

Kliniczne znaczenie podłoży lekových zastosowanych w miejscowych preparatach glikokortykosteroidowych

Clinical significance of vehicles in topical corticosteroids

Magdalena Czarnecka-Operacz

Ośrodek Diagnostyki Chorób Alergicznych Katedry i Kliniki Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. Wojciech Silny, kierownik Ośrodka Diagnostyki Chorób Alergicznych: prof. dr hab. Magdalena Czarnecka-Operacz

Post Dermatol Alergol 2007; XXIV, 1: 42–47

Streszczenie

Obecnie na całym świecie w celu obniżenia wydatków z budżetu państwa oraz kosztów leczenia dla pacjentów opracowuje się coraz więcej leków odtwórczych, czyli generycznych. Ponieważ wprowadzane są one zazwyczaj wiele lat po zarejestrowaniu leków oryginalnych, mogą różnić się charakterystyką podłoża lekowego. W niniejszym opracowaniu przedstawiono różnice w składzie podłoży lekowych preparatów zawierających pirośluzan mometazonu: Elocom[®] – lek oryginalny (Schering Plough), i Elosone[®] – lek odtwórczy (Blau Farma), oraz propionian klobetazolu: Dermovate[®] – lek oryginalny (GlaxoSmithKline), i Novate[®] – lek odtwórczy (Blau Farma). Przeprowadzone wśród specjalistów dermatologów badanie dotyczące postrzegania przez nich nowej strategii promocyjnej firmy Blau Farma wykazało, że dla przeważającej większości dermatologów argumenty związane ze skutecznością produktów firmy oraz wysoką jakością zastosowanych podłoży lekowych mają bardzo istotne znaczenie. Decydując się na stosowanie leków odtwórczych, powinniśmy znać ich charakterystykę w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa.

Słowa kluczowe: miejscowe preparaty glikokortykosteroidowe, leki odtwórcze, podłoża lekowe.

Abstract

Recently in order to reduce costs of treatment both from the national budget and for patients there has been a worldwide tendency to promote new generic formulations. Because these formulations are usually introduced to the market a couple of years after the original medications in the case of topical ones the characteristics of their bases may be different. This article presents differences in the composition of bases of selected topical corticosteroids containing mometasone furoate: Elocom[®] – original medication (Schering Plough) and Elosone[®] – generic medication (Blau Farma) as well as clobetasole propionate: Dermovate[®] – original medication (GlaxoSmithKline) and Novate[®] – generic medication (Blau Farma). Results of the investigation performed in a population of dermatologists revealed a good opinion and significance of arguments presented in the promotion materials prepared for the Blau Farma modern bases of topical corticosteroids. When making a decision about administration of any generic medication we should have knowledge of their efficacy and safety.

Key words: topical corticosteroids, generic products, vehicles.

Wstęp

Glikokortykosteroidy (gks) są grupą leków szeroko stosowanych w leczeniu dermatologicznym. W terapii miejscowej dermatoz zapalnych, takich jak atopowe zapalenie skóry, wyprysk lub łuszczyca pospolita, oraz wielu schorzeń o podłożu autoimmunologicznym wykorzystuje się ich dzia-

łanie przeciwzapalne, immunosupresyjne, antyproliferacyjne, jak również właściwości wazokonstrykcyjne. Mechanizm działania gks nie został w pełni wyjaśniony, uważa się jednak, że związany jest on głównie z wpływem na swoisty receptor dla gks (gkr) [1]. Gkr to cząsteczka wykazująca powinowactwo do DNA po połączeniu z gks i w takim ujęciu leki te są aktywatorami wewnątrzkomórkowej cząsteczki

