Suvremeni farmaceutski oblici i načini primjene antipsihotika

Bačetić, Bruna

Professional thesis / Završni specijalistički

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:890976

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Bruna Bačetić

SUVREMENI FARMACEUTSKI OBLICI I NAČINI PRIMJENE ANTIPSIHOTIKA

Specijalistički rad

Zagreb, 2019.

PSS studij: Razvoj lijekova

Mentor rada: Izv. prof. dr. sc. Ivan Pepić

Specijalistički rad obranjen je dana 06.12.2019. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Anita Hafner
2. izv. prof. dr. sc. Ivan Pepić
3. dr. sc. Marjana Dürrigl, viša znanstvena suradnica

Rad ima 74 listova.

PREDGOVOR

Specijalistički rad izrađen je pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Ivana Pepića na Zavodu za farmaceutsku tehnologiju, Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Zahvaljujem izv. prof. dr. sc. Ivanu Pepiću na podršci i mentorstvu tijekom izrade i pisanja specijalističkog rada.

Zahvaljuje poslodavcu PLIVA koji me uputio na stručno usavršavanje.

Zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na podršci i strpljenju tijekom studiranja.

S A Ž E T A K

Cilj istraživanja

Cilj specijalističkog rada je pregledno prikazati suvremene farmaceutske oblike antipsihotika koji su dostupni za kliničku primjenu ili su u kliničkim ispitivanjima. Rezultati istraživanja specijalističkog rada pridonijet će razumijevanju farmaceutsko-tehnoloških i biofarmaceutskih posebnosti u razvoju suvremenih farmaceutskih oblika antipsihotika.

Materijal i metode

Literatura je pretraživana prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu. Pretraživanje je provedeno od općih prema specijaliziranim člancima pri čemu su odabrani članci relevantni za problematiku ovoga specijalističkog rada. Relevantni članci su proučavani na analitički i kritički način s obzirom na definiranje znanstvenog i/ili stručnog problema, istraživanje postojećih znanja o definiranom problemu (literaturni navodi), oblikovanje radne hipoteze, odabir metoda za ispitivanje hipoteze, prikaz i analizu rezultata te izvedene zaključke. Pri proučavanju relevantnih članaka izdvojeni su najvažniji rezultati, rasprave i zaključci koji su prikazani ovim specijalističkim radom. Pretraživanjem on-line baza podataka (PubMed, ScienceDirect, Google pretraživač) znanstvene literature dan je pregled najnovijih saznanja o suvremenim farmaceutskim oblicima i načinima primjene antipsihotika.

Rezultati

Kako je cilj ovog specijalističkog rada bio sustavno analizirati suvremene farmaceutske oblike i putove primjene antipsihotika, tako je pridonio boljem razumijevanju prednosti i nedostataka izrade suvremenih farmaceutskih oblika, njihove terapijske primjene te dao informacije o dostupnosti istih na tržištu Europske unije.

Korištenjem suvremenih farmaceutskih oblika antipsihotika moguće je poboljšati suradljivost pacijenta i unaprijediti ishod liječenja, a što je moguće već uz male prilagodbe postojećih, konvencionalnih terapijskih pristupa; kao što je korištenje tableta s prilagođenim oslobađanjem djelatne tvari čime se učestalost doziranja može smanjiti i do nekoliko puta, ili pak korištenjem raspadljivih tableta za usta što je mnogim pacijentima prihvatljiviji način primjene terapije.

Također je dokazano da je alternativnim načinima primjene suvremenih farmaceutskih oblika antipsihotika moguće postići bolju bioraspoloživost djelatne tvari uz smanjenje učestalosti doziranja i nuspojava.

Zaključak

Za razliku od antipsihotika starije generacije, lijekovi novije generacije pokazuju znatan napredak ne samo u farmakologiji djelatnih tvari, već i u tehnologiji samih farmaceutskih oblika i načinima njihove primjene. Alternativni putevi primjene lijeka osiguravaju postizanje željene bioraspoloživosti djelatne tvari, čine primjenu jednostavnom i prilagođenom pacijentu. Sve to rezultira smanjenjem nuspojava i manjom učestalosti doziranja lijeka. Primjerice, zaobilaženjem probavnog sustava u primjeni antipsihotika nove generacije smanjuje se rizik od povećanja tjelesne težine. Korištenjem dugodjelujućih injekcijskih formulacija nema potrebe za dnevnim

doziranjem ili doziranjem nekoliko puta na dan, što se pokazalo kao veliki problem u psihijatrijskih bolesnika, koji često nisu voljni uzimati propisanu terapiju. Alternativa takvim sustavima, koji su ipak bolni i neugodni za pacijenta, nadolazeći su transdermalni sustavi u liječenju psihotičnih bolesnika, koji svojom neinvazivnošću i lakom primjenom mogu postati budućnost u liječenju takvih poremećaja.

S obzirom da se antipsihotici koriste za liječenje različitih psihičkih oboljenja, primjena suvremenih farmaceutskih oblika antipsihotika rezultira boljom adherencijom pacijenata i manjim otporom pri korištenju lijekova te tako pridonosi postizanju očekivanih ishoda liječenja.

S U M M A R Y

Objectives

The aim of this specialist work is to clearly present the modern pharmaceutical forms of antipsychotics that are available for clinical use or are currently in clinical trials. The results of the research will contribute to the understanding of technological and biopharmaceutical specifics in the development of modern pharmaceutical forms of antipsychotics.

Material and methods

The literature was searched by research topic, research subject, authors and journal. The search was conducted from general to specialized articles, selecting articles relevant to the issues of this specialist work. These relevant articles have been studied in an analytical and critical manner with objective to defining a scientific and/or professional problem, exploring existing knowledge about a defined problem (literature references), designing a working hypothesis, selecting methods to test a hypothesis, presenting and analyzing results, and making conclusions. The most important results, discussions, and conclusions are highlighted and selected from the articles, and presented in this specialist work. A search of the online scientific literature databases (PubMed, ScienceDirect, Google search tool) has provided an overview of the latest insights into modern pharmaceutical forms and ways of administering antipsychotics.

Results

As the aim of this specialist work was to systematically analyze modern pharmaceutical forms and routes of administration of antipsychotics, it resulted in better understanding of the advantages and disadvantages in production of modern pharmaceutical forms, their therapeutic use and provided information on their availability within European Union market.

By prescribing modern pharmaceutical forms of antipsychotics, it is possible to improve patient compliance and treatment outcome, which is visible with small adjustments to existing conventional treatments; such as the use of modified release tablets that can reduce the dosage frequency by up to several times, or the use of disintegrating oral tablets as a more acceptable method of administration for many patients.

It has also been demonstrated that alternative routes of administration of new generation antipsychotics may result in better bioavailability of the active substance, reducing in adition the frequency of dosage and side effects.

Conclusion

As oppossed to older generation of antipsychotics, new generation shows significant progress not only in the pharmacology of the active substances, but also in the technology of the pharmaceutical forms and the methods of their administration. Alternative routes of administration provide the desired bioavailability of the active substance, making administration more simple and user friendly to the patients. This all results with the reduction of side effects and a lower frequency of drug dosing. For example, bypassing the gastrointestinal system by using the next-generation antipsychotics reduces the risk of weight gain. Using long-acting injectable formulations, leads to non every day or several times a day administration, which has

proven to be a major problem in psychiatric patients, who are often reluctant to take prescribed therapy. An alternative to such systems, which are still painful and uncomfortable for the patients, the transdermal systems are being more in use for the treatment of psychotic patients. As being non-invasive and easy to use, they may become the future in the treatment of such disorders.

Since antipsychotics are used in treatments of various psychiatric conditions, usage of modern pharmaceutical forms leads to better patient adherence, less resistance to the use of drugs, and thus contributes to the more efficient treatment outcomes.

POPIS KRATICA

ADHD	Attention Deficit Hiperactivity Disorder (engl.); Poremećaj hiperaktivnosti s nedostatkom pažnje
APA	American Psychiatric Association (engl.); Američka psihijatrijska udruga
ATK	Anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija
BMI	Body mass index (engl.); Indeks tjelesne mase
DMSO	Dimetilsulfoksid
DPI	Dry powder inhaler (engl.); Inhaler za primjenu praška inhalata
DSM	Statistical Manual of Mental Disorders (engl.); Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje
EE	Entrapment Efficiency (engl.), Uspješnost uklapanja
EMA	European Medicines Agency (engl.), Europska Agencija za lijekove
EP	Europska Farmakopeja
FDA	Food and Drug Administration (engl.); Američka agencija za lijekove
HALMED	Agencija za lijekove i medicinske proizvode
ICD	International Classification of Diseases and Related Health Problems (engl.); *vidi pod MKB*
ISFI	*In situ* implantati
KOPB	Kronična opstrukcijska plućna bolest
LAI	Long acting injectable (engl.); Dugodjelujući farmaceutski oblik za injekcijsku primjenu
MC	Metilceluloza
MKB	Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema
MTT	(4,5- test dimetil-tiazol-2-il) 2,5-difenil-tetrazolijev bromid
NMP	N-metil-2- pirolidon
ODT	Oral dispersible tablets (engl.); Raspadljive tablete za usta

OP	Oksidacijski potencijal
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale (engl.); Skala pozitivnog i negativnog sindroma
PEG	Polietilenglikol
PGA	Poliglikolid
PLA	Polilaktid
PLGA	Poli (d,l-laktid-ko-glikolid)
PP	Paliperidon palmitat
PVA	Polivinilalkohol
SEDDS	Self-emulsifying drug delivery systems (engl.); Samoemulgirajući terapijski sustavi
SLN	Solid Lipid Nanoparticles (engl.); Čvrste lipidne nanočestice
SOT	Standardna tableta olanzapina
TDDS	Transdermal drug delivery system (engl.); Transdermalni terapijski sustav
TEM	Transmisijska elektronska mikroskopija
USP	United States Pharmacopeia (engl.); Američka farmakopeja

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA 13
1.1. Općenito o antipsihoticima 15
1.2. Psihoze 19
1.2.1. Shizofrenija 20
1.3. Liječenje antipsihoticima i njihov mehanizam djelovanja 22
2. CILJ ISTRAŽIVANJA 24
3. MATERIJALI I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI 25
3.1. Oralni antipsihotici 26
3.1.1. Tablete trenutnog oslobađanja djelatne tvari 26
3.2. Raspadljive tablete 27
3.3. Tablete prilagođenog oslobađanja djelatne tvari 30
3.3.1. Primjer Invega tablete 30
3.4. Parenteralni oblici antipsihotika s prilagođenim oslobađanjem 33
3.5. Oralna u odnosu na depo terapiju 45
3.6. Nanotehnologija oralnih oblika antipsihotika 48
3.7. Inhalacijski sustavi 52
3.7.1. Svojstva i način primjene 52
3.7.2. Primjena antipsihotika udisanjem u pluća 54
3.8. Transdermalni sustavi 57
4. RASPRAVA 62
5. ZAKLJUČAK 64
6. LITERATURA 65
7. ŽIVOTOPIS 73

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Kronične duševne bolesti čest su i težak oblik narušenog zdravlja, a zbog svoje specifičnosti i utjecaja na živčani sustav (što znatno utječe na kvalitetu života pacijenta i njegove okoline) potrebna je posebna osjetljivost u terapijskom pristupu, kako bi se što je moguće više olakšao život oboljelog i zajednice u kojoj se nalazi.

Antipsihotici pripadaju u terapijsku skupinu lijekova koji reduciraju psihičku aktivnost, te se koriste u liječenju stanja psihoze, a najčešća bolest za koji su indicirani je shizofrenija i popratni poremećaji. Takvi pacijenti, zbog stanja uzrokovanog bolešću često nisu spremni na suradljivost i pridržavanje terapiji, što je od najveće važnosti u liječenju. Ukoliko terapijske razine djelatne tvari konstantno nisu unutar učinkovitog raspona, dolazi do povratka bolesti i pogoršanja stanja koji za posljedicu imaju ili prisilnu hospitalizaciju pacijenta kako bi se pristupilo daljnjoj terapiji, ili u najgorem slučaju dovode i do suicidalnih misli pacijenta, što u konačnici može rezultirati smrću.

Klasičan pristup terapiji uključuje oralne pripravke, najčešće tablete. Iako je to najprihvatljiviji način doziranja većini populacije, zbog potrebe za neprekinutim uzimanjem lijeka i do nekoliko puta na dan, raste vjerojatnost da pacijent neće u potpunosti poštovati režim doziranja. Postoji više razloga za to: pacijenti najčešće zaborave uzeti lijekove; ili mogu biti zabrinuti da uzimanje lijekova može stvoriti stigmu u zajednici. Neadherencija, neovisno o uzroku vodi prema relapsu bolesti i gore navedenim posljedicama.

Promjenom klasičnog puta primjene ili naprednijom tehnologijom izrade samog oblika lijeka može se postići bolja suradljivost pacijenta koja vodi pridržavanju terapiji i posljedično uspješnijem ishodu liječenja, bilo da se radi o akutnim ili kroničnim stanjima. Tako se primjerice korištenjem oralnih antipsihotika s prilagođenim

oslobađanjem djelatne tvari smanjuje broj doza, što nedvojbeno vodi do smanjenja rizika od neadherencija i boljem ishodu liječenja. Primjer takvih lijekova su antipsihotici s produljenim ili kontroliranim oslobađanjem gdje se djelatna tvar postupno oslobađa iz farmaceutskog oblika lijeka, a terapijska razina u plazmi održava se konstantnom. Možda najprikladniji suvremeni sustavi za isporuku antipsihotika su dugodjelujuće injekcije, koje je potrebno dozirati jednom u nekoliko tjedana, pa čak i do jednom u nekoliko mjeseci. Prednost takvih oblika je rijetko doziranje i minimiziranje rizika od propuštanja uzimanja terapije, dok se kao nedostatci mogu navesti bolna primjena i odlazak liječniku svaki put kada je potrebno ponoviti dozu. Kod velikog broja pacijenata prevladavaju upravno negativni razlozi, stoga je važna edukacija pacijenata i njihovih obitelji o svim prednostima koje takva terapija pruža u liječenju.

Među suvremene farmaceutske oblike koji će biti obrađeni specijalističkim radom ubrajaju se farmaceutski oblici za primjenu lijeka udisajem u pluća i transdermalni sustavi. Takav način primjene antipsihotika je relativno nov i potrebna su daljnja istraživanja i napretci kako bi ušli u kliničku praksu.

1.1. Općenito o antipsihoticima

Antipsihotici prema Anatomsko-terapijsko-kemijskoj klasifikaciji lijekova pripadaju u terapijsku skupinu psiholeptika (ATK oznaka N 05); lijekova koji reduciraju psihičku aktivnost. U ovu skupinu spadaju još anksiolitici, hipnotici i sedativi (1). Pregled svih antipsihotika prikazan je Tablicom 1.

