Dependența de nicotină şi terapia farmacologică de oprire a fumatului. II.

Addicting for nicotine and pharmacological therapy for smoking cessation. II.

Prof. Dr. Iuliana POPIOVICI, Conf. Dr. Ileana Cornelia COJOCARU,
Şef Lucr. Dr. Lăcrămioara OCHIUZ

Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa", Iaşi

REZUMAT

Scopul terapiei farmacologice de oprire a fumatului este acela de a reduce efectele fizice ale retragerii tutunului cum ar fi: iritabilitatea, anxietatea, dificultatea de concentrare, foamea, toropeala, cefaleea, simptomele gastrointestinale.

În acest referat sunt prezentate unele aspecte privind tratamentul pentru abandonarea fumatului, care include două principii de bază: terapia de înlocuire a nicotinei din țigări, prin preparate cu nicotină, şi terapia non-nicotinică.

Cuvinte cheie: oprirea fumatului, terapie farmacologică, produse de înlocuire a nicotinei, terapia non-nicotinică

ABSTRACT

The aim of pharmacological therapy for smoke cessation consists in treating physical effects of smoke withdrawal, such as: irritability, anxiety, hunger, weakness, headache, associated with gastrointestinal symptoms.

The present paper displays some aspects concerning treatment of smoke cessation, which is based on two main principles: nicotine replacement therapy through nicotine administration in various pharmaceutical dosage forms; non-nicotinic therapy.

Key words: smoke cessation, pharmacological therapy, nicotine replacement, non-nicotinic therapy

Introducere

În nota I au fost prezentate o serie de aspecte privind fiziopatologia dependenței de nicotină şi terapia non-farmacologică de oprire a fumatului. În continuare, pe baza proprietăților fizico-chimice ale nicotinei, vom reda principalele forme farmaceutice utilizate în terapia de înlocuire a nicotinei şi terapia non-nicotinică.

Efectele pe termen scurt ale tutunului produc plăcere şi mulțumire, iar continuarea utilizării conduce la stabilirea unui „ritual" de fumare zilnic.

Totuşi, nicotina ca atare nu contribuie la consecințele negative asupra sănătății oamenilor, ca utilizarea tutunului. Mai nou, s-a stabilit că efectele inițiale rapide asupra s.n.c., datorate utilizării tutunului (de ex. fumatul şi mestecarea tutunului) sunt atribuite nicotinei.

Alcaloidul în stare pură este disponibil sub formă de bază şi ca diferite săruri: clorhidrat, diclorhidrat, sulfat, tartrat, bitartrat şi salicilat (1, 2, 3).

Nicotina face parte din clasa I a sistemului de clasificare biofarmaceutică (SCB), propus de

Adresa de corespondență:
Prof. Dr. Iuliana Popiovici, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa", Str. Universității, Nr. 16, Iaşi

Amidon G.L. şi Löbenberg R., având o solubilitate mare şi o permeabilitate înaltă (2). Este interesant de cunoscut că, totuşi, nicotina este puţin absorbită după ingestie (3), cu o biodisponibilitate de numai 30%.

Nicotina este însă absorbită rapid prin piele, ţesuturile cavităţii orale (ex. mucoasele bucală, gingivală, sublinguală, lingurală şi palatală), mucoasa nazală, cât şi de plămâni, după inhalare.

Aceasta se explică prin proprietăţile fizico-chimice ale nicotinei, care au ca rezultat o absorbţie mare prin piele şi mucoase, fără a necesita promotori de absorbţie, solubilizanţi sau inhibitori enzimatici, pentru a obţine nivele plasmatice terapeutice (ex. sublingual, transdermic, bucal şi nazal).

Nicotina este o substanţă ideală pentru absorbţia prin mucoase, deoarece are o mare solubilitate în apă şi o lipofilie mare, ex. coeficientul de partiţie octanol/apă log $P_{O/A}$ = 1,1 (2).

Aceste proprietăţi au condus la exploatarea, de peste 30 de ani, a eliberării nicotinei pe căile: transdermică, transmucozală orală, nazală şi pulmonară şi la dezvoltarea terapiei formelor farmaceutice de înlocuire a nicotinei (engl. *Nicotine Replacement Therapy*, abrev. NRT products), care pot elibera nicotină şi ajută la întreruperea obiceiului de a fuma tutun (ex. forme cu şi fără fum), dependenţa şi sevrajul (4-11).

Terapia medicamentoasă (farmacologică)

Acest tip de tratament în vederea abandonării fumatului include două principii de bază:

– terapia de înlocuire a nicotinei din ţigări (engl. *Nicotine Replacement Therapy*, abrev. NRT);
– terapia non-nicotinică.

Scopul terapiei farmacologice în sprijinul stopării fumatului este acela de a reduce efectele fizice ale retragerii tutunului, cum ar fi: iritabilitatea, anxietatea, dificultatea de concentrare, foamea, toropeala, simptomele gastrointestinale, dureri de cap şi perturbarea somnului, care culminează în cadrul a 72 ore şi se pot continua intermitent pentru mai multe săptămâni. Mai mult, terapia medicamentoasă este necesară la unii pacienţi pentru a reduce efectele psihologice ale întreruperii fumatului, în ceea ce priveşte dorinţa de a fuma şi care persistă mai mulţi ani sau, cum atestă unii fumători, un timp nedefinit. În timp ce mulţi pacienţi pot beneficia de acest tip de tratament, unii dintre ei nu pot să-l urmeze, îndeosebi acei care sunt mediu-dependenţi de nicotină. De asemenea la pacienţii cu afecţiuni cronice, acest tratament medicamentos pentru oprirea fumatului poate interacţiona cu medicaţia prescrisă pentru bolile de care suferă (9-11).

Terapia de înlocuire a nicotinei din ţigări

Pentru a evita substanţele nocive conţinute de fumul ţigărilor, s-au elaborat variate preparate farmaceutice care conţin nicotină. Pe piaţa farmaceutică sunt disponibile multe forme farmaceutice cu nicotină (13) adecvate eliberării pe diferite căi: nazală, transdermică, oromucozală, inhalaţie.

