

Betegközpontú gyógyszeradagolási formák, hatóanyag-felszabadító rendszerek

Dr. Antal István, egyetemi tanár
Gyógyszerészeti Intézet

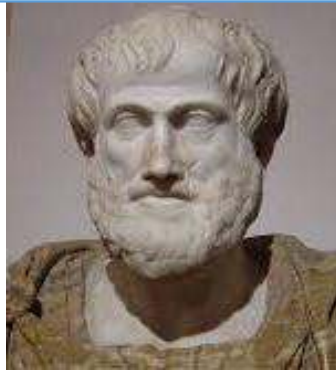


SEMMELWEIS
EGYETEM 1769

- 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 gyógyszer technológiai megoldások alapvetőek a terápia sikere érdekében, farmakokinetikai optimalizálásában
- A **szerkezet és működés összefüggéseinek** ismerete, amely magyarázatot ad az **alkalmazás során szükséges nagyobb körütekintésre**, (valamint az esetleg **magasabb előállítási költségekre**),

Visszatekintés





• ΜΕΤΕΩΡΟΛΟΓΙΚΩΝ Α.

ΠΕΡΙ μὲν οὖν τῶν πρώτων αἰτίων τῆς φύσεως καὶ περὶ πάσης κινήσεως φυσικῆς, ἐτι ἔδὲ περὶ τῶν κατὰ τὴν ἀνω φορὰν διακεκοσμημένων ἀστρῶν καὶ περὶ τῶν στοιχείων τῶν σωματικῶν, τόσα τε καὶ ποῖα, καὶ τῆς εἰς ἄλληλα μεταβολῆς, καὶ περὶ γῶσεως καὶ φθορᾶς τῆς κοινῆς εἰρηται πρότερον. Λοιπὸν δ' ἐστὶ μέρος τῆς μεθόδου ταύτης ἐτι θεωρητέον, ὃ πάντες οἱ πρότερον ἑμετεωρολογίαν ἐκάλουον ταῦτα δ' ἐστὶν ὅσα συμβαίνει κατὰ φύσιν μὲν, ἀτακτοτέρων μὲντοι τῆς τοῦ πρώτου στοιχείου τῶν ἁσμάτων, περὶ τὸν γαιτηῶντα μάλιστα τύπον ἑ τῆ φορᾶ τῶν ἀστρῶν, οἷον περὶ τε γάλακτος καὶ κομητῶν καὶ τῶν ἐκπιρουμένων καὶ κινουμένων φασμάτων, ὅσα τε θάημεν ἂν αἶρος εἶναι κοινὰ πάθη καὶ ἕδατος, ἐτι δὲ γῆς ὅσα εἶδη καὶ μέρη καὶ πάθη τῶν μερῶν, ἐξ ἂν περὶ τε πνευμάτων καὶ σεισμῶν θεωρήσασμεν ἂν τὰς αἰτίας καὶ περὶ πάντων τῶν γινομένων κατὰ τὰς κινήσεις τὰς τοῦτων ἐν οἷς τὰ μὲν ἀποροῦμεν, τῶν δ' ἐφαπτόμεθα τινα τρόπον ἐτι δὲ περὶ κεραυνῶν πτώσεως καὶ τυφάνων καὶ προσητῆρων καὶ τῶν ἄλλων τῶν ἐγκυκλίων, ὅσα διὰ πῆξιν ἑ συμβαίνει ἑ πάθη τῶν αὐτῶν σωματῶν τοῦτων. Διελθόντες δὲ περὶ τοῦτων, θεωρήσασμεν εἰ τι δυνάμεθα κατὰ τὸν ἐφεγγήμενον τρόπον ἑ ἀποδοῦναι περὶ ζῴων καὶ φυτῶν, καθόλου τε καὶ χωρὶς σχεδὸν γὰρ τοῦτων βηθέντων τέλος ἂν εἴη γυγονὸς τῆς ἐξ ἀρχῆς ἡμῖν προαιρέσεως πάσης. Ὡδ' οὖν ἀρξάμενοι λέγωμεν περὶ αὐτῶν πρώτων.

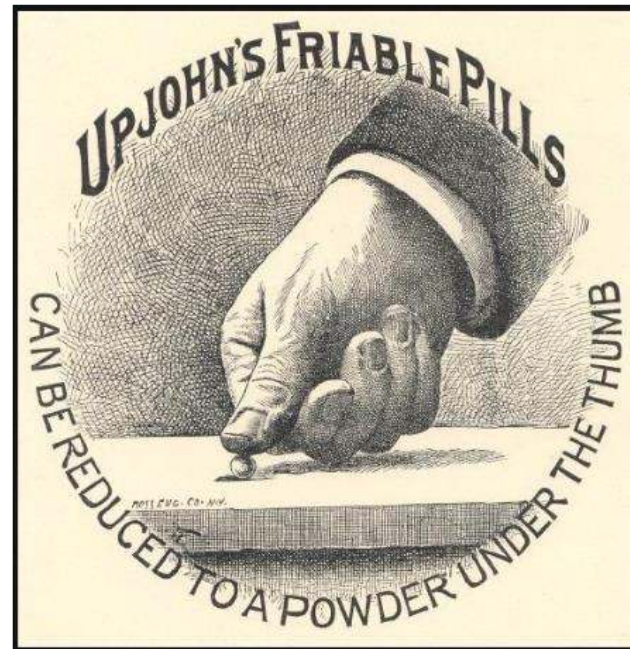
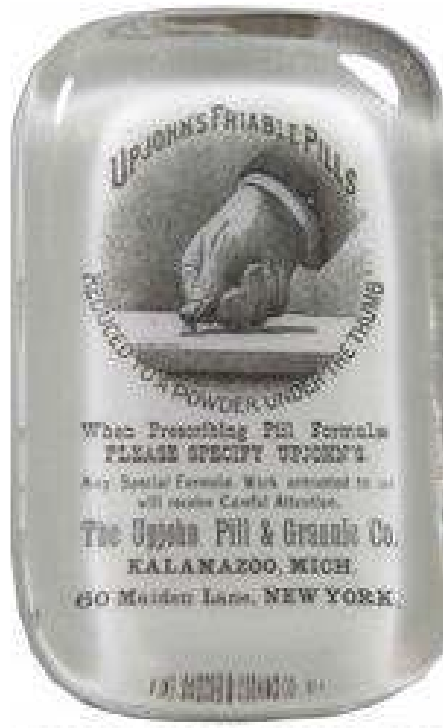
„*corpora non agunt nisi soluta*”

- Aristotelész-

A gyógyszerek felszívódásáról alkotott szemléletbe beilleszkedik az alkímisták, majd a szintetikus kémia úttörői által említett „*corpora non agunt nisi soluta*” (csak az oldott molekulák hatnak) alapelv, amely visszavezethető Arisztotelész korábbi megállapítására



Nem megfelelő gyógyszerformában nem biztos a felszívódás és a hatás



William Erastus Upjohn: 1853 - 1932

October 14, 1884 at the age of 32, Upjohn filed a patent application for this new pill structure.



INDUSTRIAL AND ENGINEERING CHEMISTRY

PUBLISHED BY
THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY

Analytical Edition

WALTER J. MURPHY,
EDITOR

Physiological Availability of the Vitamins Study of Methods for Determining Availability of Vitamins in Pharmaceutical Products

BERNARD L. OSER, DANIEL MELNICK, AND MELVIN HOCHBERG
Food Research Laboratories, Inc., Long Island City, N. Y.

The nature of the precautions taken to ensure the stability of the vitamins in pharmaceutical capsules or tablets, which are usually swallowed whole, raises the question of the physiological availability of the vitamins. The limitations of *in vitro* and *in vivo* disintegration tests and of serial roentgenograms after oral administration are discussed and the possibility of drawing erroneous conclusions from such studies is pointed out. The new bioassay technique for the direct determination of the availability of vitamins to man is dependent upon correlating the urinary excretion of the water-soluble vitamins (or derivatives) with vitamin intake. Experimental support is advanced for the many advantages of the new procedure.

BECAUSE of the numerous and obvious advantages of chemical and microbiological methods for the determination of vitamins in foods and pharmaceutical products, the need for biological assays is becoming less imperative. Nevertheless the biological assay has a unique advantage—namely, it measures the available or potentially effective portion of the vitamin content, whereas the nonbiological methods measure the total quantity of vitamin present.

The War Food Administration, probably the largest single purchaser of vitamin products in the world, has recently specified that the vitamins in products purchased by it not only be present in sufficient total quantities (7) but be in a form completely available to the human when the product is swallowed whole. In view of the fact that there was no assay technique for measuring availability, a simple *in vitro* digestion test was specified. This procedure can lead to false conclusions, as is shown below. (Obviously rat assays cannot be employed for this purpose. Larger laboratory animals, which are capable of swallowing intact tablets or capsules, likewise cannot be used, since the vitamin intake would far exceed the critical range of dosage in the conventional prophylactic or curative bioassays.)

A recent seizure action by the Food and Drug Administration was based upon the recovery from the stools of human subjects of intact vitamin tablets, from which it was justifiably assumed that the vitamins were not available. However, the converse observation—namely, disintegration of the tablets in the gastrointestinal tract—would not necessarily prove the vitamins available.

Most tablets, particularly of the multivitamin-mineral variety, contain a sufficient quantity of mineral salts to make them opaque to x-rays. Attempts have been made to determine the availability of vitamins in such tablets swallowed whole by taking serial roentgenograms during the 24-hour period following

dosage. Here the assumption has been that shadows resembling tablets or small opaque areas which might be fragments of tablets actually represent undissolved and hence unavailable portions of the vitamin content.

It has recently been reported from the authors' laboratories (7) that the urinary excretion by man of the water-soluble vitamins resulting from standardized conditions of dosage may be employed as a means for estimating the availability of these factors. The urinary excretion of these vitamins as such (or as their derivatives) parallels the quantity consumed, provided that normal subjects are employed and that at the time of the tests they consume an adequate diet. For the purpose of calculating the degree of vitamin availability, comparison is drawn between the extra-urinary excretion after taking the test dose and that following the oral administration of an aqueous solution of the pure vitamin—i.e., the form in which the vitamin is regarded as most readily available for absorption. The assay technique, its reliability, and applicability to studies in human nutrition have been discussed in detail (7).

This report is concerned with investigations on the reliability of the techniques mentioned above for determining vitamin availability in pharmaceutical products, three being selected for illustrative purposes. Multivitamin-mineral Tablet A contained vitamins A and D and the water-soluble factors riboflavin, nicotinamide, thiamine, and ascorbic acid, only the last two being coated with a water-insoluble enzyme-resistant material. In Tablet B all these vitamins were present but all the water-soluble vitamins were protectively coated as in Tablet A. In the B-Complex Capsule E the thiamine and riboflavin were present in the form of a fuller's earth adsorbate. In this report is also described an indirect procedure for estimating the availability of the fat-soluble vitamins in multivitamin products.

EXPERIMENTAL

Five nutritionally normal males were employed in the urinary excretion studies. Deficient subjects cannot be used because they retain extradietary vitamin and hence it is not possible to obtain a reliable ratio of extraordinary excretion as an index of availability. The subjects selected for test subsisted regularly on adequate well-balanced dietaries and excreted the water-soluble vitamins (or derivatives) well within the normal range both before and after postprandial dosage with extra vitamins (7). The paper just cited describes the method employed for the quantitative collection of urine samples, the selection of analytical procedures, and the composition of the basal diet eaten at the time of test.

405

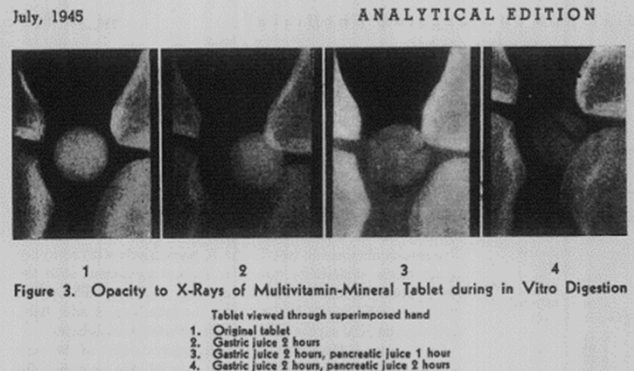


Figure 3. Opacity to X-Rays of Multivitamin-Mineral Tablet during in Vitro Digestion

- Tablet viewed through superimposed hand
1. Original tablet
 2. Gastric juice 2 hours
 3. Gastric juice 2 hours, pancreatic juice 1 hour
 4. Gastric juice 2 hours, pancreatic juice 2 hours

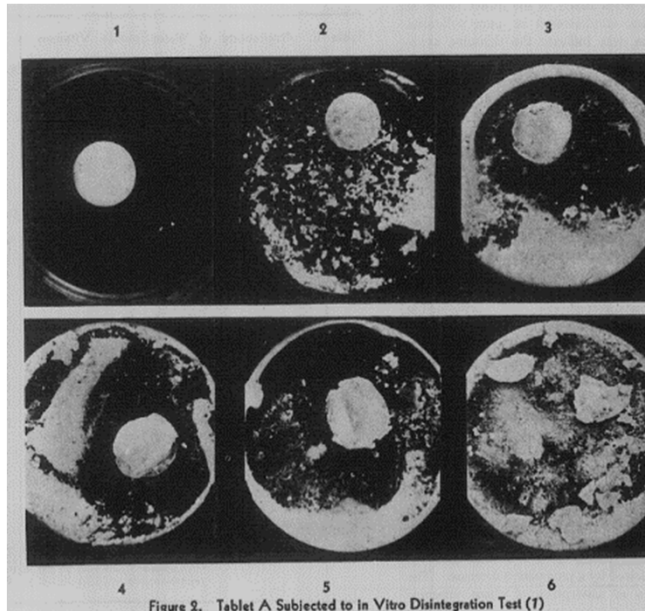


Figure 2. Tablet A Subjected to In Vitro Disintegration Test (1)



A szemlélet fejlődése, változása...

Felszívódásra alkalmas-e? Bejut-e keringésbe? Bejut-e a sejtbe?

