

# Primjena ciklodekstrina u formulacijama nesteroidnih protuupalnih lijekova

---

Rogulj, Daniela

Master's thesis / Diplomski rad

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:163:766049>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-27**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Daniela Rogulj**

**Primjena ciklodekstrina u formulacijama  
nesteroidnih protuupalnih lijekova**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Oblikovanje lijekova Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za farmaceutsku tehnologiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Maria Juga.

*Zahvaljujem prof. dr. sc. Mariu Jugu na stručnom vodstvu i strpljivosti tijekom pisanja ovog diplomskog rada. Od srca sam zahvalna na Vašoj ogromnoj posvećenosti.*

*Iskreno zahvaljujem i svojoj obitelji koja mi je na svakom koraku moga studiranja pružala bezuvjetno razumijevanje, bodrila me i iznova poticala.*

*Veliko hvala i mojim prijateljima, postali ste moja druga obitelj. U zajedništvu s vama svaki se teški ispit činio lakšim, a svaka radost bila je višestruka.*

*Hvala i tebi, Josipe, bio si mi oslonac na više načina nego to mogu riječima opisati. Dao si dodatni smisao ovih 5 godina moga studiranja.*

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Nesteroidni protuupalni lijekovi .....	1
1.1.1. Karakteristike i podjela nesteroidnih protuupalnih lijekova .....	1
1.1.1. Mehanizam djelovanja NSAID .....	3
1.1.1. Nedostatci primjene NSAID .....	5
1.2. Ciklodekstrini .....	8
1.2.1. Karakteristike i derivati ciklodekstrina .....	8
1.2.1. Mehanizam stvaranja i upotreba inkluzijskih kompleksa .....	10
1.2.2. Toksikološki profil ciklodekstrina .....	12
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	14
3. MATERIJALI I METODE .....	15
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	16
4.1. Diklofenak .....	16
4.1.1. Oftalmička primjena inkluzijskih kompleksa diklofenaka.....	17
4.1.2. Parenteralna primjena inkluzijskih kompleksa diklofenaka.....	22
4.2. Piroksikam .....	31
4.2.1. Karakteristike i primjena inkluzijskog kompleksa piroksikam- $\beta$ -ciklodestrina	32
4.3. Nimesulid.....	36
4.3.1. Nimesulid- $\beta$ -ciklodekstrin inkluzijski kompleks .....	37
5. ZAKLJUČCI .....	39
6. LITERATURA .....	40
7. SAŽETAK/SUMMARY .....	45
8. PRILOG .....	47

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD

# 1. UVOD

## 1.1. Nesteroidni protuupalni lijekovi

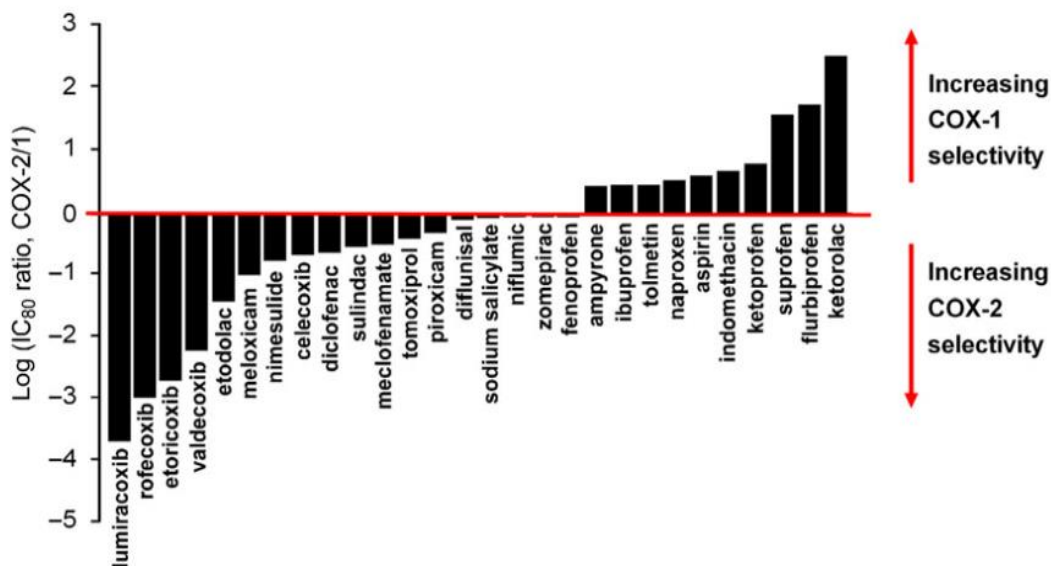
### 1.1.1. Karakteristike i podjela nesteroidnih protuupalnih lijekova

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) su kemijski heterogena skupina lijekova koja dijeli sličan mehanizam djelovanja, indikacije i nuspojave. U kliničkoj praksi najčešće se koriste u liječenju akutne i kronične boli, vrućice, akutnih upalnih, ali i kroničnih bolesti kao što su reumatoidni artritis i osteoartritis. Široki raspon primjene posljedica je protuupalnog, antipiretskog i analgetskog učinka lijekova iz ove skupine. Nadalje, neki od njih se koriste se u liječenju akutnog i kroničnog gihta, dok se acetilsalicilna kiselina zbog svog antitrombotskog učinka u manjim dozama koristi i u prevenciji kardiovaskularnih bolesti (Scavone i sur., 2016). Posljednjih godina otkrivena je moguća antitumorska aktivnost NSAID i pogodan učinak u liječenju neurodegenerativnih bolesti. Njihova upotreba, posebice kronična, povećava se s dobi pacijenata pri čemu 10 do 40 % ljudi starijih od 65 godina koristi receptne ili bezreceptne NSAID (Bacchi i sur., 2012). Možemo ih podijeliti s obzirom na njihovu kemijsku strukturu i mehanizam djelovanja. S obzirom na kemijsku strukturu razlikujemo derivate salicilne kiseline, derivate propionske kiseline, derivate octene kiseline, derivate fenaminske kiseline, derivate enolne kiseline i diarilne heterocikličke spojeve (Tablica 1). S obzirom na to da enzim ciklooksigenaza (COX) ima dva izoenzima; ciklooksigenazu-1 (COX-1) i ciklooksigenazu-2 (COX-2), prema mehanizmu djelovanja možemo ih svrstati u skupinu neselektivnih inhibitora (inhibiraju COX-1 i COX-2) te skupinu selektivnih inhibitora COX-2 (Slika 1). Većina NSAID su slabe organske kiseline koje se dobro apsorbiraju iz gastrointestinalnog trakta nakon oralne primjene postižući vršnu plazmatsku koncentraciju unutar 2-3h. Uglavnom se izraženo vežu za proteine plazme (95-99%), posebice albumin. S obzirom na to da je vezanje za proteine plazme ovisno o koncentraciji lijeka, stanja koja mijenjaju koncentraciju proteina plazme mogu dovesti do toksičnih učinaka povećanjem koncentracije slobodne frakcije lijeka. Većina NSAID ima veliki stupanj distribucije u tijelu pri čemu u upaljenim, artritisom zahvaćenim zglobovima postižu polovinu plazmatske vršne koncentracije, dok neki postižu koncentraciju jednaku plazmatskoj (indometacin), ili čak i veću (tolmetin). NSAID se uglavnom eliminiraju iz organizma putem jetre i bubrega. Mogu se primijeniti oralnim, parenteralnim, rektalnim i topikalnim putem. Među dostupnim formulacijama oralna upotreba je preferirana od strane pacijenata zbog jednostavnosti primjene i mogućnosti samostalnog uzimanja lijeka, ali ona

ujedno i povećava rizik od nuspojava te pokazuje odgođeno analgetsko djelovanje u odnosu na primjenu parenteralnih formulacija (Scavone i sur., 2016).

**Tablica 1.** Podjela NSAID s obzirom na kemijsku strukturu i princip doziranja (prilagođeno prema Brunton i sur., 2011; <https://www.ema.europa.eu>)

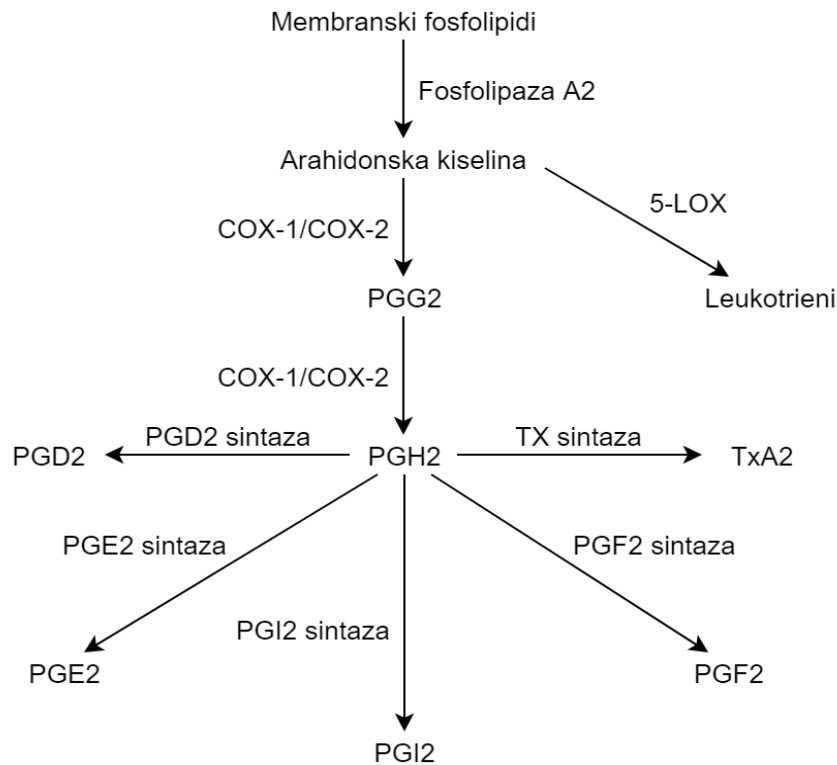
Skupina	Lijekovi	Doziranje
derivati salicilne kiseline	acetilsalicilna kiselina diflunisal	antitrombotski – 40-80 mg/dan bol/vrućica – 325-650 mg svakih 4-6 h djeca – 10mg/kg svakih 4-6 h 250-500 mg svakih 8-12 h
derivati octene kiseline	indometacin sulindak etodolak tolmetin ketorolak diklofenak	25 mg 2-3 puta/dan 150-200 mg 2 puta/dan 200-400 mg 3-4 puta/dan 20 mg/kg/dan podijeljeno u 3-4 doze 20 mg, zatim 10 mg svakih 4-6 h (max. 40mg/dan) 50 mg 3 puta/dan ili 75 mg 2 puta/dan
derivati fenaminske kiseline	mefenaminska kiselina meklofenamat flufenaminska kiselina	500 mg, potom 250 mg svakih 6 h 50-100 mg 4-6 puta/dan -
derivati propionske kiseline	ibuprofen naproksen fenoprofen ketoprofen flurbiprofen oksaprozin	analgetski – 200-400 mg svakih 4-6 h protuupalno – 300 mg svakih 6-8h 5 mg/kg 2 puta/dan 200 mg 4-6 puta/dan analgetski – 25 mg 3-4 puta/dan protuupalno – 50-75 mg 3-4 puta/dan 200-300 mg/dan prodijeljeno u 2-4 doze 600-1800 mg/dan
derivati enolne kiseline	piroksikam meloksikam nabumeton	20 mg/dan 7.5-15 mg/dan 500-1000 mg 1-2 puta/dan
diarilni heterociklički NSAID	celekoksib rofekoksib (povučen) parekoksib/valdekoksib lumirakoksib (povučen) etorikoksib	100 mg 1-2 puta/dan 12.5-50mg 1 put/dan 40 mg, zatim 20 ili 40 mg svakih 6-12 h p.p. bol – 400 mg osteoartritis – 100-200 mg 30-120 mg 1 put/dan



**Slika 1.** Prikaz NSAID prema COX selektivnosti (preuzeto iz Schmidt i sur., 2016 uz suglasnost izdavača)

### 1.1.1. Mehanizam djelovanja NSAID

Svi NSAID imaju antipiretski, analgetski i protuupalni učinak što proizlazi iz njihove sposobnosti da inhibiraju sintezu prostaglandina inhibirajući enzim COX. Prostaglandini su lipidne molekule koje spadaju u skupinu eikozanoida, a neki od njih igraju važnu fiziološku ulogu u reproduktivnom sustavu, gastrointestinalnom traku, održavanju krvnog tlaka i bubrežne funkcije. S druge strane, postoje prostaglandini koji djeluju kao patofiziološki medijatori, a povezuju se s razvojem brojnih upalnih procesa, boli, karcinomom i neurodegenerativnim bolestima. Prekursor biosinteze prostaglandina je arahidonska kiselina, nezasićena masna kiselina sa 20 ugljikovih atoma, koja je uklopljena u stanične membrane u obliku fosfolipidnih estera. Slobodna arahidonska kiselina otpušta se kao odgovor na brojne podražaje i pretvara u lipidne medijatore eikozanoide COX enzimom i enzimom lipooksigenaza (LOX). COX enzim katalizira prvi korak biosinteze prostaglandina u kojem se arahidonska kiselina pretvara u nestabilni intermedijer prostaglandin G<sub>2</sub>, koji se zatim reducira do prostaglandina H<sub>2</sub>. U zadnjem koraku iz prostaglandina H<sub>2</sub> uz pomoć brojnih staničnih izomeraza i sintetaza nastaju prostaglandin D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>), prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), prostaglandin F<sub>2</sub> (PGF<sub>2</sub>), prostaciklin (PGI<sub>2</sub>) i tromboksan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) (Slika 2) (Bacchi i sur., 2012; Brunton i sur., 2011).



**Slika 2.** Biosinteza prostaglandina (izrađeno prema Brunton i sur., 2011)

Većina NSAID inhibira aktivno mjesto COX enzima kompetitivno i reverzibilno. Iznimka je acetilsalicilna kiselina koji acetilira COX inhibirajući ga ireverzibilno. COX-1 izoenzim je konstitutivni oblik i eksprimiran je u gotovo svim stanicama te sudjeluje u sintezi prostaglandina koji imaju uglavnom homeostatske funkcije kao što je zaštita želučane sluznice i hemostaza. S druge strane, COX-2 je inducibilna jer ima veoma ograničenu ekspresiju u normalnim uvjetima dok se pod utjecajem upale pojačano eksprimira stvarajući prouupalne prostaglandine. Dakle, smatra se da NSAID inhibicijom COX-2 ostvaruju svoj analgetski, antipiretski i protuupalni učinak, dok je inhibicija COX-1 uglavnom povezana s nastankom nuspojava (Bacchi i sur., 2012; Brunton i sur., 2011).

Upala je kompleksni odgovor tijela na oštećenje stanica koji se primarno odvija u vaskulariziranom vezivnom tkivu i uključuje imunološki odgovor. Taj proces može biti izazvan raznim štetnim čimbenicima kao što su infekcije, antitijela ili fizičke ozljede. Sposobnost ljudskog organizma da na štetni čimbenik odgovori upalom je esencijalna za preživljavanje u okolišu u kojem živimo. Upalni odgovor karakteriziraju lokalna vazodilatacija, povećanje propusnosti kapilara, infiltracija leukocita i fagocita, obnavljanje tkiva i fibroza. Bez obzira na to koji je čimbenik uzrokovao upalu, klasični simptomi su



toplina, crvenilo, oteklina i bol. Uzrok tome je veoma izražena biosinteza vazodilatirajućih PGE2 i PGI2 u upaljenom tkivu i njihovo djelovanje na pripadajuće receptore. Protuupalni učinak NSAID stoga proizlazi iz inhibicije sinteze tih dvaju prostaglandina što je posebno značajno u simptomatskom liječenju reumatoidnog artritisa i osteoartritisa (Brunton i sur., 2011).

