

STAROSTNIKOM PRIJAZNE FARMACEVTSKE OBLIKE

OLDER PATIENTS FRIENDLY DOSAGE FORMS

AVTOR / AUTHOR:

Alenka Zvonar Pobirk
Mirjana Gašperlin*

*UL-Fakulteta za farmacijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana, Slovenija*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: mirjana.gasperlin@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

V zadnjih letih je veliko pozornosti namenjeno razvoju novih tehnologij za izdelavo fleksibilnih farmacevtskih oblik (FO), ki bodo primerne za čim več starostnih skupin, vključno z otroci in starostniki. Ker se kot družba staramo, je za doseganje boljših terapijskih izidov bistven razvoj starejšim pacientom prijaznih FO, pri načrtovanju katerih moramo upoštevati morebitne fizične omejitve (npr. (ne)zmožnost požiranja in slabši vid), kognitivne omejitve (npr. slabši spomin, (ne)razumevanje načina uporabe FO) in splošno zdravstveno stanje posameznikov (1). V skladu s tem trendom je opazen porast inovativnih formulacijskih pristopov in pripomočkov za lažjo aplikacijo oz. odmerjanje (slika 1).

POVZETEK

V razvitem svetu narašča delež starejše populacije, to so ljudje starejši od 65 let, kar spreminja globalno demografsko sliko in predstavlja nove izzive tako družbi kot farmacevtski industriji. Za doseganje čim boljših izidov zdravljenja je bistven razvoj starostnikom prijaznih farmacevtskih oblik, pri načrtovanju katerih moramo nujno upoštevati fizične omejitve (npr. nezmožnost požiranja, slabši vid ter zmanjšanje gibljivosti in fizične moči), kognitivne omejitve (npr. slabši spomin, nerazumevanje načina uporabe farmacevtskih oblik) in splošno zdravstveno stanje posameznikov.

V članku je podan pregled klasičnih in novejših (per)oralnih, (trans)dermalnih, parenteralnih FO ter FO za aplikacijo v oko, ki jih lahko opredelimo kot starostnikom prijazne.

KLJUČNE BESEDE:

starostniki, večenotne oblike, orodisperzibilne oblike, transdermalni obliži, pogostost odmerjanja

ABSTRACT

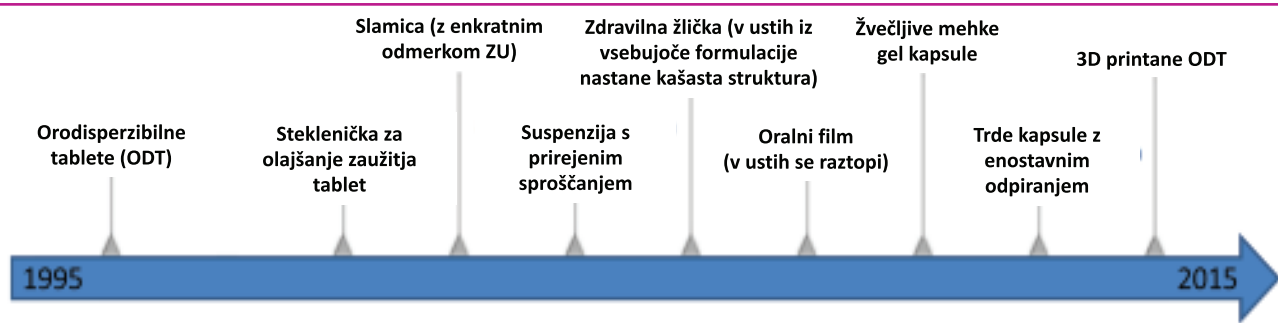
An increasing elderly population (people older than 65 years) is leading to a change in global demographics. This presents a new challenge to society and the pharmaceutical industry. For achieving optimal therapeutic effect it is thus essential to focus on developing older patient friendly dosage forms with the particular attention given to the specific physical limitations (e.g. swallowing difficulties, the loss of visual acuity, strength and dexterity), cognitive capabilities (e.g. memory impairment, (un)ability of understanding product use and dosing regimen) and overall health conditions of target patient population.

In the present article a review of classical and novel delivery systems for oral, oromucosal, (trans)dermal, parenteral and ophthalmic application focusing on older patient friendly dosage forms is given.

KEY WORDS:

older patients, multiple units dosage forms, orodispersible systems, transdermal patches, dosing frequency





Slika 1: Novejše formulacije in medicinski pripomočki na trgu, ki so bili razviti z namenom enostavnejše (per)oralne aplikacije pri bolnikih različnih starostnih skupin; prirejeno po (2).

Figure 1: A range of commercialized dosage forms and medical devices for age-appropriate oral drug delivery, which have emerged during the past two decades; adapted from (2).

