

Účinnost topicky podávaného diklofenaku a dalších nesteroidních antiflogistik

doc. PharmDr. Mgr. David Vetchý, Ph.D.

Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita, Brno

Léčivé látky z topických formulací by měly být schopny proniknout do kůže a do cílových oblastí v dostatečném množství, aby se dosáhlo terapeutického účinku. Mezi faktory ovlivňující schopnost topicky podané léčivé látky optimálně proniknout do kůže a podkožních vrstev patří velikost molekuly léčivé látky, její rozpustnost ve vodném a lipofilním prostředí, vazba na bílkoviny, kyselost, přítomnost enhanceru permeace v topické formulaci i vlastní typ lékové formy a její aplikace. Analýzou randomizovaných zaslepených klinických studií se zjistilo, že nejlepšího klinického efektu se dosáhlo po aplikaci diklofenaku ve formě emulgelu. Diklofenak je malá, kyselá a lipofilní molekula s vysokou vazbou na bílkoviny. Gely postrádají mastné základy a poskytují lepší uvolňování léčivých látek v porovnání s jiným systémem pro topické doručení nesteroidních antiflogistik. Navíc u emulgelu se diklofenak koncentruje v lipidických kapkách gelu, a léková forma má tak ještě vyšší tendenci uvolnit léčivo do organismu.

Klíčová slova: nesteroidní protizánětlivé léčivé látky, topická aplikace, faktory permeace, emulgel, diklofenak.

Efficacy of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Drugs from topical formulations should be able to penetrate into the skin and target areas in sufficient amounts to achieve a therapeutic effect. Factors influencing the ability of the topical drug to penetrate optimally into the skin and subcutaneous layers include the drug molecule size, its solubility in aqueous and lipophilic media, protein binding, acidity, the presence of the permeation enhancer in the topical formulation, and the type of medical form and its application. By analyzing randomized, blinded clinical studies, it was found that the best clinical effect was obtained after diclofenac administration in the form of emulgel. Diclofenac is a small, acidic, lipophilic and high protein binding molecule. Gels lack fatty bases and provide better drug release into skin compared to other systems for topical delivery of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Additionally, in the emulgel form, diclofenac is concentrated in lipid droplets of the gel and the medical form has an even greater tendency to release the drug into the organism.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, topical application, permeation factors, emulgel, diclofenac.

Topické podání léčivé látky může být praktickou alternativou k orálnímu podání v neposlední řadě proto, že se vyhýbá metabolismu prvního průchodu játry, je spojeno s nižší mírou systémových nežádoucích účinků a umožňuje přímou aplikaci na cílové oblasti.

Zdá se, že účinnost topicky podaných nesteroidních protizánětlivých léčivých látek (NSAID) při úlevě od bolesti zůstává diskutabilní (1). Zdá se, že kliničtí lékaři stále nejsou přesvědčeni o hodnotě aktuálních NSAID (2), přičemž mnohé z nich považují jen za něco víc než placebo (1). Velký placebový

účinek, přibližně 50 % (po 12 týdnech), byl pozorován napříč v publikovaných, randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích s lokálními NSAID, což bylo dvakrát více než u studií s perorálním placebem (25 % v souhrnné analýze) (1). Navzdory tomu přímá porovnání u některých studií léčby osteoartritidy naznačují, že topicky podané NSAID (zejména etofenamát a diklofenak) jsou stejně účinné jako perorální NSAID v prvním roce léčby (3).

Aby bylo dosaženo terapeutického účinku, léčivé látky z topických formulací by měly být schopny proniknout do kůže a do cílových

oblastí v dostatečném množství. Mezi faktory ovlivňující schopnost topicky podané léčivé látky optimálně proniknout do kůže a podkožních vrstev patří velikost molekuly léčivé látky, její rozpustnost ve vodném a lipofilním prostředí, vazba na bílkoviny, kyselost, přítomnost enhanceru permeace v topické formulaci i vlastní typ lékové formy a její aplikace (4).

