

Hatóanyag-leadás típusok



Pál Szilárd

Pécsi Tudományegyetem ÁOK
Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet

Csoportosítás I.

- **Hagyományos hatóanyag-leadás**
- **Módosított hatóanyag-leadás**
 - Gyorsított (azonnali) hatóanyag-leadás
 - Késleltetett hatóanyag-leadás
 - Nyújtott hatóanyag-leadás
 - Szakaszos hatóanyag-leadás
 - Helyspecifikus hatóanyag-leadás
- **Önszabályzós rendszerek**
- **Célzott hatóanyag-leadás**

Csoportosítás II.

**Időben
programozott
rendszerek**

**Térben
programozott
rendszerek**

**Időben és
térben
programozott
rendszerek**

A módosított hatóanyag-leadású készítmények előnyei

- Hosszú adagolási intervallumok
- Megnövelt hatékonyság
- Jó adherencia
- Célzott vérplazma szintek
- Mellékhatások valószínűségének csökkenése



Adagolási gyakoriság/adherencia

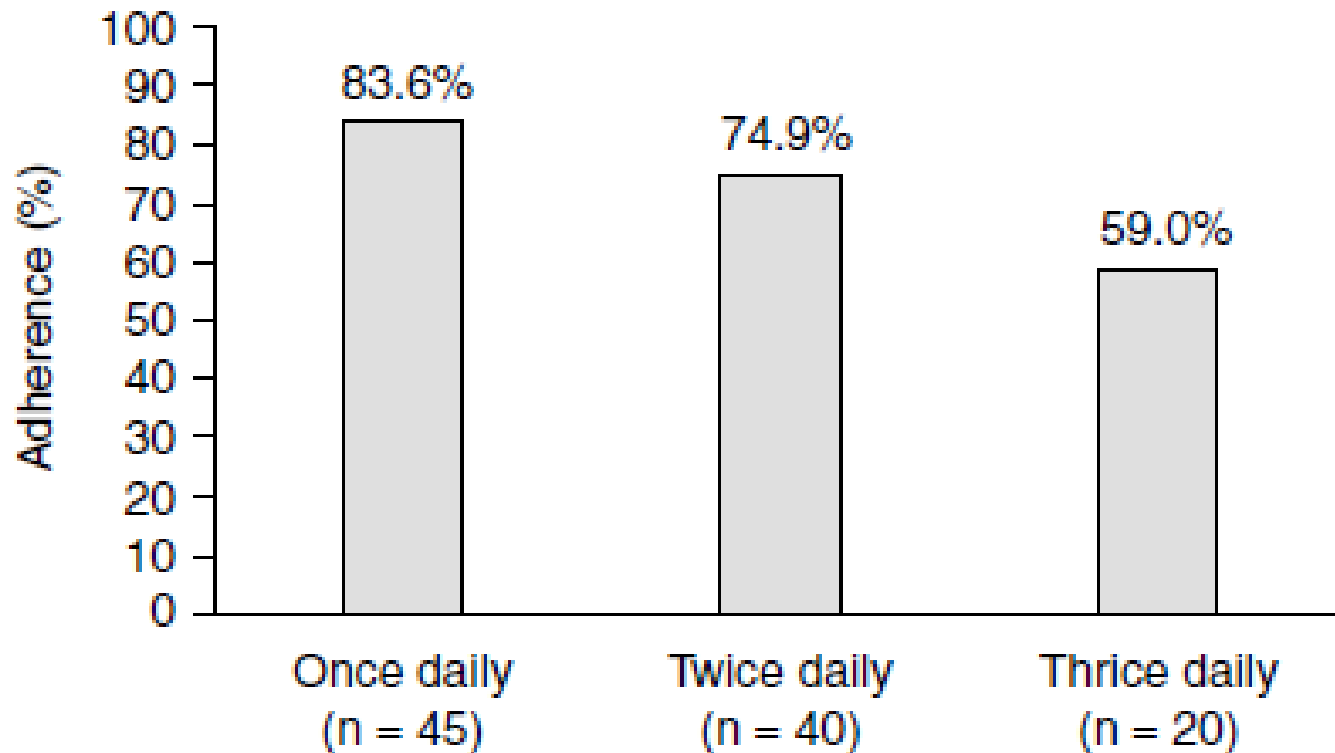


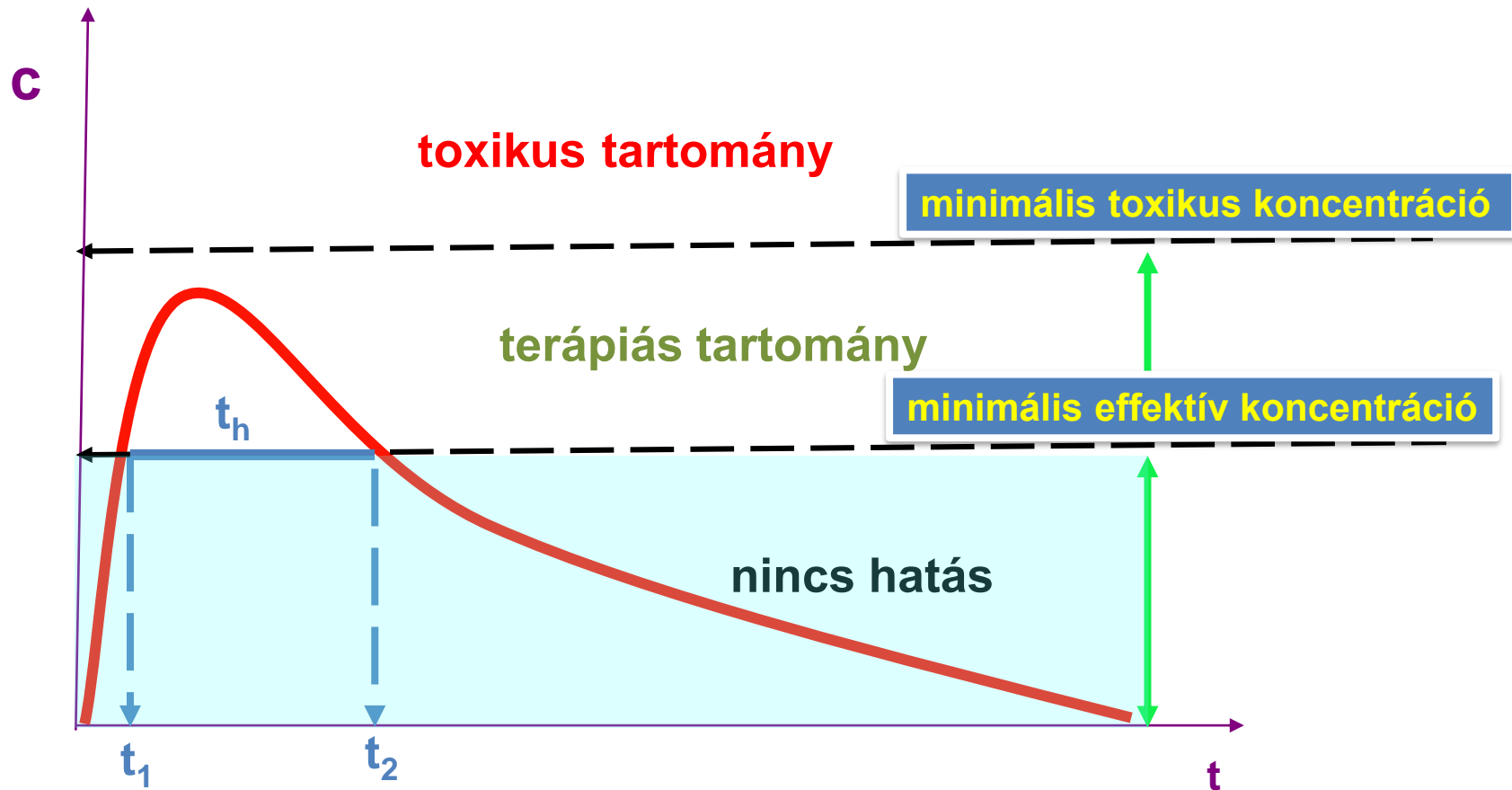
Fig. 2. Mean medication adherence according to administration frequency. Medication adherence is defined as the percentage of dose removed from the device divided by the number of doses prescribed.^[10]

A módosított hatóanyag-leadású készítmények hátrányai

- A hatás kialakulása időben elnyúlik
- Esetleges toxikus hatás elnyúlik
- GI motilitás rendellenességeiből adódó abszorpcióban bekövetkező változások
- A DDS (Drug Delivery System – gyógyszerhordozó rendszer) miatt kialakuló mellékhatások megjelenése
- Bonyolultabb technológia, többnyire magasabb gyógyszerár

