Razvoj i odobravanje lijekova za dermalnu primjenu

Zadro, Ivana

Professional thesis / Završni specijalistički

2017

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:163:852483

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ivana Zadro

RAZVOJ I ODOBRAVANJE LIJEKOVA ZA DERMALNU PRIMJENU

Specijalistički rad

Zagreb, 2017

PSS studij: Poslijediplomski specijalistički studij Razvoj lijekova

Mentor rada: doc. dr. sc. Ivan Pepić

Specijalistički rad obranjen je dana 18. svibnja, 2017. godine na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu, Domagojeva 2, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Jelena Filipović-Grčić, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet

2. doc. dr. sc. Ivan Pepić, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet

3. prof. dr. sc. Mirna Šitum, Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet

Rad ima 86 listova.

Ovaj specijalistički rad je prijavljen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i izrađen na Zavodu za farmaceutsku tehnologiju pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Ivana Pepića.

SAŽETAK

Cilj istraživanja

Lijekovi za dermalnu primjenu razlikuju se od lijekova koji su namijenjeni drugim putovima primjene po tome što odabir pomoćnih tvari ovisi o tome je li cilj postići sistemski ili lokalni učinak. U lijekovima za dermalnu primjenu bioraspoloživost djelatne tvari ovisi o njenim fizičko-kemijskim svojstvima, o farmaceutsko-tehnološkim značajkama pripravka, proizvodnom procesu i načinu na koji pacijent primjenjuje lijek.

Cilj ovog specijalističkog rada je opisati biofarmaceutske posebnosti lijekova za dermalnu primjenu i pridonijeti razumijevanju smjernica za pripremu dokumentacije za davanje odobrenja koje propisuje Europska agencija za lijekove (EMA), vezano za razvoj lijeka, proizvodnju, provjeru kakvoće i ispitivanja stabilnosti.

Materijali i metode

Prilikom izrade specijalističkog rada literatura je pretraživana prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu. Literatura je pretraživana od općih prema specijaliziranim člancima pri čemu su odabrani članci i smjernice relevantne za problematiku rada. Pri pretraživanju literature i prikupljanju relevantnih podataka korištene su on-line baze podataka (PubMed, ScienceDirect, baza lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode).

Rezultati

U posljednjih 60 godina razvoj lijekova za dermalnu primjenu sve više napreduje i puno više se zna o djelovanju lijekova na kožu. U današnje vrijeme razvijaju se različiti nosači djelatnih tvari koji su prilagođeni potrebama pacijenata. Također, produbljeno je razumijevanje utjecaja farmaceutskog oblika lijeka na obim isporuke lijeka do ciljanog mjesta djelovanja, te na djelotvornost i sigurnost primjene lijeka.

Na tržištu su dostupni brojni sustavi za dermalnu primjenu, ali ograničeni su na određene djelatne tvari. Daljnje napredovanje u razvoju lijekova za dermalnu primjenu ovisi o mogućnosti prevladavanja problema povezanih s permeabilnošću kože i s iritacijom kože uzrokovane djelatnom i/ili pomoćnim tvarima. Razvoj novih tehnologija koje bi povećale permeabilnost i smanjile iritaciju kože, omogućio bi korištenje hidrofilnih molekula, makromolekula i konvencionalnih djelatnih tvari za nove terapijske indikacije u pripravcima za dermalnu primjenu.

Zaključak

Lijekovi za dermalnu primjenu velik su izazov za proizvođače lijekova s obzirom na kožnu barijeru čija je primarna uloga zaštititi tijelo od vanjskih utjecaja. Stoga je poznavanje strukture i funkcije kože ključno u razvoju lijekova za dermalnu primjenu. Razvoj lijekova za dermalnu primjenu temelji se na prilagodbi prijenosa kroz kožu izborom odgovarajućih podloga i korištenjem suvremenih farmaceutskih oblika za dermalnu primjenu (nanosustavi).

Zahtjev za davanje odobrenja za lijekove za dermalnu primjenu u Europskoj uniji može biti podnesen prema Article 8(3) Direktive 2001/83/EC (cjelovita dokumentacija) ili prema Article 10(3) Direktive 2001/83/EC (hibridna aplikacija). U postupku razvoja hibridnih/generičkih lijekova glavna strategija je „kopiranje“ kvalitativnog i kvantitativnog sastava referentnog lijeka, a najveći izazov je dokazivanje terapijske ekvivalencije.

SUMMARY

Objectives

Difference between drugs for dermal use and drugs that are intended for other routes of administration is that the selection of excipients depends on whether the goal is to achieve a systemic or local effect. In drugs for dermal use bioavailability of the active substance depends on its physical-chemical properties, pharmaceutical-technological features of the preparation, production process and way the drug is administered by a patient.

The aim of this paper is to describe biopharmaceutical peculiarities of drugs for dermal use and contribute to the understanding of guidelines for preparation of documentation for marketing authorisation laid down by the European Medicines Agency (EMA), which are related to drug development, production, quality control and stability testing.

Materials and methods

Literature search was done by topic and subject of research, authors and journals, from general to specialized articles and guidelines relevant for the problem of the final paper. During literature search and collection of relevant data, on-line databases were used (PubMed, ScienceDirect, medicinal products database of the Agency for Medicinal Products and Medical Devices).

Results

Over the past 60 years topical delivery of drugs has become much more widely understood and much more is now known about the disposition of drugs in the skin. Today, different dermatological vehicles that are tailored to patients' needs are produced. Additionally, better is appreciated how the formulation may affect rates of drug delivery, and ultimately, its efficacy and safety.

On the market numerous systems for dermal use are available, but they are restricted to specific active substances. Further progress in the development of drugs for dermal use depends on the possibilities of overcoming the problems associated with the permeability of the skin and the skin irritation caused by the active substance and/or excipients. The development of new technologies that would increase the

permeability and reduce skin irritation, would allow the use of hydrophilic molecules, macromolecules and conventional active ingredients for new therapeutic indications in preparations for dermal use.

Conclusion

Drugs for dermal use are big challenge for drug manufacturers due to the skin barrier whose primary role is to protect the body from external influences. Therefore, knowledge of the structure and function of the skin is crucial in the development of drugs for dermal use. Development of these drugs is based on the adjustment of transmission through the skin by choosing appropriate vehicles and on the use of modern pharmaceutical forms for dermal use (nanosystems).

Application for granting marketing authorisation for drugs for dermal use in EU can be submitted according to Article 8(3) of Directive 2001/83/EC (full dossier) or according to Article 10(3) of Directive 2001/83/EC (hybrid application). In generic drug development, main strategy is „copying“ of qualitative and quantitative composition of reference product and greatest challenge is demonstration of therapeutic equivalence.

kratice

BE	bioekvivalencija
CDS	sustav kemijske detekcije (engl. *chemical detection system*)
CDMO	ugovorna razvojna i proizvodna organizacija (engl. *contract development and manufacturing organization*)
CP	centralizirani postupak (engl. *centalised procedure*)
CTD	zajednički tehnički dokument (engl. *common technical document*)
DCP	decentralizirani postupak (engl. *decentralized procedure*)
dOFM	dermalna mikroperfuzija otvorenog toka (engl. *dermal open-flow microperfusion*)
EMA	Europska agencija za lijekove (engl. *European medicines agency*)
GMP	dobra proizvođačka praksa (engl. *Good Manufacturing Practice*)
HALMED	Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode
HLB	hidrofilno-lipofilni omjer (engl. *hydrophilic-lipophilic balance*)
ICH	Međunarodna konferencija o usklađivanju tehničkih zahtjeva za lijekove (engl. *The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*)
IVRT	*in vitro* testovi otpuštanja (engl. *in vitro release testing*)
MRP	postupak međusobnog priznavanja (engl. *mutual recognition procedure*)
NLC	nanostrukturirani lipidni nosači (engl. *nanostructured lipid carriers*)
OECD	Organizacija za gospodarsku suradnju i razvoj (engl. *Organisation for Economic Co-operation and Development*)
PCA	2-pirolidon-5-karboksilna kiselina
Ph.Eur.	Europska farmakopeja
PIL	uputa o lijeku (engl. *patient information leaflet*)
QBD	ugradnja kvalitete u dizajn proizvoda (engl. *quality by design*)
SC	rožnati sloj kože (lat. *stratum corneum*)
SLN	čvrste lipidne nanočestice (engl. *solid lipid nanoparticles*)
SPC	sažetak opisa svojstava lijeka (engl. *summary of the product characteristics*)
VCA	vazokonstrikcijski test (engl. *vasoconstrictor assay*)

Sadržaj

1. Uvod i pregled područja istraživanja 1

2. Cilj istraživanja 5

3. Materijali i metode - Sustavni pregled saznanja o temi 6

3.1. Biofarmaceutske posebnosti dermalne primjene lijeka 6

3.2. Uobičajene podloge i farmaceutski oblici lijekova za dermalnu primjenu 10

3.2.1. Podloge u lijekovima za dermalnu primjenu 10

3.2.2. Farmaceutski oblici lijekova za dermalnu primjenu 15

3.3. Odobreni lijekovi za dermalnu primjenu na području Hrvatske 19

3.4. Klinički značaj suvremenih farmaceutskih oblika lijekova za dermalnu primjenu 34

3.5. Referentni i generički lijekovi za dermalnu primjenu 38

3.6. Zahtjevi za pomoćne tvari u izradi lijekova za dermalnu primjenu 46

3.7. Zahtjevi za proizvodnju lijekova za dermalnu primjenu 50

3.8. Ključni koraci osiguranja kakvoće lijekova za dermalnu primjenu 56

3.9. Metode ispitivanja stabilnosti lijekova za dermalnu primjenu 60

3.10. Neklinička ispitivanja lijekova za dermalnu primjenu 63

3.10.1. Suvremene nekliničke metode ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti primjene 67

3.11. Klinička ispitivanja lijekova za dermalnu primjenu 70

4. Rasprava 75

5. Zaključak 79

6. Literatura 80

7. Životopis 85

1. Uvod i pregled područja istraživanja

Primjena različitih pripravaka na kožu u svrhu liječenja površinskih oštećenja kože, s ciljem osiguravanja sistemskog djelovanja ili u kozmetičke svrhe, seže u davnu prošlost. Melemi, masti, napitci pa čak i flasteri koji su sadržavali biljne, životinjske ili mineralne ekstrakte koristili su se u Egiptu i u Babilonskoj medicini (oko 3000 godine p.k.) (Pastore i sur., 2015).

Lijekovi za dermalnu primjenu velik su izazov za proizvođače lijekova s obzirom na kožnu barijeru čija je primarna uloga zaštititi tijelo od vanjskih utjecaja. Stoga je poznavanje strukture i funkcije kože ključno u razvoju lijekova za dermalnu primjenu. Koža štiti tijelo od vanjskih kemijskih i fizičkih faktora, igra ulogu u metaboličkim procesima, ima termoregulacijsku funkciju, brani tijelo od patogenih mikroorganizama i sudjeluje u imunološkim procesima. Složena struktura kože i njezina svojstva čine je učinkovitom u borbi protiv vanjskih faktora i u očuvanju homeostaze ljudskog tijela (Boer i sur., 2016).

U usporedbi s lijekovima za pareneteralnu ili za oralnu primjenu, primjenom lijekova na kožu povećava se suradljivost pacijenata, izbjegava se metabolizam prvog prolaza kroz jetru, osigurava se djelovanje lijeka na mjestu oštećenja, te se izbjegavaju sistemske nuspojave. Iako je napredak biotehnologije doveo do razvoja i upotrebe novih farmaceutskih oblika, broj djelotvornih lijekova koji se primjenjuju na kožu i dalje je mali. Odobreni lijekovi koji se primjenjuju na kožu imaju tri zajedničke karakteristike: lipofilni su, male molekulske mase (< 500 Da) i djelotvorni su u malim dozama. Razlog tome je učinkovita barijera, *stratum corneum* (SC). Najveći izazov u razvoju lijekova za dermalnu primjenu je sigurno i reverzibilno prevladavanje navedene barijere kako bi se omogućila dostava velikih hidrofilnih lijekova u/kroz kožu (Thanh-Nga, 2013). SC, čija debljina varira od 10 do nekoliko stotina mikrometara, ne dopušta makromolekulama da lako prođu kroz sloj kože. Građen je od više slojeva korneocita koji su uklopljeni u lipidni međustanični matriks, a takva građa otežava prolazak lijeka kroz kožu. Iako se razvojem nanotehnologije i poboljšanjem biofarmaceutskih značajki lijekova povećala sposobnost prolaska molekula kroz kožu, još uvijek nisu razvijene prikladne podloge koje bi omogućile dostavu lijeka korištenjem neinvazivnih tehnika (Rehman i Zulfakar, 2014).

Razvoj novog farmaceutskog pripravka podijeljen je u nekoliko faza. Prva faza je odabir formulacije, nakon koje slijedi neklinička faza koja obuhvaća toksikološka, farmakološka, farmakokinetička i farmakodinamička ispitivanja na životinjama. Navedene faze razvoja lijek mora proći prije nego se započne s kliničkim ispitivanjima koja su podijeljena u tri faze: (*i*) Faza I kliničkih ispitivanja uključuje ispitivanja sigurnosti, farmakokinetike i farmakodinamike u zdravim dobrovoljcima, u svrhu određivanja neškodljivosti lijeka; (*ii*) Faza II uključuje istraživanje odnosa doze i djelotvornosti lijeka (određivanje doze za sljedeću fazu ispitivanja); (*iii*) cilj Faze III je potvrditi terapijsku djelotvornost i sigurnost lijeka na bolesnicima. Za vrijeme svih faza dodatno se ispituju toksikološka svojstva lijeka, a prati se i razvoj proizvodnje, što omogućava lakši prijenos proizvodnje u veliko mjerilo (engl. *scale up*) i komercijalizaciju proizvoda (Sietsema, 2012).

Europska agencija za lijekove (EMA), u suradnji s regulatornim tijelima zemalja članica Europske unije propisuje smjernice za pripremu dokumentacije za davanje odobrenja za humane lijekove. Smjernice predstavljaju zajednički pristup EMA-e i zemalja članica EU o tome kako protumačiti i primijeniti zahtjeve propisane Direktivama EU da bi se dokazala kakvoća, sigurnost i djelotvornost lijekova.

Zakonska osnova za davanje odobrenja za lijekove za dermalnu primjenu u Europskoj uniji može biti prema čl. 26. Zakona o lijekovima Narodne novine br. 76/13 i 90/14 (cjelovita dokumentacija, što odgovara Article 8(3) Direktive 2001/83/EC) ili prema čl. 32. Zakona o lijekovima Narodne novine br. 76/13 i 90/14) (hibridna aplikacija; što odgovara Article 10(3) Direktive 2001/83/EC). Glavna strategija u razvoju hibridnih/generičkih lijekova je „kopiranje“ kvalitativnog i kvantitativnog sastava referentnog lijeka. U postupku razvoja hibridnog lijeka koriste se *in vitro* ispitivanja permeabilnosti kože kako bi se obrazložile razlike u formulaciji referentnog i generičkog lijeka, razlike u kvalitativnim svojstvima (npr. viskoznost), te kako bi se dokazala bioekvivalencija (BE) generičkog lijeka (Chang i sur., 2013a). Korištenje „*quality by design*“ (QBD) pristupa u svim fazama životnog ciklusa lijeka osigurava da generički lijek ima željene karakteristike kao i referentni lijek, kao i dosljednost u postupku proizvodnje komercijalnih serija lijeka. Temeljna pretpostavka QBD-a je da lijek ne može biti „testiran/ispitan tako da bude kvalitetan“, već je njegovu kvalitetu potrebno ugraditi u dizajn proizvoda kroz temeljito poznavanje polaznih sirovina, formulacije i proizvodnog procesa.

Zahtjevi kakvoće polaznih sirovina, djelatnih tvari, *in-process* zahtjevi kakvoće i zahtjevi kakvoće lijeka samo su dio strategije kojom se kontrolira kakvoća lijeka. Na temelju razumijevanja karakteristika djelatne tvari i pomoćnih tvari koje bi mogle utjecati na kakvoću lijeka, kao i kritičnih parametara u postupku proizvodnje lijeka, kakvoća treba biti „ugrađena“ u lijek (Chang i sur., 2013b).

Prema Barry-u (2002), neki od koraka koji mogu pomoći istraživačima prilikom razvoja odgovarajuće formulacije lijekova za dermalnu primjenu su:

a) identifikacija bolesti ili stanja kojeg je potrebno liječiti;

b) određivanje mjesta djelovanja lijeka (npr. površina kože, vijabilni epidermis, dermis);

c) određivanje receptora unutar ciljanog područja (receptor može biti i nepoznanica);

d) procjena stanja kože pacijenta (npr. stanjena koža kod ihtioze ili oštećena i upaljena kod akutnog ekcema);

e) odabir najbolje djelatne tvari za poremećaj kojeg treba liječiti, uzimajući u obzir njen farmakološki i farmakokinetički profil, toksičnost, stabilnost, osjetljivost na enzime metabolizma kože i fizičko-kemijska svojstva kože (posebice koeficijent difuzije i koeficijent raspodjele s obzirom na rožnati sloj kože);

f) procjena optimalne kinetike dostave lijeka do ciljanog mjesta. U obzir je potrebno uzeti način liječenja (pulsno ili ustaljeno), količinu i jačinu farmaceutskog oblika, te učestalost primjene;

g) na temelju točaka od *a)* do *f)* potrebno je odabrati odgovarajući tip formulacije (npr. krema, mast, aerosol, uređaj za dostavu);

h) procjena postoji li i gdje, ograničavajući korak u liječenju (npr. unutar same podloge, prijenos kroz SC, uklanjanje s vijabilnog tkiva);

i) odabir sastavnica podloge koje su stabilne, kompatibilne, te kozmetički i terapijski prihvatljive. Potrebno je imati na umu da takve tvari mogu imati svoj terapijski učinak (npr. okluzivne podloge koje povećavaju hidrataciju kože);

j) ako je namjena podloge povećanje penetracije djelatne tvari, potrebno ju je formulirati tako da se iskoristi maksimalni kemijski potencijal lijeka. Dodatno, treba uzeti u obzir da se podloge

nakon nanošenja često mijenjaju tako što određene komponente isparavaju ili prodiru u kožu pa se sekreti miješaju sa formulacijom;

k) ako je odabrana djelatna tvar slabo permeabilna, potrebno je koristiti pojačivače penetracije, za koje je potrebno regulatornom tijelu priložiti cjelovito toksikološko ispitivanje;

l) provesti *in vitro* testiranja uz korištenje sintetske membrane kako bi se pokazalo da se djelatna tvar lako otpušta iz podloge;

m) provesti *in vitro* testiranja uz korištenje ljudske kože kako bi se promotrilo prodiranje lijeka. Ova ispitivanja mogu uključiti ispitivanja u stanju mirovanja (engl. *steady-state design*) i shemu koja oponaša kliničku primjenu (engl. *finite dose design*);

n) provesti *in vivo* ispitivanja na životinjama kako bi se odredila djelotvornost, sigurnost i prihvatljivost, te farmakokinetički profil i topikalna bioraspoloživost;

o) provesti klinička ispitivanja;

p) kroz planirani program provjeriti fizičko-kemijsko ponašanje i stabilnost farmaceutskog oblika i pakiranja za vrijeme pretformulacijskih ispitivanja, uvećanja mjerila proizvodnje, proizvodnje lijeka, pohrane i korištenja lijeka.

2. Cilj istraživanja

Lijekovi za dermalnu primjenu razlikuju se od lijekova koji su namijenjeni drugim putovima primjene po tome što odabir pomoćnih tvari ovisi o tome je li cilj postići sistemski (npr. transdermalna primjena skopolamina za sprječavanje bolesti kretanja) ili lokalni (npr. lidokain za lokalnu anesteziju) učinak lijeka. U lijekovima za dermalnu primjenu bioraspoloživost djelatne tvari ovisi o njenim fizičko-kemijskim svojstvima, o farmaceutsko-tehnološkim značajkama pripravka (odabir podloge), proizvodnom procesu i načinu na koji pacijent primjenjuje lijek. Kod lijekova za dermalnu primjenu mala izmjena u formulaciji, dozi, načinu primjene ili proizvodnom procesu može imati značajan utjecaj na djelotvornost i/ili sigurnost, što predstavlja izazov dokazivanju terapijske ekvivalencije u trenutku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet kao i kasnije nakon izmjena u životnom ciklusu lijeka.

Cilj ovog specijalističkog rada je opisati biofarmaceutske posebnosti lijekova za dermalnu primjenu, kao i regulatorne okvire u postupku razvoja i davanja odobrenja za lijekove za dermalnu primjenu.

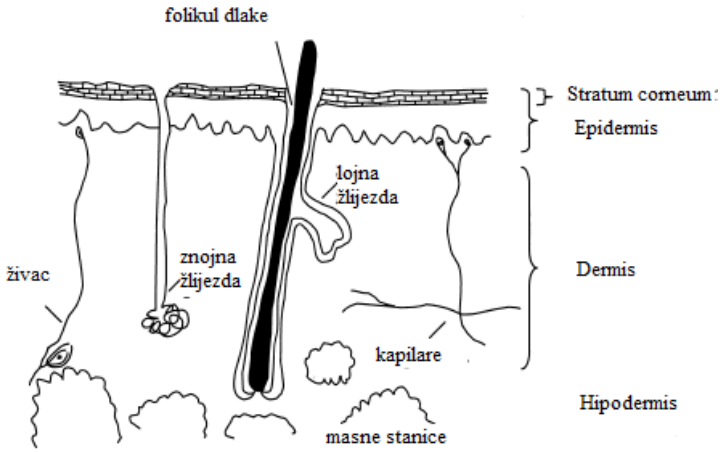
Literatura je pretraživana prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu, od općih prema specijaliziranim člancima pri čemu su odabrani članci i smjernice relevantne za problematiku specijalističkog rada. Pri pretraživanju literature i prikupljanju relevantnih podataka za izradu specijalističkog rada korištene su on-line baze podataka (PubMed, ScienceDirect, baza lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode).

3. Materijali i metode - Sustavni pregled saznanja o temi

3.1. Biofarmaceutske posebnosti dermalne primjene lijeka

U posljednjih 60 godina razvoj lijekova za dermalnu primjenu sve više napreduje i puno više se zna o djelovanju lijekova na kožu. U današnje vrijeme razvijaju se različiti nosači djelatnih tvari koji su prilagođeni potrebama pacijenata. Također je produbljeno razumijevanje utjecaja farmaceutskog oblika na obim isporuke lijeka do ciljanog mjesta učinka, te na djelotvornost i sigurnost primjene lijeka (Mugglestone i sur., 2012). Mogućnost postizanja visokih koncentracija lijeka na mjestu primjene i smanjenje sistemskih nuspojava u odnosu na lijekove koji se primjenjuju parenteralno ili oralno, prednosti su topikalnog liječenja kožnih bolesti, dok su poteškoće u određivanju količine lijeka koji dopire u različite slojeve kože još uvijek izazov za farmaceutsku industriju (Pardeike i sur., 2009).

Koža je najveći organ ljudskog tijela s površinom oko 2 m^2, debljine od 0,5 mm (koža na kapcima) do 4 mm (koža na dlanovima) i pokriva cijelu površinu tijela. Sastoji se od nekoliko slojeva: epidermis, dermis i hipodermis (Slika 1). Dermis i hipodermis sadrže kapilare, lojne i znojne žlijezde, folikule dlaka, živce i masne stanice, dok je epidermis avaskularan. Epidermis ima višeslojnu strukturu koja predstavlja različite stupnjeve diferencijacije keratinocita. Najdublji sloj epidermisa je proliferativni bazalni sloj čija je uloga proizvodnja stanica koje migriraju prema površini kože. Za vrijeme migracije stanice sazrijevaju i prolaze kroz niz promjena (keratinizacija), od metabolički aktivnih stanica koje se dijele, do gustih, funkcionalno mrtvih stanica, odnosno korneocita. Korneociti su uklopljeni u lipidni međustanični matriks koji čini vanjski dio epidermisa, *stratum corneum* (SC) debljine od 10-20 μm (Moser i sur., 2001).

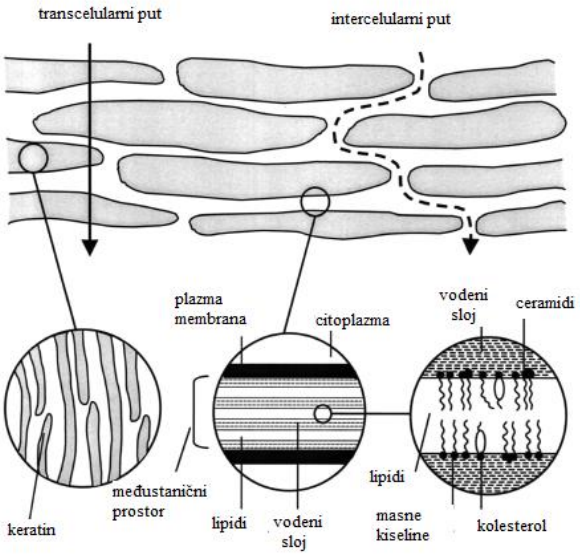


Slika 1. Građa kože (prilagođeno prema literaturnom navodu Moser i sur., 2001)

Koža je najizloženiji dio tijela i kao takva podložna je raznim fizičkim i okolišnim utjecajima. Osim toga, autoimune bolesti, poremećaji regeneracije SC, preosjetljivost kože uzrokovana lijekovima i mnogi drugi razlozi mogu dovesti o nastanka kožnih bolesti. Lijekovi za dermalnu primjenu koriste se za liječenje različitih poremećaja, a postoje u različitim farmaceutskim oblicima kao što su masti, gelovi, kreme, losioni, otopine, suspenzije, pjene i šamponi, od kojih su najčešći polučvrsti farmaceutski oblici; primjerice masti, kreme i gelovi. Ovisno o fizičko-kemijskim svojstvima, željenom mjestu djelovanja i formulaciji pripravka, djelatne tvari uklopljene u topikalne pripravke mogu djelovati na površinske slojeve kože ili prodrijeti u dublje slojeve da bi dosegli željeno mjesto djelovanja. U nekim slučajevima pripravci za dermalnu primjenu mogu biti dizajnirani tako da se njihova aktivnost ograniči na površinu kože, bez penetracije u SC. U tom slučaju u formulaciji se koriste pomoćne tvari koje sprječavaju penetraciju lijeka u kožu i tako se lijek zadržava na površini. Takav način djelovanja koristi se u repelentima i pripravcima za tretiranje ušiju (engl. *pediculosis*). S druge strane, priroda SC-a ograničava ulazak lijekova u sistemsku cirkulaciju. Ipak, bez obzira djeluje li lijek lokalno ili sistemski najprije mora proći kroz SC. Većina pripravaka za topikalnu primjenu namijenjena je za lokalni učinak, ali imaju i neznatan sistemski učinak zbog toga što se male količine lijeka apsorbiraju u krvotok. S druge strane, zbog dobre transdermalne penetracije nekih lijekova i/ili prikladnih formulacija, polučvrsti oblici koriste se za sistemsku dostavu lijeka čime se izbjegava metabolizam učinka prvog prolaza kroz jetru (Chang i sur., 2013a).

Barijerna funkcija ljudske kože u najvećoj mjeri je vezana uz SC, a temelji se na specifičnom sadržaju i sastavu lipida te na jedinstvenom strukturnom rasporedu međustaničnog lipidnog matriksa i lipidne ovojnice koja okružuje stanice. Lipidi formiraju dvosloj koji okružuje korneocite. Međustanični lipidi uglavnom su ceramidi, kolesterol, esteri kolesterola, masne kiseline i manje frakcije kolesterol sulfata.

Prolazak lijeka kroz kožu uključuje transepidermalnu difuziju (kroz intaktni epidermis), te transfolikularni (uz folikul dlake) i transglandularni (preko žlijezda znojnica) put. Kako folikuli dlake i žlijezde znojnice čine samo 0,1% površine kože, transfolikularni i transglandularni način daju mali doprinos prolasku lijeka kroz kožu. Što se transepidermalnog načina tiče, postoje dva puta prolaska lijeka (Slika 2): intercelularni (između korneocita) i transcelularni put (kroz korneocite) (Moser i sur., 2001).



Slika 2. Prolazak lijeka kroz *stratum corneum* (prilagođeno prema literaturnom navodu Moser i sur., 2001)

Lijekovi za topikalnu primjenu obično se prikazuju kao lijekovi koji se primjenjuju na kožu, a u najširem smislu, to su lijekovi koji se lokalno primjenjuju i lokalno djeluju. Lijekovi za topikalnu primjenu primjenjuju se na različitim vanjskim površinama tijela koje predstavljaju fiziološku barijeru apsorpciji lijeka, kao na primjer koža, oko ili uho. Mjesto djelovanja lijekova primijenjenih topikalno može biti: (*i*) vanjsko (engl. *external*), na površini fiziološke barijere, (*ii*) unutarnje (engl. *internal*), u i/ili okolo fiziološke barijere, (*iii*) lokalno (engl. *regional*), iza fiziološke barijere, u udaljenim tkivima.