1945

Physiological availability

1960-as évek

Bioavailability

2017

Intracellular bioavailability

Biohasznosíthatóság – szisztémás keringés

Intracelluláris biohasznosíthatóság – bejutás a sejtbe



Originális farmakokinetikai, hatásosság és tolerálhatóság



Pharmacokinetics (a), heart rate (b) and systolic blood pressure (c) responses to 3 different formulation of nifedipine in hypertensive patients. Nifedipine capsules 20 mg (■), nifedipine retard (●) and nifedipine GITS (□) [Meredith & Elliott 2004]

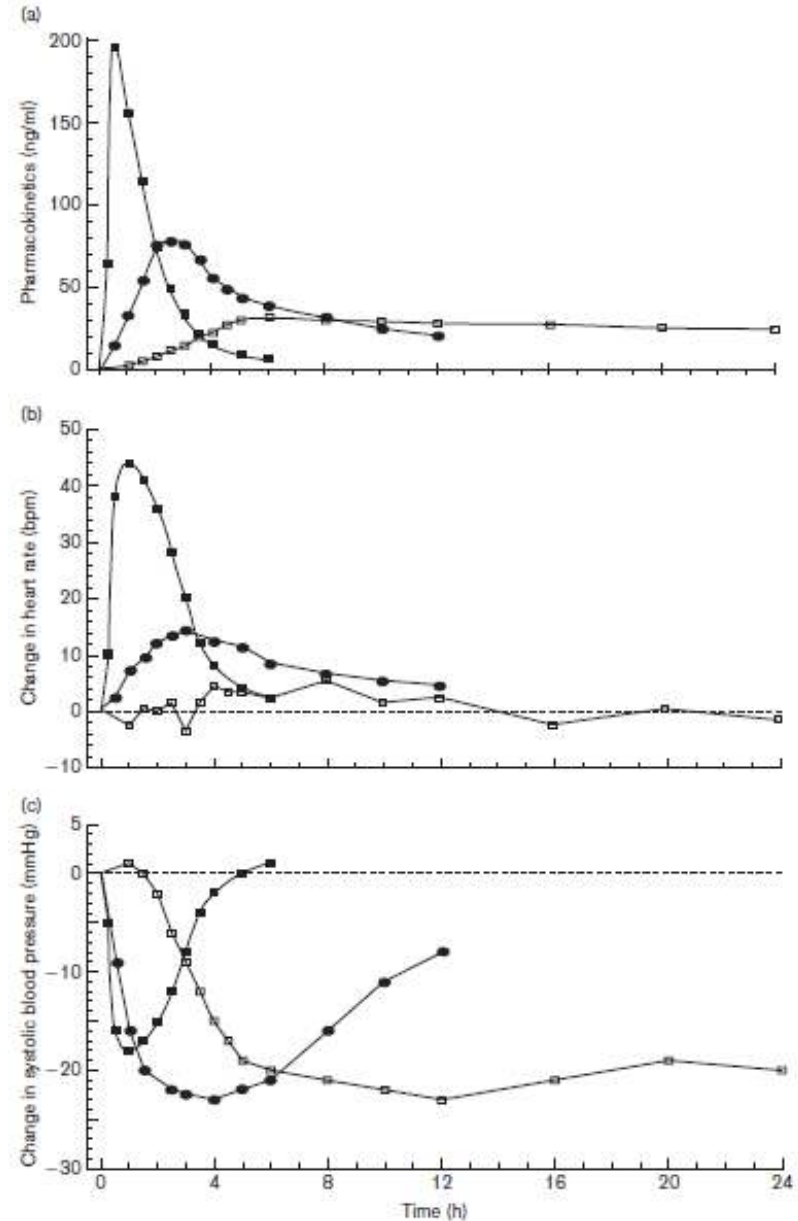
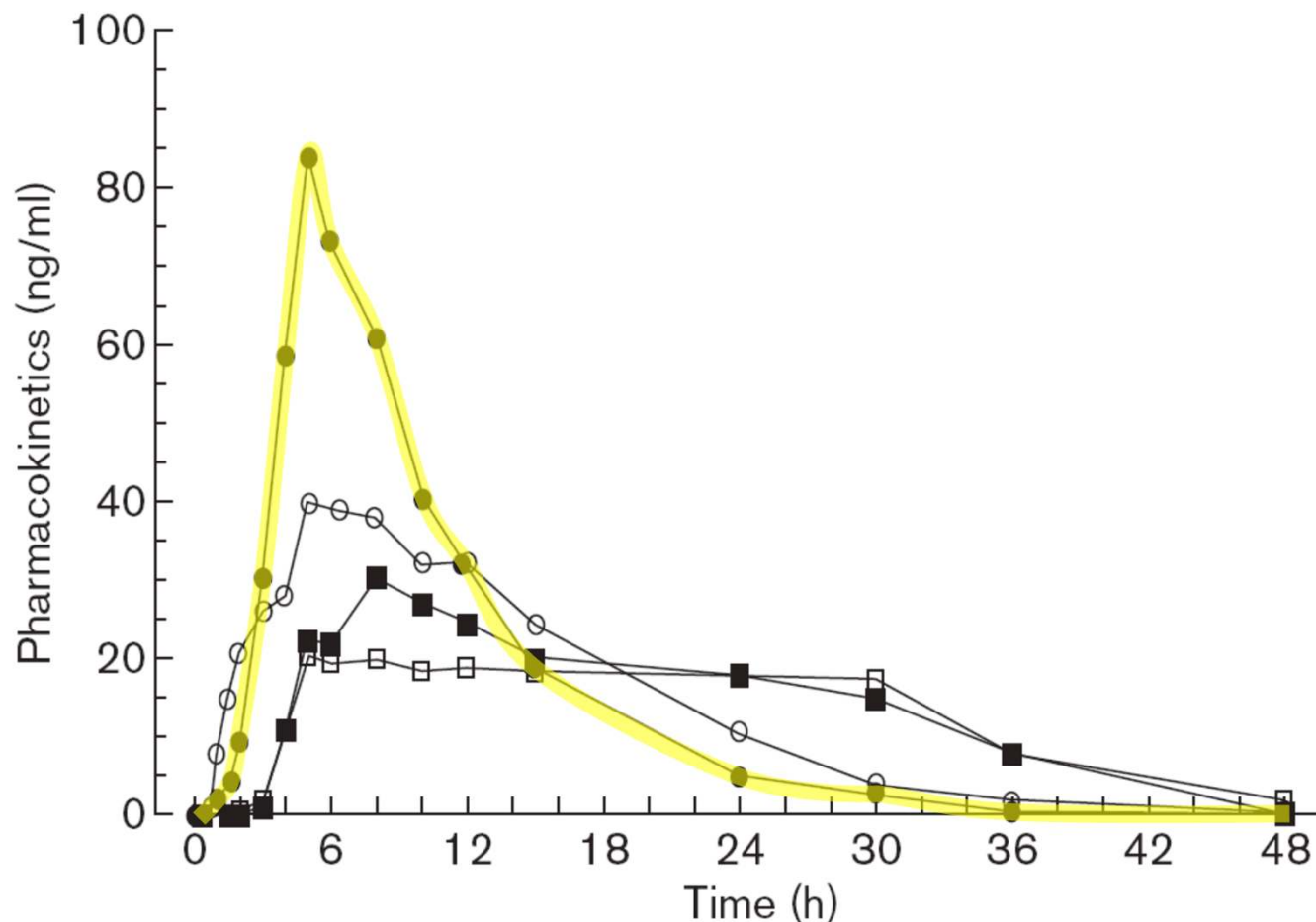




Fig. 3

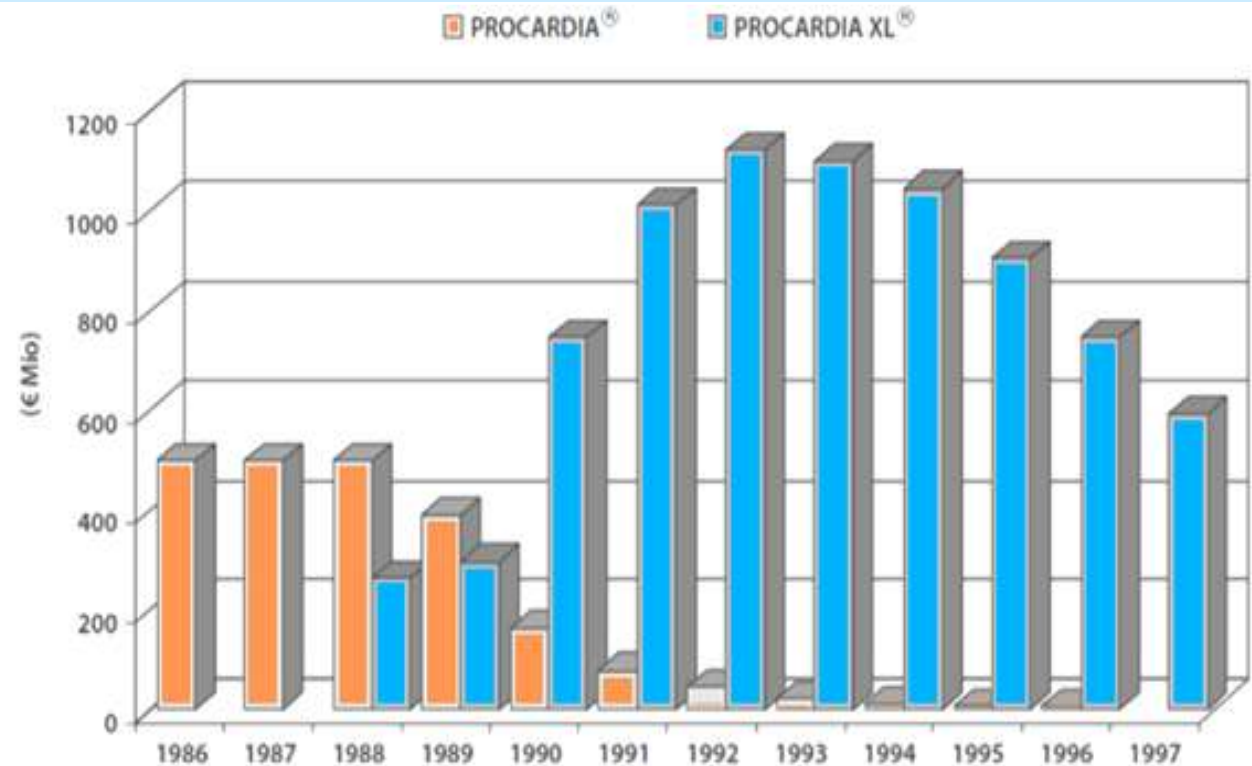


The pharmacokinetic profiles of nifedipine GastroIntestinal Therapeutic System (GITS) and a once-daily generic product (Nifedipicron) with acute administration, fasted, and following a high-fat meal. Nifedipine GITS: ■, fed; □, fasted; Nifedipicron: ●, fed; ○ fasted.

Csak a gyógyszerforma új, mintha újra felfedezték volna hatóanyagot



- 1989-ben hozták forgalomba
- 1992-ben eléri az **1 milliárd USD** forgalmat („blockbuster”)



A hatóanyag (nifedipin) generikus, mégis új technológia....

A nifedipin készítmények esetében a túl alacsony vérnyomás valamint a szív vérellátási zavarainak kockázata jelentősen csökkent. >>>> kevesebb mellékhatás, a beteg együttműködése (compliance) javul

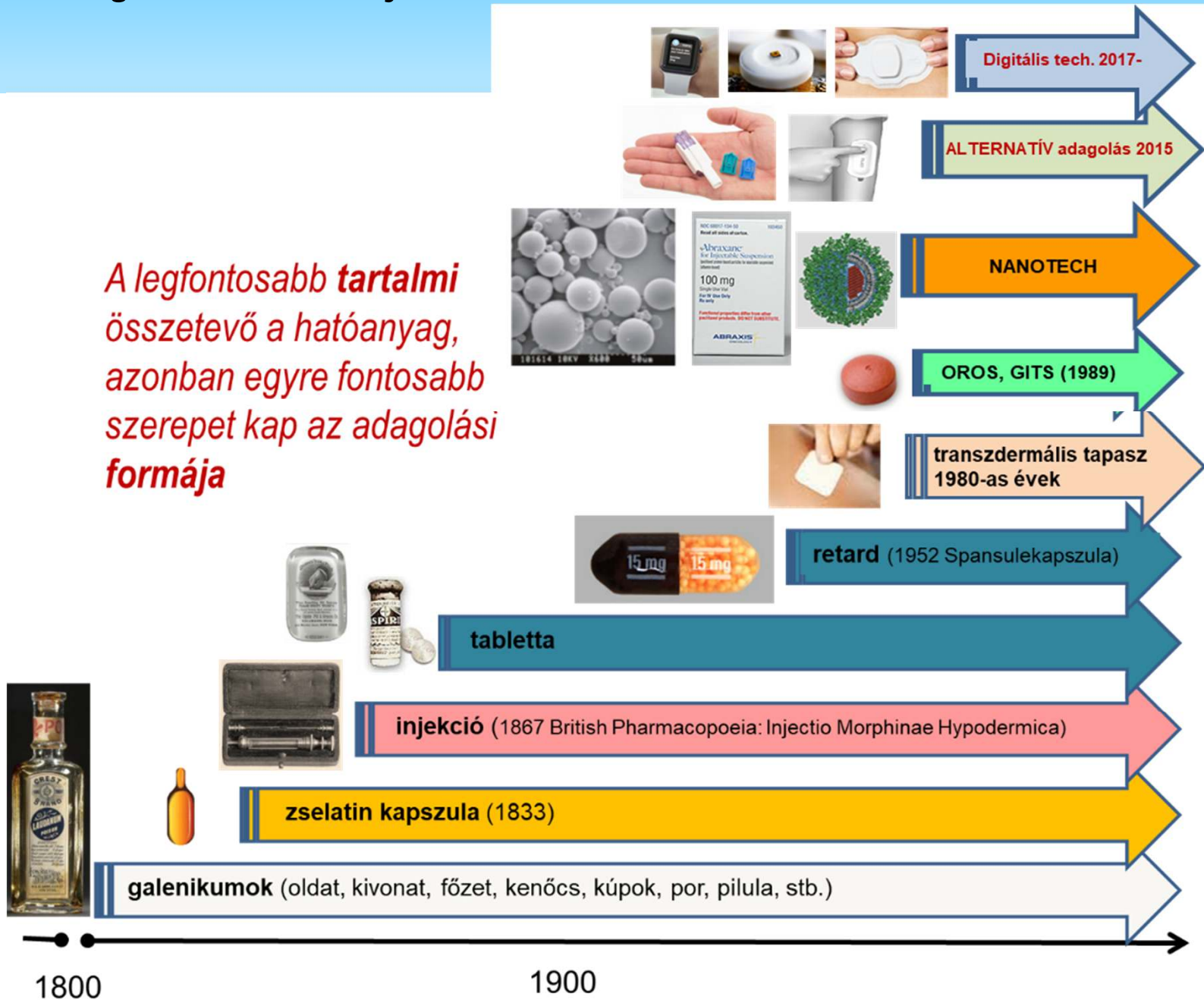
Saks, S.R., Gardner, L.B.: *The pharmacoeconomic value of controlled release dosage forms. J. Control. Rel., 48, 237-242, 1997.*