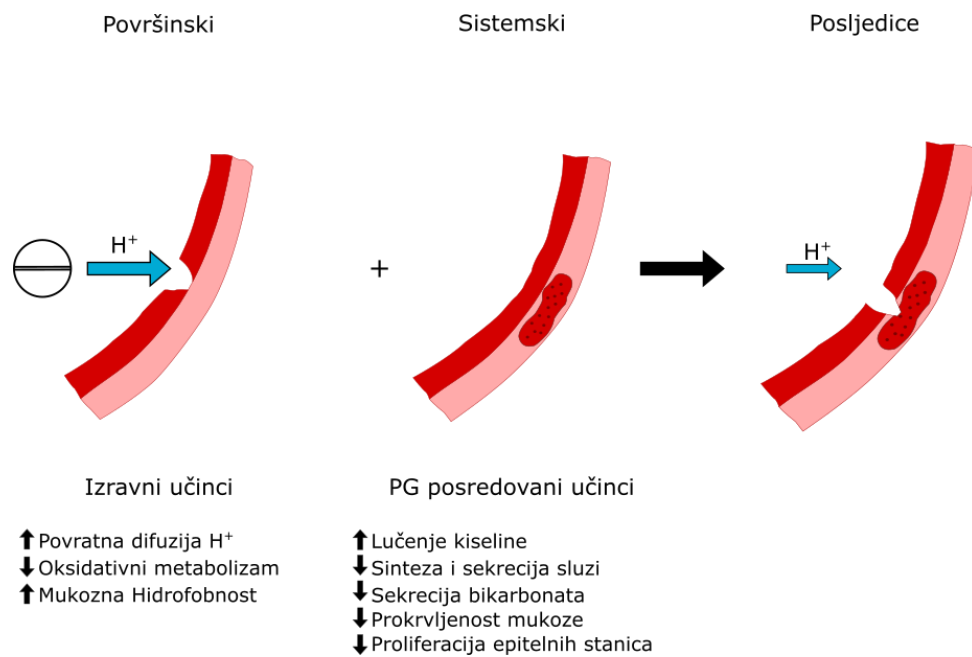
Nociceptori su periferni završeci primarnih aferentnih živaca čijim se podraživanjem stvara osjećaj boli. Upalni medijatori otpušteni iz oštećenog tkiva potiču otpuštanje prostaglandina, između ostalih PGE2 i PGI2. Navedeni prostaglandini povećavaju osjetljivost nociceptora i potenciraju percepciju boli jer snižavaju prag potreban za njihovu stimulaciju izazivajući takozvanu perifernu senzitivaciju. Smatra se da je upravo inhibicija periferne senzitivacije inhibicijom sinteze spomenutih prostaglandina princip analgetskog djelovanja NSAID na periferiji. Njihovo analgetsko djelovanje očituje se i u mozgu i leđnoj moždini gdje inhibiraju sintezu većeg broja prostaglandina koji mogu uzrokovati centralnu senzitivaciju. NSAID su učinkoviti u liječenju postoperativne boli, boli uzrokovane upalom i migrena, dok na visceralnu i neuropatsku bol nemaju značajan učinak (Brunton i sur., 2011).

Regulaciju tjelesne temperature vrši hipotalamus balansirajući između stvaranja i gubitka topline čime održava tjelesnu temperaturu stalnom. Povišena tjelesna temperatura označava prisutnost infekcije, oštećenja tkiva, graft reakcije, maligne bolesti ili upale općenito. Smatra se da povišena tjelesna temperatura nastaje kada na neurone hipotalamusa djeluje PGE2 povećavajući stvaranje i smanjujući gubitak topline pa NSAID djeluju antipiretski inhibirajući njegovu sintezu (Brunton i sur., 2011).

### **1.1.1. Nedostaci primjene NSAID**

NSAID uzrokuju brojne nuspojave kao što su gastrointestinalne smetnje, kardiovaskularne komplikacije te renalna i hepatska toksičnost. Najčešće nuspojave NSAID obuhvaćaju gastrointestinalne simptome kao što su mučnina, anoreksija, dispepsija, abdominalna bol i dijareja. Ovi simptomi mogu biti povezani sa želučanim ili crijevnim ulceracijama koje se pojavljuju u 15-30% pacijenata koji redovito koriste NSAID. Ulceracije mogu dovesti do komplikacija kao što je perforacija ili krvarenje, koje može postepeno dovesti do anemije ili naglo do po život opasnih stanja. Veći rizik za nastanka takvih nuspojava imaju pacijenti koji uzimaju visoke doze NSAID, koji ih kombiniraju ili ih primjenjuju kao kroničnu terapiju, te pacijenti stariji od 70 godina. Nadalje, rizična skupina su i pacijenti sa ulceracijama

gastrointestinalnog trakta u anamnezi, pacijenti s pozitivnim nalazom *Helicobacter pylori* i oni koji piju alkohol u velikim količinama. NSAID imaju gastrotoksičan učinak putem dva mehanizma, sistemski i lokalno (Slika 3). Inhibicija COX-1 u epitelnim stanicama želučane sluznice smanjuje sintezu citoprotektivnih prostaglandina, posebice PGE2 i PGI2 koji smanjuju stvaranje želučane kiseline, povećavaju protok krvi u želučanoj sluznici i potiču stvaranje zaštitne sluzi. Nadalje, kontaktom NSAID i sluznice želuca nakon oralne primjene dolazi do lokalne iritacije. Razina lokalne iritacije korelira sa kiselosti lijeka pa manje kiseli NSAID imaju manje šanse izazvati topičko oštećenje sluznice. Lokalna iritacija omogućuje želučanoj kiselini da prodire u želučanu sluznicu čime dolazi do daljnjeg oštećenja tkiva. Smatra se da je sistemski mehanizam gastrotoksičnosti izraženiji od direktnog kontakta (Bacchi i sur., 2012; Brunton i sur., 2011).



**Slika 3.** Mehanizmi gastrotoksičnosti NSAID (izrađeno prema Scarpignato, 2013)

Selektivni inhibitori COX-2 bili su osmišljeni kao zamjena neselektivnim NSAID sa ciljem eliminacije gastrointestinalnih nuspojava koje neselektivni NSAID često izazivaju inhibicijom COX-1. Međutim, selektivni inhibitori COX-2 dovode do redukcije ozbiljnih gastrointestinalnih nuspojava kao što su ulceracije, perforacije i krvarenja, ali ne eliminiraju nuspojave u probavnom sustavu u potpunosti. Studije su pokazale da bi uzrok tome mogla biti prisutnost COX-2 u želučanoj sluznici i njezino stvaranje protektivnih prostaglandina, kao što

to čini COX-1. Nadalje, klinička ispitivanja otkrila su značajno povećani kardiovaskularni rizik pri primjeni selektivnih inhibitora COX-2 sa većom učestalosti infarkta miokarda, moždanog udara i tromboze što je dovelo do povlačenja pojedinih koksiba sa američkog i europskog tržišta. Povećani rizik nastanka kardiovaskularnih događaja imaju i stariji NSAID koji su svrstani u skupinu neselektivnih inhibitora, ali pokazuju određeni stupanj selektivnosti za COX-2 kao što su diklofenak, nimesulid i meloksikam, posebice kod dugotrajnog korištenja. Mehanizam nastanka kardiovaskularnih nuspojava povezuje se s inhibicijom stvaranja PGI<sub>2</sub>, koji djeluje kao vazodilatator i inhibitor agregacije trombocita te PGE<sub>2</sub>, koji zajedno sa PGI<sub>2</sub> štiti od oksidativnog stresa. Stoga, kada se propisuju selektivni inhibitori COX-2, trebaju se koristiti u najmanjoj mogućoj dozi, kroz najkraće moguće vrijeme i isključivo kod pacijenata sa veoma visokim rizikom nastanka gastrointestinalnih nuspojava. Renalna toksičnost NSAID zasniva se na poremećaju u regulaciji bubrežnog protoka krvi prostaglandinima nastalim preko COX-1 i regulaciji izlučivanja natrija prostaglandinima nastalim preko COX-2, pri čemu su posebno rizične skupine stariji pacijenti i pacijenti sa renalnom insuficijencijom u anamnezi. Nadalje, bol je veoma značajan javnozdravstveni problem sa ozbiljnim fizičkim i psihičkim posljedicama. Iako se naše poznavanje mehanizama boli proširilo, NSAID i dalje imaju ograničenu sposobnost kontrole boli kod velikog broja pacijenata (Bacchi i sur., 2012; Brunton i sur., 2011).

Zbog svega navedenog, neupitno je da postoji stalna potreba za što učinkovitijim i sigurnijim NSAID. Jedna od obećavajućih terapijskih opcija je uklapanje NSAID u inkluzijske komplekse sa ciklodekstrinima kako bi se povećala njihova učinkovitost, ubrzao nastup djelovanja, reducirala doza potrebna za postizanje terapijskog učinka i smanjila učestalost nuspojava (Brito i sur., 2015).

## 1.2. Ciklodekstrini

### 1.2.1. Karakteristike i derivati ciklodekstrina

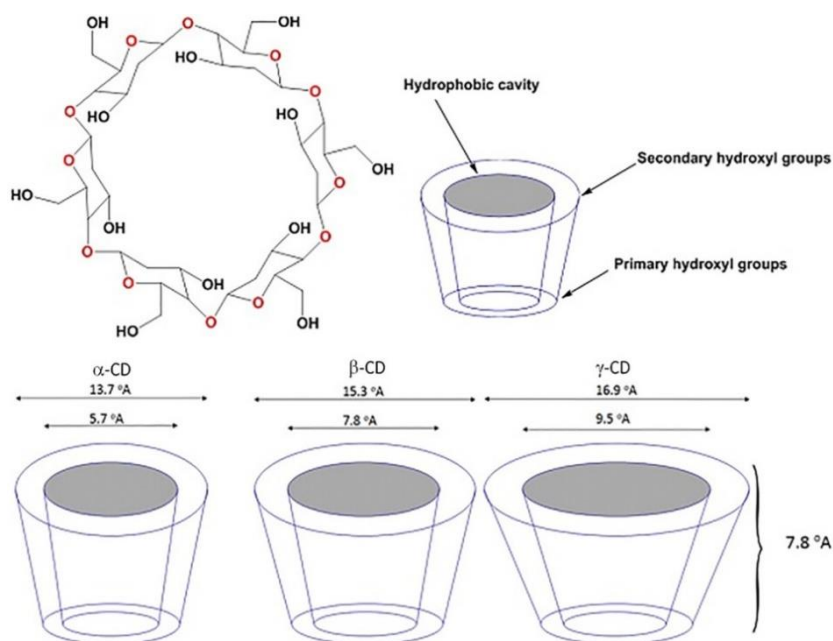
Ciklodekstrini (CD) su ciklički oligosaharidi građeni od glukopiranoznih jedinica vezanih  $\alpha$ -1,4-glukozidnim vezama. Nastaju enzimskom razgradnjom škroba bakterijskim sojem *Bacillus amylobacter*, a zbog konformacije glukopiranoznih jedinica struktura im je oblika krnjeg stošca sa centralnom šupljinom (Jansook i sur., 2018). Centralna šupljina CD je lipofilna zahvaljujući prisutnosti brojnih ugljik-ugljik i eterskih veza glukopiranoznih jedinica što joj omogućava uklapanje različitih hidrofobnih lijekova, tj. stvaranje inkluzijskih kompleksa, pri čemu CD mogu uklopiti čitavu molekulu lijeka, ili samo njezin dio (Davis i Brewster, 2004). Samo molekule koje veličinom i stereokemijski odgovaraju dimenzijama centralne šupljine mogu sa CD stvarati kompleks. S druge strane, vanjska površina CD je hidrofilna zbog prisutnosti primarnih i sekundarnih hidroksilnih skupina što omogućava dobru topljivost CD u vodi, a samim time i inkluzijskih kompleksa. Prirodni CD sastoje se od 6 –  $\alpha$ -ciklodekstrin ( $\alpha$ CD), 7 –  $\beta$ -ciklodekstrin ( $\beta$ CD) i 8 –  $\gamma$ -ciklodekstrin ( $\gamma$ CD), glukopiranoznih jedinica i međusobno se razlikuju molekularnom masom, promjerom centralne šupljine i topljivošću (Tablica 2) (Slika 4) (Jacob i Nair, 2018).

**Tablica 2.** Svojstva prirodnih ciklodekstrina (prilagođeno prema Del Valle, 2004)

Svojstva	$\alpha$ CD	$\beta$ CD	$\gamma$ CD
Broj glukopiranoznih jedinica	6	7	8
Molekularna masa (g/mol)	972	1135	1297
Topljivost u vodi na 25°C (% m/v)	14.5	1.85	23.2
Vanjski promjer (Å)	14.6	15.4	17.5
Promjer šupljine (Å)	4.7-5.3	6-6.5	7.5-8.3
Visina stošca (Å)	7.9	7.9	7.9
Volumen šupljine (Å <sup>3</sup> )	174	262	427

CD se u farmaceutskoj industriji koriste od 1970-ih godina, a danas ih nalazimo u više od 50 registriranih farmaceutskih proizvoda. Osim u razvoju lijekovitih oblika, imaju široku primjenu i kao aditivi u hrani i kozmetičkim proizvodima, u tekstilnoj industriji i zaštiti okoliša. Danas se godišnje proizvodi više od 10,000 tona CD, od čega je oko 70%  $\beta$ CD, 15%  $\alpha$ CD, 5%  $\gamma$ CD i 10% njihovih derivata. 30% proizvedenih CD koristi se u farmaceutskoj industriji, dok ostatak odlazi uglavnom u prehrambenu i kozmetičku industriji. Prirodni CD

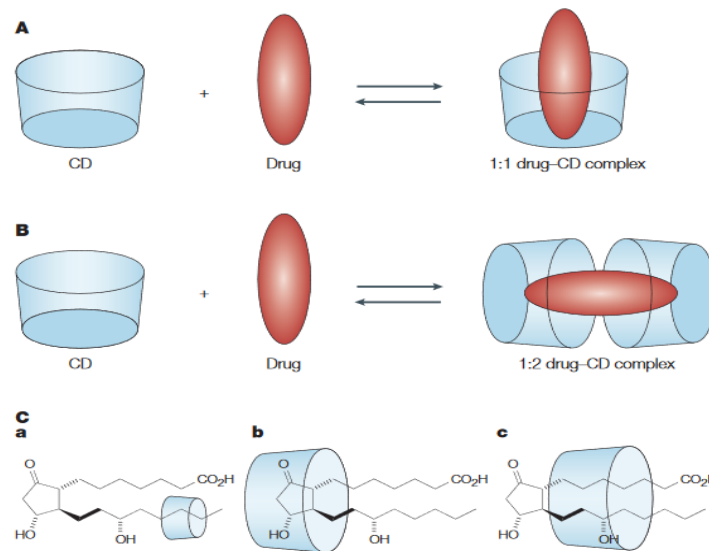
imaju ograničenu topljivost u vodi što umanjuje njihovu sposobnost solubiliziranja (Jansook i sur., 2018). Uzrok tome su intramolekularne vodikove veze koje nastaju među sekundarnim hidroksilnim skupinama susjednih glukopiranoznih jedinica (Davis i Brewster, 2004). Stoga, su prirodni CD kemijski modificirani kako bi se onemogućilo stvaranje intramolekularnih vodikovih veza te priredili što topljiviji derivati kao što su 2-hidroksipropil- $\beta$ CD (HP $\beta$ CD), 2-hidroksipropil- $\gamma$ CD (HP $\gamma$ CD), karboksimetil- $\beta$ CD (CM $\beta$ CD), metil- $\beta$ CD (RM $\beta$ CD), sulfobutyleter- $\beta$ CD (SBE $\beta$ CD) i sulfobutyleter- $\gamma$ CD (SBE $\gamma$ CD). Kemijskom modifikacijom iz krutih, kristaličnih molekula prirodnih CD nastaje smjesa amorfnih stereoizomera koji, osim što su sami po sebi izrazito topljivi, s lipofilnim lijekovima tvore topljivije komplekse u odnosu na one nastale s prirodnim CD. Derivati su, stoga, učinkovitiji, stabilniji i sigurniji ekscipijensi u odnosu na svoje prirodne preteče (Jansook i sur., 2018). Nadalje, aciliranjem ili alkiliranjem nastaju slabije topljivi, lipofilni CD koji se koriste za izradu pripravaka produženog djelovanja. Derivati  $\beta$ CD najčešće su korišteni u farmaceutskim formulacijama. Široka upotreba  $\beta$ CD i njegovih derivata proizlazi iz njihove prihvatljive cijene, ali i promjera centralne šupljine koja veličinom odgovara velikom broju lijekova (de Oliveira Makson i sur., 2015).