Bioraspoloživost djelatne tvari na mjestu djelovanja topikalnog pripravka ovisi od fizičko-kemijskim svojstvima djelatne tvari, formulaciji topikalnog pripravka, proizvodnom procesu i načinu primjene odgovarajuće doze od strane pacijenta. Dodatno, poznato je i da podloga korištena u pripravku ima utjecaj na stanje koje je potrebno liječiti (npr. ovlaživači i emolijensi). Za topikalne pripravke, mala izmjene formulacije, doze, načina primjene ili izmjena proizvodnog proces, može značajno utjecati na djelotvornost i/ili sigurnost, što predstavlja izazov dokazivanju terapijske ekvivalencije u trenutku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet kao i kasnije nakon izmjena u životnom ciklusu lijeka (Web 3).

S obzirom da je SC nepropustan za većinu molekula (zbog njihove veličine, hidrofilnosti, lipofilnosti i naboja), radi bolje dostave lijekova za dermalnu primjenu, potrebno je privremeno promijeniti barijerna svojstva kože. Pristupi poboljšanju permeabilnosti kože mogu se podijeliti na kemijske, biofarmaceutske i fizičke. Kemijski pristupi uključuju razvoj novih kemijskih pojačivača koji utječu na lipidnu strukturu SC-a, a uključuju otapala, estere masnih kiselina i površinski aktivne tvari. Kemijski pojačivači povećavaju permeabilnost kože na nekoliko načina: (*i*) remete organizaciju lipida SC-a (npr. terpeni, masne kiseline, alkoholi); (*ii*) ekstrahiraju lipide i formiraju vodene kanale (npr. etanol, DMSO); (*iii*) ulaze u interakcije sa keratinom u korneocitima (npr. ionske površinski aktivne tvari). Biofarmaceutski pristup uključuje razvoj nanosustava za dostavu u dublje slojeve kože, a uključuje nanočestice, liposome, mikrosfere i druge nanosustave. Fizičke metode poboljšanja permeabilnosti uključuju: (*i*) korištenje vanjske sile, kao što je zvuk visoke frekvencije u ultrazvuku ili električni valovi u iontoforezi; (*ii*) fizičko remećenje SC-s korištenjem mikroigala; (*iii*) lasersku terapiju; (*iv*) kemijsko uklanjanje folikula dlaka (Thanh-Nga, 2013).

3.2. Uobičajene podloge i farmaceutski oblici lijekova za dermalnu primjenu

Pretformulacijska faza u istraživanju i razvoju lijeka je proces u kojem se ispituju fizičko-kemijska svojstva i željeni farmaceutski oblik lijeka, kao i mehanizam djelovanja lijeka i ciljana bolest za koju želimo razviti odgovarajući lijek. Pretformulacijska ispitivanja u postupku razvoja lijekova za topikalnu primjenu obično uključuju ispitivanja topljivosti i kompatibilnosti, a u svrhu određivanja kritičkih parametara koji mogu utjecati na konačni proizvod (npr. slaba topljivost, postizanje potrebne koncentracije lijeka, nekompatibilnost između djelatne tvari i pomoćne tvari ili između dvije pomoćne tvari). Dodatno, u pretformulacijskim ispitivanjima razvijaju se i istražuju metode kojima će se definirani kritični parametri poboljšati, što će na kraju dovesti do razvoja željenog farmaceutskog oblika (Brown i sur., 2012). Fizičko-kemijska svojstva djelatnih tvari i podloga koje se koriste u dermalnim pripravcima značajno utječu na različitu distribuciju lijeka na/u kožu (Pardeike i sur., 2009). Podatci pokazuju da različiti farmaceutski oblici za dermalnu primjenu, koji sadrže jednaku količinu djelatne tvari, imaju različit stupanj prolaska kroz kožu i ne može se pretpostaviti da su takvi lijekovi farmaceutski i klinički ekvivalentni ili međusobno zamjenjivi. Prema podatcima radu Stahl i suradnici (2011), različite formulacije 5%-tnog ibuprofena (krema, gel i otopina) različito prodiru u kožu što pokazuje važnost odabira odgovarajuće podloge u postupku razvoja lijekova za dermalnu primjenu.

3.2.1. Podloge u lijekovima za dermalnu primjenu

Poznato je da podloge imaju značajan utjecaj na dostavu djelatne tvari na/u kožu, ali bez obzira na mnoga provedena ispitivanja još uvijek nije u potpunosti razumljivo kako podloge utječu na permeabilnost kože, pogotovo kompleksne podloge kao na primjer one koje nalazimo u emulzijama. Dodatno, razvoj i postupak formuliranja lijeka ne uključuju samo optimizaciju dostave lijeka na mjesto djelovanja, već im je zadaća ispuniti i zahtjeve koji se tiču kemijske i fizičke stabilnosti lijeka, sigurnosti primjene lijeka i na kraju i estetske prihvatljivosti lijeka. Općenito, pažljivim odabirom podloge, permeabilnost kože za djelatne tvari može se optimizirati, ali zbog interakcija podloga-djelatna tvar-koža nije moguće pronaći univerzalnu podlogu koja će biti optimalna za različite djelatne tvari, već se podloge biraju od slučaja do slučaja (engl. *case by case*). Bez obzira na složenost utjecaja

podloge na permeabilnost kože, postoje općenite smjernice koje mogu povećati prolazak (engl. *flux*) djelatne tvari kroz kožu (Otto i sur., 2009).

Termodinamička aktivnost opisuje tendenciju djelatne tvari da izađe iz podloge i uđe u kožu, odnosno opisuje stvarnu jačinu difuzije. Topljivost je ključni faktor za određivanje termodinamičke aktivnosti. Usporedimo li dvije nezasićene podloge koje sadrže jednaku koncentraciju djelatne tvari, termodinamička aktivnost veća je u podlozi u kojoj je djelatna tvar slabije topljiva. Ako je poznato kakva je topljivost djelatne tvari u podlozi, termodinamička aktivnost može se predvidjeti iz omjera koncentracije i topljivosti djelatne tvari. Međutim, korištenje koeficijenta topljivosti u postupku odabira podloge koja je prikladna za određenu djelatnu tvar samo je prvi korak.

Prezasićenost (engl. *supersaturation*) je pristup optimiziranju dermalne dostave, bez utjecaja na barijerna svojstva kože. Kod prezasićenih podloga termodinamička aktivnost i protok povećavaju se povećanjem stupnja zasićenosti. Nedostatak prezasićenih podloga je termodinamička nestabilnost do koje dolazi zbog rekristalizacije djelatne tvari, čime se gubi permeabilnost. Prema tome, pohrana takvih oblika na duži period može biti kritična, pa se savjetuje da se prezasićeni sustavi formiraju na mjestu djelovanja (*in situ*) ili prije primjene na kožu. Dodatak sredstva za sprječavanje nukleacije (engl. *anti-nucleating agens*) sprječava rekristalizaciju djelatne tvari i stabilizira prezasićene podloge. Neki od tih polimera su hidroksipropilmetilceluloza, karboksimetilceluloza i polivinilpirolidon.

Modifikatori penetracije (engl. *penetration modifiers*) utječu na barijerna svojstva kože tako što difundiraju u SC i utječu na svojstva kože prema djelatnoj tvari i/ili remete lipidnu građu SC-a. Primjeri modifikatora penetracije koji djeluju na topljivost djelatne tvari u koži su dietilenglikoletileter (Transcutol®) i propilenglikol, dok su oleinska kiselina i laurokapram (Azone®) primjeri modifikatora penetracije koji migriraju u međustanični lipidni dvosloj i mijenjaju građu lipidnog sloja SC-a. Međutim, način djelovanja modifikatora penetracije je mnogo složeniji te može uključivati interakciju sa unutarstaničnim keratinom, prilagodbu korneodezmosoma i utjecaj na metaboličku aktivnost.

Voda i površinski aktivne tvari također imaju ulogu u prilagodbi penetracije i zbog toga su česte sastavnice kozmetičkih i farmaceutskih formulacija. Povećanje sadržaja vode u SC (hidracija kože) rezultira povećanjem dermalne dostave i lipofilnih i hidrofilnih djelatnih tvari. Lijekovi za dermalnu

primjenu mogu povećati hidraciju kože okluzijom (npr. masti i V/U emulzije) ili prijenosom vode iz podloge u SC (npr. U/V emulzije). S druge strane, druge sastavnice podloge su higroskopne (npr. čisti glicerol) što može dovesti smanjenja sadržaja vode u koži i smanjenja penetracije. Površinski aktivne tvari u formulacijama koriste se kao emulgatori, sredstva za vlaženje ili sredstva za otapanje. Primjena površinski aktivnih tvari može dovesti do upale kože zbog direktne interakcije s epidermalnim keratinocitima (zbog otpuštanja citokina). Nadalje, denaturacija proteina i oticanje SC-a može dovesti do interakcije površinski aktivnih tvari s keratinom. Osim iritacije, površinski aktivne tvari mogu iscrpiti međustanične lipide i tako izazvati dehidraciju SC-a. Različiti učinci površinski aktivnih tvari mogu narušiti barijernu funkciju kože. Utjecaj površinski aktivnih tvari na permeabilnost kože ovisi o njihovom tipu i koncentraciji. Na primjer, permeabilnost diazepama kroz kožu štakora veća je kada se koriste ionske površinski aktivne tvari nego kada se koriste neionske površinski aktivne tvari, a dodatno se povećava povećanjem koncentracije takvih tvari u podlozi voda-propilen glikol. Suprotno, ugradnja neionskih površinski aktivnih tvari u vodenu otopinu smanjuje permeabilnost benzokaina koja je obrnuto proporcionalna koncentraciji površinski aktivnih tvari. Takav rezultat objašnjava se uklapanjem benzokaina u micele površinski aktivne tvari; fluks je proporcionalan koncentraciji slobodnog benzokaina (Otto i sur., 2009).

Podloge za dermalnu primjenu nosači su djelatnih tvari. To su jedinstveni pripravci s obzirom da i bez uklopljenog lijeka djeluju na kožu. Pored fizičkog učinka (npr. hlađenje ili okluzija površine kože) funkcionalne podloge pozitivno utječu na barijerna svojstva kože. Uobičajene podloge za izradu dermalnih pripravaka su složene smjese sirovina koje omogućuju prilagodbu podloge svojstvima uklopljene djelatne tvari i mjestu primjene pripravka. Sastav podloge potrebno je prilagoditi statusu kože (zdrava, povrijeđena, bolesna) i tipu kože (masna, suha) te posebnostima područja kože (npr. dlakavost) i stadiju bolesti (akutni ili kronični) (Goreta i Pepić, 2014). Od biofarmaceutskih značajki podloga posebno su bitni učinci na obnovu oštećene kože, emolijentni i hidratizirajući učinak, te učinci podloga na dermalnu bioraspoloživost aktivnih tvari. U kozmetici, emolijens se definira kao tvar koja može omekšati kožu i zaštititi je od isušivanja, dok dermatolozi emolijensom ne smatraju samo jedan sastojak već formulaciju koja omekšava kožu (Otto i sur., 2009).

Emolijensi su multifunkcionalne sirovine koje u formulaciji lijeka mogu imati različite uloge: (*i*) ugodni su koži (engl. *skin-feel agents*); (*ii*) otapala su za brojne djelatne tvari i sastojke korisne za kožu; (*iii*) povećavaju permeabilnost; (*iv*) služe za oblaganje čestica i stabilizaciju suspenzija; (*v*) štite kožu od štetnih utjecaja okoliša; (*vi*) u dekorativnim kozmetičkim proizvodima služe za kontrolu sjaja kože (Dederen i sur., 2012).

Hidrofobni emolijensi tvore na koži tanki ograničeno permeabilan sloj kojim se sprječava gubitak vode iz kože. Nakon primjene hidrofobnih emolijensa koža je meka, elastična i sjajne površine. Pojedini hidrofobni emolijensi imaju posebne učinke na kožu, tako na primjer α-linolenska kiselina jača otpornost staničnih membrana i poboljšava metaboličke procese u koži. Svojstvo razmazivosti opisuje lakoću kojom se sirovina raspodjeljuje po površini kože, tako se lipidi izraženih svojstava razmazivosti brzo apsorbiraju u kožu i ne ostavljaju masni sloj na površini kože, dok oni loših svojstava razmazivosti ostavljaju masni sloj i imaju okluzivni učinak. Hidrofobne emolijentne sirovine dijele se na četiri skupine: (*i*) najmanje polarne sirovine (ugljikovodici), npr. vazelin ili parafini; (*ii*) umjereno polarne sirovine koje uključuju različite voskove (npr. pčelinji vosak) i tekuće voštane estere (izopropilmiristat i etilheksilpalmitat) koje se najčešće dobro razmazuju po površini kože; (*iii*) polarne hidrofobne emolijense među kojima se izdvajaju trigliceridi (npr. trigliceridi srednje duljine lanca) i maslinovo ulje; (*iv*) hidrofobne sirovine s izraženim svojstvom razmazivosti po površini kože (npr. silikonska ulja). Navedena skupina uključuje različite tvari s karakterističnom poliorganosilikonskom funkcionalnom skupinom, npr. dimetilpoliksiloksan (dimetikon), fenilmetilpoliksiloksan i ciklički metilksiloksan (ciklometikon). Hidrofobne emolijentne sirovine sadrže nezasićene masne kiseline i/ili masne alkohole koji su podložni oksidacijskoj razgradnji zbog utjecaja svjetlosti, zraka i topline, pa se radi sprječavanja oksidacije u podloge dodaju antioksidansi (npr. α-tokoferol, esteri galne kiseline, esteri askorbinske kiseline).

Hidrofilni emolijensi obuhvaćaju tvari koje opskrbljuju kožu vodom (ovlaživači) i tvari koje vežu vodu (humektansi). Polihidrični alkoholi (glicerol, propilenglikol, butilenglikol, sorbitol, manitol) i tekući polietilenglikoli tvari su koje dobro vežu vodu pa se dodaju dermalnim pripravcima radi održavanja vlažnosti i sprječavanja gubitka vlage iz pripravka. Nakon dermalne primjene polihidrični alkoholi djeluju kao ovlaživači kože. Kao hidrofilni emolijensi koriste se: laktatna kiselina

(primjenjuje se u topikalnim pripravcima kao pufer i ovlaživač), derivati 2-pirolidon-5-karboksilne kiseline (svrstavaju se među najjače ovlaživače, povećanjem udjela PCA u rožnatom sloju povećava se zadržavanje vode), urea (poboljšava zacjeljivanje rana, pri visokim koncentracijama ima keratolitički učinak), hijaluronska kiselina (veže vodu i funkcionira kao lubrikant između kolagenskih i elastičnih vlakana), dekspantenol (ubrzava oporavak kožne barijere, poboljšava hidrataciju rožnatog sloja i smanjuje crvenilo kože uzrokovano iritacijom), kolagen (ima visoku sposobnost zadržavanja vode), amonijev alginat, polidekstroza, trehaloza i ksilitol.

Prema preglednom radu Gorete i Pepića (2014) podloge za dermalnu primjenu imaju ključnu ulogu u obnovi i/ili sprječavanju oštećenja barijere kože, te stoga moraju zadovoljiti brojne zahtjeve:

a) moraju biti fiziološki kompatibilne;

b) kemijski i mikrobiološki stabilne;

c) imati mogućnost vezanja vode i tekućih sirovina;

d) biti kompatibilne s farmaceuticima i kozmeceuticima;

e) primjereno oslobađati farmaceutike ili kozmeceutike;

f) imati primjerena reološka svojstva koja omogućuju dobru razmazivost;

g) imati primjerena svojstva taljenja (talište ≈ 40°C) s obzirom na temperaturu površine kože (≈ 32°C).

S obzirom na brojne zahtjeve kojima moraju udovoljiti, dermalne podloge su složeni sustavi izrađeni od više jednostavnih sustava uz dodatak antioksidansa, konzervansa, emulgatora i drugih pomoćnih tvari. Prema navedenom radu, podloge se mogu podijeliti na brojne načine, a u ovom slučaju podijeljene su s obzirom na to da li sadrže vodu ili ne.

Složene podloge koje ne sadrže vodu (bezvodne podloge) pretežno se koriste za izradu zaštitnih dermalnih pripravaka i za čišćenje kože, ali nisu namijenjene za primjenu na većim površinama kože jer stvaraju nepropustan (okluzivni) sloj koji sprječava odvijanje normalnih fizioloških procesa u koži. Složene podloge koje ne sadrže vodu mogu biti: (*i*) hidrofobne bezvodne podloge (adsorbiraju relativno malu količinu vode, u njihovoj izradi koriste se vazelin, čvrsti i tekući parafini, biljna masna ulja, prirodni i sintetski trigliceridi, voskovi i tekući polialkilksiloksani), (*ii*) hidrofilne bezvodne podloge (u njihovoj izradi koriste se sirovine koje se miješaju s vodom, npr. smjese tekućih i čvrstih

makrogola), (*iii*) V/U emulgirajuće podloge (velika sposobnost apsorbiranja vode - apsorpcijske baze, sastoje se od gelova ugljikovodika i lipogelova uz dodatak lipofilnih emulgatora), (*iv*) U/V emulgirajuće podloge (mogu vezati vodu u relativno velikom udjelu, sastoje se od parafinski ugljikovodika i triglicerida uz dodatak hidrofilnih emulgatora, lako se uklanjaju s površine kože - isperive podloge).

Složene podloge koje sadrže vodu nastaju dodatkom vode u emulgirajuće podloge: dodatkom vode u V/U podlogu nastaje emulzija V/U tipa (apsorpcijske baze), dok dodatkom vode u U/V podloge nastaju emulzije U/V tipa (isperive podloge). Isperive podloge lakše se uklanjaju s površine kože nego apsorpcijske baze, a oslobađanje djelatne tvar iz oba emulzijska sustava je zadovoljavajuće. Emulzijske podloge imaju znatno šire mogućnosti primjene u usporedbi s bezvodnim podlogama zbog boljeg izgleda i dobrih reoloških svojstava vezanih za primjenu i zadržavanje pripravka na površini kože, subjektivno ugodnijeg osjećaja kojega ostavljaju nakon primjene na kožu, mogućnosti bolje apsorpcije i učinka hidrofilnih i lipofilnih tvari otopljenih/dispergiranih u vodenoj ili lipofilnoj fazi pripravka (Goreta i Pepić, 2014).

3.2.2. Farmaceutski oblici lijekova za dermalnu primjenu

Izmjena u koncentraciji djelatne tvari ili izmjena u pomoćnim tvarima može utjecati na stabilnost ili farmakokinetiku pripravka, stoga ih je važno definirati u što ranijoj fazi razvoja. Izbor formulacije definiran je stabilnošću djelatne tvari, kompatibilnošću djelatne tvari i podloge, kao i prihvatljivošću od strane pacijenta. Na primjer, okluzivna svojstva masti uzrokuju manji gubitak vode kroz kožu i teoretski bi trebale biti djelotvornije za dostavu lijeka u kožu, ali zbog toga što su vrlo masne pacijenti preferiraju kreme (Mugglestone i sur., 2012).

Lijekovi koji se primjenjuju na kožu mogu se podijeliti na topikalne i transdermalne. Topikalne pripravke čine lijekovi koji se koriste za liječenje dermatoloških stanja kože, dok transdermalni pripravci kožu koriste samo kao put ulaska djelatne tvari u sistemsku cirkulaciju. Iako se smatra da polučvrsti pripravci služe za topikalnu dostavu lijeka, a flasteri za transdermalnu dostavu lijeka, postoje transdermalni gelovi, ali i topikalni flasteri. Primjer transdermalnog gela je testosteronski gel

koji omogućava kontinuiranu transdermalnu dostavu testosterona, a primjer dermalnog flastera je flaster koji sadrži lidokain (Osborne, 2008).

Prema Brown i suradnicima (2012) farmaceutski oblici lijekova za topikalnu primjenu dijele se na:

a) tekuće (emulzije, suspenzije, sprejevi, otopine);

b) polučvrste (kreme, masti, gelovi, pjene);

c) čvrste oblike (prašci, flasteri).

Odabir prikladnog farmaceutskog oblika ovisi o fizičko-kemijskim svojstvima djelatne tvari, tipu bolesti koju treba liječiti te željenim svojstvima pripravka. Topljivost djelatne tvari je važna u odabiru optimalnog farmaceutskog oblika. Neadekvatna topljivost djelatne tvari u formulaciji može ometati farmaceutski razvoj: zbog slabe topljivosti ne može se postići ciljana doza u formulaciji, a s druge strane, velika topljivost dovodi do slabog otpuštanja. Topljivost djelatne tvari može zahtijevati uski raspon otapala koja su prikladna samo za određene farmaceutske oblike (Brown i sur., 2012).

Masti su polučvrsti pripravci okluzivnog učinka. Sastoje se od jednofazne podloge u kojoj su otopljene ili dispergirane djelatne tvari. Prema monografiji Europske farmakopeje (Ph.Eur.) br. 0132 masti mogu biti: (*i*) hidrofobne (mogu apsorbirati jako malu količinu vode, obično kao podlogu sadrže parafine, biljna ulja, životinjske masti, sintetske gliceride, voskove i tekuće polialkilsiloksane); (*ii*) emulgirajuće masti (mogu apsorbirati veću količinu vode i na taj način, nakon homogenizacije, stvoriti se V/U ili U/V emulziju; koriste iste podloge kao hidrofobne masti); (*iii*) hidrofilne (podloga se sastoji od smjese tekućih ili čvrstih makrogola pomiješane s odgovarajućom količinom vode). Odabir podloge za izradu masti ovisi o željenom mjestu djelovanja, svojstvima djelatne tvari koja se ugrađuje u pripravak (o bioraspoloživosti i stabilnosti) i o roku valjanosti lijeka.

Kreme su višefazni pripravci koji se sastoje od lipofilne i hidrofilne faze. To su polučvrsti oblici koji sadrže jednu ili više djelatnih tvari otopljenih ili dispergiranih u odgovarajućoj podlozi, imaju mekanu i lako mazivu konzistenciju, a formulirane su kao V/U ili U/V emulzije. Kod lipofilnih krema kontinuirana faza je lipofilna faza koja sadrži V/U emulgatore kao što su lanolinski alkoholi, esteri sorbitana i monogliceridi, dok hidrofilne kreme imaju kontinuiranu hidrofilnu fazu koja sadrži U/V emulgatore kao što su sulfati masnih alkohola, polisorbati i esteri masnih kiselina (Ph.Eur. 0132).

Gelovi su polučvrsti pripravci koji s obzirom na otapalo mogu biti lipofilni (oleogelovi ili organogelovi, koriste organsko otapalo) ili hidrofilni (hidrogelovi, kao otapalo koriste vodu) (Ph.Eur. 0132). Hidrogelovi se sastoje od vodenog medija koji je geliran pomoću odgovarajućih hidrofilnih sredstava za geliranje (npr. hidroksipropilmetilceluloza, karbapol i natrijev alginat). Na taj način stvara se trodimenzionalna hidrofilna mreža polimera koja ima mogućnost apsorpcije velike količine vode. Hidrogelovi formiraju se pomoću kemijskih ili fizičkih veza koje daju umreženu strukturu i osiguravaju fizičku stabilnost. Djelatna tvar se iz hidrogelova oslobađa na dva načina: difuzijom i kemijskom stimulacijom. Oslobađanje difuzijom regulirano je prolaskom kroz polimerni matriks ili erozijom hidrogela, dok kod kemijske stimulacije gelovi bubre zbog vanjskih utjecaja (npr. pH ili temperatura) ili utjecaja enzima, uslijed čega dolazi do otvaranja pora i oslobađanja djelatne tvari. Oslobađanje lijeka difuzijom češće se koristi kod lokaliziranog oslobađanja lijeka. Organogelovi (oleogelovi) su polučvrsti sustavi koji se baziraju na geliranju otapala pomoću komponenti niske molekularne težine ili pomoću polimera topljivih u ulju (tzv. organogelatori). Na taj način stvara se trodimenzionalna mreža gela u koju su „uhvaćena“ otapala. U razvoju lijekova za dermalnu primjenu kao otapala koriste se organska otapala (npr. benzen, heksan), jestiva ulja (npr. bademovo ulje, maslinovo ulje) i voskovi (npr. karnauba vosak, vosak šećerne trske). Zbog svoje lipofilne prirode, organogelovi povećavaju permeabilnost lijeka kroz SC. U posljednje vrijeme u literaturi se osim navedenih gelova spominju i emulgelovi (kombinacija emulzije i gela), bigelovi (dvofazni gelovi, kombinacija hidrogela i organogela), aerogelovi i kserogelovi (anorganski gelovi, sadrže silikon) niosomski i proniosomski gelovi (sadrže niosome, odnosno proniosome) (Rehman i Zulfakar, 2014).

Pjena je skup plinovitih jedinki razdvojenih tankim slojem tekućine nastao slaganjem mjehura koji daje disperziju s velikim obujamskim udjelom plina dispergiranog u tekućini. Mjehur predstavlja obujam plina zatvorenog u tanku ovojnicu tekućine, a veličina mjehura pretežno je u rasponu 0,1 do 0,3 mm. Pjene su termodinamički i mehanički nestabilni sustavi, a mogu se klasificirati u dva tipa: tekuće i čvrste pjene. Pjene za dermalnu primjenu pružaju određene prednosti pred klasičnim topikalnim farmaceutskim oblicima (npr. masti, kreme, gelovi) jer ne izazivaju osjećaj ljepljivosti i sjajni izgled nakon primjene te se dobro apsorbiraju u kožu bez ostavljanja masnog traga. Pjene se

lako razmazuju na velikim područjima kože primjenom relativno male sile smicanja, a lako se nanose na osjetljivu i jako upaljenu kožu. Nakon primjene pripravak se ne gubi s mjesta primjene, a vrijeme zadržavanja na mjestu primjene moguće je produljiti korištenjem bioadhezivnih polimera pri izradi pjene (Duganić i sur., 2014).

Emulzije su heterogeni sustavi koji sadrže najmanje dvije tekuće faze koje se ne miješaju, od kojih je jedna tekućina (disperzna faza) u obliku kapi dispergirana u drugoj (kontinuirana faza, disperzijsko sredstvo). Ako je uljna faza dispergirana u vodenoj fazi emulzija je U/V tipa, i obrnuto, ako je vodena faza dispergirana u uljnoj emulzija je V/U tipa. Tip emulzije prvenstveno ovisi o emulgatoru (tvar koja stabilizira emulziju), a koji je karakteriziran hidrofilno-lipofilnim omjerom (HLB, engl. *hydrophilic-lipophilic balance*). Postoje različite vrste emulgatora, površinski aktivne tvari, polimeri, proteini i fino usitnjene krute čestice, a zajedničko im je da sprečavaju spajanje kapljica disperzne faze i tako stabiliziraju emulziju. Ovisno o konzistenciji, emulzije mogu biti u rasponu od tekućih (losioni) do polučvrstih (kreme) oblika (Otto i sur., 2009).

Suspenzije za kožu su grubodisperzijski sustavi u kojima disperznu fazu čini čvrsta tvar koja je u tekućem disperzijskom sredstvu praktički netopljiva ili barem teško topljiva (Senjković, 1994).

Sprejevi za kožu su pripravci koji se formiraju od kapljica otopine koja sadrži otopljenu djelatnu tvar. Kapljice se mogu formirati na različite načine, ali u osnovi formiraju se prolaskom otopine kroz posebno dizajnirani sklop mlaznica, prilikom čega nastaju kapljice otopine koje sadrže otopljenu djelatnu tvar. Kod sprejeva za kožu svakim potiskom osigurava se dostava određene količine otopine, odnosno određene količine djelatne tvari (Pharmacopeial Forum, 2009).

Otopine za kožu su tekući pripravci koji sadrže jednu ili više otopljenih djelatnih tvari. Obično su to vodeni pripravci, ali često sadrže i druga otapala kao što su alkoholi i polioli (Pharmacopeial Forum, 2009). Prema količini otopljene djelatne tvari pri određenoj temperaturi, otopine mogu biti nezasićene, zasićene i prezasićene. Otopine lijekova najčešće su nezasićene jer primjenom zasićenih i prezasićenih otopina može doći do predoziranja zbog mogućnosti variranja količine otopljene djelatne tvari ovisno o temperaturi. Preduvjet za postizanje djelotvornosti je dostatna topljivost djelatne tvari. Na topljivost se može utjecati tehnološkim postupcima kojima se uglavnom povećava površina djelatne tvari

(usitnjavanje), kemijskim promjenama molekule djelatne tvari (stvaranje soli, hidrofiliranje, kompleksiranje) ili dodatkom površinski aktivnih tvari (Senjković, 1994).

Prašci su čvrsti pripravci za vanjsku (ili unutarnju) upotrebu koji se sastoje od jedne ili više komponenti u suhom, fino usitnjenom stanju (Pharmacopeial Forum, 2009). To su disperzijski sustavi čvrsto u plinovitom s vrlo visokim udjelom disperzne faze, tako da se čestice čvrste tvari (veličine od 10 do 100 μm) međusobno dotiču. Ovisno o obliku, čestice se dotiču bridovima ili površinama, zajedno se drže zbog kohezije ili elektrostatskog naboja, a zbog zračnih slojeva veze su vrlo slabe pa su čestice ipak pokretne (Senjković, 1994).