Nicotina este cunoscută ca medicament cu dependenţă înaltă. Deşi utilizarea tutunului conduce la toleranţă şi dependenţă, acestea nu au fost observate la produsele de înlocuire a nicotinei, care oferă doze mici de nicotină.

Terapia de înlocuire a nicotinei (engl. *Nicotine replacement therapy*, abrev. NRT) s-a dovedit un succes în programele de oprire a fumatului.

Totuşi, dozele farmacologice de nicotină din aceste produse uzuale nu alină simptomele de sevraj în acelaşi mod ca fumatul şi fumătorii sunt dezamăgiţi că nu obţin acelaşi efect de fumare (1, 3, 6).

Eliberarea transdermică a nicotinei este efectivă în a stabili niveluri sanguine scăzute; totuşi timpul de debut al acţiunii este mai mic, comparativ cu absorbţia prin ţesuturile mucozale ale cavităţii orale şi tractului respirator (ex. nas, plămâni).

De aceea, eliberarea intraorală oferă o oportunitate unică de dezvoltare a unor produse cu debut rapid de acţiune, care se adresează perioadelor de dorinţă, cât şi de întrerupere, la pacienţii cu terapie transdermică.

Deşi NRT poate dubla ratele de succes de oprire comparativ cu placebo, combinat cu intervenţii privind comportamentul ca: terapia de aversiune, sfătuirea, programe educaţionale, hipnoza, au fost propuse şi alte strategii de tratament farmacologic pentru viitor, care vor îmbunătăţi eficacitatea terapiei de oprire a fumatului.

Terapia asocierii eliberării transdermice a nicotinei din plasturi cu produse intraorale (IODs) permite eliberarea nicotinei „ad libitum" (ex. gume, pastile, spray-uri, inhalatoare etc.) şi oferă oportunitatea unui control efectiv mai mare al sevrajului nicotinei şi simptomelor acestuia.

În prezent, se utilizează şi sunt disponibile pe piaţa farmaceutică următoarele forme farmaceutice cu nicotină:

1. Sisteme transdermice;

2. Produse transmucozale orale: gume de mestecat, pastile (lozengi), tablete sublinguale, inhalatoare orale, ţigarete artificiale, lollipops-uri;

3. Spray-uri nazale.

În cercetare şi dezvoltare se află următoarele produse intraorale mucozale: produse oral transmucozale, gume de mestecat, plasturi transmucozali orali.

Sisteme terapeutice transdermice (STT) cu nicotină

Sistemele terapeutice transdermice au avantajul că nu suferă efectul primului pasaj hepatic, dar au dezavantajul că nu cresc rapid picul nicotinei în sânge ca cel produs prin fumat.

Utilizarea plasturilor transdermici pentru eliberarea nicotinei a fost unul din primele produse NRT comercializate, în 1997.

Plasturii cu nicotină disponibili în comerț sunt prezentați în tabelul 1.

Unii dintre aceşti plasturi cu nicotină sunt disponibili ca OTC-uri, datorită siguranței utilizării lor, capacității pacienților de a-şi autodiagnostica dependența lor de nicotină şi automedicației, care atestă eficacitatea acestor produse (14).

Sistemele cu eliberare transdermică a nicotinei sunt eficace în stabilirea unui nivel plasmatic

TABELUL 1. *Sisteme transdermice cu nicotină (Nicotine transdermal systems, abrev. NTS)*

Medicament	Dozaj	Efecte adverse	Contraindicații / Interacțiuni	Observații
STT-uri cu nicotină: pentru 16 ore: **Nicorette®** patch (în UE) 5, 10 mg **Nicotrol®** 5, 10, 15 mg *pentru 24 ore:* **Habitrol®** (Ciba Geigy) 7, 14, 21 mg **Nicoderm®** (Marion Merrell Dow) 7, 14, 21 mg **Prostep®** (Lederle) 11, 22 mg **Clear Patch** (Glaxo Smith Kline)	Plasturele se aplică pe pielea curată, uscată, lipsită de păr, pe braț sau şold, utilizând un loc diferit pentru fiecare zi. Aplicate în timpul zilei, se lasă şi în timpul somnului, 16-24 ore. Pentru fumătorii înrăiți se începe cu un dozaj mare, pentru cei medii şi uşori se aplică doze intermediare care se reduc gradat după o perioadă de 6-16 săptămâni. Pentru persoanele sub greutatea de 45 kg şi pentru acei cu tulburări CV se va adapta doza corespunzătoare de nicotină.	**Reacții dermatologice** la locul aplicării: eritem, prurit, arsuri, edem, rash, usturime, vezicule, însoțite de: dureri de cap slăbiciune, stare gripală cu dureri musculare. **CV:** palpitații, dureri precordiale, fluctuații ale TA, tahicardie. **GI:** dureri abdominale, dispepsie, greață, diaree sau constipație, vomă, gură uscată, flatulență, stomatită, însoțite de mialgie, artralgie, artrită, dismenoree, dureri de dinți. **SNC:** insomnie, coşmaruri, amețeli, nervozitate, depresie, hipotonie, somnolență, anxietate, parestezii, labilitate emoțională. **Respirator:** tuse, faringită, rinită, sinuzită, dispnee. **Altele:** modificarea gustului, oboseală, transpirație, reacții alergice.	**CI:** nu se fumează în timpul tratamentului; afecțiuni renale severe; imediat după MI; angină pectorală severă; în timpul tratării aritmiilor, AVC recent, alăptare, copii sub 18 ani; boli dermatologice. **CI relative:** sarcină, dermatită atopică sau eczeme. **Precauții:** hipertiroidie, feocromocitom, diabet insulino-dependent, ulcer peptic activat, creşterea TA. **Interacțiuni**: paracetamol, cafeină, imipramină, oxazepam, pentazocin, teofilină, propanolol, insulină, antagonişti adrenergici (prazosin, labetalol), propoxifen, agonişti adrenergici (izoproterenol, fenilefrină).	Supravegherea pacienților în primele 2 săptămâni pentru a se asigura că nu fumează sau medicația este discontinuă dacă continuă fumatul. Se vor evalua beneficiile sistării fumatului față de riscurile terapiei de înlocuire a nicotinei pentru pacienții cu TA crescută, tulburări CV, sarcină. În timpul activităților susținute se îndepărtează STT-urile pentru a evita toxicitatea nicotinei în urma creşterii absorbției ei. Locul aplicării plasturelui se schimbă în fiecare zi. Nu vor fi lăsate la îndemâna copiilor sau a animalelor de casă.

