

Gyógyszertechnológia és biofarmácia a gyógyszerészeti gyakorlatban

Dr. Antal István, Ph.D. egyetemi docens
Semmelweis Egyetem, Gyógyszerészeti Intézet



Merre tovább gyógyszerkutatás?

- a klasszikusfarmakológia lehetőségei beszűkültek
- a génekhez kötődő fehérjék, genetikai programokat módosító gyógyszerek még nincsenek piacképes állapotban

• új terápiás előnyök innovatív technológiájú gyógyszerformával!

K+F

Originális hatóanyagot tartalmazó készítmény:



≈ 10-12 év és 1 milliárd USD

Felfedezés → Preklinika → Klinika → Törzskönyv → Marketing

Generikus (lejáró szabadalmú hatóanyagot tartalmazó) készítmény



BE → Törzskönyv → Marketing

≈ 3-5 év és néhány millió USD

Koncepcióváltás (1960-as évek): szabályzott/célzott hatóanyagleadás

Alejandro Zaffaroni
1922 Montevideo
1951 Ph.D (University of Rochester)
1968 ALZA Corp. (Palo Alto, California)
1995 National Medal of Technology.



a member of the Johnson & Johnson Company

„The human spirit is always in the search for new ideas.”

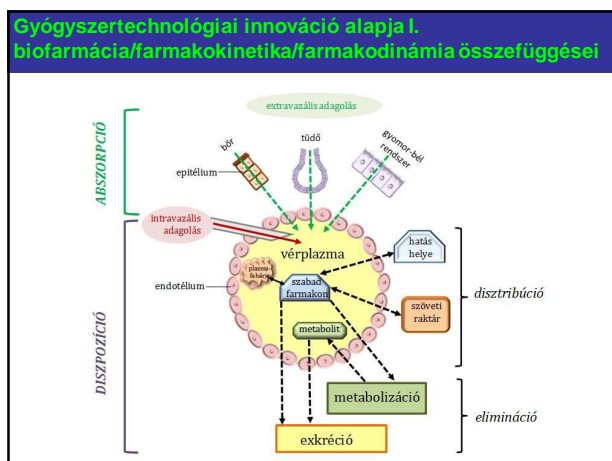
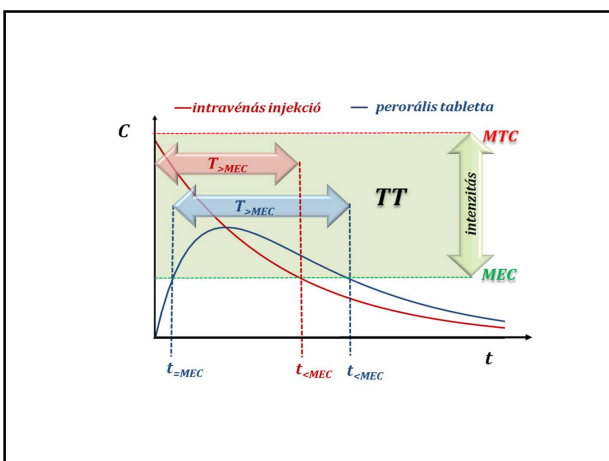
„It seemed to me quite evident that the way in which we administer the agents to the body are wrong, and if it is wrong for the hormones, why is it not also wrong for every compound that we throw all at once into the body?”