Flasteri su savitljivi pripravci koji sadrže jednu ili više djelatnih tvari, a namijenjeni su za primjenu na kožu. Dizajnirani su tako da zadržavaju djelatnu tvar u kontaktu s kožom i na taj način postižu lokalni učinak. Flasteri za kožu sastoje se od prijanjajuće podloge koja sadrži djelatnu tvar raspoređenu u jedinstvenom sloju na odgovarajućem nosaču načinjenom od prirodnih ili sintetskih materijala. Prijanjajući sloj prekriven je zaštitnim slojem koji se odstranjuje prije primjene flastera na kožu. Nakon što se nježno pritisnu, flasteri čvrsto prijanjaju na kožu i mogu se jednostavno odstraniti bez uzrokovanja oštećenja kože ili odvajanja lijeka od vanjskog, potpornog sloja (Ph.Eur. 0132).

3.3. Odobreni lijekovi za dermalnu primjenu na području Hrvatske

U Europskoj uniji odobrenje za stavljanje lijeka u promet može se dati putem centraliziranog postupka (CP), decentraliziranog postupka (DCP), postupka međusobnog priznavanja (MRP) i nacionalnog postupka. Nakon mišljenja EMA-e, Europska komisija putem CP postupka daje odobrenje za stavljanje lijeka u promet koje je važeće u svim državama članicama Europske unije.

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet u Republici Hrvatskoj može podnijeti fizička ili pravna osoba sa sjedištem u Europskoj uniji. Zahtjev se podnosi Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), a dokumentacija koju je potrebno dostaviti propisana je Zakonom o lijekovima (Narodne novine br. 76/13 i 90/14) i Pravilnikom o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet (Narodne novine br. 83/13). Nakon završetka zajedničkih europskih postupaka (DCP i MRP) i nacionalnog postupka, odobrenje za Hrvatsku daje HALMED.

Sukladno čl.113. Zakona o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13 i 90/14) u Republici Hrvatskoj može biti u prometu samo onaj lijek koji ima odobrenje za stavljanje u promet koje je dao HALMED ili Europska komisija te lijek koji ima odobrenje za paralelni uvoz ili odobrenje za paralelni promet. Iznimno od ove odredbe, serija lijeka može biti u prometu najdulje 18 mjeseci nakon isteka ili ukidanja odobrenja za stavljanje u promet, ako joj prije ne istekne rok valjanosti.

Prema podatcima u javno dostupnoj bazi lijekova na stranicama HALMED-a, u Tablici 1 prikazani su trenutno odobreni lijekovi za dermalnu primjenu, s navedenim djelatnim tvarima, farmaceutskim oblicima i odobrenim indikacijama.

Tablica 1. Trenutno odobreni lijekovi za dermalnu primjenu u Republici Hrvatskoj (prilagođeno prema literaturnom navodu Web 8)

Djelatna tvar	Farmaceutski oblik	Naziv lijeka	Odobrene indikacije
aciklovir (*aciclovirum*)	krema	Zovirax krema 5%	liječenje infekcija usana i lica uzrokovanih virusom Herpes simplex (ponavljani herpes labialis)
		Herplex 50 mg/g krema	lokalno liječenje primarnih i recidivirajućih infekcija kože, usnica i lica uzrokovanih virusom Herpes simplex tipa 1
		Herplexim 50 mg/g krema	lokalno liječenje herpesvirusnih infekcija kože uzrokovanih herpes simplex virusima, uključujući primarni i recidivirajući anogenitalni herpes (herpes genitalis) i herpesvirusnu infekciju usnica (herpes labialis)
		Virolex 50 mg/1 g krema**	liječenje infekcije kože i sluznice (labijalni herpes, genitalni herpes) uzrokovanih virusom Herpes simplex
	štapić za kožu	Viranti 5% štapić za kožu	liječenje infekcija usana i lica uzrokovanih virusom Herpes simplex (ponavljani herpes labialis) u odraslih i djece
adapalen (*adapalenum*)	gel	Sona 1 mg/1 g gel	liječenje blago do umjereno izraženih akni na području lica, prsa ili leđa na kojima se nalazi puno mitesera i prištića
	krema	Sona 1 mg/1 g krema	liječenje blago do umjereno izraženih akni na području lica, prsa ili leđa na kojima se nalazi puno mitesera i prištića
alklometazon (*alclometasonum*)	krema	Afloderm krema	liječenje dermatoza koje reagiraju na lokalnu primjenu kortikosteroida (atopijski dermatitis, kontaktni dermatitis, psorijaza)
	mast	Afloderm mast	ublažavanje crvenila i svrbeža prisutnih kod nekih bolesti kože kao što su atopijski i kontaktni dermatitis (upalne bolesti kože) te psorijaza (kronična bolest kože s pojavom crvenila i ljuštenja kože)
azelatna kiselina (*acidum azelaicum*)	krema	Skinoren 20% krema	liječenje akni (acne vulgaris) i melasme (pretjerane mrljaste pigmentacije kože)
benzoilperoksid, s vodom (*benzoylis peroxidum cum aqua*)	suspenzija za kožu	Dercome Clear 40 mg/g suspenzija za kožu	liječenje blagih i umjereno teških oblika akni
betametazon (*betamethasonum*)	krema	Betazon 0,5 mg/g krema	lokalno liječenje upalne dermatoze poput seboroičnog ili atopijskog dermatitisa, neurodermitisa, ekcema, psorijaze, fotodermatitisa, kontaktnog dermatitisa, svrbeži anogenitalnog područja nepoznata uzroka, lichen ruber planus, lokaliziranih buloznih promjena, keloida, pretibijalnog miksedema, vitiliga,

			pelenskog dermatitisa, intertriga, reakcija na ubode insekata
		Beloderm 0,5 mg/g krema	smanjenje crvenila i svrbeži uzrokovane nekim kožnim bolestima u odraslih i djece, uključujući ekcem i sve vrste dermatitisa (kožnih upala) te psorijazu vlasišta, dlanova i stopala
	mast	Betazon 0,5 mg/g mast	lokalno liječenje upalne dermatoze poput seboroičnog ili atopijskog dermatitisa, neurodermitisa, ekcema, psorijaze, fotodermatitisa, kontaktnog dermatitisa, svrbeži anogenitalnog područja nepoznata uzroka, lichen ruber planus, lokaliziranih buloznih promjena, keloida, pretibijalnog miksedema, vitiliga, pelenskog dermatitisa, intertriga, reakcija na ubode insekata
		Beloderm 0,5 mg/g mast	ublažavanje upale i svrbeža uzrokovanih nekim kožnim bolestima u odraslih i djece, uključujući ekcem i sve vrste dermatitisa (kožnih upala) te psorijazu vlasišta, dlanova i stopala
	otopina za kožu	Beloderm 0,5 mg/g otopina za kožu	liječenju dermatoza koje reagiraju na kortikosteroide, a to uključuje sve vrste ekcema i dermatitisa (kožnih upala) te psorijazu
	sprej za kožu	Beloderm 0,5 mg/g sprej za kožu, otopina	topikalno liječenje dermatoza koje reagiraju na liječenje kortikosteroidima
betametazon, gentamicin (*betamethasonum, gentamicinum*)	krema	Belogent 0,5 mg + 1 mg/g krema	liječenje bolesti kože koje reagiraju na lokalno liječenje kortikosteroidima, kao što su psorijaza, dermatitis, ekcem, seboreja i druge promjene na koži, a komplicirane su sekundarnom infekcijom uzrokovanom mikroorganizmima osjetljivim na gentamicin ili kod sumnje na takve infekcije
		Diprogenta krema	liječenje lokaliziranih kožnih bolesti koje zahvaćaju malu površinu kože i koje je potrebno liječiti glukokortikoidom jakog djelovanja, kada je prisutna superinfekcija mikroorganizmima osjetljivim na gentamicin
	mast	Belogent 0,5 mg + 1 mg/g mast	liječenje bolesti kože koje reagiraju na lokalno liječenje kortikosteroidima, kao što su psorijaza, dermatitis, ekcem, seboreja i druge promjene na koži, a komplicirane su sekundarnom infekcijom uzrokovanom mikroorganizmima osjetljivim na gentamicin ili kod sumnje na takve infekcije
		Diprogenta mast	liječenje lokaliziranih kožnih bolesti koje zahvaćaju malu površinu kože i koje je potrebno liječiti glukokortikoidom jakog djelovanja, kada je prisutna superinfekcija mikroorganizmima osjetljivim na gentamicin
betametazon, klotrimazol, gentamicin	krema	Triderm krema	ublažavanje upalnih manifestacija dermatoza koje reagiraju na liječenje kortikosteroidima, kompliciranih sekundarnom

(*betamethasonum, clotrimazolum, gentamicinum*)			infekcijom uzrokovanom mikroorganizmima osjetljivim na sastojke ovog dermatika ili kod sumnje na mogućnost takve infekcije
	mast	Triderm mast**	olakšanje simptoma upale kod bolesti kože koje reagiraju na glukokortikoidne kortikosteroide, a kod kojih je prisutna bakterijska ili gljivična infekcija ili se sumnja na takvu infekciju
betametazon, salicilatna kiselina (*betamethasonum, acidum salicylicum*)	mast	Diprosalic 0,64 mg + 30 mg/1 g mast	liječenje hiperkeratotičnih i suhih dermatoza koje reagiraju na kortikosteroide, kod kojih oroženi epitel može otežavati prodor steroida u kožu
		Belosalic 0,5 mg + 30 mg/g mast	liječenje kožnih bolesti gdje je gornji sloj kože prekriven slojem ljuskica
	otopina za kožu	Diprosalic 0,64 mg + 20 mg/1 g otopina za kožu	liječenje upalnih dermatoza koje i inače reagiraju na terapiju topikalnim kortikosteroidima, također je djelotvoran u stanjima koja slabije reagiraju, kao što su psorijaza vlasišta
		Belosalic 0,5 mg + 20 mg/g otopina za kožu	liječenje hiperkeratotičnih i suhih dermatoza koje reagiraju na kortikosteroide, kod kojih oroženi epitel može otežavati prodor steroida u kožu
		Soderm plus 0,64 mg/g + 20 mg/g otopina za kožu	liječenje psorijaze (psoriasis vulgaris)
	sprej za kožu	Belosalic 0,5 mg/g+20 mg/g sprej za kožu, otopina	liječenje hiperkeratotičnih i suhih dermatoza koje reagiraju na kortikosteroide, kod kojih oroženi epitel može otežavati prodor steroida u kožu
bifonazol (*bifonazolum*)	krema	Canespor 10 mg/g krema	liječenje kožnih mikoza, bolesti uzrokovanih dermatofitima, kvascima, plijesnima i drugim gljivicama (npr. Malassezia furfur) te infekcije bakterijom Corynebacterium minutissimum: tinea pedum (mikoze na stopalima), tinea manuum (mikoze na rukama), tinea corporis (mikoze na tijelu), tinea inguinalis (mikoze na koži tijela i udova te mikoze kožnih nabora), pityriasis versicolor (infekcija rožnatog sloja kože), površinske kandidoze i eritrazme (blaga, kronična površinska upala kože)
ciklopiroksolamin (*ciclopiroxum*)	krema	Oxolam 10 mg/g krema	liječenje svih tipova gljivičnih bolesti kože (antimikotik širokog spektra)
	otopina za kožu	Oxolam 10 mg/ml otopina za kožu	liječenje gljivičnih bolesti kože (antimikotik širokog spektra)

dekspantenol (*dexpanthenolum*)	krema	Pantexol 5 % krema	liječenje mehaničkih oštećenja kože poput ogrebotina, hiperkeratoza (prekomjerno orožnjavanje kože), manjih oštećenja ili nakon kirurških zahvata i opeklina, s ciljem poticanja epitelizacije kože i/ili povećanja njene vlažnosti i olakšanja njege
	mast	Pantexol 5% mast	liječenje mehaničkih oštećenja kože poput ogrebotina, hiperkeratoza (prekomjerno orožnjavanje kože), manjih oštećenja ili nakon kirurških zahvata i opeklina, s ciljem poticanja epitelizacije kože i/ili povećanja njene vlažnosti i olakšanja njege, za njegu izrazito suhe kože kao neutralni izvor masnoće
dekspantenol, klorheksidindiklorid (*dexpanthenolum, chlorhexidinum*)	krema	Bepanthen Plus 50 mg/g + 5 mg/g krema	sprječavanje infekcije i poticanje zacjeljivanja površinskih rana i lezija kože kao što su oguljotine, posjekotine, ogrebotine, ragade, opekotine, vrjedovi, dermatitis, kronične rane poput ulkusa na potkoljenicama i dekubitalnih ulkusa, rane nakon manjih kirurških zahvata, sekundarno inficirani ekcem i neurodermatitis, popucala koža bradavica u dojilja
diklofenak (*diclofenacum*)	gel	Diklonat P 10 mg/g gel	ublažavanje boli i smanjenje oteklina kod mnogih stanja koja zahvaćaju zglobove, mišiće, tetive i ligamente (nagnječenja, uganuća i iščašenja, izvanzglobni reumatizam, degenerativni reumatizam)
		Voltaren Emulgel 20 mg/g gel	ozljede mišića i zglobova (npr. uganuća, iščašenja, modrice, bolovi u leđima, sportske ozljede), upala tetiva (npr. teniski lakat), oticanje oko lakta ili koljena, blagi oblici artritis koljena ili prstiju ruke
		Voltaren Emulgel 10 mg/g gel	ozljede mišića i zglobova (npr. uganuća, iščašenja, modrice, bolovi u leđima, sportske ozljede), upala tetiva (npr. teniski lakat), blagi oblici artritisa koljena ili prstiju
		Naklofen 10 mg/g gel	blaži oblici bolesti zglobova (upalnom, degenerativnom, izvanzglobnom reumatizmu), drugi uzroci boli poput športskih i drugih ozljeda mekih tkiva (zbog nezgoda kao što su istegnuća, uganuća i nagnječenja kada nije ozlijeđena i koža)
		Solacutan 30 mg/g gel	kod liječenja problema na koži poznatog kao aktinička ili solarna keratoza, koju uzrokuje dugotrajno izlaganje suncu
	sprej za kožu	Diclo Duo sprej 4% sprej za kožu, otopina	lokalno, simptomatsko ublažavanje blage do umjereno teške boli i upale nakon akutne tupe traume malih i srednje velikih zglobova i okolnih struktura
	ljekoviti naljepak	Itami 140 mg ljekoviti naljepak	lokalno simptomatsko i kratkotrajno liječenje boli kod akutnog istegnuća, uganuća ili modrica ekstremiteta nakon tupih trauma, npr. nakon sportskih ozljeda kod adolescenata od 16-te godine

			života nadalje, te odraslih osoba
dimetinden (*dimetindenum*)	gel	Fenistil 1 mg/g gel	ublažavanje svrbeža koji prati reakcije na koži kao što su osipi, koprivnjača, ubodi insekata, opekline od sunca i površinske opekline
dokosanol (*docosanolum*)	krema	Erazaban 100 mg/g krema	liječenje početnih stadija ponavljanih infekcija usnica uzrokovanih herpes simpleks virusom („groznica“ ili labijalni herpes) u odraslih i adolecenata (starijih od 12 godina)
ekstrakt Camellia sinensis (L.), list zelenog čaja (*camellia sinensis (green tea) leaf extract*)	mast	Veregen 100 mg/g mast	liječenje bradavica (Condylomata acuminata) na površini genitalija (spolnih organa) i oko anusa
ekstrakt iz Allium cepa L., bulbus (lukovica luka), heparinnatrij, alantoin (*allii cepae bulbi extractum fluidum, heparinum natricum, allantoinum*)	gel	Contractubex gel	namijenjen je njezi ožiljka nakon što rana zacijeli, ima antiproliferativni i protuupalni učinak, te omekšava i zaglađuje ožiljak, namijenjen je pacijentima s ožiljcima koji ograničavaju pokrete, hipertrofičnim, keloidnim i kozmetski neprihvatljivim ožiljcima nakon operacija, amputacija, opeklina i nezgoda, nakon kontraktura kao što su Dupuytren-ova kontraktura i traumatske kontrakture tetiva
estradiolbenzoat, prednizolon, salicilatna kiselina (*estradioli benzoas, prednisolonum, acidum salicylicum*)	otopina za kožu	Alpicort F 0,005 g + 0,2 g + 0,4 g/100 ml otopina za kožu vlasišta	koristi se za skraćenje telogene faze vlasišta u slučaju blagih upalnih oboljenja vlasišta i za povećanje gustoće kose, dovodi do smanjenja broja displastično-distrofičnih vlasi
eterično ulje eukaliptusa, eterično ulje borovih iglica, kamfor	mast	Dr. Theiss Mucoplant Eukaliptusova mast	mast je namijenjena za vanjsku primjenu i inhaliranje, koristi se za ublažavanje simptoma bolesti povezanih s prehladom koje zahvaćaju dišni sustav (na primjer kod prehlade i bronhijalnog katara bez komplikacija, promuklosti)
fusidatna kiselina (*acidum fusidicum*)	krema	Fusicutan 20 mg/g krema	liječenje stanja u kojima je koža inficirana bakterijama kao što su impetigo (vlažna, otečena promjena na koži sa stvaranjem krasta), inficirani dermatitis (upala kože) i pjege, inficirane (upaljene) rane i ogrebotine
	mast	Fusicutan 20 mg/g mast	liječenje stanja u kojima je koža inficirana mikroorganizmima (bakterijama) kao što su impetigo (vlažna, otečena promjena na koži sa stvaranjem krasta), inficirani dermatitis (upala kože) i pjege, inficirane (upaljene) rane i ogrebotine

fusidatna kiselina, betametazonvalerat (*acidum fusidicum, betamethasonum*)	krema	Fusicutan Plus 20 mg/g + 1 mg/g krema	početna terapija inficiranog ekcema ili dermatitisa uzrokovanog bakterijama osjetljivim na fusidatnu kiselinu
gentamicin (*gentamicinum*)	mast	Garamycin 1 mg/1 g mast	liječenje infekcija na koži, inficiranih venskih ulkusa, inficiranih ozeblina ili opeklina manjih površina
heparin natrij (*heparinum natricum*)	gel	Lioton 1000 IU/g gel	liječenje simptoma bolesti površinskih vena (npr. karakterističnih za proširene (varikozne) vene), sprječavanje komplikacija proširenih vena (nastajanje krvnih ugrušaka u zahvaćenim venama s ili bez upale stijenke vene i ulkusa (čira) koji nastaju na koži u području varikoznih vena), liječenje upale oštećene stijenke vene nakon kirurških zahvata, olakšavanje simptoma nakon operacije vena (npr. nastanak modrica i oticanje)
		Heparin Pliva 250 IU/g gel	liječenje površinskog tromboflebitisa (začepljenje i upala površinske vene)
	sprej za kožu	Viatromb 2400 IU/g sprej za kožu, otopina**	liječenje upale površinskih vena, tromboflebitisa i pratećih simptoma proširenih vena
heparin natrij, dekspantenol (*heparinum natricum, dexpanthenolum*)	gel	Hepan 500 i.j/g + 5 mg/g gel	lokalno liječenje površnog tromboflebitisa (lokalizirana upala površinskih vena i stanja nastalih kao posljedica tromboze površinskih vena)
	krema	Hepan 500 i.j/g + 5 mg/g krema	lokalno liječenje površnog tromboflebitisa (lokalizirana upala površinskih vena i stanja nastalih kao posljedica tromboze površinskih vena)
heparinnatrij, salicilatna kiselina, metilsalicilat (*heparinum natricum, acidum salicylicum, methylis salicylas*)	krema	Heparin MS Pliva 250 IU/g + 15 mg/g + 1,5 mg/g krema	liječenje površinskog tromboflebitisa (začepljenje i upala površinske vene)
ibuprofen (*ibuprofenum*)	gel	Ibalgin 50 mg/g gel	lokalno liječenje bolnih ozljeda tetiva, mišića i zglobova s ili bez oticanja (uganuće, istegnuće, modrice) i olakšavanje bolova u leđima Nakon savjetovanja s liječnikom Ibalgin gel je također namijenjen liječenju: bolnih upala zglobova, tetiva i mišića reumatskog podrijetla (npr. u slučaju teniskog lakta) i bolova pri degenerativnim bolestima zglobova (artroza)
		Neofen Plus 50 mg/g gel	lokalno liječenje reumatskih bolova, bolova u mišićima, bolova u leđima, bolova i oteklina izazvanih iščašenjem, istegnućem i ostalim sportskim ozljedama te kod neuralgija (bol uzrokovana oštećenjem živaca)

	sprej za kožu	Neofen 50 mg/g sprej za kožu	lokalno liječenje bolnih i upalnih stanja mišićno-koštanog sustava uključujući bolove u leđima, reumatske i mišićne bolove, uganuća, iščašenja te neuralgije, simptomatsko ublažavanje boli kod blažih oblika artritisa
ibuprofen, levomentol (*ibuprofenum, levomentholum*)	gel	Deep Relief gel	ublažavanje reumatske boli (u mišićima, tetivama, zglobovima ili kostima), grčeva i bolova u mišićima, bolova i oticanja kao što su istegnuća, uganuća ili sportske ozljede, manje ozbiljne artritičke boli (boli zbog upale u zglobovima)
izokonazol, diflukortolon (*isoconazolum, diflucortolonum*)	krema	Travocort 10 mg/g + 1 mg/g krema	početno ili privremeno liječenje površinskih gljivičnih infekcija kože praćenih jakim upalnim ili ekcematoznim promjenama na koži, primjerice u predjelu dlanova, između prstiju nogu te u predjelu prepona i genitalija
kalcipotriol, betametazon (*calcipotriolum, betamethasonum*)	gel	Daivobet 50 mikrograma/g + 0,5 mg/g gel	topikalno liječenje psorijaze vlasišta u odraslih osoba, topikalno liječenje blage do umjerene psorijaze vulgaris s plakovima izvan područja vlasišta u odraslih osoba
	pjena za kožu	Enstilar 50 mikrograma/g + 0,5 mg/g pjena za kožu	topikalno liječenje psorijaze vulgaris u odraslih osoba
ketokonazol (*ketoconazolum*)	krema	Oronazol 20 mg/g krema	lokalno liječenje infekcija kože uzrokovanih gljivicama ili kvasnicama te za liječenje seboroičnog dermatitisa
	šampon	Oronazol 20 mg/g šampon	prevencija i liječenje peruti (Pityriasis capitis) i seboroičnog dermatitisa na vlasištu
		Fidiketozol 20 mg/g šampon	liječenje i sprječavanje peruti i nekih gljivičnih bolesti kože (Pityriasis versicolor i seboroični dermatitis)
ketoprofen (*ketoprofenum*)	gel	Ketonal 25 mg/g gel	ublažavanje bolova u mišićima i zglobovima kao i za otekline nakon sportskih i drugih ozljeda (npr. uganuća, iščašenja, istegnuća, razdora ligamenata i tetiva), u mišićima kao posljedice pretjeranoga tjelesnog napora i kod degenerativnih upalnih bolesti kralježnice i zglobova
		Fastum 2,5% gel	simptomatsko ublažavanje bolova kod ozljeda mekog tkiva, sportskih ozljeda, uganuća, iščašenja, upale mišića (miozitisa), upale tetiva (tendinitisa), oticanja, bolova u leđima i reumatskih bolova
	sprej za kožu	Ketospray 100 mg/g sprej za kožu, otopina	lokalno liječenje i ublažavanje simptoma boli i upale mekog tkiva kao posljedice iščašenja, uganuća ili ozljeda od udarca
klindamicin (*clindamycinum*)	otopina za kožu	Aknet 10 mg/ml otopina za kožu	liječenje upalno promijenjenih akni (acne vulgaris), osobito je učinkovit u slučaju blagih i umjerenih akni, poput blagih papularnih akni tijekom puberteta i rane adolescencije te papulopustuloznih akni u odraslih žena

klindamicin, benzoilperoksid (*clindamycinum, benzoylis peroxidum anhydrous*)	gel	Duac 10 mg/g + 50 mg/g gel	topikalno liječenje blagih do umjerenih akni vulgaris, osobito s upalnim lezijama, u odraslih i adolescenata od 12 godina i više
klobetazol (*clobetasolum*)	mast	Clarelux 500 mikrograma/g mast	liječenje dermatoza koje reagiraju na steroide, kao što su psorijaza (isključujući široko proširene plakove psorijaze), ekcem koji ne reagira na liječenje, lihen planus, diskoidni eritemski lupus i druga neinfektivna stanja kože koja ne reagiraju zadovoljavajuće na slabije djelatne steroide
kloropiramin (*chloropyraminum*)	mast	Synopen 10 mg/g mast	liječenje kožnih reakcija praćenih svrbežom uslijed uboda insekata i koprivnjače (crveni osip promjenjive veličine i oblika sa svrbežom)
klotrimazol (*clotrimazolum*)	krema	Canesten 10 mg/g krema	liječenje gljivične infekcije stopala (tinea pedum ili »atletsko stopalo«) i ruku (tinea manuum), gljivične infekcije kože na trupu, udovima, kožnim pregibima (tinea corporis) i u preponama (tinea inguinalis), gljivične infekcije kože nazvane pityriasis versicolor (depigmentacija), infekcije vanjskih spolnih organa gljivicama iz roda Candida u žena i muškaraca, bakterijske infekcije kože nazvane eritrazma (ispod pazuha, ispod prsiju ili u preponama)
		Klotrimazol Pliva 10 mg/g krema	lokalna terapija gljivičnih kožnih infekcija (kandidijaze, pitirijaze, trihofitije, mikrosporije i epidermofitije)
		Plimycol 10 mg/g krema	topikalno liječenje gljivičnih infekcija kože
	otopina za kožu	Canesten 10 mg/ml otopina za kožu	liječenje gljivične infekcije stopala (tinea pedum ili »atletsko stopalo«) i ruku (tinea manuum), gljivične infekcije kože na trupu, udovima, kožnim pregibima (tinea corporis) i u preponama (tinea inguinalis), gljivične infekcije kože nazvane pitryasis versicolor, - bakterijske infekcije kože nazvane eritrazma
		Canifug 1% otopina za kožu	liječenje gljivičnih infekcija kože uzrokovanih dermatofitima, kvascima (na primjer Candida vrste), plijesnima, i drugim gljivicama kao što je Malassezia furfur (spomenute dermatomikoze mogu se pojaviti na nogama, koži i kožnim naborima) Pityriasis versicolor i površinske kandidijaze
metilprednizolonaceponat (*methylprednisoloni aceponas*)	krema	Advantan 1 mg/g krema	liječenje endogenog ekcema (atopijskog dermatitisa, neurodermitisa), kontaktnog ekcema, degenerativnog ekcema, dishidrotičnog ekcema, numularnog ekcema, neklasificiranog ekcem, ekcema u djece
	mast	Advantan 1 mg/g mast	liječenje endogenog ekcema (atopijskoga dermatitisa, neurodermitisa), kontaktnog ekcema, degenerativnog ekcema, dishidrotičnog ekcema, numularnog ekcema, neklasificiranog

			ekcema, ekcema u djece
metilsalicilat, mentol racemični, eukaliptusovo eterično ulje, terpentinsko ulje (*methylis salicylas, mentholum racemicum, eucalipty aetheroleum, aetheroleum terebinthinae*)	krema	Deep Heat Rub krema	simptomatsko ublažavanje bolova i ukočenosti mišića, bolova u leđima, išijasa, lumbaga, fibrozitisa, reumatskih bolova, ozeblina, nagnječenja, uganuća, uključujući manje sportske ozljede
metilnikotinat, hidroksietilsalicilat, metilsalicilat, etilsalicilat (*methylis nicotinas, hydroxyethylis salicylas, methylis salicylas, ethylis salicylas*)	sprej za kožu, otopina	Deep Heat sprej za kožu, otopina	simptomatsko ublažavanje blažih bolova u mišićima i zglobovima, npr. kod istegnuća, uganuća te manjih sportskih ozljeda
metronidazol (*metronidazolum*)	gel	Metrosa 0,75% gel	liječenje rozacee (crvenilo lica, ponekad zajedno s gnojnim čvorićima)
	krema	Rozamet 10 mg/g krema	liječenje bolesnika s rozaceom (crvenilo lica, ponekad s gnojnim čvorićima) i rozaceiformnim steroidnim dermatitisom
mikonazol (*miconazolum*)	krema	RojazolDerm 20 mg/g krema	topikalno liječenje gljivičnih infekcija kože
		Rojazol 20 mg/g krema	topikalno liječenje gljivičnih infekcija kože (kao što su gljivične infekcije na šakama, stopalima, uškama, trupu ili preponama, a uključuju na primjer “atletsko stopalo” i površinu kože oko spolnih organa)
		Daktarin 20 mg/g krema	liječenje infekcije kože uzrokovane dermatofitima i/ili kvascima i drugim gljivicama kao što su: tinea capitis, corporis, manuum, barbae, cruris, pedis te superinfekcije kože uzrokovane Gram pozitivnim bakterijama (npr. pelenski osip)
minoksidil (*minoxidilum*)	otopina za kožu	Pilfud 20 mg/ml otopina za kožu	liječenje muškaraca i žena s nasljednim gubitkom kose (androgena alopecija) i primjenjuje se isključivo na vlasištu glave
		Alomax 2% otopina za kožu vlasišta	liječenje androgene alopecije u muškaraca i žena u dobi od 18 do 65 godina
		Alomax 5% otopina za kožu vlasišta	liječenje androgene alopecije u muškaraca u dobi od 18 do 65 godina
	pjena za kožu	Regaine 50 mg/g pjena za kožu	liječenje muškaraca s nasljednim gubitkom kose (androgena alopecija)
		Regaine Femina 50 mg/g pjena za	liječenje žena s običnim nasljednim prorjeđenjem ili gubitkom