Powers-Cramer, M., Saks, S.R.: *Translating Safety, Efficacy and Compliance into Economic Value for Controlled Release Dosage Forms, Pharmacoeconomics, 5, 482-, 1994.*

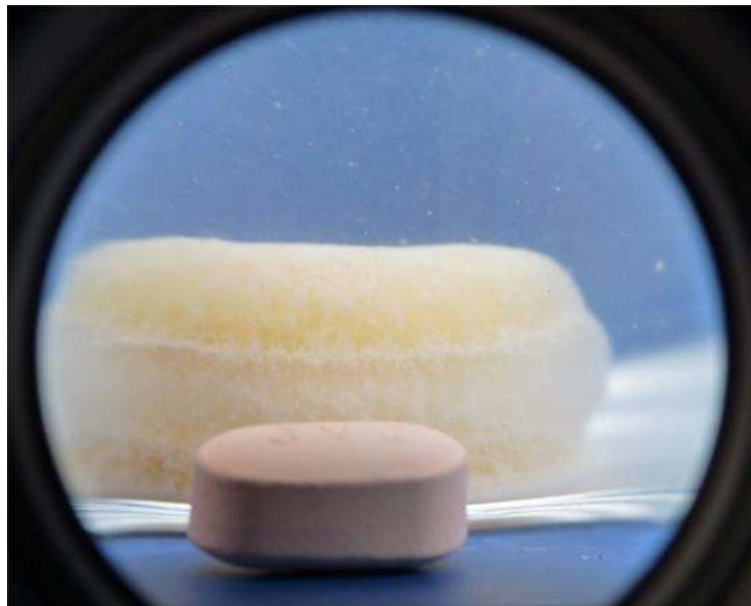


Gyógyszeradagolási formák fejlődése

*A legfontosabb **tartalmi** összetevő a hatóanyag, azonban egyre fontosabb szerepet kap az adagolási formája*



Innovatív gyógyszeradagolási formák fejlesztése



küllem (oldódó esztétikai bevonattal)

keresztmetszet szemléltetése (a tablettát egészben kell bevenni!)



működés kezdeti szakasza

működés utolsó szakasza

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.**

Különleges szerkezettel rendelkező gyógyszerformára utaló gyakori rövidítések I

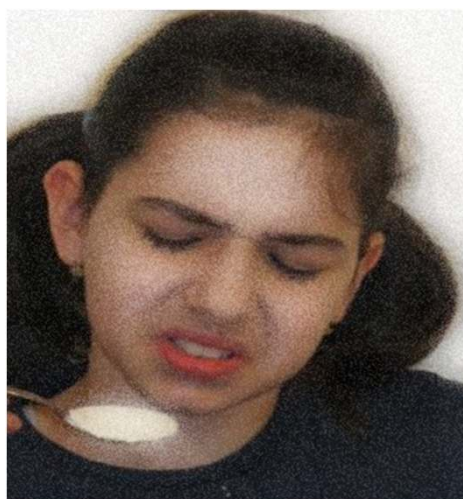
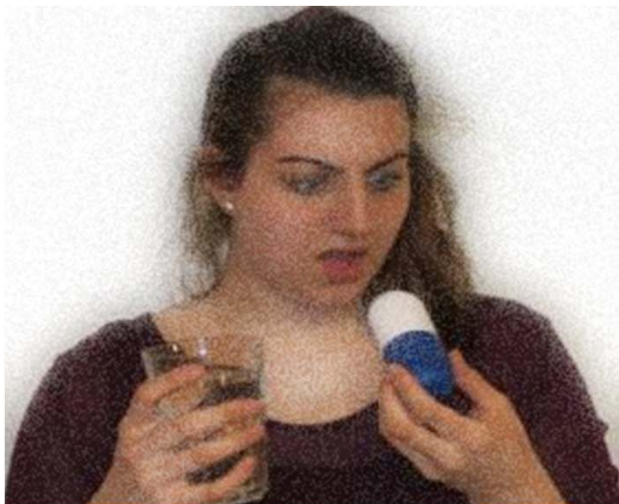
| Rövidít és | Utalt angol kifejezés | Jelentése | Példa | Szokásos adagolás naponta |
|-------------|-------------------------------------|---|--------------------------|---------------------------|
| CD | controlled dose/delivery | szabályozott (nyújtott) adagolás/hatóanyagleadás | Ceclor CD | 2 x 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 (gasztrorezisztens) 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 | Ritalin LA | 1 x |

Különleges szerkezettel rendelkező gyógyszerformára utaló gyakori rövidítések II

| Rövidítés | 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/időzített 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 |

Mi a betegközpontú gyógyszerformulálás?

ICH Q8: „In all cases, the product should be **designed to meet patients' needs** and the intended **product performance.**”



A gyógyszeradagolási forma

összetételét és technológiai felépítését, alkalmazhatóságát és hatóanyag-felszabadítását

úgy szükséges tervezni, hogy készítmény

hatékony és **tolerálható** biztosítsuk, illetve

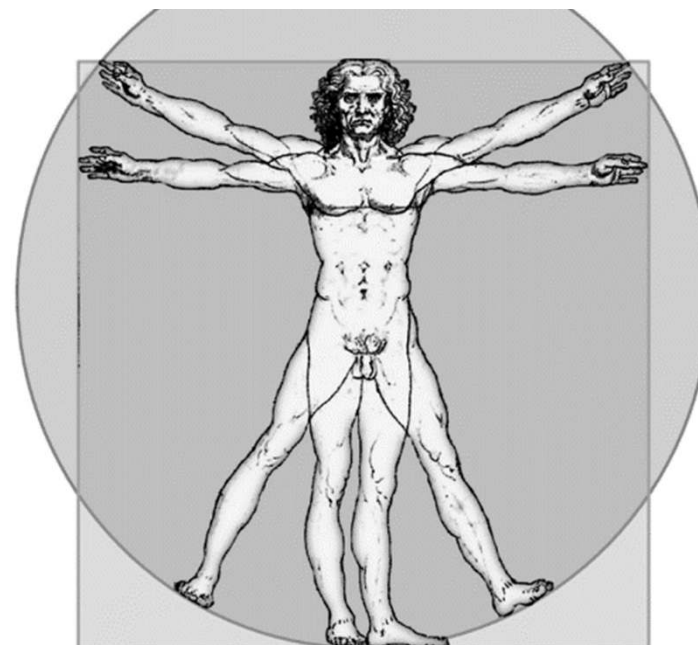
a **beteg különleges igényeinek** is megfeleljen.

Biofarmácia, mint régi szemléletünk...

A gyógyszerformában (hordozórendszerben) lévő hatóanyag fizikai és kémiai tulajdonságai és a beadást követő farmakokinetikai, farmakológiai, toxikológiai, vagy klinikai válaszok közötti kapcsolattal foglalkozik.



**Hatóanyag
+ formulálási tényezők
(segédanyagok, technológia)**



**Tolerálható és hatékony
biológiai válasz**

1. alapelv: „Nil nocere” + Minőség az alap...



**„NIL
NOCERE”**



A beteggel együtt

EFFICACY



SAFETY



**COMPLIANCE,
ADHERENCE**

QUALITY

„NIL NOCERE”

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 mellékel, a felhasználónak (betegnek) szóló, e törvény szerinti **közérthető tájékoztatás**

Alkalmazási előírás

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 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

4.6 Terhesség és szoptatás

4.7 A készítmény hatásai 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**

Abszorpció és disztribúció

Metabolizmus és Elimináció

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei

6. GYÓGYSZERÉSZETI 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

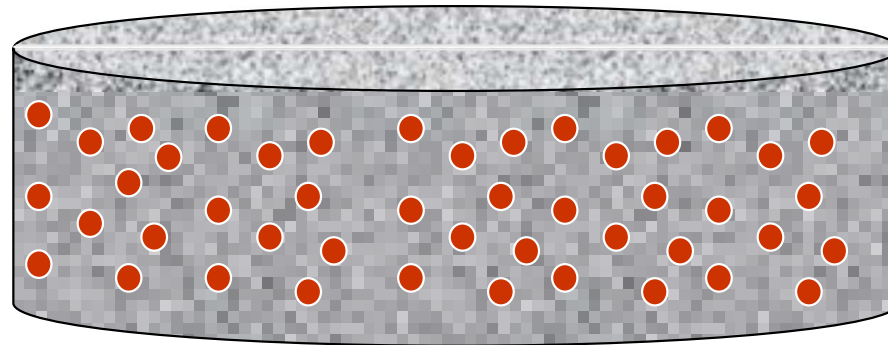
9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeradagolási forma

meghatározott fizikai szerkezettel,
fizikai kémiai tulajdonságokkal és
hatóanyag-felszabadulással

rendelkező gyógyszerhordozó rendszernek kell tekintenünk.



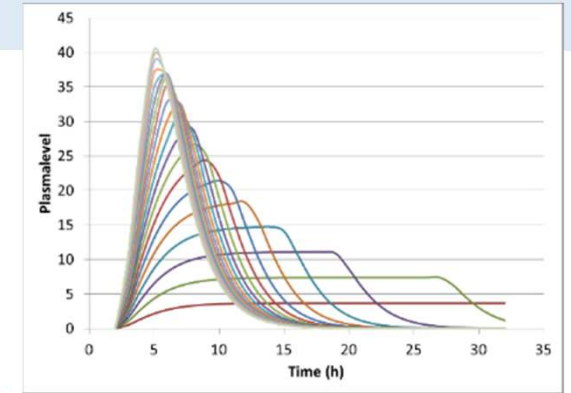
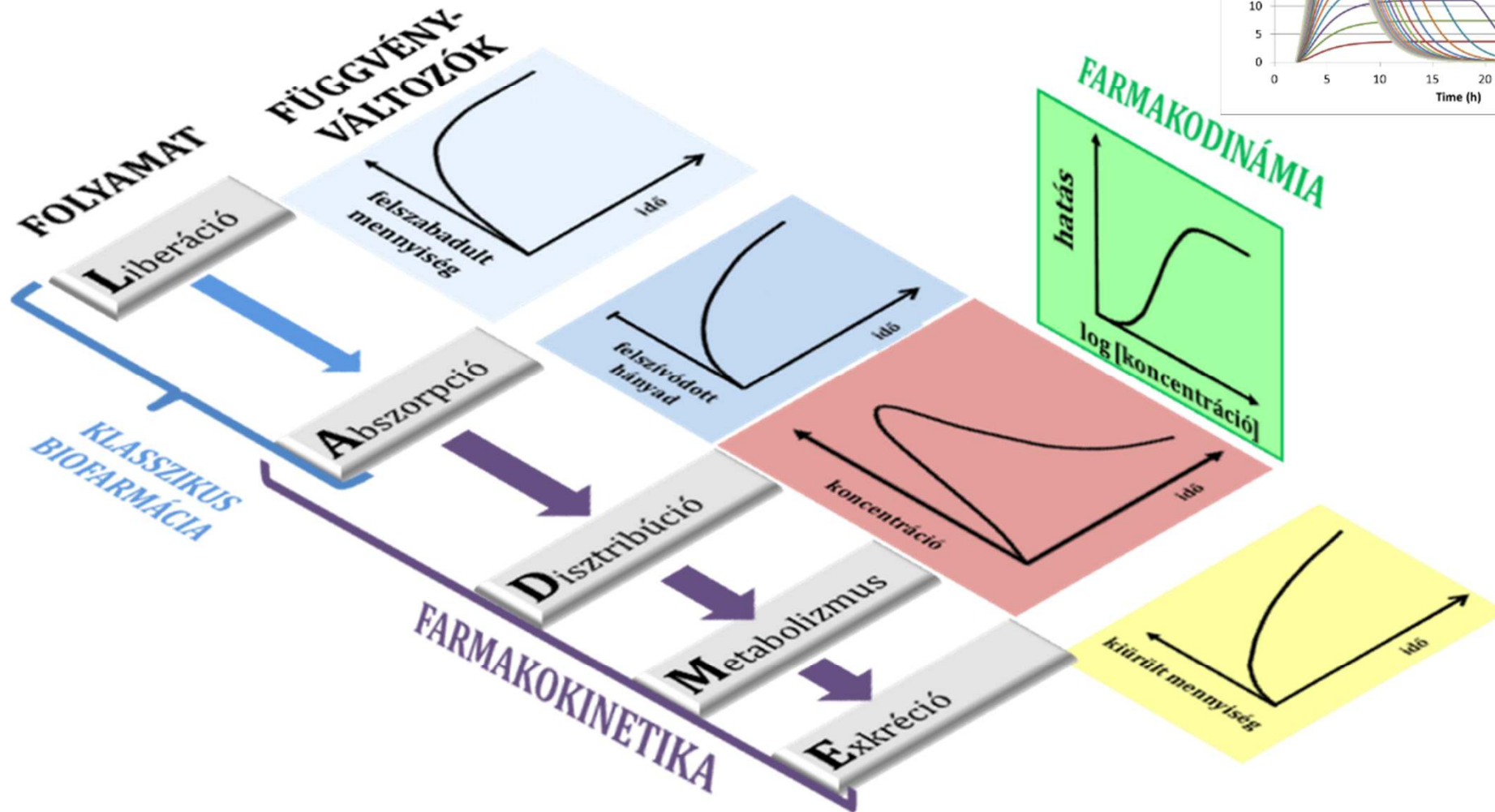
Hatóanyag

és

Segédanyag

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

A farmakokinetikai profil optimálása



Stegemann S, Klebovich I, Antal I, Blume H H, Magyar K, Németh G, Paál T L, Stumptner W, Thaler G, Van De Putte A, Shah V P: Improved therapeutic entities derived from known generics as an unexplored source of innovative drug products EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES 44:(4) pp. 447-454. (2011)

Drug Delivery System – hatóanyag szervezetbe juttatása

A LADME folyamatai befolyásolhatók!