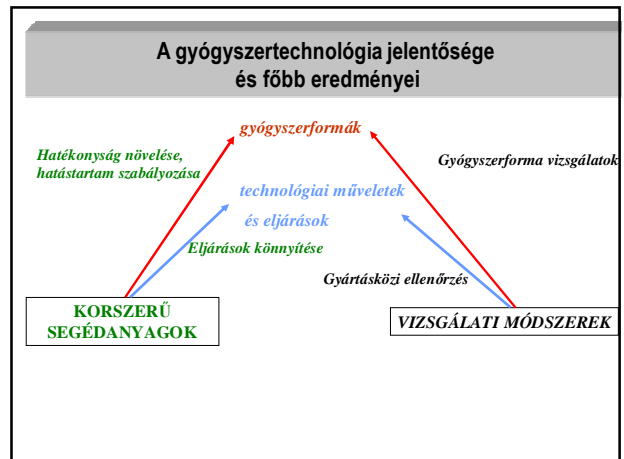
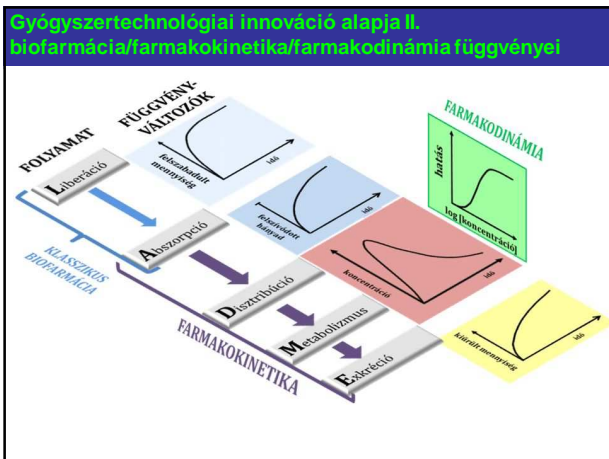


több mint 30 termék



fizika, kémia, gyógyszer-technológia, Farmakológia, biológia, Mérnöki tudomány és technika





A gyógyszer technológia fejlődése, fontosabb kutatási eredmények

Új technológiák

- **gyógyszerformák**
- **műveletek és eljárások**
- **vizsgálati módszerek**

9

1995: Biofarmáciai Osztályozási Rendszer szemlélete

A hatóanyagok **oldékonysági és permeabilitási** tulajdonságaik szerint négy osztályba sorolhatók:

Felszívódást korlátozó folyamat	Oldékonyság	Permeabilitás	Osztály
gyomorürülés illetve tartózkodási idő	jó	jó	I. propanolol, teofilin
oldódás	rossz	jó	II. grizeofulvin, ibuprofen
membrántranszport	jó	rossz	III. aszpirin, cimetidin
oldódás és membrántranszport	rossz	rossz	IV. furoszemid

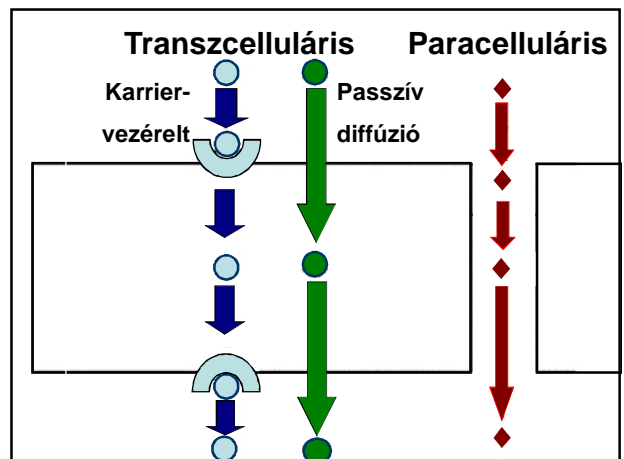
OLDÓDÁSI SEBESSÉG JELENTŐSÉGE → HATÓANYAG KIOLDÓDÁS

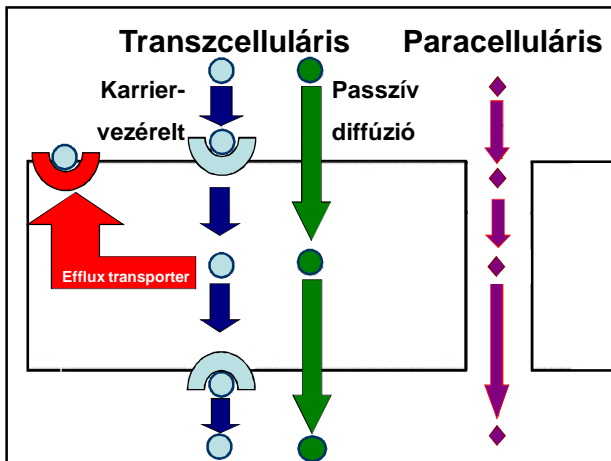
A Nernst és Brunner által módosított Noyes-Whitney egyenlet alapján számbavehetők a kioldódási sebességet meghatározó tényezők:

