



Směsi
pomocných
látek

Transdermální krém

Pentravan®

www.fagron.cz

 **Fagron**
personalizing
medicine

Transdermální podávání léčiv při léčbě bolesti

Léčba bolesti je zřejmě nejvýraznější oblastí, v níž může být transdermální podávání léků klinicky efektivní a může omezovat výskyt nežádoucích výsledků.

Bolest: civilizační choroba současnosti

Bolest postihuje 1 z 5 dospělých na celém světě, převyšuje tak počty pacientů postižených srdečními chorobami, cukrovkou a rakovinou dohromady.¹⁻⁴ Nedostatečné zvládnutí bolesti může výrazně omezovat denní aktivity. Kromě toho má velký vliv na kvalitu života; postihuje nejen pacienta osobně, ale i jeho rodinný a profesní život.¹⁻⁴

Personalizace léčby

Vědecké a klinické důkazy pozorované za posledních 15 let ve Spojených státech ukazují, že lokální léčba bolesti může být účinná a bezpečná.⁵⁻⁸ Například v randomizované dvojité zaslepené klinické studii, kde byli pacienti s neuropatickou bolestí léčeni různými léčivými látkami, došlo k významnému snížení bolesti.⁸ Pacienti uváděli lepší výsledky, pokud jde o schopnost chůze ($P = 0,028$) a výkon normální práce ($P < 0,001$) ve srovnání se skupinou s placebem. Nebyly pozorovány žádné závažné nežádoucí účinky.⁸

Lokální léčba může zmírňovat bolest a zlepšovat tak fyzické funkce i kvalitu života.⁸ Pomocí této cesty podání lze topicky aplikovat širokou škálu léčivých látek, což nabízí také řadu výhod:⁵⁻⁷

- Přímé podání v místě bolesti⁹⁻¹¹
- Minimální systémová absorpce⁹⁻¹²
- Kombinace různých mechanismů účinku¹¹⁻¹³
- Doplnková terapie k perorální léčbě¹⁴

Akutní bolest

Perorálně podávaná nesteroidní antiflogistika (NSAID) se používají zejména při léčbě akutní, nociceptní bolesti. Jsou sice účinná při zmírňování bolesti a léčbě zánětů, avšak jejich užívání vykazuje vysoký výskyt nežádoucích účinků, zejména poruch zažívacího ústrojí způsobených nevhodným dávkováním.

Nižší systémové koncentrace po místním podání by měly mít za následek nižší riziko vedlejších účinků i interakcí mezi léky vyplývající z toho, že NSAID napomáhají vytěsnění léků navázaných na plazmatické proteiny a ovlivňují enzymy cytochromu P450.

Neuropatické bolesti

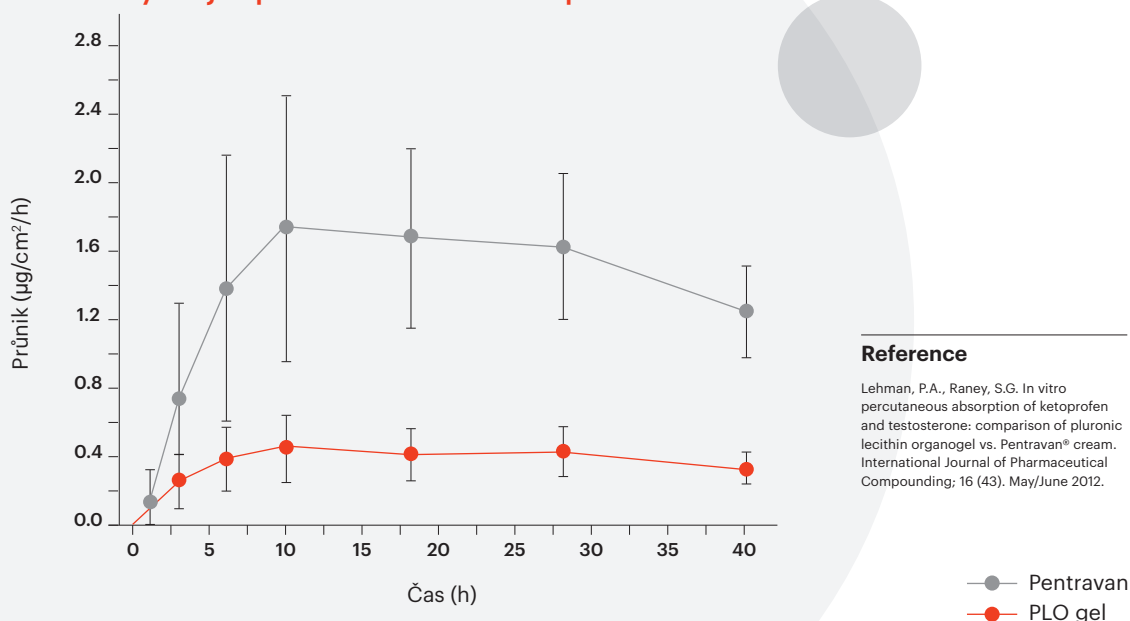
Neuropatická bolest je primárně výsledkem neuropatického zranění nebo modulace v rámci centrální nervové soustavy a obecně jde o chronickou, dlouhotrvající nemoc. Při léčbě neuropatické bolesti se využívají různé druhy farmakoterapie, jde například o využití antikonvulziv, NSAID v kombinacích, opioidních analgetik, tricyklických antidepresiv nebo klonidinu.^{15,16} Kvůli chronické podstatě neuropatické bolesti a nežádoucím vedlejším účinkům, které jsou spojené s většinou perorálně podávaných léků, výrobci a lékárníci neustále hledají alternativy, jež by neuropatickou bolest léčily místně. Dnes se k účinné léčbě chronické neuropatické bolesti používá mnoho připravovaných léků pro místní podání. Použití víceúrovňových režimů místně aplikovaných léčivých přípravků bylo opakovaně popsáno jako úspěšné.¹⁶⁻²²