*Fumatul poate afecta acțiunea unor medicamente, ceea ce necesită creşterea dozelor de medicament în cele mai multe cazuri; la fel, preparatele cu nicotină interacționează cu unele medicamente. Atunci când fumatul şi terapia de substituție sunt discontinue, şi medicația va fi ajustată la doze descrescătoare.

Abrev.: AVC = accident vascular cerebral; CI = contraindicații; CV = cardiovascular; GI = gastrointestinal; MI = infarct miocardic; SNC = sistemul nervos central; STT = sistem terapeutic transdermic; TA = tensiune arterială.

TABELUL 2. *Comparație între STT-urile cu nicotină*

Produs	Fabrica	Dozaj[a] (mg/zi)	Aria suprafeței active (cm^2)	Aria suprafeței totale (cm^2)	Conținut în nicotină (mg)	Eficiența eliberării (%)[b]
Habitrol®	Ciba-Geigy	7	10	10	17,5	40
		14	20	20	35,0	40
		21	30	30	52,5	40
Nicoderm®	Marion Merrel Dow	7	7	7	36,0	18
		14	15	15	78,0	18
		21	22	22	114,0	18
Nicoderm® CQ Clear Patch[c]	Glaxo Smith Kline	7	7	7	360,0	18
		14	15	15	780,0	18
		21	22	22	114,0	18
Nicotrol®	McNeil	5	10	10	8,3	60
		10	20	20	16,6	60
		15	30	30	24,9	60
Prostep®	Lederle	11	3,5	32	15	73
		22	7	32	30	73

a. Toți plasturii sunt pentru 24 ore, cu excepția Nicotrol®, care se poartă 16 ore;
b. Eficiența eliberării este în procente de s.m. înscrisă pe etichetă, eliberată peste perioada de dozare prescrisă;
c. Disponibile ca produse OTC.

„steady-state" de nicotină pe o perioadă de peste 16 sau 24 ore.

În 1996, FDA a avizat că Nicotrol® şi Nicoderm® CQ pot fi disponibile fără reţetă, ca şi în prezent, ca OTC. Alte două produse, Habitrol® şi Prostep®, sunt disponibile numai cu reţetă.

Timpul optim de tratament cu plasturii transdermici (*Nicotine transdermal systems*, abrev. NTS) depinde a individ şi de gradul de dependenţă pentru nicotină şi poate varia de la 6 la 8 săptămâni.

Aceste produse au fost dezvoltate în diferite concentraţii de nicotină, pentru a obţine o eliberare continuă de nicotină pentru o perioadă de peste 24 ore, ex: Nicoderm®, Habitrol®, Prostep®, sau 16 ore, ex. Nicoderm® CQ.

Modul de utilizare a STT-urilor cu nicotină este redat în tabelul 3.

Raţiunea pentru aceste tipuri de produse este de a oferi o treaptă mai jos („step down") în programul de oprire a fumatului, început cu produse cu doze înalte, care este aplicat zilnic timp de 4 săptămâni, urmat iar de scăderea dozelor pentru o perioadă de 4 săptămâni şi, în final, scăderea dozei până ce se renunţă la obicei.

NTS nu stimulează însă farmacocinetica nivelelor plasmatice de nicotină care urmează după fumat şi, de asemenea, există diferenţe între farmacocinetica diferitelor produse comercializate.

Produse transmucozale orale (OT)

Până în prezent au fost dezvoltate multe produse transmucozale orale (engl. *Oral transmucozal*, abrev. OT), care pot fi clasificate în următoarele tipuri:

- produse cu dizolvare rapidă (1 la 10 min.);
- produse cu eliberare imediată (1 la 10 min.);
- produse cu dizolvare înceată (10 la 30 de min.);
- produse cu eliberare înceată (10 la 30 de min.);
- sisteme de eliberare nedizolvabile (30 de min. la 24 ore);
- sisteme cu eliberare controlată (30 de min. la 24 ore).

Multe din aceste forme farmaceutice moderne prezintă o începere mai rapidă a acţiunii şi un nivel plasmatic de nicotină mai înalt, decât poate fi obţinute cu sistemele transdermice (STT).

Au fost cercetaţi un număr de alcaloizi din tutun pentru a ajuta oprirea fumatului: nicotina şi alcaloizi înrudiţi ca: nor-nicotina şi lobelina, ca bază sau ca săruri şi complecşi cu rezinele.

Lobelina are o structură asemănătoare nicotinei şi a fost utilizată în produse pentru oprirea fumatului (NRT). Este principalul alcaloid izolat din tutunul indian (*Lobelia inflata*, familia *Lobeliaceae*). Se folosesc sărurile sale: clorhidratul şi sulfatul, în produse NRT, pentru respingerea fumatului: Australia: Cig-Ridettes; Spania: Nofum; Smokeless; UK: Anti-Smoking Tablets; SUA: Cigarrest®, Bantron®, Tabmit®, Nikoban® (din 1993) (1, 15).

Au fost dezvoltate diferite forme oromucozale cu nicotină, astfel: gume, pastile (lozengi), tablete sublinguale, spray intraoral (tabelul 4).