Velikost molekuly je pravděpodobně nej důležitější faktor pro průchod kožní bariérou, rohovou vrstvou kůže. Jednodušeji procházejí malé molekuly do velikosti 500 g/mol (5). Léčivo

musí být ve vodě rozpustné, ale také dostatečně lipofilní, aby bylo schopno prostupu přes lipidovou matrix obsaženou v rohové vrstvě (5, 6). Bylo prokázáno, že diklofenak s nízkou molekulovou hmotností a s nejvyšší lipofilitou (s nejvyšší hodnotou rozdělovacího koeficientu mezi tukovou a vodnou fází) má nejvyšší *in vitro* rychlost transdermální penetrace v porovnání s ostatními NSAID, které byly studovány (7).

Léčivo s vysokou vazbou na bílkoviny preferenčně cílí do zánětem poškozené tkáně a nikoli do systémového oběhu, protože v zánětlivé tkáni je více bílkovin, na které se může navázat. Vyšší vazba léčivé látky na bílkoviny tak znamená dosažení vyšší koncentrace léčivé látky v místě účinku, v zánětem postižené tkáni (4).

Zánětem postižená tkáň má kyselé pH, proto kyselější NSAID (s nižší hodnotou pKa) budou neionizovány a schopny zde procházet lipofilní membránovou bariérou (6, 8). Kyselé NSAID tak projdou do buněčných membrán a neutrálních intracelulárních prostor obsahujících enzymy COX-2, kde dojde k jejich ionizaci. Ionizovaná forma léčivé látky není schopna průchodu zpět přes lipofilní membránovou bariéru, a tak se zde dosáhne vyšších koncentrací léčivé látky než v relativně kyselém extracelulárním prostoru zánětlivé tkáně. Nejúčinnějším inhibátorem aktivity COX-2 u indukovaných fibroblastů byl ve studii zjištěn diklofenak, zatímco indomethacin, ketoprofen a ketorolak byly přibližně stejně účinné (7). Vybrané vlastnosti léčiv pro průchod kůží shrnuje Tab. 1.

Třením kůže při aplikaci topické formulace se dá docílit zvýšené absorpce léčivé látky kůží. Bylo popsáno, že po 45 sekundách tření topické formulace s 1% diklofenakem *in vitro* se dvojnásobně snížil elektrický odpor kůže (došlo k narušení kožní bariéry) a během 8 hodin se vstřebalo 5x více léčivé látky (9). Narušení kožní bariéry a zvýšené absorpce se může dosáhnout také okluzí, při

Tab. 1. Vybrané vlastnosti léčiv pro průchod kůží (4)

Léčivá látka	Velikost molekuly (g/mol)	pKa (%)	Vazba na plazmatické bílkoviny (%)	Rozdělovací koeficient
diklofenak	296	3,9	99,4	4,51
ibuprofen	206	4,9	cca 99	3,97
indomethacin	358	4,5	90–93	4,27
nimesulid	308	6,6	až 97,5	2,60

kteří se rohová vrstva hydratuje a bobtná, nebo opakovanou aplikací. Kromě reverzibilní interakce s intracelulárními proteiny rohové vrstvy, při které dochází k nabobtnání buněk, lze zvýšené absorpce dosáhnout i reverzibilní interakcí enhancerů permeace nacházejících se v topické formulaci s lipidy rohové vrstvy. Mezi takovéto enhancery patří např. dimethylsulfoxid, mastné kyseliny nebo tenzidy, jako je oleylalkohol, nacházející se v přípravku Voltaren Forte. Oleylalkohol umožňuje, aby se léčivo, které je v této formulaci ve velmi vysoké koncentraci, vstřebalo v požadovaném množství a požadovanou rychlostí (10).