Reference

1. Boston scientific Ltd. The painful truth: State of pain management in Europe. 2013.
2. Breivik H et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. Eur J Pain. 2006 May;10(4):287-333.
3. Tsang A et al. Common chronic pain conditions in developed and developing countries: gender and age differences and comorbidity with depression-anxiety disorders. J Pain. 2008 Oct;9(10):883-91.
4. IOM (Institute of Medicine). Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
5. Argoff CE. Topical analgesics in the management of acute and chronic pain. Mayo Clin Proc. 2013;88(2):161-170.
6. Sawynok J. Topical analgesics for neuropathic pain: preclinical exploration, clinical validation, future development. Eur J Pain. 2014;18(4):465-81.
7. Peppin JF et al. Skin Matters: A review of topical treatments for chronic pain: part 1. Pain Ther. 2015; 4:17-50.
8. Reyzelman AM, Vartivarian M, Bazarov I, Horne B. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of a Topical Analgesic Cream for the Treatment of Neuropathic Pain. The Pain Practitioner. 2014 Fall;24 (3): 5-15.
9. Stanos SP. Topical Agents for the Management of Musculoskeletal Pain. J Pain Symp Man. 2007;33(3):161-170.
10. Sawynok J. Topical and peripherally acting analgesics. Pharmacol Rev. 2003;55(1):1-20.
11. Tegeder I et al. Application of microdialysis for the determination of muscle and subcutaneous tissue concentrations after oral and topical ibuprofen administration. Clin Pharmacol Ther. 1999 Apr;65(4):357-68.
12. Argoff CE. Topical analgesics in the management of acute and chronic pain. Mayo Clin Proc. 2013;88(2):161-170.
13. de Leon-Casasola OA. Multimodal approaches to the management of neuropathic pain: the role of topical analgesia. J Pain Symp Man. 2007;33(3):356-364.
14. Jorge LL, Feres CC, Teles VEP. Topical preparations for pain relief: efficacy and patient adherence. J Pain Res. 2011; 4:11-24.
15. Mestayer III RF. Pain after spinal infusion. International journal of pharmaceutical compounding. 2010; 14(3): 182-190.
16. McNulty JP. Update on managing neuropathic pain. International journal of pharmaceutical compounding. 2009; 13(3): p. 182-190.
17. Various formulations for analgesic transdermal drug delivery systems. International journal of pharmaceutical compounding. 2010; 14(3): p. 185-194.
18. Alexander K, Wynn T. Transdermal gel in the treatment of postoperative pain. International journal of pharmaceutical compounding. 2007; 11(3): p. 181-184.
19. Franchum J, Ramsay D, Das NG et al. Pluronic lecithin organogel for local delivery of anti-inflammatory drugs. International journal of pharmaceutical compounding. 2004; 8(2): p.101-105.
20. Barkin R. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the importance of drug, delivery, and therapeutic outcome. American journal of therapeutics. 2012. Epub ahead of print.
21. Jones M. Clinical nuggets and pearls: chronic neuropathic pain and opioid tolerance. International journal of pharmaceutical compounding. 2002; 6(1): p. 4-6.
22. Cabaleiro J. Assessing and treating neuropathic pain. Home healthcare nurse: the journal for the home care and hospice professional. 2002; 20(11): p. 718-723.

