

Gyógyszertechnológia, gyógyszerformák és a helyes gyógyszeralkalmazás összefüggései

Dr. Antal István

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerészeti Intézet



Megjegyzés:
**Legfontosabb ismeretek piros szövegben ciánkék
vagy sárga háttérrel!**

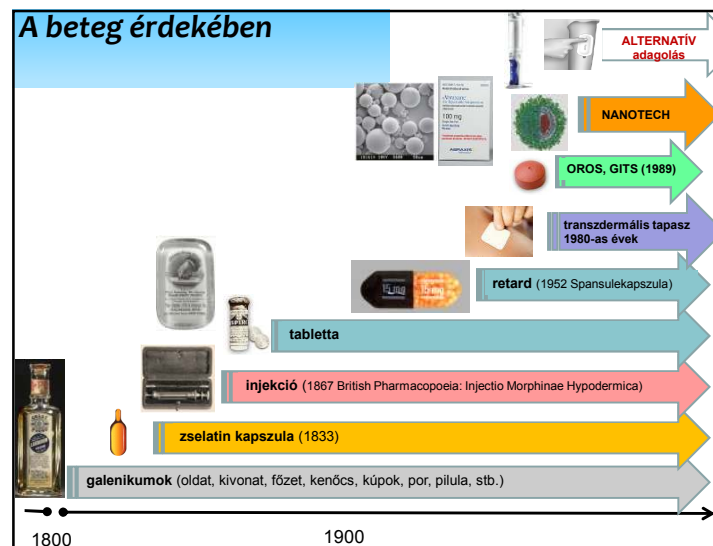


Megfontolások



- A megfelelő gyógyszeradagolási forma kiválasztása a terápia sikerének fontos előfeltétele
- A betegközpontú hatóanyagleadás révén a hatékonyság, tolerálhatóság és a beteg együttműködése (**compliance és terápiahűség**) javítható
- Az innovatív gyógyszertechnológiai megoldások alapvetőek a terápia sikere érdekében, farmakokinetikai optimalizálásában
- A **szerkezet és működés összefüggéseinek** ismerete, amely magyarázatot ad az **alkalmazás során szükséges nagyobb körülményekre**, (valamint az esetleg magasabb előállítási költségekre),

A beteg érdekében



Innovatív gyógyszerformák a terápiában

Módosított hatóanyagleadású gyógyszerforma jellemzője:
A különleges összetétel és gyártási eljárás miatt a **hatóanyagleadás sebessége és/vagy helye** jelentősen eltér az azonos módon alkalmazott hagyományos hatóanyagleadású gyógyszerformához képest.

Biofarmácia, mint régi szemléletünk...

Biofarmácia

formulálási tényezők

biológiai válasz

Különleges szerkezettel rendelkező gyógyszerformára utaló gyakori rövidítések I				
Rövidít és	Utalt angol kifejezés	Jelentése	Példa	Szokásos adagolás naponta
CD	controlled dose/delivery	szabályozott (nyújtott) adagolás/hatóanyagleadás	Ceclor CD*	2 x 1
CR	controlled release	szabályozott (nyújtott) hatóanyagleadás	Sinemet CR	2 x 1
Duo	-	hatóanyag kétféle pellet formájában	Diclofenac Duo Pharmavit	1-2 x
EC	enteric coated	enteroszolvens (gasztrerezisztens) bevonattal	Videx EC	1 - 2 x
ER	extended release	nyújtott hatóanyagleadás	Efectin ER	1 x
GITS	gastrointestinal therapeutic system	gasztrointesztinális terápiás rendszer (nyújtott/állandó sebességű hatóanyagleadás)	Adalat GITS	1 x
HBS	hydrodynamically balanced system	hidrodinamikailag kiegyensúlyozott rendszer (úszó gasztroretentív gyógyszerforma)	Madopar HBS	3 x
DR	dual release	Kétfázisú hatóanyagleadás	Madopar DR	1 x
LA	long acting	nyújtott hatás	Inderal LA*	1 x