**Slika 4.** Struktura i karakteristike prirodnih ciklodekstrina (preuzeto iz Jacob i Nair, 2018 uz suglasnost izdavača)

### 1.2.1. Mehanizam stvaranja i upotreba inkluzijskih kompleksa

Kao što je već spomenuto, CD imaju sposobnost solubilizirati čvrste, tekuće ili plinovite hidrofobne lijekove stvarajući topljive inkluzijske komplekse. Uklapanjem lijeka u centralnu šupljinu ne dolazi do kidanja ni stvaranja kovalentnih veza, već je sterička stabilizacija kompleksa postignuta nekovalentnim vezama, kao što su vodikove, hidrofobne i van der Walsove veze te elektrostatske i dipol-dipol interakcije. U vodenom mediju, u centralnoj šupljini molekule CD nalaze se energijom bogate molekule vode koje se u prisutnosti lijeka zamjenjuju molekulom lijeka, zbog težnje sustava za nižim, termodinamski povoljnijim energetskim stanjem. Nedugo nakon početnog formiranja kompleksa, u otopinama se postigne dinamička ravnoteža između kompleksa te slobodnog CD i slobodnog lijeka. Postoji nekoliko ključnih čimbenika o kojima ovisi stvaranje kompleksa između nekog lijeka i CD. Prvi čimbenik je sterička kompatibilnost, tj. lijek svojom veličinom mora odgovarati veličini centralne šupljine. Ukoliko je molekula lijeka prevelika, moguće je i da se samo jedan njezin dio uklopi u centralnu šupljinu. Drugi čimbenik odnosi se na termodinamičke interakcije; stvaranje kompleksa treba biti termodinamički povoljan proces (Del Valle, 2004). Nadalje, kako bi stvaranje kompleksa bilo moguće lijek mora imati više od 5 atoma i manje od 5 kondenziranih prstena u strukturi, talište ispod 250 °C, molekulsku masu 100-400 i topljivost nižu od 10 mg/mL. Najčešće dolazi do stvaranja kompleksa molarnog omjera 1:1, međutim moguće je i konkurentno stvaranje kompleksa većeg omjera kao i stvaranje kompleksa sa različitim dijelovima iste molekule (Slika 5). S obzirom na promjer centralne šupljine,  $\alpha$ CD najčešće uklapaju molekule niske molekularne mase ili molekule sa alifatskim lancima,  $\beta$ CD molekule sa heterocikličkim ili aromatskim prestenovima, a  $\gamma$ CD veće makrocikličke ili steroidne molekule. Voda je najčešći medij u kojem se pripremaju inkluzijski kompleksi. Međutim, ukoliko je otapanje lijeka otežano, što smanjuje vjerojatnost formacije kompleksa, moguće je dodati suotapala koja će pospješiti otapanje lijeka. Najčešće se koriste etanol i dietileter koji se lako uklanjaju i ne formiraju komplekse sa CD. Povećanjem temperature pospješuje se topljivost lijeka i kompleksa, međutim potrebno ju je regulirati jer se većina kompleksa počinje raspadati pri temperaturi od 50-60 °C. Regulacija količine vode je također potrebna jer veoma velika razrjeđenja mogu dovesti do toga da CD i lijek ne uspijevaju doći u kontakt što je preduvjet formacije kompleksa (Del Valle, 2004). Postoji nekoliko metoda pripreme inkluzijskih kompleksa. Mogu se pripremati iz otopine (taloženjem, sušenjem raspršivanjem, liofilizacijom) ili iz krute faze ("kneading method", ekstruzijom, mljevenjem), a odabir metode ovisi o fizikalno-kemijskim svojstvima lijeka i CD (Jacob i Nair, 2018).



**Slika 5.** Formiranje inkluzijskih kompleksa (preuzeto iz Davis i Brewster, 2004 uz suglasnost izdavača)

Nadalje, postoje metode kojima se poboljšava učinkovitost kompleksiranja. Ionizacijom ili pripremom organskih soli slabo bazičnih i kiselih lijekova povećava se njihova topljivost, a samim time i mogućnost nastajanja kompleksa. Osim toga, učinkovitost kompleksiranja može se povećati i dodatkom polimera topljivih u vodi (npr. karboksi-metilceluloza, hidroksipropil-metilceluloza, polietilenglikol) koji sa inkluzijskim kompleksom tvore ternarni kompleks te metalnih iona koji sa određenim skupinama lijeka ili ciklodekstrina također tvore topljivi kompleks (Jacob i Nair, 2018).

Molekularnim inkapsuliranjem lijeka sa CD mijenjaju se njegova fizikalno-kemijska svojstva. Pri tome dolazi do stabilizacije lijekova osjetljivih na oksidaciju ili svjetlost, modifikacije njihove kemijske reaktivnosti, fiksacije hlapljivih lijekova, poboljšanja topljivosti i bioraspoloživosti lijekova, zaštite od razgradnje mikroorganizmima, maskiranja neugodnih okusa ili mirisa, postizanja katalitičke aktivnosti, fizičke izolacije međusobno nekompatibilnih supstanci te poboljšavanja kromatografskog razdvajanja. Jedna od najvažnijih karakteristika CD je njihova sposobnost da pospješuju prolazak lijeka kroz biološke membrane. Primjerice, nakon oralne primjene, CD ponašajući se kao nosači, održavaju teško topljive lijekove otopljenima u obliku kompleksa te ih zatim dostavljaju do membrana epitelnih stanica probavnog trakta. Uslijed otpuštanja slobodnog lijeka iz kompleksa zbog razrjeđenja formulacije gastrointestinalnom tekućinom, povećava se koncentracijski gradijent lijeka kroz lipofilnu membranu pa on prolazi pasivnom difuzijom

dok CD zbog svoje hidrofilnosti i velike molekulske mase ostaje sa vanjske strane membrane. Osim toga, otpuštanju lijeka iz kompleksa doprinosi i kompetitivno kompleksiranje CD sa biomolekulama probavnog sustava. Inkapsuliranje CD onemogućava fizički kontakt lijeka i sluznice gastrointestinalnog sustava što može značajno smanjiti nuspojave pojedinih lijekova. Nadalje, pojedini CD derivati svojim karakteristikama nude mogućnost trenutnog, odgođenog i produljenog djelovanja lijeka nakon oralne primjene. Parenteralnom primjenom inkluzijskog kompleksa lijek se oslobađa uslijed velikog razrijeđenja krvnom plazmom, ali i vezanja lijeka za proteine plazme. Uklapanjem lijekova u CD eliminira se potreba za korištenjem toksičnih organskih otapala potrebnih za parenteralnu primjenu teško topljivih lijekova i time umanjuje pojava vaskularne iritacije. Prilikom topikalne okularne primjene, CD prenose slabo topljive lijekove kroz sloj vode i mucina do lipofilne površine oka i time pospješuju njihovu apsorpciju. Osim u oralnim, parenteralnim i okularnim formulacijama, CD su našli široku primjenu i u nazalnim, pulmonarnim i rektalnim pripravcima (Jacob i Nair, 2018; Jansook i sur., 2018; Del Valle, 2004).

### **1.2.2. Toksikološki profil ciklodekstrina**

Za razliku od standardnih posrednika topljivosti, kao što su suotapala i tenzidi, hidrofilna struktura i velika molekulska masa sprječava prolazak CD kroz lipofilnu membranu. Čak i relativno hidrofobni RM $\beta$ CD ne uspijeva proći kroz biološke membrane iako stupa u veći stupanj interakcije sa njihovim sastavnicama u odnosu na ostale CD (Del Valle, 2004). Toksikološke studije su utvrdile kako su oralno primijenjeni CD gotovo potpuno sigurni zbog zanemarivo male gastrointestinalne bioraspoloživosti pri čemu se  $\gamma$ CD razgradi enzimima gornjeg dijela probavnog sustava, dok  $\alpha$ CD i  $\beta$ CD razgrade enzimi koje luče bakterije kolona. Osim toga, istraživanja su pokazala kako CD ne utječu na apsorpciju vitamina topljivih u mastima i drugih lipofilnih nutrijenata. Mali udio CD koji se uspije apsorbirati nakon oralne primjene, izlučuje se nepromijenjen bubregom. Slično tome, okularnom i dermalnom primjena kompleksa ne dolazi do značajnije apsorpcije CD. Osim toga, topikalno primijenjeni CD ne uzrokuje iritacije ni alergijske reakcije. Nadalje,  $\gamma$ CD i neki od derivata  $\beta$ CD (HP $\beta$ CD, SBE $\beta$ CD) pokazali su se sigurnima čak i pri parenteralnoj primjeni. Nakon parenteralne primjene, više od 90% CD se izluči bubrezima nepromijenjeno tijekom 6h, dok će se nakon 24h izlučiti 99,9% primijenjene doze. Kod ljudi sa normalnom bubrežnom funkcijom ne dolazi do akumulacije CD u organizmu čak ni pri visokim dozama.  $\beta$ CD ulazi u interakciju sa komponentama stanične membrane eritrocita i tako izaziva njihovu hemolizu.



Nadalje, slaba topljivost nastalih kompleksa uzrokuje njihovo taloženje u bubregu i posljedičnu nefrotoksičnost pa je njegova parenteralna primjena zabranjena. Osim njega, hemolitički učinak, čak i u malim dozama, pokazali su i  $\alpha$ CD te RM $\beta$ CD. S druge strane, primjena hidrofilnih derivata, kao što su HP $\beta$ CD, SBE $\beta$ CD,  $\gamma$ CD i HP $\gamma$ CD pokazala se veoma sigurnom. Zbog toga su ovi CD našli široku primjenu u razvoju parenteralnih, ali i oralnih farmaceutskih pripravaka (Jansook i sur., 2018; <https://www.ema.europa.eu>).

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

NSAID su jedna od najpropisivanijih skupina lijekova na svijetu koju primjenjuje više od 30 milijuna ljudi svaki dan (Bacchi i sur., 2012). Razlog tome je učestalost boli kao simptoma raznih patoloških stanja, ali i široka pojavnost kroničnih upalnih bolesti koje znatno umanjuju kvalitetu života i često zahtijevaju cjeloživotno korištenje lijekova iz skupine NSAID. Poznato je da postoji konstantni problem neuspješne kontrole bolnih stanja te da kronična, ali i akutna primjena NSAID može uzrokovati ozbiljne nuspojave. Stoga, prisutna je stalna potreba za novim formulacijama NSAID koje bi imale veći učinak bez pratećih nuspojava. Ciklodekstrini kao multifunkcionalne pomoćne tvari imaju veoma važnu ulogu u farmaceutskoj industriji zahvaljujući povoljnom utjecaju na topljivost, kemijsku stabilnost te farmakokinetiku lijekova. Njihova sposobnost da poboljšaju biofarmaceutske karakteristike lijekova stvaranjem inkluzijskih kompleksa potakla je primjenu CD u razvoju novih formulacija NSAID, unaprijeđenih karakteristika u smislu poboljšane terapijske učinkovitosti i sa smanjenom učestalosti nuspojava.

Stoga, cilj ovog rada je prikazati prednosti primjene ciklodekstrina u razvoju formulacija NSAID. Pri tome, pratit će se utjecaj ciklodekstrina na bioraspoloživost, brzinu nastupa djelovanja, kemijsku stabilnost i podnošljivost pojedinih predstavnika navedene skupine lijekova. Naročita će se pažnja posvetiti usporedbi učinkovitosti i podnošljivosti ciklodekstrinskih formulacija pojedinih NSAID sa konvencionalnim oblicima istih lijekova koji koriste druge pomoćne tvari i tehnologije oblikovanja.

### **3. MATERIJALI I METODE**

U izradi ovog teorijskog diplomskog rada korišteni su različiti preglednici znanstvene literature kao što su baze podataka (PubMed, PubFacts, Science Direct), društvena mreža Research Gate, znanstvene i stručne knjige te mrežne stranice sa srodnom tematikom. Više od 90% ovog diplomskog rada temeljeno je na radovima objavljenima u znanstvenim časopisima. Metode rada bile su uglavnom pretraživanje uz pomoć ključnih riječi vezanih za određeno potpoglavlje ovog diplomskog rada.

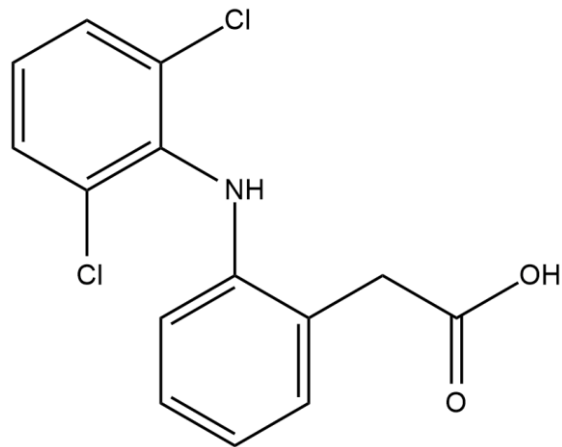
## 4. REZULTATI I RASPRAVA

CD kao multifunkcionalne pomoćne tvari predstavljaju zanimljivu alternativu za rješavanje problema koje susrećemo u raznim farmaceutskim formulacijama NSAID, osiguravajući efikasnije i sigurnije liječenje različitih bolnih stanja, a samim time i bolju kvalitetu života bolesnika. Formulacije bazirane na CD još su uvijek predmet brojnih znanstvenih istraživanja, a na tržištu već postoji nekoliko registriranih oblika NSAID formuliranih uporabom CD kao što su: Brexin® sa piroksikamom kao djelatnom tvari, Mobitil® sa meloksikamom, Surgamyl® sa tiaprofenskom kiselinom, Nimedex® sa nimesulidom, te Dyloject™, Akis®/Dicloin® i Voltaren® Ophtha CD sa diklofenakom, namijenjenih različitim putevima primjene (de Oliveira Makson i sur., 2015).

### 4.1. Diklofenak

Diklofenak je derivat octene kiseline sa analgetskim, antipiretskim i protuupalnim učinkom i jedna je od najpropisivanijih djelatnih tvari na svijetu za liječenje akutne i kronične boli (Slika 6) (Scavone i sur., 2016). Mehanizam djelovanja diklofenaka obuhvaća neselektivnu inhibiciju izoenzima COX-1 i -2 što dovodi do smanjenja razine proupalnih i nociceptivnih prostaglandina u perifernim tkivima (Hoy, 2016). Prema rezultatima novijih pretkliničkih istraživanja, terapijski učinak diklofenaka može se pripisati i novim mehanizmima kao što su inhibicija sinteze leukotriena, inhibicija fosfolipaze A<sub>2</sub>, modulacija slobodne arahidonske kiseline i aktivacija peroksisomskim proliferatorom aktiviranih receptora- $\gamma$  (Ajmone-Cat i sur., 2010).

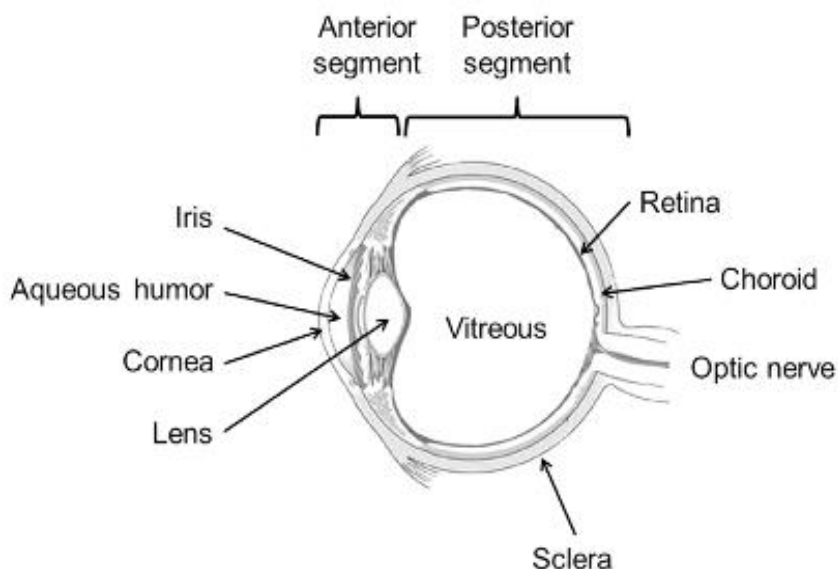
Diklofenak je dostupan u oblicima za oralnu, rektalnu, parenteralnu i topikalnu primjenu. Njegova primjena veže se uz brojne gastrointestinalne, renalne, hepatičke i kardiovaskularne nuspojave te reakcije hipersenzitivnosti i glavobolju. Zbog njegove velike terapijske učinkovitosti i raširene upotrebe postoji potreba za novim, poboljšanim formulacijama diklofenaka. Cilj je promjenama u formulaciji osigurati postizanje terapijskog učinka primjenom manjih doza lijeka te postići brži nastup djelovanja i jednostavniju primjenu. Jedan od načina njihovog razvoja je uklapanje lijeka u komplekse sa CD. Na tržištu su već dostupni registrirani pripravci diklofenaka razvijeni primjenom CD namijenjeni parenteralnoj i oftalmičkoj primjeni. U isto vrijeme, intenzivno se radi na razvoju novih formulacija i za druge putove primjene i indikacije (Scavone i sur., 2016).



**Slika 6.** Kemijska struktura diklofenaka

#### 4.1.1. Oftalmička primjena inkluzijskih kompleksa diklofenaka

Oko je organ sa površinom koja je lako dostupna za topičku primjenu ljekovitih oblika. Možemo ga podijeliti na prednji dio koji čine rožnica, šarenica, leća i spojnica te stražnji dio koji čine staklasto tijelo, mrežnica, bjeloočnica i vidni živac (Slika 7). Površina oka prekrivena je suznom filmom, tekućinom koja se sastoji od velikog udjela vode i niskog udjela glikoproteina mucina. Smatra se da većina lijekova primijenjenih topički na površinu oka prodire u unutrašnjost pasivnom difuzijom.