Výsledky studie pro hormonální substituci testosteronu

Pentravan® je velmi rychle vstřebatelná krémová emulze (olej ve vodě). Obsahuje látky pro usnadnění transdermální penetrace, fosfolipidovou matrix, která zvyšuje permeaci látek přes kůži.



Srovnání pronikání léčiv v Pentravanu® vs PLO Gel

- Léčiva v Pentravanu® dosáhla maximálních hodnot rychleji
- Množství absorbovaného léčiva v Pentravanu® je z farmakologického hlediska vyšší
- Ketoprofen v Pentravanu® byl absorbován 3,8krát lépe než v případě PLO
- Testosteron v Pentravanu® byl absorbován 1,7krát lépe než v případě PLO

Výhody

- Lepší pocit na dotek a rychlejší absorpce pro lepší compliance pacienta
- Galenická příprava léčiv s Pentravaneem vyžaduje jen krátkou dobu pro přípravu; je připravený k okamžitému použití
- Zajišťuje účinnost a reprodukovatelnost postupu
- Minimální vůně. Neparfémovaný přípravek
- Lze jej použít při magistraliter přípravě léčiv s hormony, antiflogistiky, kortikosteroidy, svalovými relaxanty, anestetiky a jinými kategoriemi léčiv, když je vyžadována lokální aplikace

Příklady léčivých látek používaných s Pentravaneem® v zahraničí

Bolest		
Amitriptylin HCl	Gabapentin	Ketoprofen
Baklofen	Ibuprofen	Klonidin HCl
Cyklobenzaprin	Kapsaicin	Lidokain
Diklofenak sodný	Karbamazepin	Lidokain HCl
Fentanyl	Ketamin HCl	Methadon HCl

HRT		Ostatní
Morfin sulfát	Estriol	Metformin
Nifedipin	Estradiol	Metoklopramid
Piroxikam	Progesteron	Promethazin HCl
Tetrakain	Testosteron	Propranolol HCl
Tetrakain HCl	DHEA	Sildenafil citrát

Výhody transdermálního podávání léků

Transdermální podání představuje atraktivní alternativu k jiným způsobům podávání léků.

Transdermální podání léčiv je populární i díky tomu, že má oproti konvenčnímu podávání léků řadu výhod:

- Minimalizuje gastro-inestinální obtíže spojené s lékovou absorpcí, které způsobuje pH zažívacího ústrojí, enzymová aktivita či interakce léků s nápoji, potravinami a jinými perorálně podávanými léky
- Může alternovat perorální podávání léků tam, kde je tento způsob nevhodný, například v případě zvracení nebo průjmu
- Obchází jaterní first-pass efekt, který může způsobit předčasnou metabolizaci účinných látek
- Zvyšuje poločas vylučování a dosahuje vysokých koncentrací ve tkáni:plazmě, což prodlužuje dobu působení; je pak potřeba méně časté podávání dávek, což zlepšuje compliance a dodržování léčby
- Terapii je možné rychle ukončit odstraněním systému pro transdermální podávání léků z povrchu kůže
- Jde o neinvazivní metodu, eliminují se obtíže spojené s parenterální léčbou, zvyšuje se míra přijetí terapie ze strany pacienta
- Je vhodné pro aplikaci samotným pacientem, kdy tento má plnou kontrolu nad léčbou
- Umožňuje kombinovanou terapii s jedním podáním; do transdermálního systému lze inkorporovat širokou škálu léků s různými chemickými vlastnostmi
- Nalézá využití ve veterinární medicíně
- Transdermální krémy se snadno připravují a lze je vytvořit v několika jednoduchých krocích
- Všeobecně cenově dostupná varianta¹¹⁻¹²

O Pentravanu®

Pentravan® je emulze typu olej ve vodě (o/v), která využívá stejných pomocných látek zvyšujících pronikání léčiv přes pokožku jako tradiční PLO gely (Pluronic Lecithin Organogel), ale bez nadbytečných lepkavých zbytků přípravku na kůži.

Pentravan® je zcela absorbován kůží, čímž zvyšuje míru pronikání přípravků přes kůži. Zanechává na kůži kosmeticky elegantní pocit bez nežádoucích reziduí.