Teoreticky se dobrého vstřebávání dosáhne tehdy, když je léková forma schopna s kůží interagovat, je jí podobná, a zároveň je schopna léčivo kůží předat, má tendenci léčivo uvolnit. Která léková forma je vhodnější, prokazují randomizované zaslepené klinické studie. Výsledky z randomizovaných, dvojité zaslepených kontrolovaných studií byly vyhodnoceny parametrem NNT (počet pacientů potřebných k léčbě pro příznivý výsledek) (11). Pouze 3 kombinace léčivých látek a lékových forem měly NNT nižší než 4. Nejnižší (nejlepší) hodnotu NNT 1,8 (95% konfidenční interval 1,5 až 2,1, 2 studie, alespoň 50% snížení intenzity bolesti) dosáhl diklofenak v lékové formě emulgel. Diklofenakové náplasti jiné než Flector měly také nízkou hodnotu NNT 3,2 (2,6 až 4,2 – dobrá/vynikající odpověď na léčbu). Z pěti studií provedených v 80. letech, kdy některé měly hůře definované výsledky, dosáhl gel s obsahem ketoprofenu NNT 2,5 (2,0 až 3,4).

Ze dvou studií s výsledky výrazného zlepšení nebo úplné remise vyšla hodnota NNT 3,9 (2,7 až 6,7) pro ibuprofenový gel. Všechny ostatní kombinace léčivé látky a lékové formy včetně sprejů měly hodnoty NNT nad 4, což naznačuje nižší účinnost (11).

Důvodem, proč se nejlepšího klinického efektu dosáhlo u emulgelu, a ne u formy gelu, je pravděpodobně to, že emulgel obsahuje lipidické kapky, kterých je objemově málo, a do kterých se diklofenak koncentruje, protože se ve formulaci nachází ve vodě méně rozpustné formě diethylaminu (10). Takto je diklofenak zapracován v přípravcích Voltaren Emulgel a Voltaren Forte. Docílí se tím relativně vysoké koncentrace a léková forma má vyšší tendenci léčivo uvolnit. Po aplikaci Voltarenu Emulgel bez vmasírovávání byl diklofenak u zdravých dobrovolníků detekován v hloubce přibližně 1 cm (12).

Závěr

Léčivo, aby dobře pronikalo kůží a působilo protizánětlivě preferenčně v místě účinku, musí být malá, kyselé, lipofilní molekula s vysokou vazbou na bílkoviny, jako je diklofenak. Zlepšeného vstřebávání léčivé látky se dá dosáhnout třením, opakovanou aplikací nebo přítomností enhanceru permeace v topické formulaci. Emulgely se zatím osvědčily jako nejvhodnější a neefektivnější systémy pro doručení léčivé látky po topickém podání.

Článek vyšel za podpory GSK.

LITERATURA

1. Derry S, Conaghan P, Da Silva JAP, et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2016; 4: CD007400.
2. Efe T, Sagnak E, Roessler PP, et al. Penetration of topical diclofenac sodium 4% spray gel into the synovial tissue and synovial fluid of the knee: a randomised clinical trial. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2014; 22: 345–350.
3. Rannou F, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys. Semin Arthritis Rheum 2016; 45(4 Suppl): S18–S21.
4. Hagen M, Baker M. Skin penetration and tissue permeability

- on after topical administration of diclofenac. Curr Med Res Opin. 2017; 33(9): 1623–1634.
5. Brown MB, Martin GP, Jones SA, et al. Dermal and transdermal drug delivery systems: current and future prospects. Drug Deliv 2006; 13: 175–187.
6. Singh P, Roberts MS. Skin permeability and local tissue concentrations of non-steroidal anti-inflammatory drugs after topical application. J Pharm Exp Ther 1994; 268: 144–151.
7. Cordero JA, Alarcon L, Escribano E et al. A comparative study of the transdermal penetration of a series of nonsteroidal antiinflammatory drugs. J Pharm Sci. 1997; 86: 503–508.
8. Brune K. Persistence of NSAIDs at effect sites and rapid

- disappearance from side-effect compartments contributes to tolerability. Curr Med Res Opin 2007; 23: 2985–2995.
9. Hasler-Nguyen N, Fotopoulos G. Effect of rubbing on the *in vitro* skin permeation of diclofenac-diethylamine 1.16% gel. BMC Res Notes. 2012; 5: 321.
10. Patent EP 2 214 642 B1, Topical compositions, 2017.
11. Derry S, Moore RA, Gaskell H et al. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 6: CD007402.
12. Müller M, Mascher H, Kikuta C, et al. Diclofenac concentrations in defined tissue layers after topical administration. Clin Pharmacol Ther. 1997; 62(3): 293–299.