2 FARMACEVTSKE OBLIKE ZA ORALNO IN PERORALNO POT VNOSA

(Per)oralen vnos zdravilnih učinkovin (ZU) je predvsem v terapiji kroničnih obolenj zaradi priročnosti, neinvazivnosti ter enostavnosti aplikacije še vedno najbolj zaželen, zato je razvoj učinkovitih in starostnikom prijaznih peroralnih FO ključnega pomena za doseganje dobrega sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili in posledično boljših terapijskih izidov (3). Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (4) v povprečju le 50 % kroničnih bolnikov jemlje zdravila popolnoma v skladu z navodili. Glede na literaturne podatke je sodelovanje bolnikov (rednost jemanja, pravilen odmerek in režim jemanja) močno odvisno od števila dnevni odmerkov; v primeru aplikacije enkrat dnevno je ustrezno sodelovalo do 80 % bolnikov, pri aplikaciji štirikrat dnevno pa le še okoli 50 % (ob upoštevanju strožje definicije sodelovanja bolnikov) (5, 6). Na stopnjo sodelovanja starejših bolnikov z več sočasnimi obolenji nadalje pomembno vplivajo tudi velikost FO, količina tekočine, ki se mora ob jemanju zdravila zaužiti, predviden čas jemanja zdravila glede na obrok hrane (npr. po obroku ali na tešče), prepoved sočasnega jemanja drugih zdravil ali uživanja določene hrane/pijače in vsi režimi jemanja, ki povečujejo kompleksnost polifarmakoterapije (npr. način jemanja bifosfonatov) (7).

Po nekaterih podatkih ima kar 70 – 90 % starejših bolnikov težave s požiranjem, ki so lahko psihološkega izvora ali posledica fizične motnje v sposobnosti požiranja (8). Pri takšnih bolnikih lahko adherenco pomembno izboljšamo z razvojem FO, ki so bodisi dovolj majhne bodisi razpadejo v ustih in s tem olajšajo zaužitje. Lahko so tudi v obliki te-

kočine, v kolikor je predviden volumen enkratnega odmerka ustrezno majhen. Nadalje je zaželeno, da FO omogoča enostavno prilagajanje odmerka in enkrat dnevno odmerjanje, kar je še zlasti pomembno v primeru polifarmakoterapije. Pri slednji je tudi izjemno pozitivno, če lahko več zdravilnih učinkovin združimo v isti FO (*angl.: fixed dose combinations – FDC*) in tako zmanjšamo število zdravil, ki jih mora bolnik dnevno zaužiti. V kolikor so za odmerjanje zdravila potrebni odmerni pripomočki, je zelo pomembno, da je njihova uporaba enostavna in zanesljiva. Pozorni moramo biti tudi na primarno ovojnino, saj odpiranje vsebnikov z otrokom varno zaporko lahko predstavlja velik problem za starejše bolnike ali osebe z okrnjeno ročno spretnostjo (7, 9).

2.1 TRDNE FO Z NEPRIREJENIM SPROŠČANJEM

Med klasične trdne FO za peroralno uporabo uvrščamo tablete in trde kapsule. Tablete so najbolj razširjena skupina trdnih FO, ki tako kot kapsule vsebujejo enkratni odmerek ene ali več ZU. Med njihovimi glavnimi prednostmi so točnost odmerjanja, stabilnost ter možnost enostavne oskrbe z zdravilom tudi na poti. Predvsem tablete se odlikujejo tudi po stroškovni sprejemljivosti in so večinoma priljubljene med bolniki, saj omogočajo enostaven vnos zdravila (3). Zelo priročne so tudi za bolnike z več sočasnimi obolenji, pri katerih je režim jemanja zdravil pogosto zelo zahteven zaradi sočasne terapije z več različnimi zdravili. Tem bolnikom je v veliko pomoč, če lahko tablete ali kapsule prenesemo v osebni razdelilnik zdravil in si tako vnaprej pripravijo dnevne odmerke za posamezen dan (ali celo teden). Pri tem mora biti zagotovljena ustrezna stabilnost, zato ta praksa ni primerna za zdravila, ki so občutljiva npr. na vlago, v kolikor jih ne prenesemo skupaj s primarno ovo-

nino, ki jo običajno predstavlja pretisni omot. Bolnikom je v veliko pomoč tudi razlikovanje različnih tablet in kapsul po velikosti, obliki in barvi, kar preprečuje nehotene zamenjave (11).

Za klasične okrogle tablete sta z vidika enostavnosti rokovanja in zmožnosti zaužitja optimalna premer 6-10 mm ter masa 200-400 mg (1). Zaradi podolgovate oblike in teksture imajo nekateri bolniki raje trde kapsule; v splošnem velja, da so tiste od velikosti 4 (0,21ml) do 1 (0,5 ml) primerne za večino starostnikov. Težave nastopijo pri bolnikih z motnjo požiranja, ki težko zaužijejo normalno velike tablete ali kapsule (12). Pri blažjih motnjah požiranja lahko problem omilimo s podolgovatimi FO, ki se lažje zaužijejo. Bolniki si pogosto pomagajo tudi tako, da trdo kapsulo odprejo in vsebino zaužijejo s tekočino/hrano, pri čemer slednja lahko vpliva na biološko uporabnost ZU (13). Kapsule z oznako »sprinkle« so namensko oblikovane tako, da omogočajo čim lažje odpiranje (14). Razširjeno je tudi lomljenje/drobljenje tablet (15), ki je sicer sprejemljivo za tablete z neprirejenim sproščanjem, prepovedano pa je v primeru trdih FO s prirejenim sproščanjem. Zavedati pa se moramo, da gre v navedenem primeru za uporabo, neskladno z navodili (»off label«), ki prinaša tudi določena tveganja (16).