$$\frac{dX}{dt} = \frac{AD}{h} \left(c_s - \frac{X_d}{V} \right)$$

ahol D a diffúziós állandó, A a szilárd hatóanyag oldószerezrel érintkező aktív felülete, h a felületet körülvevő diffúziós burk rétegvastagsága, c_s a telítési koncentráció a helyi fiziológiai körülmények között, V a kioldóközeg térfogata, és X_d a már oldatba került hatóanyag mennyisége.

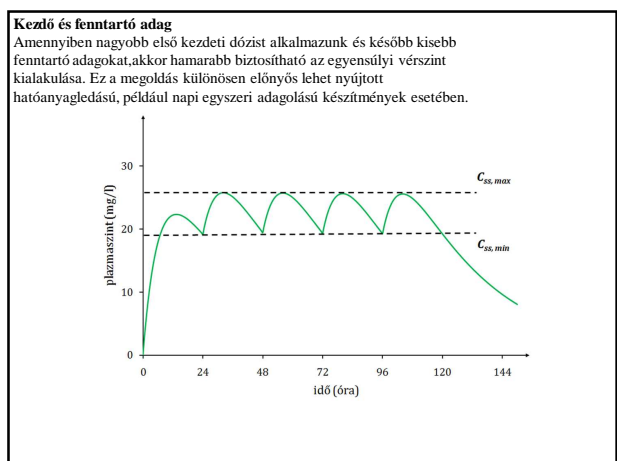
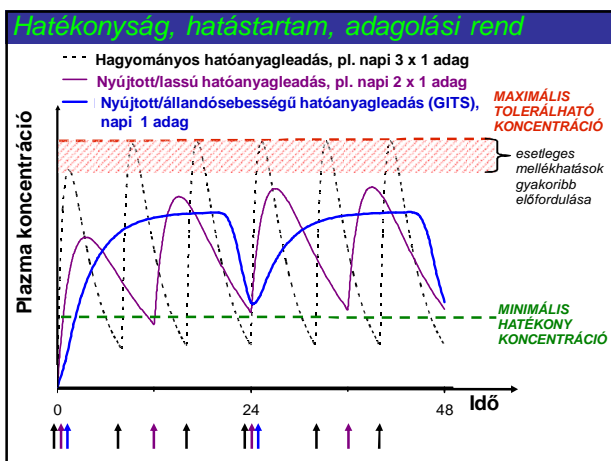
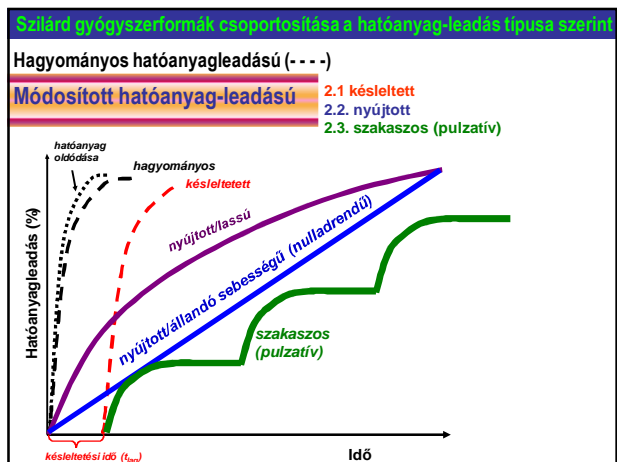
Paraméter	Fizikai kémiai jellemző	Fiziológiai körülmény
Felület (A)	szemcseméret, nedvesíthetőség	Fiziológiai felületaktív anyagok (epe), gázok
Diffúziós állandó (D)	molekulatömeg	Lumentartalom viszkozitása
Diffúziós filmréteg vastagsága (h)		Motilitás, hidrodinamikai viszonyok
Oldékonyság (c_s)	hidrofil-lipoid jelleg, kristályszerkezet, szolubilizáltság	pH, pufferkapacitás, táplálék összetevők, epe
Oldott hatóanyagkoncentráció (dX/V)		Permeabilitás
Térfogat (V)		Emésztőnedv elválasztás és bevitelhez használt folyadék térfogat