Produsele transmucozale orale cu nicotină sunt destinate să elibereze nicotina în cavitatea orală, unde sunt absorbite predominant prin ţesuturile mucoasei bucale, cu o mică fracţiune absorbită prin

TABELUL 3. *Graficul dozajului pentru plasturii cu nicotină*

Habitrol®	Nicoderm®	Nicotrol®	Prostep®
21 mg/24 h × 3-4 săpt. 14 mg/24 h × 3-4 săpt. 7 mg/24 h × 3-4 săpt.	21 mg/24 h × 6 săpt. 14 mg/24 h × 2 săpt. 7 mg/24 h × 2 săpt.	15 mg/16 h × 8 săpt. 10 mg/16 h × 2 săpt. 5 mg/24 h × 2 săpt.	22 mg/24 h × 6-12 săpt. 11 mg/24 h × 6-12 săpt.

TABELUL 4. *Produse NRT (Nicotine Replacement Therapy) comercializate*

Produsul	Firma producătoare	Concentraţia dozei (mg)	Debut acţiune (minute)
NICORETTE® gumă[a]	Pharmacia AB Glaxo Smith Kline	2 şi 4 mg	30
NICORETTE Plus® gumă	Pharmacia AB Glaxo Smith Kline	4 mg	30
NICOTINE Polacrilex gumă[a]	Watson Lab.	2 şi 4 mg	30
NICOTINELL® gumă	Novartis	2 mg	30
NICOTINELL® pastile (lozengi)	Novartis	2 mg	30
COMMIT™ pastile (lozengi)[a]	Glaxo Smith Kline	1 mg	30
NICOTROL® NS spray[b]	Pharmacia & Upjohn (McNeil Consumer HealthCare)	0,5 mg/spray (max. 40 mg/zi)	10-30
NICOTROL® inhalant[b,d] NICOTROL® ţigarete artificiale[c]	Pharmacia & Upjohn (McNeil Consumer HealthCare)	10 mg cartuş (eliberare 4 mg)	30

a. produs OTC, b. numai cu reţetă, c. ţigarete artificiale fără fum, d. retras de pe piaţă

TABELUL 5. *Avantajele şi dezavantajele produselor NRT*

Produs	Avantaje	Dezavantaje
1. Sisteme terapeutice transdermice (STT) cu nicotină	• Nu au efecte adverse locale orale şi puține efecte secundare sistemice; • Uşor de administrat; • Dozarea: o dată pe zi; • Menține nivelurile plasmatice „steady state”;	• Unele iritații locale ale pielii; • Dozaj mai puțin flexibil ca la alte produse; • Nicotina este eliberată relativ încet; • Efecte secundare de perturbare a somnului; • Mai puțin optimal pentru controlul perioadei acute de întrerupere a fumatului;
2. Gume cu nicotină	• Debutul acțiunii mai rapid ca la STT; • Mult mai adecvate ca STT; • Eliberarea s.m. uşoară pe cale mucozală; • Poate fi dozată la nivelul dorit;	• Trebuie mestecată pentru a elibera s.m.; • Muşchii gurii devin „obosiți”; • Trebuie aruncată guma după eliberare; • Timpul dozării efective nu este controlat;
3. Spray nazal cu nicotină	• Debut rapid al acțiunii față de plasture şi gumă; • Se adresează efectiv perioadei acute de dorință; • Mai puțin efectiv în titrarea dozei;	• Poate fi mai iritant comparativ cu plasturele şi guma; • Nu este eficace peste 24 ore, ca plasturii; • Sunt necesare mai multe aplicări; • Mult mai facil de supradozat;
4. Nicotină inhalator	• Debut rapid al acțiunii față de plasture şi gumă; • Se adresează efectiv perioadelor acute de dorință şi oferă o dozare bună; • Doza este eliberată rapid în dorință acută, față de plasture;	• Poate fi mai iritant față de gumă şi plasture; • Nu este eficace peste 24 ore ca plasturele; • Sunt necesare mai multe doze; • Predispus la supradozare;
5. Pastile (lozengi) şi tablete sublinguale	• Debut mai rapid al acțiunii decât la plasturi; • Mult mai adecvat ca surogat de fumat decât plasturii; • Nu este necesară mestecarea ca la gumă; • Se eliberează s.m. pe cale oromucozală; • Pot fi dozate la nivelul dorit;	• Trebuie dizolvate pentru a elibera s.m.; • Durată scurtă de eliberare; • Timpul efectiv de dozare nu este bine controlat; • Sunt necesare mai multe doze zilnice; • Mai puțin efectiv în menținerea C_{max} comparativ cu plasturii şi guma;
6. Țigarete artificiale	• Satisface componenta fiziologică de fumare; • Este un surogat al țigaretei.	• Mai puțin efectiv în perioadele de dorință acută față de alte metode; • Mai puțin distinct ca alte metode.

TABELUL 6. *Graficul dozajului pentru guma de mestecat cu nicotină (complexul rezină/nicotină)*

Nr. țigări fumate/zi	Prima lună – primele 2 săptămâni nr. buc./zi	Prima lună – ultimele 2 săptămâni nr. buc./zi	Luna a 2-a	Luna a 3-a	Lunile 4-6
20 sau mai mult	20	15	10	5	1 – dacă se simte nevoia să fumeze
15-19	16	12	6	3	ca mai sus
11-14	12	9	5	3	ca mai sus
10 sau mai puțin	10	8	4	2	ca mai sus

tractul gastrointestinal (GIT), cu obținerea de niveluri sanguine sistemice suficiente pentru a trece prin bariera creier-sânge şi a produce efecte de revigorare a SNC.

Aceste forme sunt plasate în gură şi utilizate pentru a elibera nicotina prin mucoasa bucală, în întregime sau o parte în circulația sistemică; astfel, există: lozengi, capsule, tablete, gume, inhalatori (16).

Avantajele şi dezavantajele variatelor produse NRT sunt listate în tabelul 5.

Toate aceste produse sunt mai mult sau mai puțin efective în reducerea dorinței de a fuma sau a simptomelor asociate cu privarea de fumat.

Modul de administrare a gumei cu nicotină este redat în tabelul 6.

În tabelul 7 sunt prezentate comparații între produsele NRT.