U Hrvatskoj je trenutno odobreno 196 proizvoda koji pripadaju ovoj skupini (od ukupno 250 odobrenih psiholeptika), od čega 171 odobreno nacionalnim postupkom i 25 odobreno centraliziranim postupkom (2). Prema Izvješću Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj za 2017. godinu antipsihotici čine gotovo 1,3% svih korištenih lijekova, prema broju definiranih dnevnih doza na tisuću stanovnika na dan. S potrošnjom od 220 milijuna kuna, činili su oko 3,6% ukupne potrošnje u 2017. godini (3).

Tablica 1. Popis antipsihotika prema anatomsko-terapijsko-kemijskoj klasifikaciji lijekova (4)

ATK	Naziv
N05AA **Fenotiazini s dimetilaminopropilnom skupinom**	
N05AA01	klorpromazin
N05AA02	levomepromazin
N05AA03	promazin
N05AA04	acepromazin
N05AA05	triflupromazin
N05AA06	ciamemazin
N05AA07	klorproetazin

ATK	Naziv
N05AB **Fenotiazini piperazinske strukture**	
N05AB01	diksirazin
N05AB02	flufenazin
N05AB03	perfenazin
N05AB04	proklorperazin
N05AB05	tiopropazat
N05AB06	trifluoperazin
N05AB07	acetoferazin
N05AB08	tioproperazin
N05AB09	butaperazin
N05AB10	perazin
N05AC **Fenotiazini piperidinske strukture**	
N05AC01	periciazin
N05AC02	tioridazin
N05AC03	mesoridazin
N05AC04	pipotiazin
N05AD **Derivati butirofenona**	
N05AD01	haloperidol
N05AD02	trifluperidol
N05AD03	melperon
N05AD04	moperon
N05AD05	pipamperon
N05AD06	bromperidol
N05AD07	benperidol
N05AD08	droperidol
N05AD09	fluanizon
N05AE **Derivati indola**	
N05AE01	oksipertin
N05AE02	molindon

ATK	Naziv
N05AE03	sertindol
N05AE04	ziprasidon
N05AE05	lurasidon
N05AF **Derivati tioksantena**	
N05AF01	flupentiksol
N05AF02	klopentiksol
N05AF03	klorprotiksen
N05AF04	tiotiksen
N05AF05	zuklopentiksol
N05AG **Derivati difenilbutilpiperidina**	
N05AG01	fluspirilen
N05AG02	pimozid
N05AG03	pensluridol
N05AH **Diazepini, oksazepini, tiazepini i oksepini**	
N05AH01	loksapin
N05AH02	klozapin
N05AH03	olanzapin
N05AH04	kvetiapin
N05AH05	asenapin
N05AH06	klotiapin
N05AL **Benzamidi**	
N05AL01	sulpirid
N05AL02	sultoprid
N05AL03	ziaprid
N05AL04	remoksiprid
N05AL05	amisulprid
N05AL06	veraliprid
N05AL07	levosulpirid

ATK	Naziv
N05AN **Litij**	
N05AN01	litij
N05AX **Ostali antipsihotici**	
N05AX07	protipendil
N05AX08	risperidon
N05AX10	mosapremin
N05AX11	zotepin
N05AX12	aripiprazol
N05AX13	paliperidon
N05AX14	iloperidon
N05AX15	kariprazin
N05AX16	breksiprazol
N05AX17	pimavanserin

Antipsihotici pripadaju skupini lijekova za liječenje stanja psihoze od kojih je najčešća shizofrenija. Također se koriste kod pacijenata starije životne dobi čiji su psihotični poremećaji (nasilno ponašanje) posljedica demencije ili Alzheimerove bolesti (1,5) i u liječenju nekih oblika nepsihotičnih bihevioralnih poremećaja: organski psihosindrom, mentalna retardacija, delirij, Touretov sindrom, posttraumatski stresni poremećaj, prolazni psihotični simptomi u bolesnika s poremećajem ličnosti (1).

1.2. Psihoze

Psihoza je čest i funkcionalno remetilački simptom mnogih psihijatrijskih, neurorazvojnih, neuroloških i medicinskih stanja i važan cilj evaluacije i liječenja u neurološkoj i psihijatrijskoj praksi. U njihovoj trenutnoj konceptualizaciji psihoze APA i Svjetska zdravstvena organizacija definiraju psihozu kao stanje koje zahtjeva prisutnost halucinacija (bez uvida u njihovu patološku prirodu), deluzija, ili zajedničku prisutnost halucinacija i deluzija. Unutar oba trenutna dijagnostička klasifikacijska sustava, gubi se sposobnost prosuđivanja realnosti. Zablude (utvrđena lažna uvjerenja), po definiciji, dokaz su gubitka prosudbe realnosti, jer obmanjujuća se uvjerenja nepokolebljivo održavaju čak i kad se osobi predoče nepobitni dokazi. Slično tome, halucinacije (percepcije koje se javljaju u odsutnosti odgovarajućih vanjskih ili somatskih podražaja) dokaz su gubitka prosudbe realnosti kada pojedinac koji ih doživljava ne može prepoznati halucinantnu prirodu takvih iskustava. Psihoza je glavno obilježje poremećaja spektra shizofrenije (shizofrenija, shizoafektivni poremećaj, deluzijski poremećaj, shizofreniformni poremećaj i kratki psihotični poremećaj), javlja se i kod nekih osoba s bipolarnim poremećajem tijekom manične ili depresivne epizode kao i kod nekih osoba tijekom depresivne epizode povezane s depresivnim poremećajem. Psihotični simptomi (halucinacije, zablude) mogu se razviti tijekom intoksikacije ili korištenjem raznih supstanci, a u nekim slučajevima mogu postati kronične posljedice prethodne uporabe tvari (psihotični poremećaj izazvan različitim tvarima). Kada pojedincima s opsesivno-kompulzivnim poremećajem nedostaje uvid u patološku prirodu svojih opsesija, njihove opsesije opisuju se kao zablude (6).

1.2.1. Shizofrenija

Shizofrenija je jedna od najčešćih psihijatrijskih bolesti. Oko 1% stanovništva ima shizofreniju. U većine bolesnika počinje u dobi od 15. do 25. godine. Podjednako učestalo obolijevaju i žene i muškarci, a u žena se simptomi pojavljuju nešto kasnije nego u muškaraca. To je kronična duševna bolest koja oboljeloj osobi onemogućava razlikovanje stvarnih od nestvarnih doživljaja ili iskustava, ometa logičko razmišljanje i koncentraciju, normalne osjećajne doživljaje prema drugim osobama, uzrokuje nedostatak motivacije, ukratko narušava društveno funkcioniranje oboljele osobe. Bolesnici također mogu imati teškoća s pamćenjem (7).

Do danas još nema izlječenja od shizofrenije, ali odgovarajuće liječenje lijekovima omogućuje uspješnu kontrolu bolesti. Većina bolesnika, uz redovito uzimanje lijekova, živi ispunjeno i produktivno - zapošljavaju se, osnivaju obitelji, ostvaruju prijateljske veze (7, 8).

Opisano je pet tipova shizofrenije: paranoidna, dezorganizirana, katatona, rezidualna i nediferencirana. Paranoidna shizofrenija je obilježena deluzijama ili slušnim halucinacijama, uz očuvanje spoznaje i osjećaja. Dezorganizirana shizofrenija je obilježena dezorganiziranim govorom i ponašanjem te otupljenim ili neodgovarajućim osjećajima. Kod katatone shizofrenije prevladavaju tjelesni simptomi, uključujući ili nepomičnost ili pretjeranu motoričku aktivnost i zauzimanje neobičnih položaja tijela. Kod nediferencirane shizofrenije simptomi su miješani. Kod rezidualne shizofrenije postoji jasna anamneza shizofrenije s izraženijim simptomima nakon kojih slijede dugotrajnija razdoblja s blagim negativnim simptomima (9).

Oboljeli od shizofrenije mogu imati različite simptome. Ponekad bolest počinje naglo, iznenada. No tipično je da se razvija tijekom nekoliko mjeseci ili čak godinama.

Simptomi shizofrenije uobičajeno se dijele na pozitivne i negativne.

Pozitivni simptomi su sumanute ideje, smetnje i poremećaji mišljenja, halucinacije te čudno ponašanje. Negativni simptomi shizofrenije su gubitak sposobnosti osjećajnog doživljavanja i izražavanja, gubitak energije, volje i inicijative, gubitak sposobnosti uživanja i zanimanja za dotadašnje aktivnosti, teškoće koncentracije (7).

Rana faza shizofrenije; prvih 2 do 5 godina nakon prve akutne epizode smatra se presudnom za određivanje dugoročne prognoze. Primjerice, minimalno 3 mjeseca trajne remisije pozitivnih i negativnih simptoma tijekom prve dvije godine liječenja predviđa dobar funkcionalni oporavak u bolesnika prve epizode. Iako pacijenti uglavnom pokazuju dobru reakciju na liječenje antipsihoticima i postižu simptomatsku remisiju nakon prve epizode, stopa oporavka iz kliničke i socijalne perspektive općenito je niska (13,5%), a oko 15% bolesnika ima kroničan tijek bolesti nakon relapsa, unatoč dugotrajnom liječenju. Sljedeće epizode su povezane s progresivno dužim vremenom za postizanje remisije, lošijom reakcijom na liječenje, povećanim rizikom od kroničnosti simptoma, i postupnim psihosocijalnim pogoršavanjem. Posljedice relapsa s kojima se suočavaju pacijenti uključuju rizik od ozljeđivanja sebe ili drugih, pogoršavanje odnosa sa drugima, prekid obrazovanja ili rada, i stigmatizacija, što sve dovodi do gubitka samopoštovanja i smanjenja kvalitete života. Relapsi često imaju negativan utjecaj na emocionalno stanje i financije u obitelji i skrbnika, a također povećavaju rizik od rehospitalizacije i visokih troškova zbog povećanja korištenja resursa u zdravstvu (10).

1.3. Liječenje antipsihoticima i njihov mehanizam djelovanja

Otkako su prvi put upotrijebljeni, antipsihotici su pomogli tisućama shizofrenih bolesnika, omogućujući im gotovo normalno društveno i radno funkcioniranje. Prije toga većina je shizofrenih bolesnika život provodila u psihijatrijskim ustanovama i azilima, gotovo cijeli život odvojena od svojih obitelji, prijatelja i vanjskog svijeta (7).

Prvi antipsihotici sintetizirani su 1950-ih godina i nazivaju se klasični ili tipični antipsihotici. Otkriće antipsihotika povezano je sa zapažanjem francuskog kirurga (Laborit) koji je ispitivao različite spojeve i njihovu sposobnost ublaživanja stresa kod pacijenata prije operacije. Došao je do zaključka da prometazin ima smirujuće djelovanje koje se razlikuje od sedacijskog. Sintezom klorpromazina nakon otkrića fenoltiazinske strukture, dokazano je njegovo jedinstveno djelovanje u kontroli psihotičnih simptoma bez prekomjerne sedacije (11,12).

U ovu skupinu ubrajaju se, između ostalih, klorpromazin, flufenazin, haloperidol, perfenazin, a njihov mehanizam djelovanja temelji se na blokadi dopaminskih receptora. .

Postoji pet podtipova dopaminskih receptora, te se u funkcionalnom smislu svrstavaju u dvije grupe; D1 tip (obuhvaća podtipove D1 i D5) te D2 tip (podtipovi D2, D3 i D4). Antipsihotički lijekovi pretežno djeluju blokirajući D2 receptore.

Klorpromazin je isprva nazvan neuroleptičkim lijekom (grč. neuron = žila, živac +lepsis = uhvatiti tj. ukočiti) jer se smatralo da su terapijski učinci neodvojivi od ekstrapiramidnih nuspojava koje su izazivali. Upravo zbog toga su se kasnije generacije spojeva koji su imali značajan antipsihotični učinak bez neuroleptičkog sindroma, nazvali atipični neuroleptici, odnosno atipični antipsihotici (11).

Atipični ili antipsihotici nove generacije uz gore spomenute dopaminske receptore, djeluju na principu blokade serotoninskih (5-HT2A) receptora, koji su odgovorni za halucinotarne doživljaje (11, 13).

U antipsihotike nove generacije ubrajaju se klozapin, risperidon, olanzapin, kvetiapin, sertindol, ziprasidon i aripiprazol. Zbog svog različitog mehanizma djelovanja, atipični antipsihotici imaju drugačiji profil nuspojava, koji u punoj manjoj mjeri sadrži učestalost ekstrapiramidnih simptoma. U terapijskom smislu, za razliku od većine tipičnih antipsihotika, dolazi do uspješnog smanjenja negativnih simptoma shizofrenije. Većina tih lijekova uzrokuje povećanje tjelesne težine, stoga je potrebno paziti na prehranu i odgovarajući dijetetski režim.

Potencijal antagoniziranja receptorskih sustava može se izraziti kroz omjer afiniteta za D2 i 5HT2A receptora (D2/5HT2A omjer). Za tipične antipsihotike taj je omjer velik zbog značajne blokade dopaminskih receptora, dok atipični antipsihotici imaju niske omjere, manje od 0,01.

Razvojem suvremenih farmaceutskih oblika može se znatno pridonijeti terapijskom učinku antipsihotika, posebice iz razloga što pacijenti s takvom vrstom oboljenja često nisu adherentni pri primjeni oralne terapije, a što je glavni uzrok relapsa bolesti. Druge prednosti uključuju jednostavnost primjene, dobar sigurnosni profil (nuspojave) ili brži početak djelovanja (7).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Obzirom na stalan porast broja oboljelih od različitih psihičkih oboljenja te time i potrebe za konstantnim inovacijama u terapiji, antipsihotici su skupina lijekova koja zahtjeva kontinuirani razvoj s obzirom na djelotvornost djelatnih tvari, ali i način primjene lijekova.

Cilj specijalističkog rada je pregledno prikazati suvremene farmaceutske oblike antipsihotika koji su dostupni za kliničku primjenu ili su u kliničkim ispitivanjima. Rezultati istraživanja specijalističkog rada pridonijet će razumijevanju farmaceutsko-tehnoloških i biofarmaceutskih posebnosti u razvoju suvremenih farmaceutskih oblika antipsihotika.

Glavni razlog relapsa psihičkih bolesti je neadherencija. Stoga je potrebno razviti farmaceutske oblike antipsihotika kojima se takav nedostatak može smanjiti na najmanju moguću mjeru.