BCS

Biofarmáciai osztályozási rendszer:
oldhatóság és membránpermeabilitás

Targeted delivery,
nanocarriers:
Célzott-szállítórendszer,
nanogyógyszer

Alternative Drug Delivery,

alternatív
gyógyszerformák

L

A

D

M

E

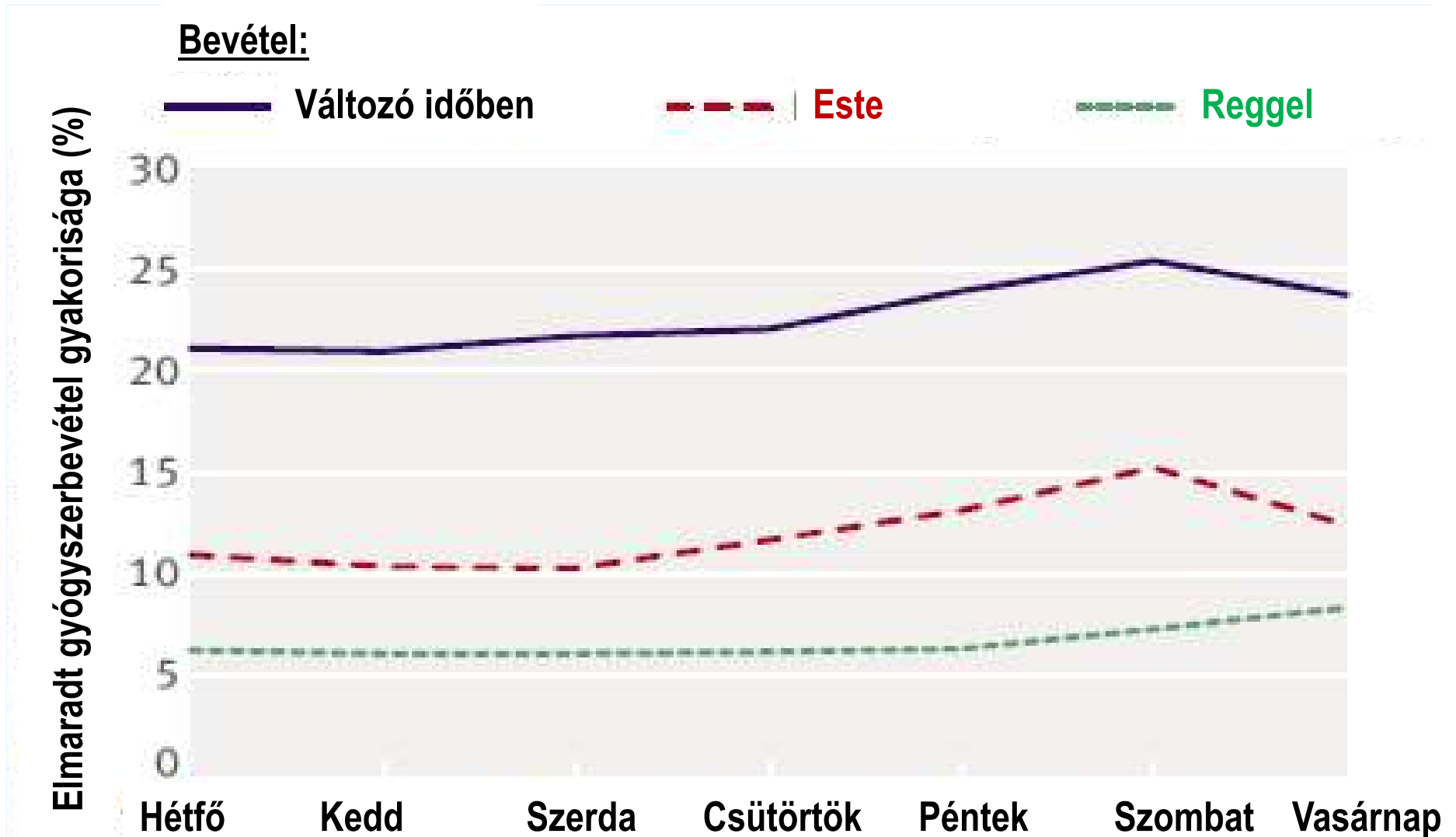
Célzott hatóanyag-szállítás

(DLME, ADLME, L₁ADL₂ME)

Innovatív gyógyszeradagolási formák fejlesztése

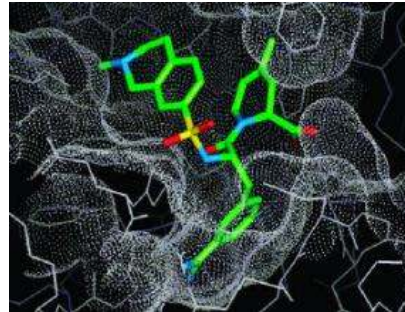
„Betegközpontú”
(„*Patient centric*”)

A bevétel idejére reggel a legalkalmasabb



Vrijens, B., Vincze, G., Kristanto, P., Urquhart, J., & Burnier, M. (2008). Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ (Clinical research ed.)*, 336(7653), 1114–1117. doi:10.1136/bmj.39553.670231.25

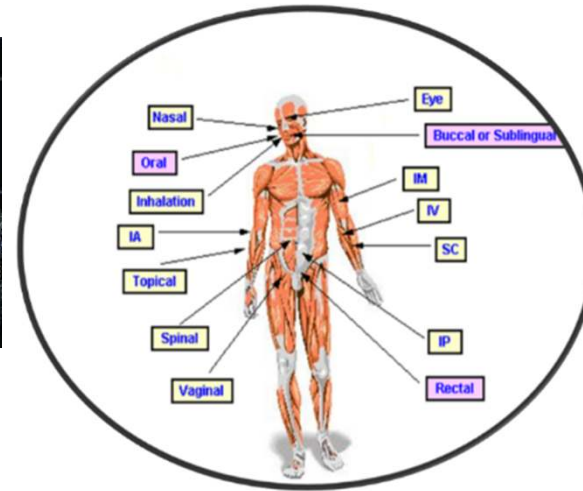
Megfelelő
hatóanyag
(molekula-receptor)



Megfelelő
dózis
(előny/kockázat vagy
hatás/mellékhatás)



Megfelelő idő
és ütem
(bevétel, hatástartam,
farmakokinetika)

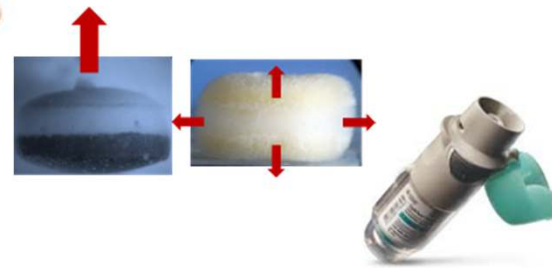


Megfelelő adagolási mód és
beviteli kapu

Megfelelő gyógyszerforma



Megfelelő adagolóeszköz,
hatóanyag-felszabadítás
(sebesség, mechanizmus,
biogyógyszerészeti tulajdonság)



Betegközpontú formulálás, individualizálás lehetőségei

- Megkülönböztethetőség



- Tolerálhatóság, tartósítószermentesség
- Bevétel megkönnyítése
- Több hatáserősség, felezhetőség
- Hatóanyag-kombinációk
- Kezdeti és fenntartó adag
- Étel, és alkohol interakció csökkentése



Betegközpontú innováció

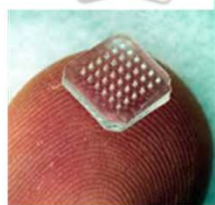
Adagoló eszközök a pontos adagolás érdekében

Tartályok jobb tolerálhatóság érdekében

Autoinjektorok a könnyebb alkalmazás érdekében

Csomagolás a hamisítás ellen

Felismerhetőség javítása, csomagolás



Cellulóz származék a zselatinkapszulahéj helyett



zselatin

**HPMC vallási, vagy vegetáriánus okokból
(Hidroxi-Propil-Metil-Cellulóz)**

Biztonságos injekciós tűk és fecskendők

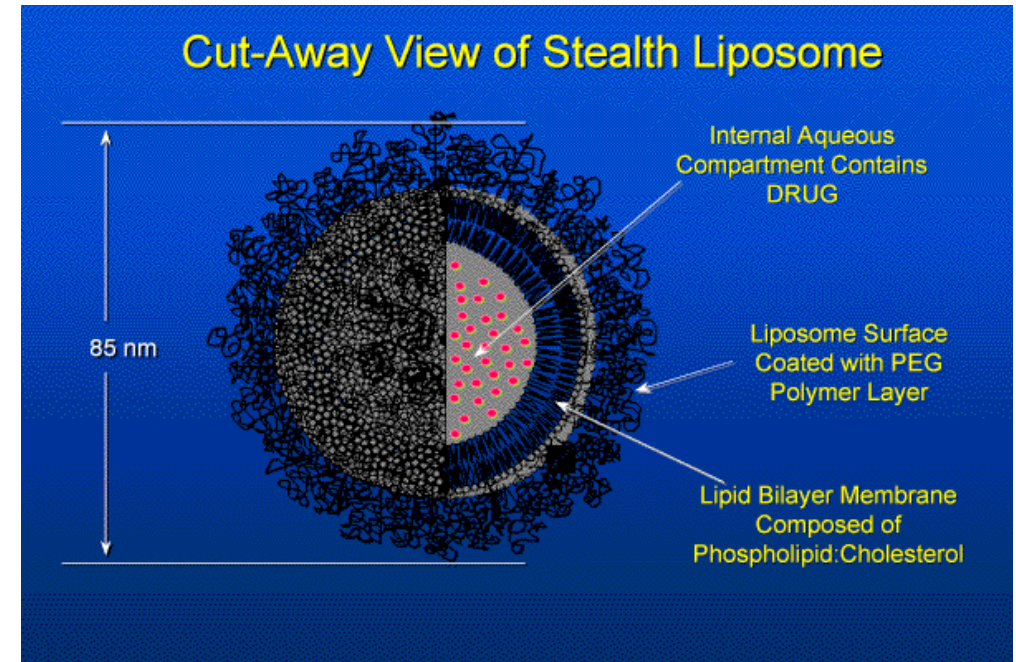
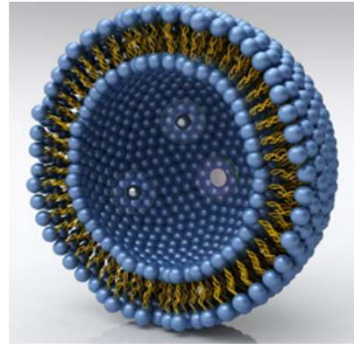


Porinhalátor helyes használatának visszajelzése hanggal



Feedback: „breeze.....”

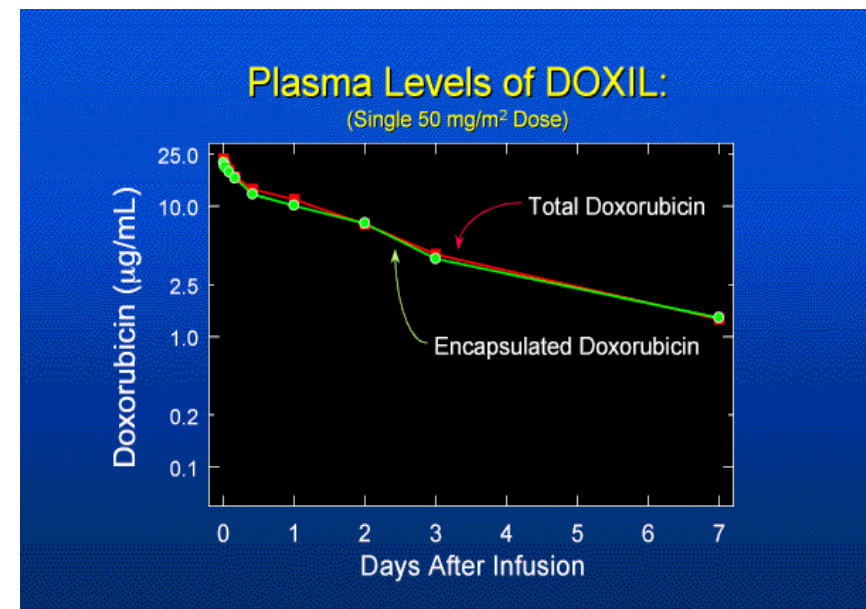
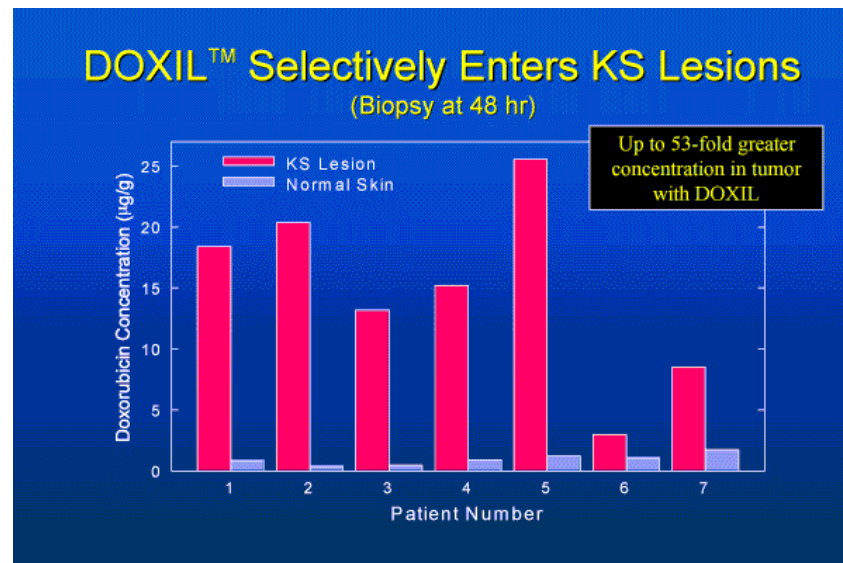
Citosztatikum célzott hatóanyag-szállítása



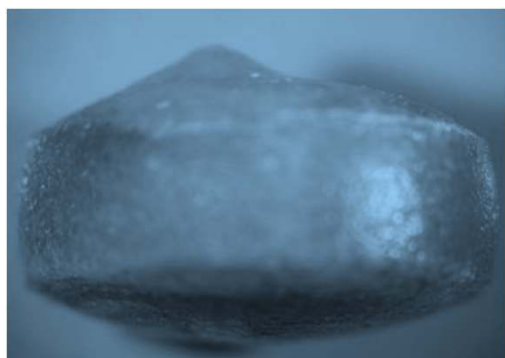
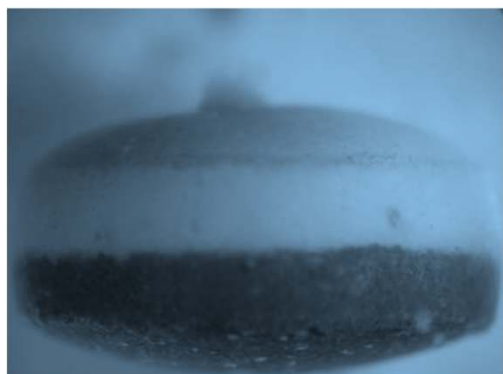
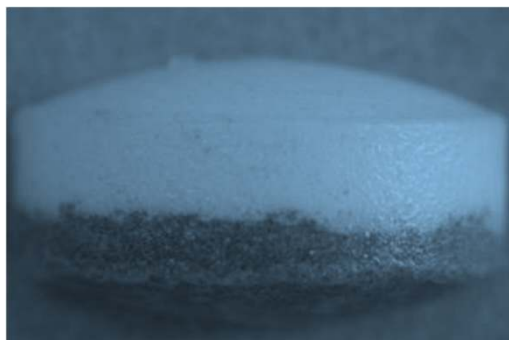
Doxil (Caelyx Európában)