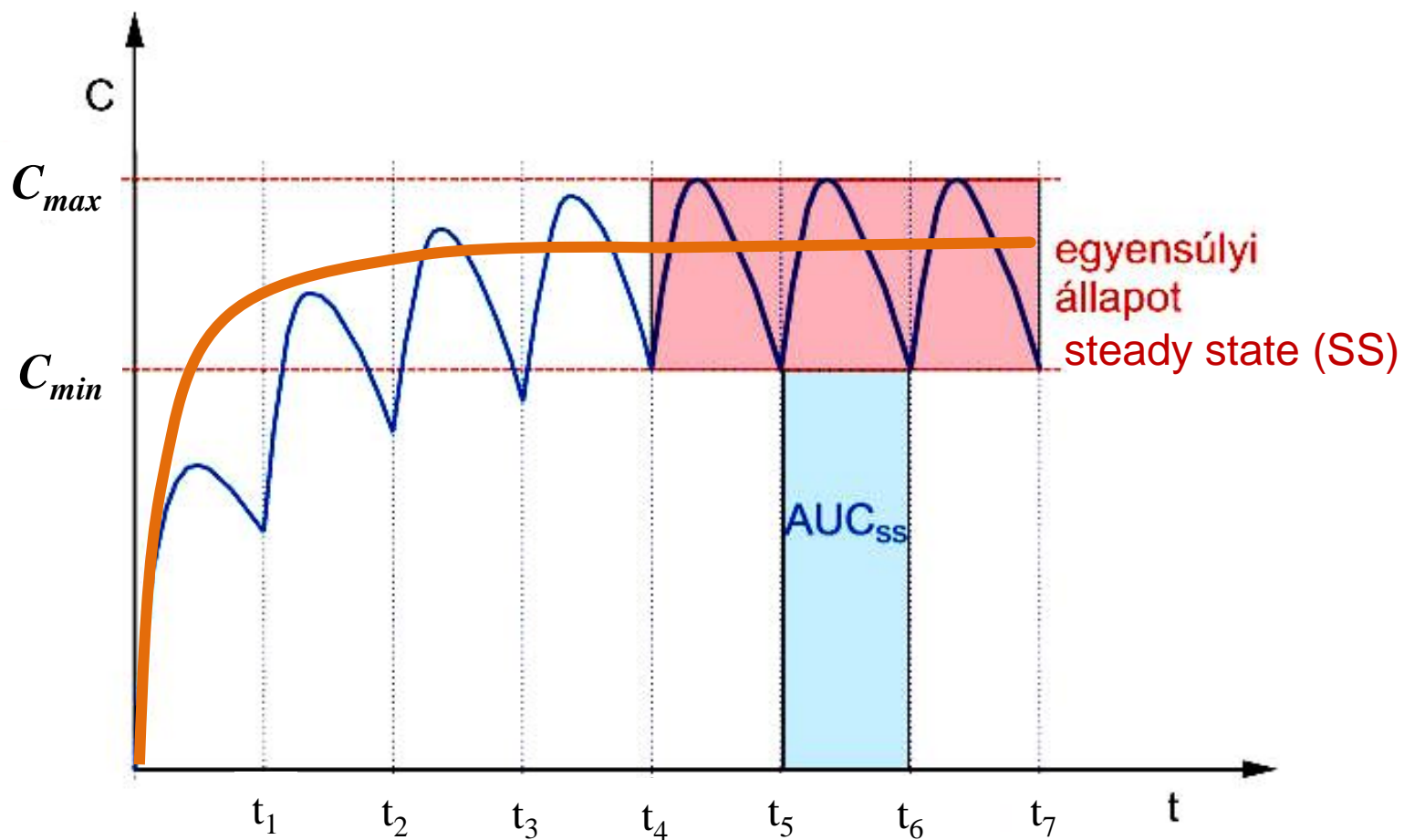


Plazmaszint-idő görbe

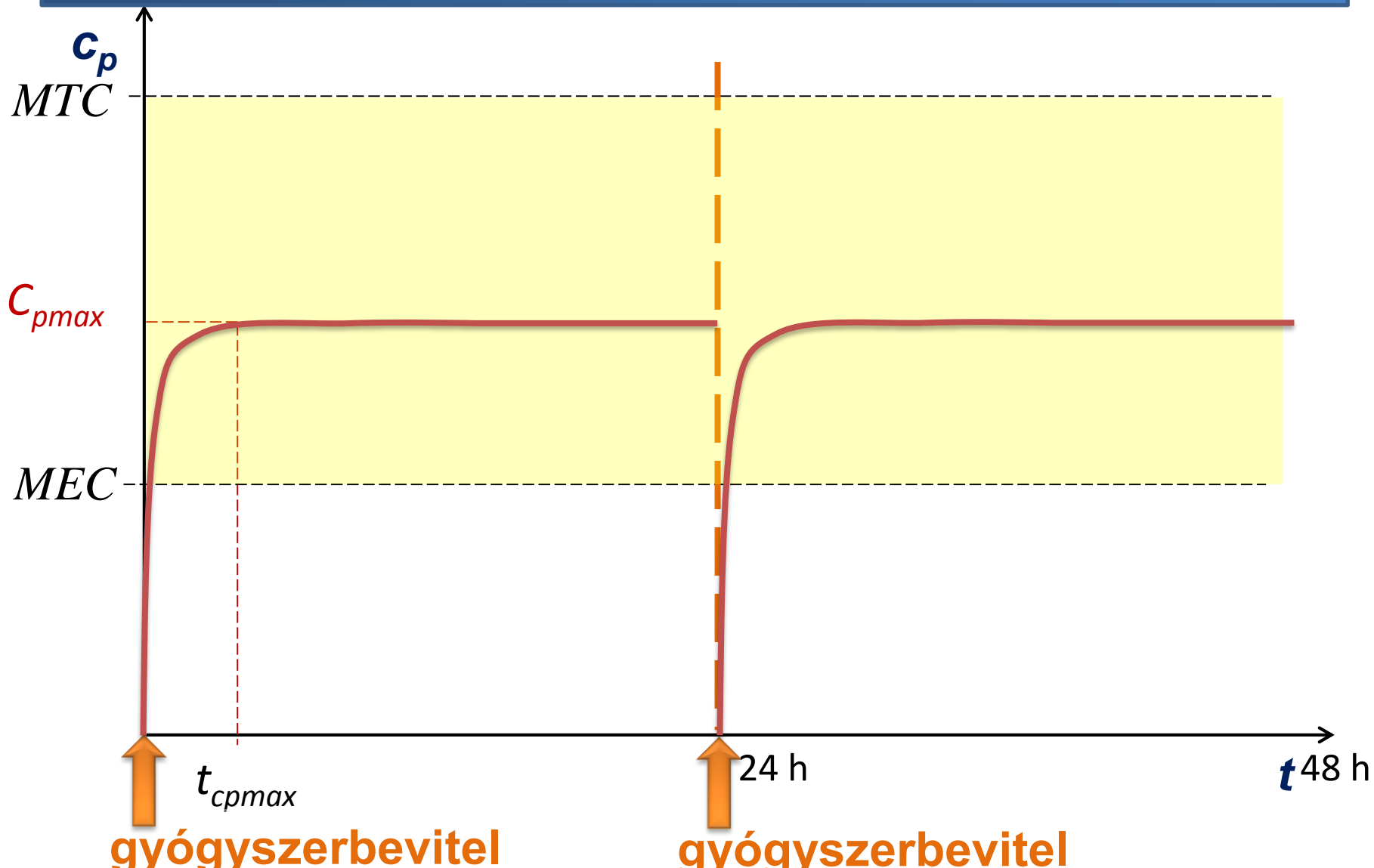


$$t_h = t_2 - t_1$$

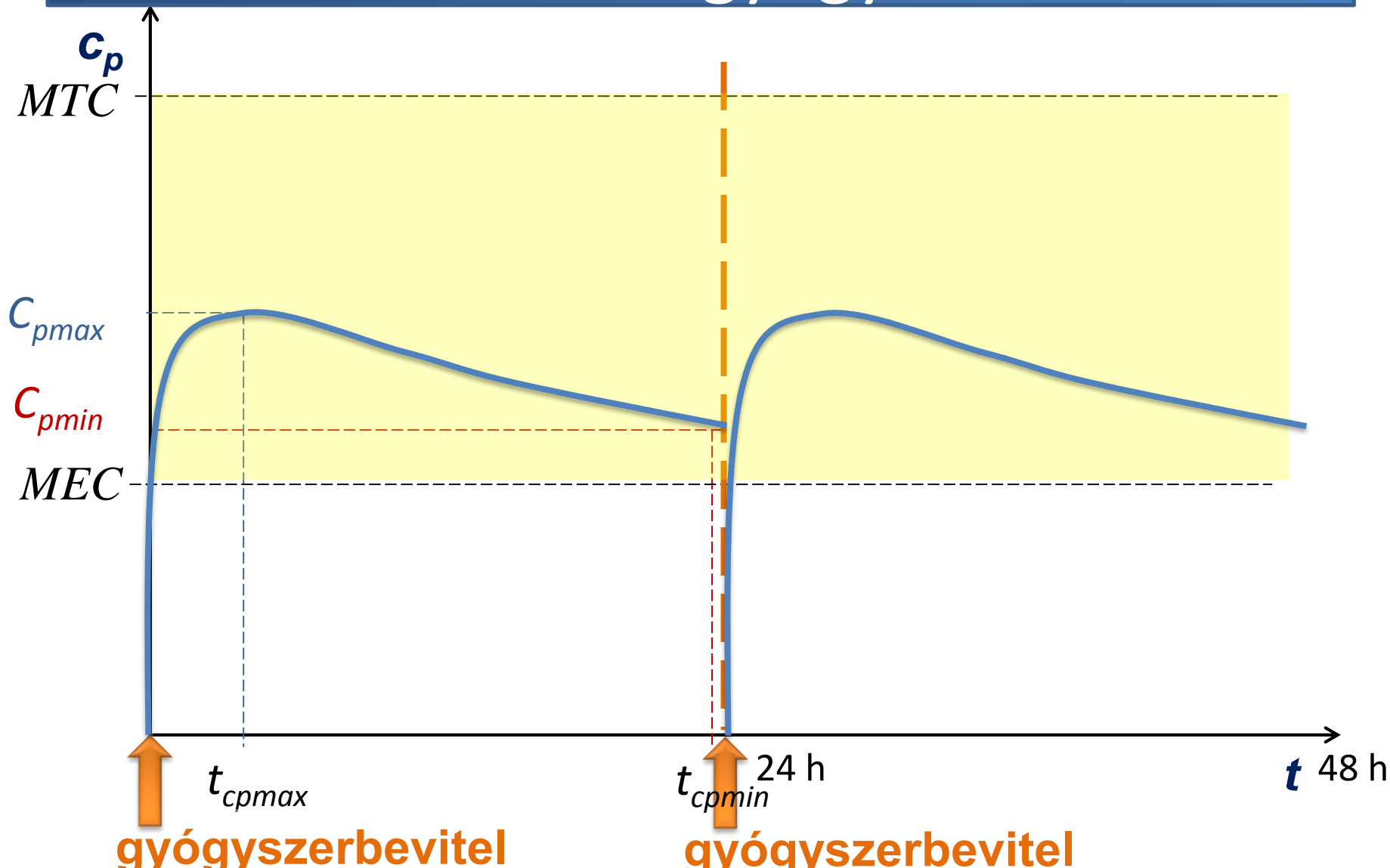
Plazmaszint-idő görbe



24 órás ismételt gyógyszerbevitel



Kronoterápiás elvek szerinti 24 órás ismételt gyógyszerbevitel



Technológiák





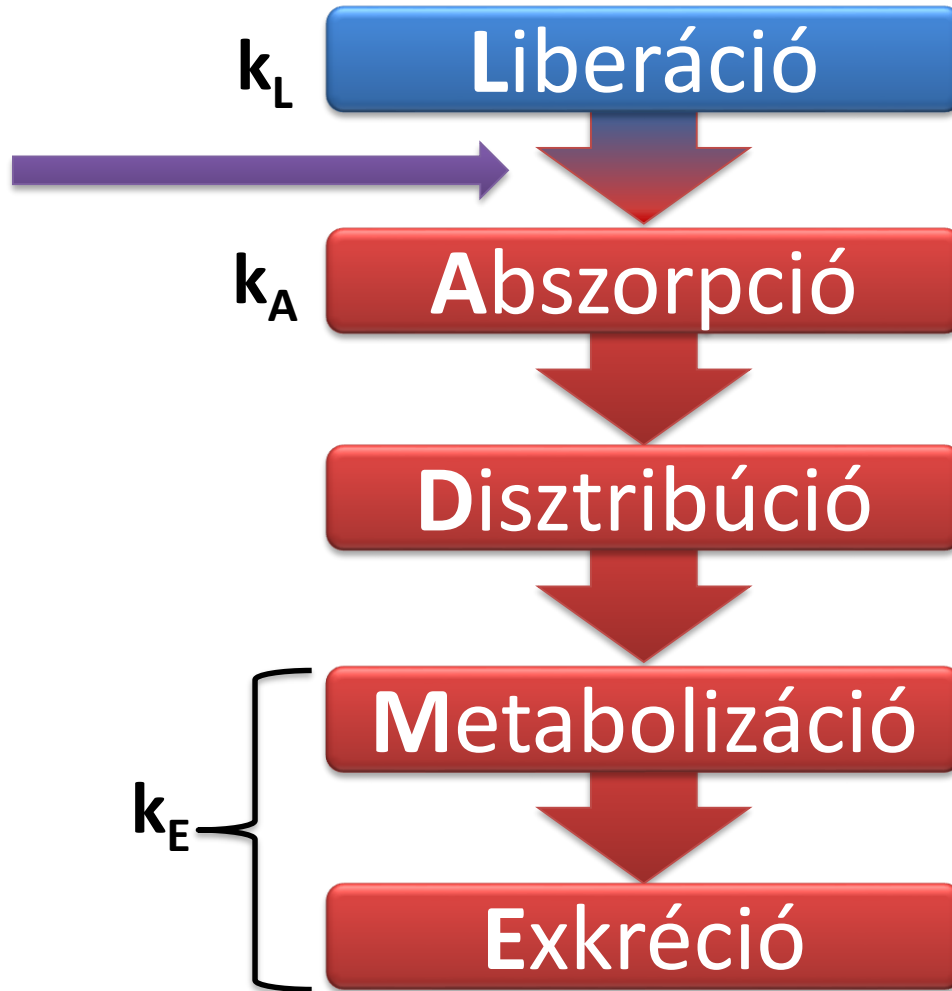
Gyógyszertári gyakorlat

- **R** ▶ Kalium R ▶ RETARD
- **RETARD** ▶ Euphylong Minor Retard ▶ RETARD
- **DEPOT** ▶ Zoladex LA Depot ▶ H.A. RAKTÁR
- **LA** ▶ Zoladex LA Depot ▶ LONG ACTING
- **SR** ▶ Isoptin SR ▶ SUSTAINED RELEASE
- **SL** ▶ Tramadol SL ▶ SUSTAINED LIBER.
- **MR** ▶ Preductal MR ▶ MODIFIED RELEASE
- **ZOK** ▶ Betaloc ZOK ▶ ZERO ORDER KIN.
- **CR** ▶ Sinemet CR ▶ CONTROLLED REL.
- **RD** ▶ Isospan RD ▶ RAPID DISSOLUTION
- **HBS** ▶ Madopar HBS ▶ HYDROD. BAL. SYS.
- **GITS** ▶ Adalat GITS ▶ G.I. THER. SYSTEM

Csoportosítás

- **Módosított hatóanyag-leadás**
 - Gyorsított (azonnali) hatóanyag-leadás
 - (Immediate Release)
 - Késleltetett hatóanyag-leadás
 - (Delayed Release)
 - Nyújtott hatóanyag-leadás
 - (Sustained Release)
 - Szakaszos hatóanyag-leadás
 - (Pulsatile Release)
 - Helyspecifikus hatóanyag-leadás
 - (Local Release)

LADME rendszer



Gyorsított hatóanyag-leadás

- Célja:
 - A liberációs folyamatok meggyorsítása gyorsabb abszorpció érdekében

3D nyomtatás (THERIFORM és ZIPDOSE tech.)

MJ Cima, JS Haggerty, EM Sachs, PA Williams. Three-dimensional printing techniques. US patent 5,204,055, **1993**.

Kevesebb, mint 1 s alatt szétső készítmény!



THERIFORM technológia

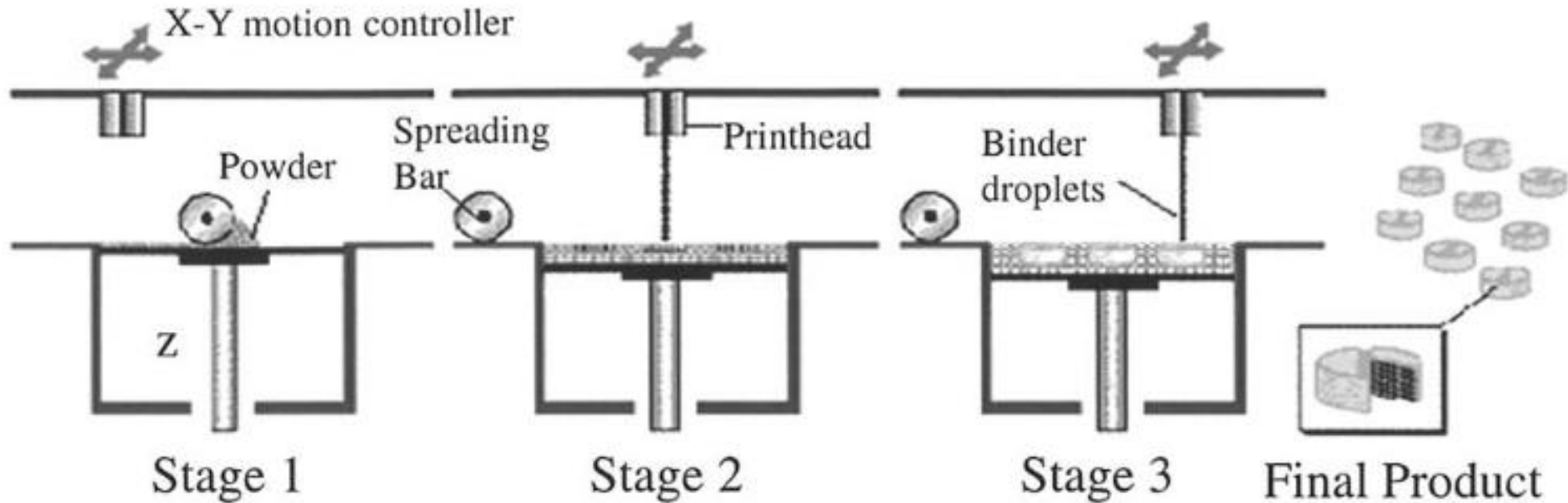
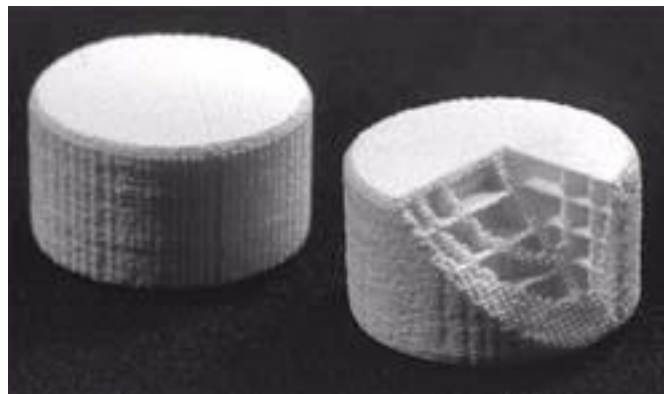


Figure 1 Schematic TheriForm process. (See color insert.)

