

# NISKOLEPKI HYDROŻEL NA BAZIE KARBOPOLU JAKO OPTYMALNA FORMA LEKU Z KETOPROFENEM

Zakład Technologii Postaci Leku, Katedra Farmacji Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) to grupa substancji zróżnicowanych pod względem chemicznym, lecz o podobnej aktywności – przeciwzapalnej, przeciwbólowej i przeciwgorączkowej. Leki te stosowane są z dużą skutecznością w układowych chorobach tkanki łącznej, chorobach zwyrodnieniowych stawów, chorobach reumatoidalnych, chorobach metabolicznych, chorobach nowotworowych, w zaburzeniach nerwowo-naczyniowych, zmianach pozastawowych oraz innych schorzeniach, którym towarzyszą objawy zapalne i bólowe ze strony układu ruchowego. Z tego powodu NLPZ należą do najczęściej stosowanych grup substancji leczniczych wydawanych zarówno na receptę, jak i bez recepty lekarskiej. Drogi podania tych leków zależą od stanu klinicznego pacjenta. Główne drogi podania to droga doustna i pozajelitowa [1, 2].

Z mechanizmu działania NLPZ wynika nie tylko ich wysoka skuteczność w terapii, lecz także działania niepożądane. Szacuje się, że leki te są przyczyną 21–25% znanych przypadków polekowych reakcji niepożądanych [3]. Stosowanie NLPZ, zwłaszcza w długotrwałej terapii, skutkuje zaburzeniami czynności przewodu pokarmowego, nerek, układu krążenia i ośrodkowego układu nerwowego. Najczęstsze skutki uboczne dotyczą przewodu pokarmowego. Wśród nich wymienia się: nadżerki, owrzodzenia błony śluzowej żołądka, krwawienia, perforację żołądka i jelit, zapalenia błony śluzowej przełyku, zwężenie przełyku i zaburzenia wchłaniania. Równie częste są objawy dyspeptyczne, takie jak jadłowstręt, biegunka, nudności, bóle brzucha i niestrawność. Stosowanie NLPZ może prowadzić również do uszkodzenia nerek. Konsekwencją spadku przepływu krwi przez nerki jest retencja sodu i wody oraz skłonność do nadciśnienia i obrzęków. Leki te mogą też zwiększać ryzyko występowania incydentów sercowo-naczyniowych, zwłaszcza u pacjentów kardiologicznych. W zakresie działania na ośrodkowy układ nerwowy mogą powodować powstanie zaburzeń psychicznych o różnym stopniu nasilenia [4–8].

## PODAWANIE NIESTEROIDOWYCH LEKÓW PRZECIWPALNYCH NA SKÓRĘ – MOŻLIWOŚĆ REDUKCJI DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

W obliczu wymienionych niebezpieczeństw wynikających ze stosowania NLPZ doustnie lub pozajelitowo

bardzo dobrą alternatywą dla wymienionych dróg ich podawania w chorobach układu mięśniowo-szkieletowego jest aplikacja na skórę. Dynamiczny rozwój technologii postaci leku przyczynił się do wykorzystania form leków dermatologicznych nie tylko w celu dostarczania substancji działających powierzchniowo, lecz także do żywych warstw naskórka (preparaty epidermalne) lub do skóry właściwej (preparaty endodermalne). Niesteroidowe leki przeciwzapalne to grupa substancji leczniczych, które mają wchłaniać się do tkanek głębokich, ponieważ tylko wtedy możliwe jest efektywne działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne w terapii określonych jednostek chorobowych. Szczególną uwagę zwraca to, że podanie substancji leczniczej na skórę jest jedną z najmniej inwazyjnych i najbardziej wygodnych dla pacjenta metod aplikacji leku. Ta droga podania stwarza możliwość wydłużenia czasu między kolejnymi dawkami leku. Pozwala na redukcję działań niepożądanych, ponieważ w konsekwencji miejscowej aplikacji dotyczą one tylko 10–15% chorych, u których obserwuje się łagodną formę wysypki i świądu w miejscu zastosowania [9]. Skutki uboczne ze strony przewodu pokarmowego występują niezwykle rzadko, co jest szczególnie istotne w leczeniu schorzeń przewlekłych. Wysokiej skuteczności NLPZ stosowanych miejscowo dowiodła metaanaliza 14 badań klinicznych z udziałem 1500 pacjentów z przewlekłymi chorobami układu mięśniowo-szkieletowego. Po dwóch tygodniach leczenia u ok. 50% pacjentów stosujących NLPZ miejscowo nastąpiła redukcja odczuwalnego bólu ze znamieną statystycznie poprawą w porównaniu z placebo. Nie zaobserwowano także znamienych statystycznie różnic w efektywności działania NLPZ po ich aplikacji u pacjentów stosujących terapię doustną i miejscową [10].