~ 15,000 molekula doxorubicin/liposzóma

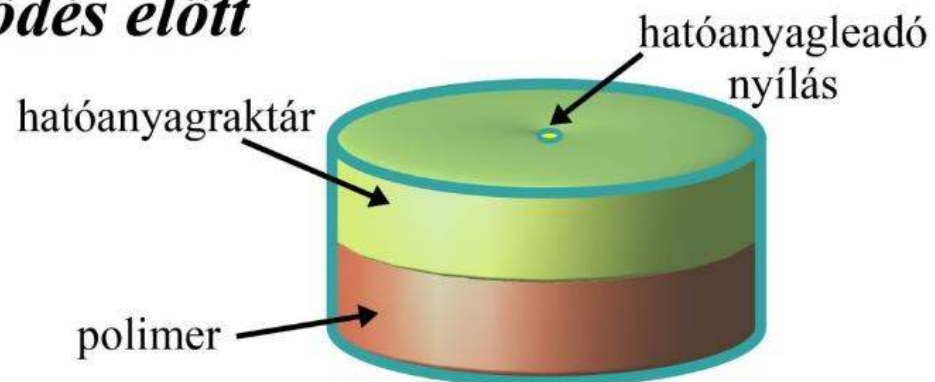
Szelektív felhalmozódás a Kaposi-szarkómás léziókban



Kétrétegű ozmotikus (OROS[®]) tabletta szerkezete és működési elve



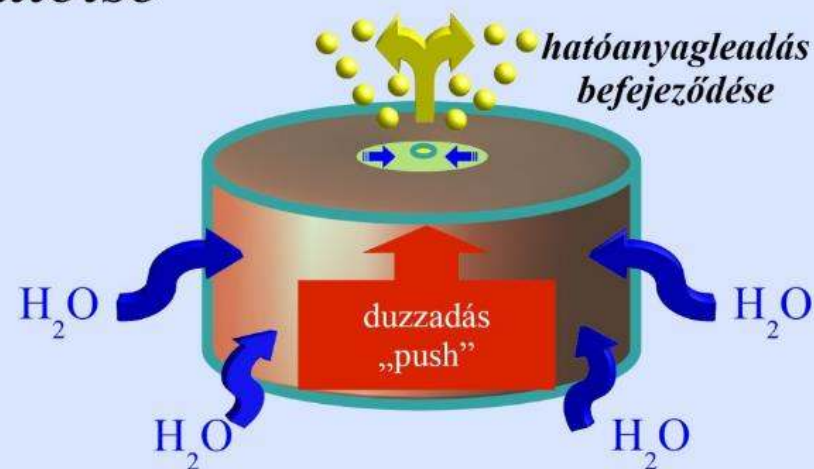
Működés előtt



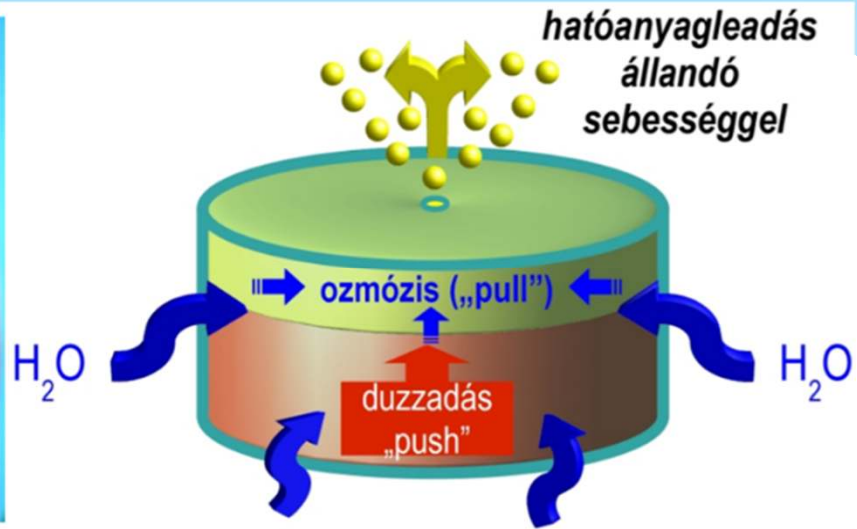
Működés közben



Működés utolsó szakasza



Doxazosin GITS (OROS) tableta: biofarmáciai háttér



Kétrétegű ozmotikus (OROS®) tableta szerkezete és működése: a hatóanyagleadás feltétele csak a víz bejutása az ép tableta szempemeábilis héján keresztül

~~pH, motilitás, ételinterakció befolyásoló szerepe~~



A beteg tájékoztatása: ozmotikus tabletta példája

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

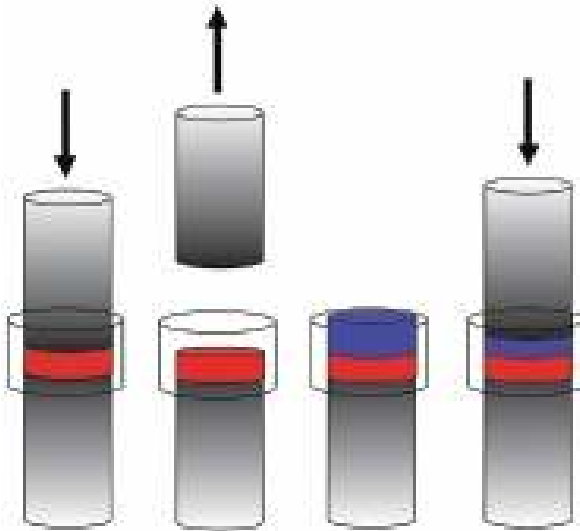


ozmotikus tabletta kioldódás után („szellemtabletta”)

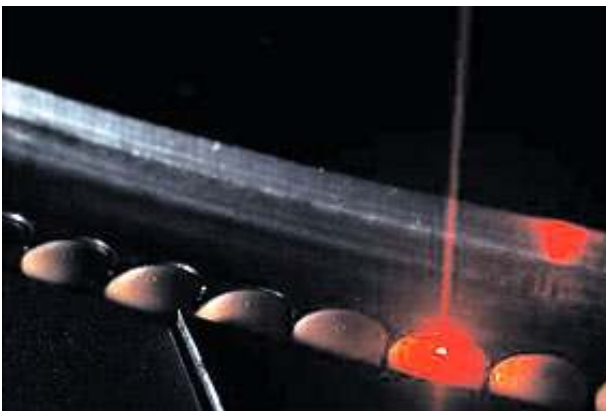
„Az ozmotikus tabletta nem oldódó, külső héja a széklettel ürül, ezért a beteg figyelmét fel kell hívni, hogy ne ijedjen meg, ha a székletében észreveszi azt.”

DDS precíziós technikával történő előállítása

Többrétegű, illetve ozmotikus tabletták



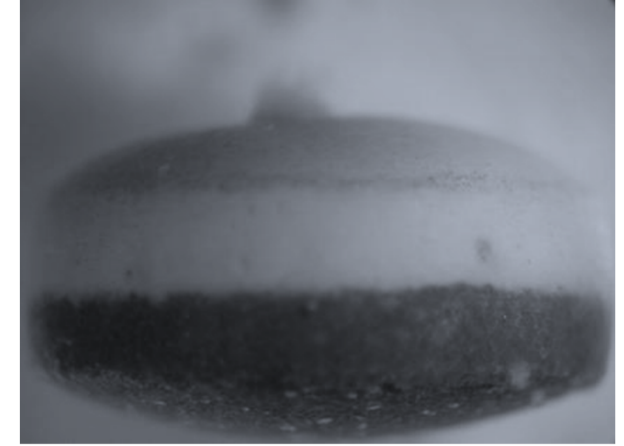
Speciális tablettázógép szükséges, pl. **2 adagoló tölcserrel!**



*Furat kialakítása:
lézerrel, amely gyorsabb és
pontosabb a mechanikai
fúrásnál*

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

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



FELEZNI, SZÉTRÁGNI, SZÉTTÖRNI TILOS, mert a tabletták ép szerkezete a megfelelő hatóanyagleadás feltétele!
A polimer hirtelen duzzadása, az adag túl gyors felszabadulását és relatív túladagolást okozna!



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 tablettá:

„Különleges figyelmeztetések és óvintézkedések

A betegeket fel kell világosítani arról, hogy a

tablettákat egészben kell lenyelni. A beteg ne

rágja össze, ne ossza ketté ill. ne törje össze a tablettát. **A betegek figyelmét hívjuk**

fel, hogy aggodalomra nincs ok, ha időnként a székletükben a tablettára

emlékeztető burkot észreveszik. 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 tablettahéj**

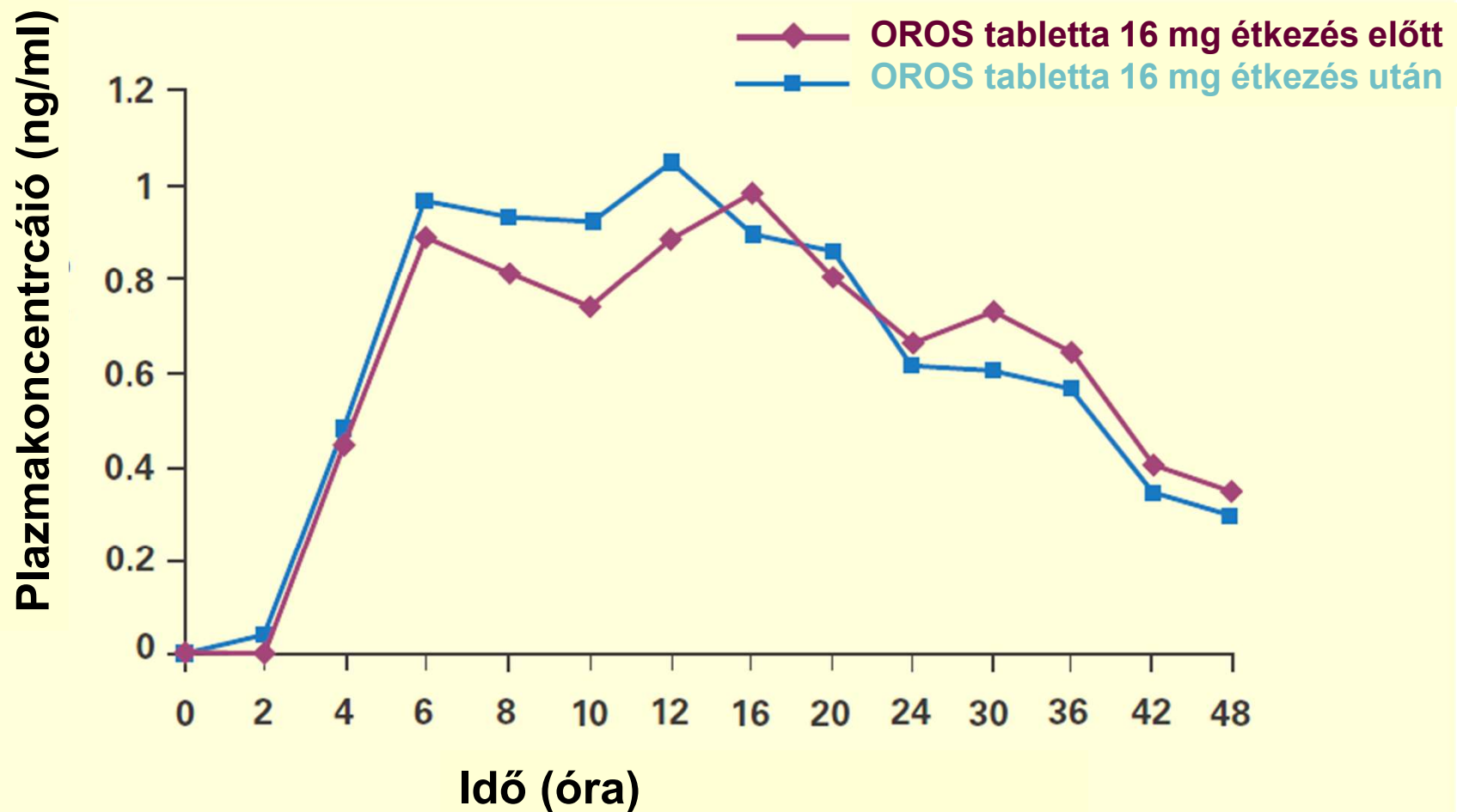
kiürül a szervezetből.„



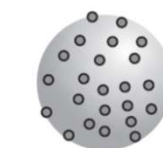
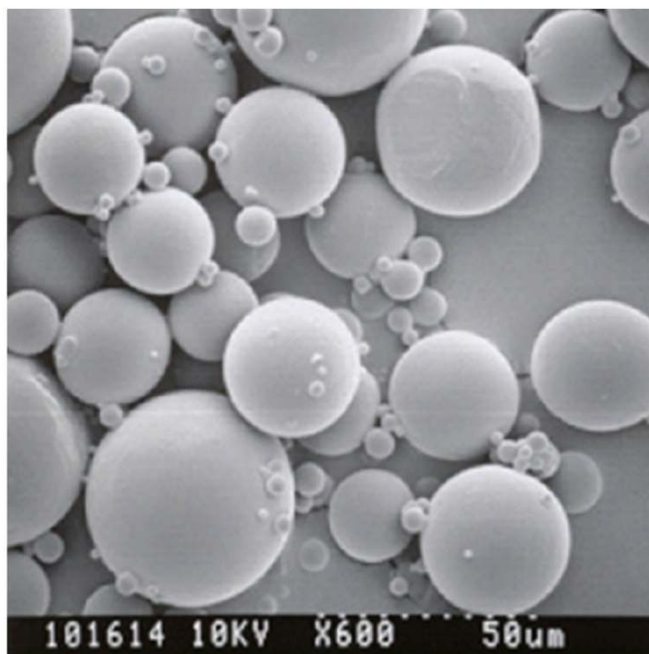
A farmakokinetikai profilban **nincs szignifikáns különbség étkezés előtt és étkezés utáni** alkalmazást követően



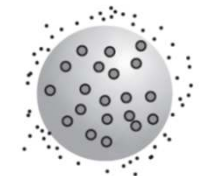
16 mg



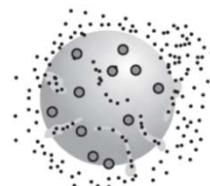
Polimer mikrogömbök >>>> vizes depot injekciók (PLGA)



1-21. nap



22-48. nap erózió megindul



49. nap után erózió
befejeződik



A polimer (*poli-(d,l-laktid-ko-glikolid)*) mikrogömböket tartalmazó vizes depot injekciók általában nem okoznak szöveti irritációt, és heteken át erózió révén adják le a hatóanyagot.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Egyszeri Risperdal Consta intramuszkuláris injekció után a hatóanyag-leadási profil kezdeti, kis riszperidon-leadási fázisból (a dózis <1%-a) és 3 hetes késleltetési fázisból áll. A riszperidon fő hatóanyag leadása a 3. héttől kezdődik, a 4-6. héten fennmarad, majd a 7. héten csökken. A Risperdal Consta-kezelés első három hetében ezért kiegészítő szájon át szedhető antipszichotikumot kell adni.