**Slika 7.** Shematski prikaz građe oka (preuzeto iz Loftsson i Stefánsson, 2017 uz suglasnost izdavača)

Apsorpcija topikalno primijenjenog lijeka ograničena je brojnim barijerama prisutnima na oku što rezultira topičkom bioraspoloživosti manjom od 5 % pri čemu se većina doze lijeka putem spojnice oka i nazolakrimalnom drenažom apsorbira u sistemsku cirkulaciju, pridonoseći nastanku nuspojava. Postoje tri osnovna ograničavajuća čimbenika pasivne difuzije ljekovitih tvari u oku. Prvu barijeru čini suzni film, koji se sastoji većinom od vode. Zbog toga je neophodna određena razina topljivosti lijeka u vodi kao preduvjet difuzije lijeka u oko. Primjenom CD moguće je povećati topljivost i difuzibilnost lijeka u suznom filmu te tako pridonijeti njegovoj učinkovitijoj apsorpciji nakon primjene u oko. Nadalje, u nekim slučajevima moguće je povećati kemijsku stabilnost uklopljene molekule te smanjiti njenu sposobnost izazivanja iritacije tkiva. Drugu prepreku čini kratko vrijeme zadržavanja lijeka na površini oka pri primjeni kapi za oči, a treću lipofilni epitelni sloj rožnice pri čemu difuzija lijeka preko rožnice ovisi o lipofilnosti i koncentracijskom gradijentu lijeka. U skladu sa navedenim, smatra se da je topikalnom primjenom lijeka gotovo nemoguće postići terapijske koncentracije lijeka u stražnjem segmentu oka. Za liječenje bolesti stražnjeg dijela oka u pravilu se koriste intravitrealne injekcije i okularni implatanti, no njihova primjena je invazivna te je stoga manje prihvatljiva bolesnicima. Neka istraživanja pokazuju da bi se primjenom CD mogla ostvariti učinkovitija dostava lijeka u stražnji segment oka topikalnom primjenom, no učinkovitost takvih sustava mora biti detaljnije proučena i potvrđena kliničkim studijama (Jacob i Nair, 2018; Loftsson i Stefánsson, 2017).

Diklofenak natrij topički primijenjen u oko u dozi od 0.1% pokazuje izraženo protuupalno djelovanje koje je zaslužno za liječenje upale prednjeg segmenta oka nakon operacije, makularnog edema, alergijskog konjuktivitisa i kontrolu mioze tijekom operacije. S druge strane, analgetskim djelovanjem uspješno smanjuje bol u stanjima kao što su fotorefraktivna keratetomija i erozija rožnice (Bodaghi, 2008). Zahvaljujući svom učinku, diklofenak postaje jednakovrijedna zamjena topičkim formulacijama kortikosteroida u liječenju upalnih procesa na oku. Topička primjena kortikosteroida veže se uz brojne nuspojave kao što su povećanje očnog tlaka, odgođeno cijeljenje rana i povećanje rizika od infekcija. Zbog toga se preporučuje smanjenje učestalosti njihovog propisivanja što je rezultiralo sve većom upotrebom NSAID u oftalmičke svrhe, posebice diklofenaka (Mester i sur., 2002). U svijetu su registrirane mnogobrojne formulacije diklofenak natrija za oftalmičku upotrebu, koje se međusobno razlikuju s obzirom na sastav formulacije, u prvom redu s obzirom na korišteno suotapalo i konzervans u razvoju oblika (Tablica 3) (Bodaghi, 2008).

**Tablica 3.** Tablica registriranih formulacija 0.1%-nog diklofenaka (prilagođeno prema iz Bodaghi, 2008)

Višedozne konzervirane formulacije					
Država	Tiomersal	Sorbatna kiselina	Benzalkonijev klorid	Višedozne nekonzervirane formulacije	Jednodozne nekonervirane formulacije
Austrija	-	-	Voltaren Ophtha	-	Volaren Ophtha
Belgija	Voltaren Ophtha	-	-	Dicloabak	-
Danska	-	-	Voltaren Ophtha	-	Volatren Ophtha Diclofenacnatrium Stulln
Finska	-	-	Voltaren Ophtha	-	Voltaren Ophtha
Francuska	Voltarene	-	-	Dicloed	Voltarene
Njemačka	-	-	Voltaren Ophtha	-	Voltaren Ophtha-sine Difen-Stulln UD
Italija	Diclotears Dropflam	-	Voltaren Ofta Dicloocular Dicloftil	Dicloabak	Voltaren Ofta Dicloocular Dicloftil Diclotears
Luksemburg	Voltaren Ophtha	-	-	Dicloabak	-
Nizozemska	-	-	Naclof	Dicloabak	Naclof
Poljska	Naclof	-	Difadol	Dicloabak	-
Portugal	-	-	Voltaren	Dicloabak	-
Španjolska	-	-	Voltaren Diclofenacolepori	Dicloabak	Voltaren Colirio Diclofenacolepori
Švedska	-	-	Voltaren ophtha	-	Voltaren ophtha
UK	-	-	Voltarol ophtha	-	Voltaren ophtha
SAD	-	Voltarene ophthalmic	-	-	-

Zbog farmaceutske inkompatibilnosti diklofenak natrija sa uobičajenim oftalmičkim konzervansom benzalkonijevim kloridom pri izradi kapi za oči, višedozni oblici često su konzervirani tiomersalom (Voltaren® Ophtha). Tiomersal je konzervans koji sadrži živu i koji povezujemo sa brojnim okularnim reakcijama hipersenzitivnosti kao što su kontaktni dermatitis, folikularni konjunktivitis i keratokonjunktivitis (Mester i sur., 2002). U jednoj je

studiji praćenjem smanjenja učestalosti pojave folikularnog konjuktivitisa kod 40 ispitanika, pokazano kako je formulacija diklofenaka bez konzervansa u odnosu na onu konzerviranu tiomersalom imala znatno veću podnošljivost nakon 7 dana upotrebe. Upotreba takvog iritansa posebice je opasna kod rizičnih skupina bolesnika kao što su dijabetičari i pacijenti sa sindromom suhog oka, te kod pacijenata nakon oftalmičkih operacija zbog osjetljivosti površine oka. No, primjena oftalmičkih preparata bez konzervansa zahtijeva korištenje jednodoznih spremnika što smanjuje praktičnost primjene i povećava cijenu koštanja terapije (Bodaghi, 2008). Kompleksiranje diklofenaka s HP $\gamma$ CD omogućilo je povećanje topljivosti djelatne tvari te uklapanje terapijskih doza lijeka u tekući oblik bez potrebe za uporabom suotapala ili tenzida. Nadalje, uvođenje HP $\gamma$ CD u formulaciju omogućilo je konzerviranje višedoznih oftalmičkih formulacija diklofenaka primjenom benzalkonijevog klorida čime se izbjegava uporaba tiomersala kao konzervansa, a samim time omogućuje bolja podnošljivost formulacije. Jednim se randomiziranim, dvostruko slijepim ispitivanjem paralelnih grupa u 6 oftalmičkih klinika u Njemačkoj usporedila učinkovitost i podnošljivost dviju formulacija 0.1%-nog diklofenak natrija, trgovačkih naziva Voltaren® Ophtha CD (VO-CD) i Voltaren® Ophtha (VO), u liječenju upale oka nakon operacije katarakte sa ugradnjom intraokularne leće. Prva formulacija sadrži lijekovitu tvar u obliku kompleksa s HP $\gamma$ CD i konzerviranu 0.005%-tnim benzalkonijevim kloridom, dok potonja sadrži slobodni diklofenak sa 0.004% tiomersala kao konzervansa. Ispitanicima su ukapane 4 kapi jednog od lijekovitih oblika unutar pola sata od operacije, a zatim 4 puta dnevno kroz 31 dan. Rezultati ispitivanja pokazali su da je nova formulacija bazirana na CD terapijski potpuno ekvivalentna staroj, u navedenoj indikaciji. Time je dokazano kako CD kao farmaceutski ekscipijensi ne mijenjaju terapijsku učinkovitost lijekovite tvari te da je moguće potpuno zamijeniti staru formulaciju sa toksičnim tiomersalom novom, bolje podnošljivom formulacijom. Osim toga, primijećen je manji osjećaj nelagode u oku između 24. i 32. dana primjene kod pacijenata koji su koristili VO-CD u odnosu na one koji su koristili VO. To se pripisuje stvaranju inkluzijskih kompleksa između ciklodekstrina i diklofenaka čime se umanjuje i iritativni potencijal samog lijeka (Mester i sur., 2002).

Naime, CD također reducira okularnu toksičnost diklofenaka kao djelatne tvari koja je posljedica inhibicije ciklooksigenaza i utjecaja lijeka na metaloproteinaze matriksa, ali i kemijskih, surfaktantima sličnih karakteristika lijeka. Lokalne nuspojave vezane uz okularnu primjenu diklofenaka, kao i ostalih NSAID, obuhvaćaju blage smetnje kao što su žarenje i bol u oku, ali i ozbiljnija stanja kao što je keratitis i odgađanje cijeljenja rana na rožnici. Jedna je



studija, prateći brzinu cijeljenja rane na rožnici i stvaranja ožiljka, usporedila stariju oftalmičku formulaciju diklofenaka sa novom CD formulacijom i rezultatima pokazala kako se uklapanjem diklofenaka u CD maskiraju štetni učinci lijeka pri okularnoj primjeni, posebice kod uklapanja lijeka u kompleks sa  $\gamma$ CD i HP $\beta$ CD (Abdelkader i sur., 2018).

Uz navedene prednosti primjene kompleksa diklofenaka s CD u oftalmičke svrhe, važno je spomenuti i utjecaj ciklodekstrina na povećanje biorasploživost lijeka preko rožnice kao ograničavajućeg faktora apsorpcije. Kao što je već spomenuto, lijek prikladan za topičku okularnu primjenu mora biti dovoljno hidrofilan da bude topljiv u suznoj tekućini, ali i dovoljno hidrofoban da prođe kroz lipofilni epitel rožnice što stvara prepreku pri prilagodbi lijekovite tvari. Ciklodekstrini kao ekscipijensi imaju sposobnost nadvladati tu prepreku bez da narušavaju strukturu rožnice ili povećavaju viskoznost kapi za oči, što je u oftamologiji poželjno (Valls i sur., 2008). Diklofenak natrij slabo je topljiv u vodi (Bodaghi, 2008), a topljivost mu se značajno povećava uslijed nastajanja inkluzijskog kompleksa. Pri tome CD, zahvaljujući hidrofilnosti vanjskog dijela molekule, djeluju kao nosači lipofilnog lijeka u vodenom mediju, u isto vrijeme štiteći lijek od kemijske razgradnje. Pri tome ne dolazi do kovalentnog vezanja lijeka i CD, a kompleks je stabiliziran slabim kemijskim vezama te se uspostavlja stalna dinamička ravnoteža između slobodnog lijeka i lijeka u kompleksu. Kada takav kompleks dođe u bliski kontakt sa lipofilnom membranom rožnice, lijek prelazi iz šupljine CD u unutrašnjost membrane rožnice zbog visokog afiniteta lijeka prema lipofilnom mediju stanične membrane. Zbog izražene hidrofilnosti i visoke molekulske mase CD se ne apsorbiraju te ostaju otopljeni u suznoj tekućini. Rezultati istraživanja pokazuju da nastajanje inkluzijskog kompleksa s  $\beta$ CD povećava okularnu biorasploživost diklofenaka otprilike 6 puta (Valls i sur., 2008).

Na posljertku, važno je napomenuti kako se pri izradi klasičnih kapi za oči često javlja problem osiguravanja pH vrijednosti pripravka prikladne za primjenu u oko. Oftalmički pripravci su u pravilu euhidrični, čime se izbjegava iritacija oka i brzo uklanjanje formulacije iz oka suženjem. No pH vrijednost formulacije je često važna za osiguravanje topljivosti lijeka. Primjena oftalmičkih pripravaka čija pH vrijednost varira u rasponu od 7.3 do 9.7 u pravilu je bezbolna, no primjena pripravaka čija je pH vrijednost izvan navedenog raspona često je praćena neugodnim osjećajem pečenja u oku neposredno nakon topikalne primjene. S obzirom na to da CD povećavaju topljivost ljeikovite tvari o očnoj tekućini, omogućuju da se pH formulacije podesi na najprikladniju vrijednost bez nepovoljnog utjecaja na topljivost. Osim toga, održavanje visoke koncentracije lijeka blizu površine oka eliminira potrebu za

viskoznim formulacijama čime možemo zaključiti da CD kao ekscipijensi imaju uistinu veliki potencijal nadvladati prepreke povezane s topikalnom primjenom oftalmika (Loftsson i Stefánsson, 2017).

#### **4.1.2. Parenteralna primjena inkluzijskih kompleksa diklofenaka**

Diklofenak je, između ostaloga, lijek izbora u prevenciji i liječenju postoperativne akutne boli u obliku parenteralnih ljeikovitih oblika u dozi od 75 do 150 mg na dan. Često se koristi u kombinaciji sa opioidima nakon operativnih zahvata kao što su operacija abdomena, zdjelice, ortopedski ili stomatološki zahvati, a primjenjuje se intravenskim (IV), intramuskularnim (IM) ili supkutanim (SC) putem. Niska topljivost soli diklofenak natrija dugo je otežavala razvoj priprava optimalnih parenteralnih formulacija te je zahtijevala uporabu potencijalno iritirajućih i toksičnih otapala i površinski aktivnih tvari. Nadalje, takve formulacije su često pokazivale ograničenu kemijsku stabilnost i posljedično kratak rok uporabe, zbog čega su se formulirale u suhom obliku uz obaveznu rekonstituciju neposredno prije primjene. Uz to, pripravak je bilo nužno primjenjivati kao sporu infuziju kako bi se izbjegla iritacije tkiva na mjestu primjene. Usprkos tome, zabilježene su česte lokalne reakcije na mjestu primjene, naročito nakon primjene intramuskularnih injekcija (Mermelstein i sur., 2013; Colucci i sur., 2009a). U SAD-u se upravo iz tih razloga u navedenim indikacijam dugo koristio drugi nesteroidni protuupalni lijek sa potentnim analgetskim djelovanjem, ketorolak. S druge strane, u Europi je dugo godina registrirana formulacija diklofenak natrija razvijena uporabom suotapala pod nazivom Voltarol® (Hoy, 2016). U ovom pripravku je topljivost lijeka osigurana uporabom kombinacije benzilnog alkohola i propilenglikola, dok je manitol upotrijebljen kao sredstvo za izotonizaciju. Kemijsku stabilnost lijeka osigurava natrijev bisulfit kao antioksidans, a pH pripravka je reguliran dodatkom natrijeve lužine. Problem kod takovih formulacija je da razrjeđivanjem nakon intravenske primjene ili istovremenom primjenom u infuzijskoj otopini natrijeva klorida može doći do precipitacije lijeka uslijed smanjenja količine suotapala što može uzrokovati ozbiljne i po život opasne nuspojave (de Oliveira Makson i sur., 2015). Na američkom i europskom tržištu u novije vrijeme možemo pronaći nove formulacije diklofenak natrija uklopljenog u kompleks sa CD namijenjene parenteralnoj primjeni; Dyloject™ kao intravenski i intramuskularni, a Akis® kao intramuskularni i supkutani pripravak (Hoy, 2016).

### Dyloject®

Dyloject® je formulacija diklofenaka u obliku kompleksa sa HP $\beta$ CD kao solubilizatorom. Dostupan je u obliku otopine, kao intravenska bolus injekcija ili intramuskularna injekcija (duboka intraglutealna injekcija) u dozama od 75 mg/2mL i 37.5 mg/mL, stabilna pri sobnoj temperaturi. Prema britanskim smjernicama, preporučena dnevna doza je jedna bolus injekcija od 75mg/2mL. Po potrebi se može dati još jedna doza nakon 4 do 6 sati uz maksimalnu dozvoljenu dnevnu dozu od 150 mg (<http://www.mhra.gov.uk>). Indiciran je kod odraslih za prevenciju i liječenje blage do umjereno jake boli kao monoterapija i umjerene do jake boli u kombinaciji sa opioidnim analgeticima. S obzirom na to da Dyloject® u SAD-u predstavlja zamjenu ketorolaku, a u Europi Voltarol®-u, u brojim istraživanjima koja su provedena o novom lijeku za usporedbu se koriste oba lijeka ovisno o podrijetlu istraživanja (Scavone i sur., 2016).

Volarol® ampule formulacija su diklofenaka za intravensku i intramuskularnu primjenu i dostupne u dozi od 75mg/3mL (<https://www.medicines.org.uk>). Intramuskularno se primjenjuju kao duboka intraglutealna injekcija, dok se intravenska primjena Dyloject®-a i Voltarol®-a znatno razlikuje. Naime, kao što je već navedeno, Volarol® sadrži dva organska otapala, propilenglikol i benzilni alkohol što Dyloject®-u nije potrebno zbog solubilizacije lijeka primjenom HP $\beta$ CD čime mu daje višestruku prednost.

Za početak, intravenski Volarol® u obliku otopine veoma je nestabilan zbog čega originalno pakiranje Voltarol® ampula sadrži krutu tvar koja se neposredno prije upotrebe mora otopiti u 50 do 100 mL i puferirati natrijevim bikarbonatom kako bi se dobio pH prikladan za parenteralnu primjenu. Nadalje, propilenglikol i benzilni alkohol poznati su vaskularni iritansi pa se takva formulacija pri IV primjeni treba dozirati polako, u obliku infuzije u trajanju od 30 minuta do 2 sata. Dyloject® je pak stabilan u obliku otopine na sobnoj temperaturi do 2 godine te se kao takav i nalazi u originalnom pakiranju. CD su svoje izvrsne solubilizacijske sposobnosti pokazali i na ovom primjeru s obzirom na to da Dyloject® sadrži 75 mg diklofenak natrija u 2 mL otopine, dok Voltarol® sadrži istu količinu lijeka u 3 mL otopine. Nadalje, CD nisu iritansi krvnih žila pa je Dyloject® moguće primjeniti kao IV bolus injekciju u trajanju od 15 sekundi (Mermelstein i sur., 2013).