Zalety miejscowego podania NLPZ przyczyniły się do ich wykorzystywania w terapii przez lekarzy rodzinnych i ortopedów w ostrych bólach układu mięśniowo-szkieletowego oraz przez reumatologów w bólach o charakterze przewlekłym. Miejscowe podawanie NLPZ poprawia sprawność fizyczną i zmniejsza sztywność stawów w chorobie zwyrodnieniowej. Leki te są z powodzeniem stosowane w terapii zapalenia stawów, ścięgien, kaletek, w stłuczeniach oraz w reumatyzmie tkanek miękkich [11].

## SKUTECZNOŚĆ KETOPROFENU PODAWANEGO NA SKÓRĘ

W ostatnich latach wiele uwagi poświęca się porównaniu efektywności działania poszczególnych NLPZ podawanych na skórę. Analizując stosowanie miejscowe, bierze się pod uwagę takie parametry substancji leczniczych, jak masa cząsteczkowa, lipofilność i szybkość wchłaniania. Ketoprofen charakteryzuje się niską masą cząsteczkową, niską temperaturą topnienia i wysoką lipofilnością, dlatego jego penetracja do skóry jest lepsza niż innych NLPZ, co potwierdzono np. w badaniach porównawczych z diklofenakiem lub indometacyną [12].

W badaniach porównawczych żeli z NLPZ podawanych na skórę w krajach Unii Europejskiej testowano: żel z ketoprofenem (2,5% w/w, Ketum, A. Menarini Pharmaceutical Ltd, Florence, Italy), żel z diklofenakiem (1,16% w/w, Voltarol Pain-eze emulgel, Novartis Consumer Health, Inc., Horsham, UK), żel z piroksykamem (1,0% w/w, Piroxicam Sandoz, Sandoz S.p.A, Origgio, Italy), żel z kwasem niflumowym (5,0% w/w, Niflugel, Bristol-Myers Squibb Co., Rueil-Malmaison, France) oraz żel z ibuprofenem (5,0% w/w, Ibuprofen gel, Boots Company Nottingham, UK). W modelach ostrego zapalenia wywołanych w warunkach doświadczalnych u szczurów po aplikacji żelu z ketoprofenem zaobserwowano 31-procentowe zmniejszenie obrzęku w porównaniu z próbą kontrolną. Dla porównania po zastosowaniu w tych samych warunkach żelu z diklofenakiem odnotowano redukcję obrzęku o 14,4%, natomiast dla pozostałych żeli uzyskano słabsze rezultaty [12].

W tych samych badaniach oceniano blokowanie prostaglandyny  $E_2$  ( $PGE_2$ ) w zmienionej zapalnie tkance. Wykazano, że efektywność żelu z ketoprofenem, diklofenakiem, flurbiprofenem, piroksykamem, kwasem niflumowym i ibuprofenem wynosi odpowiednio: 70,6–77,4%, 45,0–61,8%, 58,2–65,3%, –15,9–28,9%, 27,8–40,8% oraz 2,6–45,0% w porównaniu z próbą kontrolną.

W badaniach przenikania poszczególnych substancji leczniczych, ocenianego w warunkach *in vitro* na modelu skóry myszy, najlepsze rezultaty uzyskano dla żelu z ketoprofenem (skumulowana ilość substancji leczniczej w skórze po 12 godzinach eksperymentu wynosiła  $11,8 \pm 0,266 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ), podczas gdy w tych samych warunkach badania dla diklofenaku –  $10,9 \pm 0,266 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ , ibuprofenu –  $5,56 \pm 0,157 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ , kwasu niflumowego –  $4,41 \pm 1,75 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ , piroksykamu –  $0,454 \pm 0,266 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  [12].

