εταιρεία, όμως, συνήθως αν και όχι πάντα, υπάρχει αναλογία μεγεθών και χορηγούμενης δόσης (dose proportionality) και δεν έχει σχέση η συνολική ποσότητα της δραστικής ουσίας που περιέχεται σε κάθε ένα patch από αυτά, όπως αναφέρεται πιο κάτω. Έτσι, για το προϊόν της J&J τα 100 μγ/ώρα χορηγούνται από ένα patch των 42 cm², ενώ το patch των 50 μγ/ώρα της ίδιας εταιρείας θα έχει επιφάνεια 21 cm², δηλαδή μισή επιφάνεια-μισή δόση (dose proportionality). Αντίστοιχα, για το προϊόν της Lavipharm τα 100 μγ/ώρα χορηγούνται από ένα patch των 40 cm², ενώ τα 50 μγ/ώρα από ένα patch των 20 cm².

Εν τούτοις, αν και όλα αυτά τα patches θεωρούνται βιοϊσοδύναμα, είναι σαφές ότι πρόκειται για εντελώς διαφο-

ρετικά προϊόντα ως προς την αρχιτεκτονική, την ποσότητα του δραστικού συστατικού, την ποσότητα του υπολειμματικού δραστικού συστατικού μετά την αποκόλληση και τα βοηθητικά συστατικά-έκδοχα, κ.λπ., ενώ η ομοιότητά τους σταματά στο σημείο της βιοϊσοδυναμίας.

Στις 72 ώρες που διαρκεί η εφαρμογή τους κάθε φορά και τα τρία αυτά συστήματα, π.χ. των 100 µg/ώρα, χορηγούν στον ανθρώπινο οργανισμό συνολικά 7,2 mg (100 µg/ώρα×72 ώρες= 7.200 µg ή 7,2 mg) φαιντανύλης. Για να επιτευχθεί όμως η χορήγηση της συγκεκριμένης δόσης, το σύστημα της J&J περιέχει 16,8 mg φαιντανύλης, το σύστημα της Lavipharm περιέχει 11 mg και αυτό της Hexal περιέχει 23,12 mg φαιντανύλης.

Κατά τον υπολογισμό της δραστικής ουσίας που απομένει αχρησιμοποίητη σε κάθε ένα από αυτά τα patches μετά την αποκόλλησή τους από το δέρμα διαπιστώνονται διαφορές (πίν. 7). Η υπολειπόμενη αυτή ποσότητα δραστικής ουσίας (που όσο μικρότερη είναι τόσο το καλύτερο, ειδικά σε αυτά τα τόσο τοξικά φάρμακα) αποτελεί μια σημαντική διαφορά μεταξύ των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων.

Μια άλλη διαφορά είναι η αρχιτεκτονική και η δόμηση των σχετικών patches. Στο patch της J&J, ανάμεσα στο backing film και το release liner περιλαμβάνεται μία μόνο στοιβάδα συγκολλητικού στην οποία βρίσκεται διαλυμένο το δραστικό συστατικό (16,8 mg/patch fentanyl των 100 µg/ώρα). Στο patch της Lavipharm, μεταξύ του backing film και του release liner περιλαμβάνονται τρία διακριτά στρώματα-στοιβάδες, με την πρώτη στοιβάδα (ακριβώς κάτω από το backing film) να είναι ένας στερεός ταμιευτήρας (reservoir) αποτελούμενος από ειδικό συγκολλητικό με διε-

σπαρμένους κρυστάλλους φαιντανύλης και πλαστικοποιητή. Ακολουθεί μια ειδική ημιπερατή μεμβράνη ελέγχου ροής (rate controlling membrane), ειδικής περατότητας, που δρα ως μια επί πλέον βαλβίδα ασφαλείας για τη ροή του φαρμάκου προς την τρίτη στοιβάδα, η οποία αποτελείται από συγκολλητικό που χρησιμεύει για την επικόλληση του patch στο δέρμα και ταυτόχρονα σε συνδυασμό με τις άλλες δύο εξασφαλίζει τη συνεχή ομαλή ροή του φαρμάκου προς τον οργανισμό. Η συνολική ποσότητα δραστικής ουσίας μέσα στο patch είναι 11 mg/patch fentanyl των 100 µg/ώρα.