Praktičnost primjene IV bolus injekcija pokazuje i druge pozitivne strane Dyloject®-a naspram Voltarol®-a. Prema istraživanjima, primjena Dyloject®-a u obliku brze IV bolus injekcije omogućava brže postizanje visoke koncentracija diklofenak natrija u krvi, veće od

koncentracije koju postiže Voltarol®, bez povećanja rizika od nuspojava (Mermelstein i sur., 2013). Brže postizanje visokih koncentracija lijeka u krvi dovodi do bržeg analgetskog djelovanje Dyloject® injekcija, što je potvrđeno kliničkim studijama. Jedna od njih uključivala je 153 pacijenta nakon operativnog zahvata vađenja umnjaka, koji su bili randomizirano podijeljeni u skupine od kojih je jedna primala Dyloject® IV bolus injekcijom u dozi od 75 mg/2mL, druga Voltarol® IV infuzijom u dozi od 75 mg/3mL kroz 30 minuta i treća placebo. Formulacije su bile primijenjene unutar 6 sati od zahvata. Rezultati su pokazali kako su obje formulacije bile iznimno efikasnije u odnosu na placebo kroz period od 8h nakon prve doze. No, važan rezultat bio je znatno veće smanjenje boli unutar 1 h kod primjene Dyloject®-a u odnosu na Voltarol® čime se potvrdilo kako je HPβCD omogućavajući primjenu IV bolus injekcija ujedno omogućio brži nastup analgetskog djelovanja. Promatrajući razinu boli kod pacijenata u periodu između 2. i 8. sata nakon primjene, nisu primijećene značajne razlike čime se potvrdila terapijska bioekvivalentnost nove formulacije u odnosu na staru, mogućnost zamjene stare novom i isključila opasnost od negativnog utjecaja HPβCD na djelovanje aktivne tvari, odnosno potvrdila farmakološka inertnost ciklodekstrina. Sumirano, Dyloject® je pokazao brži nastup, a jednako trajanje djelovanja u odnosu na Voltarol® (Leeson i sur., 2007). Uspoređujući dvije formulacije s drugog aspekta parenteralne primjene, IM primjene dubokim intraglutealnim injekcijama, također primjećujemo superiornost Dyloject®-a. Intramuskularni Dyloject® slične je bioraspoloživosti kao i Voltarol®, ali uz brže postizanje maksimalne koncentracije lijeka u krvi, odnosno uz brže analgetsko djelovanje. Osim toga, vrlo je važno spomenuti da organska otapala propilenglikol i benzilni alkohol mogu izazvati lokalnu nekrozu tkiva nakon IM primjene (Nicolau sindrom), što dodatno naglašava bolji sigurnosni profil Dyloject®-a u usporedbi sa Voltarol®-om (Mermelstein i sur., 2013).

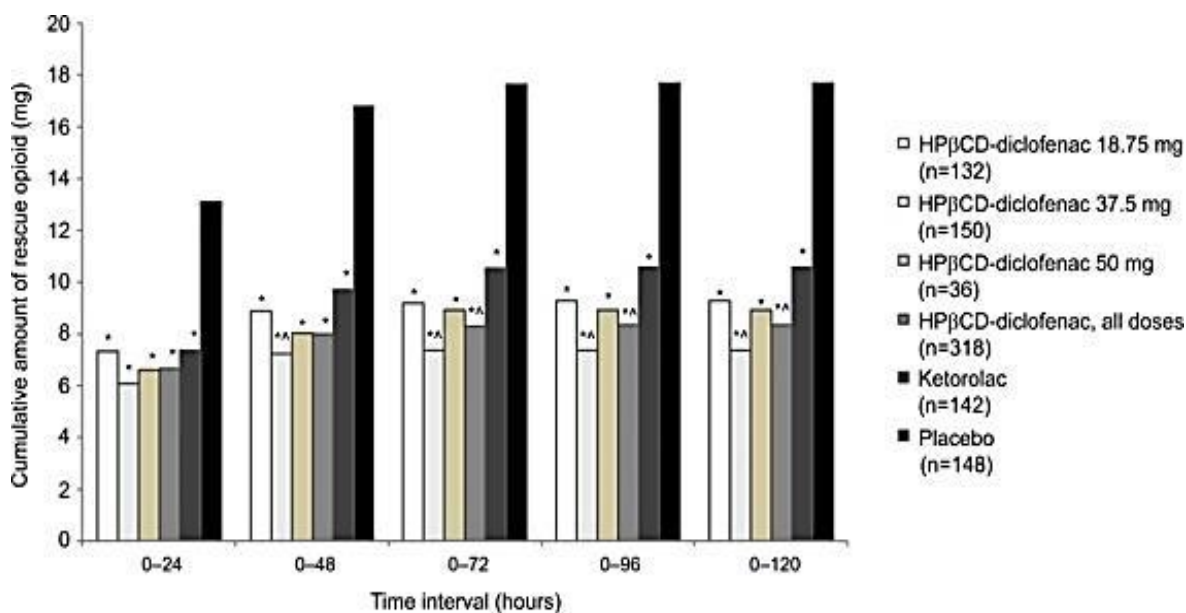
Propilenglikol i benzilni alkohol kao otapala u intravenskim pripravcima djeluju kao vaskularni iritansi te uzrokuju učestale pojave venske tromboze u blizini mjesta injektiranja. Venska tromboza vodi do upale stjenke krvne žile koju nazivamo tromboflebitis. Osim navedenih otapala, Voltarol® sadrži i antioksidans natrijev metabisulfit koji se također veže uz lokalnu iritaciju, ali i alergijske reakcije. Osim zbog kemijskih svojstava spomenutih komponenti, do porasta vjerojatnosti pojave tromboflebitisa pri IV upotrebi Voltarol® infuzije dolazi i zbog učestalog nepravilnog razrjeđivanja i puferiranja formulacije neposredno prije upotrebe od strane medicinskog osoblja (Colucci i sur., 2009). S obzirom na to da Dyloject® ne sadrži propilenglikol, benzilni alkohol, ni natrijev metabisulfit, već kao solubilizator koristi

netoksični, neiritageni HP $\beta$ CD, lako možemo zaključiti kako bi njegova upotreba smanjila učestalost tromboflebitisa kod pacijenata na intravenskom liječenju diklofenakom (<http://www.mhra.gov.uk>). Analiza 7 kliničkih ispitivanja sa sveukupno 531 pacijentom potvrdila je postavljenu hipotezu. 423 pacijenta primila su po jednu dozu Dyloject®-a koja se smatra terapijski relevantnom (25mg ili više), dok je 108 pacijenata primilo 75 mg Volatarol®-a. Tromboflebitis je zapažen kod 12 pacijenata, pri čemu je učestalost u prvoj skupini bila 1.2 % dok je u drugoj iznosila 6.5 %. Važno je spomenuti i kako su pojave tromboflebitisa kod formulacije sa HP $\beta$ CD bile blage ili srednje jake, dok je kod formulacije sa organskim otapalima zapažen ozbiljniji tromboflebitis (Colucci i sur., 2009).

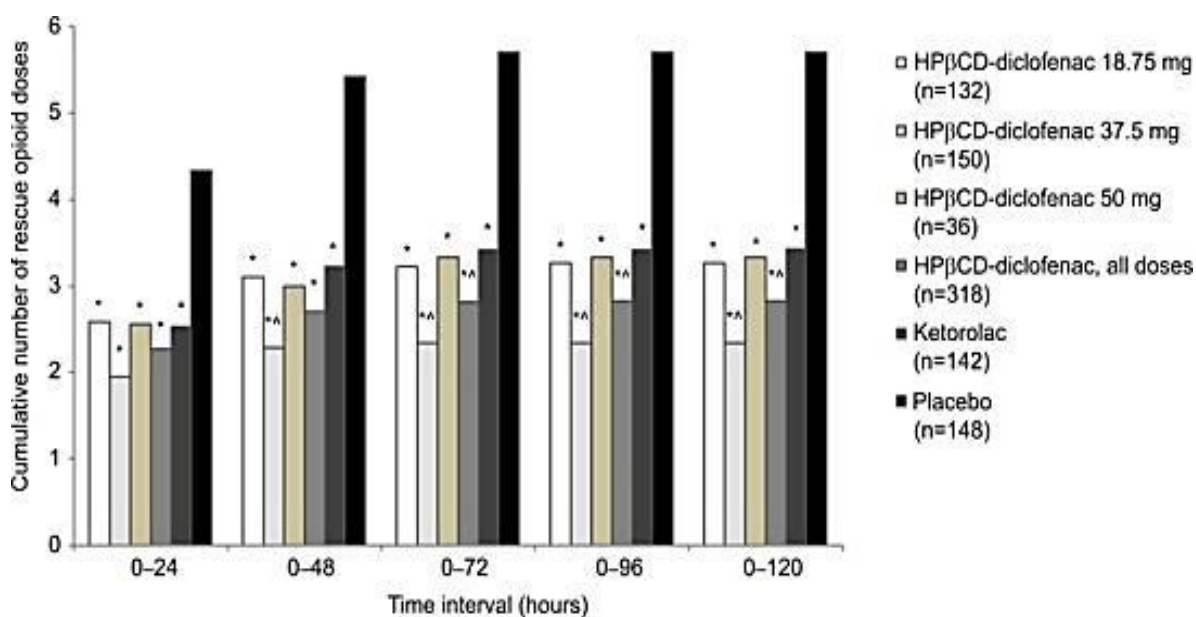
Kao što je ranije spomenuto, na američkom tržištu do registracije Dyloject®-a nije postojala nijedna formulacija diklofenaka namijenjena intravenskoj primjeni zbog loše topljivosti lijeka i loših svojstava korištenih otapala. U SAD-u ulogu u prevenciji i liječenju postoperativne boli nosi ketorolak pa su po registraciji Dyloject®-a objavljene brojne studije koje uspoređuju novi lijek sa ketorolakom s obzirom na njihovu učinkovitost i sigurnost. Prema američkim smjernicama, preporučena doza Dyloject®-a je 37.5 mg/2mL koja se po potrebi može ponoviti svakih 6 sati uz upozorenje da se ne smije prelaziti maksimalna dnevna doza od 150mg. Između ostalih, studija na pacijentima sa umjerenom do jakom boli nakon ortopedskog operativnog zahvata dala je zanimljive rezultate uspoređujući Dyloject® u dozama od 18.75 mg (rizični pacijenti - s obzirom na dob, težinu, GIT, renalno i hepatičko stanje), 37.5 mg (nerizični pacijenti) i 50 mg (pacijenti težine >95 kg), ketorolak u dozi od 15 mg (rizični pacijenti) i 30 mg (nerizični pacijenti i težine >95 kg) i placebo primijenjene kao IV bolus injekcije svakih 6 sati nakon operacije uz praćenje do 5 dana nakon zahvata. Rezultati su pokazali kako su obje djelatne tvari značajno učinkovitije od placeba što je bilo i očekivano s obzirom na dugogodišnje iskustvo primjene ketorolaka u navedene svrhe i brojne kliničke studije o učinkovitosti Dyloject®-a. Nadalje, primijećena je superiornost Dyloject®-a u vidu brzine djelovanja i smanjenja intenziteta boli. Ketorolaku je trebalo 30 minuta da počne pokazivati analgetski učinak, dok je Dyloject®-u trebalo samo 10 minuta. S druge strane, sposobnost smanjenja boli Dyloject®-a, osim nakon 10 minuta od primjene lijeka, bila je znatno veća i nakon 42, 48 i 60 sati (Daniels i sur., 2013).

S obzirom na potencijal koji je nova formulacija diklofenaka pokazala u liječenju postoperativne boli različitog intenziteta u usporedbi s ketorolakom, provedene su i brojne studije kojima se pokušalo utvrditi hoće li se upotrebom novog lijeka smanjiti upotreba

opioida. Opioidi predstavljaju skupinu jakih analgetika koji djeluju preko opioidnih receptora i često se koriste za kontrolu postoperativne boli, sami ili u kombinaciji sa NSAID. U novije vrijeme teži se k tome da NSAID zamijene opioide. Naime, upotreba opioida postoperativno često je praćena nuspojavama kao što su mučnina, povraćanje, sedacija, konstipacija i disfunkcija mokraćnog mjehura što uvelike usporava proces oporavka bolesnika nakon operacije. Razvoj novih formulacija NSAID poboljšanih svojstava otvorio je mogućnost za izbjegavanje navedenih stanja smanjivanjem upotrebe opioida. Studije su pokazale kako je intravenskom primjenom Dyloject®-a u dozama od 18.75 mg, 37.5 mg i 50 mg nakon operativnih zahvata kao što su operacija abdomena, zdjelice ili ortopedski zahvati značajno smanjena upotreba opioida kod pacijenata sa umjerenom do jakom boli, u usporedbi sa ketorolakom u dozama od 15 mg i 30 mg. Učestalost upotrebe praćena je brojem primijenjenih doza opioida kao i ukupnom količinom primijenjenih doza do 5 dana nakon zahvata. (Slika 8 i Slika 9) Veoma je važno spomenuti rezultate koje je pokazao Dyloject® u dozi od 18.75 mg. Osim što je u ranije spomenutoj studiji dokazano da je takva formulacija kod starijih pacijenata pokazala značajnije smanjenje boli nakon ortopedskog zahvata u odnosu na niske doze ketorolaka, u studijama o smanjenju količine i učestalosti upotrebe opioida, čak i tako niska doza pokazala je prednost nad ketorolakom. Takva su saznanja bitna jer su stariji pacijenti često podvrgnuti ortopedskim zahvatima, a skloniji su nuspojavama uzrokovanim opioidima, ali i nesteroidnim protuupalnim lijekovima, pa je redukcija doze obiju skupina analgetika kod njih nužna. Ono što još uvijek nije u potpunosti istraženo i otvara prostor za daljnje studije je utjecaj nove formulacije na smanjenje upotrebe opioida kod pacijenata koji su podvrgnuti više zahvata pa samim time zahtijevaju puno kompleksniji analgetski postoperativni režim. U svakom slučaju, rezultati sugeriraju mogućnost upotrebe diklofenaka uklopljenog u komplekse sa HP $\beta$ CD kao prve linije u liječenju postoperativne boli uz dodatak opioida po potrebi, umjesto obrnutog principa koji se u praksi najčešće primjenjuje (Gan i sur., 2017; Daniels i sur., 2013).



**Slika 8.** Grafički prikaz ukupne količine opioidnih doza primijenjenih u određenim vremenskim intervalima za pojedine doze HP-β-CD diklofenaka, ketorolaka i placeba (preuzeto iz Gan i sur., 2017 uz suglasnost izdavača)



**Slika 9.** Grafički prikaz ukupnog broja opioidnih doza u određenim vremenskim intervalima za pojedine doze HP-β-CD diklofenaka, ketorolaka i placeba (preuzeto iz Gan i sur., 2017 uz suglasnost izdavača)

Česta pitanja vezana uz sigurnost primjene NSAID odnose se na renalne i kardiovaskularne komplikacije te krvarenja. Skupina pacijenata kojoj posebno treba pridati pažnju su stariji bolesnici i oni sa renalnim i kardiovaskularnim insuficijencijama u anamnezi, kao i pacijenti na terapiji antikoagulansima. Dobro je poznato da preduga upotreba NSAID, već od 4 tjedna, povećava kardiovaskularni rizik. Međutim, podaci o utjecaju NSAID na srce i krvne žile pri akutnom, parenteralnom liječenju postoperativne boli su ograničeni, kako za starije lijekove, tako i za novu formulaciju inkluzijskog kompleksa. Posljednjih godina objavljene su kliničke studije koje pokušavaju dati odgovor na takva pitanja. Praćenjem pacijenata postoperativno nakon intravenske primjene različitih doza Dyloject®-a, ketorolaka i placebo utvrđeno je, uspoređujući aktivne tvari sa placebo, kako nije bilo nikakvih kardiovaskularnih promjena bez obzira na dob pacijenta i broj primljenih doza. Međutim, važno je spomenuti da je broj pacijenata sa 65 godina ili više u navedenim studijama bio ograničen da bi se moglo sa sigurnošću tvrditi kako je akutna primjena potpuno sigurna za kardiovaskularni sustav starijih bolesnika. Potrebne su dodatne studije na većem broju ljudi koji bi uz stariju dob imali i predispozicije za kardiovaskularne komplikacije, kako bi se moglo što točnije govoriti o sigurnosnom profilu spomenutih lijekova pri akutnoj primjeni (Gan i sur., 2016).