W porównawczych badaniach z zastosowaniem systemu analizy chodu, który mierzył indeks ostrości bólu oparty na zakłóceniach chodzenia u szczurów po indukowaniu ostrego stanu zapalnego, testowano: żel z ketoprofenem (2,5% w/w, Ketum, A. Menarini Pharmaceutical Ltd, Florence, Italy), żel z diklofenakiem (1,16% w/w, Voltarol Pain-eze emulgel, Novartis Consumer Health, Inc., Horsham, UK) oraz żel z loksoprofenem (1% w/w, Loxonin gel, Daiichi Sankyo Co Ltd, Tokyo, Japan). W metodzie badawczej, ocenionej jako charakteryzująca się większą czułością niż konwencjonalne metody pomiarowe, naj-

korzystniejsze wyniki wskaźników w pomiarach funkcji chodzenia i w badaniach obrzęku, a także największy wzrost proggu bólu odnotowano dla żelu z ketoprofenem. Potwierdzono również najlepszą przenikalność ketoprofenu, na co wskazywała najwyższa skumulowana ilość substancji leczniczej po 24 godzinach badania w warunkach *in vitro* z wykorzystaniem skóry myszy [13].

W badaniach klinicznych leczenia zwichnięcia kostki u pacjentów z chorobami żył kończyn dolnych wykazano skuteczność działania 10-procentowego żelu z ketoprofenem (360 mg/dobę) w porównaniu z aplikacją ketoprofenu w tabletkach (25 mg trzy razy dziennie). Po 7 dniach leczenia jedynie u pacjentów leczonych miejscowo ketoprofenem zaobserwowano redukcję takich objawów, jak: ból w spoczynku, ból w trakcie aktywności fizycznej, obrzęk, przy czym odnotowano dobrą tolerancję preparatu i brak działań ubocznych [14].

W badaniach farmakokinetycznych z zastosowaniem 2,5-procentowego żelu z ketoprofenem odnotowano, że jego stężenie w surowicy krwi było tylko o 1% niższe w porównaniu z podawaniem doustnym. Zaobserwowano wysoki poziom działania przeciwbólowego w dolegliwościach bólowych układu mięśniowo-szkieletowego, bez systemowych zdarzeń niepożądanych związanych z doustnym zastosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych [15].

W porównaniu z aplikowaniem doustnym po zastosowaniu żelu z ketoprofenem uzyskuje się wyższe stężenia substancji leczniczej w obrębie stawu i struktur okołostawowych. Ketoprofen aplikowany przez skórę dobrze przenika do przyczepów i pochewek ścięgniętych, łąkotek, chrząstki stawowej i w mniejszym stopniu do torebki stawowej. Wydłużenie działania ketoprofenu w obrębie stawu można uzyskać poprzez połączenie terapii doustnej z miejscową, co jest szczególnie celowe w bólu przewlekłym z towarzyszącym stanem zapalnym [16]. Zastosowanie żelu z ketoprofenem w metodzie jonoforezy zwiększa prawie 10-krotnie zawartość ketoprofenu w surowicy [10]. Wskazaniem do zastosowania tej metody są: reumatoidalne zapalenie stawów, choroba zwyrodnieniowa stawów, choroby zapalne mięśni i ścięgien, choroby zapalne tkanek miękkich, rwa kulszowa, przewlekłe stany zapalne stawów, zapalenie tkanek okołostawowych, neuralgia nerwu kulszowego, epikondylopatie, objawowe zmiany zapalne i zwyrodnieniowe stawów, artrozy, przeciążenia stawów i ścięgien, dolegliwości związane z występowaniem haluksów [11].

### FORMULACJA ŻELU Z KETOPROFENEM – WPŁYW NA EFEKTYWNOŚĆ DZIAŁANIA

Rynkowe preparaty z ketoprofenem to hydrożele, w których woda i ciecz hydrofilowe żelowane są za pomocą odpowiednich substancji, warunkujących powstanie charakterystycznej struktury sieciowej. Większość hydrożeli produkowanych w Unii Europejskiej wytwarza się na bazie syntetycznych polimerów kwasu akrylowego o handlowej, synonimowej nomenklaturze technolo-

gicznej – karbomery, karbopole – różniących się masą cząsteczkową, liczbą wiązań poprzecznych oraz właściwościami fizycznymi. W oparciu o zróżnicowane masowo i lepkościowo polimery kwasu akrylowego wytwarzane są rynkowe produkty lecznicze, takie jak Fastum, Ketonal czy Ultrafastin. Polimery te ulegają rozpuszczeniu w wodzie, a hydrożele tworzą się podczas mieszania i zobojętniania wodorotlenkiem sodu, potasu, boraksem, aminami lub aminokwasami (np. arginina, lizyna). Najczęściej stosowane w preparatach podawanych na skórę karbopole serii 900 to homopolimery usieciowane za pomocą sacharozy allilowej lub pentaerytrytu allilowego. W przemyśle farmaceutycznym używa się ich także do zagęszczania roztworów, stabilizowania zawiesin i emulsji, produkcji tabletek i kapsułek. Z ich udziałem wytwarza się donosowe, podpoliczkowe, domaciczne i doodbytnicze postacie leku [17–22].