		kožu	kose na razdjeljku (također se naziva androgena alopecija, ženski tip)
	sprej za kožu, otopina	Pilfud 50 mg/ml sprej za kožu, otopina	liječenje androgene alopecije u muškaraca starosne dobi od 18 do 65 godina
		Minocutan 20 mg/ml sprej za kožu, otopina	stabilizira tijek androgene alopecije u žena i stoga može djelovati protiv progresije takve alopecije
		Minocutan 50 mg/ml sprej za kožu, otopina	stabilizira tijek ispadanja kose muškog tipa ćelavosti (androgena alopecija) na području tonzure (krune) vlasišta promjera 3 -10 cm u muškaraca između 18 i 49 godina starosti
mometazon (*mometasonum*)	krema	Elocom 1 mg/g krema	lokalno liječenje određenih kožnih upala koje povoljno reagiraju na kortikosteroide, kao što su psorijaza, atopijski dermatitis, iritacijski dermatitis i/ili alergijski kontaktni dermatitis
		Cutticom 1 mg/g krema	simptomatsko liječenje upalnih bolesti kože koje reagiraju na lokalno liječenje glukokortikosteroidima, kao što su atopijski dermatitis i psorijaza (osim proširene plak psorijaze)
		Momecutan 1 mg/g krema	liječenje upala i promjena na koži koje povoljno reagiraju na liječenje kortikosteroidima, kao što su psorijaza i druge upale kože različitog uzroka (npr. atopijski dermatitis, iritacijski dermatitis i alergijski kontaktni dermatitis)
	mast	Elocom 1 mg/g mast	lokalno liječenje određenih kožnih upala koje povoljno reagiraju na kortikosteroide, kao što su psorijaza, atopijski dermatitis, iritacijski dermatitis i/ili alergijski kontaktni dermatitis
		Momecutan 1 mg/g mast	liječenje upala i promjena na koži koje povoljno reagiraju na liječenje kortikosteroidima, kao što su psorijaza i druge upale kože različitog uzroka, (npr. atopijski dermatitis, iritacijski dermatitis i alergijski kontaktni dermatitis)
	otopina za kožu	Elocom 1 mg/g otopina za kožu	ublažavanje upala i svrbeža prisutnih kod dermatoza poput psorijaze na obraslim područjima kože, kao što je vlasište
		Momecutan 1 mg/g otopina za kožu	liječenje upala i promjena na koži u području vlasišta, kao što je psorijaza
mometazon, salicilatna kiselina (*mometasonum, acidum salicylicum*)	mast	Monsalic 1 mg/g + 50 mg/g mast**	liječenje umjereno teškog do teškog oblika plak psorijaze

mupirocin (*mupirocinum*)	mast	Bactroban 20 mg/g mast	liječenje primarnih infekcija kože kao što su inficirani folikuli dlake koji stvaraju gnojne prištiće ("folikulitis"), zarazna kožna bolest s pojavom mjehura i krasta poznata kao "impetigo" ili ponavljajući čirevi ("furunkuloza"), te sekundarnih infekcija kao što su inficirane dermatoze, npr. inficirani ekcem, inficirane traumatske lezije npr. abrazije, ugrizi insekata, manje rane i opekline (koje ne zahtijevaju hospitalizaciju)
		Mirobact 20 mg/1 g mast	liječenje kožnih infekcija poput infekcije korijena dlaka u kojoj dolazi do pojave gnojnih prištića (folikulitis), zarazne infekcije kože u kojoj dolazi do pojave mjehurića i ljuskica (krasta) na koži (impetigo), gnojnih čireva koji se opetovano javljaju (furunkuloza), različitih drugih bakterijskih infekcija kože koje uzrokuju stafilokoki, streptokoki i E. coli. U ovu skupinu se također ubraja infekcija kože s bakterijom meticilin rezistetnim Staphylococcus aureus (MRSA).
		Mupiron 20 mg/g mast	liječenje infekcija kože kao što su infekcije kože u kojima dolazi do pojave mjehurića, ljuskica (krasta) ili čireva na koži (impetigo i ektima), infekcije korijena dlaka u kojima dolazi do pojave gnojnih prištića (folikulitis), gnojni čirevi koji se opetovano javljaju (furunkuloza), inficirane dermatoze (npr. inficirani ekcem), inficirana oštećenja kože (npr. ozljede kože, ugrizi insekata, manje rane i opekline)
		Betrion 20 mg/g mast	liječenje bakterijskih kožnih infekcija u djece i odraslih kao što su infekcije kože u kojima dolazi do pojave mjehurića, ljuskica, krasta ili čireva na koži (impetigo), infekcije korijena dlaka u kojima dolazi do pojave gnojnih prištića (folikulitis), gnojni čirevi koji se opetovano javljaju (furunkuloza), inficirane dermatoze (npr. inficirani ekcem), inficirana oštećenja kože (npr. ozljede kože, ugrizi insekata, manje rane i opekline)
naftifin (*naftifinum*)	krema	Exoderil 10 mg/g krema	liječenje gljivičnih infekcija kože i kožnih nabora, gljivičnih infekcija stopala (pogotovo kože između prstiju i na stopalima) i šake, gljivičnih infekcija noktiju
	otopina za kožu	Exoderil 10 mg/ml otopina za kožu	liječenje gljivičnih infekcija stopala, pogotovo kože između prstiju i na stopalima (praćene crvenilom, ljuštenjem i oteklinom ili pojavom svrbeža i mjehurića) i noktiju

neomicin, bacitracin (*neomycinum, bacitracinum*)	mast	Bivacyn 3500 IU/g + 500 IU/g mast	liječenje bakterijskih upala epiderme kože (gornji sloj kože), npr. epidermalne piodermije, skupine impetiga, bakterijskih upala kože, npr. epidermokutane piodermije, skupine folikulitisa, liječenje sekundarnih infekcija površinskih rana, opeklina, čireva
nezasićene masne kiseline (C18 : 2)	krema	Linola Fett krema	dodatno liječenje blagih do srednje teških oblika atopijskog dermatitisa kako u subakutnoj tako i u kroničnoj fazi bolesti
nistatin (*nystatinum*)	mast	Nistatin Pliva mast	liječenje lokalne gljivične infekcije (kandidijaze) u uglovima usana, prostora između prstiju, noktiju, anorektalnog područja i vanjskog uha, te prilikom prevencije (profilakse) kandidijaze u novorođenčadi kao i pri dugotrajnom liječenju antibioticima širokog spektra i imunosupresivima
oksitetraciklin, hidrokortizon (*oxytetracyclinum, hydrocortisonum*)	mast	Geokorton 30 mg/g + 10 mg/g mast	liječenje eksudativnog i sekundarno inficiranog ekcema, uključujući atopijski ekcem, primarnog iritirajućeg dermatitisa, alergijskog i seboroičnog dermatitisa, sekundarno inficirane rane od ugriza insekata
pimekrolimus (*pimecrolimusum*)	krema	Elidel 10 mg/g krema	liječenje upale kože koja se naziva atopijski dermatitis (ekcem)
piroksikam (*piroxicamum*)	krema	Luboreta 10 mg/g krema	lokalno ublažavanje boli, upale i ukočenosti povezane s reumatskim bolestima (npr. osteoartritis), akutnim bolestima mišićno-koštanog sustava kao što su burzitis, periartritis, tendinitis, stanjima nakon tupih ozljeda, uganuća te kod boli u donjem dijelu leđa
povidon jodirani (*povidonum iodinatum*)	mast	Betadine 100 mg/1 g mast	liječenje i spriječavanje infekcija kože kod manjih posjekotina i ozljeda, manjih kirurških zahvata i manjih opečenih površina, bakterijskih i gljivičnih infekcija kože i gnojnih upala kože, inficiranih rana i čireva
	otopina za kožu	Betadine 7,5% otopina za kožu	koristi se za antiseptičko čišćenje kože prije operacija i pranje kirurga i ostalog osoblja i pripremu kože pacijenta prije operacije; antiseptički čisti kožu za manje i veće operativne zahvate
		Betadine 10% otopina za kožu	koristi se za dezinfekciju i spriječavanje infekcija na koži, terapijsku obradu rana (inficirane kirurške incizije, inficirane traumatske lezije, hitno liječenje laceracija i abrazija, inficirane ulceracije dekubitusa i statične ulceracije, piodermije, sekundarno inficirane dermatoze, opekline drugog i trećeg stupnja), terapijsko i profilaktičko ispiranje (mjehura, crijeva, pleuralno, peritonealno i vaginalno ispiranje)

prednikarbat (*prednicarbatum*)	krema	Prednitop Lipo 2,5 mg/g krema	liječenje upalnih kožnih bolesti za koje je indicirano vanjsko liječenje umjereno jakim glukokortikoidima, npr. umjereno težak ekcem *Napomena o prikladnosti različitih oblika* Prednitop krema je osobito prikladna za liječenje akutnih kožnih bolesti (npr. crvenilo, vlaženje), dok je Prednitop mast osobito prikladna za liječenje kroničnih kožnih bolesti (npr. ljuštenje, zadebljanje kožnih nabora). Prednitop Lipo krema se može koristiti za vlažne i suhe kožne bolesti.
		Prednitop 2,5 mg/g krema	liječenje upalnih kožnih bolesti za koje je indicirano vanjsko liječenje umjereno jakim glukokortikoidima, npr. umjereno težak ekcem
	mast	Prednitop 2,5 mg/g mast	liječenje upalnih kožnih bolesti za koje je indicirano vanjsko liječenje umjereno jakim glukokortikoidima, npr. umjereno težak ekcem
	otopina za kožu	Prednitop 2,5 mg/g otopina za kožu	liječenje umjerene psorijaze vlasišta (psoriasis capitis)
prednizolon, salicilatna kiselina (*prednisolonum, acidum salicylicum*)	otopina za kožu	Alpicort 0,2 g + 0,4 g/100 ml otopina za kožu vlasišta	liječenje blagih upalnih oboljenja vlasišta koja reagiraju na lokalnu simptomatsku terapiju slabim kortikosteroidim
ružmarinovo eterično ulje (*Rosmarinus officinalis L., aetheroleum*)	krema	Rosacta krema	za primjenu u odraslih za olakšavanje blage boli u mišićima i zglobovima i lakših perifernih poremećaja cirkulacije
sulfadiazin srebro (*sulfadiazinum argentum*)	krema	Dermazin 10 mg/g krema	liječenje i sprječavanje infekcija rana uzrokovanih opeklinama, liječenje i sprječavanje ulceracija kože uzrokovanih pritiskom, čireva na nogama, ogrebotina, manjih traumatskih ozljeda kože, posjekotina i za primjenu na ostalim čistim ranama, te na područjima na koje je presađena koža darivatelja
terbinafin (*terbinafinum*)	gel	Atere 10 mg/g gel	liječenje atletskog stopala (tinea pedis), svrbeža i crvenila na preponama i na unutrašnjoj strani bedara (tinea cruris), gljivičnih infekcija na ostalim dijelovima tijela (lišajevi, tinea corporis)
		Lamisil DermGel 10 mg/g gel	liječenje atletskog stopala (tinea pedis), gljivične infekcije u području prepona i na unutrašnjoj strani bedara (tinea cruris), gljivične infekcije na ostalim dijelovima tijela (tinea corporis), infekcije kože uzrokovane kvasnicama (pityriasis versicolor)
	krema	Atere 10 mg/g krema	liječenje tinea infekcija: tinea pedis (atletsko stopalo), tinea cruris i tinea corporis, liječenje infekcija pod nazivom kandidijaza te pityriasis versicolor

		Lamisil 10 mg/g krema	liječenje atletskog stopala (tinea pedis), gljivičnih infekcija tabana (tinea pedis plantarnog tipa), gljivičnih infekcija prepona (tinea cruris), gljivičnih infekcija na ostalim dijelovima tijela (tinea corporis), kožne kandidijaze (intertrigo ili osip uzrokovan znojenjem), pityriasis (tinea) versicolor
	otopina za kožu	Lamisil Once 1% otopina za kožu	liječenje atletskog stopala (tinea pedis) u odraslih, u dobi od 18 godina i starijih, samo jednom primjenom
	sprej za kožu	Atere 10 mg/g sprej za kožu, otopina	liječenje infekcija pod nazivom tinea pedis (atletsko stopalo) i tinea cruris (svrbež i crvenilo na preponama i unutrašnjoj strani bedara)
testosteron (*testosteronum*)	gel	Androgel 50 mg, gel u vrećici	nadomjesna terapija testosteronom kod muškog hipogonadizma kada je manjak testosterona potvrđen kliničkim značajkama i biokemijskim testovima
tinkture iz Arnica montana L., flos (brđankin cvijet)	gel	Arnikamed Dolo gel	ublažavanje modrica, uganuća i lokalizirane boli u mišićima
tirotricin (*tyrothricinum*)	gel	Tyrosur 1 mg/g gel	liječenje manjih, površinskih, umjereno vlažnih rana sa superinfekcijom uzrokovanom bakterijama osjetljivim na tirotricin
	prašak za kožu	Tyrosur 1 mg/g prašak za kožu	liječenje manjih, površinskih, umjereno vlažnih rana sa superinfekcijom uzrokovanom bakterijama osjetljivim na tirotricin

** *Rješenje je ukinuto temeljem zahtjeva Nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Sukladno čl.113. Zakona o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13.) u Republici Hrvatskoj može biti u prometu samo onaj lijek koji ima odobrenje za stavljanje u promet koje je dao HALMED ili Europska komisija te lijek koji ima odobrenje za paralelni uvoz ili odobrenje za paralelni promet. Iznimno od ove odredbe, serija lijeka može biti u prometu najdulje 18 mjeseci nakon isteka ili ukidanja odobrenja za stavljanje u promet, ako joj prije ne istekne rok valjanosti.*

3.4. Klinički značaj suvremenih farmaceutskih oblika lijekova za dermalnu primjenu

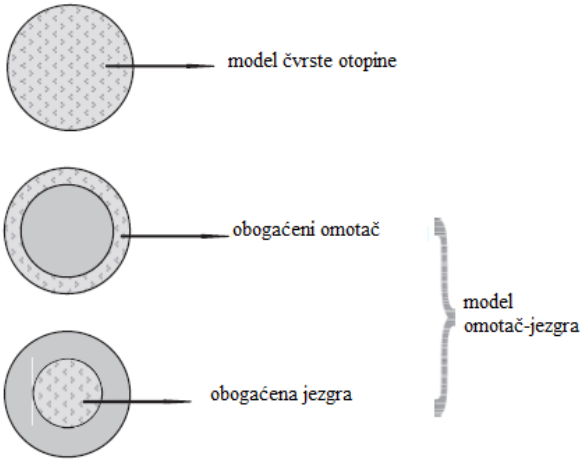
Glavna prepreka za dostavu lijekova koji se primjenjuju na kožu je SC kroz koji može proći samo mali postotak primijenjenog lijeka. U svrhu prevladavanja niskog stupnja unosa djelatne tvari razvijaju se nanosustavi za dermalnu primjenu lijeka. Osim što povećavaju apsorpciju lijeka u kožu, nanočestice omogućavaju primjenu lijeka u različite slojeve kože (epidermis, dermis, hipodermis).

Najčešće korištene nanočestice su čvrste lipidne nanočestice (engl. *solid lipid nanoparticles*, SLN), razvijene 90-tih godina prošlog stoljeća kao alternativa tradicionalnim emulzijama, liposomima i nanočesticama. U odnosu na tradicionalne oblike, pripravci za dermalnu primjenu koji sadrže SLN povećavaju permeabilnost kože i tako povećavaju djelotvornost liječenja, kontrolirano i ciljano otpuštaju djelatne tvari, osiguravaju veću raspoloživost uklopljenih djelatnih tvari te smanjuju sistemsku apsorpciju i sistemske nuspojave. U posljednjih nekoliko godina SLN koriste se za dermalnu primjenu različitih lijekova kao što su protuupalni lijekovi i antimikotici, izotretinoin, podofilotoksin, vitamin A i mnogi drugi. Postoje različiti pristupi za povećanje permeabilnosti kože za djelatne tvari, te se ovisno o namjeni, razvijaju različite formulacije pripravaka za dermalnu primjenu. Stupanj prolaska djelatne tvari kroz kožu ovisi o fizičko-kemijskim svojstvima djelatne tvari, fizičkom stanju površinskog sloja kože (SC) i prirodi podloge (npr. polarnosti otapala ili veličini čestica). Ne postoji velik broj ispitivanja koja proučavaju kako veličina čestica utječe na dostavu i apsorpciju djelatne tvari u kožu, ali pretpostavka je da smanjenje veličine čestica uvjetuje povećanje količine djelatne tvari u dubljim slojevima kože (Mardhiah Adib i sur., 2016). Modifikacijom čvrstih lipidnih nanočestica (SLN), odnosno uvođenjem određenog dijela tekućih lipida (ulja) umjesto čvrstih lipida dobivaju se nanostrukturirani lipidni nosači (engl. *nanostructured lipid carriers*, NLC) (Üner i Yener, 2007). SLN imaju uređenu kristalnu strukturu, dok NLC, zbog korištenja smjese tekućih i čvrstih lipida, imaju specifičnu neuređenu strukturu koja omogućava veće uklapanje i stabilnost uklopljene djelatne tvari (Müller i sur., 2002).

U literaturi je opisano mnogo različitih tehnika za proizvodnju lipidnih nanočestica, a najčešće se koristi visokotlačna homogenizacija (engl. *high pressure homogenization technique*). Prednosti visokotlačne homogenizacije su kratko vrijeme proizvodnje, izbjegavanje organskih otapala u

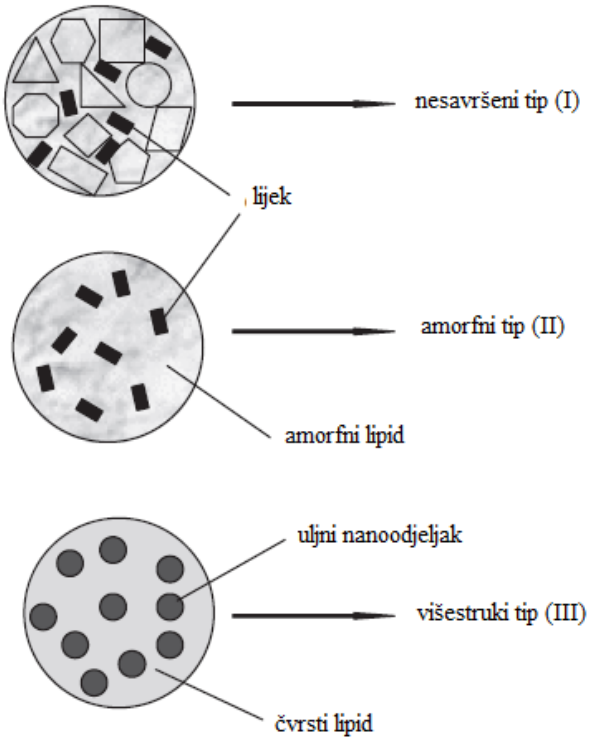
postupku proizvodnje, mogućnost jednostavnog uvećanja mjerila proizvodnje (engl. *scale up*), te široka upotreba u farmaceutskoj industriji (npr. koristi se u postupku proizvodnje emulzija za pareneteralnu upotrebu), stoga ne postoje regulatorne prepreke za korištenje navedene metode u proizvodnji lijekova za dermalnu primjenu (Pardeike i sur., 2009). Lipidne nanočestice mogu se proizvesti postupkom vruće ili hladne homogenizacije pod visokim tlakom. Djelatna tvar otopi se ili raspr̀i u otopini čvrstih lipida u postupku proizvodnje SLN, odnosno u smjesi tekućih lipida i rastaljenih čvrstih lipida u postupku proizvodnje NLC. U postupku vruće visokotlačne homogenizacije smjesa rastaljenih lipida i djelatne tvari dispergira se u vrućoj otopini površinski aktivne tvari brzim miješanjem, a izrađena emulzija zatim prolazi kroz visokotlačni homogenizator. Kod hladne visokotlačne homogenizacije smjesa lipida i djelatne tvari se hladi, te se nakon očvršćivanja usitnjava do mikrometarskog raspona veličina. Mikročestice se zatim dispergiraju u hladnoj otopini površinski aktivne tvari, a izrađena suspenzija prolazi kroz visokotlačni homogenizator.

Prema Üner i Yener (2007) postoji obrnuta veza između topljivosti djelatne tvari i uklapanja u lipidni sustav, odnosno što je djelatna tvar topljivija u vodi, uklapanje je manje učinkovito. Navedeno pokazuje da je topljivost djelatne tvari važan faktor prilikom odabira postupka proizvodnje. Dok je vruća homogenizacija prikladnija za lipofilne djelatne tvari, hladna homogenizacija koristi se za hidrofilne djelatne tvari kako bi se postiglo bolje uklapanje te kako bi se spriječilo odvajanje faza prilikom proizvodnje. Postoje dva modela uklapanja lijeka u SLN: model čvrste otopine (engl. *solid solution model*) i model jezgra-omotač (engl. *core-shell model*) kod kojeg se djelatna tvar može nalaziti u jezgri ili omotaču (Slika 3). Kod modela čvrste otopine djelatna tvar se procesom hladne homogenizacije dispergira u lipidnom matriksu, bez korištenja površinski aktivnih tvari. Kod modela s obogaćenim omotačem (sadrži djelatnu tvar u omotaču), čvrsta jezgra formira se kada se dosegne rekristalizacijska temperatura lipida, a smanjenjem temperature disperzije, djelatna tvar se koncentrira na još uvijek tekućoj vanjskoj membrani SLN. Kod modela s obogaćenom jezgrom (sadrži djelatnu tvar u jezgri), hlađenje nanoemulzije dovodi do prezasićenja djelatne tavri koja se otapa u lipidima, što dovodi do taloženja djelatne tvari prije rekristalizacije lipida. Daljnje hlađenje naposljetku dovodi do rekristalizacije lipida koji okružuju djelatnu tvar poput membrane.



Slika 3. Modeli uklapanja lijeka u SLN (prilagođeno prema literaturnom navodu Üner i Yener, 2007)

Što se tiče NLC, u literaturi su opisna tri tipa: nesavršeni (engl. *imperfect*), amorfni (engl. *amorphous*) i višestruki (engl. *multiple*) nosači (Slika 4). Kod nesavršenog tipa nosača miješaju se različito strukturirani lipidi što osigurava neuređenu strukturu NLC. Velike udaljenosti između lanaca masnih kiselina u strukturi mogu se dodatno povećati korištenjem glicerida. Miješanjem male količine kemijski vrlo različitih tekućih lipida (ulja), s čvrstim lipidima, postiže se najveća inkompatibilnost, što omogućava najučinkovitije uklapanje djelatne tvari. Amorfni tip NLC može se postići miješanjem čvrstih lipida s posebnim lipidima kao što su npr. trigliceridi srednje duljine lanca (Miglyol® 812), hidroksioktakosanilhidroksistearat ili izopropilmiristat. Kod takvog tipa nosača, otpuštanje djelatne tvari uslijed kristalizacije za vrijeme pohrane, spriječeno je posebnom strukturom lipidnog matriksa jer su NLC čvrste čestice u amorfnom, a ne u kristalnom obliku. Kod višestrukih nosača, topljivost djelatne tvari u lipofilnoj fazi smanjuje se za vrijeme procesa hlađenja nakon homogenizacije i postupka kristalizacije za vrijeme pohrane. Kontinuirano smanjenje topljivosti djelatne tvari dovodi do njezinog otpuštanja iz lipidnih nanočestica, osobito ako je koncentracija djelatne tvari u formulaciji vrlo visoka. S obzirom da je topljivost mnogih djelatnih tvari veća u tekućim nego u čvrstim lipidima, ako lijek nije dovoljno topljiv u lipidima, u lipofilnu fazu dodaje se veća količina tekućih lipida. Prednost višestrukog sustava je što čvrsti matriks sprječava otpuštanje djelatne tvari, dok je lijek u tekućim dijelovima (uljni nanoodjeljci) dobro topljiv.



Slika 4. Tipovi nanostrukturiranih lipidnih nosača (prilagođeno prema literaturnom navodu Üner i Yener, 2007)

Obje vrste lipidnih nanočestica (SLN i NLC) imaju obilježja koja su korisna za dermalnu primjenu: (*i*) koloidni nosači koji omogućavaju kontrolirano otpuštanje mnogih djelatnih tvari; (*ii*) sastoje se od fizioloških i biorazgradivih lipida koji imaju nisku toksičnosti i citotoksičnost; (*iii*) mala veličina čestica osigurava bliski kontakt sa SC što može utjecati na povećanje količine djelatne tvari koja ulazi u kožu; (*iv*) zbog okluzivnog djelovanja povećavaju učinak hidratacije kože; (*v*) mogu poboljšati kemijsku stabilnost tvari osjetljivih na svjetlost, oksidaciju i hidrolizu (Pardeike i sur., 2009).

U postupku razvoja nanoterapeutika, nanotehnologija se koristi kako bi se povećala topljivost djelatne tvari, kako bi se djelatna tvar što preciznije dostavila do željenog mjesta djelovanja, kako bi se kontroliralo otpuštanje djelatne tvari, te kako bi se poboljšao transport kroz biološke membrane. Primjena nanotehnologije u području dostave lijeka, može revolucionarno promijeniti liječenje raznih bolesti. U zadnjih dvadeset godina odobreno je nekoliko nanoterapeutika za liječenje raka, bolova i zaraznih bolesti. Nanoterapeutici koji su na tržištu u EU uključuju nanokristale, liposome, virosome,

nanoemulzije, konjugirane polimerne proteine, polimerne lijekove, nanokomplekse i nanočestice. Većina odobrenih nanoterapeutika namijenjeni su parenteralnoj primjeni, a slijede ih nanoterapeutici dizajnirani za oralnu primjenu. Očekuje se da će velik broj nekliničkih i kliničkih ispitivanja koja su u tijeku, rezultirati odobravanjem nanoterapeutika namjenjenih ne-parenteralnim putovima primjene, kao što su okularna, pulmonalna, nazalna, dermalna i vaginalna primjena (Hafner i sur., 2014).

Ograničeno oslobađanje djelatne tvari (glavni nedostatak sustava za topikalnu primjenu nanočestica), moglo bi biti riješeno korištenjem dinamičkih pjena kao podloga za uklapanje različitih nanočestica. Dinamičke pjene mijenjaju se nakon primjene zbog isparavanja propelenta i hlapljivih otapala na mjestu primjene. Nakon aktiviranja ventila propelent brzo isparava, a nanočestice i druge nehlapljive pomoćne tvari zadržavaju se u ostatku koji nastaje raspadom strukture pjene. Promjenom tipa i količine nehlapljivih pomoćnih tvari može se poboljšati oslobađanje djelatne tvari iz nanočestica i povećati termodinamička aktivnost u ostatku koji nastaje raspadom strukture pjene. Iako je ovo područje relativno slabo ispitano, pjene imaju veliki potencijal u smislu poboljšanja topikalne primjene nanočestica (Duganić i sur., 2014).

3.5. Referentni i generički lijekovi za dermalnu primjenu

Dokumentacija koju je potrebno dostaviti u postupku davanja odobrenja propisana je od strane Europske komisije kroz uputu za podnositelje zahtjeva: *Volume 2B, Notice to Applicants, Medicinal products for human use, Presentation and format of the dossier, Common Technical Document (CTD)* (Web 1). Uputa za izradu dosjea o lijeku primjenjiva je na sve vrste postupaka za davanje odobrenja (CP, DCP, MRP i nacionalne postupke). Dokumentacija za davanje odobrenja dostavlja se u obliku zajedničkog tehničkog dokumenta (engl. *Common Technical Document,* CTD) koji je podijeljen u pet modula:

a) Modul 1, sadrži administrativne podatke i nacionalno specifične podatke o lijeku;

b) Modul 2, sadrži sažetke dokumentacije o kakvoći lijeka, te sažetke o nekliničkim i kliničkim podatcima o lijeku;

c) Modul 3, sadrži sve podatke o kakvoći lijeka (o djelatnoj tvari, pomoćnim tvarima i lijeku);

d) Modul 4, sadrži podatke o nekliničkim ispitivanjima lijeka;

e) Modul 5, sadrži podatke o kliničkim ispitivanjima lijeka.

Zahvaljujući CTD formatu, prikaz informacija o lijeku je jednoznačan i transparentan, što olakšava pregled podataka i pomaže ocjeniteljima dokumentacije u regulatornim postupcima (davanje odobrenja, obnova odobrenja ili izmjene u dokumentaciji o lijeku).