Gume de mestecat

Conceptul care utilizează guma de mestecat, ca o matriță pentru eliberarea substanței active, nu este nou. Prima gumă medicinală a fost produsul Aspergum®, introdus în 1928, ce conținea acid acetilsalicilic (aspirină), iar în 1970 sunt lansate pe piață primele gume cu nicotină, ca sisteme de eliberare a substanței active (17-19).

Terapia cu gumă de mestecat cu nicotină/polacrilex este utilizată ca substitut temporar pentru fumat şi pentru cei cu sevraj.

Gumele de mestecat oferă multiple avantaje ca sistem de eliberare a substanței active, care includ eliberarea locală, absorbție bucală rapidă, debut rapid al acțiunii, doză exactă, linie extinsă de producție.

Proprietățile ideale ale gumei de mestecat pentru oprirea fumatului şi eliberarea de nicotină sunt:

***TABELUL 7**. Comparații între produsele NRT*

Produse	Plasture	Gumă	Spray nazal	Inhalator	Tabletă sublinguală	Pastile (lozengi)
1. Administrare	Se aplică pe pielea trunchiului sau pe brațul superior şi un nou plasture se plasează în alt loc, în fiecare zi	Se mestecă uşor o bucată, aprox. 30 minute, când apare dorința de a fuma	Se utilizează un spray în fiecare nară, când apare dorința de a fuma	Se inhalează când apare dorința de a fuma	Se plasează o tabletă sub limbă, când apare dorința de a fuma	Se suge un comprimat când apare dorința de a fuma
2. Tipul formei dozate	– nedizolvabilă – cu eliberare controlată	– nedizolvabilă – cu eliberare înceată	lichidă eliberare rapidă	aerosol eliberare rapidă	dizolvare înceată eliberare moderată	dizolvare înceată eliberare moderată
3. Debutul acțiunii	foarte încet	moderat	repede	repede	moderat	moderat la repede
4. Durata	lungă: 16-24 ore	moderată: 30-60 min.	scurtă: 20 minute	scurtă: 5 min.	moderată: 30 min.	moderată: 30 min.
5. Concentrații/ doză	21, 14, 7 mg/24 ore 15, 10, 5 mg/16 ore	2 şi 4 mg	500 mcg/spray	10 mg/cartuş eliberare: 4 mg	1, 2 şi 4 mg	2 şi 4 mg
6. Avantaje	uşor de utilizat, 24 ore pentru fiecare plasture	uşor de reglat doza	oferă alinarea rapidă a dorinței, uşor de ajustat doza	uşor de reglat doza	uşor de ajustat doza, puține efecte secundare	uşor de utilizat
7. Dezavantaje	poate irita pielea, 24 ore poate tulbura somnul	se lipeşte de dinți; trebuie mestecată în timpul lucrului; iritație bucală; oboseşte muşchii gurii	poate cauza iritație nazală; cauzează dependență	nu este foarte eficace pentru fumătorii înrăiți	trebuie utilizată corect şi dacă a fost înghițită nu se lucrează	poate cauza iritație a gâtului şi indigestie
8. Exemple de produse	16 ore: Nicorette®, Nicotrol® 24 ore: Nicotinell®, NiQuitin CQ, Habitrol®, Nicoderm®, Nicoderm® CQ, Nicoderm® CQ Clear, Prostep®	Nicotinell® gumă, Nicorette® gumă	Nicorette® spray nazal	Nicorette® inhalator	Nicorette® microtablete	Nicorette® lozengi (regular, mentă, portocale), Nicotinell®

– eliberarea controlată a s.m. în timp;
– viteza de eliberare a s.m. este proporțională cu doza de s.m. inclusă;
– viteza de eliberare este în funcție de viteza de mestecare (ex. mestecări/minut) şi timpul de mestecare (ex. gradul de deformare a gumei) şi concentrația în salivă (ex. necesare pentru hidratarea gumei, dizolvarea s.m. şi absorbție);
– eliberarea s.m. şi absorbția sunt activate şi controlate prin mestecare;
– este asemănătoare fumatului;
– uşor de încorporat s.m. şi fabricat guma.

Continuarea mestecării este necesară pentru eliberarea s.m. din gumă, deoarece matrița insolubilă acționează ca o matriță cu eliberare controlată înceată.

Au fost formulate gume cu nicotină bază şi complex cu rezină polacrilex. Nicotina este eliberată din gumă în timpul mestecării, pe mucoasa bucală, unde este absorbită. Totuşi o mare parte din nicotină rămâne în gumă, din cauza unei mestecări incomplete sau a înghițirii şi nu este absorbită, datorită efectului primului pasaj hepatic, ajungând în circulația sistemică în proporție de 30-40%.

Gumele de mestecat cu nicotină sunt o îmbunătățire față de STT-uri, dar rămân o metodă puțin eficientă de eliberare a nicotinei, comparativ cu fumatul.

Guma de mestecat Nicorette® a fost prima gumă aprobată pentru prescripție în SUA, în 1996, fabricată de Smith Kline Beecham Consumer Healtcare; nu este disponibilă ca OTC, în SUA. În 2001, în Japonia, Pharmacia KK şi Takeda Chemical Industries Ltd. au fabricat Nicorette®, gumă, OTC. Mult mai recent, au fost aprobate de FDA generice cu nicotină polacrilex de 2 şi 4 mg, în 1999, fabricate de Watson Lab. (16).

Nicotinell® este fabricat în U.K., de firma Fertin A/S şi comercializat de Novartis.

Pastile (lozengi)

Pastilele sunt preparate unidoză solide destinate a fi supte în gură, care se dizolvă sau se dezagregă lent în gură; au efect local, în cavitatea orală şi la nivelul faringelui.

Sunt de două tipuri: dure şi moi; conțin una sau mai multe substanțe active, într-o bază aromatizată şi edulcorată.

Commit™ pastile, a fost brevetat în 1992 şi în 2002 a fost aprobat ca OTC. Produsul este fabricat de Glaxo Smith Kline în concentrații: cu 2 şi 4 mg nicotină, pe bază de rezină polacrilex; produsul se suge şi complexul cu rezină se hidratează, în prezența salivei, eliberând nicotină.