3. MATERIJALI I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

Metode koje su se koristile za izradu specijalističkog rada su prvenstveno pretraživanje i proučavanje znanstvenih članaka i stručne literature iz područja farmakologije antipsihotika i tehnologije suvremenih farmaceutskih oblika, kao i pregled trenutno odobrenih lijekova te terapijske klasifikacije. Literatura je pretraživana prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu. Pretraživanje je provedeno od općih prema specijaliziranim člancima pri čemu su odabrani članci relevantni za problematiku ovoga specijalističkog rada. Relevantni članci su proučavani na analitički i kritički način s obzirom na definiranje znanstvenog i/ili stručnog problema, istraživanje postojećih znanja o definiranom problemu (literaturni navodi), oblikovanje radne hipoteze, odabir metoda za ispitivanje hipoteze, prikaz i analizu rezultata te izvedene zaključke. Pri proučavanju relevantnih članaka izdvojeni su najvažniji rezultati, rasprave i zaključci koji su prikazani ovim specijalističkim radom. Pretraživanjem on-line baza podataka (PubMed, ScienceDirect, Google pretraživač) znanstvene literature dat je pregled najnovijih saznanja o suvremenim farmaceutskim oblicima i načinima primjene antipsihotika. Ključni pojmovi korišteni u pretraživanju su: shizofrenija, antipsihotici, adherencija, dugodjelujući injekcijski oblici, suvremeni farmaceutski oblici. Pretraživanje trenutno odobrenih lijekova provedeno je putem baza lijekova dostupnih na mrežnim stranicama HALMED-a i EMA-e.

3.1. Oralni antipsihotici

Antipsihotici se u kliničkoj praksi najčešće primjenjuju putem oralnih farmaceutskih oblika. Najveći nedostatak takve terapije je često doziranje, što nije praktično zbog loše adherencije psihotičnih pacijenata. Jedan od razloga neadherencije su nuspojave antipsihotika.

Razlikuje se nekoliko vrsta tableta za oralnu primjenu; neobložene, obložene, želučanootporne, tablete s prilagođenim oslobađanjem, šumeće, tablete za pripravu oralne otopine, raspadljive tablete za usta. Svaki od takvih oblika nalazi svoju primjenu ovisno o potrebama pacijenata i zahtjevima terapije (15).

Uzimajući u obzir farmakokinetička svojstva i profil osobađanja djelatne tvari, suhe oralne farmaceutske oblike moguće je podijeliti na pripravke, tj oblike trenutnog oslobađanja (engl. *immediate-release*) i prilagođenog oslobađanja (engl. *modified-release)* djelatne tvari (15, 16).

3.1.1. Tablete trenutnog oslobađanja djelatne tvari

Kod tableta trenutnog oslobađanja djelatna se tvar u pravilu oslobađa iz oblika neposredno nakon primjene, te se postiže brza i potpuna sistemska apsorpcija, odnosno rani nastup farmakodinamičkog učinka, što ovisi o sastavu tablete (brzini raspadanja), i svojstvima djelatne tvari (topljivosti i permeabilnosti). Nakon potpune apsorpcije djelatne tvari, razina u plazmi se počinje smanjivati, prema farmakokinetičkom profilu određene djelatne tvari. Iz ovog razloga potrebno je učestalo doziranje tableta s trenutnim oslobađanjem jer ako je koncentracija u plazmi niža od minimalne učinkovite koncentracije, ne dolazi do željenog terapijskog učinka. Može se zaključiti da je takav farmaceutski oblik pogodniji za liječenje akutnih stanja.

U slučaju liječenja kroničnih psihičkih poremećaja poput raznih psihoza, gdje je od velike važnosti kontinuirana primjena terapije, takav je oblik prihvatljiv ako postoje mjere i indikatori adherencije, primjerice u bolnicama ili ustanovama za skrb o duševnim bolesnicima, gdje je kroz čitavo vrijeme dostupno medicinsko osoblje koje vodi brigu o režimu doziranja antipsihotika.

3.2. Raspadljive tablete

Tablete i tvrde želatinske kapsule predstavljaju glavninu farmaceutskih oblika za isporuku lijeka koji su trenutno dostupni. Međutim, uslijed nesuradljivosti pacijenata s psihičkim oboljenjima, povećava se potražnja za razvojem novih tehnologija i oblicima doziranja prilagođenijim pacijentu. Ulažu se napori u razvoj novih farmaceutskih oblika lijekova za postojeće djelatne tvari uz poboljšanje sigurnosti i djelotvornosti te osiguravanje bioraspoloživosti uz smanjenu učestalost doziranja (18).

Kako bi se zadovoljile takve medicinske potrebe, farmaceutski tehnolozi razvili su novi oralni farmaceutski oblik - raspadljivu tabletu za usta. Raspadljive tablete za usta (ODT) su oblik koji se stavlja u usta, ostavlja da se dezintegrira u slini bez potrebe za vodom i omogućuje brz početak djelovanja. Takvi lijekovi se apsorbiraju iz usta, ždrijela i jednjaka dok slina prolazi u želudac. U takvim slučajevima, bioraspoloživost lijeka značajno je veća od one opažene iz standardnihnih tableta. Jednostavnost i isplativost postupka izravne kompresije pozicionirali su takvu tehniku kao atraktivnu alternativu klasičnim tehnologijama granulacije. Obično se u formulaciju lijeka dodaju nova sredstva za raspadanje da se olakša raspadanje tablete na manje dijelove. U skladu s informacijama o proizvodu koje daju proizvođači, nova sredstva za raspadanje potrebno je upotrijebiti u količini od 1-8%,

gdje je količina od oko 2% do oko 4% naznačena kao optimalna. Novo sredstvo za raspadanje može biti jedna tvar ili smjesa, a uobičajeno se koriste u kombinaciji s jednim ili više uobičajenih sredstava za raspadanje, kao što su škrob ili kukuruzni škrob. Idealno sredstvo za raspadanje treba imati slabu topljivost i dobar hidratacijski kapacitet. Također, dezintegratori ne bi trebali tvoriti bilo kakav kompleks s djelatnom tvari.

Primjer antipsihotika ovog tipa je raspadljiva tableta olanzapina. Kod pacijenata sa shizofrenijom i bipolarnim poremećajem česta nuspojava je povećanje tjelesne težine tijekom liječenja olanzapinom. Prethodne studije su opazile smanjenje tjelesne težine u bolesnika koji su prešli sa standardnih tableta olanzapina (SOT) na raspadljive tablete za usta olanzapina (ODT). Primarni cilj tog istraživanja bio je istražiti promjenu indeksa tjelesne mase (BMI) bolesnika koji su prethodno stekli povećanu težinu sa SOT-om i nastavili s tom terapijom tijekom ispitivanja, u usporedbi s onima koji su u potpunosti prešli na ODT (18).

Multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa studija u trajanju od 16 tjedana uključivala je pacijente s dijagnosticiranim psihozama, liječenih s 5-20 mg SOT dnevno. Bolesnici su nastavili liječenje s 5-20 mg olanzapina u fleksibilnoj pojedinačnoj dnevnoj dozi i randomizirani su na način da ili dobiju sublingvalni ODT uz oralni placebo, ili sublingvalni placebo uz SOT.

U zaključku, nakon 16 tjedana terapije olanzapinom, nema statistički zabilježene značajne razlike u BMI između pacijenata koji su primali ODT i onih koji su dobivali SOT. Sekundarne analize, međutim, ukazuju na koristi za neke od pacijenata liječenih ODT-om, u smislu mogućnosti održavanja stabilne tjelesne težine, moguće zbog smanjenog apetita koji je zabilježen u skupini pacijenata koji su primali ODT, u usporedbi s pacijentima koji su dobivali SOT. Pacijenti na terapiji ODT su pokazali

bolju suradljivost, što vodi ka potencijalnom smanjenjenju rizika od relapsa i hospitalizacije.

U drugoj studiji ispitivan je odnos promjene tjelesne mase i indeksa tjelesne mase kod 52 adolescenta na bolničkom liječenju kojima je propisana terapija olanzapinom, atipičnim antipsihotikom (19). Uspoređivane su početne vrijednosti prethodno navedenih parametara na početku liječenja, te nakon 12 tjedana. Pacijenti su podijeljeni u tri skupine od kojih je prva skupina uzimala standardne tablete olanzapina, dok je druga skupina primala olanzapin u obliku raspadljivih tableta. Treća skupina pacijenata je primala risperidon. Svi su pacijenti jednako sudjelovali u sportskim aktivnostima, te im je usluživana ista hrana. Tri četvrtine pacijenata nisu prethodno uzimali terapiju antipsihoticima. Početne vrijednosti tjelesne mase i indeksa tjelesne mase nisu se značajno razlikovale između sve tri skupine pacijenata. Nakon 12 tjedana terapija olanzapin standardnim tabletama je povezana sa značajnim povećanjem tjelesne mase i BMI-a u odnosu na raspadljive tablete za usta. Jednako tako, skupina koja je primala olanzapin raspadljive tablete za usta je imala značajna povećanja ispitivanih parametara u odnosu na skupinu liječenu risperidonom. Godine starosti i doza lijeka nije se razlikovala između dječaka i djevojčica. U sve tri skupine povećanje tjelesne mase i BMI-a su bile veće, iako ne značajno, u djevojčica u odnosu na dječake. Pretpostavlja se da se olanzapin u obliku raspadljivih tableta za usta manje vremena zadržava u probavnom sustavu, što skraćuje interakciju s probavnim serotoninskim receptorima (npr., 5-HT2C i 5-HT3) koji posreduju u osjećaju sitosti. Adolescenti, posebice djevojčice, skloni su povećati težinu s nekim atipičnim antipsihoticima. Terapija olanzapinom koji ne bi bio primijenjen u oralnoj formulaciji, čime bi se izbjegla interakcija u probavnom sustavu, mogla bi u potpunosti ukloniti takvu nuspojavu.

U Hrvatskoj i Europskoj uniji olanzapin raspadljive tablete dostupne su od više proizvođača. Inovativni proizvod odobren je EU centraliziranim postupkom 2000. godine po nazivom ZYPREXA VELOTAB i dostupan je u dozama od 5 mg, 10 mg, 15 mg i 20 mg.

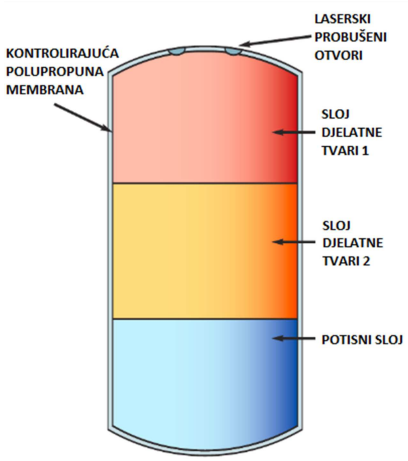
3.3. Tablete prilagođenog oslobađanja djelatne tvari

3.3.1. Primjer Invega tablete

Invega tablete (sadrže djelatnu tvar paliperidon), dostupne na tržištu Europske unije, jedan su od primjera tableta s produljenim/kontroliranim oslobađanjem djelatne tvari, a što je osigurano 'mehanički' temeljem dizajna farmaceutskog oblika. Takav farmaceutski oblik povećava početnu podnošljivost lijeka i osigurava započinjanje liječenja djelotvornom dozom bez potrebe za početnom titracijom doze. Dizajniran je s ciljem isporuke paliperidona na kontrolirani način unutar 24 sata čime se postiže učinkovito liječenje shizofrenije uz jednodnevno doziranje.

Invega se temelji na patentiranoj OROS® (ORal Osmotic System) tehnologiji Push-Pull™, a koristi osmotski gradijent preko polupropusne membrane za kontrolu isporuke djelatne tvari. Osmotski sustav je građen od 2 sloja s uklopljenom djelatnom tvari i potisnog sloja. Prvi sloj sadrži nižu koncentraciju paliperidona od drugog sloja, čime se osigurava potreban koncentracijski gradijent za postizanje početnog oslobađanja. Dodatno, ekspandirajući potisni sloj građen je od hidrofilnih polimera i osmotskih pomoćnih tvari što pridonosi isporuci paliperidona. Jezgra tablete obložena je lubrikantnim podslojem koji povećava robusnost oslobađanja paliperidona. Polupropusna membrana ima ulogu membrane za kontrolu brzine oslobađanja i osigurava mehaničku otpornost tablete. Oslobađanje paliperidona iz

tablete obrnuto je povezano s težinom membrane tablete. Djelatna tvar se oslobađa kroz dva otvora napravljena laserskim bušenjem membrane i podsloja na izduženoj jezgri tablete, sloja sa nižom koncentacijom djelatne tvari (Slika 1.). Prisutnost otvora je od ključne važnosti za postizanje specificiranog profila oslobađanja paliperidona. Obojena ovojnica tablete i otisak osiguravaju razlikovanje različitih doza lijeka. Ovojnica je topljiva u vodi pa brzo erodira u probavnom sustavu. Voda tada difundira kroz polupropusnu membranu u jezgru tablete kao rezultat osmotskog gradijenta. Prodiranjem vode u slojeve s djelatnom tvari nastaje *in situ* suspenzija paliperidona nalik gelu. Slično tome, potisni sloj veže vodu uslijed čega se hidratiziraju i šire hidrofilni polimeri. Oslobađanje paliperidona započinje kada volumetrijsko širenje potisnog sloja počne "gurati" suspenziju djelatne tvari kroz otvore. Osmotski gradijent kontrolira difuziju vode u jezgru tablete, što posljedično kontrolira brzinu oslobađanja paliperidona iz tablete. Budući da voda difundira stalnom brzinom i volumen tablete ostaje isti, brzina oslobađanja paliperidona proporcionalna je brzini kojom voda difundira kroz membranu i koncentraciji djelatne tvari na otvoru. S obzirom na to da brzina oslobađanja ovisi o fluksu vode unutar polupropusne membrane, oslobađanje paliperidona je neovisno o pH vrijednosti okoline, agitaciji i drugim uvjetima unutar probavnog sustava. Štoviše, paliperidon se kontinuirano oslobađa iz jezgre tablete tijekom njezina prolaza duž probavnog sustava (20).



Slika 1. Shematski prikaz INVEGA tablete (prilagođeno prema 20)

Nakon primjene jedne doze, INVEGA razvija postupnu uzlaznu brzinu oslobađanja osiguravajući postupno povećanje koncentracije paliperidona u plazmi sve do postizanja vršne koncentracije (C_{max}) približno 24 sata nakon primjene lijeka. Uz jednu dozu lijeka INVEGA dnevno, stanje dinamičke ravnoteže paliperidona u većine ispitanika postiže se unutar 4 do 5 dana.