gyógyszerformák	
I	Módosított/nyújtott hatóanyagleadás
II	Felszívódás elősegítése
III	Céltott hatóanyagfelszabadítás
IIIa	Helyspecifikus hatóanyagfelszabadítás
IIIb	Céltott hatóanyagfelszabadítás/szállítás
IV	Új/alternatív adagolási módok, gyógyszerformák

I	Módosított/nyújtott hatóanyagleadás
II	Felszívódás elősegítése
III	Céltott hatóanyagfelszabadítás
IIIa	Helyspecifikus hatóanyagfelszabadítás
IIIb	Céltott hatóanyagfelszabadítás/szállítás
IV	Új/alternatív adagolási módok, gyógyszerformák



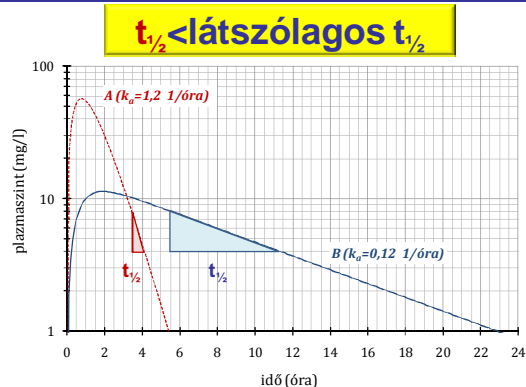
Módosított/nyújtott hatóanyagleadás

A **nyújtott hatóanyagleadású készítményeknél 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**.

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

Nyújtott hatóanyagleadás eredménye: felszívódási sebesség által meghatározott elimináció



Farmakoökonomiai előny



- 1989-ben hozták forgalomba
- 1992-ben eléri az **1 milliárd USD** forgalmat

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

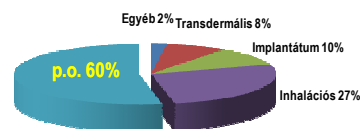


Kevesebb mellékhatás, a beteg együttműködése (compliance) javul.
 Saks, S.R., Gardner, L.B.: The pharmaco-economic value of controlled release dosage forms. J. Control. Rel., 43, 237-242, 1997.
 Powers-Cramer, M., Saks, S.R.: Translating Safety, Efficacy and Compliance into Economic Value for Controlled Release Dosage Forms. Pharmoeconomics, 5, 482, 1994.

A nifedipin készítmények esetében a túl alacsony vérnyomás valamint a szív vérellátási zavarainak kockázata jelentősen csökkent.

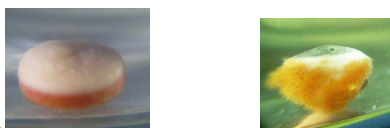
A nitroglicerintartalmú transzdermális tapaszok az 1980-as években kerültek forgalomba és azóta az anginás rohamok veszélye számottevően kisebb.

Gyógyszertechnológiai innováció: nyújtott hatóanyagleadás



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

Szerkezet-funkció a gyógyszerformában



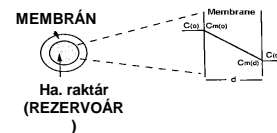
A GYÓGYSZERFORMA INTEGRITÁSA

STRUKTÚRA és FUNKCIÓ

Összetétel Hatóanyag-hordozás (stabilitás)
Szerkezet, felépítés és felszabadítás
Jellemzők

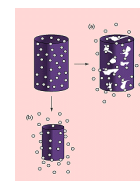
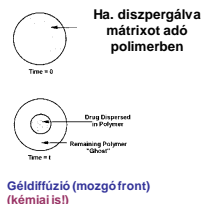
MEMBRÁN VEZÉRLÉS (rezervoár típus: bevonatos, mikrokapszulált formák)

A hatóanyagot a készítmény egy meghatározott része **raktározza**, elkülönül egy **membránburok**, amely a hatóanyagleadást szabályozza.