Nicotina va fi absorbită prin țesuturile bucale. Pastilele cu nicotină sunt deosebit de eficace şi cresc

abstinenţa după 6 săptămâni de utilizare, comparativ cu placebo; reduc dorinţa şi simptomele de sevraj atât la fumătorii puţin dependenţi, cât şi la cei înalt-dependenţi (15, 20, 21).

Alt produs ca pastile Nicotinell® cu 1 mg nicotină bitartrat este fabricat de Novartis în Anglia.

Pastilele pot ameliora unele efecte secundare neplăcute ale sevrajului care apar la întreruperea fumatului, ca dorinţa şi iritabilitatea. Modul de administrare: 1 pastilă la fiecare 1 sau 2 ore şi 8 la 12 pe zi, cu o doză zilnică de maxim 25 pastile (ex. 25 mg nicotină). Produsul a fost introdus în Anglia şi Suedia (23).

Tablete sublinguale

Tabletele sublinguale au fost evaluate ca forme dozate pentru terapia de oprire a fumatului. Aceste tablete au în general o mărime mai mică decât pastilele şi sunt destinate a fi plasate sub limbă, dizolvându-se uşor, fără a fi nevoie de supt, ca în cazul pastilelor.

Tabletele sublinguale sunt mai mici şi se dizolvă mai uşor ca pastilele; de aceea, debutul acţiunii nicotinei începe rapid, datorită dizolvării mai rapide şi absorbţiei rapide a nicotinei prin circulaţia vasculară bogată a ţesutului mucoasei sublinguale.

Tablete sublinguale cu bitartrat de nicotină sunt disponibile în unele ţări ca: Anglia, Suedia, Danemarca (1, 22-24).

Produse disponibile:

Nicorette® microtablete cu 2 mg nicotină este disponibil ca OTC. Fumătorii puternic dependenţi pot utiliza de la 2 tablete/oră la maxim 40 tablete/zi (80 mg nicotină), iar fumătorii mai slabi vor utiliza 1 tabletă/oră până la 20 de tablete/zi (40 mg nicotină). Produsul a fost lansat ca OTC în Suedia în 1998, de Pharmacia & Upjohn, şi este disponibil şi în Anglia.

Fiecare microtabletă este protejată individual într-un blister şi eliberată prin presare în momentul utilizării. Timpul de tratament este de 12 săptămâni pentru fumătorii moderaţi (ex. mai puţin de 20 de ţigarete/zi), cu 1 tabletă sublinguală la fiecare oră şi pentru fumătorii grei (ex. peste 20 de ţigarete/zi) cu 2 tablete la fiecare oră, cu reducerea gradată a dozei, după 6 luni.

Stoppers® – pelete sublinguale cu nicotină, conţin 0,5 mg nicotină, disponibile ca OTC în Europa şi Anglia din 1990, distribuite de Charwell Pharmaceuticals Ltd. Sunt disponibile cu aromă de ciocolată, portocale şi mentă.

Peletele se plasează sub limbă, în cavitatea orală; se utilizează în cazul dorinţei acute de nicotină. Conţinutul în nicotină scade în timp, deoarece nicotina este volatilă.

Resolution®, tablete comprimate din pelete, fabricate de Phoenix Pharmaceuticals şi distribuite de Ernest Jackson în Anglia. O tabletă are 0,5 mg nicotină şi antioxidanţi: vitamine A, C şi E.

Ariva™ Cigalett: mici pelete care conţin tutun cu nicotină, în concentraţii comparabile cu o ţigaretă uşoară, fabricat de Star Scientific; are gust dulce din pulbere de tutun comprimat în pelete şi condiţionat în pachete rezistente la deschidere de către copii. Tableta se dizolvă în gură ca o bomboană (23).

Inhalatoare orale

Reprezintă o metodă NRT apropiată de mimica de comportare a fumătorului, inhalatorul se introduce în gură ca o ţigară şi se aspiră adânc; stimulează ritualul mână-gură.

Dar s-a evidenţiat clinic, că acest mod de eliberare este mai puţin eficace decât gumele sau spray-ul intraoral cu nicotină (25, 26).

Aceste dispozitive eliberează vapori, cu nicotină, ca inhalatoarele pentru tratamentul astmului bronşic. Nivelurile de nicotină în plasmă cresc cu doza de nicotină eliberată (0,013 mg nicotină inhalată pe gură). Ca efecte secundare: iritaţie orofaringiană, arsuri ale nasului şi gâtului, lăcrimare, tuse, curgerea nasului, strănut (22).

Nicotrol® inhalant cu 4 mg nicotină/cartuş a fost dezvoltat de Pharmacia & Upjohn şi aprobat de FDA în 1997, dar este utilizat discontinuu, în USA, datorită iritaţiei; în Europa este comercializat.

Cartuşul are un dop impregnat cu nicotină şi conţine 10 mg alcaloid, eliberând maximum 4 mg de nicotină în timpul utilizării. Nicotina este eliberată când se trage prin piesa bucală. Numai o mică porţie din doză este eliberată cu fiecare inhalare. Cantitatea eliberată depinde de volum şi de temperatura aerului care trece prin dispozitiv.

La temperatura camerei, inhalatorul eliberează aprox. 13 mg nicotină pe 50 ml volum de aer inhalat sau circa 1 mg nicotină pe 80 de inhalaţii. Doza zilnică nu trebuie să depăşească 16 cartuşe (circa 64 mg de nicotină eliberată).

Cursul uzual al terapiei este de 12 săptămâni, începe cu 6 până la 12 cartuşe pe zi în primele 8 săptămâni apoi cu 3 până la 6 cartuşe pe următoarele 2 săptămâni; în final, dozajul este redus şi tratamentul este terminat peste alte 2 săptămâni.