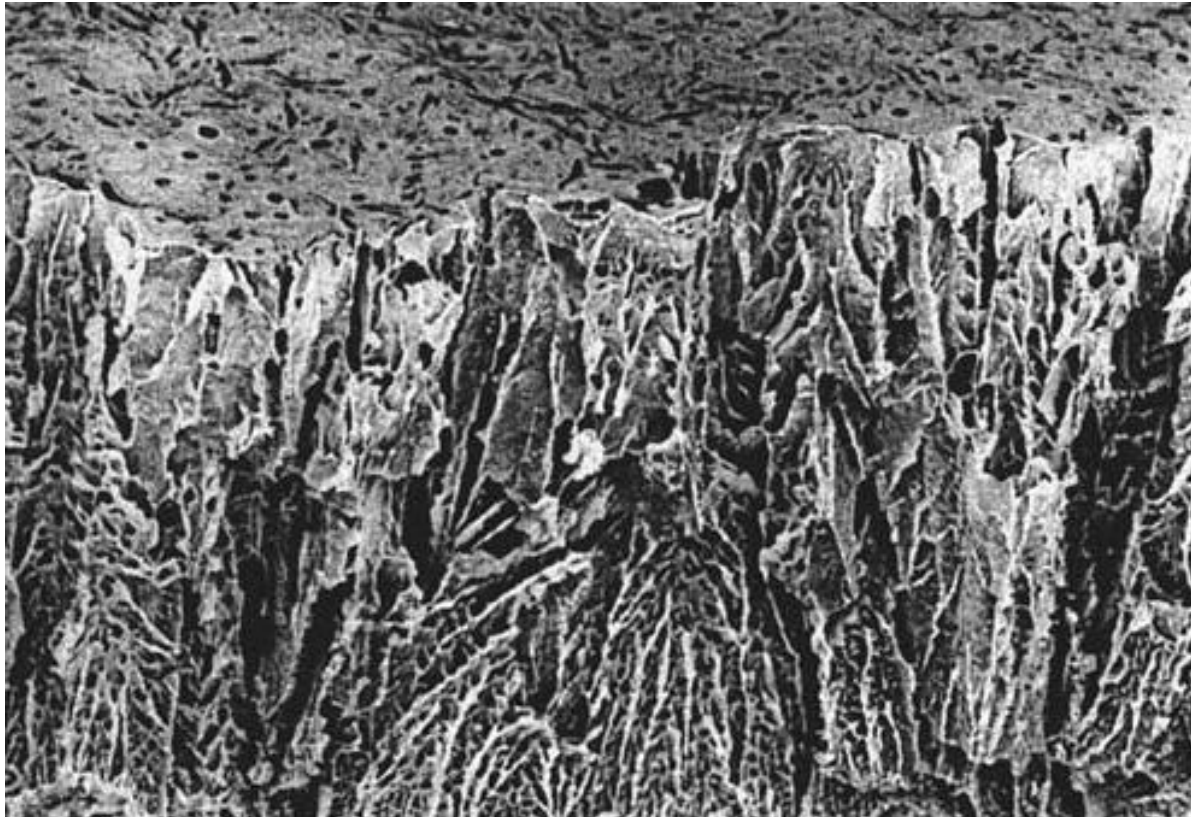


ZYDIS technológia

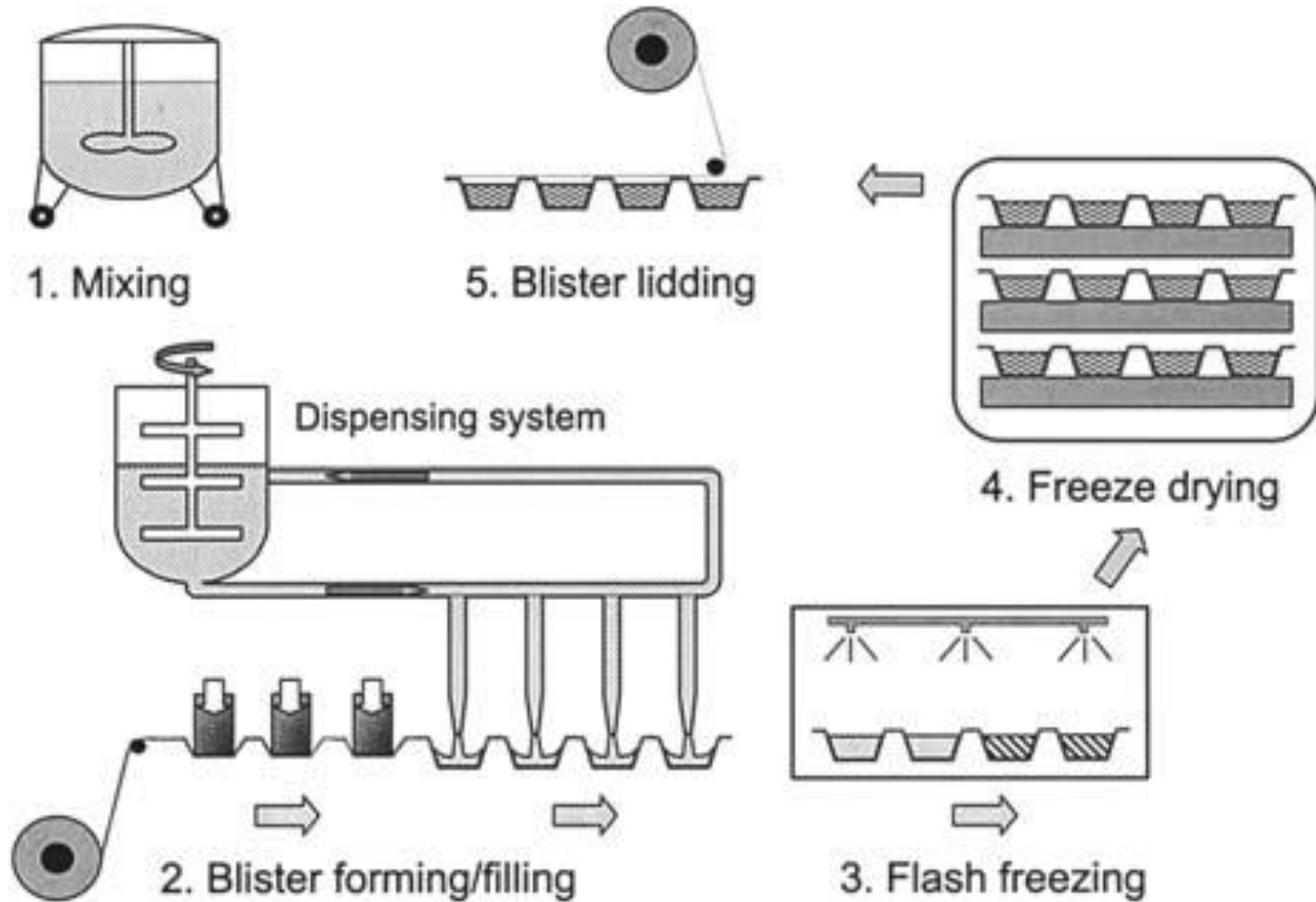
- 1986-tól a gyors hatóanyag-leadású készítményeknél egyik leggyakrabban alkalmazott technológia.
- Fagyasztva szárítással készül, nagy porozitású, gyorsan (3 - 10 s), kevés folyadékban széteső készítményt eredményez.

ZYDIS technológia

- SEM felvétel:



ZYDIS technológia



ZYDIS technológia

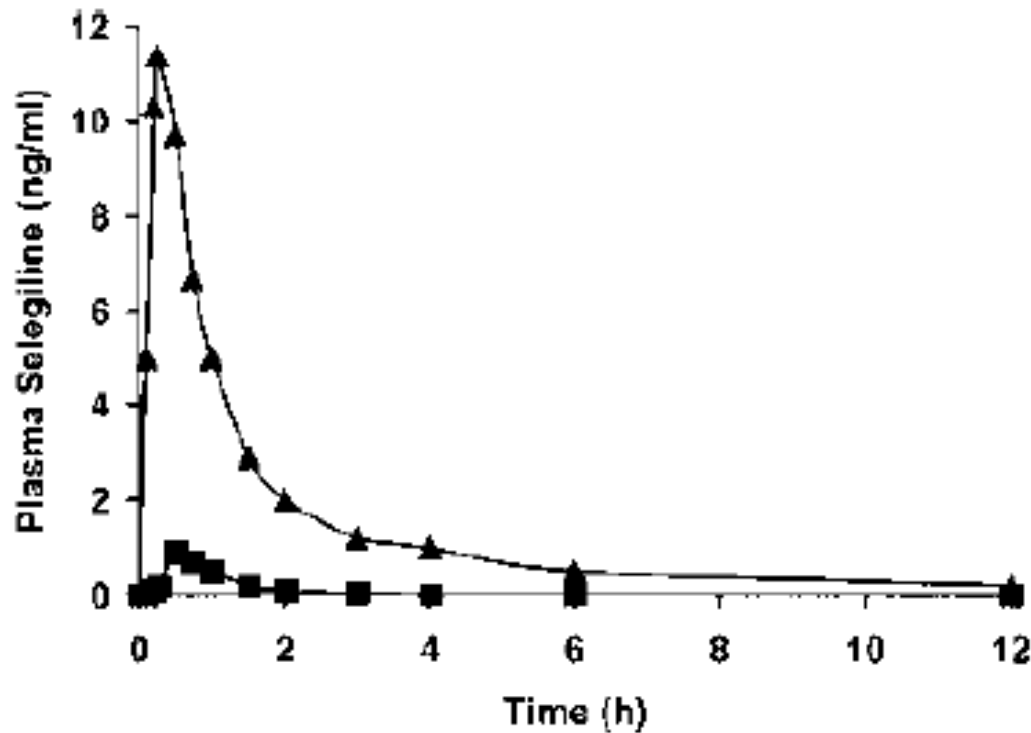


Figure 3 Selegiline concentration in plasma following oral administration of: ■, tablet 10 mg; ▲, Zydis 10 mg.

ZYDIS technológia

- Feldene (Piroxicam, Pfizer, 1992)
- Imodium (Loperamid, Janssen, 1993)
- Claritine (Loratadin, Schering Plough, 1997)
- Zofran (Ondansetron, Glaxo, 1999)
- Motilium (Domperidon, Janssen, 1999)
- Zyprexa (Olanzapin, Eli Lilly, 2000)



ZYDIS technológia



Gyorsított hatóanyag-leadású rendszerek kialakításához szükséges segédanyagok

- Nátrium hidrogénkarbonát/citromsav
- Nátrium hidrogénkarbonát

- Szuperdezintegránsok
 - Kroszkarmellóz nátrium
 - Kroszpovidon
 - Karboxi-metil-amylum-Na

Segédanyagok a módosított hatóanyag-leadás területén

- **Kroszkarmellóz-nátrium**
 - Szuperdezintegráns

SEM: 1
Excipient: Croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol)
Manufacturer: FMC Biopolymer
Magnification: 100×

VIVASOL®



Segédanyagok a módosított hatóanyag-leadás területén

- **Kroszpovidon**
 - Szuperdezintegráns

SEM 1

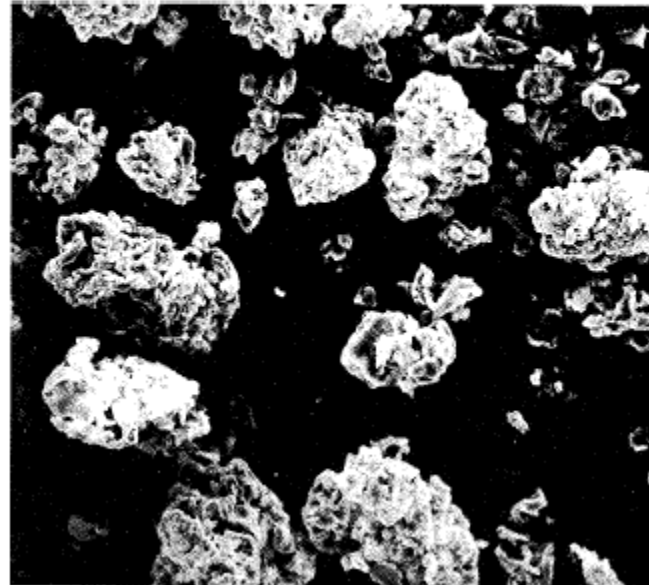
Excipient: Crospovidone (Polyplasdone XL-10)

Manufacturer: ISP Corp.