MÁTRIX DIFFÚZIÓ ÁLTALI VEZÉRLÉS

A monolitikus mátrix rendszerekben a hatóanyag egyenletesen eloszlva található az egységes és összetartó vázszerkezetben.




Szabályozott duzzadás és erózió



indapamide kioldódása mátrixtablettából

kiindulás duzzadás duzzadás, erózió, kioldódás

Étkezés hatása



Segédanyagok felsorolása
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, talkum, povidon, poliszorbát 80, **nátrium-alginát, nátrium-kalcium-alginát.**

Bevonat: kinolinsárga (E 104), propilén-glikol, talkum, titán-dioxid (E 171), hipromellóz.

Felszívódás
A klaritromicint azonnali és a módosított kioldódású tablettában adva az utóbbi alkalmazásakor lassúbb a hatóanyag felszívódásának üteme, a mértéke azonban azonos. A maximális koncentráció valamivel alacsonyabb és a kialakulásához is hosszabb idő (t_{max}) szükséges. A plazmaszint tetőzése után azonban nem különbözik az azonnali, ill. módosított kioldódású készítményben adott klaritromicin farmakokinetikája. A steady-state farmakokinetikai viszonyok kialakulásához 3 nap szükséges. **A módosított kioldódású tablettát éhgyomorral bevéve 30%-kal alacsonyabb a biohasznosulás, ezért ezt a készítményt étkezés közben kell bevenni.**

Módosított hatóanyagleadású készítmények: gyorsított hatóanyagleadás???

DDS (Drug Delivery Systems) technológiájának rövidítései

TS: Therapeutical System
DS: Delivery System


FDDS: Fast Dissolving Delivery System
TDDS: Transdermal Drug Delivery System
GITS: Gastrointestinal Delivery System

Egyéb, mechanizmusra utaló nevek



PI. OROS (Osmotic Release Oral System)

Szájban széteső tabletták: FDDS - Fast Dissolving Delivery System

- a szájban másodperceken belül elolvad vagy szétesik
- növelik a betegek compliance-ét, mivel
 - nem kell nyelni
 - nincs szükség folyadékra
- meghosszabbítható vele a hagyományos tablettákra vonatkozó szabadalom
- a hatóanyag kioldódásáig vezető folyamatból a szétesés is kontrollált időben



Szájban széteső tabletták: FDDS - Fast Dissolving Delivery System

Szájban át történő alkalmazás.
Mivel a szájban diszpergálódó tabletták törékenyek, nem szabad összenyomni őket a buborékfóliában, mert az a tabletták károsodását okozza. A buborékfólia csomagolást a fólia sarkának felhúzásával kell kinyitni. Azután a tablettát ki kell venni a buborékfóliából. **A kivételt követően azonnal be kell venni. A tablettát nyelvre helyezése után pár másodperc múlva elkezd szétesni, víz használata nélkül.** A tablettát nem szabad kettétörni.

Másodperceken belül elkezd szétesni a szájban, következtetésképpen vízzel vagy víz nélkül is lenyelhető. Szájának üresnek kell lennie, amikor beveszi a tablettát.

Módosított hatóanyagleadású készítmények rövidítései

Különleges szerkezettel rendelkező gyógyszerformára utaló gyakori rövidítések I

Rövidítés	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 (gasztrorozisztens) bevonattal	Videx EC	1 - 2 x
ER	extended release	nyújtott hatóanyagleadás	Efectin ER	1 x
GITS	gastrointestinal therapeutic system	gastrointesztinális terápiás rendszer (nyújtott/állandó sebességű hatóanyagleadás)	Adalat GITS	1 x
HBS	hydrodynamically balanced system	hidrodinamikailag kiegyensúlyozott rendszer (úszó gasztroretentív gyógyszerforma)	Madopar HBS	3 x
LA	long acting	nyújtott hatás	Inderal LA*	1 x