Na renalne nuspojave NSAID posebno pažnju trebaju obratiti rizične skupine kao što su pacijenti sa ranije postojećim renalnim bolestima, gubitkom krvi, zatajenjem srca ili jednostavno pacijenti starije dobi za koje je karakteristično smanjenje bubrežne funkcije. Jednako kao i za kardiovaskularne nuspojave, provedene su studije o renalnoj sigurnosti Dyloject®-a naspram ketorolaka i placebo pri akutnoj, intravenskoj upotrebi u razdoblju do 5 dana nakon operativnog zahvata. Rezultati su pokazali kako ne postoje statistički značajne renalne promjene pri upotrebi obiju aktivnih tvari u usporedbi sa placebo, kao ni međusobnom usporedbom, bez obzira na povećanje doze. Pri upotrebi Dyloject®-a primijećen je samo jedan slučaj renalne komplikacije koja se smatrala povezana sa terapijom, akutnog zatajenja bubrega. No, taj je pacijent/ica imao/la nekoliko rizičnih faktora počevši od dobi veće od 65 godina, hipertenzije, kardiovaskularnih bolesti te blage renalne insuficijencije. Prateći laboratorijske parametre kao objektivne indikatore bubrežne funkcije; promjene serumskog kreatinina i razinu urea nitrata u krvi, također nisu zamijećene značajne promjene navedenih parametara. No, kao i kod praćenja kardiovaskularnih nuspojava, navedene studije nemaju toliko jaku statističku moć s obzirom na broj pacijenata koji je u njima sudjelovao, duljinu trajanja liječenja Dyloject®-om i vrlo dobro stanje renale funkcije većine sudionika prije zahvata. Ipak, dobivena potvrda o renalnoj i kardiovaskularnoj



sigurnosti nove formulacije u ovakvim slučajevima veoma je bitna za liječenje postoperativne boli koje i predstavlja isključivo akutno izlaganje diklofenaku (Daniels i sur., 2016). Nadalje, utvrđeno je kako Dyloject® ne pokazuje statistički značajno povećani rizik od krvarenja pri akutnoj postoperativnoj upotrebi, čak ni kod pacijenata na terapiji antikoagulansima (Hoy, 2016). Zbog svega navedenog, ali i zbog eliminacije HPβCD putem bubrega, uputa o lijeku Dyloject® injekcija navodi srednju i visoku bubrežni insuficijenciju u perioperativnog razdoblju kao kontraindiciranu te upozorava na opasnosti lijeka za pacijente sa kardiovaskularnim rizikom (<https://www.accessdata.fda.gov>).

S obzirom na to da je Europska agencija za lijekove upozorila je na kardiovaskularnu toksičnost diklofenaka u visokim dozama, dokazi o učinkovitosti Dyloject® formulacije u dozama od 18.75 mg i 37.5 mg veoma su važni zato što predstavljaju značajnu redukciju doze u odnosu na Voltarol® infuziju, na čemu možemo zahvaliti porastu topljivosti diklofenaka uklapanjem u inkluzijski kompleks sa HPβCD (Scavone i sur., 2016). Liječenje akutne postoperativne boli zahtjeva višestruko doziranje lijeka pa se javila potreba za proučavanjem metaboličkog klirensa nove formulacije. Utvrđeno je kako ponovljena primjena lijeka ne uzrokuje akumulaciju čime se smanjuje mogućnost lijek-lijek interakcija kod pacijenata složenijeg režima liječenja posredstvom CYP2C9 enzima kojim se lijek dominantno metabolizira u jetri, i time još jednom opravdano povjerenje u sigurnost nove formulacije (Mermelstein i sur., 2013).

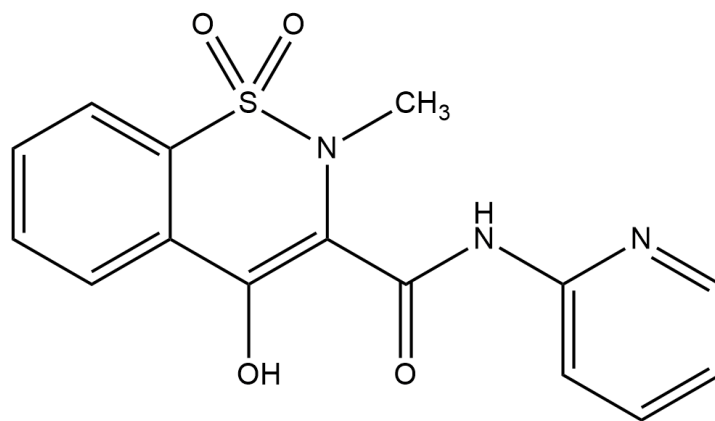
Na posljétku, prednosti koje nudi nova formulacija diklofenaka izlaze iz okvira farmakoterapijskih mogućnosti te zahvaćaju i područje farmakoeconomike. Analize potvrđuju uštedu vremena i novca zbog smanjene potrebe za liječenjem tromboflebitisa kao česte nuspojave Voltarol®-a, izbjegavanja pripreme otopine prije svake primjene te kraćeg trajanja hospitalizacije pacijenata koja je često bila produljena nuspojavama opioida (Gan i sur., 2017; Colucci i sur., 2009b).

## Akis®

Akis® je još jedan parenteralni pripravak diklofenak natrija sa HP $\beta$ CD kao solubilizatorom. Na tržištu je dostupan u dozama od 25, 50 i 75 mg/mL, a namijenjen je IM (duboka intraglutealna injekcija) i SC (u gluteus, kvadriceps ili abdomen) primjeni. Indiciran je za liječenje akutne boli u odraslih kod stanja kao što su bubrežne kolike, egzacerbacije osteoartritisa i reumatoidnog artritisa, bol u leđima, napadaji gihta, prijelomi i frakture te postoperativna bol. Doza od 75 mg namijenjena je liječenju jake boli, dok su niže doze predviđene za blagu do umjerenu bol, pri čemu je maksimalna dozvoljena dnevna doza 150 mg. Inovativnost Akis®-a leži u novom načinu primjene u odnosu na stare formulacije diklofenaka, ali i na Dyloject®. Povećavajući topljivost diklofenaka CD-om formulirani su pripravci terapijski zadovoljavajućih doza u samo 1 mL otopine čime se otvara prostor i za supkutano primjenu lijeka. Studijama je potvrđena učinkovitost u liječenju srednje do jake postoperativne boli pri supkutanoj primjeni Akis®-a u odnosu na placebo, te je potvrđena terapijska bioekvivalentnost sa IM Voltarol®-om. IM primjena Akis®-a također se pokazala bioekvivalentna spomenutoj starijoj formulaciji. Sigurnosni profil Akis®-a se kroz oba puta primjene studijama pokazao veoma dobrim. Važno je spomenuti studiju kojom je utvrđeno kako Akis® ima jednaku bioraspoloživost kada se primjeni supkutano u gluteus, kvadriceps ili abdomen, bez ozbiljnih nuspojava (jedine nuspojave uključivale su lokalnu reakciju na mjestu injektiranja). Nadalje, kada je taj pripravak namijenjen supkutanoj primjeni, on dolazi u obliku unaprijed napunjenih šprica. Akis® nam stoga otvara veći izbor mjesta za injektiranje i bez kompleksnih priprema prije injektiranja pa njegova supkutana primjena nudi priliku za samostalnu upotrebu lijeka bez medicinskog osoblja. Potencijal supkutanog Akisa® zamijećen je i u dentalnoj medicini pri zahvatu vađenja umnjaka. Naime, primjena različitih doza (5 mg, 12.5 mg, 25 mg, 50 mg) lijeka submukozalno za vrijeme zahvata u blizini zuba, rezultirala je značajnom superiornošću Akis®-a nad placebom u periodu od 6 h nakon zahvata u vidu intenziteta boli i duljeg vremenskog perioda do potrebe za dodatnim analgeticima. S obzirom na to da se submukozalnom primjenom lokalno postižu visoke koncentracije, Akis® otvara mogućnost primjene malih doza uz učinak jednak višima čime bi se smanjila učestalost nuspojava (Gorecki i sur., 2018; Keating i sur., 2016).

## 4.2. Piroksikam

Piroksikam je nesteroidni protuupalni lijek koji se primjenjuje za simptomatsko liječenje bolesnika s kroničnim reumatskim bolestima kod kojih je potrebna protuupalna i/ili analgetska terapija. Ubraja se u skupinu oksikama, derivat je enolne kiseline, te pokazuje nisku topljivost u vodi (Slika 10). On svoju protuupalnu aktivnost, osim neselektivnoj inhibiciji COX-1 i COX-2 enzima, ostvaruje i inhibicijom aktivacije neutrofila te proteoglikanaza i kolagenaza hrskavice (Brunton i sur., 2011). Na hrvatskom je tržištu registriran pod nazivom Lubor®, a dolazi u obliku kapsula za oralnu primjenu, supozitorija i kao krema (<http://halmed.hr>), dok na američkom tržištu nosi naziv Feldene® (Scarpignato, 2013). U dozi od 20 mg na dan indiciran je za liječenje kroničnih upalnih bolesti kao što su reumatoidni artritis i osteoartritis (Brunton i sur., 2011; Wang i sur., 2000). Piroksikam se dobro apsorbira nakon oralne i rektalne primjene pri čemu se maksimalna koncentracija u plazmi postiže unutar 1-5 h. Poluvrijeme eliminacije piroksikama veoma je dugo (40-70h) jer lijek podliježe enterohepatičkoj recirkulaciji pa se sporo eliminira. Dodatni uzrok sporog eliminaciji je i izraženo vezanje lijeka za proteine plazme (99%) (Deroubaix i sur., 1995). Upotreba piroksikama često je praćena gastrointestinalnim nuspojavama kao što ulcerozni stomatitis, nelagoda u abdomenu, mučnina, povraćanje, konstipacija, dispepsija, nadutost, proljev, bol abdomenu, indigestija te egzacerbacija ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti, sa većom učestalošću kod dugotrajne primjene i starijih bolesnika koji najčešće i pate od spomenutih indikacija lijeka (<http://halmed.hr>). Neki od načina kojima se pokušavaju izbjeći navedeni neželjeni učinci su upotreba inhibitora protonske pumpe (IPP) pri korištenju piroksikama, njegova zamjena selektivnim inhibitorima COX-2 enzima te sintezom prolijekovima ili formuliranjem u oblike sa želučanootpornim ovojnicama. No, studije pokazuju da velikom udjelu pacijenata IPP uopće nije propisan uz NSAID, a kada je, pacijenti su često neadherentni jer im se time komplicira medikacijski režim. Nadalje, primjena selektivnih COX-2 inhibitora predstavlja rizik pojave ozbiljnih kardiovaskularnih nuspojava. Iako se primjenom u obliku prolijekova te oblika s gastrozistentnom ovojnicom uspijeva umanjiti gastrotoksično djelovanje NSAID, u slučaju piroksikama na tržištu postoji bolja varijanta koja osim povećanja gastrointestinalne podnošljivosti omogućava i brži nastup djelovanja lijeka nakon oralne primjene – inkluzijski kompleks piroksikama i β-ciklodeskrina (PBC) (Scarpignato, 2013).



**Slika 10.** Kemijska struktura piroksikama

#### 4.2.1. Karakteristike i primjena inkluzijskog kompleksa piroksikam- $\beta$ -ciklodestrina

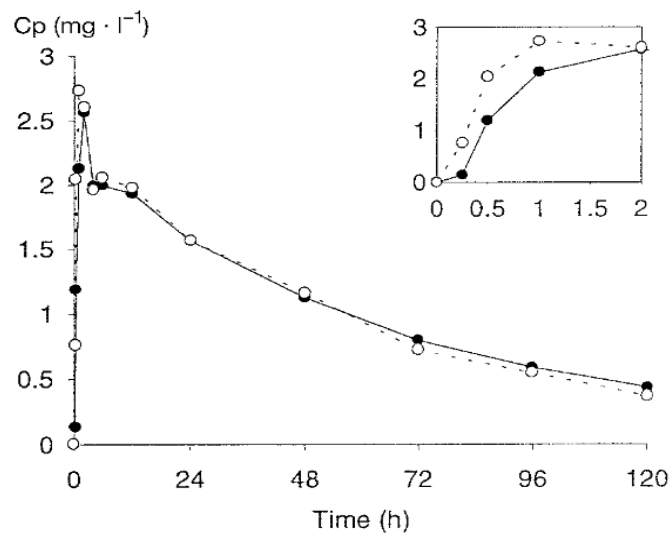
U inkluzijskom kompleksu stehiometrijski omjer lijeka i  $\beta$ CD iznosi 1:2.5. Uslijed stvaranja kompleksa lijek iz kristalinične prelazi u tvar amorfne strukture i naglašenog hidrofilnog karaktera, čime mu se značajno povećava topljivost. Zbog teške topljivosti piroksikama, prvotne metode pripreme inkluzijskog kompleksa su uključivale upotrebu toksičnih organskih otapala koja su često zaostajala u konačnoj formulaciji. Danas se kompleks priprema primjenom superkritičnog ugljikovog dioksida koji se lako i potpuno uklanja iz finalnog produkta (Scarpignato, 2013). PBC je dostupan na tržištu od 1988. godine, a razvila ga je talijanska kompanija Chiesi Farmaceutici. Danas ga na tržištu nalazimo pod imenom Brexin® ili Cicladol®, a dolazi u obliku klasičnih tableta, praška za oralnu otopinu i šumećih tableta, u dozi od 20 mg (Deroubaix i sur., 1995).

Piroksikam je u PBC inkluzijskom kompleksu vezan slabim kemijskim vezama te se nakon oralne primjene brzo otapa u gastrointestinalnoj tekućini pri čemu kompleks spontano disocira, a slobodni se piroksikam zatim brzo apsorbira preko membrane intestinalnog epitela.  $\beta$ CD povećava brzinu apsorpcije time što interakcijom s teško topljivim piroksikamom stvara amorfni hidrofilni prašak naglašenih svojstava moćenja i dobre topljivosti. Zbog velike molekulske mase i izražene hidrofilnost, sami kompleks se apsorbira u izrazito ograničenom opsegu. Međutim, nakon otapanja kompleksa uspostavlja se brza dinamička ravnoteža između slobodnog i lijeka uklopljenog u inkluzijski kompleks. U lumenu crijeva se lijek oslobođen iz kompleksa brzo apsorbira kroz lipofilnu intestinalnu membranu. Pri tome, inkluzijski kompleks djeluje kao rezervoar postupno oslobađajući lijek koji postaje dostupan za apsorpciju. Kao što je već istaknuto,  $\beta$ CD se minimalno apsorbira kroz intestinalnu

membranu, a apsorbirana frakcija se izlučuje urinom nepromijenjena. Sve to pridonosi sigurnosti primjene  $\beta$ CD kao ekscipijensa. Neapsorbirana frakcija  $\beta$ CD razgrađuje se bakterijama kolona do glukoze i maltooligosaharida, koji se nakon apsorpcije metaboliziraju do  $\text{CO}_2$  i vode. Zahvaljujući tome,  $\beta$ CD ne utječe na farmakokinetiku piroksikama nakon apsorpcije već njegova distribucija, metabolizam i eliminacija odgovaraju onoj slobodnog piroksikama, što su potvrdile brojne studije (Scarpignato, 2013). U jednoj od njih koja je provedena na zdravim ispitanicima uspoređivane su oralna bioraspodivnost i urinarna ekskrecija piroksikama nakon jednokratne i ponovljene primjene tableta PBC i kapsula slobodnog piroksikama u dozi od 20 mg. Osim toga, pratila se plazmatska razina i urinarna ekskrecija  $\beta$ CD. Rezultati su pokazali istovjetni opseg apsorpcije za obje ispitivane formulacije. No, vršna plazmatska koncentracija piroksikama postignuta je unutar 1 h od primjene jedne doze PBC, dok je kapsulama piroksikama bilo potrebno 2 h da postignu istu vrijednost što ukazuje na znatno veću brzinu apsorpcije lijeka primjenom PBC (Slika 11). Plazmatska koncentracija promatrana 15 min nakon primjene jedne doze PBC bila je već četverostruko veća u odnosu na koncentraciju nakon primjene referentnog oblika. Nadalje, kroničnom primjenom nije došlo do promjene farmakokinetičkih parametara za ispitivane formulacije, te su vrijednosti odgovarale onima kod jednokratne primjene. Prema tome, nema potrebe za prilagodbom doze pri dugotrajnoj upotrebi PBC. Međutim, studijama je utvrđeno kako je ravnotežna koncentracija piroksikama u krvi pri dugotrajnoj primjeni lijeka nešto veća kod starijih u odnosu na mlađu populaciju pa se kod njih ipak preporuča redukcija doze. Na posljetku,  $\beta$ CD nije bio detektiran u plazmi i urinu nakon primjene 1 doze, kao ni nakon 2 tjedna primjene formulacije što potvrđuje da se apsorbira iz lumena crijeva u zanemarivoj količini (Scarpignato, 2013; Deroubaix i sur., 1995).