Lot No.: S81031

Magnification: 400x

Voltage: 10 kV



Segédanyagok a módosított hatóanyag-leadás területén

- **Karboxi-metil-amilum-nátrium**
 - Szuperdezintegráns

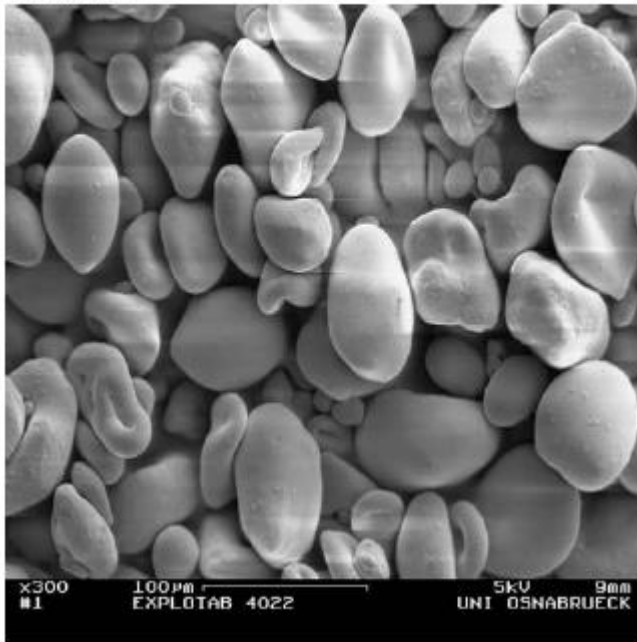
SEM 1

Excipient: Sodium starch glycolate (*Explotab*)

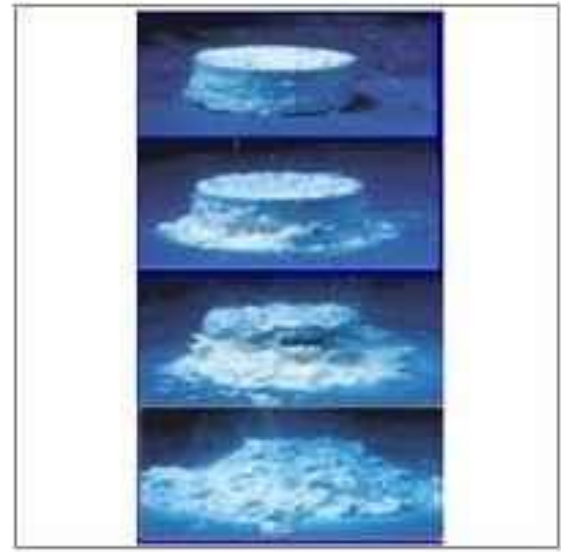
Manufacturer: JRS Pharma

Magnification: 300×

Voltage: 5kV

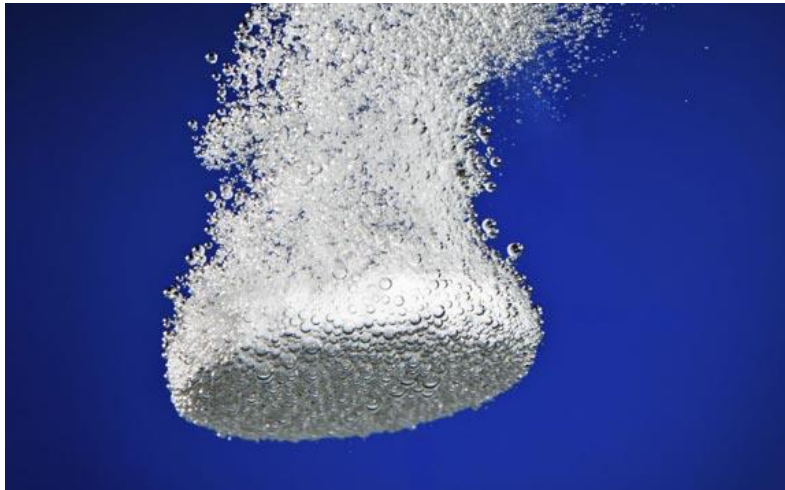


VIVASTAR®



Megfelelő gyógyszerforma/segédanyagok

- Kalcium karbonát
 - Nátrium hidrogénkarbonát
 - Vízmentes citromsav



Megfelelő segédanyagok

- Paracetamol
 - Nátrium hidrogénkarbonát



Panadol Rapid (Optizorb®) tbl.

- Paracetamol
 - Alginsav
 - Kalcium karbonát
 - Kroszpovidon



Nurofen Non-Aqua tbl.

- Ibuprofen
 - Kroszkarmellóz nátrium
 - Citrom aroma



Nyújtott hatóanyag-leadás

- A hatóanyag felszabadulása hosszabb időt vesz igénybe, így módon ez a folyamat válik a sebesség-meghatározóvá az abszorpció szempontjából.
- Alkalmazása indokolt a rövid felezési idejű hatóanyagoknál, valamint az ingadozó hatóanyag-plazmaszint kivédése céljából.

Ozmotikus technológiák

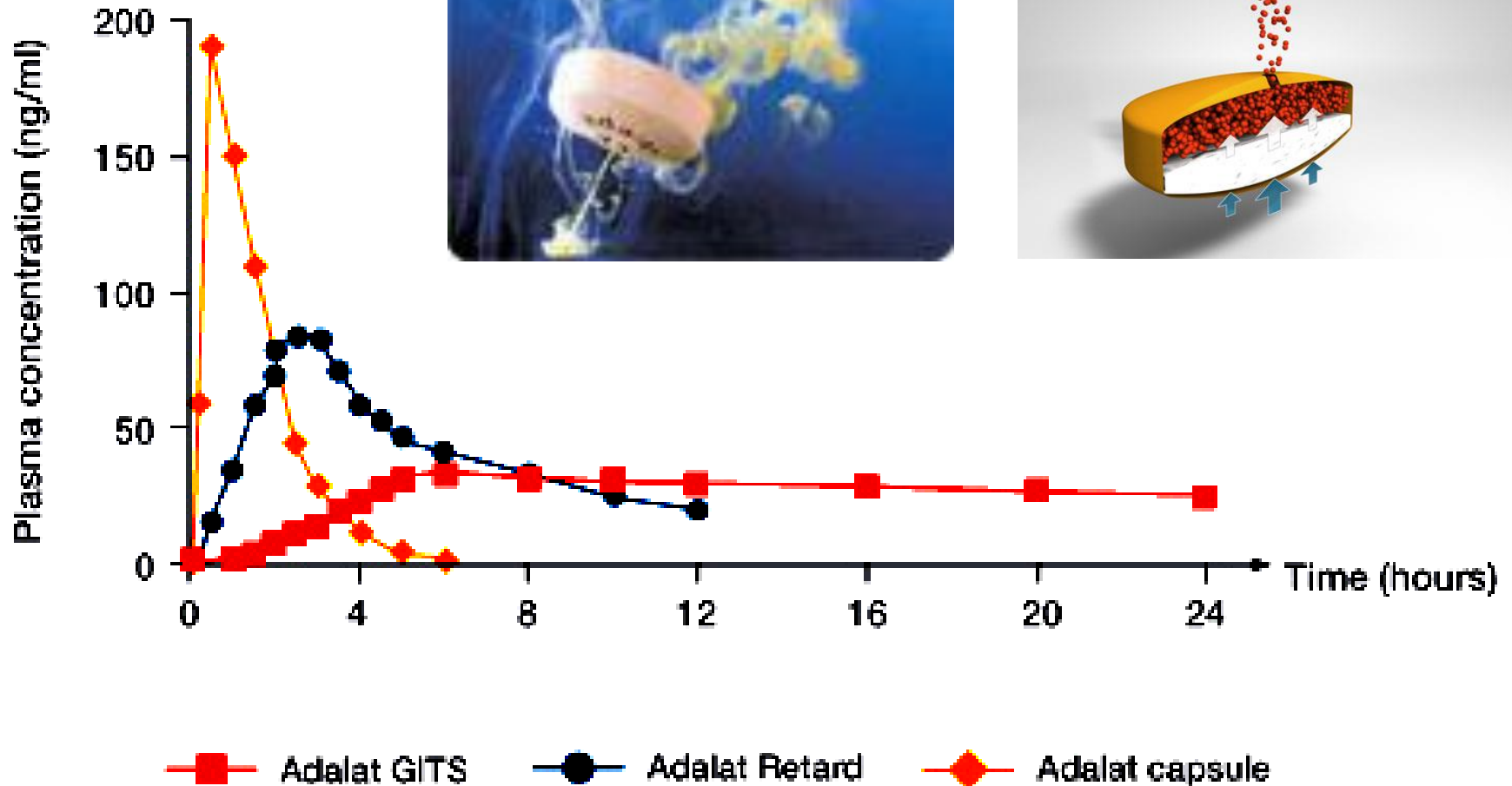
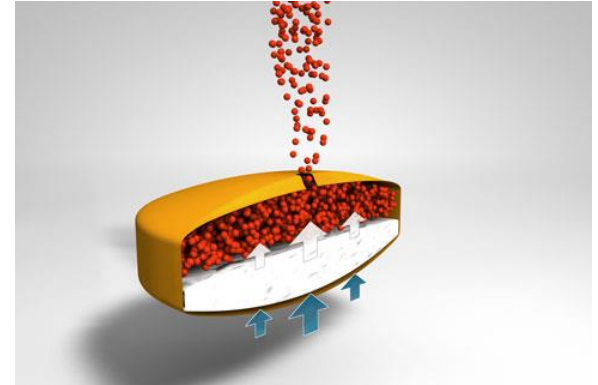
- ALZA Corp. 1970-es évek (Alejandro Zaffaroni)



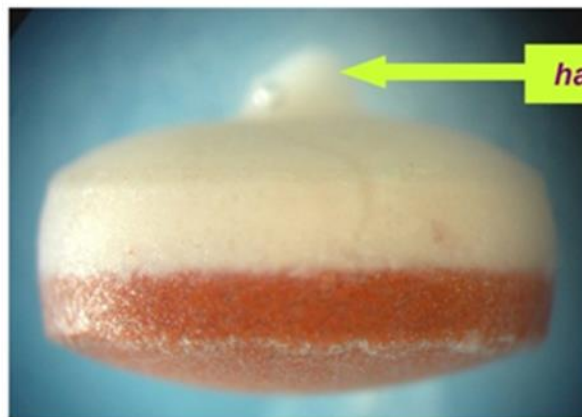
GITS – OROS (1989)

- OROS = **O**smotic **R**elease **O**ral **S**ystem
- Nulladrendű kinetikát biztosít

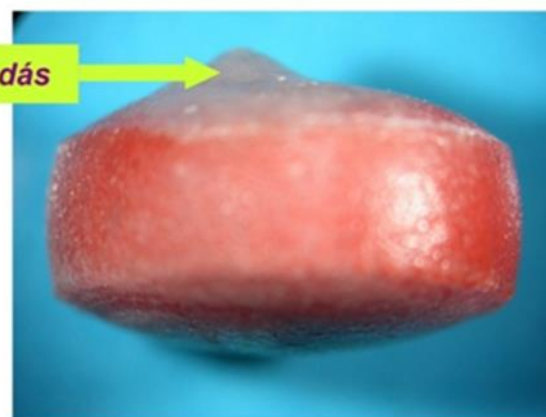
Nulladrendű kinetika



OROS tabletta szerkezete



működés kezdeti szakasza



működés utolsó szakasza

hatóanyagleadás

Gastrointestinal Therapeutic System, GITS tabletta
(Cardura® XL)

Adalat GITS ftbl.

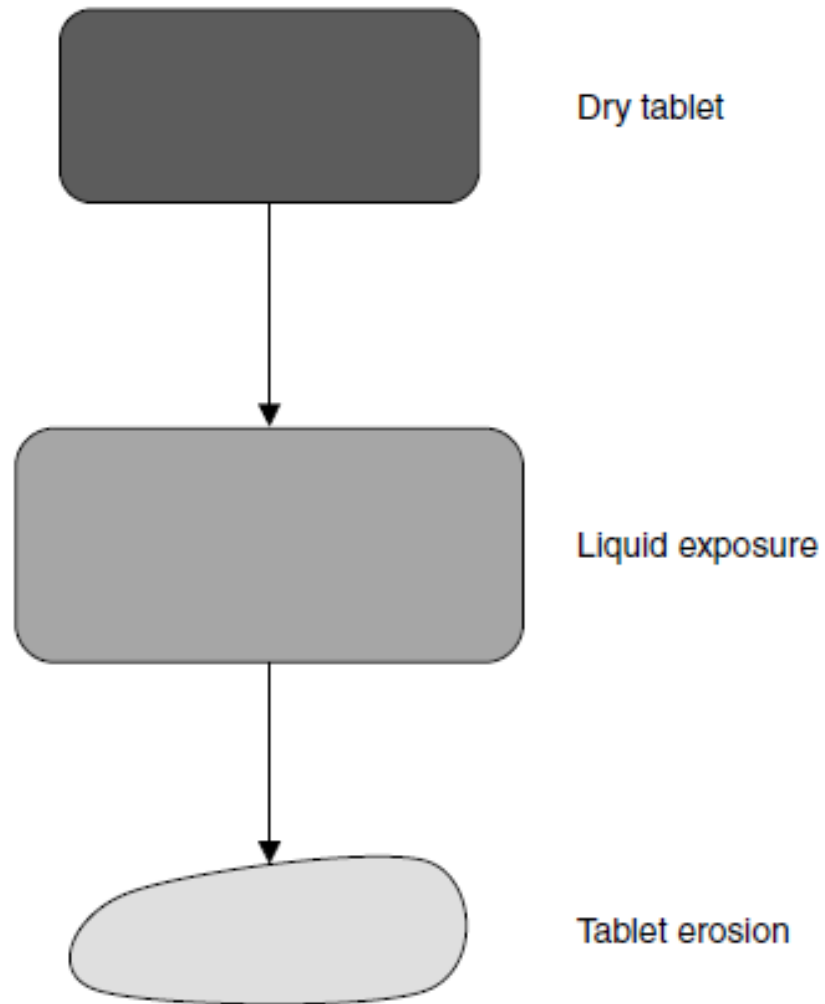


Adalat GITS ftbl.

- **H.A.:** nifedipin
 - **Mag:** magnézium-sztearát, hipromellóz (5 cP), polietilén-oxid, vörös vas-oxid (E 172), nátrium-klorid.
- Bevonat:** makrogol 3350, cellulóz-acetát, hidroxipropilcellulóz, titán-dioxid (E 171), hipromellóz (3 cP), propilén-glikol, vörös vas-oxid (E 172), hipromellóz (5 cP).
- Jelző festék:** Opacode S-1-17823 (fekete vas-oxid /E 172/ tartalmú).