*külföldön forgalmazott készítmény

Különleges szerkezettel rendelkező gyógyszerformára utaló gyakori rövidítések II				
Rövidít és	Utalt angol kifejezés	Jelentése	Példa	Szokásos adagolás naponta
MR	modified release	módosított hatóanyagleadás	Preductal MR	2 x 1
OD	once daily	napi egyszeri adagolást lehetővé tevő nyújtott hatóanyagleadás	Ciplox OD*	1 x
SR	sustained release/slow release	nyújtott hatóanyagleadás	Flugalin SR	1 x
TR	time release/timed release	nyújtott/dózított hatóanyagleadás	Rondec TR*	2 x
Uno/Duo	-	napi egyszeri/kétszeri adagolású	Klacid UNO Augmentin DUO	1 x 2 x
XL	extended liberation extra long (release)	nyújtott hatóanyagleadás	Cardura XL	1 x
XR	extended release	nyújtott hatóanyagleadás	Glucophage XR*	1 x
ZOK, Z	zero order kinetics	nulladrendű kinetikájú (állandó sebességű) nyújtott hatóanyagleadás	Betaloc ZOK Metoprolol Z Hexal	1 x

*külföldön forgalmazott készítmény

Jogszabályi háttér

Alkalmazási előírás:

az orvos, illetve a gyógyszerész részére szóló, a forgalomba hozatali engedélyben szereplő **szakmai előírás**, amely a gyógyszer legfontosabb **adatait**, **az alkalmazás feltételeit és jellemzőit tartalmazza**

Betegtájékoztató:

a gyógyszerhez mellékelt, a felhasználónak (betegnek) szóló, e törvény szerinti **közérthető tájékoztató**

Alkalmazási előirat

1. A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY MEGNEVEZÉSE
2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL
3. GYÓGYSZERFORMA
4. KLINIKAI JELLEMZŐK
 - 4.1 Terápiás javallatok
 - 4.2 Adagolás és az alkalmazás módja
 - 4.3 Ellenjavallatok
 - 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések
 - 4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók
 - 4.6 Terhesség és szoptatás
 - 4.7 A készítmény hatása a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre
 - 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások
 - 4.9 Túladagolás
5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK
 - 5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok
 - 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok
 - 5.2.1 Abszorpció és eloszlás
 - 5.2.2 Metabolizmus és Elimináció
- 5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei
6. GYÓGYSZERESZETI JELLEMZŐK
 - 6.1 Segédanyagok felsorolása
 - 6.2 Inkompatibilitások
 - 6.3 Felhasználhatósági időtartam
 - 6.4 Különleges tárolási előírások
 - 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése
 - 6.6 A készítmény felhasználására, kezelésére, megsemmisítésére vonatkozó útmutatások
- Megjegyzés : X
- Kiadhatóság:
7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA
8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA
9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA
10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

„Ha elfelejtette bevenni a Theospirex-et: **Ne vegyen be a következő alkalommal kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására, hanem forduljon orvosához, és az utasításnak megfelelően folytassa a szedését**”.



„Ha elfelejtette bevenni az Aeriust szájban diszpergálódó tablettát

Ha elfelejtette időben bevenni az adagját, pótolja minél előbb, majd az eredeti adagolási rend szerint folytassa a készítmény szedését. Ne vegyen be dupla adagot az egyes elfelejtett adagok pótlására.”

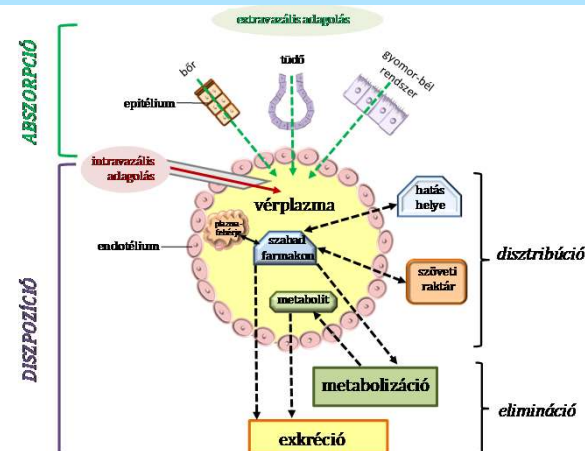


„Mit kell tenni, ha leesik a Durogesic tapasz?

Ha a Durogesic tapasz leesik, mielőtt váltani kellene, azonnal helyezzen fel egy újat. Ezt az új (pótló) tapaszt 72 óra múlva kell cserélni.”

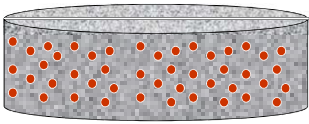


Gyógyszer technológiai innováció alapja I. biofarmácia/farmakokinetika/farmakodinámia összefüggései



Gyógyszer technológiai innováció alapja II.
Az adagolási forma felépítése (összetétel és technológia)

A gyógyszeradagolási formát meghatározott fizikai szerkezettel, fizikai kémiai tulajdonságokkal és hatóanyag-felszabadulással rendelkező gyógyszerhordozó rendszernek kell tekintenünk.