Brža apsorpcija piroksikama nakon primjene PBC pretpostavlja i brži nastup djelovanja lijeka. Naime, slobodni piroksikam se ne koristi kao analgetik zbog odgođenog analgetskog učinka koji je povezan sa slabom topljivosti lijeka i posljedično sporijom apsorpcijom. S obzirom na bržu apsorpciju lijeka primjenom PBC u odnosu na slobodni piroksikam, nova formulacija pruža mogućnost brzog ublažavanja akutne boli. U studiji na 48 pacijenata sa akutnom boli uzrokovanom mišićno-koštanim poremećajima bolesnicima su dane doze od 10, 20 i 40 mg piroksikama u obliku slobodnog lijeka i kao PBC. Otprilike 1 sat raniji nastup analgetskog učinka opažen je za sve doze PBC u odnosu na slobodni piroksikam, pri čemu se nakon 6 h od primjene ispitivanih formulacija njihov analgetski učinak izjednačava. Obje formulacije kontrolu boli mogu održavati tijekom 20 h za što je zaslužno dugo poluvrijeme

eliminacije djelatne tvari (Wang i sur., 2000). Maksimalna plazmatska koncentracija piroksikama postiže se brže primjenom PBC u obliku praška za oralnu otopinu i šumećih tableta u odnosu na konvencionalne tablete. Osim što je u slučaju potonjih potrebno određeno vrijeme za raspadanje, gastričko pražnjenje tekućih oblika je mnogo brže nego krutih. S obzirom na to da je piroksikam slaba kiselina, njegova se apsorpcija primarno događa u gornjem dijelu tankog crijeva i samim time ovisi o razini gastričkog pražnjenja (Scarpignato, 2013).



**Slika 11.** Grafički prikaz ovisnosti koncentracije piroksikama o vremenu nakon primjene jedne doze slobodnog piroksikama i PBC (preuzeto iz Deroubaix i sur., 1995 uz suglasnost izdavača)

Nadalje, provedene su studije na životinjama koje su proučavale učinak koncentracije  $\beta$ CD na brzinu apsorpcije piroksikama iz formulacija inkluzijskih kompleksa s različitim molarnim omjerom lijeka i  $\beta$ CD u kompleksu. U jednoj od njih, zečevima su oralno primijenjeni kompleksi u omjerima 1:1, 1:2.5, 1:3 i 1:4 te slobodni piroksikam nakon čega su praćeni farmakokintetički parametri, između ostalog vrijeme za postizanje vršne plazmatske koncentracije ( $T_{max}$ ). Rezultati su pokazali da se povećanjem koncentracije  $\beta$ CD povećavala  $T_{max}$  do molarnog omjera 1:2.5. Daljnje povećanje koncentracije  $\beta$ CD u kompleksu imalo je negativan učinak na brzinu apsorpcije lijeka. Najbržu apsorpciju piroksikama osigurao je 1:2.5 koji se danas i nalazi na tržištu (Skiba i sur., 2013).

Uz navedene farmakokinetičke, a posljedično i farmakodinamičke prednosti primjene piroksikama u obliku inkluzijskog kompleksa nad slobodnim lijekom, veoma je važno naglasiti razlike u gastrointestinalnoj podnošljivosti. Naime, brža apsorpcija lijeka iz gastrointestinalnog trakta znači i kraće vrijeme u kojoj su lijek i mukoza želuca i tankog crijeva u kontaktu. To je posebice izraženo kod formulacija PBC u obliku šumećih tableta i praška za oralnu otopinu. Nadalje, kompleksiranjem lijeka također se sprječava izravan fizički kontakt lijeka i mukoze čime se prevenira topikalno oštećenje sluznice pri prolasku lijeka kroz probavni sustav. Nažalost, sistemski uzorkovano smanjenje sinteze protektivnih prostaglandina u sluznici želuca kao drugog mehanizma gastrotoksičnosti NSAID ne može se spriječiti uklapanjem piroksikama u kompleks sa ciklodekstrinom. Studije su potvrdile kako je učestalost gastrointestinalnih nuspojava kao što su gubitak krvi fecesom i ezofagealne ili gastroduodenalne lezije, jednaka za PBC i placebo dok je slobodni piroksikam češće izazivao navedena stanja. U jednoj je velikoj studiji sa 203 pacijenta uspoređena pojavnost epigastrične boli prilikom korištenja PBC i slobodnog piroksikama. Prva je formulacija pokazala učestalost pojave od 7,6 %, dok je za potonju ista vrijednost iznosila 11,2 % (Scarpignato, 2013).

Kronična bol donjeg dijela leđa definirana je kao bol koja traje dulje od 3 mjeseca uzrokovana degenerativnim ili traumatskim stanjima kralježnice i predstavlja najčešći uzrok benigne, ali skupe fizičke invalidnosti radno sposobnog stanovništva mlađeg od 45 godina. NSAID predstavljaju prvu liniju liječenja toga stanja čije je analgetsko djelovanje rezultat inhibicije prostaglandinima posredovane senzitivizacije primarnih aferentnih nociceptivnih živaca. Za razliku od ostalih skupina NSAID, oksikami su pokazali mogućnost inhibicije sinteze prostaglandina u leđnoj moždini. Kao jedan od pripadnika oksikama, piroksikam nije prikladan za vanjsku lokalnu primjenu zbog niskog topikalnog protuupalnog djelovanja pa se često propisuje za oralnu upotrebu u spomenutom stanju. S obzirom na prednost koju je PBC pokazao nad slobodnim piroksikamom u brzini analgetskog djelovanja i gastrointestinalnoj podnošljivosti, ali i prednost koju su PBC šumeće tablete i prašak za oralnu otopinu pokazale u odnosu na PBC tablete, provedeno je nekoliko studija koje uspoređuju učinak tableta slobodnog piroksikama s praškom za oralnu otopinu sa inkluzijskim kompleksom u dozama od 20 mg pri liječenju kronične boli donjeg dijela leđa. Rezultati su pokazali kako je formulacija sa PBC pokazala bolje rezultate na smanjenje boli prema svim pokazateljima učinkovitosti. Takve spoznaje, uz odličan sigurnosni profil PBC formulacija, proširuju spektar

analgetskih pripravaka za liječenje kronične boli donjeg dijela leđa pri čemu otvaraju prostor za poboljšanje kvalitete života, koja je ljudima u takvom stanju narušena (Chang i sur., 2008).

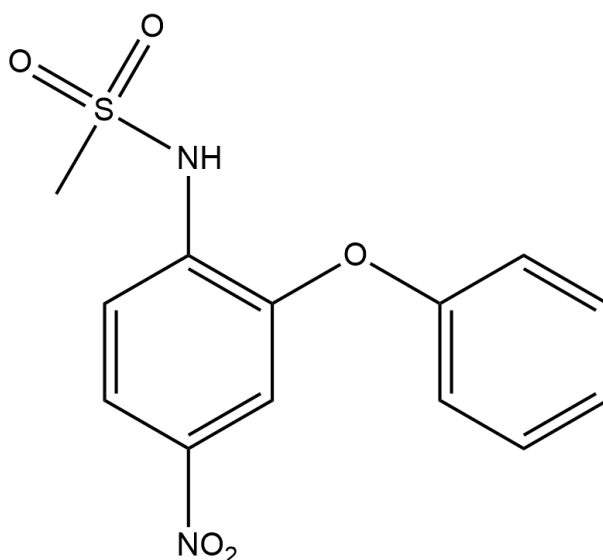
Sumiranjem brojnih kliničkih ispitivanja doneseni su zaključci o prednostima primjene PBC u odnosu na druge NSAID pri liječenju boli kod reumatoidnih bolesti i drugih mišićno-koštanih poremećaja. PBC je pokazao jednakovrijednu učinkovitost kao i slobodni piroksikam, tenoksikam, diklofenak i nabumeton, ali uz brži nastup analgetskog djelovanja i bolju podnošljivost. S obzirom na to da piroksikam ne povećava značajno rizik od kardiovaskularnih nuspojava kao i naproksen, a ima bolju gastrointestinalnu podnošljivost, PBC bi mogao biti prikladna zamjena za naproksen (Scarpignato, 2013).

### **4.3. Nimesulid**

Nimesulid se ubraja u NSAID, a kemijski je kiselinski derivat sulfonanilida, koji se od većine lijekova te skupine razlikuje svojom specifičnom kemijskom strukturom i 5 puta većem afinitetu za COX-2 izoenzim u odnosu na COX-1 izoenzim (Slika 12). Nimesulid ima i dodatne mehanizme djelovanja kao što su inhibicija oksidativnog stresa aktiviranih neutrofila, inhibicija infiltracije neutrofila posredovane integrinima, inhibicija otpuštanja histamina iz bazofila i mastocita, inhibicija kalcijevih kanala miometrija te inhibicija sinteze faktora aktivacije trombocita. Primjenjuje se u dozi od 100 mg pri čemu je moguća primjena sistemski i topikalno. Sistemski se može primijeniti rektalno ili oralno u obliku kapsula, klasičnih i šumećih tableta te praška ili granula za oralnu suspenziju, a topikalno kao gel. Indiciran je za liječenje primarne dismenoreje i akutne boli. Nimesulid je u kliničkim ispitivanjima pokazao značajan učinak na smanjenje upalnih bolnih simptoma u odnosu na placebo, čak i superioran u odnosu na neke NSAID koji su u širokoj upotrebi. Sigurnosni profil nimesulida sličan je ostalim NSAID, pri čemu pokazuje bolju gastrointestinalnu podnošljivost te smanjenje učestalosti ulceracija, krvarenja i intestinalne perforacije, koja je potvrđena čak i pri dugotrajnoj upotrebi lijeka. Smatra se da bi takva prednost mogla biti posljedica fizikalno-kemijski karakteristika lijeka (manja kiselost u odnosu na ostale NSAID), minimalne COX-1 inhibicije te kontrole otpuštanja histamina koji utječe na lučenje želučane kiseline i oksidativni stres pri želučanoj upali. S obzirom na njegovo brzo analgetsko djelovanje i sigurnosni profil, takva se formulacija činila idealnom zamjenom ostalih NSAID koji često izazivaju gastrointestinalne tegobe. Nimesulid je nekoć bio indiciran i za simptomatsko liječenje bolnog osteoartritisa kada bi prva linija liječenja (paracetamol) bila



nezadovoljavajuća (Suleyman i sur., 2008; Rainsford, 2006; Singla i sur., 2000). Međutim, od 2007. godine njegova primjena je ograničena zbog slučajeva hepatotoksičnosti kod pacijenata koji su koristili nimesulid. Pri tome je trajanje upotrebe nimesulida ograničeno na 15 dana uz primjenu najmanje učinkovite doze te isključivo kao druga linija liječenja. Nadalje, 2012. godine Europska medicinska agencija ograničila je njegovu upotrebu za liječenje akutne boli i primarne dismenoreje zbog osteoartritisa kao bolesti koja zahtjeva dugotrajno korištenje lijeka (<https://www.ema.europa.eu>).

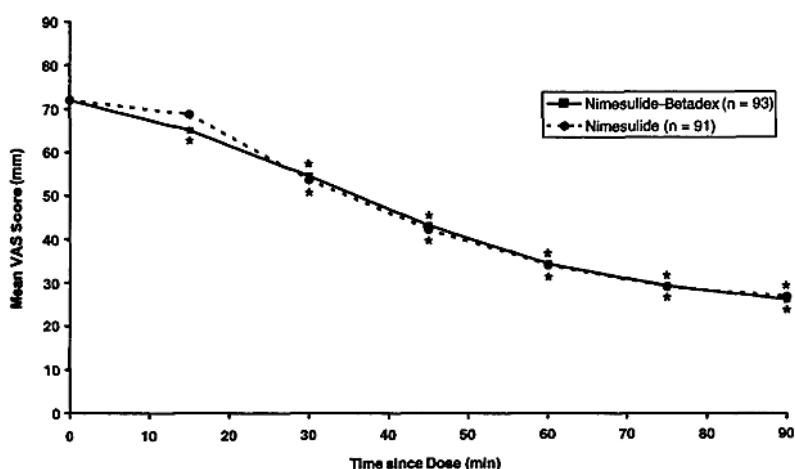


**Slika 12.** Kemijska struktura nimesulida

#### 4.3.1. Nimesulid- $\beta$ -ciklodekstrin inkluzijski kompleks

Veoma slaba topljivost nimesulida stvara poteškoće pri razvoju oblika za oralnu upotrebu jer uzrokuje varijabilnu bioraspoloživost. Zbog toga je razvijen inkluzijski kompleks nimesulida s  $\beta$ CD, čime su mu poboljšane farmakološke karakteristike. Pri tome, 100 mg nimesulida kompleksira se sa 300 mg  $\beta$ CD formulirajući pripravak koji potiče bržu apsorpciju lijeka iz gastrointestinalnog trakta, a samim time i brži nastup analgetskog učinka (Fioravanti i sur., 2002). Studija koja uspoređuje učinkovitost nimesulid- $\beta$ CD sa slobodnim nimesulidom u smanjenju boli nakon operacije koljena pokazala je kako inkluzijski kompleks značajno smanjuje bol već nakon 15 minuta od primjene formulacije s kompleksom, dok je potonjoj za isti učinak bilo potrebno 30 minuta (Slika 13). Međutim, opseg analgetskog učinka dviju formulacija se nakon navedenog vremena izjednačava pa se formulacije smatraju

bioekvivalentima te se primjena obje formulacije pokazala jednako sigurnima (Vizzard i sur., 1998). Uspoređujući nimesulid- $\beta$ CD u liječenju akutnog otitisa sa morniflumatom kao lijekom izbora ponovno je potvrđeno brže djelovanje inkluzijskog kompleksa koji je za razliku od morniflumata svoje analgetsko djelovanje pokazao već nakon 30 minuta nakon primjene. Nadalje, nimesulid- $\beta$ CD također je pokazao značajno veću gastrointestinalnu podnošljivost što je rezultat bolje gastrointestinalne podnošljivosti samog nimesulida, ali i njegovog uklapanja u inkluzijski kompleks (Passali i sur., 2001).



**Slika 13.** Ovisnost intenziteta boli o vremenu nakon primjene nimesulida i njegovog inkluzijskog kompleksa (preuzeto iz Vizzard i sur., 1998 uz suglasnost izdavača)

Na posljetku, provedena je i studija koja je usporedila analgetski učinak nimesulid- $\beta$ CD i naproksena pri kroničnoj terapiji osteoartritisa. Pacijentima su prvih 15 dana formulacije date svaki dan, a nakon 15 dana samo po potrebi kroz 5.5 mjeseci. Rezultati su pokazali kako su obje formulacije jednako učinkovite, ali sa značajno manjim gastrotoksičnim učinkom inkluzijskog kompleksa u odnosu na naproksen pri dugotrajnoj primjeni. Rezultati studija o nimesulid- $\beta$ CD dobiveni su godinama prije nego što se pojavila svjetski raširena zabrinutost zbog potencijalnog oštećenja jetre pri upotrebi lijeka i strogo ograničila njegova primjena. Međutim, spomenute studije su dodatni pokazatelj CD kao pomoćnih tvari koje uvelike mogu poboljšati farmakokinetičke, a samim time i farmakodinamičke karakteristike lijeka kojeg kompleksiraju (Fioravanti i sur., 2002)

## 5. ZAKLJUČCI

CD su veoma sigurni multifunkcionalni farmaceutski ekscipijensi koji stvaranjem inkluzijskih kompleksa mogu nadići probleme povezane s razvojem formulacije i primjene različitih lijekova. Između ostalog, nude zanimljivu alternativu pri razvoju sigurnijih i učinkovitijih farmaceutskih oblika NSAID, skupine lijekova koje se naširoko primjenjuju.

Uklapanjem diklofenaka u kompleksa sa CD formulirani su pripravci prikladni za okularnu i parenteralnu primjenu. Inkluzijski kompleks diklofenaka sa HP $\gamma$ CD za okularnu primjenu povećao je topljivost lijeka, a samim time i oftalmičku bioraspoloživost. Nadalje, HP $\gamma$ CD omogućava zamjenu toksičnog konzervansa tiomersala sa manje štetnim benzalkonijevim kloridom spriječavajući njegovu inkompatibilnost sa diklofenakom, te umanjuje iritativni potencijal diklofenaka na površinu oka. Pri parenteralnoj primjeni diklofenak-HP $\beta$ CD povećana je topljivost lijeka zbog čega nema potrebe za korištenjem suotapala propilenglikola i benzilnog alkohola, koja su vaskularni iritansi. Stoga, formulaciju inkluzijskog kompleksa moguće je koristiti u obliku brzog IV bolusa umjesto spore infuzije. Zamijećen je brži nastup djelovanja i jači analgetski učinak parenteralnih formulacija diklofenaka sa CD u odnosu na starije formulacije što omogućava redukciju doze i smanjenu upotrebu opioida, a posljedično i manju učestalost nuspojava. Osim toga, CD povećava stabilnost pripravka pa nije potrebna priprema otopine iz lijeka u krutom stanju neposredno prije upotrebe čime se povećava praktičnost primjene. Nadalje, na primjeru teško topljivih piroksikama i nimesulida vidimo kako oralnom primjenom njihovih kompleksa sa CD dolazi do brže apsorpcije u odnosu na slobodne lijekove što se manifestira kroz brži nastup djelovanja. Osim toga, brža apsorpcija znači i kraće vrijeme u kojem su lijekovi u kontaktu sa sluznicom probavnog trakta pa se povećava njihova gastrointestinalna podnošljivost.

Na posljetku, studije potvrđuju kako CD stvaranjem inkluzijskih kompleksa ne narušavaju farmakološku aktivnost diklofenaka, piroksikama i nimesulida. Osim toga, cijenom koštanja predstavljaju farmakoeekonomski prihvatljive pomoćne tvari. Zbog svega navedenog, CD nude značajan potencijal u razvoju novih, učinkovitijih i sigurnijih farmaceutskih formulacija NSAID.