Paliperidon je jednostavan za titriranje doze, što je korisno svojstvo kod akutne psihotičnosti, a režim koji se primjenjuje jednom dnevno trebao bi povećati adherenciju, glavni problem u dugotrajnom liječenju psihoze (21).

3.4. Parenteralni oblici antipsihotika s prilagođenim oslobađanjem

Depo formulacije konvencionalnih antipsihotika pokazale su znatno manju učestalost rehospitalizacije u usporedbi s oralnim antipsihoticima u bolesnika s shizofrenijom. Većina studija također pokazuje da depo antipsihotici doprinose boljem pridržavanju terapiji i smanjenju stopa relapsa bolesti (23).

Postizanje optimalnog doziranja može trajati dulje nego je potrebno konvencionalnim antipsihoticima s trenutnim oslobađanjem, i zahtijeva praćenje bolesnika kako bi se spriječio relaps. Međutim kada se ustanovi potpuni odgovor na terapiju, doza djelatne tvari se može titrirati na najnižu učinkovitu. Mnogi psihijatrijski pacijenti imaju povoljan stav prema novim oblicima lijekovima (14).

Nuspojave su značajni problem svih oblika antipsihotika, bilo konvencionalnih, bilo suvremenih, uključujući i depo pripravke. Iako su neke studije pokazale da je pojava ekstrapiramidnih simptoma slična kod uporabe oralnih i depo antipsihotika, druge studije upućuju da učestalost simptoma zapravo može biti veća kada su konvencionalni antipsihotici primijenjeni u depo obliku. Međutim, čini se da je pojava ekstrapiramidnih simptoma ovisna o dozi; tako da veća izloženost lijeku, zbog boljeg pridržavanja tijekom terapije depo oblikom, u usporedbi sa smanjenom izloženošću lijeku zbog lošijeg pridržavanja kod oralne terapije, može biti razlog ovakvim rezultatima.

Uvođenjem novih, inovativnijih oblika, koji dopuštaju doziranje lijeka jednom svakih nekoliko tjedana, mogu se pružiti značajna poboljšanja u kliničkim ishodima i zadovoljstvu mnogih pacijenata, uključujući i pacijente koje boluju od shizofrenije, bipolarnog poremećaja, i ovisnika. Važno je naglasiti da takvi oblici također donose značajne prednosti i za liječnike. Kada ne dolazi do očekivanog poboljšanja stanja

pacijenata, često je teško razlikovati učinke loše adherencije, neodgovarajuće terapije ili napredovanja bolesti. Smanjenjem utjecaja neadherencije, može se olakšati identifikacija razloga nepostizanja očekivanih ishoda liječenja.

Depo oblici lijekova su još uvijek slabo korišteni u rutinskoj terapiji, sa stopom propisivanja generalno nižom od 25%, a najkorišteniji su u Francuskoj i Ujedinjenom Kraljevstvu. Čimbenici koji odvraćaju psihijatre od korištenja depo oblika su pogrešna uvjerenja o dobroj adherenciji konvencionalnim oblicima, odbijanje pacijenata, osjećaj prisile ili pretpostavljenog rizika od niže tolerancije. Na praktičnoj razini, psihijatri moraju biti sigurni i kompetentni u prezentiranju pacijentima, dajući im dovoljno informacija u svrhu omogućavanja donošenja informiranog izbora o tome hoće li prihvatiti oralne ili depo oblike lijekova, ili nijedne. Razvoj i širenje specifičnih smjernica koje se odnose na sve aspekte primjene depo oblika antipsihotika, povećat će stručnost kliničara. Također će pomoći povećati postotak pacijenata kojima će psihijatri ponuditi takav oblik kao terapijsku opciju (24).

Kao primjer depo oblika, u Tablici 2. prikazan je kratki pregled glavnih prednosti i nedostataka antipsihotika u obliku injekcijskih formulacija dugog djelovanja (engl. *long acting injections*, LAI) (25).

Tablica 2. Prednosti i nedostatci antipsihotika u obliku injekcijskih formulacija dugog djelovanja

Prednosti	Nedostatci
• Rana identifikacija neadherencije • Nema svakodnevne primjene lijeka • Redovita interakcija između pacijenta i medicinskog osoblja • Smanjena učestalost relapsa i stope rehospitalizacije • Jasno pripisivanje uzroka relapsa ili nedostatka odgovora, diskriminatornost između nepridržavanja *vs.* nedostatka odgovora • Smanjen rizik od slučajnog ili namjernog predoziranja • Izbjegavanje metabolizma prvog prolaza kroz jetru - bolji odnos između doze i razine djelatne tvari u krvi • Smanjene nuspojave	• Usporena titracija doze • Dulje vrijeme za postizanje ravnotežne koncentracije • Manje fleksibilnosti prilagodbe doze • Odgođeni nastanak uznemirujućih i/ili teških nuspojava • Može se pojaviti bol na mjestu ubrizgavanja, te iritacija i/ili lezije kože ili potkožnog tkiva u slučaju nepravilne primjene • Teret čestih putovanja u ambulante ili kućne posjete medicinskih sestara u zajednici • Djelatne tvari u formulacijama za dugotrajnu primjenu mogu pokazivati termolabilnost (npr LAI risperidon) što je problematično za krajeve s vrućom klimom • Percepcija stigme

Napredna tehnologija omogućava izradu oblika sa isporukom djelatne tvari kroz dulji vremenski period, i time uspjeva smanjiti ukupan broj injektiranja u razdoblju terapije, te uvelike može doprinijeti učinkovitosti terapije i kvaliteti života pacijenta.

Parenteralni oblici s kontroliranim oslobađanjem koji se koriste su depoi i implantati s mogućnošću isporuke djelatne tvari lokalno ili sistemski, kontroliranom brzinom u trajanju od nekoliko mjeseci. Takav režim doziranja od značajne je medicinske i ekonomske važnosti. Ekonomski, samo pravilno obučeno medicinsko osoblje može davati takav oblik lijeka, a budući da je smanjena učestalost uzimanja lijeka uslijed produljenog učinka, posljedično dolazi do smanjenja troškova terapije. Osim

povećane terapijske koristi, ovakav profil doziranja i isporuke djelatne tvari ukazuje i na smanjenje štetnih događaja i nuspojava (26).

Za prevladavanje problema vezanih uz konvencionalne intavenske oblike, razvijeni su napredni parenteralni sustavi s kontroliranim oslobađanjem lijeka, kojima se omogućava predvidljivo, dosljedno i/ili željeno oslobađanje djelatne tvari. Kako bi se postigla konstantna razine djelatne tvari u organizmu mogu se koristiti dva pristupa: prvim se kontrolira brzina apsorpcije djelatne tvari, a drugim vrijeme cirkuliranja. Pomoću biorazgradljivih ili nebiorazgradljivih implantata postižu se najdulja razdoblja djelotvornosti, a takvi se oblici najčešće primjenjuju supkutano i intramusklularno (27).

Među različitim vrstama polimernih sustava za isporuku lijekova, *in situ* implantati (ISFI) pružaju isplativu alternativu konvencionalnim sustavima, s prednostima kao što su sposobnost da budu nosači širokom rasponu lijekova, uključujući proteine i hidrofobne molekule, manje invazivna primjena i relativno lakše metode priprave takvih oblika. ISFI se injektiraju kao nisko viskozne otopine koje se sastoje od biološki razgradljivog polimera netopljivog u vodi, i biokompatibilnog otapala koji se miješa sa vodom. Nakon subkutane primjene *in vivo*, otapalo se ekstrahira iz matriksa polimera dok voda prodire u strukturu. Polukruti depo lijeka se formira *in situ* kroz taloženje polimera. U slučaju potrebe, implantat se može lako ukloniti. Osim toga, injektiranje otopine polimera odlikuje vrlo lako ubrizgavanje dok primjena suspenzije mikrosfera može biti otežana začepljivanjem igle česticama (29).

Na tržištu postoji ISFI sustav Atrigel® korišten u proizvodnji lijekova za rak prostate, akromegalije, parodontalnih bolesti.

Najrašireniji polimerni nosači su sintetički biorazgradljivi polimeri polimliječna kiselina (PLA), poliglikolna kiselina (PGA) i kololimeri polimliječne i poliglikolne kiseline (PLGA).

U današnje vrijeme ograničen je broj dostupnih implantata zbog činjenice da su procesi formiranja i degradacije implantata te oslobađanja lijeka vrlo složeni, heterogeni, međusobno povezani i nije ih lako predvidjeti. Unatoč ovome, ulažu se veliki napori u industriji i znanstvenoj zajednici kako bi se poboljšali trenutni pristupi. Novi materijali i pristupi ulaze u pretkliničku i kliničku fazu, te je sigurno je da će ISFI dobiti daljnji klinički značaj u sljedećih nekoliko godina (30).

Tablica 3. Komercijalno dostupni LAI antipsihotici

Flufenazin dekanoat	Uljna disperzija
Zuklopentiksol dekanoat	Uljna disperzija
Haloperidol dekanoat	Uljna disperzija
Risperidon	Polimerne mikročestice, tj mikrosfere sa uklopljenim risperidonom
Olanzapin pamoat	Mikrokristalinična vodena suspenzija
Paliperidon palmitat	Vodena nanosuspenzija
Aripiprazol palmoat	Liofilizirani prašak mikrokristala aripiprazol monohidrata i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem

Depo-oblici prve generacije antipsihotika, formulirani su kao uljne otopine (sezamovo ulje), poput haloperidol dekanoata i flufenazin dekanoata, gotovo netopljivih u vodi. Primjenjuju se injektiranjem intramuskularno, što može biti veoma bolno, a tehnika preciznog injektiranja ključna je za uspješnu primjenu. Nadalje, antipsihotici druge generacije (32) također se pripravljaju kao tekući oblici.

Tako je npr paliperidon palmitat formuliran kao vodena suspenzija nanokristala, a olanzapin pamoat vodena suspenzija mikrokristala soli olanzapina i pamoinske kiseline. Primjeri suvremenih formulacija drugih antipsihotika prikazani su u Tablici 3.

Djelatne tvari prve generacije antipsihotika imaju u svom sastavu terminalnu alkoholnu grupu, koja im omogućuje formiranje visoko hidrofobnih estera. Dugolančani alifatski esteri, kao što su dekanoat i palmitat, dispergirani su u različitim uljima; sezamovom, kokosovom ili drugim biljnim uljima. Nakon intramuskularne primjene tako formuliranih lijekova *in vivo* nastaje depo lijeka koji se polako razgrađuje hidrolizom esterificiranog spoja pod utjecajem esteraza plazme i time se omogućuje postupno oslobađanje djelatne tvari.

Najjednostavnija i najčešće korištena metoda kojom se kontrolira topljivost i oslobađanje djelatne tvari lijeka je formiranje soli. Netopljiva sol djelatne tvari je relativno jednostavan način modifikacije da bi se postigao profil produljenog oslobađanja (34).

- Haloperidol dekanoat (HALDOL® DECANOATE):

Možda i najpoznatiji antipsihotik, u širokoj je uporabi za liječenje shizofrenije i drugih psihoza od njegovog odobrenja 1967. Budući da haloperidol dekanoat ima koeficijent raspodjele 7,9 i gotovo je netopljiv u vodi (topljivost: 0,1 mg/ml), LAI oblik se formulira kao suspenzija u sezamovom ulju. Primjenjuje se intramuskularno (IM) u glutealnom području. Iako je učestalost doziranja haloperidol dekanoata svaka 3 tjedna, u usporedbi s 2-3 puta dnevno za oralnu terapiju, pokazao je jednaku učinkovitost kao i oralni oblik . Nakon IM primjene maksimum koncentracije u plazmi opažen je 7. dan, dok je vrijeme polueliminacije oko 3 tjedna (32). Dostupno je četveromjesečno istraživanje kod pacijenata s dijagnozom shizofrenije koje ukazuje

na neznatno bolju djelotvornost haloperidol dekanoata i više ekstrapiramidnih simptoma u odnosu na oralni haloperidol (35).

- Flufenazin dekanoat (PROLIXIN® DECANOATE):

Flufenazin dekanoat još je jedan antipsihotik prve generacije, namijenjen liječenju shizofrenije i ostalih psihoza. Budući da je i flufenazin dekanoat također netopljiv u vodi i ima koeficijent raspodjele od oko 9, suspendira se u biljnim uljima. Isto se primjenjuje IM u glutealnoj regiji. Esterifikacija aktivnog flufenazina s dekanoičnom kiselinom smanjila je učestalost doziranja na jednom svaka 2 tjedna, za razliku od svakih 6-8 sati kako se primjenjuje oralno. Vrijeme polueliminacije je 7-14 dana, a maksimum koncentracije u plazmi dostiže unutar 24 h (32). Studijama koje su uspoređivale oralni i LAI oblik flufenazina pokazalo se da do devet sati nakon injektiranja, lijek uzrokuje ekstrapiramidne simptome, te je u jednom istraživanju 35% pacijenata razvilo ozbiljnu akineziju. Međutim, isto tako su dokazale da se, u kombinaciji s kontrolom terapije, tj dostupnošću medicinskog osoblja (kućna posjeta medicinske sestre) za primjenu LAI flufenazina, znantno smanjuje relaps bolesti (35).

- Zuklopentiksol dekanoat (Clopixol ®):

Kao i prethodno opisani antipsihotici, i zuklopentiksol dekanoatni ester kao LAI oblik uljna je suspenzija. Maksimalna razina djelatne tvari u plazmi postiže se tjedan dana nakon injekcijske primjene, a vrijeme poluraspada je otprilike 14 dana. Ravnotežna koncentracija lijeka u plazmi postiže se nakon 2 mjeseca redovite primjene (34). Provedena studija pokazala je da se kod pacijenata koji boluju od shizofrenije, a liječeni su zuklopentiksol dekanoatom, smanjio broj mjesečnih nasilnih epizoda i povećala duljina pridržavanja terapiji (35).

Razvoj LAI oblika antipsihotika nove generacije psihijatrima daje prednost korištenja dugo djelujuće formulacije, bez gubitka prednosti koje sa sobom nose atipični antipsihotici (36).

- Paliperidon palmitat (INVEGA SUSTENNA®, Xeplion®):

Atipični je antipsihotik koji se primjenjuje jednom mjesečno, odobren i od EMA-e (u lipnju 2007. godine) pod zaštićenim imenom Xeplion, i od FDA (u srpnju 2009. godine), indiciran za akutno liječenje i/ili terapiju održavanja kod shizofrenije. Paliperidon (9-hidroksi-risperidon) je aktivni metabolit risperidona i stoga su njegova farmakologija i mehanizam djelovanja slični risperidonu. Paliperidon palmitat je netopljiv u vodi i ima koeficijent raspodjele 10,1. Međutim, za razliku od haloperidol dekanoata i flufenazina dekanoata, paliperidon je dostupan kao vodena nanosuspenzija.