Hatóanyag és **Segédanyag**

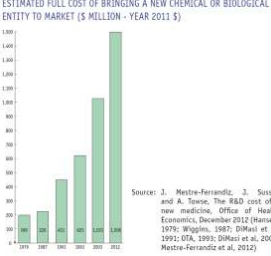
Alapvető feladata, hogy **lehetővé tegye a hatóanyag alkalmazását illetve szervezetbejuttatását** az adagolás valamint alkalmazási mód figyelembevételével.

Fontosabb adagolás módok				
Adagolási mód	Előny	Hátrány	Cél	
Injekció	- gyors kezdet (iv) - akár 100% biohasznosíthatóság - Depot lehetőség (im, sc) - szinte minden hatóanyag számára	- beteg önmagának általában nem tudja adni (iv) - invazív, a tűtől való félelem rontja az együttműködést - fertőzésveszély	- szövet, szerv a véráramon keresztül - szisztémás	
Orális	kényelmes, jó beteg compliance	- rossz biohasznosíthatóság - általában „nem célzott” - biológiai gyógyszerek/makromolekulák számára nem alkalmas (proteinek) - kiszámíthatatlanság (interakció lehetősége, táplálék, folyadék befolyásol)	szisztémás	
Inhaláció	- a tüdő közvetlen kezelése - gyors felszívódás	kiszámíthatatlanság, az alkalmazás technikája eltérhet	- tüdő - egy - szisztémás	
Dermális/ Transzdermális	- kevesebb mellékhatás - nincs first-pass metabolizmus	- nem előírt adagolás (krémek) - a felszívódás a bőr állapotától és a helyétől függ	- bőr - szisztémás	



Merre tart a gyógyszerfejlesztés?

ESTIMATED FULL COST OF BRINGING A NEW CHEMICAL OR BIOLOGICAL ENTITY TO MARKET (\$ MILLION - YEAR 2011 \$)



Source: J. Mestre-Ferrandiz, J. Sussan and A. Tessen, The R&D cost of a new medicine, Office of Health Economics, December 2012 (Hansen, 1979; Wiggins, 1987; Dhillon et al., 1992; OTA, 1993; Dhillon et al., 2003); Mestre-Ferrandiz et al. (2012)

A klasszikusfarmakológia lehetőségei beszűkültek

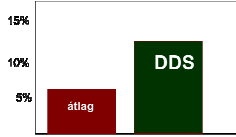
A biológiai gyógyszerek fejlesztése ígéretes, de drágák



Innovatív technológiájú gyógyszer!

- a nanotechnológiai gyógyszerek ígéretesek, de drágák és instabilak
- módosított hatóanyagleadás!

Gyógyszerpiacok és a DDS most kiépülő „gyógyág”



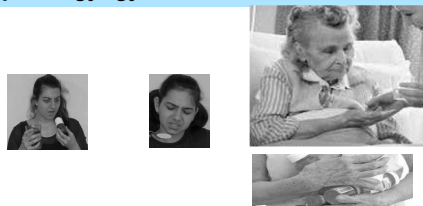
A beteggel együtt



A gyógyszeres terápia szereplői



Mi a betegközpontú gyógyszerformulálás?



Az adagolási forma összetételét és technológiai felépítését, alkalmazhatóságát és hatóanyag-felszabadítását úgy szükséges tervezni, hogy készítmény hatékonyságát és tolerálhatóságát biztosítsuk, illetve a beteg különleges igényeinek is megfeleljen.

ICH Q8:

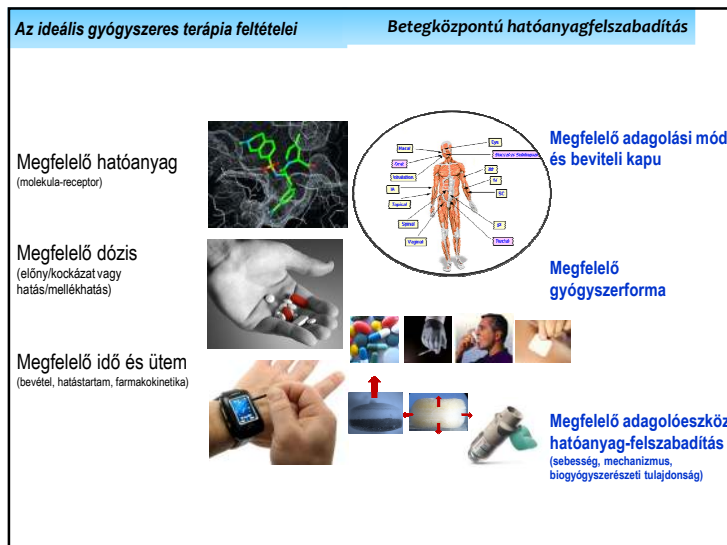
„In all cases, the product should be *designed to meet patients' needs* and the intended *product performance*.”