## 6. LITERATURA

Abdelkader H, Fathalla Z, Moharram H, Ali TFS, Pierscionek B. Cyclodextrin Enhances Corneal Tolerability and Reduces Ocular Toxicity Caused by Diclofenac. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018, 5260976.

Ajmone-Cat MA, Bernardo A, Greco A, Minghetti L, Ajmone-Cat MA, Bernardo A, Greco A, Minghetti L. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Brain Inflammation: Effects on Microglial Functions. *Pharmaceuticals*, 2010, 3, 1949–1965.

Bacchi S, Palumbo P, Sponta A, Coppolino MF. Clinical Pharmacology of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Review. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, 2012, 11, 52–64.

Bodaghi B. Diclofenac sodium 0.1% ophthalmic solution: update on pharmacodynamics, clinical interest and safety profile. *Expert Rev Ophthalmol*, 2008, 3, 139–148.

Brito RG, Araújo AA, Quintans JS, Sluka KA, Quintans-Júnior LJ. Enhanced analgesic activity by cyclodextrins – a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Deliv*, 2015, 12, 1677–1688.

Chang S-T, Chen L-C, Chang C-C, Chu H-Y, Tsai K-C. Effects of piroxicam-beta-cyclodextrin sachets on abnormal postural sway in patients with chronic low back pain. *J Clin Pharm Ther*, 2008, 33, 495–506.

Colucci RD, Wright C, Mermelstein FH, Gawarecki DG, Carr DB. Dyloject®, a novel injectable diclofenac solubilised with cyclodextrin: Reduced incidence of thrombophlebitis compared to injectable diclofenac solubilised with polyethylene glycol and benzyl alcohol. *Acute Pain*, 2009a, 11, 15–21.

Colucci RD, Wright C, Mermelstein FH, Gawarecki DG, Carr DB. Dyloject®, a novel injectable diclofenac solubilised with cyclodextrin: Reduced incidence of thrombophlebitis compared to injectable diclofenac solubilised with polyethylene glycol and benzyl alcohol. *Acute Pain*, 2009b, 11, 15–21.

Daniels S, Melson T, Hamilton DA, Lang E, Carr DB. Analgesic Efficacy and Safety of a Novel Injectable Formulation of Diclofenac Compared With Intravenous Ketorolac and Placebo After Orthopedic Surgery. *Clin J Pain*, 2013, 29, 655–663.

Daniels SE, Gan TJ (TJ), Hamilton DA, Singla N, Lacouture PG, Johnson O, Min LH, Reyes CRD, Carr DB. A Pooled Analysis Evaluating Renal Safety in Placebo- and Active Comparator-Controlled Phase III Trials of Multiple-Dose Injectable HP $\beta$ CD-Diclofenac in Subjects with Acute Postoperative Pain. *Pain Med*, 2016, 17, 2378–2388.

Davis ME, Brewster ME. Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3, 1023–1035.

de Oliveira Makson G, Guimarães AG, Araújo Adriano A, Quintans Jullyana S, Santos MR, Quintans-Júnior LJ. Cyclodextrins: improving the therapeutic response of analgesic drugs: a patent review. *Expert Opin Ther Pat*, 2015, 25, 897–907.

Del Valle EMM. Cyclodextrins and their uses: a review. *Process Biochem*, 2004, 39, 1033–1046.

Deroubaix X, Stockis A, Allemon AM, Lebacq E, Acerbi D, Ventura P. Oral bioavailability of CHF1194, an inclusion complex of piroxicam and beta-cyclodextrin, in healthy subjects under single dose and steady-state conditions. *Eur J Clin Pharmacol*, 1995, 47, 531–536.

Dyloject® 75mg/2mL solution for injection - summary of product characteristics, 2014., [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/022396lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022396lbl.pdf), pristupljeno 25. 4. 2019.

Dynastat® prašak za otopinu za injekciju- sažetak opisa svojstava lijeka, 2012., [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dynastat-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dynastat-epar-product-information_hr.pdf), pristupljeno 3. 6. 2019.

European Medicines Agency - background review for cyclodextrins used as excipients, 2014., [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/background-review-cyclodextrins-used-excipients-context-revision-guideline-excipients-label-package\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/background-review-cyclodextrins-used-excipients-context-revision-guideline-excipients-label-package_en.pdf), pristupljeno 4. 6. 2019.

Fioravanti A, Storri L, Di Martino S, Bisogno S, Oldani V, Scotti A, Marcolongo R. A randomized, double-blind, multicenter trial of nimesulide-beta-cyclodextrin versus naproxen in patients with osteoarthritis. *Clin Ther*, 2002, 24, 504–519.

Gan TJ, Singla N, Daniels SE, Hamilton DA, Lacouture PG, Reyes CR, Carr DB. Postoperative opioid sparing with injectable hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin-diclofenac: pooled analysis of data from two Phase III clinical trials. *J Pain Res*, 2017, 10, 15–29.

Gan TJ, Singla N, Daniels SE, Lacouture PG, Min LH, Reyes CRD, Carr DB. Cardiovascular safety of hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin–diclofenac in the management of acute postsurgical pain: a pooled analysis of 2 randomized, double-blind, placebo- and active comparator–controlled phase III clinical trials. *J Clin Anesth*, 2016, 31, 249–258.

Gorecki P, Rainsford KD, Taneja P, Bulsara Y, Pearson D, Saund D, Ahmed B, Dietrich T. Submucosal Diclofenac for Acute Postoperative Pain in Third Molar Surgery: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Dent Res*, 2018, 97, 381–387.

Grosser T, Smyth E, FitzGerald GA. Anti-Inflammatory, Antipyretic, and Analgesic Agents; Pharmacotherapy of Gout. U: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Brunton L, Bruce C, Bjorn K, urednici, New York, McGraw-Hill, 2011, str. 959–1004.

Hoy SM. Diclofenac Sodium Bolus Injection (Dyloject™): A Review in Acute Pain Management. *Drugs*, 2016, 76, 1213–1220.

Jacob S, Nair AB. Cyclodextrin complexes: Perspective from drug delivery and formulation. *Drug Dev Res*, 2018, 79, 201–217.

Jansook P, Ogawa N, Loftsson T. Cyclodextrins: structure, physicochemical properties and pharmaceutical applications. *Int J Pharm*, 2018, 535, 272–284.

Keating GM, Blair HA, Plosker GL. Diclofenac sodium injection (Akis®, Dicloin®) in the management of pain: a guide to its use in the EU. *Drugs Ther Perspect*, 2016, 32, 1–5.

Leeson R, Harrison S, Ernst C, Hamilton D, Mermelstein F, Gawarecki D, Moshman M, Carr D. Dyloject, a Novel Injectable Diclofenac Formulation, Offers Greater Safety and Efficacy Than Voltarol for Postoperative Dental Pain. *Reg Anesth Pain Med*, 2007, 32, 303–310.

Loftsson T, Stefánsson E. Cyclodextrins and topical drug delivery to the anterior and posterior segments of the eye. *Int J Pharm*, 2017, 531, 413–423.

Mermelstein F, Hamilton DA, Wright C, Lacouture PG, Ramaiya A, Carr DB. Single-Dose and Multiple-Dose Pharmacokinetics and Dose Proportionality of Intravenous and Intramuscular HP $\beta$ CD-Diclofenac (Dyloject) Compared with Other Diclofenac Formulations. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*, 2013, 33, 1012–1021.

Mester U, Lohmann C, Pleyer U, Steinkamp G, Volcker E, Kruger H, Raj PS. A Comparison of Two Different Formulations of Diclofenac Sodium 0.1% in the Treatment of Inflammation

following Cataract-Intraocular Lens Surgery. *Drugs R D*, 2002, 3, 143–151.

Obavijest o novim podacima o sigurnosti nimesulida, 2012., <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/nimesulide-1>, pristupljeno 25. 5. 2019.

Passali D, Balli R, Scotti A, Oldani V. Controlled, double-blind, randomized comparison of nimesulide  $\beta$ -cyclodextrin and morniflumate in acute otitis. *Curr Ther Res*, 2001, 62, 153–166.

Rainsford KD. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin*, 2006, 22, 1161–1170.

Sažetak opisa svojstava lijeka - Lubor, 2016., [http://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/SPC\\_UP-I-530-09-15-02-341.pdf](http://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-15-02-341.pdf), pristupljeno 31. 5. 2019.

Scarpignato C. Piroxicam- $\beta$ -cyclodextrin: a GI safer piroxicam. *Curr Med Chem*, 2013, 20, 2415–2437.

Scavone C, Bonagura AC, Fiorentino S, Cimmaruta D, Cenami R, Torella M, Fossati T, Rossi F. Efficacy and Safety Profile of Diclofenac/Cyclodextrin and Progesterone/Cyclodextrin Formulations: A Review of the Literature Data. *Drugs R D*, 2016, 16, 129–140.

Schmidt M, Lamberts M, Olsen A-MS, Fosbøll E, Niessner A, Tamargo J, Rosano G, Agewall S, Kaski JC, Kjeldsen K, Lewis BS, Torp-Pedersen C. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2016, 37, 1015–1023.

Singla AK, Chawla M, Singh A. Nimesulide: some pharmaceutical and pharmacological aspects--an update. *J Pharm Pharmacol*, 2000, 52, 467–486.

Skiba M, Bouchal F, Boukhris T, Bounoure F, Fessi H, Fatmi S, Chaffai N, Lahiani-Skiba M. Pharmacokinetic study of an oral piroxicam formulation containing different molar ratios of  $\beta$ -cyclodextrins. *J Incl Phenom Macrocycl Chem*, 2013, 75, 311–314.

Suleyman H, Cadirci E, Albayrak A, Halici Z. Nimesulide is a Selective COX-2 Inhibitory, Atypical Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug. *Curr Med Chem*, 2008, 15, 278–283.

Valls R, Vega E, Garcia M., Egea M., Valls J. Transcorneal Permeation in a Corneal Device

of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Drug Delivery Systems. *TOMCJ*, 2008, 2, 66–71.

Vizzard M, Sagarriga Visconti C, Pedrotti L, Marzano N, Berruto M, Scotti A. Nimesulide beta cyclodextrin (nimesulide-betadex) versus nimesulide in the treatment of pain after arthroscopic surgery. *Curr Ther Res*, 1998, 59, 162–171.

Voltarol® Ampoules - summary of product characteristics, 2017., <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1043/smpc>, pristupljeno 25. 4. 2019.

Wang D, Miller R, Zheng J, Hu C. Comparative population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis for piroxicam-beta-cyclodextrin and piroxicam. *J Clin Pharmacol*, 2000, 40, 1257–1266.



## 7. SAŽETAK

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) su skupina lijekova sa analgetskim, antipiretskim i protuupalnim djelovanjem koji se naširoko koriste u liječenju boli, vrućice i upalnih bolesti. Njihovi nedostaci su česta neučinkovitost i izazivanje brojnih nuspojava. Ciklodekstrini (CD) stvaranjem inkluzijskih kompleksa otvaraju mogućnost pripreme novih formulacija postojećih NSAID sa većom učinkovitošću i manjim rizikom pojave nuspojava. Uklapanjem NSAID u komplekse sa CD formulirani su pripravci prikladni za okularnu, parenteralnu i oralnu primjenu. Formulacije inkluzijskih kompleksa povećavaju topljivost pojedinih NSAID, a samim time i bioraspoloživost, brzinu nastupa i intenzitet djelovanja za sva tri puta primjene. Nadalje, CD reduciraju kontakt NSAID sa sluznicama što smanjuje lokalne iritacije i omogućava veću podnošljivost. CD mogu zamijeniti brojne štetne pomoćne tvari korištene u konvencionalnim formulacijama čime dodatno poboljšavaju sigurnosni profil NSAID. Na posljetku, CD predstavljaju veoma dobro podnošljive pomoćne tvari prihvatljive cijene koštanja sa potencijalom za dodatni razvoj formulacija NSAID poboljšanih karakteristika.

## **SUMMARY**

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are a group of analgesic, antipyretic and anti-inflammatory drugs that are widely used in the treatment of pain, fever and inflammatory diseases. Their disadvantages are frequent inefficiency and numerous side effects. Cyclodextrins (CD) by creating inclusion complexes open the possibility of preparing new formulations of existing NSAIDs with higher efficacy and lower risk of side effects. By incorporating NSAIDs into complexes with CDs, formulations suitable for ocular, parenteral and oral administration are made. Formulations of inclusion complexes increase the solubility of particular NSAIDs and consequently the bioavailability, onset and intensity of drug effect for all three administration routes. Furthermore, CD reduces contact of NSAID with the mucous membrane, which reduces local irritation and allows greater drug tolerability. CD can replace many harmful adjuvants used in conventional formulations and increase additionally the NSAID safety profile. Ultimately, CDs are very well-tolerated adjuvants with acceptable price and potential for additional development of improved NSAID formulations.

## 8. PRILOG

Suglasnosti izdavača za reprodukciju slika iz ranije objavljenih publikacija dostupne su na slijedećim poveznicama:

<https://s100.copyright.com/CustomerAdmin/PLF.jsp?ref=612c51fa-84d3-407a-938d-48246fc46df4>

<https://s100.copyright.com/CustomerAdmin/PLF.jsp?ref=a1530385-59fc-40d3-ad14-b28ed0a768b0>

<https://s100.copyright.com/CustomerAdmin/PLF.jsp?ref=aac9c0f7-6d5e-4a51-a899-f15cb92babb9>

<https://s100.copyright.com/CustomerAdmin/PLF.jsp?ref=933d2dfd-6828-4217-adf7-e4519de02358>

<https://www.copyright.com/orderView.do?id=11825162>

<https://s100.copyright.com/CustomerAdmin/PLF.jsp?ref=616b27b0-7041-477b-ada1-e87a8a9136ec>

<https://s100.copyright.com/CustomerAdmin/PLF.jsp?ref=cd50f1a9-ef44-4630-931c-fef7eaf2ec9a>

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za farmaceutsku tehnologiju  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### PRIMJENA CIKLODEKSTRINA U FORMULACIJAMA NESTEROIDNIH PROTUUPALNIH LIJEKOVA

**Daniela Rogulj**

#### SAŽETAK

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) su skupina lijekova sa analgetskim, antipiretskim i protuupalnim djelovanjem koji se naširoko koriste u liječenju boli, vrućice i upalnih bolesti. Njihovi nedostaci su česta neučinkovitost i izazivanje brojnih nuspojava. Ciklodekstrini (CD) stvaranjem inkluzijskih kompleksa otvaraju mogućnost pripreme novih formulacija postojećih NSAID sa većom učinkovitošću i manjim rizikom pojave nuspojava. Uklapanjem NSAID u komplekse sa CD formulirani su pripravci prikladni za okularnu, parenteralnu i oralnu primjenu. Formulacije inkluzijskih kompleksa povećavaju topljivost pojedinih NSAID, a samim time i bioraspoloživost, brzinu nastupa i intenzitet djelovanja za sva tri puta primjene. Nadalje, CD reduciraju kontakt NSAID sa sluznicama što smanjuje lokalne iritacije i omogućava veću podnošljivost. CD mogu zamijeniti brojne štetne pomoćne tvari korištene u konvencionalnim formulacijama čime dodatno poboljšavaju sigurnosni profil NSAID. Na posljeticu, CD predstavljaju veoma dobro podnošljive pomoćne tvari prihvatljive cijene koštanja sa potencijalom za dodatni razvoj formulacija NSAID poboljšanih karakteristika.

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

Rad sadrži: 47 stranica, 13 grafičkih prikaza, 3 tablice i 47 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: NSAID, ciklodekstrini, inkluzijski kompleks, topljivost, podnošljivost

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

Ocjenjivači: **Dr. sc. Mario Jug**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*  
**Dr. sc. Anita Hafner**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*  
**Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: srpanj 2019.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of pharmaceutical technology  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### THE USAGE OF CYCLODEXTRINS IN FORMULATIONS OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

**Daniela Rogulj**

#### SUMMARY

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are a group of analgesic, antipyretic and anti-inflammatory drugs that are widely used in the treatment of pain, fever and inflammatory diseases. Their disadvantages are frequent inefficiency and numerous side effects. Cyclodextrins (CD) by creating inclusion complexes open the possibility of preparing new formulations of existing NSAIDs with higher efficacy and lower risk of side effects. By incorporating NSAIDs into complexes with CDs, formulations suitable for ocular, parenteral and oral administration are made. Formulations of inclusion complexes increase the solubility of particular NSAIDs and consequently the bioavailability, onset and intensity of drug effect for all three administration routes. Furthermore, CD reduces contact of NSAID with the mucous membrane, which reduces local irritation and allows greater drug tolerability. CD can replace many harmful adjuvants used in conventional formulations and increase additionally the NSAID safety profile. Ultimately, CDs are very well-tolerated adjuvants with acceptable price and potential for additional development of improved NSAID formulations.

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

Thesis includes: 47 pages, 13 figures, 3 tables and 47 references. Original is in Croatian language.

Keywords: NSAIDs, cyclodextrins, solubility, tolerability

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

Reviewers: **Mario Jug, Ph.D.** /Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Anita Hafner, Ph.D.** /Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Dubravka Vitali Čepo, Ph.D.** /Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July 2019.