Razvoj novih kemijskih tvari (engl. *new chemical entity*) zahtjeva standardna neklinička i toksikološka ispitivanja prije primjene u ljudima, odnosno prije početka kliničke faze ispitivanja lijeka. Regulatorni zahtjevi u EU propisani su Direktivom 2001/83/EC, prema kojoj je u slučaju nove kemijske tvari, odnosno nove djelatne tvari, zakonska osnova za davanje odobrenja Article 8(3) Direktive 2001/83/EC, koji odgovara čl. 26. Zakona o lijekovima (Narodne novine br. 76/13 i 90/14; cjelovita dokumentacija o lijeku). U ovom slučaju regulatornim tijelima u postupku davanja odobrenja potrebno je dostaviti sve dijelove CTD dokumentacije, odnosno Module 1 - 5.

Pripravci za dermalnu primjenu zanimljiv su alternativni put primjene za poznate djelatne tvari, koje su na tržištu već više od 10 godina i za koje je istekla patentna zaštita (engl. *well-established*), a za koje dermalni put primjene nije razmatran u postupku razvoja lijeka. Podatci koje je potrebno dostaviti za takve formulacije manje su opsežni od onih koje je potrebno dostaviti za novu djelatnu tvar. Za poznatu djelatnu tvar koja do sada nije korištena u dermalnim pripravcima, a za indikaciju koja je već odobrena za druge farmaceutske oblike, potrebno je dostaviti dokaz djelotvornosti i sigurnosti pripravka, odnosno potrebno je provesti određena klinička ispitivanja. U slučaju kada nova formulacija za dermalnu primjenu sadrži poznatu djelatnu tvar, a pripravak je namijenjen za novu indikaciju, moguće je da će biti potrebno provesti fazu II i fazu III kliničkih ispitivanja. Kod generičkog dermalnog pripravka, koji sadrži poznatu djelatnu tvar, potrebno je dokazati terapijsku ekvivalenciju. U ovim slučajevima zakonska osnova za davanje odobrenja je Article 10(3) Direktive

2001/83/EC, koji odgovara čl. 32. Zakona o lijekovima (Narodne novine br. 76/13 i 90/14; hibridna aplikacija) (Mugglestone i sur., 2012).

Glavna strategija u razvoju hibridnih/generičkih lijekova je „kopiranje" kvalitativnog i kvantitativnog sastava referentnog, odnosno originalnog lijeka. Kako bi se razvio lijek što sličniji referentnom lijeku, u postupku razvoja hibridnog lijeka koriste se podatci o referentnom lijeku koji se mogu pronaći na pakiranju lijeka/uputi o lijeku, literaturni podatci koji su o tom lijeku objavljeni, kao i podatci dobiveni obrnutim inženjeringom (engl. *reverse engineering*). Cilj razvoja generičke formulacije je postići kvantitativnu istovjetnost (iste sirovine) i kvalitativnu istovjetnost s referentnim lijekom (iste sirovine u istoj koncentraciji kao kod referentnog lijeka, npr. unutar granica ± 5%). Prilikom razvoja posebnu pažnju treba obratiti na pomoćne tvari jer različite vrste pomoćnih tvari mogu imati značajan utjecaj na kvalitativne značajke lijeka. Na primjer, pomoćna tvar niskog tališta može se otopiti u uvjetima ubrzanog ispitivanja stabilnosti, a ona visokog tališta može podnijeti višu temperaturu pohrane. Pomoćna tvar velike viskoznosti ima veću mogućnost održavanja konzistencije polučvrstih pripravaka u usporedbi s pomoćnom tvari manje viskoznosti. U nekim slučajevima, zbog patentne zaštite ili nepoželjnih značajki referentnog lijeka, proizvođač koji razvija generički lijek ne mora se u potpunosti uskladiti s formulacijom referentnog lijeka, već se može odlučiti preformulirati proizvod kako bi poboljšao određene značajke lijeka (Chang i sur., 2013a).

Osnova dobrog razvoja formulacije je jednostavnost, prvenstveno u smislu što manjeg broja sirovina za izradu. Cilj razvoja je integrirati pojedine komponente i eliminirati suvišne sastojke kada je to moguće. Međutim, da bi se postiglo otpuštanje djelatne tvari iz lijekova za dermalnu primjenu često su potrebne složene kombinacije pomoćnih tvari, odnosno složene podloge. S obzirom na brojne pomoćne tvari, važno je izbjeći neželjene interakcije pojedinih sastojaka formulacije (npr. anionska površinski aktivna tvar može reagirati s pozitivno nabijenom djelatnom tvari i obrnuto). Općenito, u postupku razvoja lijeka, postoje različiti parametri koje je potrebno temeljito razmotriti, a ukratko su prikazani Tablicom 2.

Tablica 2: Parametri koje je potrebno razmotriti u postupku razvoja generičkih lijekova za dermalnu primjenu (prilagođeno prema literaturnom navodu Chang i sur., 2013a).

Parametar	Što je potrebno razmotriti?	Komentar
• **djelatna tvar**	• kakvoća djelatne tvari i prikladna dokumentacija o djelatnoj tvari • ostatna otapala • fizičko stanje djelatne tvari (npr. točka tališta, mikronizacija, polimorfizam) • topljivost djelatne tvari u hidrofilnim i hidrofobnim podlogama • cijena i dostupnost	• odabir izvora djelatne tvari važan je dio razvoja generičkog lijeka; potrebno je obratiti pažnju na onečišćenja koja nisu prisutna u referentnom lijeku • za razvoj generičkog lijeka kritična su pretformulacijska ispitivanja koja mogu uključiti fizičko stanje djelatne tvari, veličinu čestica, profil topljivosti, osjetljivost na izloženost svjetlu, vlazi ili zraku, te put razgradnje
• **pomoćne tvari**	• tvari opisane u farmakopeji (eng. *compendial*) *vs*. tvari koje nisu opisane u farmakopeji (eng. *non-compendial*)	• preferiraju se pomoćne tvari opisane u farmakopeji, tvari koje nisu opisane u farmakopeji prihvaćaju se uz obrazloženje
	• ostatna otapala	• potrebno je dostaviti podatke o ostatnim otapalima i metode ispitivanja koje će pokazati da je lijek u skladu s propisanim smjernicama za ostatna otapala
	• fizičko stanje pomoćnih tvari (npr. točka tališta)	• poželjno je napraviti ispitivanja kompatibilnosti pomoćnih tvari koristeći binarne uzorke kako bi se, prije postupka razvoja, osigurala stabilnost lijeka; međutim u mnogim slučajevima nije moguće napraviti homogenu smjesu odabranih pomoćnih tvari i djelatne tvari, pa se u svrhu dokazivanja kompatibilnosti mogu koristiti i druge metode
	• kompatibilnost pomoćnih tvari	• smatra se da su pomoćne tvari korištene u referentnom lijeku kompatibilne sa djelatnom tvari, ali treba imati na umu da pomoćne tvari različitih dobavljača i stupnja čistoće mogu sadržavati različita onečišćenja koja mogu izazvati razgradnju lijeka
	• HLB vrijednost i vrsta emulgatora	• poželjno je vrstu emulgatora, HLB vrijednost emulgatora i otapalo zadržati što sličnije referentnom lijeku
	• funkcionalnost	• pomoćne tvari u lijekovima za dermalnu primjenu mogu imati emolijentna i hidratizirajuća svojstva, mogu kožu učiniti mekšom, glađom i čvršćom
• **fizičko-kemijska svojstva lijeka**	• profil ciljanog proizvoda kao što su farmaceutski oblik, viskoznost, pH, jačina, profil otpuštanja, *in vitro* obim prijenosa, homogenost itd.	• za razvoj generičkog lijeka ključna je karakterizacija referentnog lijeka (svojstva lijeka i stabilnost) • kakvoća ciljanog proizvoda i kritične značajke kakvoće moraju se definirati kroz QBD

• **spremnici (pakiranje lijeka)**	• odabir pakiranja što je moguće sličnije pakiranju referentnog lijeka • kompatibilnost pakiranja	• sastav odabranog spremnika trebao bi biti sličan sastavu spremnika referentnog lijeka • u fazi razvoja lijeka, trebalo bi provesti preliminarno ispitivanje stabilnosti koristeći konačni oblik lijeka kako bi se pokazala kompatibilnost lijeka sa pakiranjem
• **kemijska stabilnost**	• postojanost kemijskih svojstava lijeka tijekom vremena	• cilj je, tijekom roka valjanosti lijeka, održati sadržaj djelatne tvari što bliže vrijednosti od 100 % (eng. *claim value*), a sadržaj onečišćenja što bliže 0 %
• **fizička stabilnost**	• postojanost fizičkih svojstava lijeka tijekom vremena	• tijekom roka valjanosti cilj je održati fizička svojstva lijeka • potencijalni problemi su odvajanje faza, promjena pH, promjena viskoznosti, homogenost farmaceutskih oblika
• **proizvodnja u uvećanom mjerilu (eng. *scale up*)**	• oprema koja se koristi u procesu • procesni parametri; kao na primjer, brzina miješanja, vrijeme miješanja, temperatura	• odgovarajuća oprema i procesni parametri trebaju se odrediti kao dio QBD-a • ovisno o ranijim iskustvima s uvećanjem mjerila proizvodnje za isti tip formulacije, određuje se veličina proizvodne serije lijeka i oprema koja će se koristiti
• **učinkovitost konzervansa**	• odabir konzervansa • optimizacija koncentracije konzervansa • najmanja prihvatljiva količina konzervansa	• najmanja prihvatljiva količina konzervansa u lijeku mora se dokazati provođenjem mikrobioloških testova specificiranih u farmakopeji
• **prihvatljivost od strane pacijenata**	• konzistencija pripravka • osjetilna percepcija prije, za vrijeme i nakon nanošenja pripravka	• prihvatljivost od strane pacijenta ključna je za komercijalizaciju na konkurentnom tržištu • za određivanje komercijalne vrijednosti lijeka za dermalnu primjenu mogu se koristiti ispitivanje konzistencije, isperivosti, osjećaja na koži i svojstava mazivosti lijeka

Između različitih regulatornih tijela postoje sličnosti i razlike kada je u pitanju prihvaćanje ispitivanja bioekvivalencije (BE) generičkih lijekova za dermalnu primjenu. Kako se ovi lijekovi primjenjuju lokalno i nisu namijenjeni za sistemsku apsorpciju, pristup određivanju BE dermalnih lijekova razlikuje se od ispitivanja BE klasičnih oblika za oralnu primjenu, s obzirom da se BE ne može dokazati ispitivanjem bioraspoloživosti. U ovom slučaju potrebno je dokazati terapijsku ekvivalenciju sa referentnim lijekom. Trenutno jedino EMA, Sjedinjenje Američke Države (SAD), Kanada i Japan imaju smjernice za lijekove za dermalnu primjenu. Gledajući prakse svih regulatornih tijela, tri pristupa koja se koriste za određivanje terapijske ekvivalencije su: BE ispitivanja s kliničkim

ishodima, *in vivo* farmakodinamička ispitivanja (posebice vazokonstrikcijsko ispitivanje topikalnih kortikosteroida) i izuzeće (engl. *waiver*) od ispitivanja BE za otopine za topikalnu primjenu. Neka regulatorna tijela, npr. Japan, SAD i Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*; WHO), prihvaćaju i druge pristupe kao što su: *in vivo* farmakokinetička ispitivanja, *in vivo* dermatofarmakokinetička ispitivanja i/ili BE ispitivanja s *in vitro* ishodima (Braddy i sur., 2015). U Tablici 3 sažeto je prikazan pristup različitih regulatornih tijela prema ispitivanju BE lijekova za dermalnu primjenu.

BE ispitivanja s kliničkim ishodima najčešći su pristup ispitivanja BE za lijekove za dermalnu primjenu. Navedena ispitivanja često su dizajnirana kao randomizirana, slijepa, paralelna ispitivanja koja kao jedan krak koriste placebo. Placebo u ispitivanju služi kako bi se potvrdilo postojanje terapijskog odgovora i utvrdila razlika između predloženog generičkog i referentnog lijeka. Odabir odgovarajućeg kliničkog ishoda ovisi o nekoliko faktora kao što su oboljenje, karakteristike koje mjerimo, način doziranja i skupina ispitanika koja primjenjuje lijek. Faktori koje također treba razmotriti su nepoznata varijabilnost među ispitanicima tretiranim referentnim lijekom i problem postizanja sukladnosti između rezultata ispitivanja BE i odabranog kliničkog ishoda. Navedeni faktori u nekim slučajevima mogu pridonijeti velikoj varijabilnosti i slaboj osjetljivosti, što može utjecati na određivanje razlika u formulacijama među lijekovima koji se ispituju. Dodatno, BE ispitivanja s kliničkim ishodima često zahtijevaju veliku skupinu ispitanika (više od 500-600), što ih čini skupima i dugotrajnima. Stoga, regulatorna tijela prihvaćaju korištenje drugih metoda za dokazivanje terapijske ekvivalencije.

Najzastupljeniji zamjenski (engl. *surrogate*) pristup *in vivo* farmakodinamičkog ispitivanja terapijske ekvivalencije je McKenzie-Stoughton vazokonstrikcijski test (engl. *vasoconstrictor assay;* VCA), poznat i kao test izbjeljivanja ljudske kože. Osnova VCA pristupa je mjerenje farmakodinamičkog učinka lijeka u određenom vremenu. Željeni farmakodinamički učinak je izbjeljivanje kože ili vidljivo posvjetljenje kože koje je posljedica sužavanja malih krvnih žila u koži. Učinak se određuje vizualno (pomoću mjerne ljestvice) ili pomoću instrumenata, a ispitivanje se provodi na zdravim ispitanicima. VCA ispitivanje sastoji se od probnog ispitivanja (engl. *pilot*) i središnjeg ispitivanja (engl. *pivotal*). U

inicijalnom pilot ispitivanju određuje se trajanje izloženosti kože lijeku, a koje se kasnije primjenjuje u središnjem ispitivanju. U usporedbi s BE ispitivanjima s kliničkim ishodima, VCA ispitivanje je jeftinije i kraće traje, ali prihvatljivo je samo za dokazivanje terapijske ekvivalencije kortikosteroida za dermalnu primjenu.

Dermatofarmakokinetički pristup temelji se na mjerenju apsorpcije lijeka u SC u određenom vremenu. Takvo ispitivanje uključuje ljuštenje uzastopnih vanjskih slojeva SC pomoću trake (engl. *tape stripping*) nakon primjene lijeka u određenom vremenu. Skupina koja sudjeluje u ispitivanju su zdravi ispitanici. Dermatofarmakokinetičko ispitivanje alternativa je skupim BE ispitivanjima s kliničkim ishodima, a za razliku od VCA ispitivanja, primjenjivo je za različite skupine lijekova za dermalnu primjenu.

Ispitivanja terapijske ekvivalencije s *in vitro* ishodima baziraju se na karakterizaciji generičkog i referentnog lijeka, odnosno na značajkama formulacija lijekova. Navedena ispitivanja uključuju *in vitro* testiranja koja se koriste za određivanje fizičko-kemijskih svojstava i *in vitro* testove otpuštanja (engl. *in vitro release testing*; IVRT). *In vitro* testiranja uključuju ispitivanje pH, viskoznosti i reoloških svojstava, specifične težine ili gustoće, površinske napetosti, puferskog kapaciteta (ako lijek sadrži pufer), veličine ili volumena kapi (ako se lijek primjenjuje u kapima) i raspodjele veličine kapi (kod sprejeva za dermalnu primjenu). IVRT ispitivanje koristiti se za određivanje stupnja otpuštanja djelatne tvari iz formulacije, korištenjem Franzovih difuzijskih ćelija. IVRT može pokazati kombinirani učinak nekoliko fizičkih i kemijskih parametara, uključujući topljivost i veličinu čestica djelatne tvari, zajedno s reološkim svojstvima farmaceutskog oblika. IVRT ispitivanja u farmaceutskoj industriji koriste se već godinama u fazi razvoja lijekova za dermalnu primjenu. Također, IVRT ispitivanja primjenjuju se kao potpora u slučaju izmjena u dokumentaciji o lijeku nakon davanja odobrenja, ako u životnom ciklusu lijeka dođe do izmjene sastava lijeka, izmjena u proizvodnom procesu, povećanja ili smanjenja proizvodne serije lijeka ili izmjene mjesta proizvodnje polučvrstih pripravaka.

Tablica 3. Pristup različitih regulatornih tijela prema određivanju bioekvivalencije lijekova za lokalnu primjenu (prilagođeno prema literaturnom navodu Braddy i sur., 2015)

Regulatorno tijelo	usporedna klinička ispitivanja	BE ispitivanja s PD ishodom	BE ispitivanja s PK ishodom[b]	*in vivo* DPK ispitivanja	*in vitro* ispitivanja[c]	izuzeće (otopine)
Australija	•	•	•		•	•
Brazil[a]		•			•	
Kanada	•	•	•			•
Kina	•	•				
Kineski Taipei[a]		•				•
EMA	•	•	•		•	•
Japan	•	•	•	•	•	
Meksiko[a]						
Novi Zeland	•	•				•
Singapur	•	•	•			•
Južna Afrika	•	•	•	•	•	•
Južna Koreja[a]						•
Švicarska	•	•	•	•	•	•
WHO	•	•	•	•	•	•
SAD	•	•	•		•	•

BE-bioekvivalencija, PK-farmakokinetika, PD-farmakodinamika, DPK-dermatofarmakokinetika
[a] *regulatorna tijela za koje je dostupno malo informacija*
[b] *BE ispitivanja s PK ishodom obično su potrebne zbog sigurnosnih razloga*
[c] *in vitro ispitivanja mogu biti potrebna kao potpora za in vivo BE ispitivanja ili za izuzeće provođenja BE ispitivanja*

Kao potencijalna metoda za određivanje bioraspoloživosti i bioekvivalencije lijekova za topikalnu primjenu, u posljednje vrijeme, istražuje se dermalna mikroperfuzija otvorenog toka (engl. *dermal open-flow microperfusion*; dOFM). Nakon primjene topikalnih lijekova, dOFM metoda omogućava praćenje kinetike djelatne tvari u koži *in vivo*, direktno u dermisu ispitanika. Uzimanjem uzoraka intersticijske tekućine kroz određeno vrijeme (do 48 sati), dOFM omogućuje procjenu koncentracije djelatne tvari u koži. Korisnost dOFM pokazana je farmakokinetičkim/farmakodinamičkim ispitivanjima u kojim su promatrane različite djelatne tvari, od malih lipofilnih molekula do velikih proteina i antitijela. Bodenlenz i suradnici proveli su ispitivanje kojim su pokazali da se pomoću dOFM može izmjeriti prodiranje aciklovira u kožu čovjeka *in vivo*. Dodatno, pokazali su da, prema konvencionalnim BE kriterijima, dOFM ima potrebnu točnost i reproducibilnost potvrđivanja kako je referentna 5%-tna krema koja sadrži aciklovir bioekvivalentna sama sa sobom, a istodobno je dovoljno

osjetljiva za razlučivanje kako dvije različite kreme koje sadrže aciklovir nisu bioekvivalentne (Bodenlenz i sur., 2017).

3.6. Zahtjevi za pomoćne tvari u izradi lijekova za dermalnu primjenu

Dermalni pripravci rijetko sadrže jednu pomoćnu tvar, a broj pomoćnih tvari varira od nekoliko (npr. gelovi) do preko 10 (npr. emulzije). Najjednostavniji način za izbor pomoćnih tvari je odabir poznatih pomoćnih tvari, odnosno tvari koje se već koriste u postojećim formulacijama i koje su dobile odobrenje od regulatornih tijela. Pomoćne tvari prihvatljive za farmaceutske pripravke navedene su u Ph.Eur. i u nacionalnim farmakopejama država članica. Upotreba pomoćnih tvari koje se koriste u postojećim formulacijama, a koje se planiraju koristiti u drugim putovima primjene, zahtjeva dodatna ispitivanja. Tako na primjer, ako se pomoćna tvar koja je odobrena u pripravku za topikalnu primjenu, koristi u pripravku za oralnu primjenu potrebno je provesti dodatna toksikološka ispitivanja. Dodatno, ako se u razvoju formulacije koriste nove pomoćne tvari potrebno je provesti opsežna ispitivanja (slična ispitivanjima koja se provode u postupku razvoja novog lijeka), pa se stoga nove pomoćne tvari obično izbjegavaju (Brown i sur., 2012).

Pomoćne tvari čine veliki udio sastava pripravaka za topikalnu primjenu i imaju veliku ulogu u njihovom načinu djelovanja. Tako na primjer poboljšavaju topljivost i omogućavaju uklapanje djelatne tvari u ciljanoj koncentraciji u formulaciju, kontroliraju otpuštanje djelatne tvari, poboljšavaju permeabilnost kože i/ili odlaganje djelatne tvari u kožu, utječu na stabilnost formulacije, imaju antimikrobno djelovanje i poboljšavaju estetski izgled pripravka u svrhu poboljšanja suradljivosti pacijenata (Brown i sur., 2012).

Ph.Eur. monografija 04/2013:2034, *Substances for pharmaceutical use*, kao tvari za farmaceutsku primjenu, definira sve organske i anorganske tvari koje se, u postupku proizvodnje lijeka, koriste kao djelatne tvari ili pomoćne tvari. Tvari za farmaceutsku primjenu proizvode se procesima koji su dizajnirani tako da osiguravaju kontinuiranu kakvoću i udovoljavaju zahtjevima monografija ili odobrenih zahtjeva kakvoće za pojedinu tvar.

Osim djelatnih tvari svi farmaceutski oblici sadrže i pomoćne tvari. Pomoćne tvari uključuju punila, lubrikante, bojila, antioksidanse, konzervanse, stabilizatore, sredstva za zgušnjavanje, emulgatore, otapala, sredstva za povećanje permeabilnosti, arome i brojne druge. Podatci o svim korištenim pomoćnim tvarima trebaju se navesti u dokumentaciji o lijeku koja se dostavlja regulatornim tijelima u postupku davanja odobrenja za lijekove ili u postupku izmjena u dokumentaciji o lijeku nakon davanja odobrenja. Dokumentacija se dostavlja u CTD formatu, koji u Modulu 3 sadrži sve podatke o kakvoći lijeka, pa tako i podatke o korištenim pomoćnim tvarima (Web 4).

Podatci o pomoćnim tvarima navode se u sljedećim dijelovima Modula 3:

a) opis i sastav lijeka (dio 3.2.P.1): sadrži popis svih pomoćnih tvari s njihovim uobičajenim imenima, količinom i funkcijom u pripravku, te podatke o odgovarajućim standardima prema kojima se ispituje kakvoća pojedine pomoćne tvari.

b) farmaceutski razvoj (dio 3.2.P.2): sadrži obrazloženja za odabir pomoćnih tvari. Za svaku pomoćnu tvar potrebno je navesti korištenu koncentraciju i karakteristike koje mogu imati utjecaj na svojstva lijeka (npr. na stabilnost ili bioraspoloživost).

c) provjera kakvoće pomoćnih tvari (dio 3.2.P.4). Ako je pomoćna tvar opisana u Ph.Eur. ili u farmakopeji države članice, provjera kakvoće provodi se prema pripadajućoj monografiji (ako pomoćna tvar nije propisana navedenim farmakopejama prihvatljive su i monografije trećih zemalja, npr. američke ili japanske farmakopeje). Ako pomoćna tvar nije opisana niti u jednoj od navedenih farmakopeja, potrebno je uspostaviti odgovarajući zahtjev kakvoće koji će sadržavati ispitivanje fizičkih karakteristika, identifikaciju pomoćne tvari, određivanje čistoće pomoćne tvari (uključujući i ispitivanje ukupnih i pojedinačnih onečišćenja), određivanje sadržaja pomoćne tvari i ispitivanje parametara za koje se pokazalo da utječu na djelovanje farmaceutskog oblika. Sastavni dio Modula 3.2.P.4 je i obrazloženje zahtjeva kakvoće za svaku pojedinu pomoćnu tvar u kojem je potrebno obrazložiti svaki parametar propisan zahtjevom kakvoće (što je posebno važno za pomoćne tvari koje nisu opisane u farmakopeji).

Održavanje fizičko-kemijskih svojstava lijeka, odnosno stabilnosti lijeka, također dijelom ovisi o svojstvima i stabilnost pomoćnih tvari.

Prema čl. 54., stavak (d), Direktive 2001/83/EC, kod pripravaka za parenteralnu, topikalnu i okularnu primjenu, sve pomoćne tvari koje su ugrađene u lijek moraju biti navedene na vanjskom pakiranju lijeka, dok prema čl. 59(1)., stavak (a), podatci o pomoćnim tvarima moraju biti navedeni i u uputi o lijeku (engl. *patient information leaflet*; PIL). Dodatno, čl. 59(1). propisuje da PIL treba biti u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka (engl. *summary of the product characteristics*; SPC), što znači da se podatci o pomoćnim tvarima u lijekovima za dermalnu primjenu trebaju navoditi na vanjskom pakiranju lijeka, te u PIL-u i SPC-u.

Smjernica Europske komisije *Notice to applicants, Volume 3B: Guideline on excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use, 2003* (Web 2), pomoćne tvari definira kao sastavnice farmaceutskog pripravka koje se, uz djelatnu tvar, primjenjuju u postupku liječenja pacijenata. Poželjno je da pomoćne tvari nemaju nikakav ili imaju mali farmakološki učinak, a neke pomoćne tvari u određenim uvjetima mogu imati značajan učinak. Stoga se u postupku razvoja farmaceutskog pripravka treba osigurati odgovarajuće korištenje pomoćnih tvari. Dodatak smjernice propisuje informacije koje je potrebno navesti u PIL-u za pojedinu pomoćnu tvar, s obzirom na put primjene lijeka. Tako na primjer, za lijek koji se primjenjuje topikalno, a sadrži benzalkonijev klorid ili ricinusovo ulje treba navesti da može izazvati kožne reakcije; za lijek koji sadrži bergapten ili ulje bergamota potrebno je navesti da može povećati osjetljivost na UV zračenje; dok se za klorokrezol navodi da može izazvati alergijske reakcije.

Smjernica EMA-e *Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product* (EMEA/CHMP/QWP/396951/2006) (Web 4), u dodatcima navodi različite tipove pomoćnih tvari, posebno ističući antioksidanse i konzervanse (Annex 2 smjernice), te otapala i sredstva za povećanje permeabilnosti (Annex 3 smjernice).

Antioksidansi su pomoćne tvari koje utječu na stabilnost lijeka tako što odgađaju oksidaciju djelatnih tvari i drugih pomoćnih tvari, dok se konzervansi dodaju kako bi se spriječio rast mikroorganizama za vrijeme korištenja lijeka (engl. *in use*). Navedena svojstva antioksidansa i konzervansa potječu od

određenih kemijskih skupina koje su obično štetne za žive stanice i postoji određeni rizik ako se koriste u ljudi, stoga njihova upotreba u lijeku zahtjeva posebna obrazloženja. Za svaki antioksidans i konzervans regulatornim tijelima potrebno je dostaviti: razlog za upotrebu određene pomoćne tvari, dokaz da je pomoćna tvar sigurna i učinkovita, metode provjere kakvoće, podatke o pohrani tijekom skladištenja (čuvanja) i nakon prvog otvaranja originalnog primarnog pakiranja, te označavanje lijeka koje sadrži podatke o pomoćnoj tvari. Sigurnost antioksidansa i konzervansa treba biti potkrijepljena bibliografskim i/ili eksperimentalnim podatcima, osim ako korištena pomoćna tvar nije dobro poznata i općenito se koristi u istoj koncentraciji i za isti put primjene lijeka. Antioksidansi se koriste da bi se smanjila oksidacija sastavnica lijeka, ali ne bi se trebali koristiti da se skriju greške u formulaciji pripravaka ili neadekvatno pakiranje pripravka (oksidaciju može ubrzati prisutnost minerala ili metalnih onečišćenja, kao i izloženost svjetlu). Iz tog razloga, korištenje antioksidansa u pripravku treba biti opravdano. Konzervansi se koriste kako bi se spriječio rast mikroorganizama koji se mogu razmnožiti u uvjetima čuvanja pripravka za vrijeme liječenja (što je posebno važno za pripravke pakirane u višedoznim spremnicima), ali nikako se ne bi trebali koristiti kao alternativa dobroj proizvođačkoj praksi (engl. *Good Manufacturing Practice*; GMP). Pripravci koji imaju najveći rizik kontaminacije mikroorganizmima su oni koji sadrže vodu kao otapalo, kao na primjer otopine za vanjsku uporabu i kreme. Učinkovitost konzervansa ovisi o njihovoj strukturi i koncentraciji, fizičkim i kemijskim karakteristikama pripravka (posebice o pH pripravka), tipu i razini inicijalne mikrobiološke kontaminacije, kao i vrsti pakiranja i temperaturi pohrane pripravka.