Adres do korespondencji: prof. dr hab. Magdalena Czarnecka-Operacz, Ośrodek Diagnostyki Chorób Alergicznych, Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, e-mail: czarneckam@op.pl lub mczarneck@amp.edu.pl

regulatorowej nazwanej receptorem. Kompleks hormon-receptor przemieszcza się do jądra komórkowego, gdzie dochodzi do jego związania ze swoistą sekwencją DNA, zwaną elementem odpowiedzi na gks (GRE). W wyniku takiej interakcji następuje zmiana transkrypcji genetycznej komórki. Może być ona pozytywna (tzw. transaktywacja) lub negatywna (tzw. transrepresja), jeśli efektem jest hamowanie transkrypcji genów np. dla wielu cytokin prozapalnych [2]. Podkreśla się również znaczenie niektórych czynników transkrypcyjnych, takich jak aktywatorowe białko AP-1 i czynnik jądrowy κB. Są one znanymi modulatorami aktywności wielu genów warunkujących rozwój reakcji zapalnych [3]. W podsumowaniu można zatem stwierdzić, że gks odpowiadają za: regulację transkrypcji genów przez kompleks gks/gkr (bezpośredni wpływ na transkrypcję, oddziaływanie bezpośrednio białko-białko z innymi cząsteczkami transkrypcyjnymi lub regulacja procesu remodelingu/przebudowy chromatyny), posttranskrypcyjną regulację ekspresji genów przez aktywny kompleks gks/gkr (wpływ na transport i metabolizm mRNA oraz translację) oraz niegenomiczne szybkie efekty glikokortykosteroidowe, które są jeszcze słabo poznane, ale wydają się mieć istotne znaczenie dla przeciwwzapalnego działania omawianej grupy leków [4, 5].

Efekt kliniczny stosowanego leczenia miejscowymi preparatami gks (mgks) poza samą charakterystyką cząsteczki leku uzależniony jest od wielu elementów. Wiadomo, że penetracja leku i związany z nią potencjał jego działania zależą m.in. od zastosowanego podłoża preparatu. Przykładowo mgks przygotowane w formie maści działają silniej niż te same leki o identycznym stężeniu, jednak w postaci płynu, aerozolu, pianki lub kremu. Siła działania mgks zależy również od miejsca aplikacji preparatu oraz wieku chorego. Tak więc zarówno potencjał stosowanego leku, jak i profil bezpieczeństwa uwarunkowane będą nie tylko samym stężeniem oraz charakterystyką cząsteczki gks, lecz także m.in. rodzajem zastosowanego podłoża w danym preparacie. Nowoczesne podłoża stosowane w mgks wpływają dodatkowo na poprawę tolerancji leków oraz ich właściwości kosmetyczne. Nowe podłoża mgks stosowane są niejednokrotnie w lekach odtwórczych, zwanych preparatami generycznymi.

Nowoczesne podłoża stosowane w miejscowych preparatach glikokortykosteroidowych

Powszechnie wiadomo, że na całym świecie w celu obniżenia wydatków z budżetu państwa oraz kosztów leczenia dla pacjentów opracowuje się coraz więcej leków odtwórczych, czyli generycznych. W przypadku preparatów stosowanych w leczeniu miejscowym należy pamiętać, że ponieważ wprowadzane są one zwykle wiele lat po zarejestrowaniu leków oryginalnych, mogą charakteryzować się lepszymi parametrami nowocześniejszego podłoża lekowego. Stosowane powszechnie podłoża powodują przede wszystkim nawilżenie i natłuszczenie skóry, uszczelnienie spoiwa lipidowego oraz odbudowę