Együttműködés (compliance) és terápiahűség

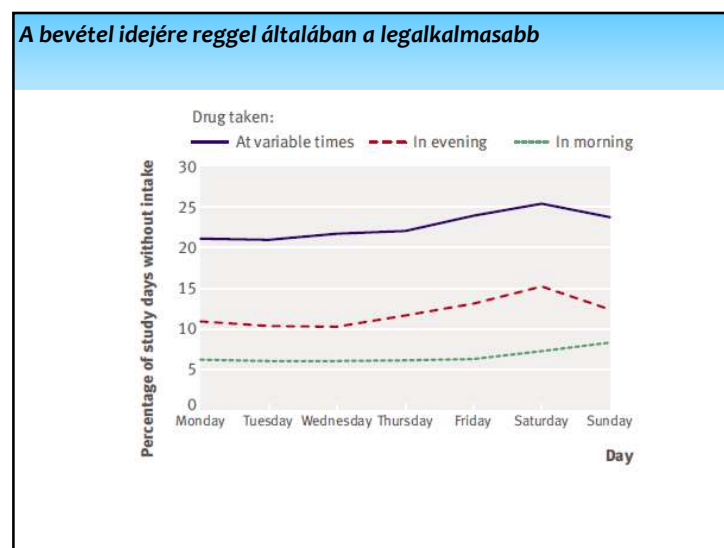
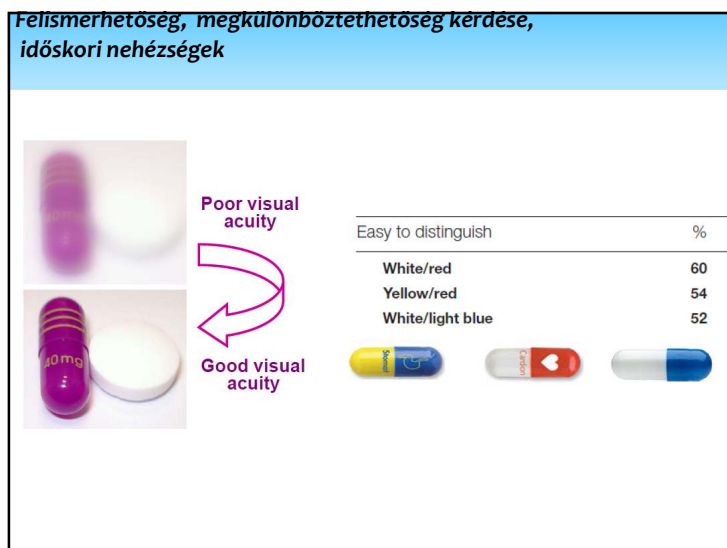


A statisztikák szerint **a betegek fele/harmada nem az orvos utasításainak megfelelően szedi gyógyszereit**, s az emiatt szükségessé váló kórházi ellátás Angliában évi 186 milliárd fontos többletköltséget jelent az NHS-nek.

- **adagolási rend**
(gyógyszerszedésének pontossága)
- **bevétel ideje**
(pl. étkezés előtt v. után)
- **interakció elkerülése**
(pl. időkülönbséggel)
- **gyógyszerforma működése**
(pl. egészben; felezve csak, ha szabad)

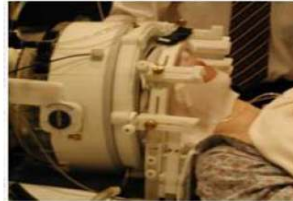


- Betegközpontú formulálás, individualizálás lehetőségei**
- Megkülönböztethetőség
 - Bevétel megkönnyítése
 - Több hatáserősség, felezhetőség
 - Hatóanyag-kombinációk
 - Kezdeti és fenntartó adag
 - Étel, és alkohol interakció csökkentése



Adagolási formák a hospitalizáció csökkentése érdekében

Ambuláns , aktivált hatóanyag-felszabadítás (hőmérséklet, ultrahang, mágneses tér, fotoakusztikus, stb.)