Otapala i sredstva za povećanje permeabilnosti su pomoćne tvari koje utječu na prijenos djelatne tvari kroz kožu i stoga se koriste u topikalnim pripravcima. Načini za kemijsko poboljšanje ili modifikaciju *in vivo* prijenosa kroz kožu obuhvaćaju narušavanje strukture SC-a (utjecaj na difuziju), promjenu topljivosti djelatne tvari u SC-u (učinak na raspodjelu) ili utjecaj na termodinamičku aktivnost djelatne tvari (pokretačka sila procesa pasivne difuzije). Pojačivači permeabilnosti utječu na barijernu funkciju kože, a učinak može biti reverzibilan ili ireverzibilan. Iako koriste različite mehanizme kojima utječu na SC (npr. izvlačenje lipida iz lipidnog dvosloja ili ugradnja u lipidni dvosloj kako bi se narušila njegova struktura), sve tvari imaju istu ulogu, odnosno povećavaju permeabilnost kože za djelatne

tvari. Skupine kemijskih tvari koje su poznate kao pojačivači permeabilnosti u dermalnim pripravcima su, na primjer, površinski aktivne tvari, masne kiseline i njihove soli, masni esteri, alkoholi, pirolidoni, sulfoksidi i terpeni. Ako se neka od navedenih tvari ugradi u dermalni pripravak, očekuje se da će utjecati na barijernu funkciju SC-a. Potreba korištenja otapala i tvari koje povećavaju permeabilnost, te količina potrebna za odgovarajući prijenos tvari, treba biti detaljno obrazložena za vrijeme farmaceutskog razvoja i to provođenjem *ex vivo* ispitivanja permeabilnosti. Stupanj povećanja permeabilnosti kože ovisi o koncentraciji pojačivača, drugim pomoćnim tvarima u formulaciji i fizičko-kemijskim svojstvima odgovarajuće djelatne tvari.

EMA-ina smjernica za pripravke koji se primjenjuju lokalno, *Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents*, navodi da se za pomoćne tvari, odnosno neaktivne tvari, koje se prvi put koriste u farmaceutskom pripravku, trebaju dostaviti odgovarajući toksikološki i farmakološki podatci, te podatci o sigurnoj primjeni u ljudi, kako bi se dokazalo da je korištena tvar neaktivna i sigurna, te da bi se pokazale eventualne interakcije s djelatnom tvari (Web 7).

3.7. Zahtjevi za proizvodnju lijekova za dermalnu primjenu

Glavni cilj razvoja lijekova za dermalnu primjenu je dizajn djelatne tvari i njeno uklapanje u podlogu koja će omogućiti dostavu lijeka do željenog mjesta djelovanja. Važan pristup dizajniranju odgovarajuće podloge koja će osigurati optimalnu bioraspoloživost je korištenje temeljnih principa permeabilnosti, a uzimajući u obzir način primjene i stanje kože (oboljenje). Međutim, takav pristup može ograničiti istraživače na jednofazne sustave (npr. hidrogel), jer višefazni sustavi obično znače složene probleme. S obzirom na potrebu da pripravci za dermalnu primjenu imaju više terapijskih učinaka istodobno, dizajniranje kompleksnih podloga je neophodno zbog toga što jednostavni sustavi ne mogu udovoljiti svim zahtjevima (npr. protuupalno djelovanje kod akutne upale, simptomatsko ublažavanje boli i svrbeža, zaštita od iritacije, te svojstva čišćenja, podmazivanja i omekšavanja). Dobar dizajn podloge koja omogućava maksimalnu bioraspoloživost djelatne tvari nije dovoljan. Podloga mora biti prihvatljiva i pacijentu jer proizvod neprimjerenih senzornih značajki negativno

utječe na adherenciju. Pacijenti obično preferiraju formulacije koje se lako primjenjuju iz spremnika, brzo i glatko razmazuju, ne ostavljaju vidljivi trag i prijanjaju na područje kože bez da se lijepe i teško uklanjaju. Čvrsti pripravci teško se i neravnomjerno nanose, a primjena na oštećene dijelove kože može biti bolna. Međutim debeli sloj čvrstog pripravka (npr. mast) može zaštititi tkivo od mehaničkih i kemijskih oštećenja te od svjetlosti. Dodatno, viskozna tekstura pri nanošenju može ukloniti ljuskice, mrtvo tkivo i ostatke prijašnjih doza, što omogućava direktan kontakt lijeka da oštećenim mjestom, a zbog čvrste strukture takvi pripravci također omogućavaju preciznije tretiranje oboljelog područja. Osim senzornih kriterija, lijekovi za dermalnu primjenu moraju zadovoljiti i fizičko-kemijske kriterije. U postupku razvoja farmaceutskog oblika istraživači moraju imati na umu fizičke i kemijske osobine djelatne tvari i farmaceutskog oblika za: (*i*) vrijeme pretformulacijskih ispitivanja, (*ii*) laboratorijskih ispitivanja (engl. *bench-scale work*), (*iii*) ispitivanja u inicijalnim pilot studijama, (*iv*) ispitivanja u proizvodnom mjerilu, (*v*) kao i za vrijeme pohrane i (*vi*) korištenja lijeka (Barry, 2002).

Sukladno smjernici *Note for guidance on development pharmaceutics, CPMP/QWP/155/96* (Web 9) odabir proizvodnog postupka treba biti obrazložen i opravdan u fazi razvoja lijeka. Potrebno je dokazati da je proizvodni postupak prikladan za proizvodnju odabranog farmaceutskog oblika uz korištenje početnih sirovina odgovarajuće kakvoće. Proizvodni postupak treba omogućiti definiranje odgovarajućeg zahtjeva kakvoće kako bi se osigurala kakvoća gotovog lijeka. Razvoj prikladnog proizvodnog postupka lijeka osigurava temelje za njegovu optimizaciju i validaciju. Odgovarajuće dizajnirana formulacija koja se proizvodi u GMP uvjetima, koristeći validirani proizvodni postupak i validirane metode ispitivanja, uvijek treba biti u skladu s propisanim zahtjevom kakvoće.

Odabir, kontrolu i sva poboljšanja proizvodnog postupka potrebno je opisati u djelu 3.2.P.3 Modula 3 koji se dostavlja regulatornim tijelima u postupku davanja odobrenja za lijek. Važno je razmotriti kritična svojstva odabrane formulacije, kao i raspoložive proizvodne postupke, kako bi se lakše odabrao odgovarajući proizvodni postupak, te potvrdila prikladnost komponenti lijeka i opreme koja se koristi u postupku proizvodnje (Web 10). Prema smjernici *Note for guidance on manufacture of the finished dosage form, CPMP/QWP/486/95* (Web 11), potrebno je izbjeći detaljno opisivanje proizvodnog proces i *in-process* ispitivanja lijeka, zbog toga što puno detalja uvjetuje brojne izmjene

koje se trebaju prijavljivati regulatornim tijelima u životnom ciklusu lijeka. Stoga je prilikom izrade registracijske dokumentacije potrebno u obzir uzeti sljedeće:

a) ispitivanje lijeka u trenutku puštanja u promet;

b) opis proizvodnog postupka i opreme koja se u postupku koristi;

c) *in-process* ispitivanje lijeka i validirane kriterije prihvatljivosti.

Zajedno, razmatrani parametri trebali bi osigurati da svaka proizvedena serija lijeka bude u skladu sa zahtjevom kakvoće.

Međutim, mnogi parametri koji se ispituju u trenutku puštanja lijeka u promet ne osiguravaju dovoljno podataka o kakvoći cijele serije lijeka sa statističkog stajališta jer parametar kakvoće ne mora nužno biti homogen unutar cijele serije lijeka. Primjer takvog parametra je homogena raspodjela djelatne tvari u čvrstim i polučvrstim oblicima, odnosno uniformnost sadržaja djelatne tvari. Ispitivanje navedenog parametra samo u trenutku puštanja u promet ne dokazuje homogenu raspodjelu djelatne tvari. Stoga je u dokumentaciji (npr. za kreme ili masti) potrebno navesti opremu koja se koristi i odgovarajuće parametre kao što su vrijeme miješanja, brzina miješanja i slično, zajedno sa validiranim kriterijima prihvatljivosti.

Idealan dermalni pripravak može se proizvesti korištenjem jednostavnog, fleksibilnog procesa. Međutim, većina formulacija koje se danas razvijaju je kompleksna i stoga zahtjeva strogo kontrolirane procesne parametre. Kako bi se optimizirao proizvodni proces lijekova za dermalnu primjenu, potrebno je razmotriti pet parametara (*i*) temperaturu, (*ii*) omjer grijanja i hlađenja, (*iii*) način i brzinu miješanja, (*iv*) vrijeme miješanja i (*v*) brzinu protoka (Web 16).

Odgovarajuća temperatura ključna je za uspješnu proizvodnju. Previsoka temperatura za vrijeme proizvodnog procesa može dovesti do kemijske degradacije; nedovoljno topline može dovesti do propadanja serija; prekomjerno hlađenje može uzrokovati taloženje otopljenih sastojaka. Dobar primjer potrebe za kontrolom temperature je stvaranje U/V emulzije: ako je temperatura vodene faze puno niža nego temperatura uljne faze, otopljene sastavnice uljne faze mogu očvrsnuti nakon miješanja s vodenom fazom i emulzija se neće ispravno formirati. Presporo zagrijavanje može uzrokovati loš obim isparavanja, dok prebrzo zagrijavanje može dovesti do izgaranja dijelova serije

lijeka koji su u kontaktu s površinom za zagrijavanje. S druge strane, prebrzo hlađenje može dovesti do taloženja, kristalizacije ili povećanja viskoznosti. Odgovarajuća konzistencija masti, na primjer, ovisi o omjeru grijanja i hlađenja tijekom proizvodnje. Važno je odrediti i broj okretaja, kao i optimalan način i brzinu miješanja. Proizvodnja emulzija obično zahtjeva visoku brzinu miješanja kako bi se dobile kapljice odgovarajuće veličine, dok proizvodnja gelova može zahtijevati mali broj okretaja s ciljem očuvanja određenih karakteristika, kao što je npr. viskoznost. Potrebno je odrediti odgovarajuću brzinu miješanja za svaku fazu u svakom mjerilu (od laboratorijskog do proizvodnog). Optimalno vrijeme miješanja podrazumijeva određivanje najkraćeg vremena miješanja potrebnog da se sastojci otope i najduljeg vremena miješanja prije nego proizvod izgubi željena svojstva (npr. kada viskoznost počne opadati). Kod polimernih gelova, posebice onih na bazi akrilne kiseline, pretjerano miješanje može uništiti polimernu strukturu. Kod emulzija, pretjerano miješanje može uzrokovati prerano odvajanje i posljedično drastičan pad viskoznosti. Optimiziranje brzine protoka uključuje određivanje količine miješanja i potrebnog protoka. Na primjer, V/U emulzija može zahtijevati sporije primješavanje vodene faze uljnoj od U/V emulzije, stoga je protok potrebno prilagoditi na odgovarajući način.

Prema Lowenborg (Web 17), neke od dodatnih strategija za optimizaciju proizvodnog procesa pripravaka za dermalnu primjenu su:

a) korištenje alata procesne kontrole. Iako pripravci za dermalnu primjenu ne zahtijevaju strogu procesnu kontrolu (koja je uključena npr. u sterilnu proizvodnju), važno je da je proces kontroliran. Emulzije su na primjer teške za proizvodnju jer su termodinamički nestabilne. Korištenje posuda za proizvodnju koje imaju mogućnost programiranja jedan je od načina za pouzdanije i preciznije kontroliranje tlaka, temperature, brzine i vremena miješanja.

b) dodavanje sastojaka u određenoj fazi i po određenom redoslijedu. Općenito, dermalni pripravci sastoje se od jedne ili više faza. Dodavanje sastojaka u odgovarajućoj fazi pridonosi ukupnoj stabilnosti pripravka. Tako se neki polimeri, kao što su mikrokristalična celuloza i natrijeva karboksimetilceluloza moraju dispergirati i hidratizirati prije dodavanja drugih sastojaka.

Većina sastojaka ima određenu metodu ugradnje u formulaciju. Konzervansi (npr. parabeni) se trebaju dodati netom prije emulgiranja kako bi se smanjilo vrijeme kontakta s površinski aktivnim tvarima topljivim u vodi pri povišenim temperaturama. Polimeri (npr. karbomer) i smole (npr. ksantan) trebaju se dodavati polagano kako bi se spriječilo nastajanje djelomično hidriranih i/ili nedispergiranih sirovina. Problemi se mogu izbjeći korištenjem eduktora (npr. Tri-Blender i Quadro Ytron disperzer) ili pripremanjem kaše polimera ili smola u mediju niske topljivosti (npr. glicerol ili glikoli za određene smole ili ulje za karbomere). Navedena sredstva za povećanje viskoznosti djeluju kao stabilizatori emulzije.

c) zaštita djelatne tvari od razgradnje. Proizvodni proces mora biti dizajniran tako da zaštiti djelatnu tvar od razgradnje. Neke djelatne tvari, kao npr. derivati retinoične kiseline, osjetljive su na UV svjetlost i kisik, a mogu se zaštititi korištenjem žutog ili jantarnog svjetla koji ne sadrži štetno UV zračenje male valne duljine te korištenjem dušika, argona ili drugog inertnog plina s ciljem proizvodnje u uvjetima bez kisika.

d) definiranje ograničenja opreme. Proizvođač mora biti u stanju obaviti sve procese koristeći trenutne mogućnosti opreme za proizvodnju. Uvećanje mjerila proizvodnje od pilot serije, preko kliničke serije do proizvodne serije, mora se provesti sa sličnom opremom.

e) razmatranje regulatornih zahtjeva. Udovoljavanje regulatornim zahtjevima za povećanje mjerila proizvodnje ili za prijenos proizvodnog procesa mogu biti izazov. Da bi se povećalo mjerilo proizvodnje s kliničke na proizvodnu seriju ili da bi se proizvodnja preselila na novo mjesto, nova oprema mora biti najmanje od istog materijala i koristiti isti tip miješanja kao i ranija.

f) uključivanje ugovornog partnera (engl. *outsourcing*). Proizvodni proces može utjecati na stabilnost i svojstva lijekova za dermalnu primjenu. Ako se proizvodnja prenosi ugovornom proizvođaču, mogu biti potrebne izmjene u brzini miješanja, kontroli temperature i redoslijedu dodavanja sastojaka. *Outsourcing* razvoja formulacije i proizvodnje lijeka ugovornoj razvojnoj i proizvodnoj organizaciji (engl. contract development and manufacturing organization; CDMO) omogućava da se prijenos tehnologije, uvećanje mjerila proizvodnje i proizvodnja lijeka odvijaju na jednoj lokaciji, što osigurava kontinuitet razvoja lijeka.

Jednostavne otopine nastaju fizičkim otapanjem, a izrađuju se izravnim otapanjem djelatnih tvari u nekom otapalu. Ako je djelatna tvar lako topljiva, dostatno ju je promućkati s otapalom. Teže topljive djelatne tvari treba prethodno usitniti, a ako su termostabilne, otapati uz zagrijavanje. Kako su prema definiciji otopine bistri pripravci, nakon izrade najčešće ih je potrebno filtrirati. Vodene otopine podložne su promjenama koje smanjuju njihovu stabilnost. Stoga im se radi zaštite od oksidacijskih procesa često dodaju antioksidansi, a mikrobiološki utjecaj sprječava se dodatkom konzervansa. Ako te mjere opreza zbog bilo kojeg razloga nisu moguće, mora se znatno ograničiti rok trajanja pripravka.

Pri izradi emulzija, primjena znatne mehaničke energije uzrokuje opsežno dispergiranje jedne faze u drugoj, ali to stanje održava se tek kratko vrijeme. Smanji li se napetost granične površine između faza, ne samo da se olakšava nastajanje emulzija, već se sprječava i spajanje dispergiranih kuglica pa se time povećava stabilnost sustava. Emulzije mogu nastati metodom otapanja ili metodom suspendiranja. Kod metode otapanja, emulgator se otapa u fazi u kojoj je topljiv (vanjska faza) i u tu se otopinu postupno primješava unutarnja faza. Metoda je prikladna za izradu gotovo svih emulzija i to u relativno velikim količinama. Kod metode suspendiranja, emulgator se suspendira rastrljavanjem u fazu u kojoj nije topljiv (unutarnja faza). Tada se primiješa dio vanjske faze i izradi primarna emulzija, nakon čega se dodaje ostatak vanjske faze. Navedenom metodom često se izrađuju emulzije U/V tipa primjenom arapske gume ili traganta.

Suspenzije se redovito izrađuju tako da se čvrsta djelatna tvar, usitnjena na željenu veličinu čestica, razriba najprije s manjom količinom disperzijskog sredstva, a zatim se postupno dodaje preostala količina tekućine. Sastoji li se disperzijsko sredstvo od više tekućina, za razribavanje se koristi tekućina najveće viskoznosti ili najboljeg močenja čestica.

Konzistencija, kao najznačajnija osobina ljekovitih masti pri primjeni, uvjetovana je ne samo podlogom nego i uklopljenom djelatnom tvari, pomoćnim tvarima te tehnološkim postupkom. Povećani udio praškastih tvari uvjetuje povećanje konzistencije; voda i neke tvari topljive u masnoj podlozi (npr. kamfor u vazelinu) uvjetuju snižavanje konzistencije. Za postizanje prikladne konzistencije pri izradi se dodaju ulja i tekući parafin za sniženje konzistencije, a čvrsti parafin, cetaceum, cetilni alkohol i pčelinji vosak za povišenje konzistencije (Senjković, 1994).

3.8. Ključni koraci osiguranja kakvoće lijekova za dermalnu primjenu

Posljednjih godina, ocjena lijekova za topikalnu primjenu je napredovala. Postalo je jasno da kakvoća topikalnih lijekova treba biti temeljito karakterizirana, te poduprta robusnim proizvodnim procesima i strategijom provjere kakvoće. Dodatno, utvrđeni rok valjanosti (engl. *shelf life*) treba se temeljiti ne samo na fizičkoj, kemijskoj i mikrobiološkoj stabilnosti, već i na dokazu stabilnih *in vitro* performansi kako bi se osigurala ekvivalencija tijekom pohrane (Web 3).

Kakvoća lijeka ispituje se prema zahtjevu kakvoće (engl. *specification*) kojeg čine popis ispitivanih parametara, reference na metode ispitivanja i kriteriji prihvatljivosti za pojedini parametar. Zahtjev kakvoće postavlja niz kriterija koje lijek treba ispuniti da bi se smatrao prihvatljivim za upotrebu. Međunarodna konferencija o usklađivanju tehničkih zahtjeva za lijekove (engl. *The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*; ICH) propisuje koje parametre je potrebno ispitivati u postupku provjere kakvoće lijeka (Web 6). Propisani kriteriji prihvatljivosti mogu se razlikovati u zahtjevu kakvoće za puštanje lijeka u promet (engl. *release specification*) u odnosu na zahtjev kakvoće u roku valjanosti lijeka (engl. *shelf-life specification*), odnosno pojedini parametri mogu imati blaže kriterije prihvatljivosti u zahtjevu kakvoće u roku valjanosti u odnosu na zahtjev kakvoće u trenutku puštanja lijeka u promet (npr. sadržaj djelatne tvari i onečišćenja). Zahtjevi kakvoće su standardi kvalitete, koje postavlja i obrazlaže proizvođač lijeka, a koje odobravaju regulatorna tijela. Uz zahtjev kakvoće proizvođač prilaže obrazloženje zahtjeva kakvoće za svaki pojedini parametar i njihove kriterije prihvatljivosti.

Prema ICH Q6A (Web 6), za sve nove lijekove primjenjivi su sljedeći testovi:

a) Opis (engl. *description*) – kvalitativni opis farmaceutskog oblika (npr. veličina, oblik i boja). Propisani kriteriji prihvatljivosti trebaju sadržavati konačni prihvatljivi izgled.

b) Identifikacija (engl. *identification*) – utvrđivanje identiteta djelatne tvari u lijeku. Odabrana metoda identifikacije treba moći razlikovati djelatnu tvar od spojeva srodnih struktura za koje je vjerojatno da će biti prisutni.

c) Sadržaj (engl. *assay*) – za određivanje sadržaja obično se koristi specifična, stabilnosno-indikativna metoda. U mnogim slučajevima za određivanje sadržaja i onečišćenja koristi se ista metoda (npr. visokotlačna tekućinska kromatografija).

d) Onečišćenja (engl. *impurities*) – u ovu kategoriju uključena su organska i anorganska onečišćenja (razgradni produkti), te ostatna otapala.

Uz gore navedena opća ispitivanja koja su propisana za sve lijekove, ICH Q6A smjernica (Web 6) ne propisuje ispitivanja koja su specifična za lijekove za dermalnu primjenu. Ph.Eur. i *Pharmacopeial Forum product quality-test recommendations,* za lijekove za dermalnu primjenu navode sljedeća ispitivanja koja se provode *„case by case“*, odnosno ovisno o farmaceutskom obliku i svojstvima lijeka kojeg ispitujemo:

a) Ispitivanje fizičko-kemijskih svojstava – koja na primjer, uključuju ispitivanje pH, viskoznosti i specifične težine.

b) Ujednačenost doze – uključuje ispitivanje ujednačenosti mase i ujednačenosti sadržaja.

c) Sadržaj vode.

d) Mikrobiološka ispitivanja – vrsta mikrobiološkog ispitivanja i kriteriji prihvatljivosti ovise o značajkama djelatne tvari, proizvodnom procesu i namjeni, odnosno putu primjene lijeka.

e) Sadržaj konzervansa – ispituje se u višedoznim spremnicima; kriteriji prihvatljivosti trebaju se temeljiti na količini konzervansa koja je potrebna da se održi mikrobiološka kakvoća proizvoda za vrijeme korištenja i za vrijeme roka valjanosti (engl. *shelf life*).

f) Sadržaj antioksidansa – ako su prisutni u lijeku, potrebno je odrediti njihov sadržaj.

Jedan od parametara koji osigurava kakvoću i stabilnost lijeka je odabir odgovarajućeg primarnog spremnika. Kod odabira spremnika potrebno je uzeti u obzir namjenu lijeka i prikladnost spremnika za pohranu i transport. Dodatno, potrebno je obrazložiti izbor materijala od kojeg je spremnik načinjen, dokazati njegovu cjelovitost, te ispitati moguće interakcije s odabranom formulacijom. Odabrani primarni spremnik lijek treba štititi od vanjskih utjecaja (npr. vlaga i svjetlost) kako bi osigurao njegovu kakvoću kroz određeni rok valjanosti lijeka (Web 10).

Kako bi se potvrdila deklarirana jačina, čistoća, učinkovitost i sigurnost lijekova za dermalnu primjenu, provode se različita farmakopejska i nefarmakopejska ispitivanja. U svome radu Chang i suradnici (2013a) navode različita analitička i regulatorna razmatranja o ispitivanjima koji se provode za pojedine lijekove za dermalnu primjenu u trenutku puštanja u promet i u roku valjanosti:

a) Kvalitativni opis lijeka, organoleptička svojstva i konzistencija lijeka trebaju se navesti u zahtjevu kakvoće. Ako postoji mogućnost promjene boje lijeka za vrijeme pohrane, ispitivanje boje je potrebno uvrstiti u zahtjev kakvoće za puštanje u promet, kao i u zahtjev kakvoće u roku valjanosti. Kriteriji prihvatljivosti za ispitivanje boje trebaju biti u skladu s opisom lijeka, sadržavati brojčanu vrijednost i validiranu kvantitativnu metodu.

b) Vizualno ispitivanje homogenosti lijeka koristi se kako bi se dokazalo da nije došlo do odvajanja faza ili na primjer izdvajanja vode iz gela, te kako bi se dokazalo da u lijeku nema stranih čestica. Dodatno, ako je djelatna tvar u ispitivanom lijeku dispergirana, broj kristala po 10 polja mikroskopskog prikaza može poslužiti kao dokaz kvalitete lijeka.

c) Ispitivanje koje se koristi za identifikaciju djelatne tvari treba biti specifično. Najčešće se koriste IR spektroskopija i HPLC/UV metoda, a nespecifične identifikacijske testove potrebno je izbjeći.

d) pH može utjecati na stabilnost djelatne tvari, kao i na fizičko-kemijska svojstva polučvrstih oblika (npr. stabilnost emulzija). U takvim slučajevima pH granica treba biti uska kako bi se smanjila razgradnja djelatne tvari ili treba biti poduprta podatcima o stabilnosti lijeka pri različitim pH vrijednostima. pH također može utjecati na učinkovitost konzervansa i viskoznost lijeka.

e) Konzistencija lijeka (npr. gustoća, čvrstoća, elastičnost, plastičnost i ljepljivost) treba biti prikladna za primjenu lijeka. Zbog jednostavnog dizajna i rukovanja, kao i zbog niske cijene, u farmaceutskoj industriji najčešće se za ispitivanje konzistencije lijeka koristi viskozimetar. Kod generičkih lijekova preporuča se da viskoznost ispitivanog lijeka bude jednaka viskoznosti referentnog lijeka.

f) Uzrok variranja specifične težine polučvrstih pripravaka može biti umješavanje zraka u postupku proizvodnje lijeka (umiješani zrak može se ukloniti procesom ozračivanja). Variranje težine u nekim slučajevima može uzrokovati izmijenjene vrijednosti sadržaja djelatne tvari.

g) Kod određenih polučvrstih pripravaka (npr. bacitracin, klortetraciklin klorid i nistatin masti), koji sadrže male količine vode, može biti potrebno praćenje sadržaja vode. Prisutnost više od dozvoljene količine vode može utjecati na mikrobiološku, fizičku i kemijsku stabilnost polučvrstih pripravaka.

h) Kod gelova koji sadrže značajnu količinu alkohola, potrebno je ispitivati kvantitativni sadržaj alkohola.

i) Smanjenje ili povećanje težine koristi se kako bi se odredila količina isparavanja ili apsorpcije lijeka u određenom spremniku. Smanjenje težine, pogotovo kod plastičnih spremnika i lijekova koji sadrže hlapljive komponente, potrebno je ispitati u ispitivanjima stabilnosti. S druge strane, osjetljivost na vlagu i potencijalni gubitak otapala ne treba ispitivati kod lijekova pakiranih u nepropusne spremnike.

j) Ako lijek sadrži dispergiranu djelatnu tvar, u ispitivanju stabilnosti potrebno je motriti veličinu čestica i svojstva kristalizacije djelatne tvari. Kod lijekova emulzijskog tipa, potrebno je razmotriti i ispitivanje veličine kapljica emulzije u trenutku puštanja u promet i u roku valjanosti. Također, uobičajeno je provoditi mikroskopska ispitivanja kako bi se potvrdilo da djelatna tvar u polučvrstim pripravcima ostaje otopljena (prisutnost kristala djelatne tvari može se odrediti promatranjem uzorka koji se nalazi na površini 100 mm^2 mikroskopskog pregleda).

k) Za lijekove koje sadrže konzervanse, potrebno je provesti ispitivanje njihove učinkovitosti. U idealnim slučajevima učinkovitost konzervansa ispituje se na razvojnoj seriji (engl. *exhibit batch*), prve tri komercijalne validacijske serije i na jednoj stabilnosnoj seriji godišnje.

l) Ispitivanje sadržaja antioksidansa potrebno je provesti u ispitivanju u trenutku puštanja u promet. Izostavljanje ispitivanja sadržaja antioksidansa u roku valjanosti može se opravdati odgovarajućim podatcima dobivenim ispitivanjem stabilnosti u razvojnoj fazi lijeka. Ako se

sadržaj antioksidansa u roku valjanosti ipak ispituje, potrebno je postaviti šire kriterije prihvatljivosti, temeljene na ispitivanju proizvoda s manjom količinom antioksidansa (npr. 60% od ciljane vrijednosti) u uvjetima ubrzanog starenja kroz tri mjeseca.

m) Određivanje sadržaja djelatne tvari obavezan je test u postupku ispitivanja jer se njime dokazuje jačina lijeka, odnosno količina djelatne tvari sadržana u jedinici mase ili volumena. Odabir odgovarajuće metode temelji se na svojstvima djelatne tvari, njenoj koncentraciji u lijeku, analitičkim interferencijama s drugim komponentama formulacije lijeka i zahtjevima regulatornih tijela.

n) Određivanje onečišćenja također je obavezan test, a granice specifičnih i nespecifičnih onečišćenja postavljaju se sukladno ICH smjernicama.

o) U trenutku puštanja u promet potrebno je provesti i ispitivanje ostatnih otapala. Polučvrsti pripravci mogu sadržavati značajnu količinu otapala, npr. etanola, koji se u tom slučaju deklarira kao pomoćna tvar, a ne kao ostatno otapalo.

p) Općenito, pripravci za topikalnu primjenu koji sadrže određenu količinu etanola (npr. više od 10%) ili neaktivnih sastojaka s niskom vodenom aktivnošću, ne potiču rast velikog broja mikroorganizama. Međutim, kod nekih pripravaka za topikalnu primjenu (posebice emulzija) veća je vjerojatnost kontaminacije različitim bakterijama. Stoga je mikrobiološko ispitivanje nesterilnih pripravaka potrebno provesti u trenutku puštanja u promet i u roku valjanosti.

3.9. Metode ispitivanja stabilnosti lijekova za dermalnu primjenu

Odgovarajući podatci o stabilnosti koji se dobiju u postupku razvoja lijeka daju važne informacije o uvjetima i načinu čuvanja lijeka. U većini slučajeva, rok valjanosti lijeka uvjetno je odobren jer se temelji na ograničenim podatcima o stabilnosti, a u životnom ciklusu lijeka podatci o roku valjanosti i uvjetima čuvanja mogu se promijeniti prijavljivanjem odgovarajućih izmjena u dokumentaciji o lijeku. Za uspješan razvoj generičkog lijeka i utvrđivanje uvjeta pod kojima će se ispitivati stabilnost lijeka, potrebno je imati podatke o kompatibilnosti pomoćnih tvari, podatke o stabilnosti serija korištenih u postupku razvoja lijeka i podatke o stabilnosti referentnog lijeka (Chang i sur., 2013a).