płatcza hydrolipidowego. Skuteczność takiego działania zależy oczywiście od właściwości fizykochemicznych surowców zawartych w podłożu lekowym. Na powierzchni naskórka działają wodorowęglany, parafina płynna, wazelina, woski roślinne i zwierzęce, alkohole tłuszczowe oraz silikony, a na warstwę rogową – oleje roślinne lub zwierzęce, lanolina oraz syntetyczne ciekłe woski. Głębszym działaniem cechują się mocznik i jego pochodne, glikol propylenowy, etanol, estry glicerolu glikolizowane, gliceryna lub sorbitol. Klasycznymi przykładami podłoża lekowych są podłoża bezwodne hydrofilowe, bezwodne lipofilowe, emulsje olej w wodzie (o/w), emulsje woda w oleju (w/o) oraz hydrożele. Dostępne obecnie substancje składowe podłoża lekowych poprawiają właściwości kosmetyczne i wygodę stosowania preparatów przy zachowaniu biorównoważności względem leku oryginalnego. Nowoczesne podłoża lekowe charakteryzuje dodatkowo mniejszy potencjał działania drażniącego oraz alergizującego dzięki wyeliminowaniu niektórych składników, np. *białego wosku pszczelego*. Należy jednak zaznaczyć, że powyższe uwagi odnoszą się jedynie do leków, w odniesieniu do których przeprowadzono badania porównawcze.

Analiza porównawcza składu podłoża lekowego wybranych miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych odtwórczych względem oryginalnych

Przykładem grupy leków, w odniesieniu do których często wprowadza się formy odtwórcze są mgks. W przypadku pirośluzanu mometazonu, lekiem odtwórczym dla oryginalnego leku Elocom® (Schering Plough) jest Elosone® (Blau Farma), natomiast w odniesieniu do propionianu klobetazolu, lekiem odtwórczym dla oryginalnego preparatu Dermovate® (GlaxoSmithKline) jest Novate® (Blau Farma).

Poniżej przedstawiono wykaz substancji pomocniczych zawartych w podłożach ww. mgks.

Według opinii Laboratorium Farmaceutycznego HO-MEOFARM w Gdańsku, krem Elosone® charakteryzuje się niższym udziałem fazy tłuszczowej niż lek oryginalny, co warunkuje szybsze wchłanianie preparatu. Dodatkowo, zastosowanie odpowiedniego stężenia rozpuszczalnika – glikolu heksylenowego oraz parafiny ciekłej jako składnika okluzyjnego pozwoliło połączyć w jednym produkcie wysokie walory aplikacyjne z wysoką skutecznością, potwierdzoną badaniami klinicznymi (badania nad działaniem przeciwwzapalnym preparatu Elosone®, krem produkcji Blau Farma s.c., w porównaniu z preparatem oryginalnym Elocom® krem przeprowadził zespół naukowo-kliniczny *Iwo-lang* w 2002 r., z uzupełnieniem w maju 2006 r.). Stabilizację kremu Elosone® zapewniło zastosowanie syntetycznego emulgatora – kopolimeru kwasu akrylowego, i akrylanów alkilowych (C10-C30) pod nazwą handlową Pemulen. Z kolei odpowiednią lepkość produktu uzyskano dzięki dodatkowi karbomeru. Warto wspomnieć, że nowo-

Wykaz substancji pomocniczych zawartych w kremie Elocom® [6–9]