Ţigarete artificiale

Au fost propuse şi comercializate şi alte produse NRT. De ex. nicotina este eliberată ca aerosoli din „ţigarete fără fum“, fabricate de Advanced Tobacco Products, sub numele de Favor®. Inhalaţia acestor vapori cu nicotină poate da iritaţii ale mucoasei

bucale sau gâtului şi aceste produse nu pot fi folosite mult timp.

Acadele (Lollipops-uri)

Acadelele sau bomboanele pe băţ (lollipops-uri) cu nicotină au fost introduse în comerţ, ca produse neaprobate, fără prescripţie, în anul 2000, pentru oprirea fumatului.

Ele eliberează rapid nicotina după sugere în gură. Produsele fabricate de Bird's Hill Pharmacy conţin salicilat de nicotină, într-o bază de bomboane şi sunt în 2 concentraţii: 2 şi 4 mg. Acadelele comercializate de Ashland Drug sunt în diferite concentraţii: 0,5, 1, 2 şi 4 mg.

Aceste produse se adresează persoanelor în sevraj şi eliberează nicotina rapid, cu ritual ca la fumat, suprimând simptomele (1).

Produse de tutun fără fum

Tutunul de mestecat, de prizat în gură sau saşetele de tutun sunt alte metode care eliberează nicotina pe mucoasa bucală, dar fără fum.

Saşetele sunt populare în special în Scandinavia şi SUA şi conţin tutun măcinat în pachete care sunt supte sau plasate în gură. Acestea au ca rezultat niveluri sanguine comparabile cu acelea din gumele cu nicotină.

Saşetele cu nicotină necesită aprox. 30 de minute de utilizare pentru a atinge niveluri de C_{max} aprox. 12 mg/mL, care reprezintă mai puţin decât 50% din C_{max} obţinut prin fumarea unei ţigarete. Absorbţia slabă a nicotinei din saşete este dată şi de eliberarea înceată a nicotinei în gură şi înghiţirea unei porţiuni semnificative, care este absorbită, o parte, prin tractul gastrointestinal.

Farmacocinetica şi farmacodinamica nicotinei absorbite din tutunul umed prizat, plasat între obraji şi gingie timp de 30 minute demonstrează că aceasta conduce la dependenţă ca şi fumatul. Utilizarea îndelungată a tutunului prizat conduce la efecte adverse asupra sănătăţii ca: boli cardiovasculare, cancer oral, boli gingivale şi nu este considerată a fi o opţiune valabilă de oprire a fumatului.

În acest fel, produsele de tutun fără fum reprezintă o altă alternativă la fumat prin producerea de niveluri scăzute de nicotină, comparativ cu fumatul, şi menţin niveluri de nicotină din sânge la un „steady-state" mic; totuşi, nu determină niveluri ale picurilor necesare pentru a satisface o dorinţă severă de fumat.

Spray-uri nazale cu nicotină

O nouă formă farmaceutică pentru NRT, care alină rapid simptomele sevrajului de nicotină, este spray-ul nazal.

Produsul **Nicorette®** spray nazal a fost iniţial eliberat pe bază de reţetă, iar acum este OTC, în Anglia.

Produsul **Nicotrol®** spray nazal a fost aprobat de FDA în 1996 şi este fabricat de Pharmacia & Upjohn.

Spray-ul nazal conţine 100 mg nicotină, o doză letală, şi eliberează uşor nicotina din recipient, prin apăsare (pompă), care este în soluţie la pH = 7 în tampon fosfat şi tween 80, conservant, izotonizant şi aromă.

Poate produce un mare abuz, creşte nivelurile sanguine de nicotină şi are efecte psihoactive. Poate alina dorinţa pentru fumătorii cu peste 20 ţigarete/zi.

Produsul Nicorette® spray nazal se pulverizează în nas şi este rapid absorbit; o fracţiune de nicotină poate fi absorbită postnazal, prin mucoasa bucală şi T.G.I. Se indică o sprayere în una sau în ambele nări la fiecare uz sau 2 doze, 2 pulverizări în fiecare nară pe oră, în total, timp de 3 luni; după 8 săptămâni numărul de doze va fi scăzut. Ca efecte locale: iritaţie a nasului, secreţii nazale, strănut şi lăcrimare.

Produse cu nicotină în cercetare şi dezvoltare

Dezvoltarea de produse intraorale

În prezent multe companii sunt axate pe cercetările şi dezvoltarea de forme intraorale (engl. *Intraoral devices*, abrev. IODs), ca o alternativă la sistemele transdermice (STT), care au un debut al acţiunii încet şi nu sunt eficace în tratarea perioadelor acute de sevraj nicotinic.

Au fost cercetate diferite forme intraorale ca: pastile, tablete sublinguale şi gume de mestecat; ele eliberează nicotina mult mai rapid şi tratează perioadele acute ale abstinenţei.

Alte produse NRT cu debut rapid al acţiunii sunt spray-urile nazale şi inhalatoarele.

Brevete – produse intraorale cu nicotină

În SUA s-a patentat o serie de produse cu nicotină ca: pastile, tablete sublinguale, plasturi bucali, filme cu dizolvare rapidă în gură, acadele tip bomboane, gume de mestecat (27, 28).

Moderne sunt filmele cu dizolvare rapidă (între 10 şi 600 de secunde), pe bază de un hidrocoloid ca hidroxipropilmetilceuloza. Ele sunt tăiate în forme şi mărimi diferite şi condiţionate în pachete unidoză tip blister sau containere multidoză.

S-au brevetat produse solide ca: ciocolată cu nicotină şi cacao pulbere cu nicotină (29, 30).

Produse ale viitorului

Noile produse aflate în cercetare se adresează tratării perioadei acute de sevraj prin forme de generația a doua, cu dizolvare rapidă a nicotinei, ca: pastile cu dizolvare rapidă (2 la 4 mg); filme cu dizolvare rapidă (2 la 4 mg).

O altă serie de cercetări se axează tot pe forme de generația a doua şi se adresează tratării perioadelor de criză cu intensitate joasă, forme cu dizolvare înceată (10 minute la câteva ore), ca: pastile; tablete sublinguale; gume; acadele; tablete bucale bioadezive (1-24 ore).