Svrha ispitivanja stabilnosti je osigurati podatke o tome kako različiti faktori, kao što su temperatura, vlaga i svjetlo, utječu na djelatnu tvar ili lijek u određenom vremenskom razdoblju. Uvjeti pod kojima se provodi ispitivanje stabilnosti propisani su EMA-inom smjernicom *Note for guidance on stability testing: stability testing of new drug substances and products* (CPMP/ICH/2736/99) (Web 5). Dokumentacija za davanje odobrenja treba sadržavati ispitivanja stabilnosti koja se provode na barem prve tri serije lijeka. Primarne serije trebaju biti jednake formulacije i biti pakirane u jednake primarne spremnike u koje će biti pakirane serije koje će se puštati u promet. Ispitivanja stabilnosti trebaju uključivati ispitivanje onih parametara koji su podložni promjenama za vrijeme pohrane i koji bi mogli utjecati na kakvoću, sigurnost i/ili djelotvornost lijeka, te trebaju obuhvatiti fizička, kemijska, biološka i mikrobiološka obilježja, sadržaj konzervansa i funkcionalne testove (npr. kod sustava za isporuku doze). Kriteriji prihvatljivosti u zahtjevu kakvoće u roku valjanosti određuju se na temelju podataka dobivenih u ispitivanjima stabilnosti. Općenito, lijekovi trebaju biti ispitani u uvjetima čuvanja koji će pokazati njihovu termalnu stabilnost i osjetljivost na vlagu. Odabrani uvjeti čuvanja i trajanje ispitivanja stabilnosti trebaju osigurati podatke o uvjetima pohrane lijeka, uvjetima transporta i uvjetima čuvanja za vrijeme korištenja lijeka.

Ovisno o trajanju i odabranim uvjetima, ispitivanja stabilnosti mogu biti dugotrajna, u među-uvjetima čuvanja (engl. *intermediate*) i ubrzana (Tablica 4). U trenutku podnošenja zahtjeva za davanje odobrenja ispitivanja dugotrajne stabilnosti trebaju biti provedena na barem 3 primarne serije lijeka i pokrivati period od minimalno 12 mjeseci, te se trebaju nastaviti do vremena koje je dovoljno da se pokrije predloženi rok valjanosti lijeka. Učestalost ispitivanja dugotrajne stabilnosti treba biti dovoljna da se utvrdi profil stabilnosti lijeka. Na primjer, za lijek kojem je predloženi rok valjanosti najmanje 12 mjeseci, ispitivanja se u prvoj godini provode svaka 3 mjeseca, u drugoj godini svakih 6 mjeseci, a nakon toga jednom godišnje do kraja predloženog roka valjanosti. U uvjetima ubrzanog starenja preporuča se provođenje ispitivanja u barem tri vremenske točke (npr. 0, 3 i 6 mjeseci).

Tablica 4. Uvjeti čuvanja u ispitivanjima stabilnosti (prilagođeno prema literaturnom navodu Web 5)

Vrsta ispitivanja stabilnosti	Uvjeti čuvanja (temperatura/vlaga)	trajanje ispitivanja u trenutku podnošenja zahtjeva za davanje odobrenja*
dugotrajno** (eng. *long term*)	25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH ili 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	12 mjeseci
među-uvjeti čuvanja*** (eng. *intermediate*)	30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	6 mjeseci
ubrzano (eng. *accelerated*)	40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH	6 mjeseci

** period koji, u trenutku podnošenja zahtjeva za davanje odobrenja, treba biti pokriven podatcima o stabilnosti*
***podnositelj zahtjeva odlučuje pod kojim uvjetima će provoditi dugotrajno ispitivanje stabilnosti*
****ako podnositelj u dugotrajnom ispitivanju stabilnosti odabere uvjete 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH, među-uvjeti čuvanja nisu propisani*

Ako se dugotrajno ispitivanje stabilnosti provodi u uvjetima čuvanja 25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH, a ubrzanim ispitivanjem stabilnosti unutar 6 mjeseci uoče se značajne promjene, potrebno je provesti dodatna ispitivanja u među-uvjetima čuvanja. U tom slučaju, u trenutku podnošenja zahtjeva za davanje odobrenja, podnositelj treba dostaviti i podatke o stabilnosti kroz 6 mjeseci (od potrebnih 12 mjeseci) u među-uvjetima čuvanja. Značajne promjene koje bi uvjetovale provođenje ispitivanja stabilnosti u među-uvjetima čuvanja za lijekove za dermalnu primjenu su: (*i*) promjena sadržaja djelatne tvari od 5% u odnosu na početnu vrijednost, (*ii*) sadržaj razgradnih produkata izvan kriterija prihvatljivosti, (*iii*) neudovoljavanje kriterijima prihvatljivosti za ispitivanje izgleda, fizičkih svojstava i funkcionalnosti lijeka (npr. boja, odvajanje faza, dostava doze po potisku), međutim, neke promjene u fizičkim svojstvima, kao na primjer smanjenje viskoznosti kreme, prihvatljive su u uvjetima ubrzanog ispitivanja stabilnosti, (*iv*) pH vrijednost izvan kriterija prihvatljivosti.

Prema radu Chang i suradnici (2013a), privremeni rok valjanosti od 24 mjeseca može se odobriti ako su regulatornom tijelu dostavljeni odgovarajući podatci o stabilnosti lijeka dobiveni u uvjetima ubrzanog starenja kroz 3 mjeseca. Ako ne postoje prihvatljivi podatci o stabilnosti lijeka u uvjetima ubrzanog starenja, za odobrenje privremenog roka valjanosti potrebno je priložiti podatke o cjelovitom ispitivanju stabilnosti provedenom u kontroliranim uvjetima. U trenutku podnošenja zahtjeva za davanje odobrenja potrebno je dostaviti podatke o ispitivanju stabilnosti za najmanje jednu seriju lijeka u uvjetima dugotrajnog i ubrzanog ispitivanja stabilnosti za period od 3 mjeseca, a prije davanja

odobrenja za stavljanje lijeka u promet, potrebno je dostaviti sve dostupne podatke o stabilnosti u uvjetima dugotrajnog ispitivanja stabilnosti.

Prema smjernici *Note for guidance on evaluation of stability data* (CPMP/ICH/420/02) (Web 15), svrha ispitivanja stabilnosti je, na temelju podataka dobivenih na najmanje tri serije lijeka, utvrditi rok valjanosti i uvjete čuvanja za sve buduće serije lijeka proizvedene i pakirane u sličnim uvjetima. Stupanj varijabilnosti između ispitanih serija osigurava da će buduće proizvedene serije lijeka biti unutar zadanih kriterija prihvatljivosti u roku valjanosti lijeka. Iako se normalna odstupanja očekuju u postupku proizvodnje i analize, važno je da se lijek formulira tako da u trenutku puštanja u promet sadrži 100% deklariranog sadržaja lijeka. Ako je u registracijskim serijama u trenutku puštanja u promet sadržaj djelatne tvari viši od 100% od deklarirane vrijednosti, sadržaj djelatne tvar u roku valjanosti može biti precijenjen. S druge strane, ako je sadržaj djelatne tvari niži od 100% od deklarirane vrijednosti u trenutku puštanja u promet, do isteka roka valjanosti može pasti daleko ispod postavljene granice prihvatljivosti.

Podatci o stabilnosti trebaju sadržavati rezultate fizičkih, kemijskih, bioloških i mikrobioloških ispitivanja, uključujući i rezultate specifične za pojedini farmaceutski oblik. U postupku analize podataka dobivenih u dugotrajnim ispitivanjem stabilnosti mogu se koristiti odgovarajuće statističke metode. Svrha analize je utvrditi rok valjanosti lijeka za vrijeme kojega će kvantitativni parametri za sve buduće serije lijeka biti unutar granica prihvatljivosti (pod uvjetom da su serije lijeka proizvedene, pakirane i pohranjene u sličnim uvjetima).

3.10. Neklinička ispitivanja lijekova za dermalnu primjenu

Razvoj lijekova postupni je proces koji uključuje procjenu djelotvornosti te sigurnosti na životinjama i na ljudima. Cilj nekliničkih ispitivanja je karakterizacija toksičnih učinaka lijeka s obzirom na djelovanje na ciljane organe, na dozu koja se koristi i na trajanje izloženosti lijeku. Informacije dobivene u nekliničkim ispitivanjima koriste se za procjenu početne doze i raspona doze u kliničkim ispitivanjima, kao i za identifikaciju parametara koje je potrebno promatrati u kliničkim ispitivanjima. Neklinička sigurnosna ispitivanja trebaju biti prikladna za karakterizaciju mogućih nuspojava koje se

mogu javiti u uvjetima kliničkih ispitivanja (Web 12). Podatci o provedenim nekliničkim ispitivanjima prilažu se regulatornim tijelima u Modulu 4 (i pripadajućim dijelovima Modula 2 koji sadrže izvješća i sažetke o nekliničkim ispitivanjima), koji sadrži rezultate provedenih farmakoloških, farmakokinetičkih i toksikoloških ispitivanja.

Prema smjernici *Note for guidance on safety pharmacology studies for human pharmaceuticals, CPMP/ICH/539/00* (Web 13), farmakološka ispitivanja provode se širom svijeta već godinama kao dio nekliničkog ispitivanja lijeka, međutim, ne postoje internacionalno prihvaćene definicije, ciljevi i preporuke kako dizajnirati i provesti farmakološka ispitivanja. Odabir i dizajn ispitivanja ovise o svojstvima i načinu primjene lijeka. Farmakološka ispitivanja dijele se u tri kategorije: (*i*) primarna farmakodinamička ispitivanja, (*ii*) sekundarna farmakodinamička ispitivanja, (*iii*) sigurnosna farmakološka ispitivanja. Navedena smjernica sigurnosna farmakološka ispitivanja definira kao ona ispitivanja koje istražuju potencijalne farmakodinamičke učinke lijeka na fiziološke funkcije, ovisno o izloženosti lijeku unutar terapijskog raspona i iznad njega. Ciljevi sigurnosnih farmakoloških ispitivanja su:

a) identifikacija nepoželjnih farmakodinamičkih svojstava lijeka koja mogu utjecati na sigurnost;

b) procjena štetnih farmakodinamičkih i/ili farmakokinetičkih učinaka lijeka;

c) istraživanje mehanizma promatranih i/ili mogućih štetnih farmakodinamičkih učinaka.

U odabiru modela ispitivanja potrebno je razmotriti koje korisne informacije može pružiti odabrani model. Kao modeli ispitivanja mogu se koristiti različiti *in vivo, ex vivo* i *in vitro* modeli. *In vivo* modeli uključuju različite životinjske vrste, dok *ex vivo* i *in vitro* modeli uključuju izolirane organe i tkiva, stanične kulture, dijelove stanica, substanične organele, receptore, ionske kanale, transportere i enzime. Svrha sigurnosnih farmakoloških ispitivanja je istražiti utjecaj ispitivanog uzorka na vitalne funkcije, odnosno na kardiovaskularni, respiratorni i centralni živčani sustav. U nekim slučajevima, sigurnosna farmakološka ispitivanja nisu potrebna, kao na primjer kod lijekova koji se primjenjuju lokalno (npr. dermalno ili u oko), kod tvari koje su već ranije dobro karakterizirane (Web 13).

Prema WHO priručniku o provođenju nekliničkih ispitivanja (Web 18), neklinička ispitivanja podijeljene su na tri dijela: istraživanje farmakodinamičkih učinaka lijeka (primarna i sekundarna

farmakodinamika i sigurnosna farmakologija), istraživanje djelovanja lijeka u organizmu (farmakokinetika; apsorpcija, raspodjela, metabolizam i izlučivanje lijeka) i istraživanja koja potvrđuju da lijek ne predstavlja potencijalan nepovoljan sigurnosni rizik (toksikologija). Svrha toksikoloških ispitivanja je neklinička procjena sigurnosti kroz karakterizaciju toksičnih učinaka, s obzirom na vrstu toksičnosti, ovisnost o dozi, trajanje izloženosti lijeku i potencijalnu reverzibilnost. Dobivene informacije važne su kako bi se procijenila početna doza za klinička ispitivanja i za identifikaciju parametara koje je potrebno motriti zbog potencijalnih neželjenih učinaka (nuspojava).

U regulatornom smislu (Web 18) sigurnosna ispitivanja obuhvaćaju: (*i*) sigurnosna farmakološka ispitivanja, (*ii*) ispitivanja akutne toksičnosti (engl. *single dose toxicity*), (*iii*) ispitivanja kronične toksičnosti (engl. *repeated dose toxicity*), (*iv*) ispitivanja genotoksičnosti, (*v*) ispitivanja kancerogenosti, (*vi*) ispitivanja reproduktivne toksičnosti, (*vii*) specijalna ispitvanja toksičnosti (imunotoksičnost, lokalna tolerancija, utjecaj na okoliš). Ovisno o vrsti farmaceutskog pripravka i već dostupnim podatcima, važno je osmisliti znanstveno opravdan plan ispitivanja koji će obuhvatiti sve identificirane i moguće sigurnosne probleme, bez provođenja nepotrebnih ispitivanja. Općenito, nekliničko ispitivanje treba biti dizajnirano tako da omogući da se prava odluka donese što je ranije moguće, kako bi se zaustavio razvoj pripravka. Preporuka je da se toksikološka ispitivanja započnu s onim ispitivanjima koja će u kratkom vremenu dati važne informacije (npr. određivanje genotoksičnog učinka i akutne toksičnosti).

Ispitivanja akutne toksičnosti (engl. *single dose toxicity*) određuju potencijalne nuspojave jedne doze, daju informacije o mogućoj dozi za prvu upotrebu u ljudima i nagovještavaju koje bi mogle biti posljedice predoziranja (slučajnog ili namjernog). Primarni cilj ispitivanja kronične toksičnosti (engl. *repeated dose toxicity*) je karakterizacija toksikološkog profila ispitivanog lijeka nakon ponovljene primjene.

Neklinička lokalna ispitivanja tolerancije (engl. *local tolerance testing*) provode se kako bi se pokazalo kako lijek, odnosno djelatna tvar i pomoćne tvari, nakon primjene djeluju na mjesto kontakta. Do kontakta s različitim dijelovima ljudskog tijela može doći zbog načina primjene određenog lijeka ili nenamjernom primjenom lijeka. Neklinička ispitivanja moraju biti dizajnirana

tako da razlikuju fizičke posljedice primjene lijeka (npr. lokalna trauma nakon injekcije) od fizičko-kemijskih promjena uslijed lokalnih toksikoloških ili farmakodinamičkih učinaka lijeka. U skladu sa Direktivom o zaštiti životinja koje se koriste u znanstvene svrhe (*Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes*), kad god je moguće potrebno je koristiti odgovarajuće alternativne metode koje ne uključuju žive životinje. Ako takve metode ne postoje, potrebno je što više smanjiti broj životinja u ispitivanju koristeći se principom „3R" (engl. *replace, reduce and refine*). Ako se lokalna ispitivanja tolerancije na životinjama moraju provesti zbog puta primjene lijeka (npr. lijekovi za dermalnu primjenu), preporuča se da se uključe u opća ispitivanja toksičnosti, a ne da se provode kao samostalna ispitivanja (engl. *stand-alone*) (Web 14).

Kod lokalnog ispitivanja tolerancije mjesto primjene lijeka može biti isti organ ili tkivo za koje je ispitivani lijek namijenjen (npr. koža kod lijekova za dermalnu primjenu) ili može biti udaljeno od ciljanog mjesta (npr. transdermalni flaster).

Regulatorne smjernice navode kako je provođenje ispitivanja akutne toksičnosti na životinjama potrebno provesti na lijekovima namijenjenim za primjenu u ljudi. Navedena ispitivanja su jedina vrsta ispitivanja u kojim se smrtnost spominje kao ishod, a provode se najčešće na glodavcima kako bi se odredila najmanja letalna doza lijeka. Europska inicijativa, koja uključuje 18 kompanija, pregledala je podatke iz 40 ispitivanja toksičnosti provedenih na lijekovima koji su ušli u klinička ispitivanja, a analiza podataka pokazala je da se rezultati ispitivanja toksičnosti ne koriste: (*i*) kako bi se prekinuo razvoj lijeka prije prvih kliničkih ispitivanja, (*ii*) kako bi se odabirala doza lijeka koja se koristi na ispitivanju u životinjama, (*iii*) niti kako bi se odredile doze lijeka sa kojim će se započeti kliničko ispitivanje. Zaključak radne grupe je kako ispitivanje akutne toksičnosti nije potrebno provesti prije prvih kliničkih ispitivanja, već se informacije o toksičnosti mogu dobiti iz drugih ispitivanja koja se provode s dozama lijeka koje su relevantnije za ljude i već su sastavni dio razvoja lijeka. U studenom 2006. godine održana je radionica na kojoj su uz predstavnike Europske inicijative sudjelovali i predstavnici regulatornih tijela iz Europe, SAD-a i Japana, a na kojoj su prihvaćene preporuke radne grupe (Robinson i sur., 2008). Na temelju zaključaka radne grupe revidirana je i smjernica *ICH*

guideline M3(R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals, EMA/CPMP/ICH/286/1995 (Web 12).

3.10.1. Suvremene nekliničke metode ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti primjene

Pri odabiru metoda, u obzir je potrebno uzeti internacionalne metode koje propisuje Organizacija za gospodarsku suradnju i razvoj (engl. *Organisation for Economic Co-operation and Development*; OECD), odnosno metode koje su validirane i regulatorno prihvatljive, kao i internacionalno validirane metode koje još nisu uključene u OECD smjernice za provođenje ispitivanja.

Apsorpcija lijeka u/kroz kožu ovisi o nekoliko faktora, uključujući sastav lijeka, tip i stanje kože, te temperaturu, vlažnost i okluziju. Međutim, faktor koji ima najveći utjecaj na apsorpciju je termodinamička aktivnost lijeka (Brown i sur.. 2012). Metode za određivanje apsorpcije kroz kožu mogu se podijeliti u dvije kategorije: *in vivo* i *in vitro*, obje metode opisane su OECD smjernicama:

a) (Trans)dermalna apsorpcija: *in vivo* metoda (OECD 427). Prednosti *in vivo* metode su korištenje fiziološki i metabolički intaktnog sustava, korištenje životinjskih vrsta koje se i inače koriste u ispitivanju toksičnosti, te mogućnost prilagodbe radi provođenja u drugim vrstama. Nedostatci metode su korištenje živih životinja, poteškoće u određivanju rane apsorpcijske faze, kao i razlike u permeabilnosti između životinjske (npr. štakor) i ljudske kože (životinjska koža općenito je propusnija pa se permeabilnost ljudske kože može precijeniti). Ispitivani uzorak nanosi se na obrijanu životinjsku kožu u jednoj ili više odgovarajućih doza (aplicirana količina obično odgovara količini koja se primjenjuje na ljudima; 1-5 mg/cm^2 za čvrste, te do 10 µl/cm^2 za tekuće pripravke), odgovarajuće se zaštiti i ostavlja da djeluje određeno vrijeme (obično od 6 do 24 h), te se na kraju vremena izlaganja ispitivani uzorak ukloni. Takav način ispitivanja uključuje promatranje životinja tijekom cijelog ispitivanja kako bi se uočili znakovi toksičnih/abnormalnih reakcija, dnevno uzimanje uzoraka životinja (izlučevine), te na kraju i žrtvovanje životinja i uzimanje uzoraka krvi za analizu.

b) Apsorpcija kože: *in vitro* metoda (OECD 428). *In vitro* ispitivanje apsorpcije određuje se na izoliranoj koži sisavaca (koja može biti i ljudskog porijekla). Svojstva permeabilnosti kože održavaju se i nakon ekscizije, jer je glavna prepreka difuziji kroz kožu SC koji nije vijabilan. Ispitivani uzorak primjenjuje se na kožu koja se nalazi između dvije komore difuzijske ćelije, ostavlja se da djeluje određeni vremenski period (obično 24 h), nakon čega se uzimaju uzorci receptorske tekućine. Kod opisane metode važno je da je temperatura pri kojoj se difuzija odvija konstantna jer temperatura utječe na pasivnu difuziju.

Postojeće metode za određivanje iritacije kože ne mogu u cijelosti zamijeniti *in vivo* ispitivanja, međutim, rezultati dobiveni *in vitro* metodama mogu biti korisni za provođenje *in vivo* lokalnog ispitivanja tolerancije. Neke od OECD metoda koje se koriste za ispitivanje lijekova za dermalnu primjenu su:

a) *In vitro* ispitivanje dermalnog korozivnog učinka: model ljudskog epidermisa (OECD 431). Korozijom se smatra nastanak ireverzibilnih oštećenja na koži koja se, nakon nanošenja ispitivane tvari, opažaju kao vidljiva nekroza epidermisa i dermisa. Opisana metoda omogućava identifikaciju korozivnih kemijskih tvari i mješavina, može razlikovati ozbiljne i manje ozbiljne korozive, a ne zahtjeva korištenje živih životinja ili životinjskih tkiva, već se ispitivani uzorak (u tekućem ili čvrstom obliku), ravnomjerno i topikalno nanosi na trodimenzionalni model ljudske kože. Model kože sastoji se od netransformiranih epidermalnih keratinocita ljudskog porijekla, koji se uzgajaju u kulturi stanica tako da se dobije višeslojni visoko diferencirani model ljudskog epidermisa (sadrži bazalne, spinozne i zrnate slojeve, te SC s međustaničnim lipidnim slojevima koji su analogni lipidima prisutnim *in vivo*). Za svaki uzorak, odnosno vrijeme izlaganja, kao i za kontrolu, koriste se po dva replikata modela kože. Princip ispitivanja temelji se na pretpostavci da korozivne tvari imaju sposobnost ulaska u SC difuzijom ili erozijom, a citotoksične su za stanične slojeve koji se nalaze ispod SC-a.

b) *In vitro* ispitivanje dermalnog korozivnog učinka: model membrana (OECD 435). Korozija kože obično se određuje nanošenjem uzoraka na kožu živih životinja i procjenom opsega oštećenja tkiva nakon nekog vremena. Metoda koristi umjetne membrane koje su dizajnirane tako da na korozivne tvari reagiraju slično kao koža životinja *in situ*. Sustav ispitivanja sastoji se od dvije komponente: sintetske makromolekularne biobarijere i sustava kemijske detekcije (engl. *chemical detection system*; CDS). Metoda, pomoću CDS-a, detektira oštećenje membrane nastalo djelovanjem korozivnih tvari, nakon nanošenja uzorka. Prolazak kroz membranu može se mjeriti, na primjer, promjenom boje pH indikatora ili nekog drugog svojstva indikacijske otopine s druge strane barijere. Prije početka provođenja testa potrebno je provesti ispitivanje kompatibilnosti, odnosno odrediti može li se ispitivani uzorak detektirati pomoću CDS-a. Ako CDS ne može detektirati željeni uzorak, model membrana nije prikladan za određivanje korozivnosti.

c) *In vitro* iritacija kože: model ljudskog epidermisa (OECD 439). Iritacijom se smatra reverzibilno oštećenje, koje traje do 4 sata, nastalo nakon nanošenja ispitivanog uzorka. Kod opisane metode ispitivani uzorak nanosi se na trodimenzionalni model ljudskog epidermisa. Kemijski inducirana iritacija kože uglavnom se opaža nastajanjem eritema i edema, a rezultat je kaskadnih događaja koje uzrokuje prolazak iritirajućih tvari kroz SC, uslijed čega dolazi do oštećenja keratinocita i drugih stanica. Oštećene stanice otpuštaju upalne medijatore i djeluju na stanice u dermisu, posebice na endotelne stanice krvnih žila. Širenje i povećana permeabilnost endotelnih stanica uzrokuju stvaranje promatranih eritema i edema.

Smjernica *Guideline on non-clinical local tolerance testing of medicinal products* (Web 14), propisuje i uvjete za slučajeve kada nisu dostupni validirani *in vitro* testovi. Kod lijekova za dermalnu primjenu, određivanje tolerancije na koži treba obuhvatiti ispitivanje tolerancije kože na ponovljene doze lijeka i procjenu povećanja osjetljivosti kože. Također, u obzir je potrebno uzeti i nenamjernu primjenu lijeka na druge dijelove tijela koji inače nisu uobičajeni put primjene lijeka, npr. primjena lijeka za dermalnu primjenu u oko. Ako je potrebno ispitati određeni raspon doza, to se postiže mijenjanjem količine

lijeka koji se nanosi ili promjenom površine kože na koju se lijek nanosi. Takav način doziranja lijeka koristi se jer bi promjena koncentracije formulacije ili podloge mogla dovesti do neproporcionalnih izmjena, a time i do izmjena u apsorpciji lijeka i/ili lokalnoj toleranciji. S obzirom da se koža zamoraca, kunića i minijaturnih svinja (engl. *minipig*) smatra anatomski najsličnijom koži čovjeka, spomenute životinje koriste se u ispitivanjima iritacije. Nakon primjene lijeka, na koži se prati nastajanje eritema, edema, deskvamacija, stvaranje krasta ili bilo kakvih drugih lezija. Trajanje vremena promatranja ovisi o promjenama koje su uočene unutar 72 sata nakon primjene. Ako promjena i dalje postoji, praćenje se nastavlja na dnevnoj bazi. Period promatranja do 8 dana nakon primjene obično je dovoljan za potpunu procjenu lokalne podnošljivosti. Dodatno, za lijekove koji se primjenjuju topikalno, potrebno je provesti ispitivanje osjetljivosti kože. Ispitivanje se treba provesti s najvećom koncentracijom koja ne izaziva pretjeranu sistemsku toksičnost i prekomjernu lokalnu iritaciju.

3.11. Klinička ispitivanja lijekova za dermalnu primjenu

Klinička ispitivanja provode se kako bi se ispitala djelotvornost i sigurnost lijeka, a započinju ispitivanjem relativno niskog sistemskog učinka lijeka na malom broju ispitanika. Zatim slijedi ispitivanje u kojem je povećana izloženost lijeku, što se obično postiže produljenjem trajanja ispitivanja i/ili veličinom ispitivane populacije. Klinička ispitivanja trebaju se temeljiti na rezultatima adekvatnih podataka o sigurnosti dobivenih u prijašnjim kliničkim ispitivanjima, kao i na podatcima dobivenim u nekliničkim ispitivanjima (Web 12).

Jednom kad je lijek formuliran i kada je prošao neklinička ispitivanja, potrebno je dokazati da je siguran i djelotvoran u ciljanoj populaciji pacijenata, odnosno treba proći klinička ispitivanja. Prema Watkinson (2012), klinička ispitivanja sastoje je od tri faze, a u novije vrijeme provodi se i takozvana nulta faza:

a) Faza 0 kliničkih ispitivanja provodi se kako bi se utvrdilo ponaša li se lijek u čovjeku onako kako se očekuje, odnosno prema rezultatima dobivenim u nekliničkim ispitivanjima. U ovoj fazi koriste se jako niske doze lijeka (mikrodoze).

b) Faza I kliničkih ispitivanja provodi se na zdravim dobrovoljcima i obično na malom broju ispitanika (oko 12-24 ljudi), a doze koje se primjenjuju određene su na temelju provedenih nekliničkih ispitivanja. Što se manje zna o ispitivanom lijeku, veća je vjerojatnost za pojavljivanje nuspojava, te su stoga ispitanici pod stalnim liječničkim nadzorom. Dodatno, većina ispitivanja dizajnirana je tako da se procijeni farmakokinetika određenog lijeka ili formulacije, što uključuje često uzimanje uzoraka krvi kroz određeno vrijeme. Uglavnom se provode ispitivanja s jednom dozom, a dobiveni rezultati mogu poslužiti za dizajn ispitivanja višestrukih doza ako pacijent lijek treba uzimati na period od nekoliko dana ili duže. Ispitivanje Faze I služe kako bi se dobili inicijalni podatci o sigurnosti, podnošljivosti i farmakodinamici lijeka.

   Za lijekove za koje se ispituje bioekvivalencija, sa kliničkog i regulatornog stajališta, potrebno je provesti jedino Fazu I. Regulatorno je propisano koliko mora biti „slična“ famakokinetika nove formulacije s već odobrenim, referentnim lijekom. U EU i u SAD-u, lijek se smatra bioekvivalentim ako su farmakokinetički parametri (C_{max}, $AUC_{(0-t)}$ i $AUC_{(0-\infty)}$) unutar 90%-tnog intervala pouzdanosti (80% - 125%).

c) Faza II kliničkih ispitivanja provodi se na većem broju ispitanika (20-300) i dizajnirana je tako da se odredi potrebna doza (Faza IIa) i djelotvornost (Faza IIb) lijeka. Veći broj sudionika u ovoj fazi omogućava više saznanja od sigurnosti i potencionalnoj toksičnosti lijeka. Ako su u Fazi I uočeni problemi sa formulacijom lijeka, iste je potrebno riješiti prije početka Faze II. Što se lijekova za dermalnu primjenu tiče, problemi sa formulacijom koji se mogu otkriti u Fazi I su iritacija kože ili nemogućnost djelotvorne i sigurne dostave lijeka. S obzirom da većina lijekova za dermalnu primjenu sadrži djelatnu tvar poznate djelotvornosti, proizvođači mogu preskočiti Fazu II i s Faze I prijeći na Fazu III. U ovom slučaju posebno je važno riješiti eventualne probleme sa formulacijom proizašle iz Faze I.

d) Faza III kliničkih ispitivanja su randomizirana kontrolirana ispitivanja koja se provode u više centara, često i u više zemalja, a uključuju veliki broj pacijenata (150-4000 ili više, ovisno o zdravstvenom stanju koje se ispituje) jer su mjerilo prema kojem regulatorna tijela ocjenjuju

sigurnost i djelotvornost lijeka. Ispitivanja Faze III su vrlo složena i dugotrajna (mogu trajati i nekoliko godina).