Tehnikom mehaničkog mljevenja dobivaju se čestice nanometarske veličine. Ovom metodom se voda, djelatna tvar i stabilizator miješaju u definiranim omjerima i prenose u komoru za mljevenje s medijem za mljevenje (staklene perle, keramičke kuglice, čelične kuglice itd.). Nastala sila smicanja između krutog materijala i medija za mljevenje daje energiju koji razbija kristal djelatne tvari u čestice nanometarske veličine. Kada veličina čestica postane manja od praznina u separirajućem filtru komore, miješani materijal se centrifugalnom silom istiskuje izvan komore. Ukoliko željena veličina čestica nije dostignuta, postupak mljevenja se nastavlja. Minimalna veličina čestica koja se postiže je 30 nm, s uskim rasponom veličine čestica. Općenito, u industrijskim postrojenjima, vrijeme potrebno za proizvodnju disperznog sustava unimodalne distribucije i prosječnog promjera manjeg od 200 nm obično je 30–60 min (28). Budući da su dobivene čestice nanometarske veličine, povećana je ukupna površina djelatne tvari što vodi do utjecaja na brzinu oslobađanja i time

bržeg postizanja ravnotežne koncentracije lijeka, te nema potrebe za istovremenim davanjem oralne terapije. LAI oblik paliperidon palmitata oslobađa aktivnu komponentu, paliperidon, hidrolizom, te se aktivni paliperidon potom sustavno apsorbira. Vodena suspenzija nanokristala također omogućuje da se paliperidon palmitat sporo otapa, što rezultira vremenom polueliminacije od 25-49 dana i time učestalosti doziranja od jednom mjesečno, za razliku od doziranja oralnog oblika jednom dnevno (32). Ispitivanja su pokazala da je rizik od relapsa bolesti veći kod bolesnika liječenih oralnim paliperidonom s produljenim oslobađanjem od onih koji su liječeni LAI oblikom. Što se tiče ostalih nuspojava, LAI oblik paliperidona pokazuje relativno neutralan metabolički profil, tako da su studije potvrdile da dolazi samo do ograničenog povećanja tjelesne mase, bez utjecaja na metabolizam glukoze i lipida (33).

Kao napredak u terapiji paliperidonom, 2015. godine odobrena je centraliziranim postupkom tromjesečna injekcijska suspenzija paliperidon palmitata (PP-3M) za terapiju održavanja kod odraslih pacijenata koji boluju od shizofrenije pod zaštićenim imenom Trevicta®, koja je već ranije odobrena od strane FDA-a kao Invega Trinza®.

- Olanzapin pamoat (ZYPADHERA®):

Sinteza djelatne tvari sastoji se od stvaranja soli olanzapina i pamoične kiseline, nakon čega slijedi kristalizacija, sušenje i mljevenje do željene veličine čestica, te homogenizacija do konačnog oblika olanzapin pamoat monohidrata. Nakon intramuskularne primjene, kompleks soli lagano se otapa i disocira u zasebne komponente, olanzapin i pamoičnu kiselinu. Primjenom u takvoj formulaciji vrijeme polueliminacije je 30 dana, što omogućuje primjenu lijeka u intervalima od 2 ili 4 tjedna ovisno o dozi. Olanzapin ima relativno mali koeficijent raspodjele od 2,2;

međutim kao sol pamoata je praktički netopljiv u vodi (32). Provedena studija otvorenog tipa, u dvogodišnjem periodu, među 524 ambulantna bolesnika, pokazala je znatno manju hospitalizaciju pacijenata liječenih pamoatom olanzapina; međutim, nije bilo drugih velikih razlika u učinkovitosti ili nuspojavama ovakvog oblika prema oralnom olanzapinu. Dodatno, druga 24-tjedna studija ukazala je na sličnu djelotvornost visoke i srednje doze olanzapin pamoata (300 mg svako 2 tjedna; 405 mg svako 4 tjedna) i oralnog olanzapina (primjenom 10, 15 i 20 mg dnevno), na uzorku od 1065 pacijenata. Pacijenti koji su uzimali niže terapijske doze (150 mg svaka 2 tjedna) pokazali su značajno više psihotičnih pogoršanja u usporedbi sa onima koji su liječeni visokom dozom olanzapina. Kod pacijenata koji su uzimali 405 mg svaka 4 tjedna izmjerena je koncentacija olanzapina u plazmi niža od mjerene kod pacijenata sa odgovarajućom jačinom lijeka primjenjenom oralnim putem (15 mg po danu). Uočen je i (neznačajno) manji porast tjelesne težine (7%) u odnosu na pacijente liječene sa 300 mg svaka 2 tjedna (21%) i one sa 15 mg olanzapina dnevno peroralno (21%). To ukazuje na potencijal optimalnog doziranja za održavanje visoke učinkovitosti, bez ugrožavanja podnošljivosti, posebno sa obzirom na rizik od nenamjernih intravaskularnih injekcija (35). U Europskoj uniji lijek je dostupan pod nazivom ZYPADHERA, te u SAD-u kao Zyprexa Relprevv.

- Aripiprazol (ABILIFY MAINTENA®):

Na području EU i SAD odobren je dugodjelujući farmaceutski oblik za injekcijsku primjenu aripiprazola indiciran za terapiju održavanja kod odraslih bolesnika koji boluju od shizofrenije, stabiliziranih oralnim aripiprazolom ili nekim drugim oralnim antipsihotikom. Lijek je formuliran kao liofilizirani prašak koji se prije uporabe rekonstituira sterilnom vodom kako bi se dobila injekcijska suspenzija (37).

Srednja veličina čestica aripiprazola raspona 1-30 mikrometara omogućava postupno oslobađanje djelatne tvari u periodu najmanje dva tjedna do šest tjedana. Utvrđeno je da se smanjenjem veličine čestica smanjuje i period kontroliranog oslobađanja djelatne tvari (38).

Klinička učinkovitost LAI-aripiprazola ispitana je dvjema randomiziranim dvostruko „slijepim“ kontroliranim studijama bolesnika s shizofrenijom. Jednom od njih utvrđeno je da LAI-aripiprazol ne pokazuje inferiornost u odnosu na peroralni aripiprazol i za stopu relapsa i za PANSS promjenu nakon 26 tjedana primjene. Drugo istraživanje pokazalo je pad stope relapsa u 52 tjedna za 5,03 puta kod pacijenata na terapiji LAI aripiprazolom od onih koji su dobivali placebo. Glavne nuspojave zabilježene u ova dva klinička ispitivanja su: povećanje težine (9,0%), akatizija (7,9%), nesanica (5,8%) i bol na mjestu ubrizgavanja (5,1%). Nije uočena razlika u profilu nuspojava LAI i oralnog aripiprazola (ukoliko se isključi bol na mjestu ubrizgavanja) (39).

- Risperidon (RISPERDAL CONSTA ®):

Risperidon je prvi antipshihotik nove generacije formuliran u dugodjelujući oblik za injekcijsku primjenu. Pri tehnologiji izrade LAI risperidona koriste se biorazgradljive PLGA mikrosfere u koje se uklapa djelatna tvar i koje se *in vivo* polako hidroliziraju oslobađajući molekule djelatne tvari (32).

Otopina djelatne tvari u benzilnom alkoholu sa otopinom polimera (u etil acetatu) injektira se u dispergens; polivinilni alkohol; uz konstantno miješanje. Konačna veličina čestica ovisi o ukupnom protoku, te iznosi oko 25-150 mikrometara, a teorijska vrijednost zasićenja mikrosfera djelatnom tvari je oko 40%. Nakon višesatnog miješanja, mikročestice se ispiru i suše pod dušikom kako bi se uklonila sva vlaga. Ovaj je korak važan za profil oslobađanja, jer ukoliko se ne ukloni sva vlaga, umjesto početne faze sporog oslobađanja i željenog sigmoidalnog profila,

došlo bi do naglog inicijalnog pa linearnog oslobađanja. Nakon toga se mikročesticama dodaje etanol (ekstrakcijski medij), te slijedi finalna faza sušenja (40).

Značajno oslobađanje risperidona u plazmi započinje tek 2 do 3 tjedna nakon injektiranja, a povećava se tijekom 3. i 4. tjedna, te održava u razdoblju od 4. do 6. tjedna i smanjuje između 6. i 7. tjedna. Uz injektiranje svaka dva tjedna, ravnotežna se koncentracija postiže između 6 i 8 tjedna terapije. Zbog slabijeg oslobađanja na početku primjene, potrebna je terapija oralnim risperidonom dok se ne uspostavi konstantna razina djelatne tvari u krvi. Istraživanjem su ispitane tri različite testne formulacije risperidona uklopljenog u mikrosfere različitih veličina čestica i udjela lijeka, sa komercijalnim proizvodom Risperdal Consta. Jedna od formulacija pokazala je značajno smanjenje vremena za postizanje ravnotežne koncetracije *in vivo* bez potrebe za istodobnom oralnom terapijom, što je trenutni standard skrbi. Nalazi iz studije potvrđuju da pažljiv odabir i dizajn doziranja mikrosfera risperidona mogu pružiti optimalne performanse što rezultira brzim postizanjem terapijske razine *in vivo*. Klinički, ovakav komercijalni dizajn bi isključio trenutno korištenu kombiniranu terapiju, čime se pogoduje i pacijentu i zdravstvenom sustavu (41).

Ukratko, risperidon LAI pokazuje profil učinkovitosti i sigurnosti koji je u kliničkoj praksi shizofrenije i liječenja shizoafektivnih poremećaja bolji od onog kod oralnih oblika. Kao dodatna terapija kod bipolarnog poremećaja, čini se da je ekvivalentna oralnoj po pitanju učinkovitosti i sigurnosti, ali objavljeni podaci su još uvijek relativno ograničeni. Kod liječenja nekih drugih psihijatrijskih poremećaja, gdje je oralni risperidon već klinički istražen, opravdano je očekivati više kliničkih ispitivanja s LAI risperidonom (42).

3.5. Oralna u odnosu na depo terapiju

Sumirani su rezultati deset studija kako bi se utvrdila poveznica između načina primjene antipsihotika u liječenju shizofrenije, sa stopom relapsa.

Rađena je usporedba intramuskularnih depo oblika s oralnim antipsihoticima primijenjenim kod pacijenata koju boluju od shizofrenije ili srodnih poremećaja. Budući da se kod pacijenata sa shizofrenijom relaps ne izrazi odmah nakon prestanka terapije, u obzir su uzete samo dugoročne studije od 1 godine ili duže. Osim toga, proučavane su samo vanbolničke studije, jer se hospitalizirani bolesnici pod nadzorom medicinskog osoblja bolje pridržavaju terapije.

U ovom sustavnom pregledu dugoročnih studija uočeno je da su depo antipsihotici smanjili stopu relapsa nehospitaliziranih pacijenata sa prosječnih 33,2% na 21,5%. Ova razlika ukazuje na otprilike 10% apsolutnog smanjenja rizika što odgovara 30% relativnog smanjenja rizika od relapsa. Rezultat se potvrđuje i time da je znatno manji broj sudionika odustao od terapije zbog neučinkovitosti liječenja. Ovi brojevi su relativno veliki u usporedbi s drugim istraživanjima jer je, primjerice, prema nedavnim meta-analizama apsolutna razlika u odgovorima između antidepresiva i placeba bila samo 10%.

Međutim, valjanost ovih nalaza ugrožena je brojem potencijalnih pristranosti. Rezultati deset studija s 1700 sudionika pružaju značajne, ali ne i potpuno iscrpne dokaze. Osim toga, studije su objavljene u razdoblju duljem od 30 godina što dovodi do neizbježne heterogenosti sudionika, metoda i intervencija. Velik problem također predstavlja činjenica, da se u pet studija primjenjivao različiti depo lijek od oralnog antipsihotika s kojim je uspoređivan. Time je teže odrediti ekvivalentnost doze kada se uspoređuju različiti lijekovi.

Podaci iz studija ne prikazuju u potpunosti pojedinosti o randomizaciji, prikrivanju raspodjele i zasljepljivanju tako da je za očekivati da otvorene studije pokažu veći učinak depo oblika od slijepih ispitivanja. Osim toga, dvije studije su isključile neadherentne bolesnike, a u jednoj je pridržavanje pospješeno od strane medicinske sestre dostupne telefonom 24 sata dnevno. Takvi postupci mogli su utjecati na pridržavanje terapiji, ali s druge strane depoi su najučinkovitiji kada se koriste u kombinaciji sa sustavom praćenja. Zaključak je da dostupni dokazi sugeriraju klinički značajnu superiornost depo lijekova u usporedbi s oralnim antipsihoticima u vanbolničkom liječenju shizofrenih pacijenata (43). No, za razliku od tih meta-analitičkih nalaza, dvije novije, opsežne studije koje je financirala američka vlada ne pokazuju superiornost LAI-a nad oralnim lijekovima. Jedna studija uključivala je 369 pacijenata hospitaliziranih u prethodne dvije godine ili pred neposrednim rizikom da budu hospitalizirani. Nasumično su dobivali 25 ili 50 mg dugodjelujućih injekcija risperidona ili oralnu terapiju antipsihotika po izboru psihijatra. Četrdeset posto pacijenata je bilo hospitalizirano u vrijeme randomizacije. Stopa (re) hospitalizacije (primarni rezultat ishoda) bila je 39% nakon 10,8 mjeseci terapije LAI oblikom u odnosu na 45% nakon 11,3 mjeseca primjene oralne terapije. Iako je razlika između LAI i oralnih lijekova bila beznačajna, najupadljivija značajka tih rezultata je izuzetno visoka stopa (re) hospitalizacije općenito. Međutim, bitno je naglasiti da je ovom studijom obuhvaćena specifična skupina pacijenata (veterani) od kojih je 37% aktivno sklono alkoholu i drugim sredstvima ovisnosti, te je visok rizik povratka u bolnicu postojao iz tih razloga, a ne samog relapsa uslijed nepridržavanja.

U drugoj studiji odabrano je 305 pacijenata koji su imali relaps bolesti unutar prethodne godine, ali ne unatrag zadnjih mjesec dana. Propisana im je terapija ili LAI risperidonom ili oralnim antipsihotikom druge generacije. Pacijenti su praćeni kroz 2

godine. Nije ukazala na značajnu razliku stope relapsa ovisno o obliku korištenog lijeka. Međutim, razlike u stopama relapsa potencijalno su minimizirane prirodom istraživačkog napora, na primjer, pacijentima se davao oralni lijek za redovitog posjeta, čime se opet moglo znatno utjecati na ishod istraživanja (44).