Technická data

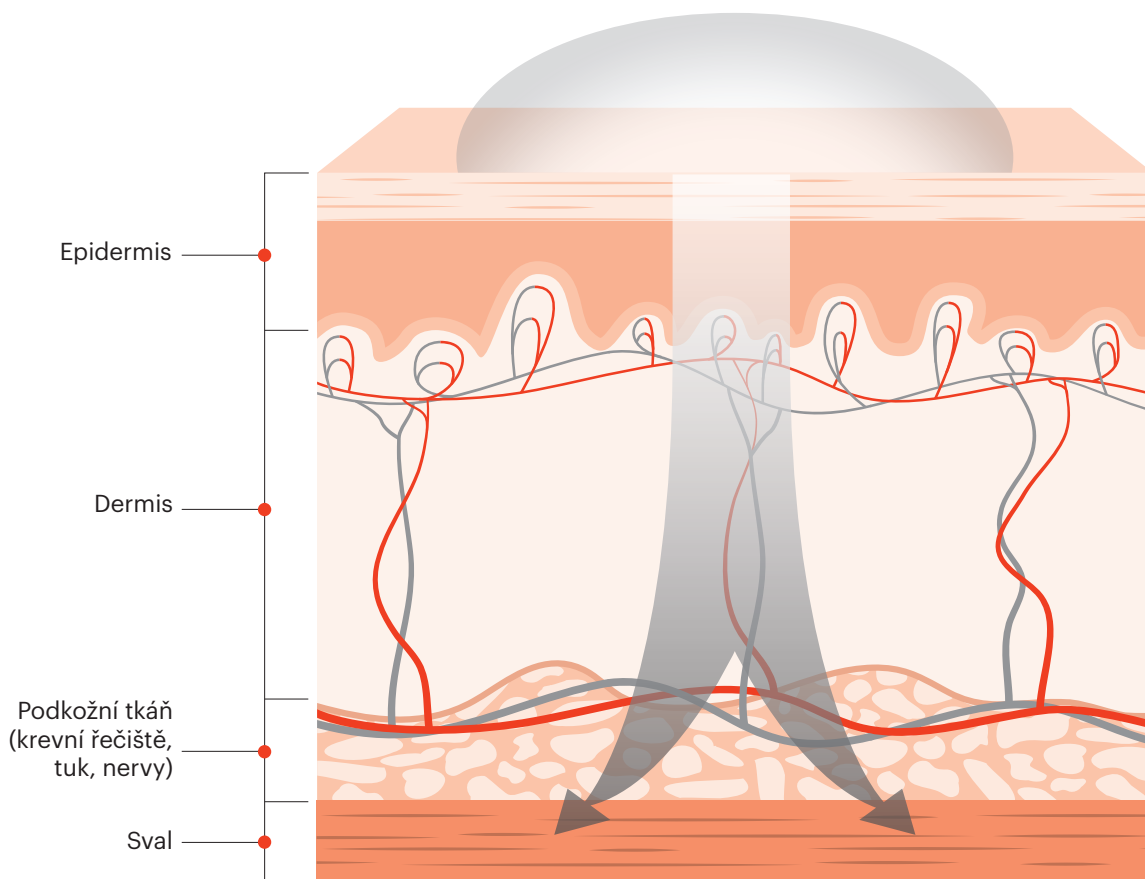
Vzhled	Žlutá krémová emulze
Vůně	Jemná vůně po lecithinu
pH	4,0 – 5,5
Exspirace (před otevřením)	až 36 měsíců
Podmínky uchování	15 – 25°C

Pokud se chcete dozvědět více o Pentravanu® a našich dalších směsích pro galenickou přípravu léčiv, kontaktujte nás na fagronacademy@fagron.cz, navštivte sekci Produktové inovace na našem webu www.fagron.cz nebo naskenujte QR kód:



Transdermální absorpce Pentravan®

Jak to funguje?



Transdermální absorpce léku je výsledkem přímého pronikání léku přes stratum corneum (SC). Jde o nejzevnější vrstvu pokožky, 10 až 15 μm tlustou vrstvu ploché, částečně vyschlé neživé tkáně. Obsah lipidů je koncentrován v mimobuněčné fázi SC a představuje

hlavní dráhu pronikání léku. Jakmile lék pronikne přes SC, jeho molekuly mohou projít hlubšími vrstvami pokožky do škáry a nakonec dosáhnout vaskularizované vrstvy. V ní se pak lék může absorbovat do krevního oběhu.