A leadási profil és az adagolás kombinációja (intramuszkuláris injekció kéthetente) fenntartott terápiás plazmakoncentrációkat eredményez. A terápiás plazmakoncentrációk az utolsó Risperdal Consta injekció beadását követően 4-6 hétig fennmaradnak.

Parenterális módosított hatóanyagleadás

- depot injekciók

Janssen Announces U.S. FDA Approval of INVEGA HAFYERA (6-month paliperidone palmitate), First and Only Twice-Yearly...

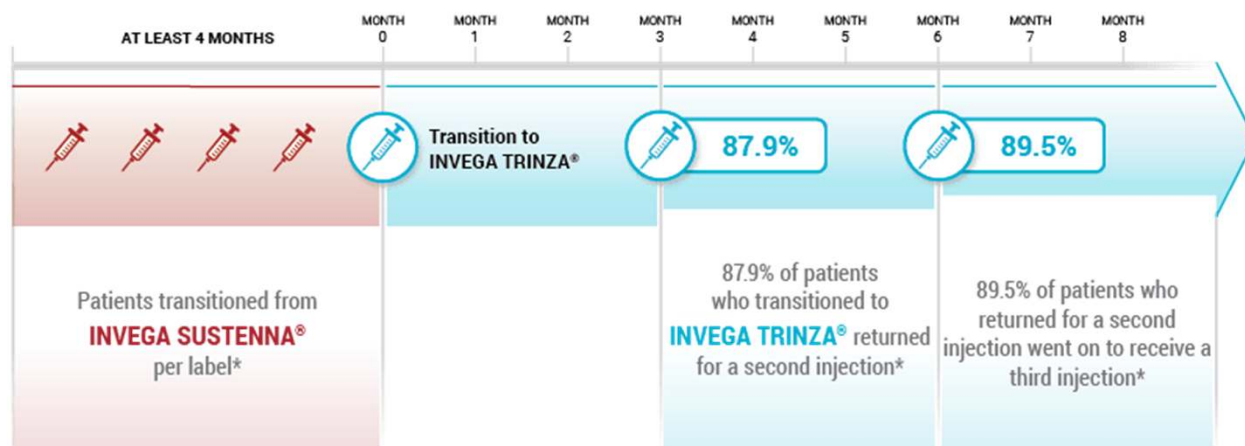


PR Newswire

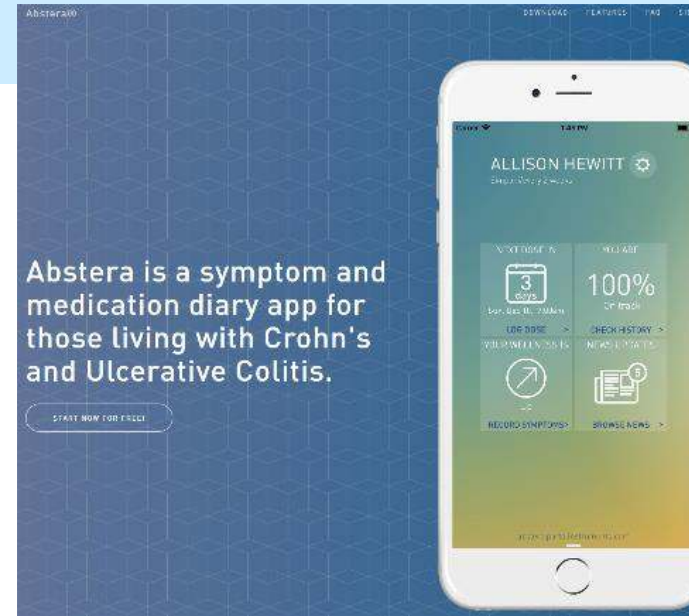
By Janssen Pharmaceutical Companies Of Johnson & Johnson



TITUSVILLE, N.J., Sept. 1, 2021 /PRNewswire/ --The Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson today announced the U.S. Food and Drug Administration (FDA) has approved long-acting atypical antipsychotic INVEGA HAFYERA (6-month paliperidone palmitate), the first-and-only twice-yearly injectable for the treatment of schizophrenia in adults. Before transitioning to INVEGA HAFYERA, patients must be adequately treated with INVEGA SUSTENNA (1-month paliperidone palmitate) for at least four months, or INVEGA TRINZA (3-month paliperidone palmitate) for at least one 3-month injection cycle.¹

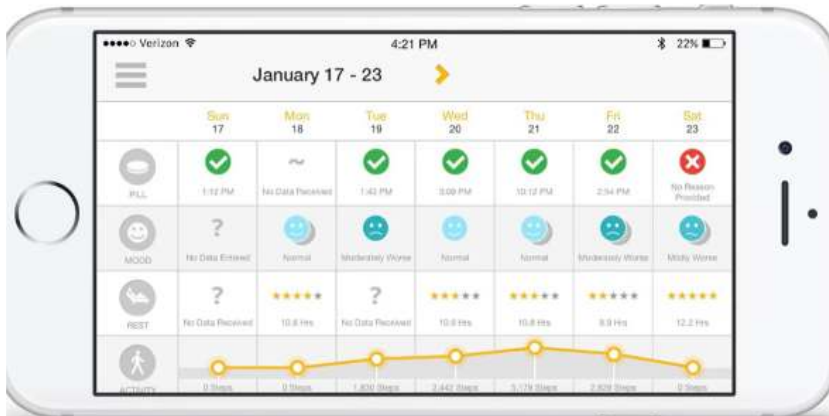


Adagolási rend



Designed by leading gastroenterologists.

Abstera is easier, faster, and more confidential than do-it-yourself alternatives.



Connected

Share your diary securely with your physician or caregiver.



Easy

Quickly record how you're doing in language meaningful to your doctor.



Free

Totally free to use. No hidden costs.



Private & Secure

You control your data. We do not share your history with anyone unless you request it.

<https://www.portalinstruments.com/>

Már nem utópia...

Modern Healthcare

The leader in healthcare business news, research & data

- Providers
- Insurance
- Government
- Finance
- Technology
- Safety & Quality
- People

Home > Finance > Financial Results



RELATED CONTENT

Smart-pill maker raises \$172 million; investors still hungry for digital health

Making a case for compliance

FDA approves first generic of antipsychotic drug Abilify

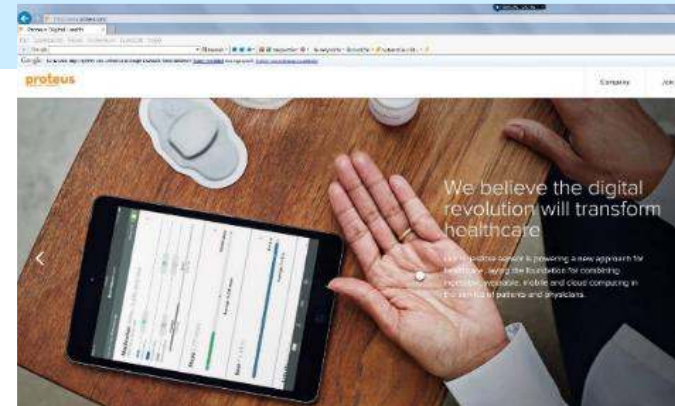
FDA asked to consider adherence sensor on Abilify

By Adam Rubenfire | September 10, 2015

(This article was updated at 5:30 p.m. ET.)

Proteus Health, a Redwood City, Calif.-based "smart-pill" startup, is asking the Food and Drug Administration to allow a sensor that detects whether a pill has been taken to be embedded in Abilify, a major drug used to treat schizophrenia.

The FDA has determined that the new drug application submitted by Proteus and Tokyo-based Otsuka Pharmaceutical Co., the maker of Abilify, is sufficiently complete and ready for a substantive review by regulators, the companies announced Wednesday.



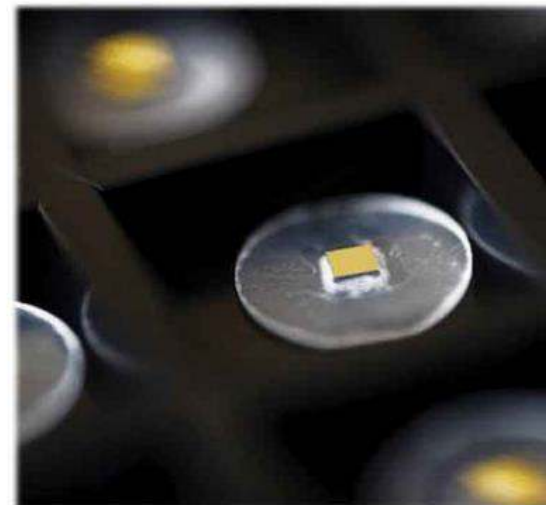
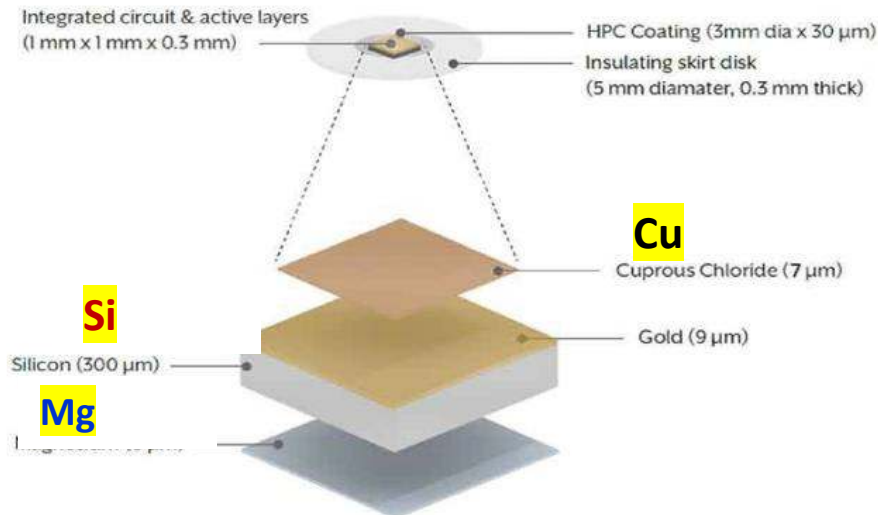
The Patch

A comfortable patch with a sensor allows doctors the first a patient swallows their long-acting PPI as well as track rest and activity patterns. This information is recorded and relayed to the patient and their physicians, to their health care team.

Learn more about the patch

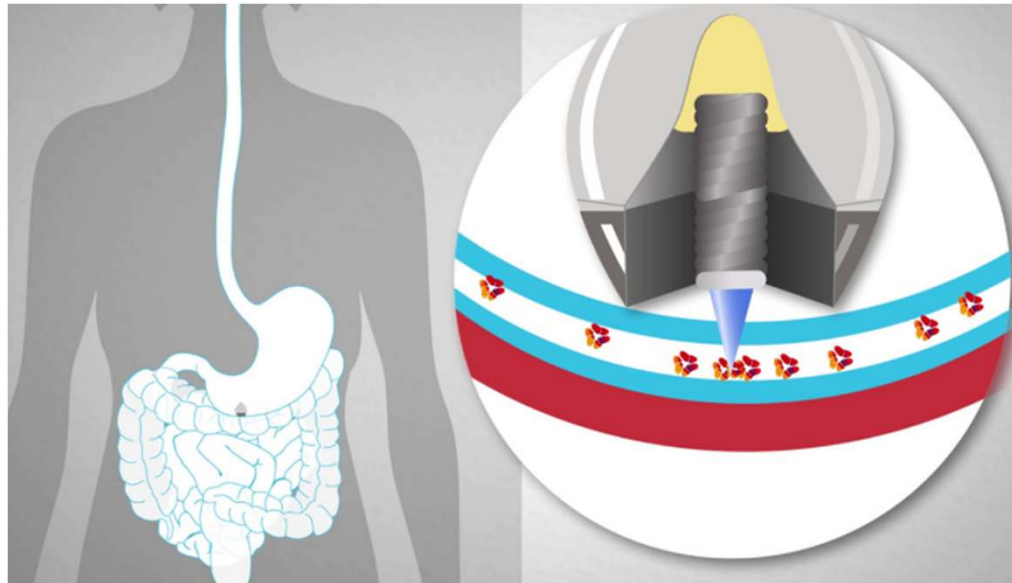


Ingestible Event Marker (IEM)



Mikrofabrikáció

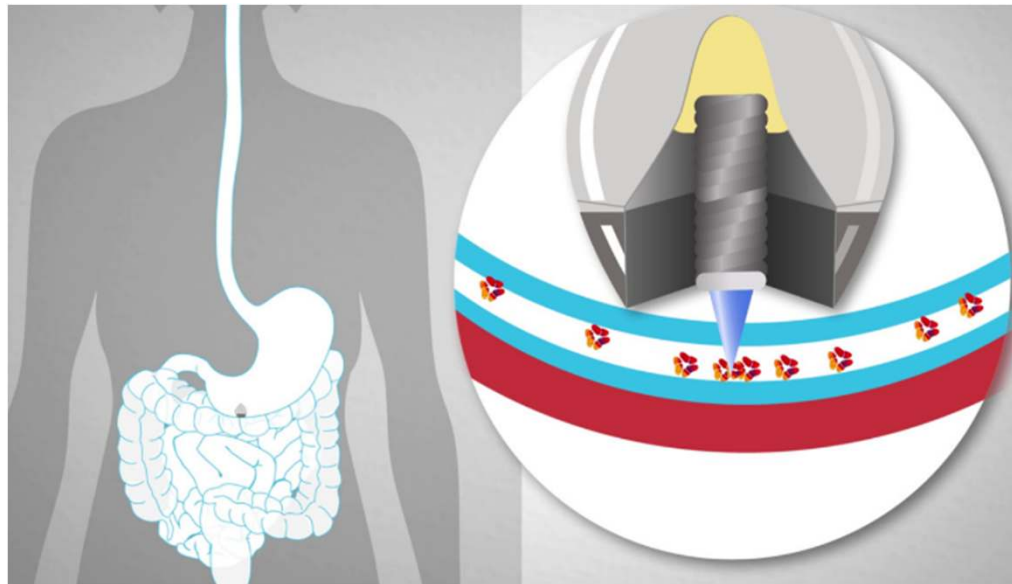
Per os inzulin bevétel kutatása önirányuló képességű mikrotűkkel