Med trdne FO uvrščamo tudi šumeče tablete ter tablete za peroralne raztopine in suspenzije, ki jih tik pred zaužitjem dispergiramo v ustreznem volumnu tekočine, zato so primerne tudi za bolnike z zmernimi motnjami požiranja. Združujejo prednosti enoodmernih trdnih FO in tekočih FO, pri čemer predstavlja precejšen izziv prikrivanje neprijetnega okusa ZU. Možnost dispergiranja v tekočini, ki jo sami izberemo, lahko bistveno pripomore k večji palatibilnosti. Aktualne so tudi večnotne disperzibilne tablete, ki po dispergiranju v tekočini razpadejo na osnovne odmerne enote – pelete ali mini tablete, s čimer zmanjšamo pomembnost končne velikosti FO (1).

2.2 FO S PRIREJENIM SPROŠČANJEM

Za FO s prirejenim sproščanjem (podaljšano, zakasnelo, pulzno) je značilna spremenjena hitrost ali mesto sproščanja ZU v primerjavi s FO z neprirejenim sproščanjem, ki jih apliciramo po isti poti (10). Običajno so enoodmerne, v obliki enoenotnih (tablete/kapsule) ali večnotnih FO (npr. mini tablet ali pelet, napolnjenih v trdne kapsule ali stisnjenih v tablete).

Za FO s prirejenim sproščanjem so značilne številne prednosti, katerih rezultat sta večja terapijska učinkovitost in sodelovanje bolnikov. Omogočajo vzdrževanje in manjše nihanje plazemskih koncentracij ZU in posledično manj neželenih učinkov. Gastrorezistentna obloga zmanjša draženja

želodčne sluznice, ki je pri starejših bolnikih pogosto bolj občutljiva. Pomembna prednost FO s prirejenim sproščanjem je tudi manj pogosto odmerjanje zdravila, ki bolnika manj »obremeni« z zdravili. Prednosti teh FO pridejo še zlasti do izraza v primeru polifarmakoterapije (1, 17).

2.3 ORODISPERZIBILNE TABLETE IN DRUGE FO ZA UPORABO V USTIH

FO za uporabo v ustih so oblikovane kot podjezične in bukalne tablete, pastile, orodisperzibilne tablete (ODT) in oralni filmi. Za vse velja, da jih načeloma zaužijemo brez vode, po aplikaciji pa zadržimo v ustih toliko časa, da se ZU sprosti, pri čemer nekatere prej prežvečimo (ti. žvečljive tablete), večine pa ne. Vse navedene FO so z vidika olajšanega požiranja večinoma starostnikom prijazne. Pri tem je treba omeniti, da oblike, ki jih zaužijemo brez tekočine (zlasti ODT in oralni filmi), niso primerne za bolnike z zmanjšanim nastajanjem sline (zaradi motenega delovanja žlez slinavk ali antiholinergične terapije).

ODT so zasnovane tako, da se lahko popolnoma ali delno izognemo požiranju intaktne FO.

Po Evropski farmakopeji (10) so ODT definirane kot »neobložene tablete, ki pred zaužitjem v ustni votlini razpadejo v manj kot 3 minutah (optimalno v manj kot 30 sekundah). Na trgu zastopane ODT so izdelane s postopkom liofilizacije, vlivanja ali direktnega stiskanja. Odvisno od postopka izdelave v ustih razpadejo v manjša zrnca/pelete ali pa se dispergirajo v gelasto strukturo in jih lahko enostavno zaužijemo. Ker ni potreben sočasen vnos tekočine, jih lahko vzamemo kadarkoli in kjerkoli, kar je pomembna prednost pred klasičnimi tabletami. Zaradi enostavnega vnosa ter večinoma dobre palatibilnosti lahko zlasti pri kroničnih bolnikih izboljšajo adherenco. Manj primerne so za ZU, ki jih je treba vgraditi v večjih odmerkih (optimalna je vsebnost do 20 mg ZU), prav tako naj skupna masa teh tablet ne bi presegala 500 mg. ODT tudi niso najboljša izbira za ZU z zelo grenkim okusom, saj je slednjega v tovrstnih formulacijah izjemno težko prikriti. Zaradi slabe mehanske odpornosti in visoke higroskopsnosti je zahtevnejša (in dražja) tudi izbira primarne ovojnine (9, 18, 19).