Nátrium-alginát alapú rendszerek (1986)

- Hidrofil gélesedő mátrix



Klacid UNO ftbl.

- **Klaritromicin**

- **Na-Ca- alginát**
- Povidon
- Sztearin
- Laktóz
- Nátrium alginát
- Citromsav
- Hipromellóz
- Szorbinsav
- Makrogol 400
- Makrogol 8000
- Kinolinsárga lakk

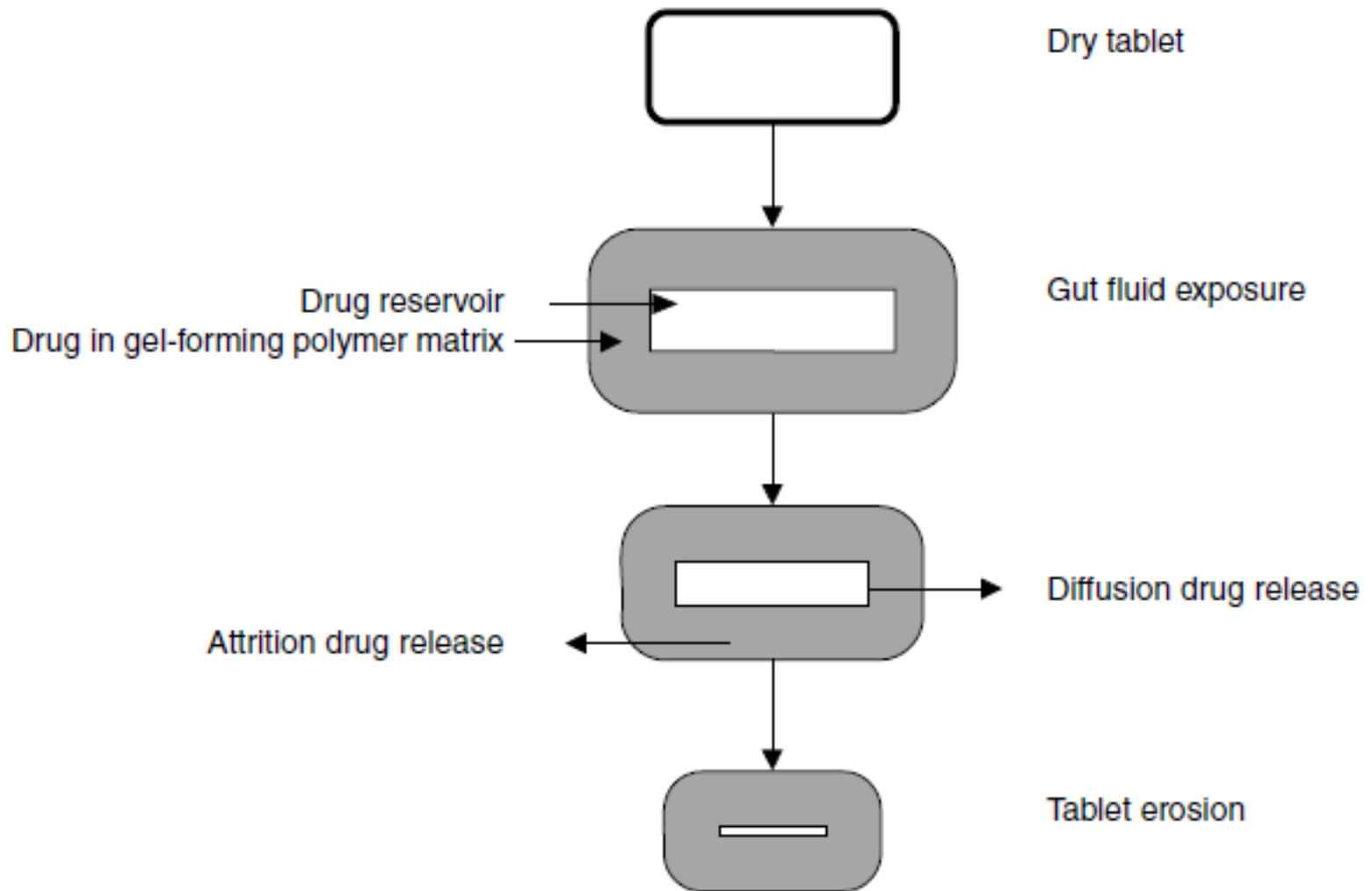


Hidrofób mátrix (Kalium R tbl.)