Mnogi članci predstavljaju podatke koji ukazuju na činjenicu da depo i konvencionalni oralni antipsihotici nose sličan rizik od tardivne diskinezije kao nuspojave. Odnos između rizika tardivne diskinezije i količine djelatne tvari, nije jasno utvrđena, iako bi pozitivna korelacija bila logična. Stoga je potrebno primijeniti najnižu učinkovitu dozu antipsihotika kako bi se smanjila ozbiljnost tardivne diskinezije, ukoliko bi se pojavila.

Zbog svega navedenog, buduće studije trebale bi a) usporediti iste djelatne tvari u oralnim i depo oblicima, b) uvijek istražiti hospitalizaciju i pridržavanje, i c) eventualno koristiti jednostruko slijepo ispitivanje zaslijepljeno za ocjenitelja (43).

Veoma je važno da psihijatri preispitaju i svoje stavove prema depo terapiji te valjano informiraju pacijente i njihove obitelji o svim prednostima koje ovakve formulacije pružaju (45).

3.6. Nanotehnologija oralnih oblika antipsihotika

Nastavno na prethodnu raspravu analize depo u odnosu na oralnu terapiju, a budući da je primjena antipsihotika oralnim putem i dalje preferirani oblik terapije, pogotovo kod pacijenata s primjerenom adherencijom, razvojem novih nanomedicinskih dostignuća za izradu oralnih oblika već poznatih antipsihotika poboljšava se ovakav vid terapije i daje prostora daljnjem ispitivanju još bolje optimizacije takvih sustava isporuke djelatne tvari.

Među lipidne nosače spadaju nanoemulzije i samoemulgirajući sustavi za dostavu lijekova (SEDDS), lipidne micele, liposomi, čvrste lipidne nanočestice (SLN), te noviji lipidni nosači poput nanokapsula i kristalnih sustava; odnosno polimerni nosači kao mikropolimeri i nanočestice.

Samoemulgirajući sustavi za dostavu lijekova, kao izotropne smjese ulja, površinski aktivnih tvari, otapala/suotapala i djelatne tvari, razlikuju se od nanoemulzija time što se primjenjuju kao prekoncentrati, u mekim ili tvrdim želatinskim kapsulama, koje se tek *in vivo* u probavnom sustavu spontano emulgiraju. Učinkovitost apsorpcije djelatne tvari iz SEDDS ovisi o mnogim parametrima povezanim s formulacijom, kao što su koncentracija površinski aktivnih tvari, omjer ulja/površinski aktivne tvari, polaritet emulzije, veličina kapljica i naboj, a svi oni u osnovi određuju sposobnost samoemulgiranja. Iako su provedena mnoga ispitivanja, na tržištu postoji malo lijekova formuliranih kao SEDDS što potvrđuje poteškoće u formuliranju hidrofobnih lijekova u takve oblike. Jako malo podataka je dostupno o korištenju ovih sustava u formuliranju antipsihotika. Pronađeni su podaci ispitivanja amisulprida uklopljenog u SEDDS ovisno o pH medija koji ukazuju da ovakav sustav održava 100% djelatne tvari u solubiliziranom stanju, bez obzira na pH, za razliku od kapsula punjenih

čistom djelatnom tvari amisulprida, koje pokazuju varijabilnost otapanja ovisno o pH. Primjenom SEDDS amisulprida na kunićima utvrđena je 1,4 puta veća bioraspoloživost djelatne tvari uz značajno smanjenu farmakokinetičku varijabilnost u odnosu na konvencionalnu oralnu primjenu lijeka iste djelatne tvari.

Za razliku od polimernih micela, micele sa lipidnom osnovom (fosfolipidni sloj koji se hidrolizira vodom) može se smatrati biokompatibilnijim i manje toksičnim oblikom. Nema puno dostupnih podataka o korištenju istih za oralnu primjenu lijeka. Uklapanjem diazepama u micele postignuta je 6 puta veća topljivost u odnosu na uobičajenu topljivost diazepama.

Poboljšanje stabilnosti ovakvih micelarnih sustava i učinci povećanja topljivosti pružaju daljnji potencijal za oralnu isporuku slabo topljivih molekula u vodi, kao što je diazepam.

Liposomi, kao već obrađen sustav za parenteralnu primjenu, se rjeđe koriste kod oralnih oblika jer su podložni degradaciji u probavnom sustavu – agregacija u kiseloj sredini želuca te fosfolipidna hidroliza lipazama u tankom crijevu. Radi toga nema puno podataka o primjeni liposoma za poboljšanje oralne primjene antipsihotika. Dostupna su ispitivanja liposomalne formulacije benzodiazepama midazolama u svojstvu oralnog sedativa kod pedijatrijskih pacijenata. Midazolam, kao slaba baza, pokazuje izraženu ovisnost topljivosti o pH, što se može pospješiti u formi hidrokloridne soli, s bioraspoloživošću od 30% oralnim putem radi učinka metabolizma prvog prolaska kroz jetru. Primjenom midazolama uklopljenog u liposome, u kunića, uočeno je povećanje bioraspoloživosti od 3,6 puta u odnosu na otopinu midazolama. Iako takvi rezultati upućuju na prednost ovakve formulacije i povećane raspoloživosti midazolama u želucu, ne može se umanjiti nedostatak kod

oralne primjene, jer razgradnjom liposoma u probavnom traktu posljedično dolazi do smanjene apsorpcije djelatne tvari u tankom crijevu.

Oblaganjem liposoma slojem polimera umanjuje se njihova nestabilnost u probavnom sustavu, te se polimerom obloženi liposomi mogu smatrati potencijalom za buduće formuliranje oralnih antipsihotika (22)

Čvrste lipidne nanočestice su koloidni nosači submikronskih veličina, sastavljeni od lipida koji su kruti na sobnoj i temperaturi tijela. Ovi nosači mogu biti napravljeni od fizioloških ili inertnih tvari. Zadržavaju prednosti tradicionalnih koloidnih sustava, a zaobilaze neke od nedostataka, što uključuje poboljšanu fizičku stabilnost; zaštitu molekula lijeka od degradacije u tijelu; kontrolirani tijek oslobađanja lijeka; ciljana primjena prema organima ili tkivima; biokompatibilnost; te jednostavan prijelaz sa laboratorijske na komercijalnu proizvodnju. Od njihova otkrića početkom devedesetih godina dvadesetog stoljeća, SLN su istraživani kao nosači djelatne tvari za više putova primjene, međutim većina objavljenih radova ne uključuje toksikološke studije kojima bi se prikazao utjecaj koji može imati izlaganje ljudskog tijela česticama nanometarske veličine. *In vitro* studije koriste stanične modele koji imitiraju fizološku primjenu lijeka kako bi se minimizirao broj studija na životinjama i dobila rana indikacija biokompatibilnosti. Pri ispitivanju biokompatibilnosti, kao modelne epitelne stanice često se koriste epitelne stanice karcinoma debelog crijeva (Caco-2 stanice). Potencijalna toksičnost nanočestica posljedica je oksidacijskog oštećenja stanica, npr. učinak lipidne peroksidacije u stanicama uzrokovane nanočesticama. Oksidacijski potencijal (OP) formulacije može se procijeniti *in vitro* mjerenjem osiromašenja antioksidansa. Dostupno je istraživanje formulacije SLN-a u svrhu poboljšanja oralne isporuke risperidona koji je slabo topljiv u vodi. U početku je ispitivana topljivost kombinacija lipid-risperidon kako bi se definirao najpogodniji lipid

za pripremu SLN-a. Dugoročna stabilnost odabrane formulacije je procijenjena tijekom dvije godine skladištenja (pri 25 °C i 4 °C) mjereći veličinu čestica, indeks polidisperznosti (PI), zeta potencijal (ZP) i uspješnost uklapanja (EE). Sam oblik SLN proučavan je transmisijskom elektronskom mikroskopijom (TEM) na početku i na kraju istraživanja. Oksidativni potencijal SLN je također izmjeren, a biokompatibilnost s Caco-2 stanicama je procijenjena pomoću (4,5- test dimetil-tiazol-2-il) 2,5-difenil-tetrazolijevog bromida (MTT). SLN sustavi kao nosači risperidona pokazali su se stabilnima s visokim EE i oslobađanjem djelatne tvari mehanizmom difuzije. Utvrđena je biokompatibilnost i transport risperidona ovisno o dozi djelatne tvari. Time je pokazana primjenjivost SLN za formulaciju lijekova sa slabo topljivom djelatnom tvari u vodi, kao što je risperidon, te su potrebne daljnje *ex vivo* i *in vivo* studije koje bi dovele do kliničkih ispitivanja ovog oblika (31).

Upotreba polimernih nosača više se fokusira na parenteralne oblike, predstavljene u prethodnom poglavlju, tako da se potencijal uklapanja risperidona u polimerne nosače i poboljšanje oralne primjene tek trebaju istražiti. *In vitro* dokazana neprekidna produljena isporuka djelatne tvari (kroz 24 sata za alprazolam i čak 80 sati kod klonazepama), treba biti još bolje proučena u svrhu optimizacije formulacije i potencijala oralne primjene sa učinkom produljene isporuke i oslobađanja lijeka (22).

3.7. Inhalacijski sustavi

3.7.1. Svojstva i način primjene

Inhalacijskli sustavi su podijeljeni u nekoliko skupina, a najčešća primjena im je liječenje plućnih bolesti i stanja, što ne isključuje i upotrebu u terapiji psihičkih bolesnika.

Tako razlikujemo slijedeće sustave za inhaliranje:

1. Odmjerno-dozni inhaler, tj. raspršivač fiksnih doza (MDI)
2. Inhaler za primjenu praška inhalata, tj. raspršivač praškastog lijeka (DPI)
3. Nebulizator/inhalator, tj. elektroraspršivač

Kod odmjerno-doznog inhalera, suspenzija lijeka nalazi se u spremniku s potisnim plinom. Spremnik se spoji na plastično kućište sa nastavkom za usta. Jednim potiskom spremnika u kućište se oslobađa određena doza lijeka. Kod ovog tipa inhalera od značajne je važnosti dobra edukacija pacijenata o pravilnom korištenju uređaja, budući da izravno utječe na isporučenu dozu lijeka, a time i na učinkovitost terapije. Za jednostavniju primjenu, pogotovo lijekova koji se primjenjuju u višem dozirnom režimu, a kako bi se izbjegle nuspojave u usnoj šupljini i grlu, koriste se komore za inhaliranje (engl. *spacer*). Te se komore spoje na nastavak za usta, te se ispuštena doza inhalera zadržava unutar prostora komore sve dok pacijent ne udahne cijeli inhalat. Primjenjuju se kod pacijenata koji nemaju razvijenu koordinaciju potiska na inhaler i udaha, što predstavlja veliki problem pri primjeni. Ovime se osigurava isporuka čitave terapijske doze na mjesto djelovanja. Takve se komore preporučaju kod pedijatrijske populacije, te onih pacijenata sa insuficijencijom dubokog disanja.

Inhaleri za primjenu praška inhalata jednostavniji su za primjenu, prvenstveno radi činjenice da ne zahtijevaju koordinaciju aktivacije inhalera i inhalacije, te ne sadržavaju potisni plin. Na tržištu postoje različiti oblici ovakvih inhalera. Mogu doći u obliku kapsula koje se prije upotrebe probuše i sadržavaju samo jednu dozu lijeka (sustav jedne doze, engl. *single dose pre-metered*), dok inhaleri sadržavaju količinu lijeka dovoljnu za više isporuka (sustav s višestrukim dozama, engl. *multi-dose device metered*). Za primjenu ovakvog tipa inhalera ključan je brzi udah pacijenta, koji mora biti dubok i jak, te je za očekivati da neće biti primjeren za malu djecu i osobe starije životne dobi, kao i bolesnike s opstrukcijom dišnih puteva.

Inhalatori ili nebulizatori su uređaji koji pretvaraju tekućinu (otopinu ili suspenziju) u aerosol. Postoje dva osnovna tipa; mehanički i ultrazvučni, ovisno o principu na kojem se temelji stvaranje aerosola. Za razliku od MDI i DPI, za primjenu nebulizera nije potrebna posebna tehnika udaha kako bi se osigurala isporuka lijeka. Međutim, njihov glavni nedostatak je što uglavnom nisu prijenosni uređaji, za razliku od prethodno navedenih tipova, a vrijeme inhalacije uglavnom traje dulje, oko 5 minuta (46,47).

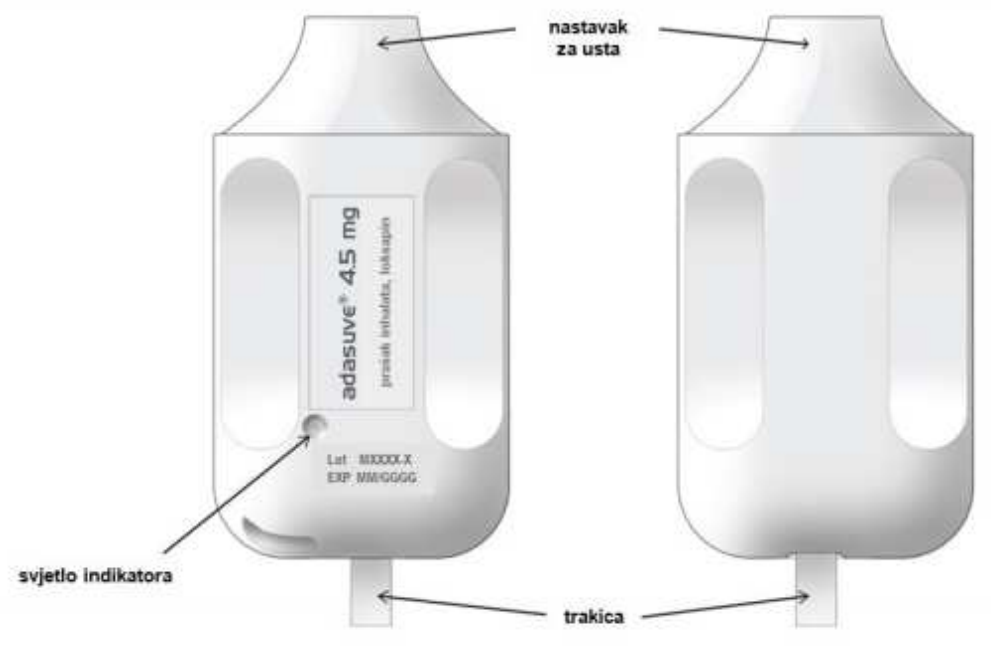
Za djelotvornu i sigurnu terapiju svih sustava za inhaliranje, odnosno sustava za primjenu lijeka udisanjem u pluća, od najveće je važnosti svojstvo inhalera da reproducibilno dostavlja visoku dozu sitnih čestica na mjesto djelovanja, što se može osigurati samo pravilnom inhalacijskom tehnikom i adherencijom. Važne stavke prilikom zadovoljavanja gore navedenih uvjeta su svojstva inhalata ili praha, kao i dizajn uređaja (48).