Oralni filmi prav tako razpadejo v ustih; apliciramo jih na ali pod jezik oziroma bukalno, za zaužitje pa ne potrebujemo vode. Bolnikom so prijazni tudi zaradi svoje fleksibilnosti, saj omogočajo enostavno prilagajanje odmerka s spreminjanjem površine apliciranega filma (običajno do največ 10 cm²). Ena njihovih večjih pomanjkljivosti je, da lahko vanje vgradimo le manjše odmerke ZU (do 25 mg). Z vidika starostnikov je lahko ovira tudi zahtevnejši način rokovanja

ob aplikaciji in neprimernost formulacije za osebne razdelilnike za zdravila (19, 20).

Tudi žvečljive tablete lahko zaužijemo brez vode. Ker jih pred zaužitjem prežvečimo, so primerne za ZU (zelo) visokim enkratnim odmerkom, ki ga je sicer težko vgraditi v enoodmerno FO, ki bi jo bilo možno enostavno zaužiti. Žvečljive tablete so primerne za posameznike, ki nimajo težav z žvečenjem, medtem ko niso optimalna izbira oz. so v nekaterih primerih celo neprimerne za tiste starostnike, ki imajo težave z zobmi in brezzobostjo (1, 21).

2.4 VEČENOTNE FO

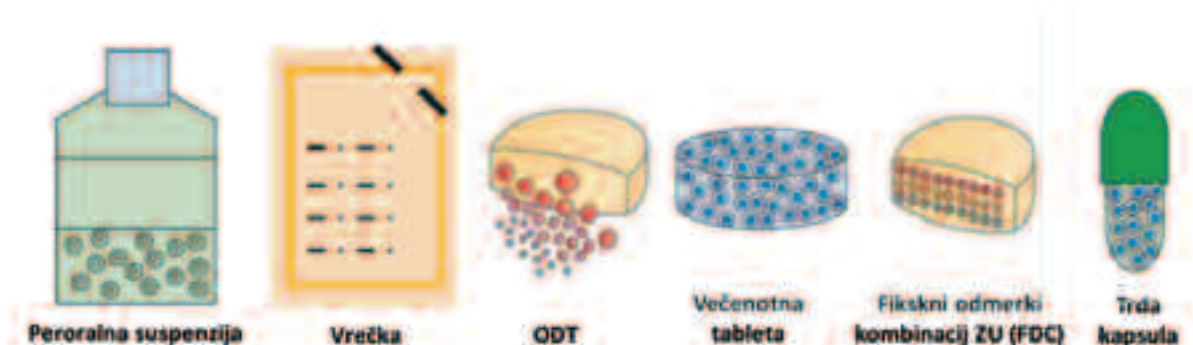
Večtenotne FO predstavljajo zelo dober kompromis med klasičnimi trdnimi in tekočimi FO, saj združujejo najpomembnejše prednosti obeh skupin. Mednje uvrščamo zrnca, mikrokapsule, pelete in mini tablete, ki jih oblikujemo v različne končne FO (slika 2). Odvisno od formulacije jih lahko direktno zaužijemo ali jih najprej dispergiramo v majhnem volumnu pijače/hrane. Poleg olajšanega požiranja omogočajo tudi enostavno prilagajanje odmerka glede na potrebe bolnika, in sicer s spreminjanjem števila apliciranih odmernih enot. Večtenotne FO so nadvse primerne tudi za izdelavo FO s prirejenim sproščanjem, ki ga zagotovimo bodisi z ustrezno oblogo kapsul oz. tablet, v katere napolnimo oz. stisnemo posamezne odmerne enote, bodisi z izdelavo zrnca/pelet/mini tablet s prirejenim sproščanjem. Slednji pristop je bistveno boljši, saj se s takšnimi formulacijami lahko praktično popolnoma izognemo možnosti neželene enkratne pulzne sprostitve celotnega odmerka učinkovine, ki je pomemben dejavnik tveganja pri klasičnih FO

s prirejenim sproščanjem. Majhna velikost osnovnih delcev vpliva tudi na krajši (in manj variabilen) čas prehoda skozi želodec, kar je za FO s prirejenim sproščanjem prav tako zelo zaželeno. Zaradi velikega števila osnovnih delcev se ti tudi enakomerneje razporedijo po prebavnem traktu, kar zmanjša lokalno draženje sluznice. Večtenotne FO nadalje omogočajo poenostavitev polifarmakoterapije s prilagojenimi fiksnimi odmerki kombinacij ZU, kar dosežemo z združevanjem različnih odmernih enot v eno FO (npr. kapsulo). Kljub nespornim prednostim tovrstnih FO je število komercializiranih formulacij precej omejeno, saj je njihova izdelava večstopenjska in vključuje napredne tehnologije, kar je časovno potratno in povečuje stroške proizvodnje (1, 9, 22).

2.5 FIKSNI ODMERKI KOMBINACIJ ZU

FO s fiksnimi odmerki kombinacij ZU omogočajo sočasen vnos dveh ali več ZU v eni FO, s čimer zelo pripomorejo k poenostavitvi režima odmerjanja v primeru polifarmakoterapije in zmanjšanju bolnikove obremenitve s številom predpisanih zdravil. Vse to se odraža v izboljšanju sodelovanja kroničnih in starejših bolnikov ter tistih z več sočasnimi obolenji (9).