Stosowanie polimerów kwasu akrylowego w preparatach dermatologicznych, takich jak hydrożele, wynika z faktu, że karbopole nie uczulają i nie są toksyczne, a ponadto zachowują doskonałe właściwości organoleptyczne i estetyczne [23]. Dają się łatwo aplikować, nie pozostawiają tłustych śladów na skórze i mają lekką konsystencję. Charakteryzują się stabilnością chemiczną i temperaturową w porównaniu z klasycznymi podłożami maściowymi, co jest spowodowane silnymi oddziaływaniami międzycząsteczkowymi pomiędzy łańcuchami polimerów [24]. Karbopole nie wpływają na aktywność biologiczną substancji leczniczej, ale poprawiają jej dostępność farmaceutyczną (ilość substancji leczniczej przechodzącej z postaci leku i szybkość, z jaką ten proces zachodzi), co wpływa na efektywne działanie leku. Wysoką dostępność farmaceutyczną substancji leczniczej z podłoża karbopolowych należy wiązać ze specyficznym usieciowaniem kwasu poliakrylowego. Liniowo poukładane, hydratyzowane IV-rzędowe grupy aminowe w strukturze hydrożelu tworzą tzw. kłębek przepływowy, co powoduje, że substancja lecznicza nie wnika do wnętrza wytworzonej sieci i po aplikacji preparatu łatwo uwalnia się z jej zewnętrznej powierzchni [25].

Różnice w efektywności działania produktów farmaceutycznych wytworzonych na bazie określonego podłoża, np. karbopolu, i zawierających tę samą substancję leczniczą, np. ketoprofen, są determinowane przez parametry fizykochemiczne produktów, z których największe znaczenie ma lepkość [26, 27]. Jeżeli określony dobór komponentów recepturowych umożliwi otrzymanie postaci leku o niskiej lepkości, to współczynnik dyfuzji substancji leczniczej z hydrożelu będzie wysoki [28, 29]. Efektywne uwalnianie ketoprofenu z formy leku o niskiej lepkości do miejsca aplikacji, jakim jest zmieniona zapalnie tkanka, jest czynnikiem decydującym o skuteczności prowadzonej terapii.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Zubrzycka-Sienkiewicz A. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne. Lek w Polsce 2002; 12: 66-83.