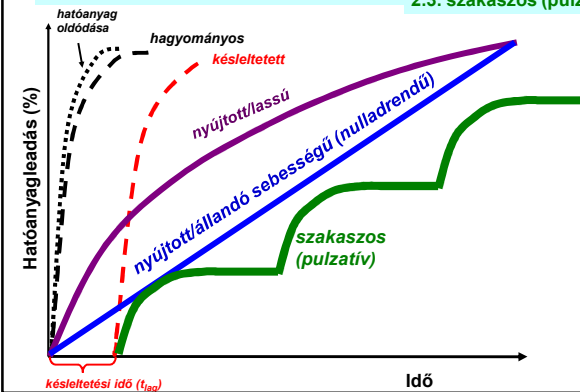
„at home patient full visibility” auto-injektorok



Szilárd gyógyszerformák csoportosítása a hatóanyag-leadás típusa szerint Hagyományos hatóanyagleadású (---)

Módosított hatóanyag-leadású

- 2.1 késleltett
- 2.2. nyújtott
- 2.3. szakaszos (pulzatív)



Nyújtott hatóanyagleadás:

elsősorban akkor, ha rövid a felezési idő vagy rossz a tolerálhatóság

A nyújtott hatóanyagleadású készítményeknél **a különleges összetétel és gyártási eljárás miatt** a hatóanyagleadás lassabb, mint az azonos módon alkalmazott hagyományos hatóanyagleadású készítményeké.



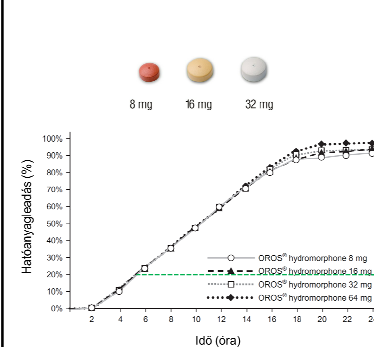
Mivel **a felszívódás is elhúzódóvá válik**, így a változtatás eredménye általában a hatástartam növelése illetve a mellékhatások veszélyének csökkentése.

Egyenletesebb a hatóanyag vérszintje.

Ez lehetővé teszi az adagok gyakoriságának ritkítását, új adagolási rend (pl. napi egyszeri) bevezetését a hatóanyag konvencionális gyógyszerformában történő alkalmazásához képest.

Egyénre szabott adagok, „dózistitrálás” lehetősége

Jurnista 8, 16, 32, 64 mg



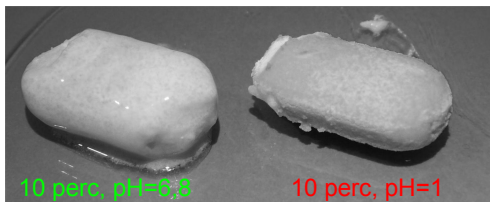
**Légúti fertőzésekben alkalmazott retard klaritromicin tabl.:
étkezés közben kell bevenni, mert alacsony pH értéken nem indul meg
a mátrixképző alginát duzzadása**

Segédanyagok felsorolása

Vizmentes kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, talkum,
povidon, poliszorbát 80, **nátrium-alginát, nátrium-kalcium-alginát.**
Bevonat: kinolinsárga (E 104), propilénglikol, talkum, titán-dioxid (E 171), hipromellóz.

Felszívódás

„A módosított kioldódású tablettát éhgyomorra bevéve 30%-kal
alacsonyabb a biohasznosulás, ezért ezt a készítményt
étkezés közben kell bevenni.” *



Nyelési nehézség kérdései

Egyes esetekben a „kapszula teljes tartalma félszilárd táplálékhoz keverhető!



Betegközpontú csomagolás



Gyógyszertechnológiai innováció lehetőségei

1. LADME

- L: 1.1. hatástartam befolyásolása (nyújtott hatóanyagleadás)
- L: 1.2. hatáskezdet befolyásolása (gyorsított hatóanyagleadás (Fast Dissolving DS))

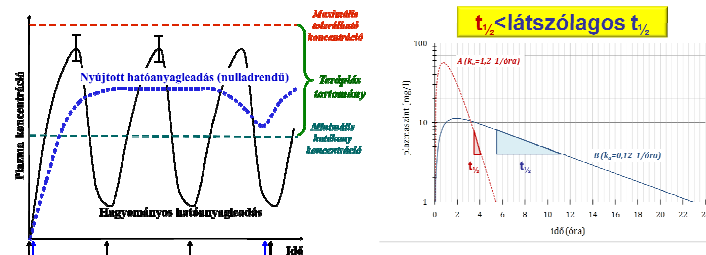
2. BH növelés (LADME)