- Kálium-klorid
 - Cetil alkohol
 - Poli-vinil-butiral

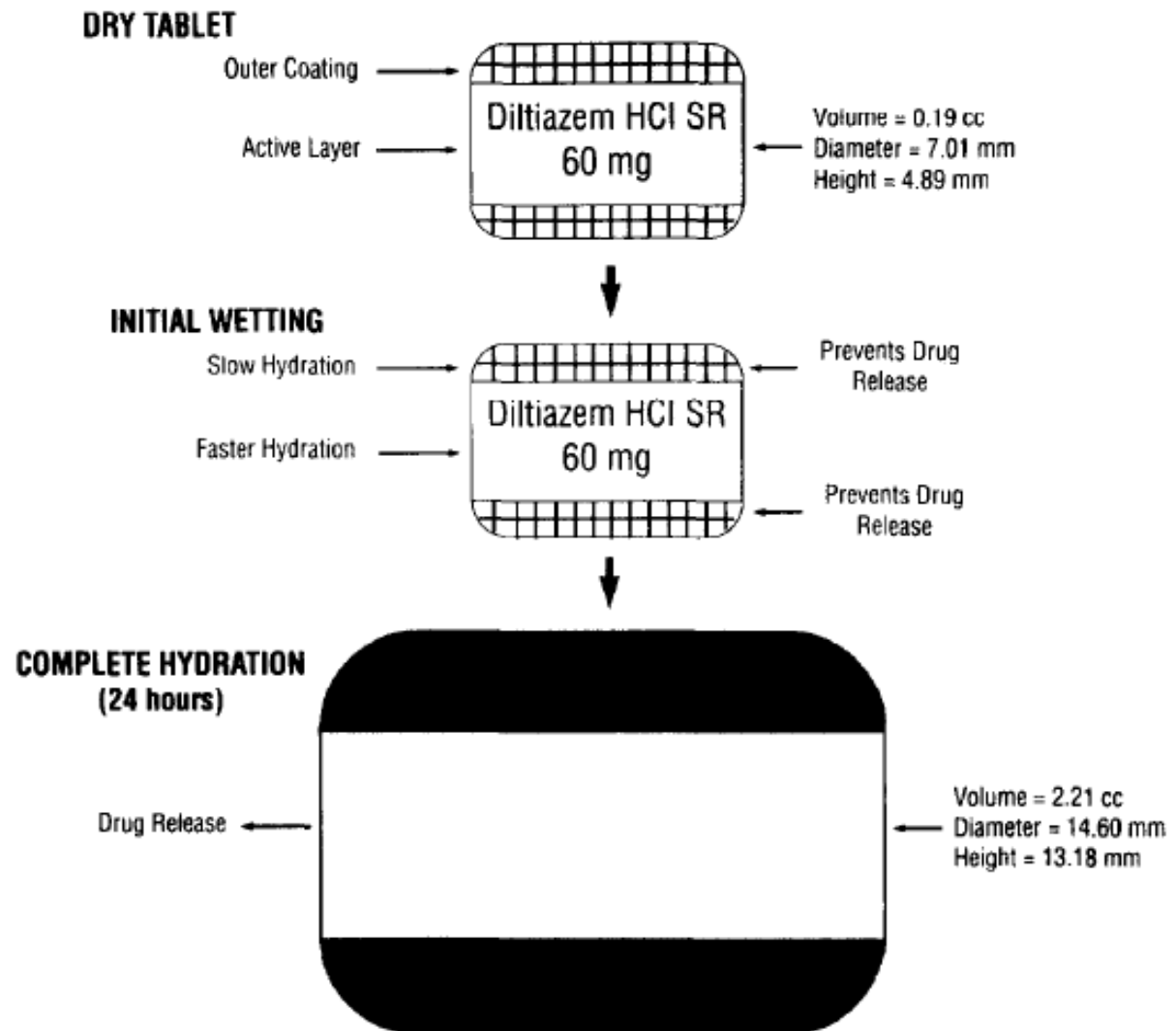


Bevonatos rendszerek (Coat-Core) - 1991



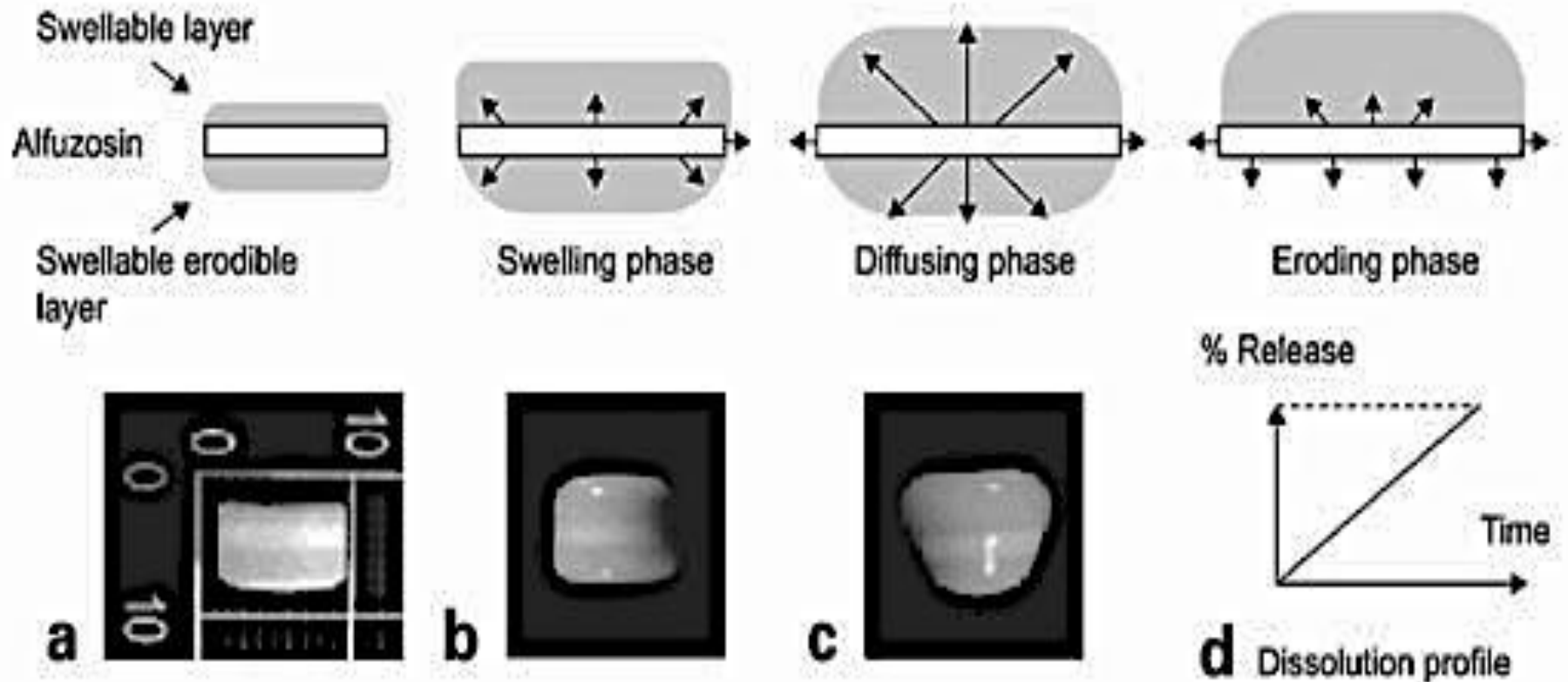
Geomatrix™ többrétegű tablettá 1992

- Skyepharma
- Svájc



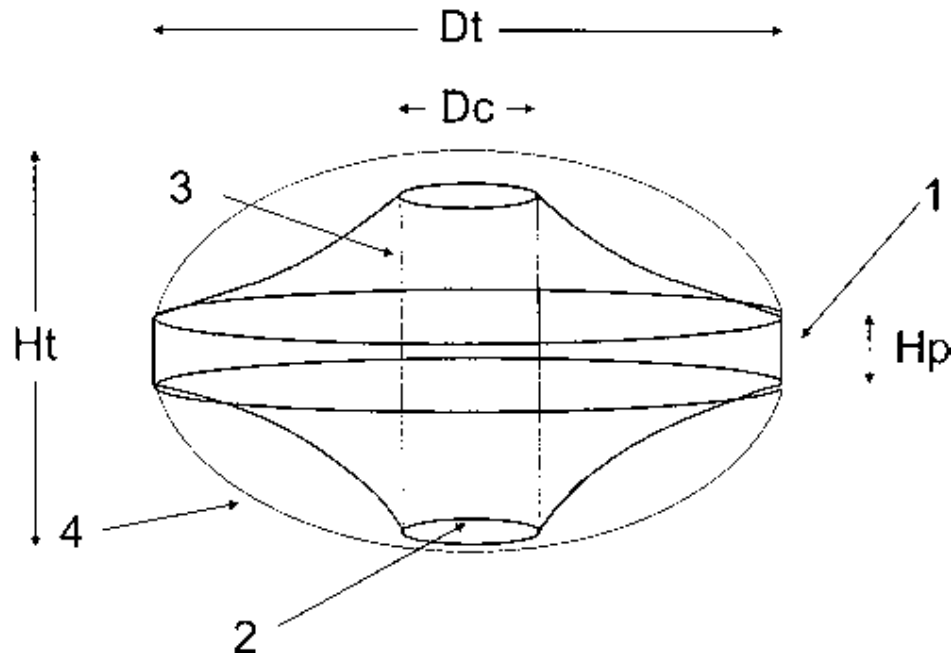
Geomatrix™ többrétegű tableta

1992

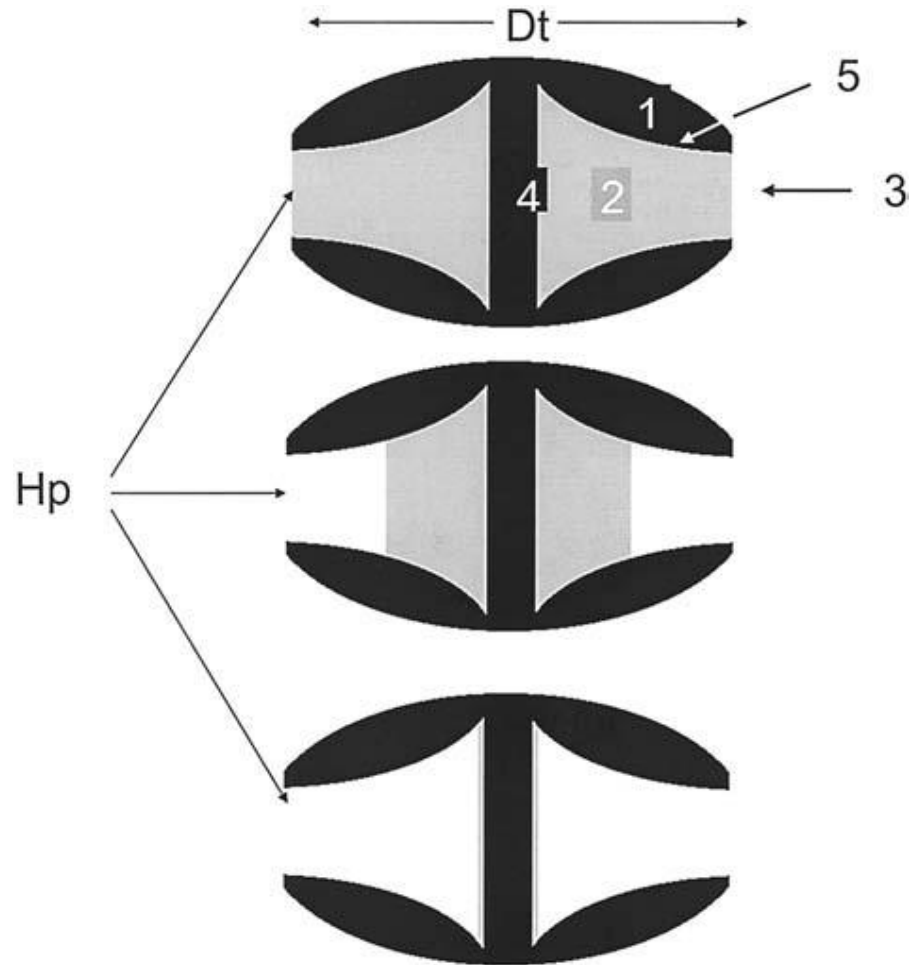


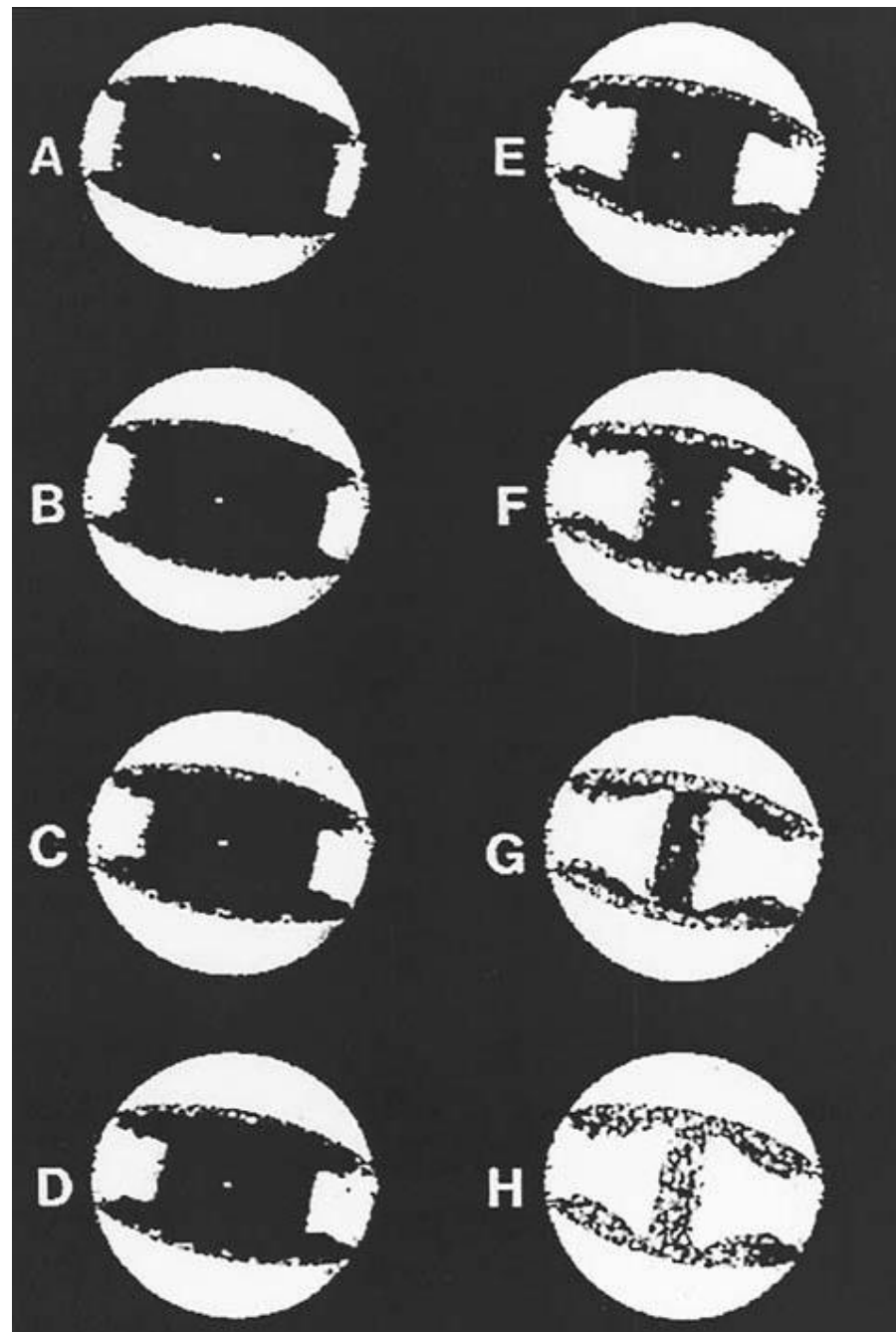
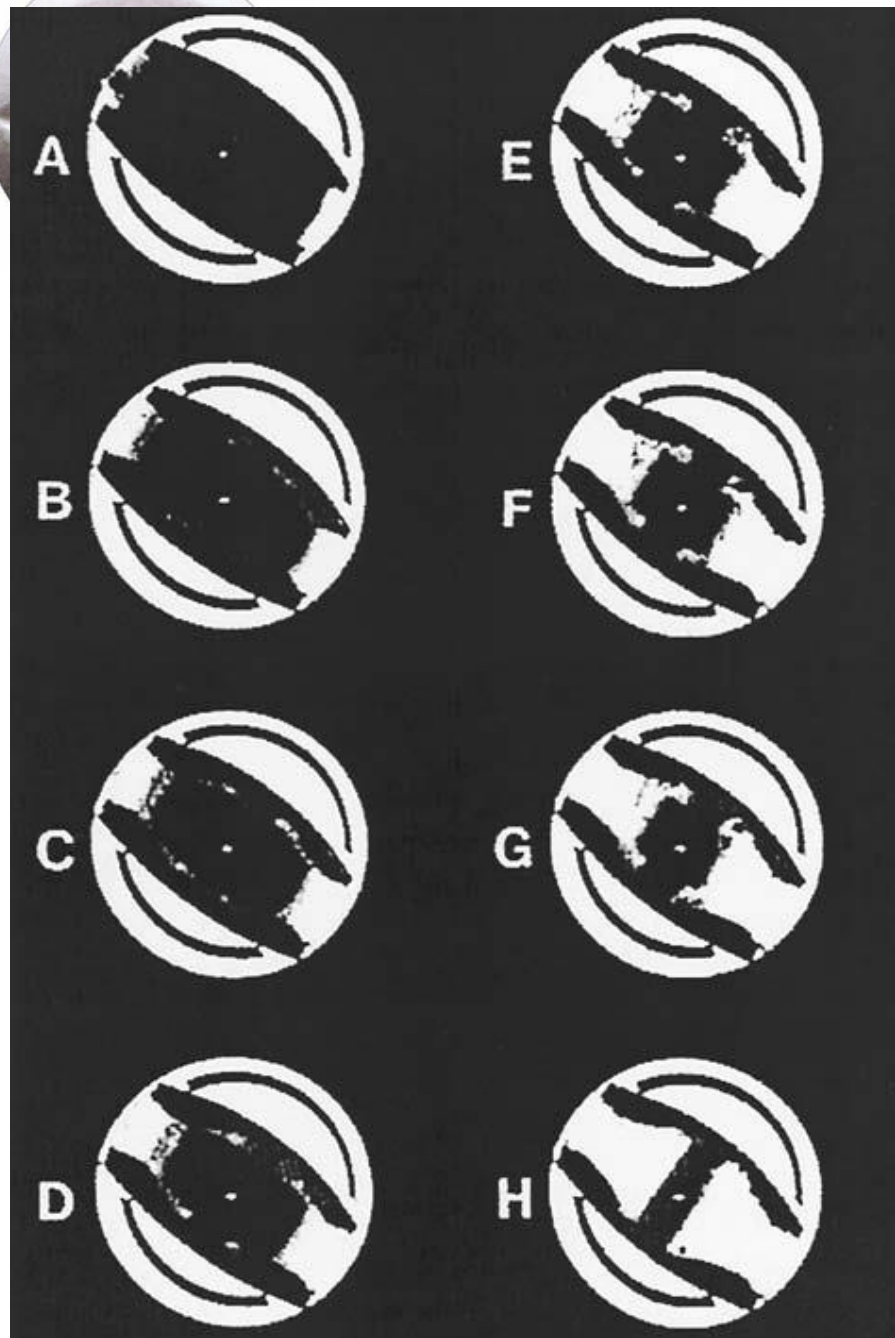
PROCISE rendszer

- Geometriai kioldódási alap
- Alkalmas két gyógyszer egyidőben történő bevitelére-különböző kioldódási profillal