Το προϊόν της Hexal ομοιάζει με το patch της J&J, δηλαδή κάτω από το backing film περιέχει μια στοιβάδα αποτελούμενη από μείγμα συγκολλητικών και άλλων εκδόχων μαζί με τη δραστική ουσία. Το patch της Hexal περιέχει σαφώς περισσότερη δραστική ουσία fentanyl (23,12 mg/patch για το patch των 100 µg/ώρα).

Οι διάφορες φαρμακευτικές και ρυθμιστικές αρχές επιβάλλουν ειδικούς τρόπους απόρριψης των χρησιμοποιημένων patches, που όμως δεν λύνουν πλήρως το πρόβλημα, καθώς όσο λιγότερο μένει αχρησιμοποίητο τόσο το καλύτερο. Σε σχετική οδηγία του FDA γίνεται ειδική μνεία για την υπολειπόμενη δόση του δραστικού συστατικού στα αποκολλημένα μετά τη χρήση διαδερμικά patches.

9. ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Από όσα αναφέρθηκαν γίνεται κατανοητό ότι μέσα σε λίγες γραμμές δεν είναι δυνατόν να περιληφθούν όλα όσα έχουν σχέση με τα διαδερμικά patches. Το γεγονός της πληθώρας των επιστημονικών κλάδων που εμπλέκονται σε όλα τα στάδια της έρευνας και ανάπτυξης (R&D), των κλινικών μελετών, των εγκρίσεων και της στρατηγικής που θα εφαρμοστεί για την εισαγωγή στην αγορά ενός τέτοιου συστήματος δείχνει ότι πρόκειται για μια δαιδαλώδη, πολύχρονη και πολυέξοδη διαδικασία. Η παρούσα προσπάθεια είχε ως στόχο, με απλά λόγια αλλά χωρίς υπεραπλουστεύσεις, να δοθούν στους αναγνώστες του άρθρου βασικές πληροφορίες προκειμένου –αν χρειαστεί κάποιος να εμβαθύνει– να είναι σε θέση να το πράξει ακολουθώντας τις λέξεις-κλειδιά του κειμένου.

Πίνακας 7. Διαφορές τριών διαφορετικών patches φαιντανύλης.

Εταιρεία	Patch 100 µg/ώρα	Απορροφηθείσα ποσότητα σε 72 ώρες	Υπολειπόμενη δραστική
J&J	16,80 mg	7,2 mg	9,6 mg
Lavipharm SA	11,00 mg	7,2 mg	3,8 mg
Hexal	23,12 mg	7,2 mg	15,8 mg

ABSTRACT

Transdermal drug delivery systems: Research, development and clinical applicationsS. FOTINOS,¹⁻³ E. PETROU^{4,5}

¹Department of Pharmacy, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, ²School of Chemistry, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, ³Department of Research and Development, Lavipharm Group of Companies, Athens, ⁴School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, ⁵Department of Medical Affairs, Lavipharm Group of Companies, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2024, 41(1):122–133

There is a constant rotation of active substances/drugs where others disappear from circulation for various reasons, with new ones taking their place, because they present advantages in terms of safety and efficacy, even in terms of the cost of treatment. However, while we often focus on new therapeutic substances/medicines, we perhaps miss the great importance for the patient of the ease with which he will receive the required doses of his medicines without pain, in fewer daily doses, without invasive methodologies, etc. This part of pharmacotherapy is covered by the special “drug delivery systems”. These systems are of various kinds and are classified in various ways. This article describes a category of these systems which has become particularly popular due to the ease of use, the reduced toxicity it offers, the patient’s compliance/adherence, and the need for a lower frequency of doses, even once a week. These are the transdermal patches.

Key words: Development, Medicine, Research, Transdermal

Βιβλιογραφία

1. STOUGHTON RB. Percutaneous absorption of drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1989, 29:55–69
2. PRAUSNITZ MR, LANGER R. Transdermal drug delivery. *Nat Biotechnol* 2008, 26:1261–1268
3. SINGH I, MORRIS AP. Performance of transdermal therapeutic systems: Effects of biological factors. *Int J Pharm Investig* 2011, 1:4–9
4. ALKILANI AZ, MCCRUDDEN MTC, DONNELLY RF. Transdermal drug

delivery: Innovative pharmaceutical developments based on disruption of the barrier properties of the stratum corneum. *Pharmaceutics* 2015, 7:438–470

Corresponding author:

E. Petrou, 12 Agias Marinas street, 190 02 Peania, Attica, Greece
e-mail: epetrou@lavipharm.com
enmgpetrou@hotmail.com