- L: 2.1. oldódási sebesség
 - felület szerepe, mikronizálás, szolubilizálás
 - oldhatóság: polimorf, amorf, szolubilizálás
- A: 2.2. abszorpció elősegítése
 - efflux-gátlók
 - általános penetrációt fokozók
 - komplexképzők

3. Új alternatív gyógyszerformák

4. Célzott hatóanyag-szállítás (DLME, ADLME, L₁ADL₂ME))

Betegközpontú nyújtott hatóanyagleadás



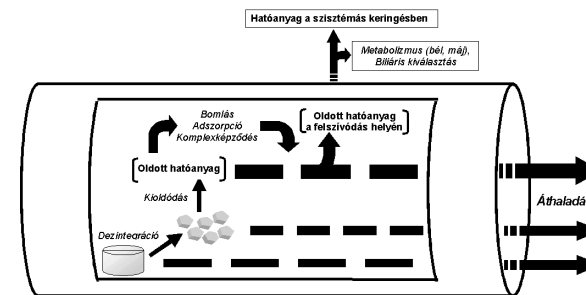
A nyújtott hatóanyagleadás előnyei:

- egyenletes hatékonyság hosszú időtartamon át
- egyszerűbb adagolási rend (napi egyszeri/„once a day”),
- jobb tolerálhatóság (plazmaszint ingadozás csökkentése)

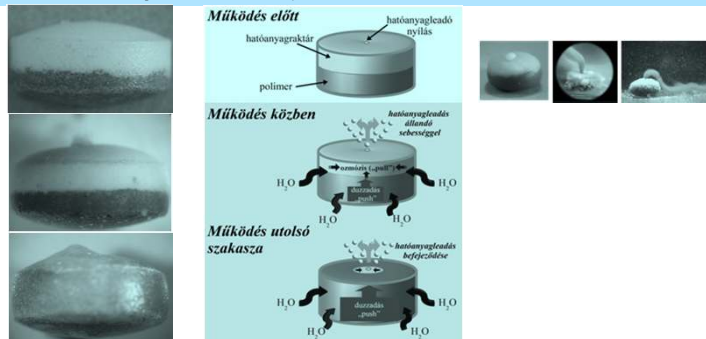


Gastrointesztinális felszívódást befolyásoló tényezők

- pH!
- motilitás!
- ételinterakció!



Kétrétegű ozmotikus (OROS® v. GITS) tabletta szerkezete és működése: a hatóanyagleadás feltétele csak a víz bejutása az ép tabletta szemipermeábilis héján keresztül

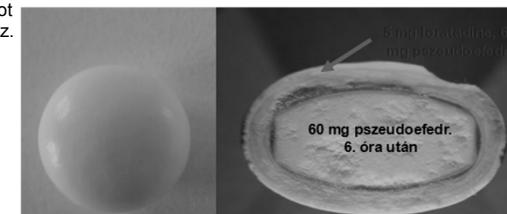


A kétrétegű ozmotikus tabletták működése belülről vezérelt, így a hatóanyagleadás sebességét nem befolyásolja a kioldó közeg összetétele!



Szerkezeti integritás és funkció Köpenyes tabletta mikroszkópos vizsgálata

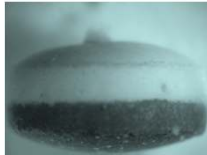
A Clarinase tabletta kétféle hatóanyagot:
- antihisztamint és
- nyálkahártya-duzzanatot csökkentő szert tartalmaz.



FELEZNI TILOS!

Miért kell egészben bevenni az ozmotikus (OROS®) tablettákat?

A módosított hatóanyagleadású gyógyszerformáknál a terápiás célkitűzésnek megfelelő **hatóanyagleadási profilnak és a fiziológias környezetben viselkedésnek**, alapja a gyógyszerforma szerkezete, ezért alkalmazásuk nagyobb körültekintést igényel!



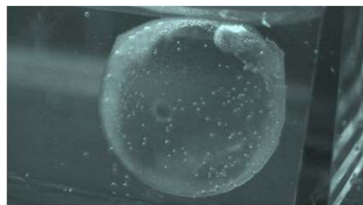
FELEZNI, SZÉTRÁGNI, SZÉTTÖRNI TILOS, mert a tabletta ép (intakt) szerkezete a megfelelő **hatóanyagleadás feltétele!**

A polimer hirtelen duzzadása, az adag túl gyors felszabadulását és relatív túladagolást okozna!