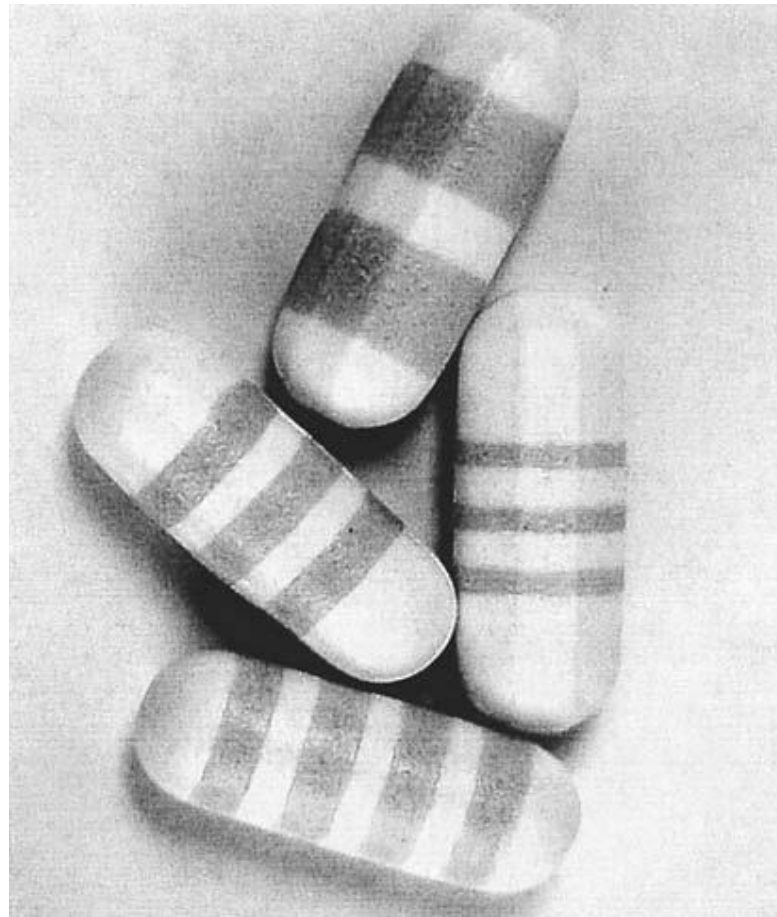
PROCISE rendszer



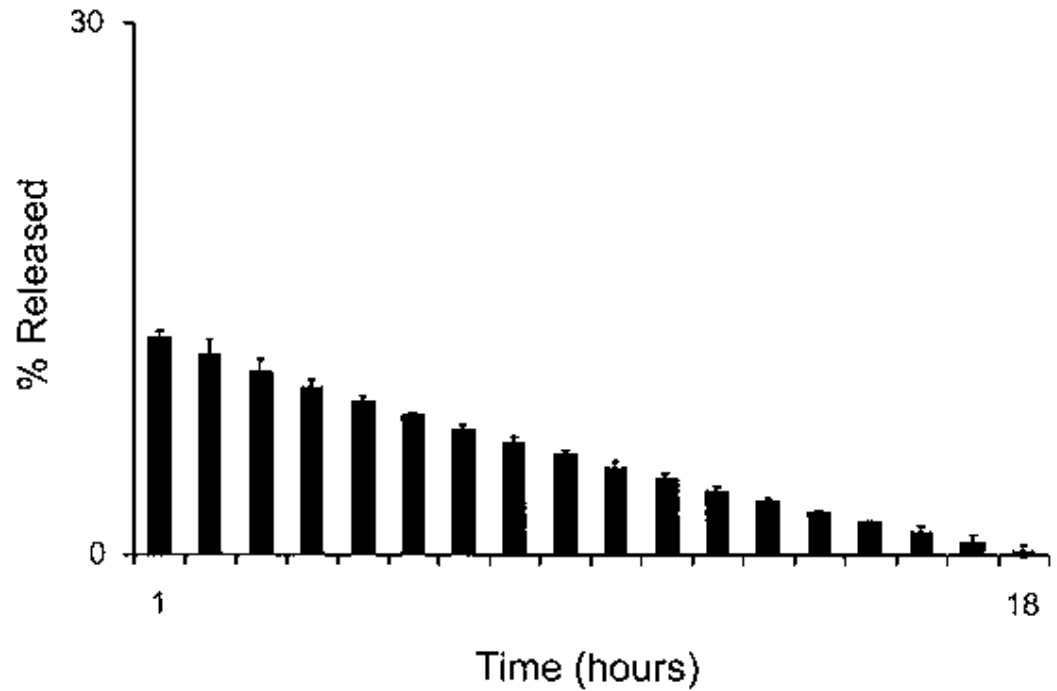
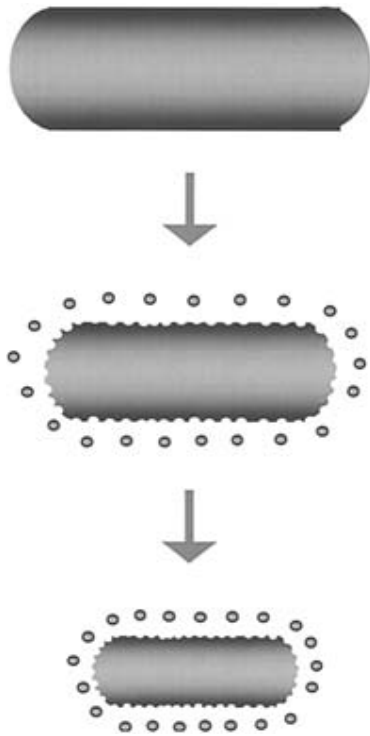


RINGCAP technológia

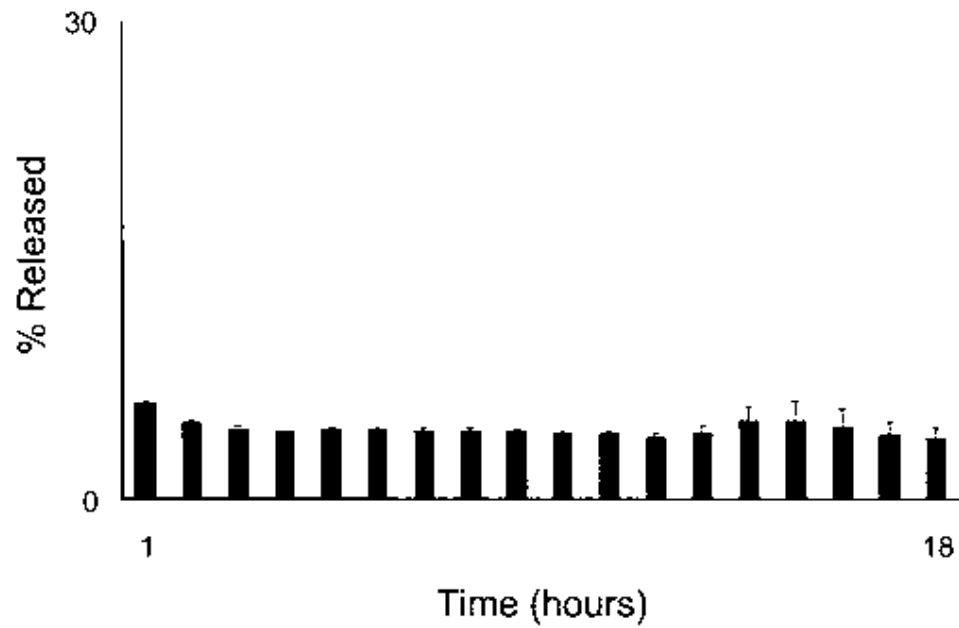
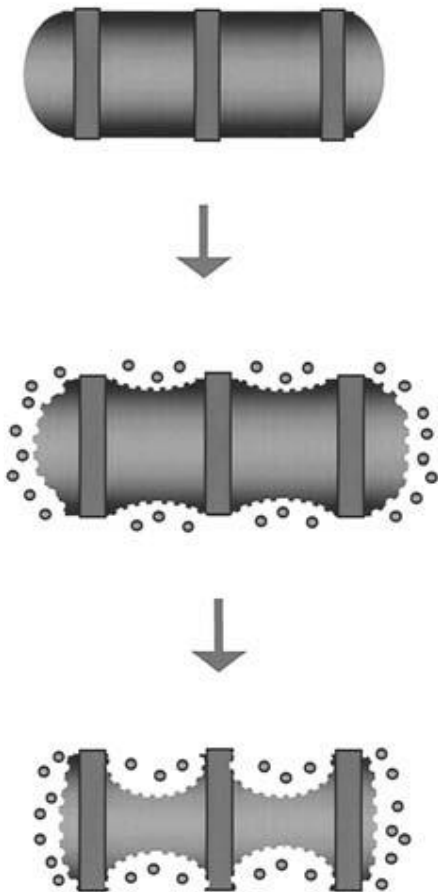
- Kapszula alakú mátrixtabletta



Hagyományos hidrofil mátrixtabletta

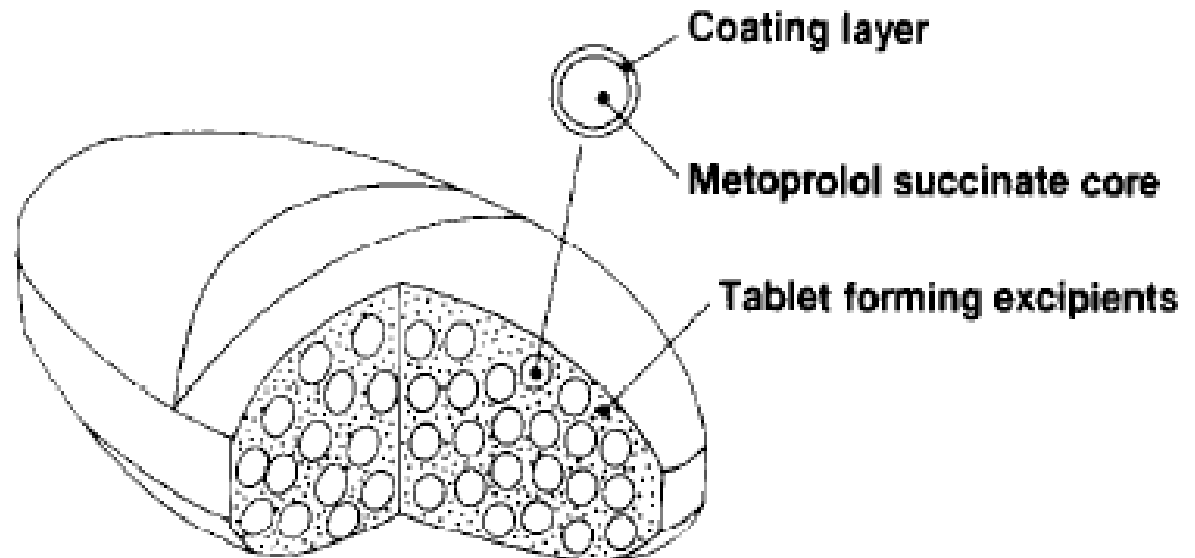


RINGCAP technológia

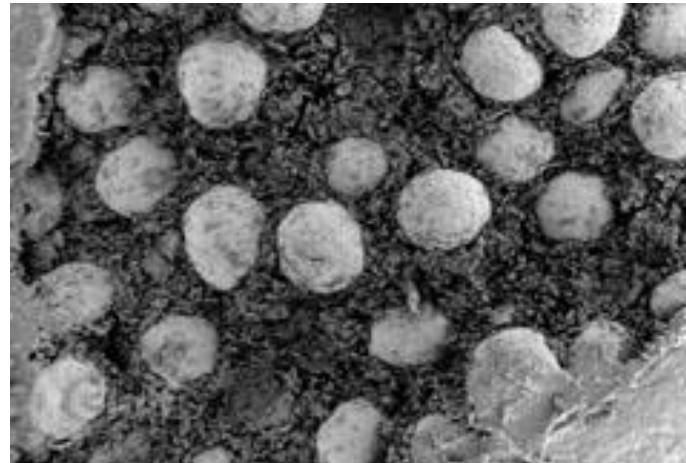
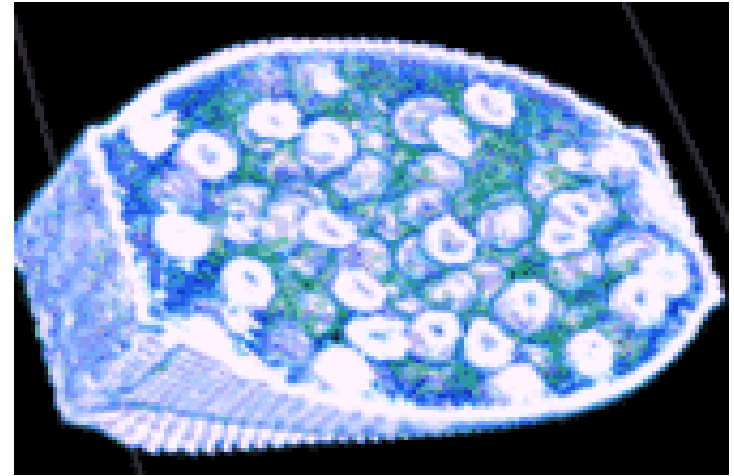
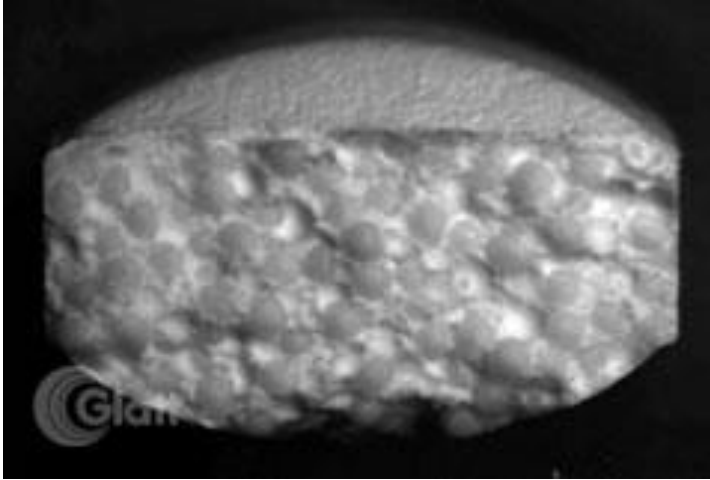


Multiple Unit Pellet System MUPS (1991)

- **Metoprolol (Betaloc ZOK)**
- **Préselt multipartikuláris rendszer**
 - **Tablettává préselt filmbevonattal ellátott pelletek**



MUPS (1991)



Betaloc ZOK tbl.

- **H.A.: metoprolol-szukcinát**
- Szilícium-dioxid, hidroxipropilcellulóz, etilcellulóz, nátrium-sztearil-fumarát, mikrokristályos cellulóz, szintetikus paraffin, titán-dioxid (E 171), makrogol 6000, hipromellóz



Multipartikuláris rendszer (1988)

- **Verapamil (Chinopamil cps)**
- Retard polimer bevonattal ellátott mikrogranulátumok (pellettek)

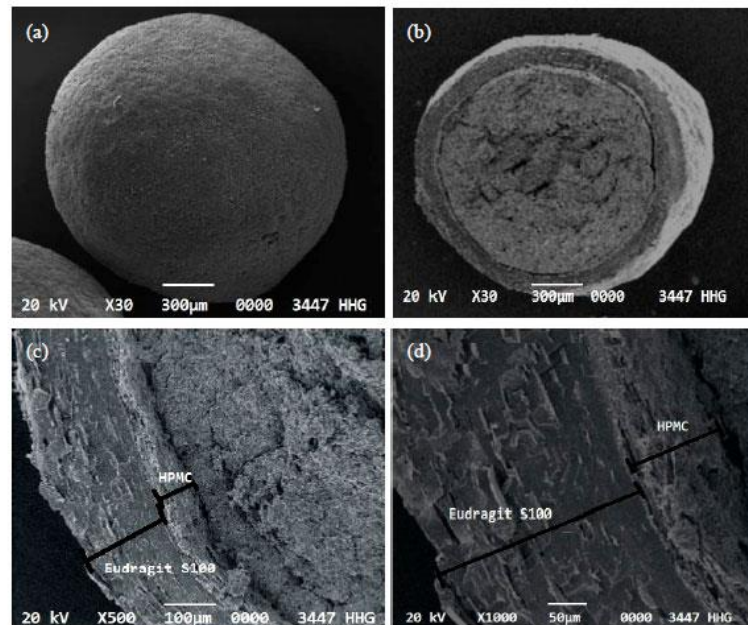


Fig. 8(a-d): Scanning electron micrographs of Budesonide layered HPMC K100M and Eudragit S100 coated pellets (a): at X30, (b): at X30, (c): at X500 and (d): at X1000 magnification

Multipartikuláris rendszer (Kaldyum cps.)