glikol heksylenowy	rozpuszczalnik, nośnik substancji aktywnej, ma właściwości konserwujące i hamujące rozwój drobnoustrojów
woda oczyszczona	
kwask fosforowy	substancja zwiększająca zakwaszenie, stabilizator emulsji, hamuje agregację fazy rozproszonej
stearynian glikolu propylenowego	niejonowy emulgator, tworząc emulsję typu woda w oleju (w/o), pełni funkcję emulgatora pomocniczego
alkohol stearylowy (C18H37OH)	emulgator emulsji w/o, zwiększa spoistość maści i kremów
promulgen G (cetareth-20)	mieszanina alkoholu cetylowego i cetostearylowego, niejonowy emulgator o/w o działaniu w szerokim spektrum pH, wpływa na lepkość preparatu
dwutlenek tytanu	biały proszek praktycznie nierozpuszczający się w wodzie, nie zmienia się pod wpływem światła i cechuje się doskonałymi właściwościami kryjącymi, w kosmetyce stosowany jako podstawa pudrów, natomiast w innych preparatach w celu ich rozjaśnienia
sól glinowa oktenylobursztynianu skrobi	zwiększa lepkość preparatu, przeciwdziała zbrylaniu się substancji, może nadawać szarozółtawy odcień
biały wosk pszczeli	składnik wosku pszczelego, cechuje się zmienną charakterystyką w zależności od źródeł pochodzenia; zawiera zwykle 10–15% węglowodorów parafinowych, głównie heptakozanu (C ₂₇ H ₅₆), do 70% estrów woskowych zbudowanych z prostotańcuchowych alkoholi woskowych oraz prostotańcuchowych kwasów (dominują palmitynian mirycylowy i heksakozanian heksakozanylowy), w wosku pszczelim znajdują się ponadto wolne kwasy tłuszczowe z przewagą kwasów cerotynowego (C ₂₅ H ₅₁ COOH) i melisynowego (C ₂₉ H ₅₉ COOH), woski są bardzo słabymi emulgatorami typu w/o i w kremach odgrywają zazwyczaj rolę emulgatorów pomocniczych, stosuje się je również – podobnie jak parafinę stałą – jako składniki utwardzające konsystencję preparatu, ewentualne działanie drażniące może wynikać z obecności śladowych ilości kwasu siarkowego (pozostałość po oczyszczaniu wosku), a niektóre składniki wosku mogą działać alergizująco
wazelina biała	podłoże węglowodorowe, złożone z mieszaniny węglowodorów nasyconych, będące produktem destylacji ropy naftowej, w skład mieszaniny węglowodorów wchodzi zwłaszcza węglowodory o łańcuchach rozgałęzionych, z niewielką domieszką węglowodorów cyklicznych, cechuje się dużą trwałością chemiczną, nie wchodzi w reakcje z innymi składnikami maści oraz nie ulega zmianom pod wpływem działania wilgoci lub światła, należy do podłoży o działaniu okluzyjnym

Wykaz substancji pomocniczych zawartych w preparacie Elosone® [6–9]

Carbomer 1342 (nazwa handlowa)	emulgator nowej generacji, syntetyczny polimer kwasu akrylowego zmodyfikowany przez rodnik C10-30-alkilowy i poprzecznie usieciowane rodnikiem pentaerytrytoli, tworzy stabilne i bardzo trwałe emulsje
Pemulen TR-1 (nazwa handlowa)	emulgator nowej generacji, akrylan z dodatkiem 10-30 C akrylu (polimer krzyżowy, będący zagęstniaczem), emulgator i koemulgator o/w – emulguje do 30% fazy olejowej, cechuje się dużą lepkością i ma szerokie pH działania (4–6), współdziała z surfaktantami, emulgatorami, alkoholami, substancjami ściernymi oraz woskami
parafina ciekła	mieszanina płynnych węglowodorów uzyskanych podczas obróbki ropy naftowej, bezbarwna, przezroczysta, bezwonna i bezsmarowa ciecz miesza się z olejami, chloroformem, eterem, nie rozpuszcza się w wodzie i etanolu, stosowana jest jako dodatek zmiękczający do zbyt twardych podłoży maściowych oraz jako składnik emulsji
glikol heksylenowy	rozpuszczalnik, nośnik substancji aktywnej, ma właściwości konserwujące i hamujące rozwój drobnoustrojów
hydroksybenzoesany	substancje o działaniu przeciwbakteryjnym i grzybobójczym, hydroksybenzoesan etylu stosowany jest w stężeniu 0,03–0,19%, hydroksybenzoesan propylu w stężeniu 0,03–0,1%
trójetanoloamina	środek zwiększający pH preparatu
wersenian dwusodowy	wiąże kationy metali ciężkich w niedysocjujące kompleksy, co hamuje proces autooksydacji, pełni funkcję konserwującą
woda oczyszczona	