BIBLIOGRAFIE

1. **Pfister W.R.**: Oral transmucosal delivery of nicotine-smoking cessation therapy, cp. 7, in: Gosh T.K., Pfister W.R.: *Drug delivery to the oral cavity*, Ed. Taylor & Francis Group, CRC Press, Fl., 2005, 149–190.
2. **Löbenberg R., Amidon G.L.**: Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system (BCS). New scientific approaches to international regulatory standards, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2005, 50, 1, 3–12.
3. **Henningfield J.E., Fant R.V., Gitchell J., Shiffman S.**: Tobacco dependence. Global public health potential for new medications development and indications, *Ann. N.Y. Acad. Sci.,* 2000, 909, 247–256.
4. **Ambrose V., Miller J.H., Dickenson S.J., Hampton S., Truman P., Lea R.A**.: Tobacco particulate matter is more potent than nicotine at upregulating nicotine receptors on SH–Sy5y cells, *Nicotine & Tob. Res.*, 2007, 9, 793-799.
5. **Schein J.R.**: Cigarette smoking and clinically significant drug interactions, *Ann. Pharmacother.,* 2005, 29, 1139-1147.
6. **Fagerström K.O.**: Measuring the degree of physical dependence of tobacco-smoking with reference to individualization of treatment, *Addict. Behav.*, 2008, 3, 235-241.
7. **Kodi M.M., FU S.S., Willenbring M.I., Gravely A., Nelson D.B., Joseph A.M.**: The impact of depressive symptoms on alcohol and cigarette consumption following treatment for alcohol and nicotine dependence, Alcoholism: *Clinical and Experimental Research,* 2008, 32, 92-99.
8. **Schwartz J.L.**: Methods for smoking cessation, Clinics Chest. Med., 2006, 12, 737-753.
9. **Marshall E.C., Zvolensky M.J., Vujanovic A.A., Gibson L.E., Gregor K., Bernstein A.**: Evaluation of smoking characteristics among community – recruited daily smokers with and without posttraumatic stress disorder and panic psychopathology, *J. of Anxiety Disorders,* 2008, 22, 1214-1226.
10. **Weinberger A.H., Desai R.A., Mc Kee S.A.**: Nicotine Withdrawal in U.S. smokers with current mood, anxiety, alcohol use and substance use disorders, *Drug and Alcohol Dependence,* 2010, 108, 7-12.
11. **Ziedonis D.M., Hitsman B., Beckham J.C., Zvolensky M.J., Adler L.E., Mc Govern A., Breslau J., Brown N., George R.A., Williams T.P.**: Tobacco use and cessation in psychiatric disorder: National Institute of mental health report, *Nicotine & Tob. Res.,* 2008, 10, 1691-1715.
12. **Xue Y., Domino E.F.**: Tobacco / nicotine and endogenous brain opioids, Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2008, 32, 5, 1131-1138.
13. **Repchinsky C.**: Nicotine replacement therapy, *Can. Pharm. J.,* 2003, 27, 3, 87-88.
14. **Mc Kee S.A., Krishnan-Sarin S., Shi J., Mase T., O'Malley S.S.**: Effect of transdermal nicotine replacement on alcohol responses and alcohol self-administration, *Psychopharmacology,* 2008, 196, 189-200.
15. **Houtsmuller E.J., Henningfield J.E., Stitzer M.L.**: Subjective effects of the nicotine lozenge: assessment of abuse liability, *Psychopharmacology* (Berl.), 2003, 167, 1, 20-27.
16. ***** OT nicotine Product Information,** Anesta Corp., 2004, January 20, http:// www.xmission.com/anesta/pipeline/nicotine.html.
17. **Morjaria Y., Conway B.R., Irwin W.J., Barnett P.X., Chan R.S.**: Chewing gum as a drug delivery system, Control. *Rel. Soc. Ann. Meet. Proc.* 2003, 651.
18. **Conway B.**: Chewing gum as a drug delivery system. The drug delivery companies report, 2003, Autumn/Winter, 33–35.
19. ***** Nicorette® 2 and 4 mg** (nicotine polacrilex gum). CDER New and generic drug approvals, 2004, January 19, http://www.fda.gov/cder/approval/index. htm.
20. ***** Commit™ Lozenge.** Material safety Data Sheet, GlaxoSmithKline, 2002, November.
21. ***** Commit™ nicotine polacrilex lozenge.** Electronic Orange Book Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluation, 2003-2004.
22. **Hao J., Heng W.S.**: Buccal delivery systems, *Drug Dev. Ind. Pharm.,* 2003, 29, 8, pp. 821-832.
23. **Di Pasquale C.B.,** Virginia Company to market tobacco lozenge critics charge candy-like nicotine treat will lure children, www.AdAge.com/adnews, 2003.
24. **Park C.R., Munday D.L.**: Development and evaluation of a biphasic buccal adhesive tablet for nicotine replacement therapy, *Int. J. Pharm.,* 2002, 237, 1-2, pp. 215-226.
25. ***** Nicotrol® nicotine inhalant.** Electronic Orange Book Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluation, 2003-2004, http://www. fda.gov/cder/ob/default.htm.
26. ***** Nicorette® inhalator patient information,** GlaxoSmithKline, 2003, January 12, http://nicorette.quit.com/nicr_internal/aboutquit_fs.asp.
27. **Zerbe H.G., Guo J.H., Serino A**.: Water soluble film for oral administration with instant wettability, *US Patent* 6,592,887, July 15, 2003.
28. **Zerbe H.G., Guo J.H., Serino A.**: Water soluble film for oral administration with instant wettability, *US Patent 6,*177,096, January 23, 2001.
29. **Landfi T., Lindberg N.O.**: Nicotine and chocolate composition, *US Patent Appl.* 200,301,198,79A1, June 26, 2003.
30. **Linberg N.O.**: Nicotine and cocoa powder composition. *US Patent Appl*. 200, 3008, 7937A1, May 8, 2003.