*különböző forgalmazott készítmény

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

*különböző forgalmazott készítmény

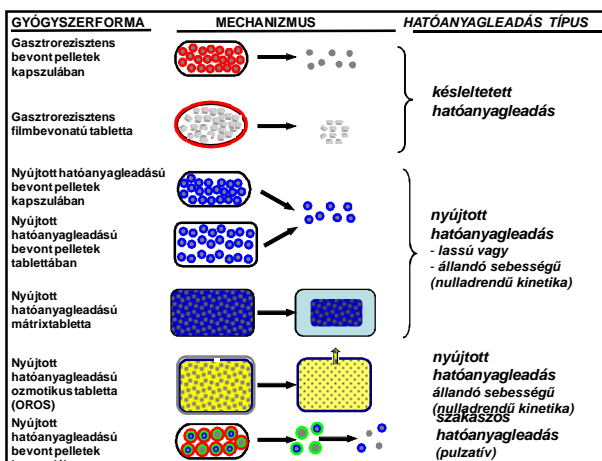
Magyarországon forgalomban lévő felezhető és nem felezhető készítmények az alkalmazási előíratok alapján. (Gyógyszer Kompendium 2005.)

Felezhető	Nem felezhető
Betaloc ZOK	Adalat GITS
Isoptin SR (kivéve E)	Cardura XL
Sinemet CR	Contramal retard
Convulex retard	Ceclor retard
Theospirex retard	Corinfar (UNO) retard
Metoprolol Z	Diaprel MR
Tegretol CR	Kálium-R
	Kaldyum
	Klacid UNO, XL
	Pretanix retard
	Trental
	Nitromint retard
	Olicard

Milyen esetben felezhető a módosított hatóanyagleadású készítmény?

Elvi feltétel:
ha a hatóanyagleadást módosító mechanizmus működésének nem feltétele a gyógyszerforma szerkezeti integritása

Gyakorlati feltétel:
az alkalmazási előírát megengedje



A multipartikuláris gyógyszerforma előnye

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

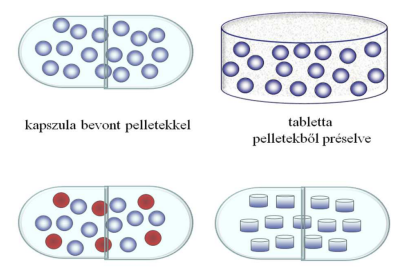
- A hatóanyag által kiváltott nyálkahártya irritáció csökkenthető (lokalizált kioldódás)

- Egyenletesebb a felszívódás.

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




A multipartikuláris gyógyszerforma előnye



kapszula bevont pelletekkel

tabletta pelletékből préselve

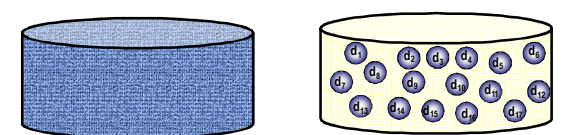
kapszula különböző bevont pelletekkel

kapszula bevont minitablettákkal

A többegységes gyógyszerforma előnye

1. A dózis alegységekben elosztva

mikrorezervoár pelletek tabletában



A dózis egyetlen egységben

A DÓZIS több egységben

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

Gyógyszerforma feltérképezése

mikrorezervoár (pl. Betaloc ZOK, Metoprolol Z)

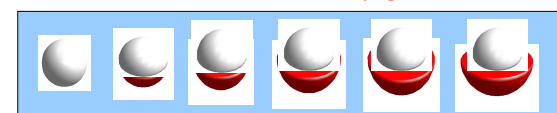
Felezhető, de nem porítható, nem összerágható!