Příprava transdermálních krémů

Pentravan® je základ k okamžitému použití pro rychlou a efektivní přípravu transdermálních krémů. Pomocí Pentravanu® lze systémy transdermálního podávání léků „individualizovat“ pro vašeho pacienta výběrem právě těch léčivých látek, které váš pacient potřebuje, úpravou koncentrace a konzistence. Formulace s Pentravanem® lze využít pro topické podání přes kůži i pro vaginální podání hormonů.

LIDOKAIN 10 % v Pentravanu®

Příklad receptury

Lidocaini	10,0 g
Propylenglycoli seu thymoli	q.s.
Pentran®	ad 100,0 g

Reference

Formulation: International Journal of Pharmaceutical Compounding; 7 (3): p 183. Allen, L.V. Jr. Transdermals: the skin as part of a drug delivery system. International Journal of Pharmaceutical Compounding; 15 (4). July/August 2011. Lehman, P.A., Raney, S.G. In vitro percutaneous absorption of ketoprofen and testosterone: comparison of pluronic lecithin organogel vs. Pentran® cream. International Journal of Pharmaceutical Compounding; 16 (43). May/June 2012.

KARBAMAZEPIN 5 % v Pentravanu®

Příklad receptury

Carbamazepini	5,0 g
Ethanoli 96 %	q.s.
Pentran®	ad 100,0 g

Reference

Formulation: International Journal of Pharmaceutical Compounding; 15 (2): p 157. Allen, L.V. Jr. Transdermals: the skin as part of a drug delivery system. International Journal of Pharmaceutical Compounding; 15 (4). July/August 2011. Lehman, P.A., Raney, S.G. In vitro percutaneous absorption of ketoprofen and testosterone: comparison of pluronic lecithin organogel vs. Pentran® cream. International Journal of Pharmaceutical Compounding; 16 (43). May/June 2012.

ESTRADIOL 0,1 % a PROGESTERON 0,4 % v Pentravanu®

Estradioli	0,1 g
Progesteroni	0,4 g
Ethanoli 96 % seu ol. amygdalae	q.s.
Pentran®	ad 100,0 g

AMITRIPTYLIN 2 % a BAKLOFEN 2 % v Pentravanu®

Příklad receptury

Amitriptylini HCl	2,0 g
Baclofeni	2,0 g
Propylenglycoli	q.s.

Reference

Formulation: International Journal of Pharmaceutical Compounding; 4 (2): p 132. Allen, L.V. Jr. Transdermals: the skin as part of a drug delivery system. International Journal of Pharmaceutical Compounding; 15 (4). July/August 2011. Lehman, P.A., Raney, S.G. In vitro percutaneous absorption of ketoprofen and testosterone: comparison of pluronic lecithin organogel vs. Pentran® cream. International Journal of Pharmaceutical Compounding; 16 (43). May/June 2012.

TESTOSTERON 1 % v Pentravanu®

Příklad receptury

Testosteroni	1,0 g
Olei amygdalae	q.s.

Reference

Testosterone 100-mg/g in Pentran™Plus, Preserved, Human, Veterinary [Fagron] na www.CompoundingToday.com, přístup 6/2019
Formulation: International Journal of Pharmaceutical Compounding; 6 (1): p 42. Allen, L.V. Jr. Transdermals: the skin as part of a drug delivery system. International Journal of Pharmaceutical Compounding; 15 (4). July/August 2011. Lehman, P.A., Raney, S.G. In vitro percutaneous absorption of ketoprofen and testosterone: comparison of pluronic lecithin organogel vs. Pentran® cream. International Journal of Pharmaceutical Compounding; 16 (43). May/June 2012.

Reference

Estradiol 1-mg/g and Progesterone 4-mg/g in Pentran™ PLUS Cream Base [Fagron] na www.CompoundingToday.com, přístup 6/2019
Allen, L.V. Jr. Transdermals: the skin as part of a drug delivery system. International Journal of Pharmaceutical Compounding; 15 (4). July/August 2011. Lehman, P.A., Raney, S.G. In vitro percutaneous absorption of ketoprofen and testosterone: comparison of pluronic lecithin organogel vs. Pentran® cream. International Journal of Pharmaceutical Compounding; 16 (43). May/June 2012.

Společně
tvoříme budoucnost
personalizované medicíny.



Fagron a.s.
Holická 1098/31m
779 00 Olomouc
Česká republika
www.fagron.cz

Kontakt
T +420 585 222 590
Callcentrum Po-Pá: 7-17
objednavky@fagron.cz
fagronacademy@fagron.cz

Fagron
personalizing
medicine