czesne emulgatory poliakrylowe cechują się dużo lepszymi właściwościami emulgacyjnymi w porównaniu z emulgatorami tradycyjnymi. Pemulen stosuje się zazwyczaj w stężeniu od 0,1% do 0,5%, podczas gdy do trwałego ustabilizowania analogicznego układu o/w konieczne jest zastosowanie wielokrotnie większych ilości tradycyjnych surfaktantów. Związki poliakrylowe cechuje ponadto relatywnie korzystny profil bezpieczeństwa w zakresie potencjału działania drażniącego i alergizującego. Wiadomo, że po bardzo szybkim odparowaniu wody z emulsji stabilizowanych Pemulenem na skórze powstaje warstwa okluzyjna wpływająca pozytywnie na efekt terapeutyczny mgks.

Z przedstawionego powyżej składu preparatów wynika, że tak jak Elosone[®], również Novate[®] opiera się na polimerach akrylowych, podczas gdy Dermovate[®] stabilizowany jest przez mieszaninę stearynianu glicerolu, polioksyetylenowanego alkoholu stearynowego, wosku pszczelego i alkoholu cetostearylowego. Różnice pomiędzy podłożami leku odtwórczego i oryginalnego są prawie takie same, jak w przypadku preparatów miejscowych zawierających pirośluzan mometazonu.

Dokonując wyboru mgks, kierujemy się przede wszystkim wiedzą w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa preparatu, choć istotne wydają się również cechy kosmetyczne charakteryzujące lek. W lutym 2006 r. firma farmaceutyczna Blau Farma rozpoczęła działania zmierzające do zwrócenia uwagi środowiska lekarzy dermatologów na kwestię wykorzystania nowoczesnych podłoży lekowych do produkcji preparatów odtwórczych ww. firmy. Przeprowadzona została ocena postrzegania przez lekarzy specjalistów w dziedzinie dermatologii i wenerologii nowej strategii promocyjnej.

Wyniki badania opinii lekarzy dermatologów przeprowadzonego przez firmę Blau Farma[®] w okresie luty–marzec 2006 r. w zakresie oceny istotności argumentów prezentowanych w materiałach promocyjnych

W badaniu wzięto udział 158 lekarzy dermatologów praktyków z całej Polski. Uczestników poproszono o wypełnienie

Wykaz substancji pomocniczych zawartych w preparacie Dermovate[®] [6–9]

jednostearynian glicerolu	emulgator
alkohol cetostearylowy	mieszanina alkoholu stearynowego (50–70%) i alkoholu cetylowego, emulgator poprawiający konsystencję maści i/lub kremów, tworzy emulgatory kompleksowe z siarczanami alkilowymi
Arlacel 165 (nazwa handlowa)	mieszanina jednostearynianu glicerolu i polioksyetylenostearynianu, tworzy emulsje typu w/o, zwiększa zdolność wiązania wody w podłożach, istnieje możliwość działania alergizującego utlenionych pochodnych powstających w trakcie ekspozycji na tlen atmosferyczny
biały wosk pszczeli	opisano powyżej w składzie preparatu Elocom [®]
chlorokrezol	środek konserwujący (<i>p</i> -chloro- <i>m</i> -krezol), związek halogenoorganiczny
cytrynian sodu	promotor wchłaniania, zwiększający przepuszczalność śródbłonek i błon komórkowych
kwas cytrynowy jednowodny	regulator pH podłoża
glikol propylenowy	substancja zapobiegająca wysychaniu podłoża (utrzymuje wilgoć podobnie jak glicerol i sorbitol) oraz ułatwiająca wchłanianie substancji leczniczych, zwiększa działanie przeciwutleniaczy, ma działanie konserwujące, hamujące wzrost grzybów pleśniowych, spełnia rolę zmiękczacza i stabilizatora emulsji w/o
woda oczyszczona	