„A self-orienting millimeter-scale applicator (SOMA) for oral delivery of insulin and other biologics”

Mikrofabrikáció

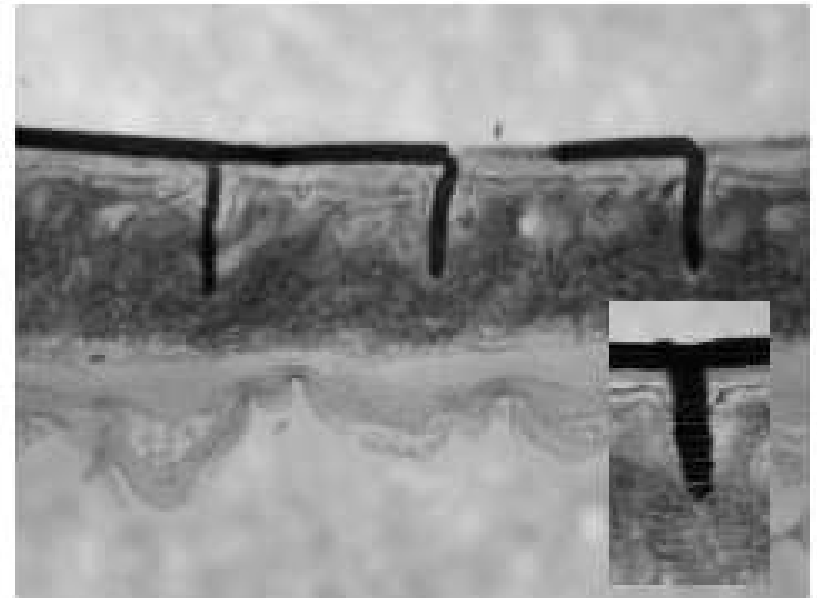
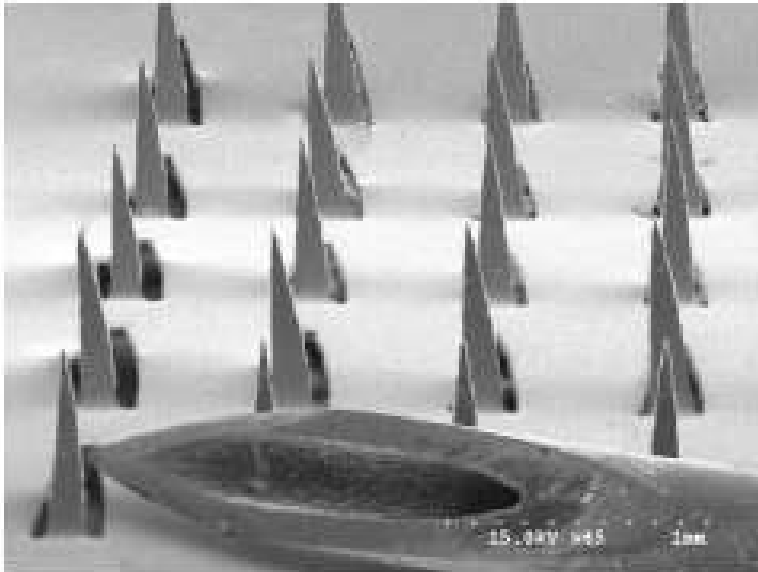
Per os inzulin bevétel kutatása önirányuló képességű mikrotűkkel



„A self-orienting millimeter-scale applicator (SOMA) for oral delivery of insulin and other biologics”

Mikrofabrikáció

A mikrotűk üregesek, hatóanyagot tartalmazhatnak és fecskendeznek a bőrbe, de nem érik el az idegvégződéseket (<150 μ m)!,



Smart inhalers 1.6 billion USD by the end of 2022.



Scan ProAir Digihaler to Pair to the Mobile App



Download and open the app



Scan the QR code on top of the inhaler



Pair up to 5 inhalers



SCAN TO PAIR

Once the app is downloaded, scan the QR code on top of the inhaler to pair it with the companion mobile app



BLUETOOTH TECHNOLOGY BUILT IN

After pairing, Bluetooth technology automatically sends inhaler use information to the companion mobile app



GIVES FEEDBACK ON INHALER USE

Sensors detect how often the inhaler is used and measure inspiratory flow



SHARE INFORMATION

Daily, weekly, and monthly reports can be shared with caregivers and healthcare providers

Liofilezés hatása nátrium-hialuronát szerkezetére, mikrokristályok gélesedése

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 104 (2015) 12–16



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jpba

Microstructural analysis of the fast gelling freeze-dried sodium hyaluronate

Andrea Krüger-Szabó^a, Zoltán Aigner^b, Emese Balogh^c, István Sebe^d, Romána Zelkó^d, István Antal^{c,*}

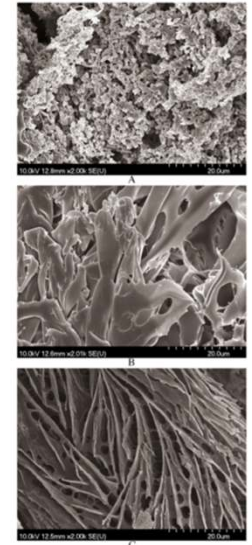
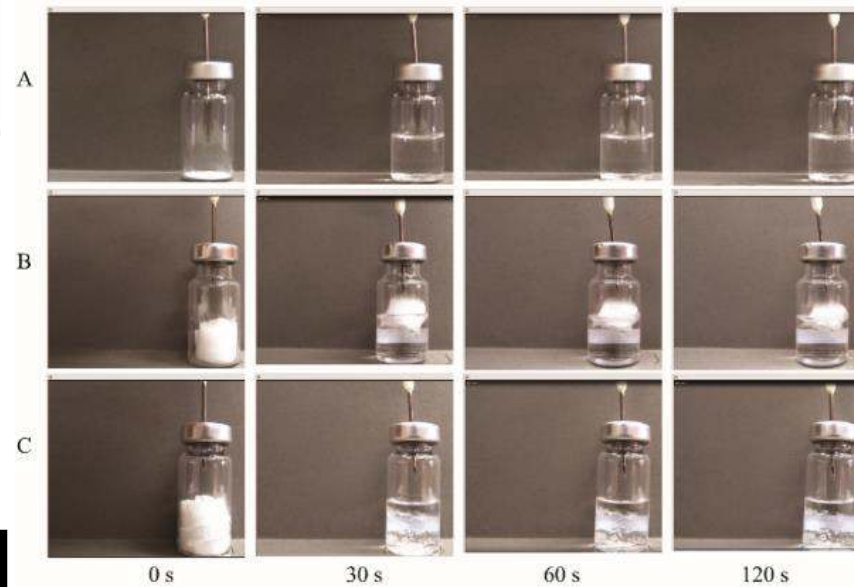
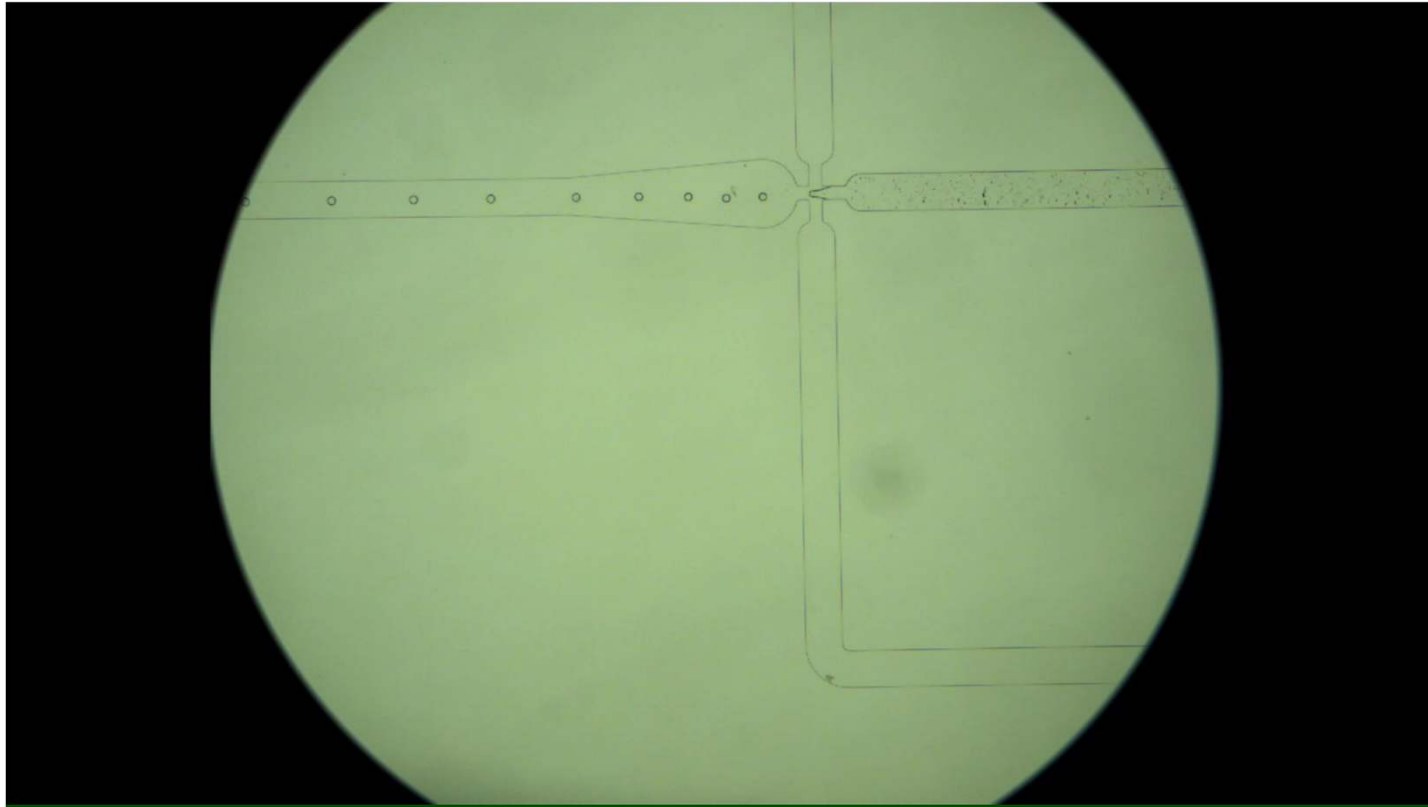


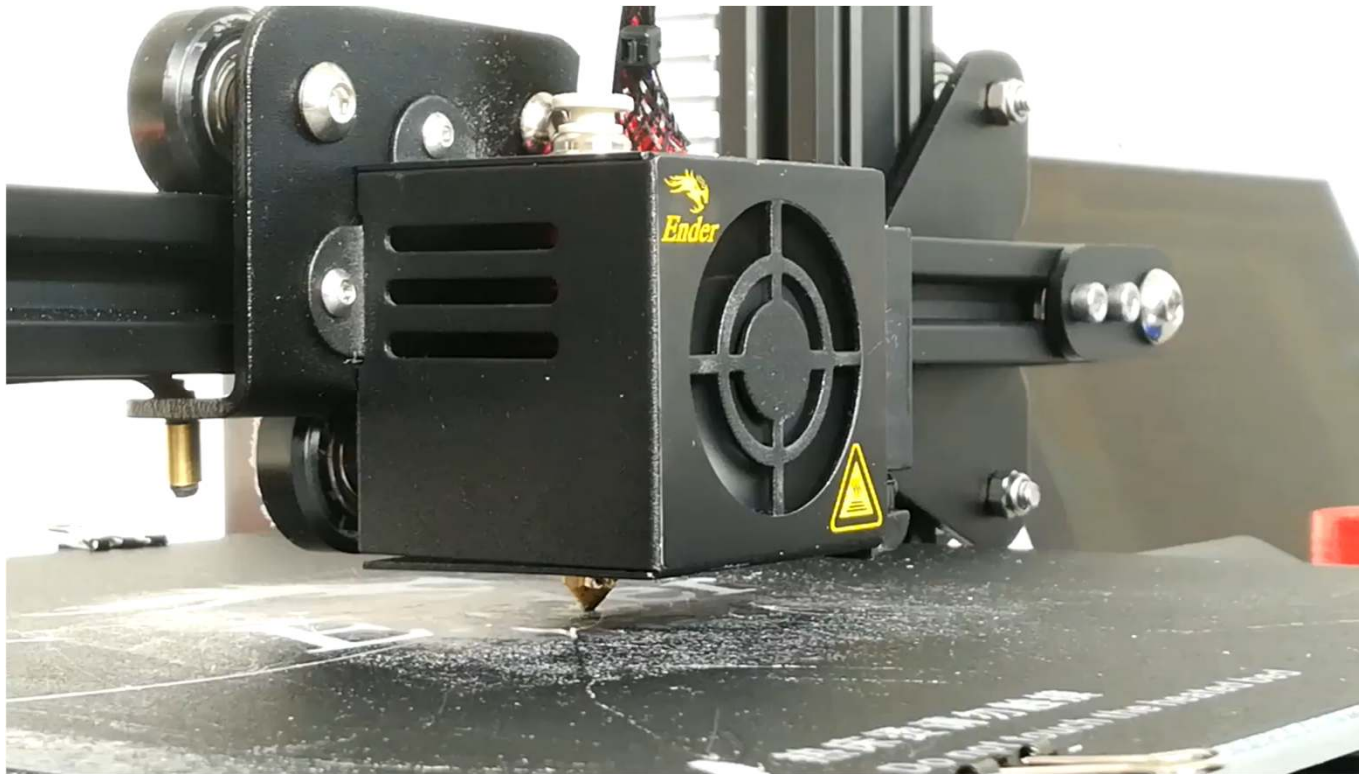
Fig. 4. SEM photos of NaHA samples (A, NaHA low substrate; B, freeze-dried NaHA gel of 10 mg/ml concentration prepared with water; C, freeze-dried NaHA gel of 20 mg/ml concentration prepared with aqueous phosphate buffer).