A beteg tájékoztatása: ozmotikus tabletta példája

Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések ozmotikus (OROS) tabletta esetén



ozmotikus tabletta kioldódás után („szellemtabletta”)

„Az ozmotikus tabletta nem oldódó, külső héja a széklettel ürül, ezért a beteg figyelmét fel kell hívni, hogy ne ijedjen meg, ha a székletében észreveszi azt.”



Milyen esetben felelhető a módosított hatóanyagleadású készítmény? ha a hatóanyagleadást módosító mechanizmus működésének nem feltétele a gyógyszerforma szerkezeti integritása és az alkalmazási előírat alapján

Példáuls ozmotikus tabletta:

„Különleges figyelmeztetések és óvintézkedések
A betegeket fel kell világosítani arról, hogy a **tablettákat egészben kell lenyelni**. A beteg ne rágyja össze, ne ossza ketté ill. ne törje össze a tablettát. A betegek figyelmét hívjuk fel, hogy aggodalomra nincsen ok, ha időnként a székletükben a tablettára emlékeztető burkot észrevesznek. A Cardura XL gyógyszerformában a hatóanyag egy fel nem szívódó burokban található, ez biztosítja a hatóanyag lassú kiáramlását, és a szervezetbe történő felszívódását. A folyamat befejeztével az **üres tabletta-héj kiürül a szervezetből.**„



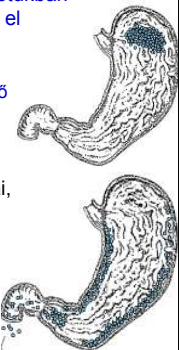
A multipartikuláris gyógyszerforma (pl. pelletek) előnyei

- A gastrointestinalis traktusban **az egységek eredeti állapotukban felszabadulnak és kis méretük révén egyenletesen oszlanak el** továbbhaladásuk során.

- A hatóanyag által kiváltott **nyálkahártya irritáció csökkenthető (lokalizált kioldódás)**

- **Egyenletesebb a felszívódás.**

- mérsékelhető a plazmaszintek ingadozásai,
- az esetlegesen fellépő mellékhatások.
- elkerülhető a dózis-felhalmozódás a vérben,
- kisebb a plazmaszintek inter- és intrapersonális variabilitása.



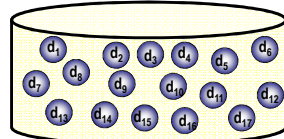
A többegységes gyógyszerforma előnyei

A dózis alegységekben elosztva

mikrorezervoár pelletek tablettában



A dózis egyetlen egységben



A DÓZIS több egységben

$$D = \sum_{i=1}^n d_i$$

Bevont pellet tablettában, pl. **Betaloc ZOK**, **Metoprolol Z**
Felelhető, de nem porítható, nem összerágható!



A dózis alegységekben elosztva

mikrorezervoár pelletek tablettában

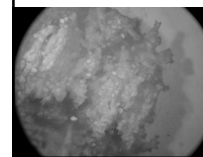
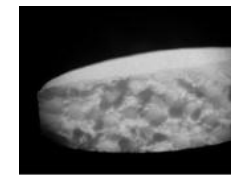


A dózis egyetlen egységben



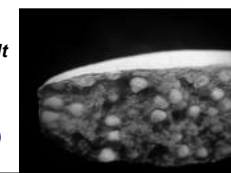
A DÓZIS több egységben

$$D = \sum_{i=1}^n d_i$$

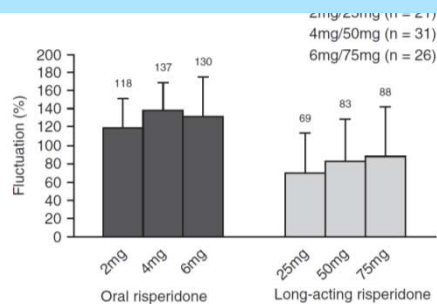


Tablettává préselt pelletek

(belül multipartikuláris)



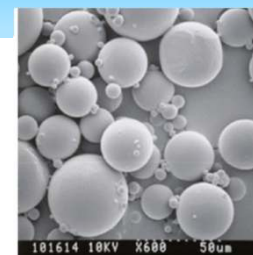
Polimer mikrogömbök >>>> vizes depot injekciók (PLGA)



Eerdekens M, Van Hove I, Remmele B, et al. Pharmacokinetics and tolerability of long-acting injectable risperidone in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2004; 70: 91-100

67% választja inkább az iv. depot adagolási formát!