Primer formulacij tega tipa so večplastne tablete (slika 3), ki jih izdelamo z večstopenjskim stiskanjem, pri čemer se posamezni sloji lahko razlikujejo glede na vgrajeno ZU in kinetiko njenega sproščanja (3, 24). Možne pomanjkljivosti formulacij tega tipa so omejitve v prilagajanju odmerka posamezne ZU, kar zmanjšuje fleksibilnost tovrstnih formulacij in otežuje posameznikom prilagojeno terapijo (25). Ta dejavnik postane izjemno pomemben, če se farmakokinetične



Slika 2: Nekaj primerov končnih formulacij večtenotnih FO s peletami; za pripravo peroralnih suspenzij in polnjenje v vrečke so primerni delci manjši od 500 µm, v večtenotne tablete lahko stisnemo delce velikosti 800-1000 µm, v trde kapsule pa lahko napolnimo delce velikosti do 2 mm oz. 3 mm (v primeru polnjenja mini tablet). Prirejeno po: (23).

Figure 2: Final multiparticulated drug application forms ready to use: dry oral suspensions and sachets are suitable for pellets with particle size less than 500 µm, multiparticulate tablets can be compressed from pellets with particle size 800-1000 µm, whereas hard capsules can be filled with pellets (particle size up to 2 mm) or mini tablets (particle size up to 3 mm). Adapted from: (23).

in farmakodinamične lastnosti sočasno vgrajenih ZU razlikujejo (26). Sočasna vgradnja več različnih ZU v isto FO lahko predstavlja tudi velik tehnološki izziv, tako z vidika združevanja slabo ali nekompatibilnih učinkovin kot zagotavljanja še sprejemljive velikosti končnih FO (v primeru vgradnje večjih odmerkov posameznih ZU) (27).

V nekaterih primerih se navedenim oviram lahko izognemo z izbiro večenočnih FO (opisane v poglavju 2.4.), ki v isti kapsuli vsebujejo pelete, mini tablete ali druge odmerne enote z različnimi ZU. Na ta način lahko zagotovimo tako možnost prilagajanja odmerka posameznih ZU kot tudi združevanje sicer nekompatibilnih ZU. Če je formulacija načrtovana tako, da lahko kapsulo pred zaužitjem odpremo, je lahko zdravlilo bolniku prijazno ne glede na velikost končne FO.



Slika 3: Večplastne tablete izdelane s stiskanjem; (a) dvoslojne, (b) troslojne.

Figure 3: Multiple compressed tablets produced; (a) two layers or compressions (b) three layers or compressions.

2.6 TEKOČE FO

Tekoče peroralne FO so v splošnem manj priljubljene kot trdne, a so zaradi relativno enostavnega vnosa lahko primerna izbira za nekatere starejše bolnike. Pri bolnikih z motnjami požiranja moramo biti tudi v tem primeru previdni, saj zaradi slabše zapore dihalnih poti v fazi požiranja lahko pride do aspiracije tekočine. Z vidika starostnikom prijazne aplikacije je zato bistveno, da je volumen enkratnega odmerka čim manjši (5-10 ml). Nevarnost aspiracije lahko dodatno zmanjšamo tudi s povečanjem viskoznosti tekoče FO in položajem telesa med jemanjem zdravila (z znižanjem brade, rotacijo glave ipd.). Učinkovitejše požiranje so zaznali tudi v primerih, ko so bile tekoče FO kislega okusa, gazirane in aplicirane s pomočjo žlice (slednje se je izkazalo varnejše kot pitje iz kozarca) (1, 7).

Tekoče FO omogočajo enostavno in natančno prilagajanje odmerka (s spremembo apliciranega volumna), kar je zelo zaželeno pri bolnikih s slabšo ledvično ali jetrno funkcijo. Njihove pomanjkljivosti so vezane zlasti na zahtevnejše zagotavljanje točnosti odmerka (slednje je močno odvisno od priloženega odmernika), slabšo mikrobiološko stabilnost in palatibilnost (prikrivanje neprijetnega okusa je v tekočih FO težavnejše), zahtevnejši transport in shranjevanje zdravila (3).