Prema EMA-inoj smjernici *Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents* (CPMP/EWP/239/95 final) (Web 7), lijekovi koji se primjenjuju lokalno definiraju se kao pripravci za koje se pretpostavlja da učinak ostvaruju na mjestu primjene, a sistemski učinak, ako ga imaju, smatra se nepoželjnim. Među lijekove s lokalnim učinkom spadaju lijekovi za dermalnu primjenu. Kod lijekova za dermalnu primjenu, izmjena u formulaciji ili farmaceutskom obliku može imati utjecaj na djelotvornost i/ili sigurnost proizvoda. Na primjer, ako dođe do promjene fizičko-kemijskih svojstava lijeka ili do promjene pomoćnih tvari, može doći do promjene obima prijenosa djelatne tvari. Prema smjernici, niti jedan od lijekova sa lokalnim učinkom ne može se smatrati sličnim referentnom lijeku, međutim, cjeloviti toksikološki i klinički podatci obično nisu potrebni. Stoga se odobrenje za lijekove s lokalnim učinkom daje prema skraćenom postupku (engl. *abridged*), koji se smatra hibridnom aplikacijom. U ovom slučaju, nedostatak toksikoloških i kliničkih podataka, mora se obrazložiti mišljenjima eksperata koja se prilažu uz zahtjev za davanje odobrenja.

U slučaju skraćenog postupka za lijekove koji djeluju lokalno, kao i u slučaju lijekova sa sistemskim učinkom, potrebno je dokazati da je generički lijek (ili reformulirani lijek u slučaju izmjene u dokumentaciji o lijeku) terapijski ekvivalentan već odobrenom lijeku. Potrebno je dokazati da su oba proizvoda ekvivalentna s obzirom na djelotvornost i sigurnosti primjene, tako da se podatci dobiveni za referentni lijek (engl. *innovator*), odnosno lijek kojem je odobrenje za puštanje u promet dano na temelju cjelovite dokumentacije, mogu primijeniti i na generički lijek. U svrhu dokazivanja terapijske ekvivalencije nužna su klinička ispitivanja, posebice za lijekove za dermalnu primjenu, ali mogu se koristiti i drugi modeli ispitivanja. Ovisno o slučaju, u obzir se mogu uzeti farmakodinamička ispitivanja u ljudima, ispitivanja lokalne raspoloživosti ili, gdje je primjenjivo, *in vitro* ispitivanja u životinjama, uz uvjet da su sva ispitivanja validirana.

Važno je napomenuti da kriteriji i granice za ekvivalenciju trebaju biti unaprijed definirani, te da se broj ispitanika treba odrediti prije početka ispitivanja korištenjem odgovarajućih statističkih metoda. Također, za dokazivanje terapijske ekvivalencije, razlika od placeba kao takva nije dovoljna. Ovisno o očekivanom odgovoru na placebo i ovisno o negativnoj kontroli, može biti potrebno provesti ispitivanje sa tri kraka (engl. *3-arm studies*) u kojem se uspoređuju placebo, novi lijek i lijek koji je već odobren, iako i ispitivanje sa dva kraka može biti dovoljno. U slučaju da se za dokazivanje terapijske ekvivalencije ne koriste klinička ispitivanja već drugi model ispitivanja, primjerenost odabranog modela treba biti dokazana/opravdana, odnosno model ispitivanja mora biti validiran (posebice za terapijsku situaciju koja se dokazuje). Za lijekove koji djeluju lokalno BE nije prikladan način za dokazivanje terapijske ekvivalencije, zbog toga jer razina lijeka u plazmi nije relevantna za lokalnu djelotvornost, ali razina lijeka u plazmi može biti pokazatelj sigurnosti lijeka.

Sigurnost i lokalnu toleranciju mogu garantirati poznati podatci o djelatnoj tvari i izbor pomoćnih tvari, iako u nekim slučajevima mogu biti potrebna dodatna ispitivanja lijeka u životinjama, ali i u ljudima. Ako se očekuje, ili se pokaže, da je u ispitivanom lijeku količina djelatne tvari koja dolazi do mjesta djelovanja i/ili u sistemsku cirkulaciju viša od količine djelatne tvari referentnog lijeka, potrebno je provesti toksikološka ispitivanja i ispitivanja sigurnosti u ljudima. Klinička dokumentacija koju je potrebno dostaviti u postupku davanja odobrenja za lijekove koji se primjenjuju lokalno i djeluju lokalno (engl. *locally applied/locally acting*) sažeto je prikazana u Tablici 5.

Tablica 5: Zahtjevi za kliničku dokumentaciju za lijekove koji se primjenjuju lokalno i djeluju lokalno (prilagođeno prema literaturnom navodu Web 7)

Tip aplikacije		Dokumentacije koju je potrebno dostaviti
I	poznata djelatna tvar koja ranije nije korištena u pripravku za lokalnu primjenu	• cjelovita dokumentacija (engl. *full dossier*)
II	skraćena/hibridna aplikacija	
a	različita indikacija	• odgovarajuća klinička ispitivanja
b	različit režim doziranja	• odgovarajuća klinička ispitivanja
c	različita jačina, isti režim doziranja	• ako je moguće, farmakodinamička ispitivanja ili ispitivanja lokalne raspoloživosti • u slučaju manjih razlika mogu se dostaviti *in vitro* ispitivanja ili obrazloženje za neprovođenje kliničkih ispitivanja • u svim drugim slučajevima klinička ispitivanja

		(sva sigurnosna pitanja trebaju biti riješena na odgovarajući način)
d	različita formulacija (npr. krema & mast)	• klinička ispitivanja koja pokazuju djelotvornost/sigurnost i/ili farmakodinamička ispitivanja • ako je potrebno, ispitivanje apsorpcije, penetracije i lokalne tolerancije
e	generička aplikacija	• vidi II c

Bioraspoloživost lijeka definira se kao brzina i obim kojim se lijek apsorbira iz formulacije i postaje dostupan na mjestu djelovanja. Učinkovitost dermalne dostave lijeka izrazito je niska jer je bioraspoloživost lijeka samo nekoliko posto od primijenjene doze, a glavni razlog takve situacije je nepostojanje kvantitativnih i validiranih metoda kojima bi se mogao izmjeriti brzina i obim dostave lijeka do ciljanog mjesta u koži. Trenutno, jedine prihvatljive metode kojima bi se odredila bioraspoloživost/bioekvivalencija lijekova za dermalnu primjenu su klinička ispitivanja između generičkog i referentnog lijeka, te farmakodinamička ispitivanja. Usporedna klinička ispitivanja smatraju se zlatnim standardom, ali ova ispitivanja su skupa, dugotrajna i zahtijevaju veliki broj sudionika, dok su farmakodinamička ispitivanja jednostavna za provođenje, izlažu sudionike malim količinama lijeka u kraćem vremenu, reproducibline su i zahtijevaju relativno mali broj sudionika (Wiedersberg i Nicoli, 2012).

4. Rasprava

Lijekovi za dermalnu primjenu koriste se za liječenje različitih poremećaja, a postoje u različitim farmaceutskim oblicima. Ovisno o fizičko-kemijskim svojstvima, željenom mjestu djelovanja i formulaciji pripravka, lijekovi koji se primjenjuju topikalno mogu djelovati na površinske slojeve kože ili prodrijeti u dublje slojeve da bi dosegli željeno mjesto djelovanja.

Koža je složeni organ višeslojne strukture čija je primarna uloga zaštititi tijelo od vanjskih utjecaja. Vanjski rožnati sloj kože, *stratum corneum,* učinkovita je i selektivna barijera prolasku lijeka kroz kožu jer je nepropustan za većinu molekula zbog njihove veličine, hidrofilnosti, lipofilnosti i naboja. Kako bi se poboljšao prolazak djelatne tvari kroz kožu potrebno je privremeno promijeniti njezina barijerna svojstva, što se najčešće postiže korištenjem pojačivača penetracije djelatne tvari ili dizajniranjem nove podloge. Odabrane pomoćne tvari, njihova koncentracija i karakteristike mogu utjecati na svojstva lijeka (npr. na stabilnost lijeka ili bioraspoloživost djelatne tvari). Kako se pomoćne tvari definiraju kao sastavnice farmaceutskog pripravka koje se uz djelatnu tvar primjenjuju za vrijeme liječenja, u postupku davanja odobrenja regulatornim tijelima potrebno je dostaviti obrazloženje za korištenje svake pojedine pomoćne tvari. Kod lijekova za dermalnu primjenu, koji u sastavu često imaju više pomoćnih tvari, potrebno je provesti ispitivanja kompatibilnosti pomoćnih tvari. Također, potrebno je dokazati njihovu funkcionalnost (npr. povećanje permeabilnosti kože ili antioksidativna svojstva) u trenutku puštanja lijeka u promet kao i u roku valjanosti lijeka.

Farmaceutski oblici lijekova za dermalnu primjenu općenito se dijele na tekuće, polučvrste i čvrste pripravke. Odabir odgovarajućeg farmaceutskog oblika ovisi o fizičko-kemijskim značajkama djelatne tvari, tipu oboljenja za koje se lijek razvija i željenim svojstvima lijeka. U fazi razvoja lijeka potrebno je obrazložiti i opravdati odabrani proizvodni postupak, odnosno potrebno je dokazati da je proizvodni postupak, uz korištenje početnih sirovina odgovarajuće kakvoće, prikladan za proizvodnju odabranog farmaceutskog oblika. Lijekovi za dermalnu primjenu mogu se proizvesti korištenjem jednostavnog

proizvodnog postupka, ali većina lijekova koji se danas proizvode imaju kompleksnu formulaciju i zbog toga zahtijevaju strogo kontrolirane procesne parametre.

Proizvodni postupak treba omogućiti definiranje odgovarajućeg zahtjeva kakvoće kako bi se osigurala kakvoća gotovog lijeka. Kakvoća lijeka, njegove fizičko-kemijske značajke i stabilnost, sustavno se i kontinuirano provjeravaju sukladno planu provjere kakvoće za vrijeme pretformulacijskih ispitivanja, u postupku uvećanja mjerila proizvodnje, u postupku proizvodnje lijeka, te za vrijeme pohrane i korištenja lijeka. Zahtjevi kakvoće polaznih sirovina, djelatnih tvari, *in-process* zahtjevi kakvoće i zahtjevi kakvoće lijeka samo su dio strategije kojom se kontrolira kakvoća lijeka. Na temelju poznavanja i razumijevanja značajki djelatne tvari i pomoćnih tvari, kao i kritičnih parametara u postupku proizvodnje, korištenjem „*quality by design*“ (QBD) pristupa u svim fazama životnog ciklusa lijeka kakvoća treba biti „ugrađena“ u lijek. Svrha ispitivanja stabilnosti je utvrditi kako različiti parametri (temperatura, vlaga i svjetlost, ali i tip primarnog spremnika) utječu na kakvoću lijeka, odnosno na djelatnu tvar u određenom vremenskom razdoblju. Ovisno o trajanju i odabranim uvjetima, ispitivanja stabilnosti mogu biti: dugotrajna, u među-uvjetima čuvanja i ubrzana. Važno je naglasiti da odabrani tip ispitivanja stabilnosti treba osigurati podatke o uvjetima pohrane lijeka tijekom skladištenja, transporta i nakon prvog otvaranja originalnog primarnog spremnika (što je posebno važno za pacijente jer se odgovarajući podatci o uvjetima pohrane navode u uputi o lijeku).

S ciljem povećanja dermalne bioraspoloživosti razvijaju se i nanosustavi za dermalnu primjenu. Najzastupljeniji nanosustavi su čvrste lipidne nanočestice (SLN) i nanostrukturirani lipidni nosači (NLC). Osim što povećavaju apsorpciju lijeka u kožu, nanočestice omogućavaju primjenu djelatne tvari u različite slojeve kože. Usprkos pozitivnim obilježjima, farmaceutski proizvodi za dermalnu primjenu koji sadrže lipidne nanočestice do sada nisu odobreni. Glavni nedostatak dermalnih nanosustava je slabo oslobađanje uklopljene djelatne tvari, te je stoga potrebno razviti odgovarajuće podloge koje će poboljšati oslobađanje djelatne tvari iz nanosustava (npr. dinamičke pjene).

Zakonska osnova i dokumentacija koju je potrebno dostaviti u postupku davanja odobrenja u EU propisana je Direktivom 2001/83/EC. Zahtjev za davanje odobrenja za lijekove za dermalnu primjenu u Europskoj uniji može biti podnesen prema Article 8(3) Direktive 2001/83/EC (cjelovita dokumentacija) ili prema Article 10(3) Direktive 2001/83/EC (hibridna aplikacija). U postupku razvoja hibridnih/generičkih lijekova glavna strategija je „kopiranje" kvalitativnog i kvantitativnog sastava referentnog lijeka (engl. *reverse engineering*). Najveći izazov u razvoju generičkih lijekova je dokazivanje terapijske ekvivalencije. S obzirom na put primjene i mehanizam djelovanja (kod pripravaka koji se primjenjuju lokalno djelatna tvar ne ulazi u sistemsku cirkulaciju) konvencionalne metode za određivanje BE mjerenjem koncentracije djelatne tvari u krvi nisu primjenjive. Važeće regulatorne smjernice u svrhu dokazivanja BE lijekova za dermalnu primjenu propisuju usporedna klinička ispitivanja koja su dugotrajna i skupa, ali regulatorna tijela prihvaćaju i *in vivo* farmakodinamička ispitivanja (posebice vazokonstrikcijsko ispitivanje topikalnih kortikosteroida). Uz navedeno VCA ispitivanje topikalnih kortikosteroida razvijaju se i druge metode pomoću kojih se određuje raspoloživa količina djelatne tvari u različitim slojevima kože (npr. dermatofarmakokinetičko ispitivanje koje uključuje ljuštenje vanjskih slojeva SC-a; *in vitro* ispitivanja otpuštanja djelatne tvari; dermalna mikroperfuzija otvorenog toka).

Nakon razvoja formulacije odgovarajuće kakvoće, slijedi neklinička faza ispitivanja lijeka, čiji cilj je određivanje toksičnih učinaka lijeka s obzirom na njegovo djelovanje na ciljane organe, na dozu koja se koristi i na trajanje liječenja, odnosno trajanje izloženosti lijeku. Neklinička ispitivanja obuhvaćaju sigurnosna farmakološka ispitivanja, ispitivanja akutne toksičnosti, ispitivanja kronične toksičnosti, ispitivanja genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne toksičnosti i specijalna ispitivanja toksičnosti (imunotoksičnost, lokalna tolerancija, utjecaj na okoliš). U postupku ispitivanja lijeka ne provode se sva neklinička ispitivanja; ovisno o vrsti farmaceutskog pripravka i ranije dostupnim podatcima, potrebno osmisliti znanstveno opravdan program ispitivanja koji će obuhvatiti sve identificirane i moguće neželjene događaje, bez provođenja nepotrebnih ispitivanja.

Nakon što je prošao nekliničku fazu ispitivanja, potrebno je dokazati da lijek siguran i djelotvoran u ciljanoj populaciji pacijenata, odnosno treba ući u klinička ispitivanja. Klinička ispitivanja sastoje se od tri faze: Faza I (određivanje neškodljivosti lijeka), Faza II (istraživanje odnosa primijenjene doze i djelotvornosti lijeka) i Faza III (potvrda terapijske djelotvornost i sigurnosti lijeka na bolesnicima). Za lijekove kojima se odobrenje daje prema Article 10(3) Direktive 2001/83/EC, odnosno za hibridne/generičke lijekove, potrebno je provesti jedino Fazu I kliničkog ispitivanja. Za takve lijekove regulatorne smjernice propisuju koliko slična mora biti farmakokinetika novog lijeka u odnosu na već odobreni referentni lijek.

5. Zaključak

Primjena različitih dermalnih pripravaka u svrhu liječenja površinskih oštećenja, s ciljem osiguranja sistemskog djelovanja ili u kozmetičke svrhe, seže u davnu prošlost. Unatoč dugotrajnoj primjeni, dermalni pripravci još uvijek su veliki izazov za proizvođače lijekova s obzirom na kožnu barijeru čija je primarna uloga zaštititi tijelo od vanjskih utjecaja, stoga je poznavanje strukture i funkcije kože ključno u razvoju takvih lijekova. Razvoj lijekova za dermalnu primjenu temelji se na prilagodbi prijenosa djelatne tvari kroz kožu korištenjem odgovarajućih pomoćnih tvari, odgovarajućih podloga i suvremenih farmaceutskih oblika.

Zahtjev za davanje odobrenja za lijekove za dermalnu primjenu u Europskoj uniji može biti podnesen prema Article 8(3) Direktive 2001/83/EC (cjelovita dokumentacija) ili prema Article 10(3) Direktive 2001/83/EC (hibridna aplikacija). U postupku razvoja hibridnih/generičkih lijekova glavna strategija je „kopiranje“ kvalitativnog i kvantitativnog sastava referentnog lijeka, a najveći izazov je dokazivanje terapijske ekvivalencije. Za lijekove dermalnu primjenu koji se primjenjuju lokalno, smatra se da učinak ostvaruju na mjestu primjene, odnosno smatra se da djeluju lokalno. Kod takvih lijekova izmjena u formulaciji ili farmaceutskom obliku može utjecati na djelotvornost i/ili sigurnost lijeka, odnosno promjena fizičko-kemijskih svojstava lijeka ili promjena pomoćnih tvari mogu utjecati na obim prijenosa djelatne tvari.

6. Literatura

Barry B. Transdermal drug delivery. U: Aulton ME. Ur. Pharmaceutics - The Science of dosage form design, Second edition. Churchill Livingstone, 2002, str. 499-533.

Bodenlenz M, Tiffner KI, Raml R, Augustin T, Dragatin C, Birngruber T, Schimek DG, Pieber TR, Raney SG, Kanfer I, Sinner F. Open Flow Microperfusion as a Dermal Pharmacokinetic Approach to Evaluate Topical Bioequivalence. Clinical Pharmacokinetics. 2017;56(1):91-98.

Boer M, Duchnik E, Maleszka R, Marchlewicz M. Structural and biophysical characteristics of human skin in maintaining proper epidermal barrier function. Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii. 2016;33(1):1-5.

Braddy AC, Davit BM, Stier EM, Conner DP. Survey of International Regulatory Bioequivalence Recommendations for Approval of Generic Topical Dermatological Drug Products. The AAPS Journal. 2015;17(1):121-133.

Brown MB, Turner R, Lim ST. Topical product formulation development. U: Benson HAE, Watkinson AC. Ur. Transdermal and Topical Drug Delivery Principles and Practice. John Wiley & Sons, Inc., 2012, str. 255-286.

Chang R-K, Raw A, Lionberger R, Yu L. Generic Development of Topical Dermatologic Products: Formulation Development, Process Development, and Testing of Topical Dermatologic Products. The AAPS Journal. 2013a;15(1):41-52.

Chang R-K, Raw A, Lionberger R, Yu L. Generic Development of Topical Dermatologic Products, Part II: Quality by Design for Topical Semisolid Products. The AAPS Journal. 2013b;15(3):674-683.

Dederen JC, Chavan B, Rawlings AV. Emollients are more than sensory ingredients: the case of isostearyl isostearate. Int J Cosmet Sci. 2012 Dec;34(6):502-10.

Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use, Official Journal of the European Communities, L 311/67, 28.11.2001.

Duganić F, Juretić M, Pepić I. Ljekovite pjene. Farmaceutski glasnik 70, 11/2014.

European Pharmacopoeia, 9th Edition, Council of Europe, Strasbourg, 2017 monografija 04/2010:0132, Semi-solid preparations for cutaneous application.

European Pharmacopoeia, 9th Edition, Council of Europe, Strasbourg, 2017 monografija 07/2016:2034, Substances for pharmaceutical use.

Goreta R, Pepić I. Funkcionalne podloge i pripravci za dermalnu primjenu. Farmaceutski glasnik 70, 9/2014.

Hafner A, Lovrić J, Perina Lakoš G, Pepić I. Nanotherapeutics in the EU: an overview on current state and future directions. International Journal of Nanomedicine 2014:9 1005-1023

Mardhiah Adib Z, Ghanbarzadeh S, Kouhsoltani M, Yari Khosroshahi A, Hamishehkar H. The Effect of Particle Size on the Deposition of Solid Lipid Nanoparticles in Different Skin Layers: A Histological Study. Advanced Pharmaceutical Bulletin. 2016;6(1):31-36.

Moser K, Kriwet K, Naik A, Kalia YN, Guy RH. Passive skin penetration enhancement and its quantification in vitro. Eur J Pharm Biopharm. 2001 Sep; 52(2):103-12.

Mugglestone CJ, Mariz S, Lanec ME. The development and registration of topical pharmaceuticals. International Journal of Pharmaceutics 435 (2012): 22– 26.

Müller RH, Radtke M, Wissing SA. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. Adv Drug Deliv Rev. 2002a;54(Suppl. 1):S131–55.

OECD 427: OECD Guideline for the testing of chemicals, Skin absorption: *in vivo* method. 13 April 2004.

OECD 428: OECD Guideline for the testing of chemicals, Skin absorption: *in vitro* method. 13 April 2004.

OECD 431: OECD Guideline for the testing of chemicals, *In vitro* skin corrosion: reconstructed human epidermis (RHE) test method. 29 July 2016.

OECD 435: OECD Guideline for the testing of chemicals, *In vitro* membrane barrier test method for skin corrosion. 28 July 2015.

OECD 439: Guideline for the testing of chemicals, *In vitro* skin irritation: reconstructed human epidermis test method. 28 July 2015.

Osborne D. Review of changes in topical drug product classification. Pharm Tech. 2008;10:68–74.

Otto A, du Plessis J, Wiechers JW. Formulation effects of topical emulsions on transdermal and dermal delivery. Int J Cosmet Sci. 2009 Feb;31(1):1-19.

Pardeike J, Hommoss A, Müller RH. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. International Journal of Pharmaceutics 366 (2009): 170–184.

Pastore MN, Kalia YN, Hortmann M, Roberts MS. Transdermal Patches: History, Development and Pharmacology. British Journal of Pharmacology 172 (2015): 2179–2209.

Pharmacopeial Forum product quality-test recommendations. Topical and Transdermal Drug Products - Product Quality Tests. Pharmacopeial Forum, May-June 2009; Vol. 35(3).

Pravilnik o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet (Narodne novine, br. 83/13.).

Rehman K, Zulfakar MH. Recent advances in gel technologies for topical and transdermal drug delivery. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2014; 40(4): 433-440.

Robinson S, Delongeas JL, Donald E, Dreher D, Festag M, Kervyn S, Lampo A, Nahas K, Nogues V, Ockert D, Quinn K, Old S, Pickersgill N, Somers K, Stark C, Stei P, Waterson L, Chapman K. A European pharmaceutical company initiative challenging the regulatory requirement for acute toxicity

studies in pharmaceutical drug development. Regulatory Toxicology and Pharmacology. April 2008;50(3):345-352

Senjković R. Osnove oblikovanja lijekova. Školska knjiga, 1994

Sietsema WK. Regulatory Aspects of Drug Development for Dermal Products. U: Benson HAE, Watkinson AC. Ur. Transdermal and Topical Drug Delivery Principles and Practice. John Wiley & Sons, Inc., 2012, str. 217-232.

Stahl J, Wohlert M, Kietzmann M. The effect of formulation vehicles on the in vitro percutaneous permeation of ibuprofen. BMC Pharmacology 2011, 11:12.

Thanh-Nga T. Tran, Cutaneous Drug Delivery: An Update, Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings (2013) 16, S67–S69.

Üner M, Yener G. Importance of solid lipid nanoparticles (SLN) in various administration routes and future perspectives. International Journal of Nanomedicine. 2007;2(3):289-300.

Watkinson AC. An Overview of Product Development from Concept to Approval. U: Benson HAE, Watkinson AC. Ur. Transdermal and Topical Drug Delivery Principles and Practice. John Wiley & Sons, Inc., 2012, str. 203-215.

Wiedersberg S, Nicoli S. Skin Permeation Assessment: Tape Stripping. U: Benson HAE, Watkinson AC. Ur. Transdermal and Topical Drug Delivery Principles and Practice. John Wiley & Sons, Inc., 2012, str. 109-130.

Zakon o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13 i 90/14).

Web 1: European Comission, Notice to Applicants, Volume 2B, Medicinal products for human use, Presentation and format of the dossier, Common Technical Document (CTD).
Dostupno na poveznici:
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf, datum pristupa: 21.11.2016. godine

Web 2: European Comission, Notice to aplicants, Volume 3B: Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use, 2003 (CPMP/463/00)
Dostupno na poveznici:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003412.pdf, datum pristupa: 20.11.2016. godine

Web 3: European Medicines Agency, Concept paper on the development of a guideline on quality and equivalence of topical products. 2 December, 2014 (EMA/CHMP/QWP/558185/2014).
Dostupno na poveznici:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/04/WC500186088.pdf, datum pristupa: 19.11.2016. godine.

Web 4: European Medicines Agency, Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product. 19 June, 2007 (EMEA/CHMP/QWP/396951/2006).
Dostupno na poveznici:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003382.pdf, datum pristupa: 19.11.2016. godine.

Web 5: European Medicines Agency, ICH Topic Q1A (R2), Stability testing of new drug substances and products. Note for guidance on stability testing: stability testing of new drug substances and products. August, 2003 (CPMP/ICH/2736/99)

Dostupno na poveznici:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002651.pdf, datum pristupa 21.11.2016. godine

Web 6: European Medicines Agency, ICH Topic Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances). May, 2000 (CPMP/ICH/367/96)

Dostupno na poveznici:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002823.pdf, datum pristupa 24.11.2016. godine.

Web 7: European Medicines Agency, Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents. November, 1995 (CPMP/EWP/239/95 final)

Dostupno na poveznici:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003687.pdf, datum pristupa 28.11.2016. godine.

Web 8: Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), Baza lijekova

Dostupno na poveznici: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/, datum pristupa: 18.01.2017. godine.

Web 9: European Medicines Agency, Note for guidance on development pharmaceutics. January, 1998 (CPMP/QWP/155/96)

Dostupno na poveznici:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003533.pdf, datum pristupa: 21.01.2017. godine.

Web 10: European Medicines Agency, ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development. September, 2015 (EMA/CHMP/ICH/167068/2004)
Dostupno na poveznici:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002872.pdf, datum pristupa: 21.01.2017. godine.

Web 11: European Medicines Agency, Note for guidance on manufacture of the finished dosage form. April, 1996 (CPMP/QWP/486/95)
Dostupno na poveznici:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002916.pdf, datum pristupa: 21.01.2017. godine.

Web 12: European Medicines Agency, ICH guideline M3(R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals. December, 2009 (EMA/CPMP/ICH/286/1995)
Dostupno na poveznici:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002720.pdf, datum pristupa: 22.01.2017. godine.

Web 13: European Medicines Agency, ICH Topic S 7 A, Note for guidance on safety pharmacology studies for human pharmaceuticals. June, 2001 (CPMP/ICH/539/00)
Dostupno na poveznici:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002831.pdf, datum pristupa: 22.01.2017. godine.

Web 14: European Medicines Agency, Guideline on non-clinical local tolerance testing of medicinal products. October, 2015 (EMA/CHMP/SWP/2145/2000 Rev. 1, Corr. 1*)
Dostupno na poveznici:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/11/WC500197321.pdf, datum pristupa: 24.01.2017. godine.

Web 15: European Medicines Agency, ICH Topic Q1E, Evaluation of Stability Data, Note for guidance on evaluation of stability data. August, 2003 (CPMP/ICH/420/02)
Dostupno na poveznici:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002649.pdf, datum pristupa: 06.02.2017. godine.

Web 16: Lowenborg M. Challenges in Topical Drug Manufacturing. PharmTech.com, September 19, 2012
Dostupno na poveznici: http://www.pharmtech.com/challenges-topical-drug-manufacturing, datum pristupa: 09.02.2017. godine.

Web 17: Lowenborg M. Challenges in Topical Drug Manufacturing, Consider these tools and strategies for optimizing the manufacturing process. PharmTech.com, October 17, 2012
Dostupno na poveznici: http://www.pharmtech.com/challenges-topical-drug-manufacturing-0, datum pristupa: 09.02.2017. godine.

Web 18: WHO Handbook on Non-clinical Safety Testing
Dostupno na poveznici: http://www.who.int/tdr/publications/documents/safety_handbook.pdf, datum pristupa: 10.02.2017. godine.