Polimer mikrogömbök >>>> vizes depot injekciók (PLGA)



1-21. nap

22-48. nap erózió megindul

49. nap után erózió befejeződik

A polimer mikrogömböket tartalmazó vizes depot injekciók általában nem okoznak szöveti irritációt, és heteken át erózió révén adják le a hatóanyagot.



Alternatív adagolási módok keresése

Az alternatív adagolási módok a korábban csak invazív módon alkalmazható hatóanyagok szervezetbe juttatására kínálnak lehetőséget **más beviteli kapun** (száj-, orr-, és tüdőnyálkahártya, bőr) át.

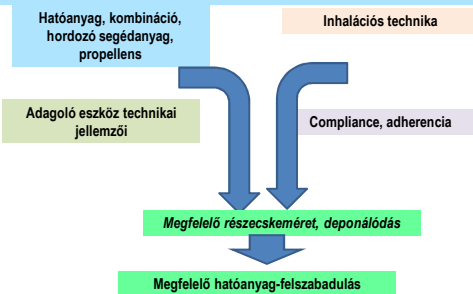


Inhaláció

	felület (m ²)	szemcseméret (µm)
trachea		
bronchus	0,03	5-20 µm
bronchiolus	5-7,5	
ductus alveolaris		1-5 µm
alveolus pulmonalis	100-150	

A tüdőben az alveoláris felület nagy, 1-5 µm átmérőjű szemcsék számára elérhető, a keringés (kis vérkör) gyors felszívódást biztosít.

Az inhalációs készítmény terápiai sikere



Porinhalátor helyes használatának visszajelzésére példa:

feedback= „breeze.....”



Belégzéskor a levegő szele pörgeti a kapszulát, bugó hangot ad („breeze”)

Az ideális száraz por inhalátor (DPI) ...

- „Felhasználóbarát” megjelenés
- Minél egyszerűbb működtetés, kevesebb koordináció
- „Hibamentes” inhaláció
- Mindig pontos adag
- Elvárt részecske-depozíció
- Helyes alkalmazásról visszajelzés



Kapszula alkalmazása

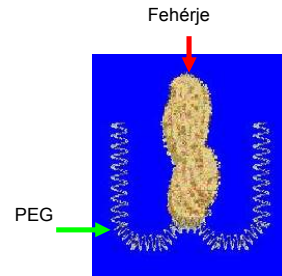
Utántölthető, többször használatos készülék a pontosan dozírozott por kapszulában kerül az inhalátorba, és használatkor a kapszula fal átszűrása után szabadulhat fel a hatóanyag.



Molekuláris gyógyszer technológia: „PEGILÁLÁS”

Előnyök:

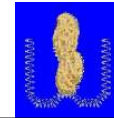
oldékonyság ↑
 stabilitás ↑
 proteolízis ↓
 immunogenitás ↓
 jobb felszívódás és megoszlás
 biológiai felezési idő ↑
 PEG nem toxikus, kiürül



Anémia (pl. daganatos betegségeknel)

Az **eritropoetin (EPO)** 165 aminosavból álló glikoprotein, a vörösvérsejt prekursor sejtek képződését serkenti a csontvelőben. Szubkután injekció alkalmazásakor a biohasznosulás jóval alacsonyabb, mint iv. adagoláskor. A szubkután alkalmazáskor becsült felezési idő 24 óra. Biohasznosulás: kb. 20%

A β-epoetin metoxi-polietilénlikollal képzett konjugátuma kedvezőbb farmakokinetikai sajátosságokkal rendelkezik, a pegilálásnak köszönhetően szubkután injekcióban alkalmazva az abszolút biohasznosulás már meghaladja az 50%-ot, és a felezési idő kb. 142 óra, hosszabb a konjugátatlan készítményekéhez képest.



Összefoglalás

- A biofarmácia elvei és az innovatív gyógyszer technológia alkalmazást nyernek a mindennapi gyakorlatban
- Számos gyógyszerkészítmény jellemzően **különleges, módosított hatóanyagleadási profillal rendelkezik, amely a gyógyszerforma különleges szerkezetéhez kapcsolódik.**
- A **szerkezet és működés összefüggéseinek ismerete** magyarázatot ad az alkalmazás során szükséges nagyobb körültekintésre (TÁJÉKOZTATÁS)