3 FARMACEVTSKE OBLIKE ZA (TRANS)DERMALNO POT VNOSA

Transdermalna aplikacija, to je dostava ZU skozi kožo v sistemski krvni obtok, je privlačna alternativa konvencionalnemu peroralnemu ali parenteralnemu dajanju za številne nizkomolekularne ZU. Najbolj uporabljane tehnološke oblike so transdermalni obliži, ki so zaradi neinvazivnosti zelo primerni tudi za starejše bolnike. Prednosti transdermalnih obližev so številne: z njimi lahko dosegamo konstantne koncentracije ZU v plazmi in s tem manjše tveganje za neželene učinke, izognemo se pred-sistemskemu metabolizmu, aplikacija je enostavna, saj ima koža veliko površino in je lahko dostopna, na koži lahko ostanejo dalj časa (do 7 dni), po terapiji se enostavno odstranijo, velikost odmerka določamo z velikostjo obliža (28). Prednosti transdermalne dostave so odraz napredujočih tehnologij, ki omogočajo podaljšano sproščanje ZU s kinetiko 0. reda. ZU so dispergirane v polimernem ogrodju, ki nadzoruje difuzijo (ogrodni sistemi) ali vsebujejo rezervoar ZU z membrano, ki kontrolira sproščanje (rezervoarni sistemi). Najnovejši obliži vključujejo ZU kar v adhezivno plast (29). S transdermalno dostavo ne moremo doseči hitre absorpcije, pač pa je primerna za počasno, zadržano sproščanje skozi določen čas. Med pomanjkljivostmi velja omeniti možno draženje kože, ki je povezano bodisi z ZU bodisi z ekscipienti, in se kaže kot kontaktni ali alergični dermatitis. Relativno visoki so tudi stroški izdelave. Največjo oviro za transdermalni vnos predstavlja rožena plast kože, ki zaradi svoje strukture deluje kot bariera, ki omejuje pasivni transport molekul skozi kožo. Velik difuzijski upor, ki ga nudi rožena plast, določa tudi velikost odmerka. Potencialna ZU mora biti torej farmakološko potentna, kar pomeni, da so zahtevane koncentracije v plazmi v območju ng/ml ali manjše. Naslednje pomembno dejstvo je, da je rožena plast zelo selektivna bariera, ki omogoča prehod samo ZU z ustreznimi fizikalno kemijskimi lastnostmi, ki so prikazane v preglednici 1. Ker je ZU, ki ustrezajo tem kriterijem, malo, je tudi število transdermalnih obližev na trgu precej manjše, kot bi pričakovali glede na njihove prednosti (30).

Ena od nujnih zahtev za uspešno transdermalno dostavo je zato čim bolj zmanjšati barierni upor rožene plasti. Za povečanje prehoda skozi kožo se uporabljajo številni pristopi, tako pasivni kot aktivni. Pasivni vključujejo povečanje vlažnosti kože z okluzijo in uporabo pospeševalcev



Preglednica 1: Formulacijske zahteve za pasivni transport učinkovin skozi kožo; povzeto po (30).

Table 1: Formulation characteristics required for passive drug transports through the skin; adapted from: (30).

Topnost v vodi	> 1mg/ml
Lipofilnost	$1 < \log P > 3$
Molekulska masa	< 500 Da
Temperatura tališča	< 200°C
Velikost odmerka	< 10 mg/dan

penetracije. Trend pa se danes vse bolj obrača k aktivnim pristopom, ki povzročajo nastanek mikro ali nano por v povrhnjici in tako omogočajo prehod tudi molekulam z nabojem ali z večjo molekulske maso (mikroigle, iontoforeza, elektroporacija, sonoforeza, laserska poracija,) (29).

Čeprav se koža s staranjem strukturno in funkcionalno spreminja, so študije pokazale, da starostno pogojene spremembe v vlažnosti kože in lipidni strukturi ne vplivajo bistveno na transdermalni prehod ZU. Potreba po spreminjanju odmerka pri starostnikih tako ni povzročena s spremembo prehoda skozi kožo, ampak je verjetno posledica s starostjo pogojenih sprememb v drugih organskih sistemih (31).

Transdermalni obliži so zaradi neinvazivnosti in podaljšane sproščanja zelo primerni za starejše bolnike, tudi tiste, ki imajo težave s požiranjem oziroma imajo zmanjšane kognitivne sposobnosti, saj jih običajno apliciramo v daljših časovnih intervalih. Uporaba obličev je lahko omejena pri tistih starostnikih, ki imajo zmanjšano gibljivost ali jim omejitev vida otežujejo aplikacijo ali odstranitev obliža. V izogib napakam pri zdravljenju mora obliž za starostnike vsebovati en odmerek in ga bolnik nikakor ne sme rezati. Ovojnina in zaščitna folija morata biti jasno označeni, prozornim obličem se je treba izogibati. Veliko obličev je bilo razvitih za kronične ali akutne bolezni, ki zelo pogosto prizadenejo tudi starejše bolnike, npr. bolečina (buprenorfin, fentanil), Alzheimerjeva (rivastigmin) in Parkinsonova bolezen (rotigotin) (1).

Za starejše bolnike, še zlasti za kronične in dementne, predstavljajo transdermalni obliži manj kompleksno terapijo. Lokalno draženje kože, omejena količina dostavljenega odmerka in fizikalno kemijske lastnosti, ki omejujejo nabor potencialnih ZU, pa ostajajo glavne ovire za tovrstno dostavo. Pri starejših bolnikih je posebno pozornost potrebno posvetiti pravilni uporabi v izogib preprečitvi napak pri zdravljenju.