Wykaz substancji pomocniczych zawartych w preparacie Novate[®] [6–9]

Carbomer 1342 (nazwa handlowa)	opisano powyżej w składzie preparatu Elosone [®]
Pemulen TR-1	opisano powyżej w składzie preparatu Elosone [®]
parafina ciekła	opisano powyżej w składzie preparatu Elosone [®]
glikol propylenowy	opisano powyżej w składzie preparatu Dermovate [®]
hydroksybenzoesan metylu	opisano powyżej w składzie preparatu Elosone [®]
hydroksybenzoesan propylu	opisano powyżej w składzie preparatu Elosone [®]
trietanoloamina	opisano powyżej w składzie preparatu Elosone [®]
wersenian dwusodowy	opisano powyżej w składzie preparatu Elosone [®]
woda oczyszczona	

nie kwestionariusza oceniającego istotność argumentów dotyczących promocji preparatów Elosone® i Novate® (wyniki dotychczas nieopublikowane).

Ocenie w skali 1–3 (**1: nieważne, 2: ważne, 3: bardzo ważne**) poddano następujące stwierdzenia:

- innowacyjne podłoże kremu Elosone® zapewnia równomierną aplikację i optymalne warunki penetracji leku
ocena 1.: 5%, oceny 2. i 3.: 95%;
- dzięki jednorodnej konsystencji Elosone® rozprowadza się wygodnie i równomiernie
ocena 1.: 6%, oceny 2. i 3.: 94%;
- Novate® jest skuteczny nawet w opornych dermatozach
ocena 1.: 2%, oceny 2. i 3.: 98%;
- Novate® jest dostępny w największej tubie spośród preparatów zawierających klobetazol
ocena 1.: 5%, oceny 2. i 3.: 95%.

We wnioskach z przeprowadzonego badania stwierdzono, że dla przeważającej większości dermatologów argumenty związane ze skutecznością produktów firmy Blau Farma® oraz wysoką jakością zastosowanych podłoży lekowych mają bardzo istotne znaczenie. Dodatkowy walor stanowi pojemność tuby preparatu Novate®, dzięki której terapia tym lekiem staje się bardzo ekonomiczna.

Omówienie i podsumowanie

W leczeniu dermatologicznym mgks stanowią jedną z podstawowych grup preparatów o działaniu przeciwzapalnym i przeciwalergicznym. Obecnie lekarze mają do dyspozycji wiele leków gks o różnym potencjale działania oraz zróżnicowanej charakterystyce podłoża. Wiadomo, że wybór odpowiedniego preparatu powinien być uzależniony m.in. od rozpoznania klinicznego, nasilenia stanu zapalnego skóry, lokalizacji zmian skórnych oraz wieku chorego. Lekarze zobowiązani są znać wszystkie działania niepożądane zlecanych preparatów oraz odpowiednio edukować pacjentów (niestety, wg obserwacji autora wiedza pacjentów w zakresie działań niepożądanych mgks jest niewystarczająca), a w przypadku zlecenia silnych mgks ściśle monitorować przebieg leczenia. Poza siłą działania mgks ważnym elementem warunkującym wybór odpowiedniego preparatu jest podłoże lekowe. W zależności od stanu klinicznego, np. stopnia suchości skóry, obecności nadżerek lub sączenia, powinno rozważyć się zastosowanie podłoża maściowego, kremu lub aerozolu. O końcowej ocenie i skuteczności prowadzonego leczenia stanowią też szczegółowe właściwości preparatu aplikowanego miejscowo, takie jak zapach, konsystencja, łatwość rozprowadzania czy wchłanianie. Termin podłoże oznacza *wynieść poza* lub *przenosić* i obejmuje liczne pojęcia, pozostając ostatecznie określeniem niejasnym. Za podłoże uznaje się zazwyczaj całość składników produktu poza elementem aktywnym (leczniczym) i w takim ujęciu podłoże jest synonimem przenośnika. Mianem podłoża można jednak określić każdy składnik z osobna