3.7.2. Primjena antipsihotika udisanjem u pluća

Krajem 2012 godine, nakon odobrenja FDA-a, komercijaliziran je prah za inhalaciju s loksapinom, indiciran za akutno liječenje agitacije povezane s shizofrenijom ili bipolarnog poremećaja u odraslih (49). U Europi je odobren centraliziranim postupkom za akutnu terapiju blage do umjerene agitacije u odraslih, uzrokovane shizofrenijom ili bipolarnim poremećajem (50). Loksapin pripada generaciji tipičnih antipsihotika, međutim u nižim dozama ima svojstva atipičnih antipsihotika u pogledu razine učestalosti ekstrapiramidnih nuspojava (51,52). Agitacija je vrlo čest problem u odjelima hitne pomoći shizofrenih i pacijenata sa bipolarnim poremećajem. Liječenje se trenutno kreće od tehnika deeskalacije do primjene lijekova, bilo oralnim ili intramuskularnim oblicima. Nedostatak oralnih oblika je relativno dugo vrijeme do početka djelovanja, a i takvi pacijenti su često neadherentni. Neadekvatna brzina djelovanja je problematična za agitirane pacijente iz razloga što agitacija može eskalirati prije početka djelovanja lijeka. To može dovesti do potrebe za intramuskularnim lijekovima ili čak i fizičkim ograničavanjem pacijenta. Lijekovi primijenjeni intramuskularno imaju brže vrijeme djelovanja, ali je i sama tehnika primjene lijeka invazivna za pacijenta koji je već u stanju uznemirenosti (50). Lijek loksapin isporučuje se pomoću inhalacijskog sustava DPI, producirajući toplinski generirani kondenzacijski aerosol koji se izravno deponira u plućima, raspoloživ za sistemsko djelovanje unutar nekoliko minuta. Kao i svi antipsihotici, loksapin je antagonist na dopaminskom D2 receptoru. Međutim, loksapin ima i klinički značajan antagonizam serotonina-2A (53). Na temelju farmakokinetičkih studija razine loksapina uočeno je da se loksapin ne metabolizira u plućima. Vršna koncentracija u plazmi odmah nakon inhalacije je viša nego kod primjene oralnog oblika loksapina,

ali koncentracija loksapina i njegovih metabolita nakon početne distribucije slična je onoj u oralnog oblika. Loksapin i njegovi metaboliti izlučuju se putem bubrega. U istraživanju nuspojava dišnih putova, koje je provedeno zbog načina primjene lijeka, rezultati su pokazali da je došlo do neželjenih učinaka kod 0,4% od 524 agitiranih bolesnika koji su inhalacijom primali loksapin, što ukazuje na sigurnost njegove primjene ovom metodom primjene. Pacijenti koji imaju dijagnosticiranu astmu, KOPB ili drugu plućnu bolest povezanu sa bronhospazmom ne smiju koristiti ovakav oblik loksapina.

U Hrvatskoj i Europskoj Uniji inhalacijski sustav loksapina odobren je centraliziranim postupkom i dostupan pod zaštićenim imenom ADASUVE®, u terapijskim dozama od 4,5 mg i 9,1 mg praška inhalata (Slika 2.).



Slika 2. Izgled ADASUVE® inhalatora (prilagođeno prema 53)

Kod terapije se preporučuje početna doza od 9,1 mg lijeka, i prema potrebi se smije primijeniti druga doza, u razmaku od dva sata. Prije prve primjene, potreban je pregled pacijenta (uključujući auskultaciju prsnog koša) kojim bi se utvrdile eventualne respiratorne abnormalnosti (npr. piskanje), da se provjeri ima li pacijent povijest plućnih bolesti. Nakon primjene, zahtijeva se praćenje znakova i simptoma bronhospazma kod pacijenata najmanje svakih 15 minuta tijekom 1 sata. Također je potrebno na raspolaganju imati brzodjelujući beta-agonistički bronhodilatator u slučaju nastanka teških respiracijskih nuspojava.

Budući da pacijent mora sam primijeniti lijek ovim putem pod nadzorom medicinskog osoblja, inhalacijski loksapin ne može biti zamjena injekciji u hitnim slučajevima kada pacijent aktivno odbija liječenje antipsihoticima (54).

3.8. Transdermalni sustavi

Koža je najveći, sofisticiran i dinamičan ljudski organ koji predstavlja idealno mjesto za lokalnu i sistemsku primjenu lijekova. Istodobno, kožna barijera ograničava prijenos brojnih djelatnih tvari (55, 56).

Transdermalni sustavi za primjenu lijeka, najčešće poznati kao transdermalni flasteri, farmaceutski su oblici osmišljeni za isporuku terapijski učinkovite količine djelatne tvari u sistemsku cirkulaciju preko kože bolesnika (57,58).

Trenutno objavljena stručna literatura ne sadrži znatne podatke o korištenju transdermalnih flastera u području psihijatrije. Daljnji tekst daje nalaze iz literature o ključnim principima na kojima se temelje strategije za transdermalno doziranje, opseg kliničke primjene u psihijatrijskim bolestima i istražuje izazove tehnologije samog oblika i prednosti ovakve primjene lijeka (59).

Inovacije u transdermalnim sustavima isporuke (TDS) dale su važan doprinos medicinskoj praksi osiguravajući napredak u pružanju liječenja postojećim i novim lijekovima. TDS ima značajne prednosti u odnosu na druge načine primjene, kao što je pružanje produljenih i stabilnijih razina djelatne tvari u krvi, ukoliko se ukaže potreba mogućnost naglog prekida liječenja uklanjanjem flastera, te manje učestalo doziranje. Primjenom lijeka putem kože izbjegavaju se inkompatibilnosti probavnog sustava i metabolizam prvog prolaska kroz jetru, bez neugodnih i bolnih iskustava poput primjene injekcija ili rektalne primjene.

Budući da je ljudska koža učinkovita zaštitna barijera, s nekoliko čimbenika koji utječu na transdermalni transport i bioraspoloživost lijekova ovisno o samoj strukturi kože, preferirani kandidati za transdermalnu primjenu su djelatne tvari niske molekulske mase i lipofilnosti, koji koreliraju s dobrom topljivošću i permeacijom kroz

kožu. Osim toga, tvari koje su hlapljivije i imaju niže talište imaju potencijal lakšeg formuliranja u oblik transdermalnog flastera jer učinkovitije prodiru kroz kožu. Samim time postoji ograničena dostupnost uobičajeno korištenih lijekova kao transdermalnih oblika.

Nedavni napredak u tehnologiji transdermalnih oblika sa svrhom poboljšanja transdermalnog transporta djelatne tvari može omogućiti širi izbor lijekova dostupnih kao TDS. Radi se ili o kemijskoj modifikaciji molekula djelatne tvari ili izravnom djelovanju na kožu u svrhu poboljšnja permeacije. To može uključivati metode kao što su mikro igle koje uzrokuju mikro abrazije kože, ultrazvuk, transdermalne pumpe ili isporuku kroz folikule kose.

Transdermalni oblici često se koriste u općoj medicinskoj praksi, palijativnoj skrbi i endokrinologiji; za ublažavanje boli, prestanak pušenja i hormonsku terapiju, ali uporaba psihotropa kao transdermalnih flastera manje je proučena i nedovoljno istražena. Napredak u poboljšanju transdermalne isporuke djelatne tvari doveo je do mogućnosti naprednijeg liječenja za različite psihijatrijska i neuropsihijatrijska stanja kao što su depresija, poremećaj hiperaktivnosti s nedostatkom pažnje (ADHD), Parkinsonova bolest i demencija. TDS može biti od posebne koristi kod pacijenata koji ne mogu ili ne žele uzimati oralne ili intramuskularne lijekove, olakšavajući kontrolu i izbor liječenja. Odgovarajuće primijenjeni flaster koji je vidljiv i potencijalno jednostavan za praćenje, pruža kliničarima sigurnost kod pacijenata koji se ne pridržavaju terapije, bez potrebe za invazivnim i često štetnim intramuskularnim injekcijama. Na tržištu još nema odobrenih transdermalnih sustava u terapiji antipsihoticima. Krajem 2018. godine japanska farmaceutska kompanija Hisamitsu Pharmaceutical Co. Ltd. objavila je da su predali zahtjev FDA-u za odobrenje njihovog transdermalnog asenapina (HP-3070) (60). Početkom iste godine

kompanija je objavila podatak o provedbi kliničkog ispitivanja u svrhu procjene djelotvornosti i sigurnosti ispitivanog proizvoda kod 617 bolesnika kojima je dijagnosticirana shizofrenija, tijekom šestotjednog razdoblja primjene. Primarna završna točka studije bila je prikaz promjena u odnosu na početnu vrijednost skale pozitivnog i negativnog sindroma (61).

Rezultati istraživanja pokazali su da je ispitivani proizvod, u usporedbi s placebom, postigao statistički značajno poboljšanje u odnosu na početnu vrijednost promjene ukupnog PANSS nakon 6 tjedana terapije.

Sistemski profil sigurnosti za ispitivani proizvod odgovara profilu sigurnosti asenapina. Najčešći neželjeni događaji koji su se pojavili u liječenju bili su reakcija na mjestu primjene, glavobolja i ekstrapiramidni poremećaj.

Hisamitsu Pharmaceutical očekuje da bi HP-3070 mogao biti obećavajuća nova opcija u liječenju shizofrenije.

Znanstveni dokazi o uporabi antipsihotika u obliku transdermalnih sustava su ograničeni. Postoje podaci iz predkliničkih studija koje istražuju i mogućnost povećanja propusnosti flastera za haloperidol gel (59).

Za bolje postizanje adherencije i terapijskog učinka TDS-a zahtijeva se razumijevanje nekoliko aspekata. Odabir mjesta primjene, upravljanje vremenom nošenja u svrhu optimiziranja dnevnog kliničkog učinka, higijena kože, socijalna podrška i edukacija o tehnikama primjene (npr. izbjegavanje toplih kupki i tuševa tijekom nošenja flastera) imaju utjecaja na postizanje željenog terapijskog učinka. Pacijentima i njegovateljima potrebno je dati dovoljno uputa o načinu primjene i srodnim tehnikama, uz savjete o riziku od zlouporabe i slučajnom ili ne-slučajnom predoziranju. Izvješća dobivena studijama provođenim s flasterima s fentanilom kod pojedinačnih slučajeva opisuju potencijal zlouporabe i rizik predoziranja u slučaju

primjene preko bukalne sluznice. Također su zabilježene pogreške kod liječenja flasterima s rivastigminom. Najčešći prijavljene pogreške su nedostatak uklanjanja flastera i nanošenje više od jednog flastera u isto vrijeme.

Učinkovitost flastera u liječenju bolesti koje imaju kronični uzorak u usporedbi s onima s akutnom prezentacijom tek treba razjasniti. Učinke poput protoka krvi i propusnosti kože, titracije doza, kombiniranog liječenja flasterima i tabletama, rezultata dugotrajne uporabe TDS-a i interakcije lijekova tek treba u potpunosti razumjeti. Postoje određene razlike u literaturi o pravnim i etičkim stavovima oko uporabe transdermalnih flastera, a vezano uz ograničeni ili potpuni izostanak pristanka na liječenje.

Ekonomski vodeća tržišta po pitanju zdravstva gotovo uvijek raspravljaju i o troškovima propisanog liječenja. Postoje troškovi koji utječu na razvoj transdermalnih oblika, kao što su patentirani dizajn i tehnologija. Flasteri su skuplji u usporedbi s oralnim oblikom istog lijeka: uzmimo primjer troška Exelon ® flastera (4,6 mg rivastigmina) koji su dvostruko skuplji u usporedbi s kapsulama koje sadrže 4,5 mg rivastigmina.

Dostupnost jeftinijih generičkih oblika može odvratiti farmaceutske tvrtke od ulaganja u TDS. Razlika u cijeni između TDS-a i generičkih konvencionalnijih oralnih oblika također može odvratiti liječnike od propisivanja TDS budući da moraju opravdati izbor visoke cijene istog lijeka (59).

Unatoč tim nesigurnostima, TDS su otvorili mogućnosti za istraživanje novih lijekova i korištenje postojećih molekula na novoj razini za liječenje psihijatrijskih poremećaja. Prednosti TDS-a u odnosu na klasične oblike su jednostavnost titracije, adherencije, optimalno konstantno doziranje i zadovoljstvo pacijenata i njegovatelja. Kliničari, kreatori politike i javnost postaju sve više svjesni prednosti pridržavanja terapiji i

održavanja dobrobiti za pacijenta. Pozitivne preliminarne reakcije pacijenata i njegovatelja mogu usmjeriti pozornost na stvaranje utjecaja prema ciljanim istraživanjima i novim načelima kliničke prakse u upravljanju poremećajima mentalnog zdravlja.

4. RASPRAVA

Antipsihotici nove generacije, za razliku od prve generacije lijekova za liječenje psihoza, ukazuju ne samo na napredak farmaceutske tehnologije, koji je očit i kod drugih terapijskih skupina lijekova, već i na prednosti u samoj terapiji i odnosu pacijenta, što se posebno zapaža obzirom na težinu stanja takvih bolesnika.

Napredak se očituje već kod oralne terapije, kao konvencionalnog pristupa terapiji, uvođenjem raspadljivih tableta za usta te korištenjem tableta s prilagođenim oslobađanjem. Učestalost doziranja je smanjena, što umnogome pomaže pacijentima da se lakše pridržavaju terapije i samim time dovodi do učinkovitijeg liječenja. Primjena nanotehnologije kod izrade oralnih antipsihotika još je nedovoljno istraženo područje i otvara mogućnosti daljnjem napretku liječenja psihoza oralnim načinom primjene lijeka.

Pojam produljenog oslobađanja lijeka veže se i uz najnovija dostignuća u tehnologijama za isporuku lijekova koja su dovela do razvoja inovativnosti oblika za isporuku, čija je namjena poboljšati terapijske rezultate. Nove platforme za isporuku lijekova uključuju npr. injekcije i implantate, dajući novu dimenziju depo formulaciji i pristupu liječenju. Mnogo lijekova za koje je nekad bilo potrebno doziranje dvaput ili triput dnevno, sada su dostupni u jednodnevnom doziranju; a razvojem depo lijekova i znatno manjom učestalošću doziranja. Uvođenjem doziranja lijeka npr. jednom svakih nekoliko tjedana, može se pružiti značajno poboljšanje u kliničkim ishodima i zadovoljstvu pacijenata, uključujući i pacijente koje boluju od shizofrenije, bipolarnog poremećaja i bolesti ovisnosti. Takvi farmaceutski oblici također donose značajne prednosti za liječnike i drugo zdravstveno osoblje, kao i za obitelj odnosno pacijentovu okolinu.