4 FARMACEVTSKE OBLIKE ZA OKO

S povečanjem populacijskega deleža starostnikov se povečuje tudi število starostno pogojenih očesnih bolezni, tako tistih, ki prizadenejo sprednji prekat (infekcije, vnetja, glavkom in sindrom suhega očesa), kot tudi bolezni, ki so značilne za zadnji prekat (starostna makularna degeneracija, diabetična retinopatija). Za dostavo na sprednji del očesa je prednostna lokalna aplikacija, ki je neinvazivna in relativna enostavna, a je treba upoštevati majhno lokalno razpoložljivost na očesu. Pri starejših bolnikih je zdravljenje pogosto manj uspešno tudi zaradi izpuščenega odmerka in težav, ki jih povzroča sama aplikacija, kot je npr. že samo odvitje pokrovčka ali zadostno stisnjenje vsebnika, ki je potrebno, da priteče kapljica. Pri razvoju starostnikom prijaznih oftalmikov je torej treba upoštevati slabše ročne spretnosti in zmanjšane kognitivne sposobnosti starejše populacije, zato je treba zagotoviti čim večjo natančnost odmerka in čim manjšo kompleksnost režima odmerjanja. Rešitve so lahko zelo enostavne, kot je ohranjanje enake barve zaporke za določeno zdravilo ali pa bolj kompleksne, ki se kažejo v razvoju novih ergonomskih vsebnikov, primernih tudi za večodmerne nekonzervirane tekočine. Za starostnike so primerne tudi oblike s podaljšanim sproščanjem, ki prispevajo k večji razpoložljivosti ZU na očesu, kot so implantanti, inserti, kontaktne leče z ZU, mikroelektromehanični sistemi idr. Za dostavo v posteriorni segment očesa je edini možen način intravitrealna ali periokularna injekcija, saj difuzija iz sprednjega prekata v makulo ni mogoča, prav tako ni možna difuzija sistemsko dostavljenih ZU zaradi krvno retinalne bariere. Pristopi, usmerjeni k bolnikom prijaznejšim zdravilom, so tako vse injektabilne oblike s podaljšanim sproščanjem, ki omogočajo manj pogosto odmerjenje (1).

5 PARENTERALNE FARMACEVTSKE OBLIKE

Parenteralne FO se pri starejših bolnikih pogosto uporabljajo za dostavo ZU z ozkim terapevtskim indeksom in nizko biološko uporabnostjo po peroralni aplikaciji. Predstavljajo pomemben način aplikacije za bolnike, ki ne morejo jemati zdravil na drug način oziroma za tiste indikacije,

kjer se zahteva takojšen učinek. Primeri parenteralne aplikacije za starejše vključujejo hormonsko terapijo, dostavo proteinov, zdravljenje infekcij, raka, pooperativnih bolečin, bolezni CŽS in imunosupresijo. Najpogostejše se uporabljajo intravenska, subkutana in intramuskularna aplikacija. Novejše tehnologije in napredni dostavni sistemi, kot so na primer biorazgradljivi implantanti, geli, ki nastanejo *in situ*, liposomi, nanodelci ali intramuskularne injekcije s podaljšanim učinkom, predstavljajo za starejše bolnike zelo primerne tehnološke oblike. Omogočajo namreč podaljšano, ciljano ali nadzorovano sproščanje, ki posledično pomeni zmanjšanje pogostosti odmerjanja. S tega stališča jih lahko opredelimo kot bolnikom prijazne, čeprav v osnovi sama parenteralna aplikacija to ni. V primerih, kjer je zahtevana kronična terapija (revmatoidni artritis, multipla skleroza, diabetes), so prednostni sistemi za samoinjiciranje, kot so inzulinške črpalke, avto injektorji ali peresniki, ki pa morajo biti za starejše bolnike predvsem enostavni za uporabo (1).

6 SKLEPI

Z razvojem starostnikom prijaznih FO, ki omogočajo enostavno aplikacijo in čim manj motijo njihov življenjski stil lahko pomembno izboljšamo stopnjo sodelovanja kroničnih bolnikov in tistih z več sočasnimi obolenji ter dosežemo boljše izide zdravljenja. V ta namen farmacevtska industrija intenzivno razvija tudi inovativne aplikatorje in merilne pripomočke za lažje odmerjanje večerčnih FO. Pričakujemo, da bo razvoj na področju FO, ki so prilagojene starejšim bolnikom, prispeval tudi k večjemu zadovoljstvu slednjih in nenazadnje pripomogel k boljši vzdržnosti zdravstvene blagajne, kar v starajoči se družbi postaja vse večji izziv.

7 LITERATURA

1. Stegemann S (Ed.). *Developing Drug Products in an Aging Society - From Concept to Prescribing*. Daan J.A. Crommelin DJA and Lipper RA (Eds. -in-chief). *AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series, Vol 24*, Springer International Publishing AG Switzerland, 2016.