i wówczas są to podłoża tworzące poszczególne składowe przenośniki [10]. Właściwe zastosowanie poszczególnych surowców w składzie miejscowych preparatów leczniczych wymaga dużej wiedzy w zakresie ich właściwości fizykochemicznych oraz działania na skórę. Ważnymi elementami, które warunkują dobór odpowiedniego podłoża, jest jego tolerancja, przenikanie przez skórę, zgodność ze składnikiem aktywnym oraz biodostępność składnika aktywnego [10]. W odniesieniu do tolerancji skórnej warto pamiętać, że większość substancji lipofilowych nie powoduje odczynów alergicznych oraz wynikających z podrażnienia skóry. Opisywana szeroko w zakresie objawów nietolerancji – zwłaszcza w przypadku dzieci – *lanolina* może faktycznie uczulać, ale dotyczy to zwykle wybranych populacji chorych cierpiących na szczególnie dermatozy. Z kolei niektóre ciekłe syntetyczne estry tłuszczowe (*mirystrynian izopropylu*) mogą mieć działanie komedogenne. W grupie olejów roślinnych niektóre czyste olejki eteryczne mogą powodować reakcje nadwrażliwości, zatem konieczne są szczegółowe i bardzo rygorystyczne badania w zakresie bezpieczeństwa olejków dodawanych do preparatów dermatologicznych. Możliwość indukowania niepożądanych reakcji kontaktowych to natomiast cecha niektórych konserwantów, niezbędnych w produktach zawierających wodę. W odniesieniu do przenikania przez skórę warto zwrócić uwagę na fakt, że podłoża z jednej strony powinny działać powierzchniowo i w obrębie *stratum corneum*, powodując m.in. uszczelnienie bariery naskórkowej, z drugiej zaś strony mogą przyspieszać lub spowalniać transport czynnika aktywnego przez skórę. Oczywiście, sam stan warstwy rogowej będzie wpływał na przenikanie substancji czynnej, a zatem wszelkie zmiany warunkujące zaburzenie ciągłości naskórka, stan zapalny lub suchość skóry zwiększają przepuszczalność warstwy rogowej naskórka.

Należy podkreślić, że znaczenie zastosowania nowoczesnych podłoży lekowych w odtwórczych miejscowych preparatach gks jest bardzo istotne. Dzięki nowym technologiom uzyskuje się poprawę charakterystyki czynnościowej oraz walorów kosmetycznych leków. Prowadzi to do lepszej oceny klinicznej zalecanego leczenia zarówno w opinii lekarzy (co potwierdziło m.in. badanie ankietowe), jak i pacjentów. Trzeba jednak pamiętać, że decydując się na zastosowanie leków odtwórczych, jesteśmy zobowiązani do zapoznania się z ich charakterystyką. Jak wiadomo preparaty odtwórcze – czyli odpowiedniki leków oryginalnych – zawierają tę samą substancję czynną, a także spełniają takie same wymagania podczas prac rozwojowych, produkcji oraz oceny bezpieczeństwa działania. Leki te są osiągalne po znacznie niższej cenie – 20–80% w porównaniu z cenami leków oryginalnych. Mogą być wprowadzone na rynek po wygaśnięciu ochrony patentowej leków oryginalnych, lecz wcześniej muszą przejść proces rejestracyjny. Podczas procesu rejestracji zarówno generyczne odpowiedniki, jak i leki oryginalne obowiązują identyczne kryteria, przy czym producent leku odtwórczego nie musi powtarzać badań do-

tyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku (warunkuje to niższą cenę leku). Jak wiadomo, produkcja medycznych środków leczniczych musi zachodzić zgodnie z międzynarodowymi przepisami tzw. *dobrych praktyk produkcyjnych, dobrych praktyk laboratoryjnych oraz dobrych praktyk klinicznych*. Jest to zbiór zasad warunkujących wysoką jakość wszystkich procesów. Zdolność firmy farmaceutycznej do postępowania z ww. zasadami potwierdzona musi być wydaniem przez autorytety państwowe odpowiednich certyfikatów. Pierwszym warunkiem pomyślnego rozwoju preparatu generycznego jest uzyskanie wysokiej jakości substancji czynnej. Dozwolone są jedynie śladowe ilości zanieczyszczeń. Następnym krokiem jest stworzenie stosownej formy farmaceutycznej (w tym przypadku podłoża), która zapewni możliwość dostarczenia leku w odpowiednim stężeniu i czasie. Równocześnie z badaniami nad formą farmaceutyczną leku przebiegają badania analityczne metod kontroli jakości. Następnie terapeutyczną równoważność pomiędzy lekiem oryginalnym a odtwórczym określa się w badaniach biorównoważności, w których porównuje się czas i zasięg absorpcji leku. Badania te prowadzi się u zdrowych ochotników, a uzyskane wyniki poddaje się obiektywnej analizie statystycznej. Na podstawie materiałów uzyskanych podczas prac badawczo-rozwojowych przygotowuje się dokumentację rejestracyjną, która służy jako podstawa do wydania odpowiedniego zezwolenia przez właściwą instytucję państwową. Cały proces badawczo-rozwojowy jest skomplikowany pod względem proceduralnym i czasowym, gdyż trwa od 2 do 5 lat. Efekt końcowy stanowi wprowadzenie na rynek nowego preparatu odtwórczego o niższej cenie i potwierdzonej wartości leczniczej. Według danych FDA (*Food and Drug Administration*; www.fda.gov) roczne oszczędności wynikające ze stosowania leków generycznych w Stanach Zjednoczonych wynoszą od 8 do 10 bilionów dolarów. FDA wydała zgodę na rejestrację ok. 7 tys. leków odtwórczych stosowanych w terapii różnorodnych schorzeń. Z całą pewnością leki odtwórcze wspierają innowacyjne działania badawcze oraz współzawodnictwo, a ponieważ w przypadku leków miejscowych charakteryzują się nowocześniejszymi podłożami lekowymi, dają lekarzowi i pacjentowi atrakcyjną alternatywę terapeutyczną.

Piśmiennictwo

1. Necela BM, Cidłowski JA. Mechanisms of glucocorticoid receptor action in noninflammatory and inflammatory cells. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 239-46.
2. Schäcke H, Schottelius A, Döcke WD, et al. Dissociation of transactivation from transrepression by a selective glucocorticoid receptor agonist leads to separation of therapeutic effects from side effects. *PNAS* 2004; 101 (1): 227-32.
3. Kokot M. Współczesne poglądy na mechanizmy działania steroidów w astmie. Część I – molekularne podstawy przeciwpalnego działania leków steroidowych. *Alergia* 2005; 3 (25): 21-27.
4. Siłny W, Czarnecka-Operacz M. Działania niepożądane miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych stosowanych w dermatologii. *Post Derm Alerg* 2003; XX, 1: 30-36.
5. Stellato C. Post-transcriptional and nongenomic effects of glucocorticosteroids. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 255-263.
6. Janicki S, Fiebig A, Sznitowska M (red.). *Farmacja stosowana*. Podręcznik dla studentów farmacji. PZWL, Warszawa 2003.
7. Malinka W. *Zarys chemii kosmetycznej*. Volumed, Wrocław 1999.
8. *Farmakopea Polska*. Wyd VI. PTFarm, Warszawa 2002.
9. Hudemowicz W, Piotrowska I, Sieradzki E. *Ćwiczenia z technologii postaci leku – cz. II – maści*. Wyd AM Warszawa 2006.
10. Martini MC, Placek W (red. wyd. pol.). *Kosmetologia i farmakologia skóry*. PZWL, Warszawa 2006.