Na-HA gél viszkozusupplementáció céljából:

24 óra helyett másodperceken belüli rekonstitúció

Microfluidics for microsphere formation controlled by magnetic force







100x gyorsítás

Article

Evaluation of Biodegradable PVA-Based 3D Printed Carriers during Dissolution

 Bálint Basa , Géza Jakab, Nikolett Kállai-Szabó, Bence Borbás, Viktor Fülöp, Emese Balogh and István Antal 

Department of Pharmaceutics, Szent István University, Hőgyes E. Street 7-9, 1092 Budapest, Hungary;

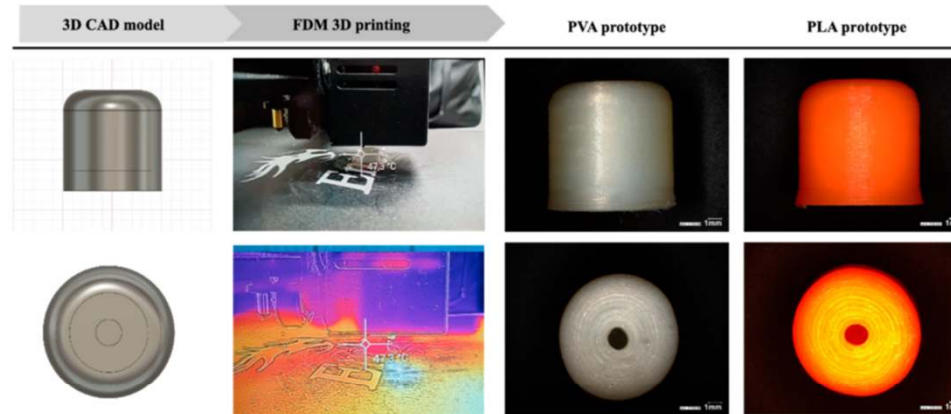


Figure 1. Printlet preparation process and digital microscopic images of polyvinyl alcohol (PVA-) and polylactic acid (PLA)-based prototype with one orifice.

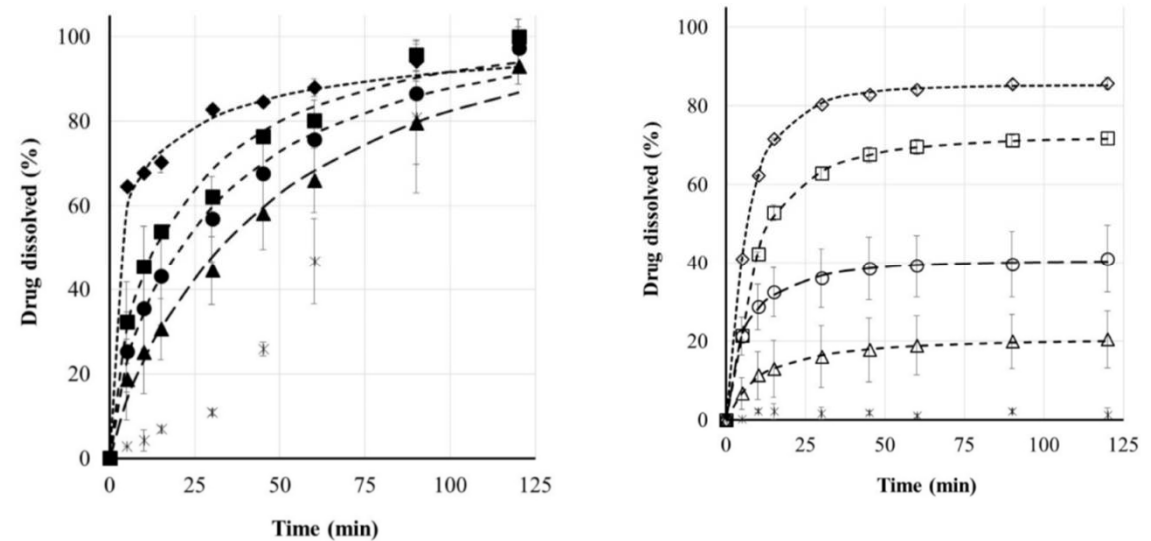


Figure 6. Drug release profile of riboflavin loaded PLA and PVA carriers printed containing various number of orifices (zero—cross; one—triangle; two—circle; three—square; four—diamond; $n = 3$; mean \pm SD) with fitted Weibull (dotted lines).

Article

Evaluation of Biodegradable PVA-Based 3D Printed Carriers during Dissolution

 Bálint Basa , Géza Jakab, Nikolett Kállai-Szabó, Bence Borbás, Viktor Fülöp, Emese Balogh and István Antal 

Department of Pharmaceutics, Semmelweis University, Högves E. Street 7-9, 1092 Budapest, Hungary;

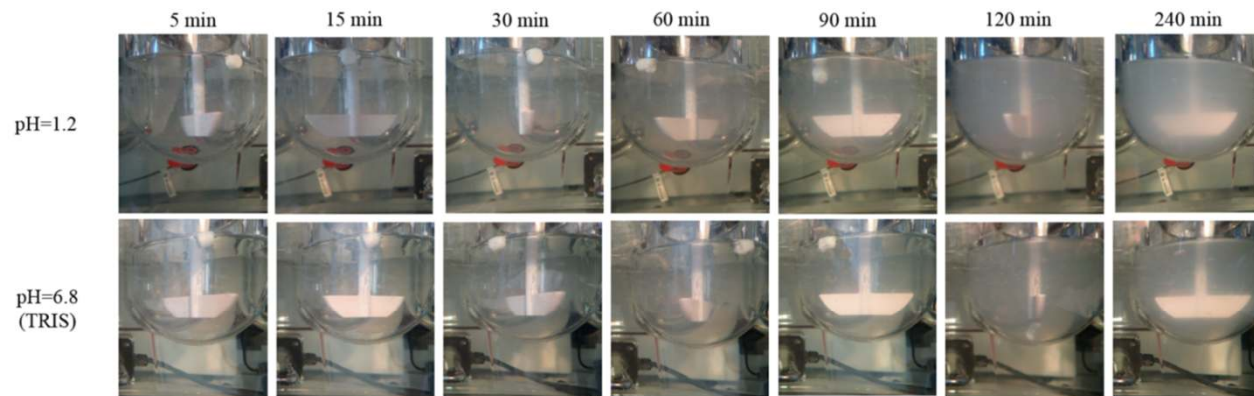


Figure 4. Visual tracking of the PVA-based carrier erosion in different media.

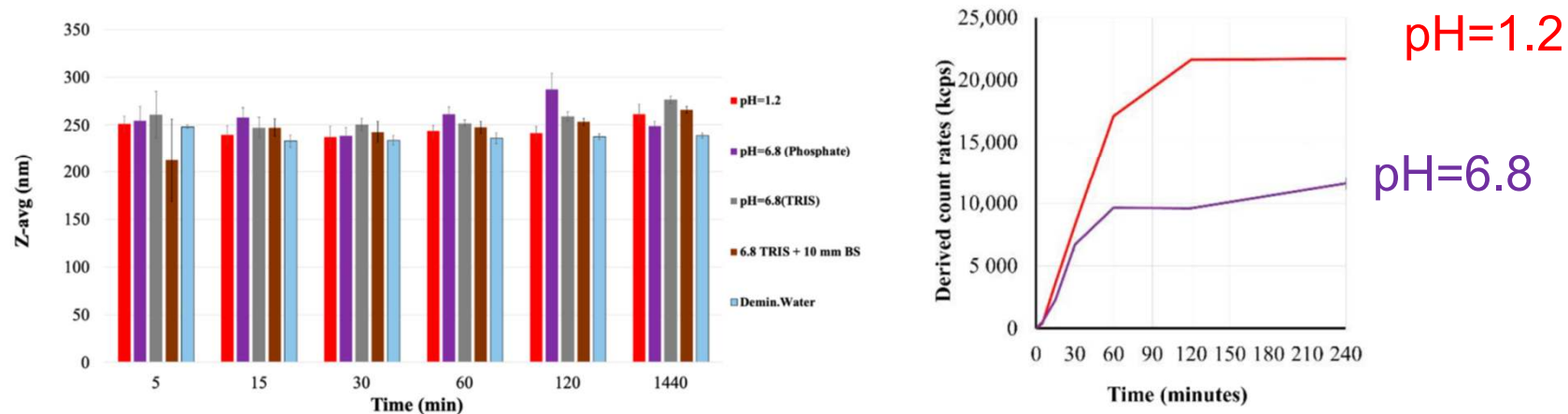


Figure 5. Particle size of dissolution sample (carrier = PVA; n = 3; mean \pm SD).

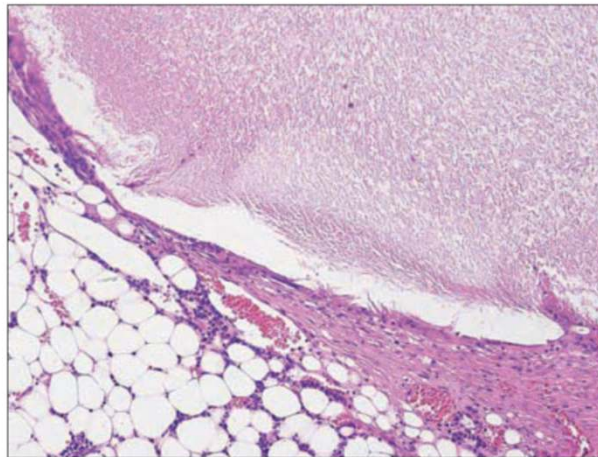
A biodegradabilitás elve a fejlesztésben



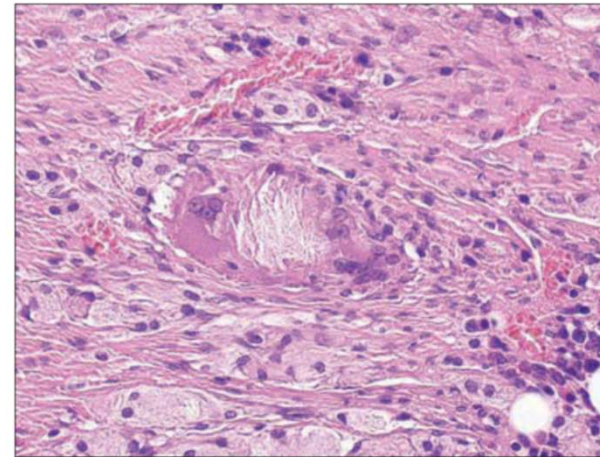
5. ábra
Kísérletes osteomyelitis
új-zélandi nyúl tibiájának proximalis
metaphysisében
(III. csoport,
42. postoperatív napon).



6. ábra
Kísérletes osteomyelitis utáni
állapot a terápiát követően
a reparáció jeleivel új-zélandi
nyúl tibiájának proximalis
metaphysisében
(II. csoport,
42. postoperatív napon).



7. a ábra
A beültetést követően (I. csoportban) a kép jobb felső sarkában látható az eosinofilen festődő vancomycines mátrix. Itt osteomyelitist nem indukáltunk (H-E festés).



7. b ábra
Fagocitáló óriássejt, benne a vancomycin tartalmú gyógyszerhordozó rendszer (H-E festés).

Összefoglalás

- A **hatóanyag mellett a megfelelő gyógyszeradagolási forma** kiválasztása a terápia sikerének fontos előfeltétele
- A betegközpontú hatóanyagleadás révén a hatékonyság, tolerálhatóság és a **beteg együttműködése** javítható
- Az innovatív gyógyszer technológiai megoldások alapvetőek a **farmakokinetikai optimalizálásában**
- A **biofarmácia alapul szolgál a betegközpontú hatóanyag-felszabadítás** számára
 - *megfelelő felszívódás, biohasznosíthatóság növelése*
 - *szabályozott hatóanyagleadás*
 - *alternatív gyógyszerbevitel*
 - *lokális és célzott hatóanyagleadás*
 - *együttműködés, terápiahűség segítése*

Köszönetnyilvánítás



A Semmelweis Egyetem Gyógyszerészeti Intézete és az Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézete 35 munkatársának részvételével fejlesztettek új gyógyszerkészítményeket állatok számára, amelyek egy része már megkapta a forgalombahozatali engedélyt az Európai Unió több országában.

A készítmények prototípusainak fejlesztése, előállítása és vizsgálata, valamint az üzemelésben, azaz az ipari gyártás megtervezésében való közreműködés volt a feladata a Gyógyszerészeti Intézetnek abban a projektben, amely egy állatgyógyászati készítményeket gyártó és forgalmazó cég, az Alpha-Vet Állatgyógyászati Kft. kezdeményezésére indult. A Gyógyszerészeti Intézet igazgatója, Dr. Antal István beszámolt róla, hogy az egyetemen az intenzív munkaszakasz 2013 és 2015 között zajlott. A Gyógyszerészeti Intézet és az Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézete 35 munkatársa vett részt a kutatás-fejlesztésben, aminek során öt készítményt állítottak elő különböző gyógyszerformában (szuszpenzió, odat, paszta, tableta); ehhez az összetétel és az előállítási technológia kidolgozására kisebb munkacsoportokat hoztak létre, akik az adott gyógyszerforma tervezésére, laboratóriumi szintű előállítására valamint minőségellenőrző vizsgálataira fókuszáltak – ismertette a folyamatot az igazgató.

Az albendazol-tartalmú féregellenes termék regisztrációja 2017-ben befejeződött és jelenleg 17 EU tagállamban kapott forgalomba hozatali engedélyt, valamint gyártása exportra is megindult. A további gyógyszerek regisztrációja pedig folyamatban van.



Doktoránsaimnak



Samer Al-Behaisi (2002)

Chief Medical Officer and Vice President of Medical Affairs at Race Oncology Ltd, Melbourne



Zoltán Bozoky (2004)

Frédéric Joliot-Curie" Research Institute for Radiobiology and Radiohygiene, Budapest



Ádám Zoltán Dávid (2006)

Egis Pharmaceuticals PLC, Budapest



Mónika Laki (2010)

Gedeon Richter PLC., Budapest



Nikolett Kállai (2010)

coworker



Zsófia Sáska (2013)

Gedeon Richter PLC., Budapest



Andrea Krüger Szabó (2015)

LEO Pharma, Denmark/Germany



Zsófia Pápay (2017)

coworker



Noémi Niczinger (2018)

coworker



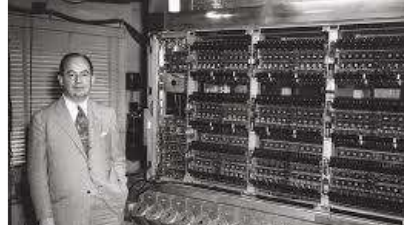
Géza Jakab (2020)

formulátor (Zentiva-Phylaxia)



Viktor Fülöp (2021)

formulátor (EGIS)



***„A fejlődés ellen nincs gyógymód”
(Neumann János)***

Az ismert véges, az ismeretlen végtelen. Szellemileg a megmagyarázhatatlan dolgok óceánjának kicsiny szigetén lakozunk. Feladatunk az, hogy minden generáció valamicskével gyarapítsa a szárazföldet.



(Thomas Henry Huxley)

Köszönöm a figyelmet!



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769