- Lopez FL, Ernest TB, Tuleu C and Orlu Gul M. *Formulation approaches to pediatric oral drug delivery: benefits and limitations of current platforms*. *Expert Opin Drug Deliv* 2015; 12 (11): 1727-1740.
- Aulton ME, Wells T. *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, Churchill Livingstone, London (2002).
- Adherence to long-term therapies: evidence for action*, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, World Health Organization, 2003 (dostopano: 28.3.2017): <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42682/1/9241545992.pdf>
- Claxton AJ, Cramer J, Pierce CA. *A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance*. *Clin Therap* 2001; 23(8): 1296-1310.
- Coleman CI, Limone B, Sobieraj DM, Lee S, Roberts MS, Kaur R, Alam T. *Dosing frequency and medication adherence in chronic disease*. *J Manag Care Pharm* 2012; 18(7): 527-539.
- Liu F, Ranmal S, Batchelor HK, Orlu-Gul M, Ernest TB, Thomas IW, Flanagan T, Tuleu C. *Drugs* 2014; 74: 1871-1889.
- Wright D, Tomlin S. *How to help if a patient can't swallow*. *The Pharmaceutical Journal* 2011; 286: 271-274.
- Hanning SM, Lopez FL, Wong ICK, Ernest TB, Tuleu C, Orlu Gul M. *Patient centric formulations for paediatrics and geriatrics: similarities and differences*. *Int J Pharm* 2016; 512: 355-359.
- European Pharmacopoeia 9th Ed.*
- Kogovšek Vidmar T (Ur.). *O pravilni in varni uporabi zdravil. 2. Dan slovenskih lekarn*, Slovensko farmacevtsko društvo, 2006.
- Ney DM, Weiss JM, Kind AJ, Robbins J. *Senescent swallowing: impact, strategies, and interventions*. *Nutr Clin Pract* 2009; 24: 395-413.
- Martinez MN, Amidon GL. *A mechanistic approach to understanding the factors affecting drug absorption: a review of fundamentals*. *J Clin Pharmacol* 2002; 42(6): 620-43.
- Spletni vir: <http://www.capsugel.com/biopharmaceuticals/capsule-encapsulation-technologies/coni-snap-sprinkle-capsules-bio/> (dostopano: 26.3.2017).
- Mc Gillicuddy A, Kelly M, Sweeney C, Carmichael A, Crean AM, Sahn LJ. *Modification of oral dosage forms for the older adult: An Irish prevalence study*. *Int J Pharm* 2016; 510: 386-393.
- Standing JF, Tulou C. *Paediatric Formulations – Getting to the heart of the problem*. *Int J Pharm*, 2005; 300 (1-2): 56-66.
- Nokhodchi A, Raja S, Patel P, and Asare-Addo K. *The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems*. *Bioimpacts* 2012; 2(4): 175-187.
- McLaughlin R, Banbury S, Crowley K. *Orally Disintegrating Tablets: The Effect of Recent FDA Guidance on ODT Technologies and Applications*. *Pharm Tehnology, Supplement to september 2009 Issue*.
- Slavkova M, Breikreutz J. *Orodispersible drug formulations for children and elderly*. *Eur J Pharm Sci* 2015; 75: 2-9.
- Karki S, Kim H, Na S, Shin D, Jo K, Lee J. *Thin films as an emerging platform for drug delivery*. *Asian J Pharm Sci* 2016; 11: 559-574.
- Spletni vir: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM507098.pdf> (dostopano: 28.3.2017).
- Abdul S, Chandewar AV, Jaiswal SB. *A flexible technology for modified-release drugs: Multiple-unit pellet system (MUPS)*. *J Control Rel* 2010; 147: 2-16.
- Spletni vir: <https://biopharma-asia.com/technical-papers/innovative-pelletising-technologies/> (dostopano: 26.3.2017).
- Vaithiyalingam SR, Sayeed VA. *Critical factors in manufacturing multi-layer tablets- Assessing material attributes, in-process controls, manufacturing process and product performance*. *Int J Pharm* 2010; 398: 9-13.



25. *Regulatory Challenges: regulation of fixed-dose combination products. WHO Drug Information (2003), pp. 143–227.*
26. *Singh S, Mariappan TT, Shankar R, Sarda N, Singh B. A critical review of the probable reasons for the poor variable bioavailability of rifampicin from anti-tubercular fixed-dose combination (FDC) products, and the likely solutions to the Problem. Int J Pharm 2001; 228: 5–17.*
27. *Desai D, Wang J, Wen H, Li X, Timmins P. Formulation design challenges, and development considerations for fixed Dose combination (FDC) of oral solid dosage forms. Pharm Dev Technol 2013; 18: 1265–1276.*
28. *Ita KB. Transdermal drug delivery: Progress and challenges. J Drug Del Sci Tech 2014; 24(3): 245-250.*
29. *Pastore MN, Kalia YN, Horstmann M, Roberts MS. Transdermal patches: history, development and pharmacology. British J Pharm 2015;172: 2179–2209.*
30. *Naik A, Kalia YK, Guy RH. Transdermal drug delivery: Overcoming skin barrier function. Pharm Sci Tech Today 2000; 3: 318-216.*
31. *Kaestli LZ, Wasiliewski-Rasca AF, Bonnabry P, Vogt-Ferrier N. Use of transdermal formulations in the elderly. Drugs Aging 2008; 25(4): 269-280.*