Tablettává préselt pelletek (belül multipartikuláris)

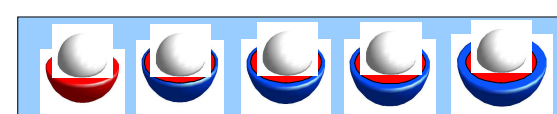


Hatóanyagleadás szabályozása bevont pelletekkel

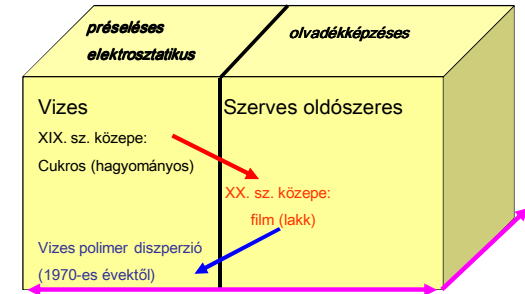
hatóanyag



polimer bevonat



A bevonás és bevonóanyagok fejlődése



préreléses elektrosztatikus

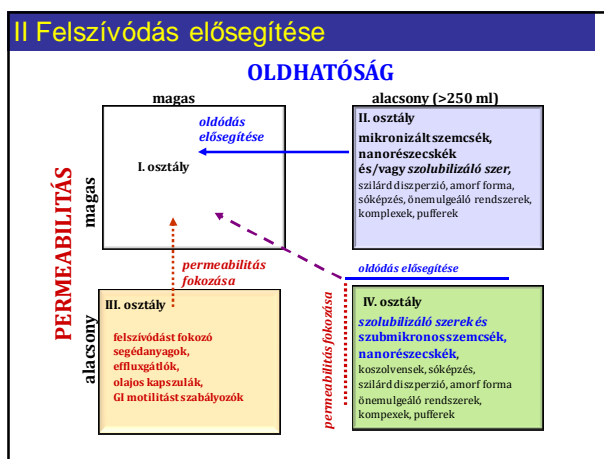
olvadékképzéses

Vizes XIX. sz. közepe: Cukros (hagyományos)

Vizes polimer disperzió (1970-es évektől)

Szerves oldószeres XX. sz. közepe: film (lakk)

I Módosított/nyújtott hatóanyagleadás
II Felszívódás elősegítése
III Célzott hatóanyagfelszabadítás
IIIa Helyspecifikus hatóanyagfelszabadítás
IIIb Célzott hatóanyag felszabadítás/szállítás
IV Új/alternatív adagolási módok, gyógyszerformák



I Módosított/nyújtott hatóanyagleadás
II Felszívódás elősegítése
III Célzott hatóanyagfelszabadítás
IIIa Helyspecifikus hatóanyagfelszabadítás
IIIb Célzott hatóanyag felszabadítás/szállítás
IV Új/alternatív adagolási módok, gyógyszerformák

Célzott hatóanyag-szállítás


A célzott gyógyszerhatás előnyei:

- dózis csökkenthető
- csökkent mellékhatás, hatékonyság fokozható
- csökken a terápia összköltsége

A célzott hatóanyag-felszabadítás típusai:

- helyspecifikus**
pl. *gasztroretentív*, intesztinoszolvens, colon-specifikus

Madopar HBS kapszula



vízbe helyezés előtt és 5 órával utána

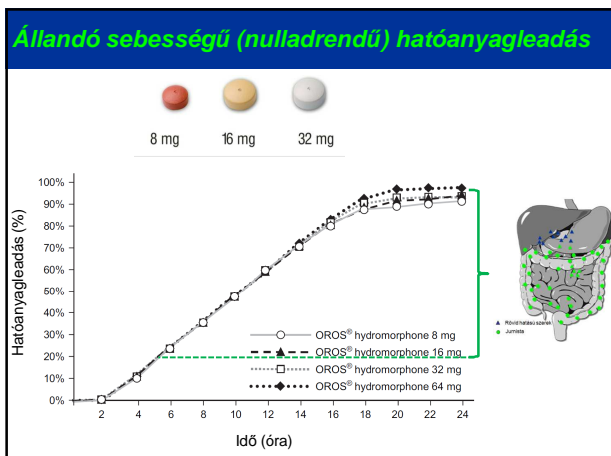
- célszervbe/célszövetbe (tumor!)**

I Módosított/nyújtott hatóanyagleadás
II Felszívódás elősegítése
III Célzott hatóanyagfelszabadítás
IIIa Helyspecifikus hatóanyagfelszabadítás
IIIb Célzott hatóanyag felszabadítás/szállítás
IV Új/alternatív adagolási módok, gyógyszerformák