Iako možemo reći da postoje nedostaci kod provođenja i interpretacije rezultata studija koje prate depo formulacije, posebno u odnosu naspram klasičnih oralnih oblika, moraju se istaknuti nedvojbene prednosti depo lijekova, što ostavlja prostora liječnicima da ih bolje prihvate, te valjano informiraju pacijente i njihove obitelji o prednostima koje ovakve formulacije pružaju. Jedan od primjera je LAI risperidon, prva dugodjelujuća injekcijska formulacija druge generacije antipsihotika koja dolazi na svjetsko tržište i pokazuje profil učinkovitosti i sigurnosti koji je u kliničkoj praksi shizofrenije i liječenja shizoafektivnih poremećaja znatno bolji od oralne primjene lijeka.

Područje za daljnji razvoj tehnologije kod antipsihotika su definitivno *in situ* implantati, gdje se ulažu mnogi napori u industriji i znanstvenoj zajednici kako bi se poboljšali trenutni pristupi. Novi materijali i pristupi ulaze u pretkliničku i kliničku fazu, te je sigurno je da će ISFI dobiti daljnji klinički značaj u sljedećih nekoliko godina.

Alternativa klasičnim oblicima, kao i parenteralnim sustavima koji su bolni i neugodni za pacijenta, svakako su inhalacijski i transdermalni sustavi u liječenju psihotičnih bolesnika, koji svojom neinvazivnošću i lakom primjenom mogu postati budućnost u liječenju takvih poremećaja. Inhalacijski loksapin, kao primjer takvog sustava, odobren i na području Hrvatske, pokazuje eventualni nedostatak time što ne može biti zamjena za injekcijsku primjenu u hitnih slučajeva kada pacijent aktivno odbija liječenje lijekovima, jer pacijent sam mora uzeti dozu lijeka pod nadzorom. Budućnost antipsihotika definitivno su TDS koji su otvorili mogućnosti za istraživanje novih lijekova i korištenje postojećih lijekova na novoj razini u liječenju psihijatrijskih poremećaja.

5. ZAKLJUČAK

Budući da antipsihotici pripadaju terapijskoj skupini lijekova koji reduciraju psihičku aktivnost i koriste se u liječenju stanja psihoze, kod pacijenata koji zbog svog stanja uzrokovanog bolešću često nisu adherentni, a što je od najveće važnosti u liječenju, razvoj novijih generacija antipsihotika definitivno je izazovno područje farmaceutske industrije.

Alternativnim načinima primjene suvremenih antipsihotika, npr. LAI ili inhalacijskim sustavima, moguće je postići bolju bioraspoloživost djelatne tvari uz smanjenje učestalosti doziranja i nuspojava. Primjerice, zaobilaženjem probavnog sustava u primjeni antipsihotika nove generacije smanjuje se rizik od povećanja tjelesne težine.

Dokazano je da korištenje novijih generacija antipsihotika unaprijeđuje adherenciju i smanjuje otpor pri korištenju lijekova što pridonosi postizanju očekivanih ishoda liječenja.

Također je dokazano da se liječenjem suvremenim antipsihoticima smanjuju učestalost relapsa i stope rehospitalizacije, te umanjuje rizik od slučajnog ili namjernog predoziranja lijekom.

6. LITERATURA

1. Mimica N, Folnegović-Šmalc V, sihofarmaci, Medicinar, 2004, 46, 15-25.
2. Baza lijekova, http://new.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/#rezultati, pristupljeno 06.04.2019.
3. Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2017. godini. *http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/,* pristupljeno 06.04.2019.
4. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N05A&showdescription=no, pristupljeno 06.04.2019.
5. Questions and answers on the review of the use of conventional antipsychotic medicines in elderly patients with dementia, 2008, https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-review-use-conventional-antipsychotic-medicines-elderly-patients-dementia_en.pdf, pristupljeno 07.04.2019.
6. Arciniegas DB, Psychosis, Continuum (Minneap Minn), 2015, 21(3) ,715–736.
7. Razumjeti shizofreniju, http://www.psihijatrija.hr/edu/sch.htm, pristupljeno 19.03.2019.
8. What Is Schizophrenia?, https://www.psychiatry.org/patients-families/schizophrenia/what-is-schizophrenia, pristupljeno 19.03.2019.

9. Shizofrenija, http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/psihijatrija/shizofrenija-i-srodni-poremecaji/shizofrenija, pristupljeno 20.03.2019.
10. Heres S, Lambert M, Vauth R, Treatment of early episode in patients with schizophrenia: the role of long acting antipsychotics, European Psychiatry, 2014, 29 (2), 1409-1413.
11. Rang PH, Dale MM, Ritter JM, Moore, PK, Farmakologija, Beograd, Nauka, 2005, str 252-534.
12. Varda R, Srkalović Imširagić A, Atipični antipsihotici u kliničkoj praksi, Medicus, 2008, 17(2), 107-112.
13. Hotujac Lj, Rušinović M, Subotičanec S, Novi antipsihotici, Medicus, 2002, 11 (2), 207-216.
14. Siegel SJ, Extended release drug delivery strategies in psychiatry: theory to practice, Psychiatry, 2005, 2, 22-31.
15. Ph. Eur. 9.0, 0478 (01/2018), http://online6.edqm.eu/ep906/, pristupljeno 28.04.2019.
16. USP41-NF36 1S <1151>, https://online.uspnf.com/uspnf/document/GUID-431F93A9-1FEC-42AE-8556-AA5B604B2E36_2_en-US, pristupljeno 28.04.2019.
17. Yash P, Sarvan T, Bhupinder S, Formulation and Evaluation of Oral Dispersible Tablets of Zidovudine with different Superdisintegrants, International Journal of Current Pharmaceutical Review and Research, 2011, 2 (2), 81-91.
18. Karagianis, J., Grossman, L., Landry, J., Reed, V.A., de Haan, L., Maguire, G.A., Hoffmann, V.P., Milev, R., A randomized controlled trial of the effect of

sublingual orally disintegrating olanzapine versus oral olanzapine on body mass index: the PLATYPUS Study, Schizophrenia Research, 2009, 113, 41-48.

19. Kusumi, I., Honda, M., Uemura, K., Sugawara, Y., Kohsaka, M., Tochigi, A., Koyama, T., Effect of olanzapine orally disintegrating tablet versus oral standard tablet on body weight in patients with schizophrenia: a randomized open-label trial., Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry, 2012, 36, 313-317.
20. Chaplin, S., Livingston, M., Invega: prolonged-release paliperidone for schizophrenia, Prescriber, 2008, 19(4), 13-16.
21. European public assessment report for Invega, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/invega-epar-scientific-discussion_en.pdf, pristupljeno 19.02.2019.
22. Tahnee J. Dening, Shasha Rao, Nicky Thomas, Clive A. Prestidge, Oral nanomedicine approaches for the treatment of psychiatric illnesses, Journal of Controlled Release, 2016, 223, 137-156.
23. Sacchetti E, Grunze H, Leucht S, Vita A, Long-acting injection antipsychotic medications in the management of schizophrenia, Evidence-based Psychiatric Care, 2015,1, 27-36.
24. Llorca, P.M., Abbar, M., Courtet, P., Guillaume, S., Lancrenon, S., Samalin, L., Guidelines for the use and management of long-acting injectable antipsychotics in serious mental illness, BMC Psychiatry, 2013, 13, 340.
25. Long-Acting Injectable Antipsychotics: A Practical Guide for Prescribers, https://psychopharmacologyinstitute.com/antipsychotics/long-acting-

injectable-antipsychotics-a-practical-guide-for-prescribers/, pristupljeno 24.02.2019.

26. Malik K, Singh I, Nagpal M, Arora S, Atrigel: A potential parenteral controlled drug delivery system, Pelagia Research Library Der Pharmacia Sinica, 2010, 1 (1), 74-81.
27. Sheikh AA, Sheikh SR, Zaheer Z, Injectable Controlled Release Drug Delivery Systems, Asian Journal of Pharmaceutics, 2016, 10 (4), 464.
28. Shi J, Guo F, Zheng A, Zhang X, Sun J, Progress in the study of drug nanocrystals, Pharmazie, 2015, 70, 757–764.
29. Kempe, S., Mader, K., In situ forming implants - an attractive formulation principle for parenteral depot formulations, Journal of Control Release, 2012, 161, 668-679.
30. Wang, L., Wang, A., Zhao, X., Liu, X., Wang, D., Sun, F., Li, Y., Design of a long-term antipsychotic in situ forming implant and its release control method and mechanism, International Journal of Pharmaceutics, 2012, 427, 284-292.
31. Silva, A.C., Amaral, M.H., Gonzalez-Mira, E., Santos, D., Ferreira, D., Solid lipid nanoparticles (SLN)-based hydrogels as potential carriers for oral transmucosal delivery of risperidone: preparation and characterization studies, Colloids Surfaces B: Biointerfaces, 2012, 93, 241-248.
32. Park EJ, Long-acting injectable formulations of antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia, Archives of Pharmacal Research, 2013, 36, 651-659.
33. Emsley R, Kilian S, Efficacy and safety profile of paliperidone palmitate injections in the management of patients with schizophrenia: en evidence-based review, Neuropsychiatric Disease and Treatment, 2018, 14, 205-223.

34. Taylor D, Psychopharmacology and adverse effects of antipsychotic long-acting injections: a review, The British Journal of Psychiatry, 2009, 195, 13-19.
35. Zhornitsky S, Stip E, Oral versus Long-Acting Injectible Antipsyhotics in the Treatment of Schizophrenia and Special Populations at Risk for Treatment Nonadherence: A Systematic Review, Schizophrenia Research and Treatment, 2012, 2012, 407171.
36. Johnson DAW, Historical perspective on antipsychotic long-acting injections, The British Journal of Psychiatry, 2009, 195, 7-12.
37. European public assessment report for ABILIFY MAINTENA, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/abilify-maintena-epar-public-assessment-report_en.pdf, pristupljeno 19.02.2019.
38. Kostanski JW, Matsuda T, Nerukar M, Naringrekar VH. 2011. U.S. Patent 8,030,313 B2.
39. Whyte A, Parker C, A review of the efficacy and tolerability of antipsychotic long-acting injections, Progress in Neurology and Psychiatry, 2016, 20, 22-28.
40. Lyons SL, Ramstack JM, Wright SG. 2003. U.S. Patent 6,596,316 B2.
41. D'Souza, S., Faraj, J., DeLuca, P., Microsphere delivery of Risperidone as an alternative to combination therapy, European Journal of Pharmaceutics Biopharmaceutics, 2013, 85, 631-639.
42. Rainer, MK, Risperidone long-acting injection: a review of its long term safety and efficacy, Neuropsychiatric Disease and Treatment, 2008, 4(5), 919-927.
43. Leucht, C., Heres, S., Kane, J.M., Kissling, W., Davis, J.M., Leucht, S., Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia--a critical systematic

review and meta-analysis of randomised long-term trials, Schizophrenia Research, 2011, 127, 83-92.

44. Kane, J.M., Kishimoto, T., Correll, C.U., Assessing the comparative effectiveness of long-acting injectable vs. oral antipsychotic medications in the prevention of relapse provides a case study in comparative effectiveness research in psychiatry. Journal of Clinical Epidemiology, 2013, 66, 37-41.
45. Getzen, H., Beasley, M., D'Mello, D.A., Barriers to utilizing long-acting injectable antipsychotic medications, Annals of Clinical Psychiatry, 2014, 26, 33-38.
46. Vukić Dugac A, Pravilna uporaba inhalera – put kontroli astme, Medicus, 2013, 22(1), 25-31.
47. Dolovich MB, Dhand R, Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use, Lancet, 2011, 377, 1032-1045.
48. Hoppentocht, M., Hagedoorn, P., Frijlink, H.W., de Boer, A.H., Technological and practical challenges of dry powder inhalers and formulations, Advanced Drug Delivery Reviews, 2014, 75, 18-31.
49. Popovic D, Nuss P, Vieta E, Revisiting loxapine: a systematic review, Annals of General Psychiatry, 2015, 14, 15.
50. Pacciardi B, Calcedo A, Messer T, Inhaled Loxapine for the Management of Acute Agitation in Bipolar Disorder and Schizophrenia: Expert Review and Commentary in an Era of Change, Drugs in R&D, 2019, 19(1), 15-25.
51. Citrome L, Inhaled loxapine for agitation, Current Psychiatry, 2013, 12 (2), 31-36.

52. De Bernardis D, The Role of Inhaled Loxapine in the Treatment of Acute Agitation in Patients with Psychiatric Disorders: A Clinical Review, International Journal of Molecular Sciences, 2017, 18(2), 349.
53. ADASUVE Product Information, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adasuve-epar-product-information_en.pdf, pristupljeno 03.03.2019.
54. Currier G, Walsh P, Safety and Efficacy Review of Inhaled Loxapine for Treatment of Agitation, Clinical Schizophrenia & Related Psychoses, 2013, 7(1), 25-32.
55. Couturaud V., Biophysical Characteristics of the Skin in Relation to Race, Sex, Age, and Site. U: Handbook of Cosmetic Science and Technology. Barel AO, Paye M, Maibach HI, urednici, Florida, Informa Healthcare, 2009, str. 5-24.
56. Benson HAE, Skin Structure, Function, and Permeation. U: Transdermal and Topical Drug Delivery. Benson HAE, Watkinson AC, urednici, New Jersey, John Wiley & Sons Inc., 2012, str. 3-22.
57. Wokovich AM, Prodduturi S, Doub WH, Hussain AS, Buhse LF, Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute, European Journal of Pharmaceutics Biopharmaceutics, 2006, 64, 1-8.
58. Ph. Eur. 9.0, 1011 (01/2008), http://online6.edqm.eu/ep905/., pristupljeno 27.02.2019.
59. Isaac M, Holvey C, Transdermal patches: the emerging mode of drug delivery system in psychiatry, Therapeutic Advances in Psychopharmacology, 2012, 2(6), 255-263.

60. Notification of a New Drug Application for HP-3070 (Transdermal Patch for the Treatment of Schizophrenia) in the U.S., http://global.hisamitsu/pdf/news_release_E_181217.pdf, pristupljeno 05.03.2019.
61. Notification of the results of the Phase III clinical study of HP-3070 (transdermal patch for the treatment of schizophrenia) in the US, http://global.hisamitsu/pdf/news_release_E_180131.pdf, pristupljeno 05.03.2019.