- Reguła J, Wocial T, Kraszevska E, Butruk E. Stosowanie niesteroïdowych leków przeciwzapalnych w Polsce – badanie ankiety u 38 tysięcy chorych. Gastroenterol Clin 2001; 3: 72-78.
- Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management. Allergy 2011; 66: 818-829.
- Tatarkiewicz J. Farmakoterapia bólu: wybrane zagadnienia. Część I. Farm Pol 2004; 60: 1001-1006.
- Lisowska B, Rell-Bakalarska M, Rutkowska-Sak L. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne – blaski i cienie. Reumatologia 2006; 44: 106-111.
- Wetnicki M, Mamcarz A. Stosowanie niesterydowych leków przeciwzapalnych u pacjentów kardiologicznych – aktualny stan wiedzy. Kardiolog Prakt 2012; 6: 33-37.
- Zaremba M, Staniszevska A, Niewada M. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne – fakty, mity i kontrowersje dotyczące ryzyka sercowo-naczyniowego oraz ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Chor Serca Naczyń 2012; 9: 119-136.
- Sołtysek R. Stara miłość nie rdzewieje, czyli słowo o ketoprofenie. Świat Med Farm 2008; 1: 42-46.
- Heyneman CA, Lawless-Liday C, Wall GC. Oral versus topical topical NSAIDs in rheumatic diseases: a comparison. Drugs 2000; 60: 555-574.
- Kwiatkowska B. Skuteczność ketoprofenu stosowanego miejscowo w postaci żelu. Pediatr Med Rodz 2013; 9: 60-63.
- Kowalska M. Ketoprofen in iontophoresis. Pediatr Med Rodz 2011; 7: 124-128.
- Komatsu T, Sakurada T. Comparison of the efficacy and skin permeability of topical NSAID preparations used in Europe. Eur J Pharm Sci 2012; 47: 890-895.
- Amagai J, Tanaka A, Matsuda A, Oida K, Jung K, Nishikawa S, Jang H, Ishizaka S, Matsuda H. Topical application of ketoprofen improves gait disturbance in rat models of acute inflammation. Biomed Res Int 2013; 2013: 540231.
- Casalone MR, Belcaro G, Pellegrini L, Ledda A, Vinciguerra G, Ricci A, Gizzi G, Ippolito E, Fano F, Dugall M, Cacchio M, Di Renzo A, Hosoi M, Stuard S, Corsi M. Treatment of ankle sprain in patients with vascular diseases of the lower limbs. Minerva Cardioangiol 2008; 56 (5 Suppl): 39-46.
- Coaccioli S. Ketoprofen 2,5% gel: a clinical overview. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2011; 15: 943-949.
- Rutkowska-Sak L, Słowińska I. Niesterydowe leki przeciwzapalne: doustnie czy miejscowo, a może razem? Komplementarna terapia bólu i zapalenia. Stand Med 2006; 3: 136-139.
- Tas C, Ozkan CK, Savaser A, Ozkan Y, Tasdemir U, Altunay H. Nasal absorption of metoclopramide from different Carbopol 981 based formulations: In vitro, ex vivo and in vivo evaluation. Eur J Pharm Biopharm 2006; 64: 246-254.
- Pavelić Z, Skalko-Basnet N, Filipović-Grcić J, Martinac A, Jalsenjak I. Development and in vitro evaluation of a liposomal vaginal delivery system for acyclovir. J Control Release 2005; 106: 34-43.
- Hombach J, Palmberger TF, Bernkop-Schnürch A. Development and in vitro evaluation of a mucoadhesive vaginal delivery system for nystatin. J Pharm Sci 2009; 98: 555-564.
- Wang S, Kislalioglu MS, Breuer M. The effect of rheological properties of experimental moisturizing creams/lotions on their efficacy and perceptual attributes. Int J Cosmet Sci 1999; 21: 167-188.
- Szucs M, Sandri G, Bonferoni MC, Caramella CM, Vaghi P, Szabó-Révész P, Eros I. Mucoadhesive behaviour of emulsions containing polymeric emulsifier. Eur J Pharm Sci 2008; 34: 226-235.
- Selek H, Unlü N, Orhan M, Irkec M. Evaluation of retinoic acid ophthalmic emulsion in dry eye. Eur J Ophthalmol 2000; 10: 121-127.
- Zgoda MM, Kołodzievska J. Polimery kwasu poliakrylowego jako nowoczesne substancje pomocnicze stosowane w produkcji środków farmaceutycznych podawanych na skórę, zawiesin i bioadhezyjnych postaci o przedłużonym działaniu. Farm Pol 2008; 64: 73-83.

24. Tal-Figiel B, Figiel W, Kwiecień M. Pomiary oscylacyjne leczniczych układów żelowych. *Inż Ap Chem* 2013; 52: 579-580.
25. Mark H, Tobolsky A. *Chemia fizyczna polimerów*. PWN, Warszawa 1957; str. 287.
26. Górecki M. Analiza fizycznych właściwości postaci leków oraz substancji pomocniczych. *Farm Pol* 1999; 55: 880-883.
27. Samczewska G, Zgoda MM, Ciałkowska-Rysz A, Kaźmierczak SF. Wpływ parametrów reologicznych vehiculum (hydrożele, podłoża absorpcyjne typu o/w) na szybkość dyfuzji w warunkach in vitro do kompartmentu zewnętrznego siarczaniu morfiny. *Med Paliat* 2003; 2: 147-155.
28. Zgoda MM, Kołodziejska J. Wpływ parametrów reologicznych na dostępność farmaceutyczną ketoprofenu z produktów hydrożelowych wytworzonych na bazie Carbopolu. *Polim Med* 2006; 36: 11-25.
29. Kołodziejczyk MK, Kołodziejska J, Zgoda MM. Wpływ lepkości strukturalnej na uwalnianie środka leczniczego z form hydrożeli zawierających kwas poliakrylowy. *Pol J Cosmetol* 2008; 11: 72-80.