IIIa Helyspecifikus hatóanyagfelszabadítás



Madopar HBS kapszula vízbe helyezés előtt és 5 órával utána



- I Módosított/nyújtott hatóanyagleadás
- II Felszívódás elősegítése
- III Célzott hatóanyagfelszabadítás
 - IIIa Helyspecifikus hatóanyagfelszabadítás
 - IIIb Célzott hatóanyagfelszabadítás/szállítás
- IV Új/alternatív adagolási módok, gyógyszerformák

Nanomedicina: citosztatikum célzott hatóanyag-szállítása

PEG Bilipid-réteg

Doxorubicin

Doxil (Caelyx Európában)
 ~15,000 molekula doxorubicin/liposzóma

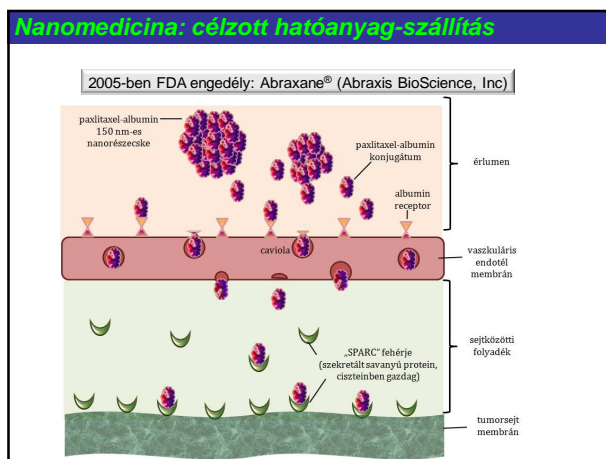
Szelektív felhalmozódás a Kaposi-szarkómás léziókban

DOXIL™ Selectively Enters KS Lesions (Bosnyak et al. 1997)

Uj 10-15000 ppm-es koncentraciók a lézió- és DOXIL.

Plasma Levels of DOXIL (Bosnyak et al. 1997)

DOXIL™ Selectively Enters KS Lesions (Bosnyak et al. 1997)



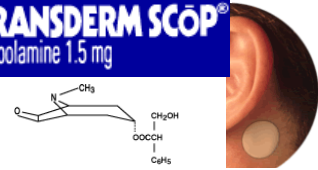
- I Módosított/nyújtott hatóanyagleadás
- II Felszívódás elősegítése
- III Célzott hatóanyagfelszabadítás
 - IIIa Helyspecifikus hatóanyagfelszabadítás
 - IIIb Célzott hatóanyagfelszabadítás/szállítás
- IV Új/alternatív adagolási módok, gyógyszerformák

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.

Alternatív adagolás: transzdermális

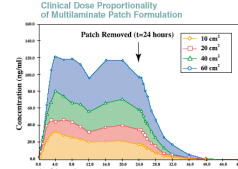
TRANSDERM SCÖP[®]
scopolamine 1.5 mg



CN1CC[C@H]2[C@@H](C(=O)O)C[C@@H]1C2

Dózis-felület-hatás

Clinical Dose Proportionality of Multilaminar Patch Formulation



Patch Removed (t=24 hours)

Concentration (ng/ml)


Time (hours)

(n=8 in each group)




Alternatív adagolási módok keresése

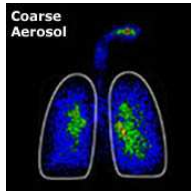
Pulmonális alkalmazás



Fine Aerosol



Coarse Aerosol



Összefoglalás

- A biofarmáciai szempontok egyre inkább érvényesülnek a gyakorlatban
- Számos gyógyszerkészítményben a **FUNKCIÓ** számos új gyógyszerforma esetén rendkívül összetett és különleges **SZERKEZETHEZ** kötött.