- Kálium-klorid
 - 30%-os poliakrilát diszperzió

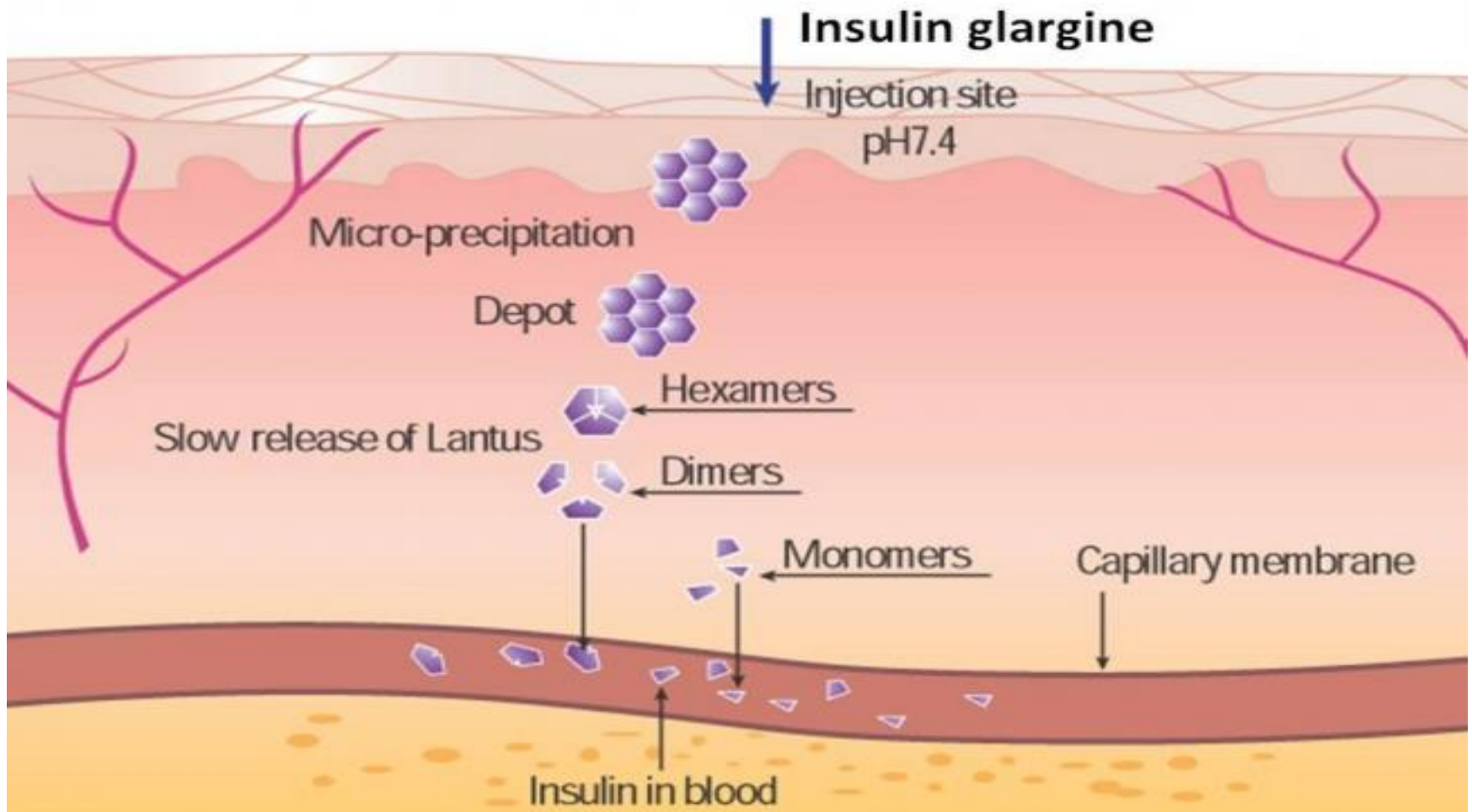


Glargin analóg inzulin (Lantus[®] SoloStar[®])

**Once-A-Day.
24 Hours.**



Glargin analóg inzulin



Késleltetett hatóanyag-leadás

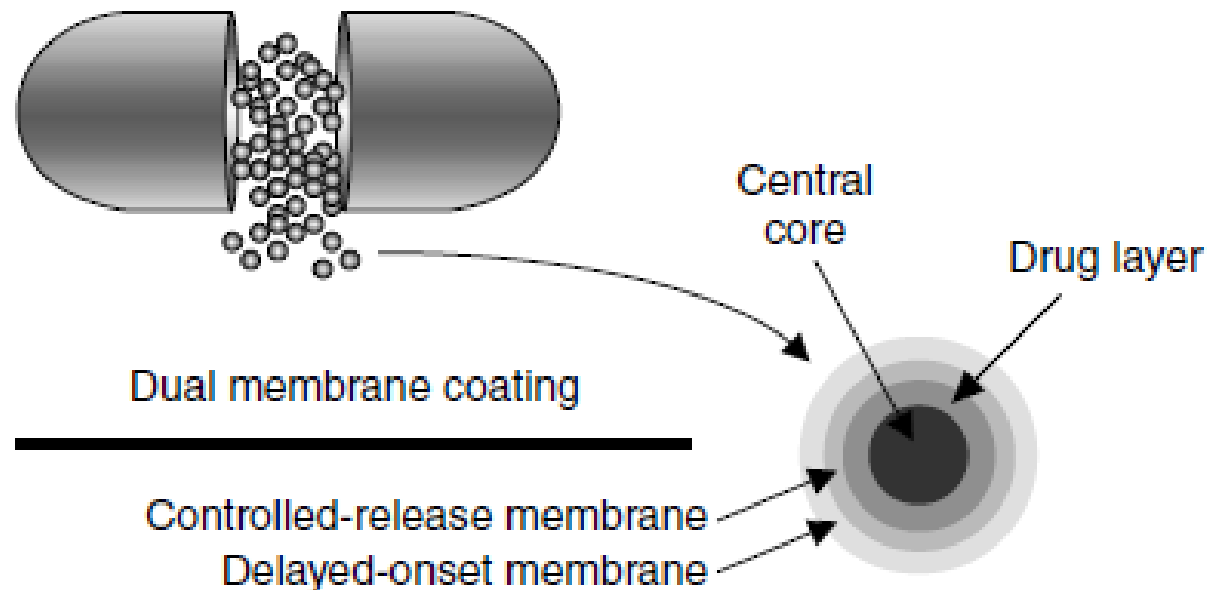
- A hatóanyag kioldódása késleltetve indul meg (lag time).
 - Bélben oldódó
(gyomorsav rezisztens/intesztinoszolvens) készítmények
 - A gyomorsav károsítja a hatóanyagot
 - A hatóanyag károsítja a gyomor nyálkahártyáját
 - Helyspecifikus terápia (pl. colon)

Késleltetett hatóanyag-leadás



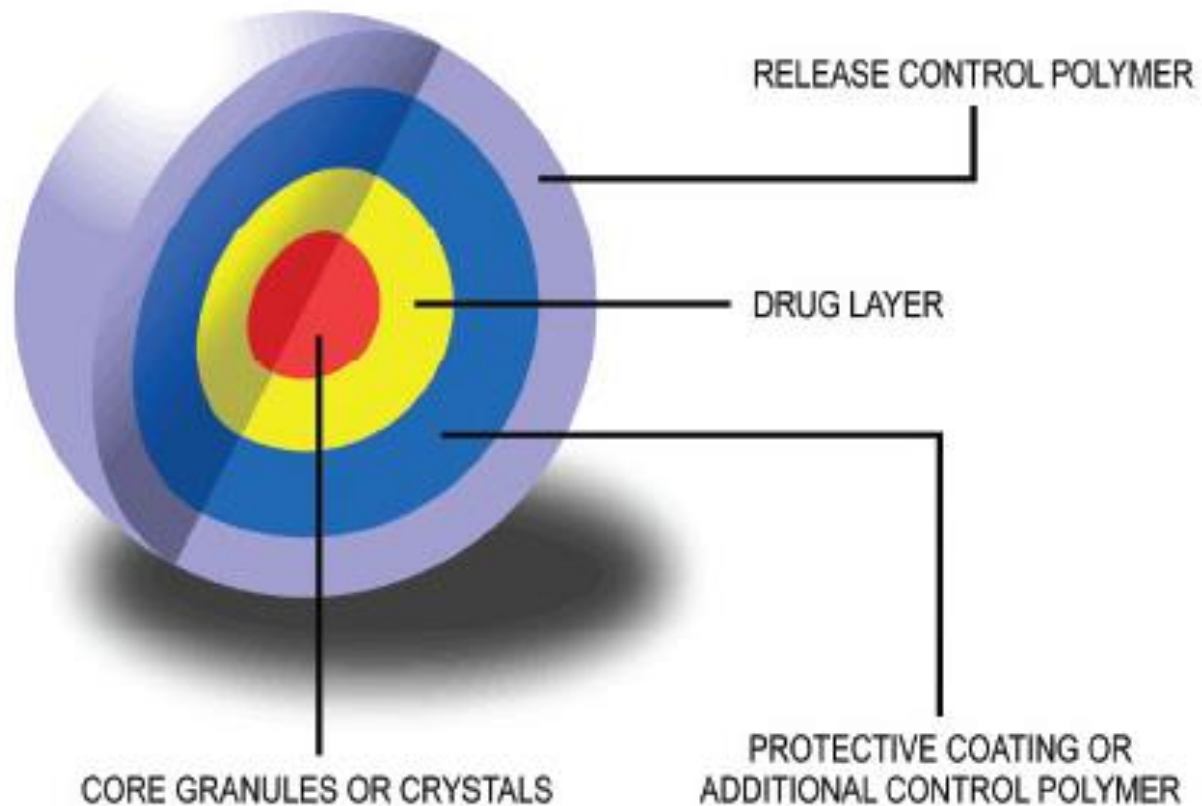
Diffucaps[®] - késleltetett hatóanyag-leadás Kronoterápiás rendszer (2003)

- **Propranolol (InnoPran XL[™])**
- Multipartikuláris rendszer
- Este 22 órakor történő adagolást követően a c_{\max} délelőtt 10 órakor várható

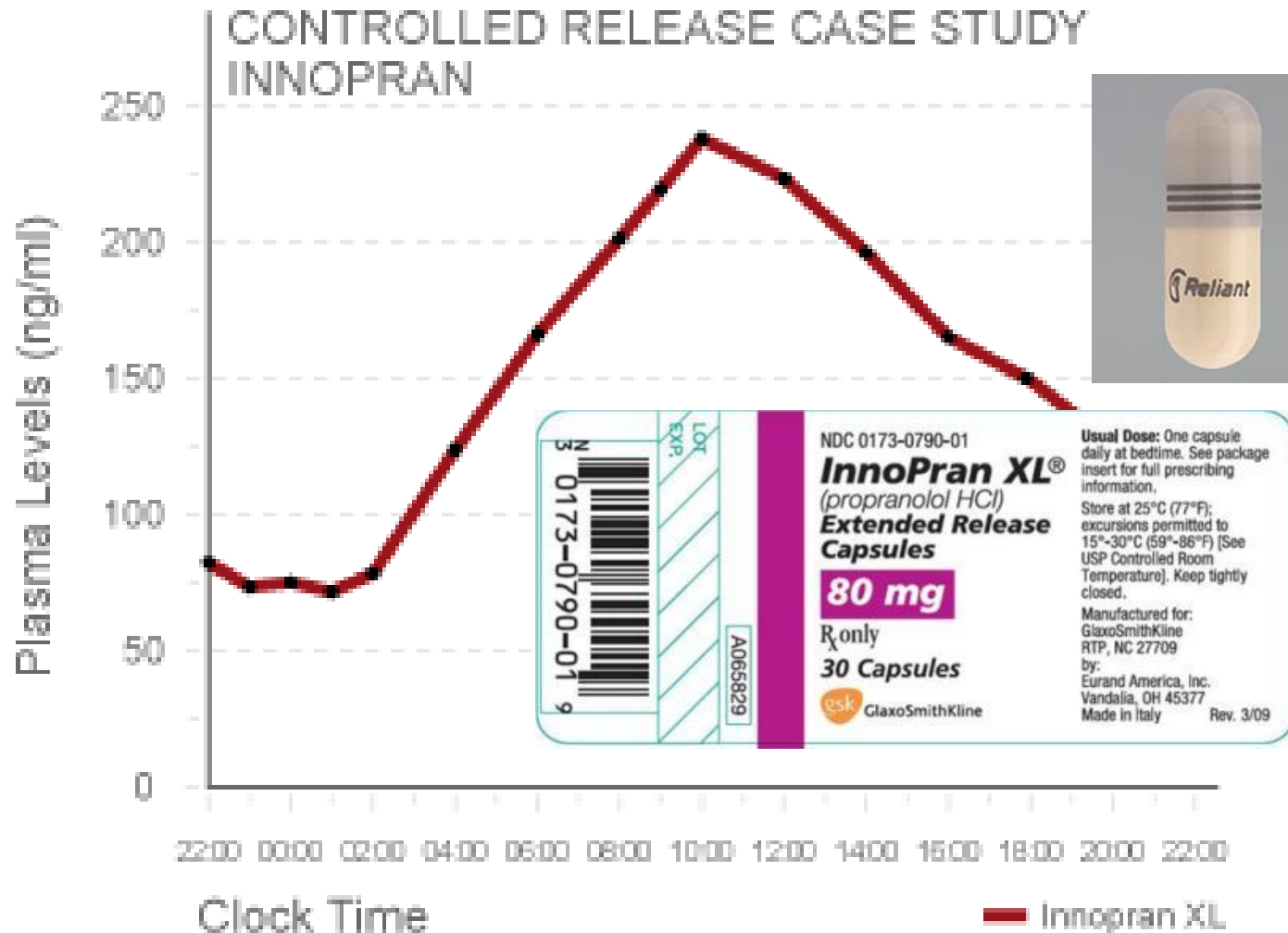


Diffucaps[®] - késleltetett hatóanyag-leadás Kronoterápiás rendszer (2003)

Diffucaps[®] Bead Technology

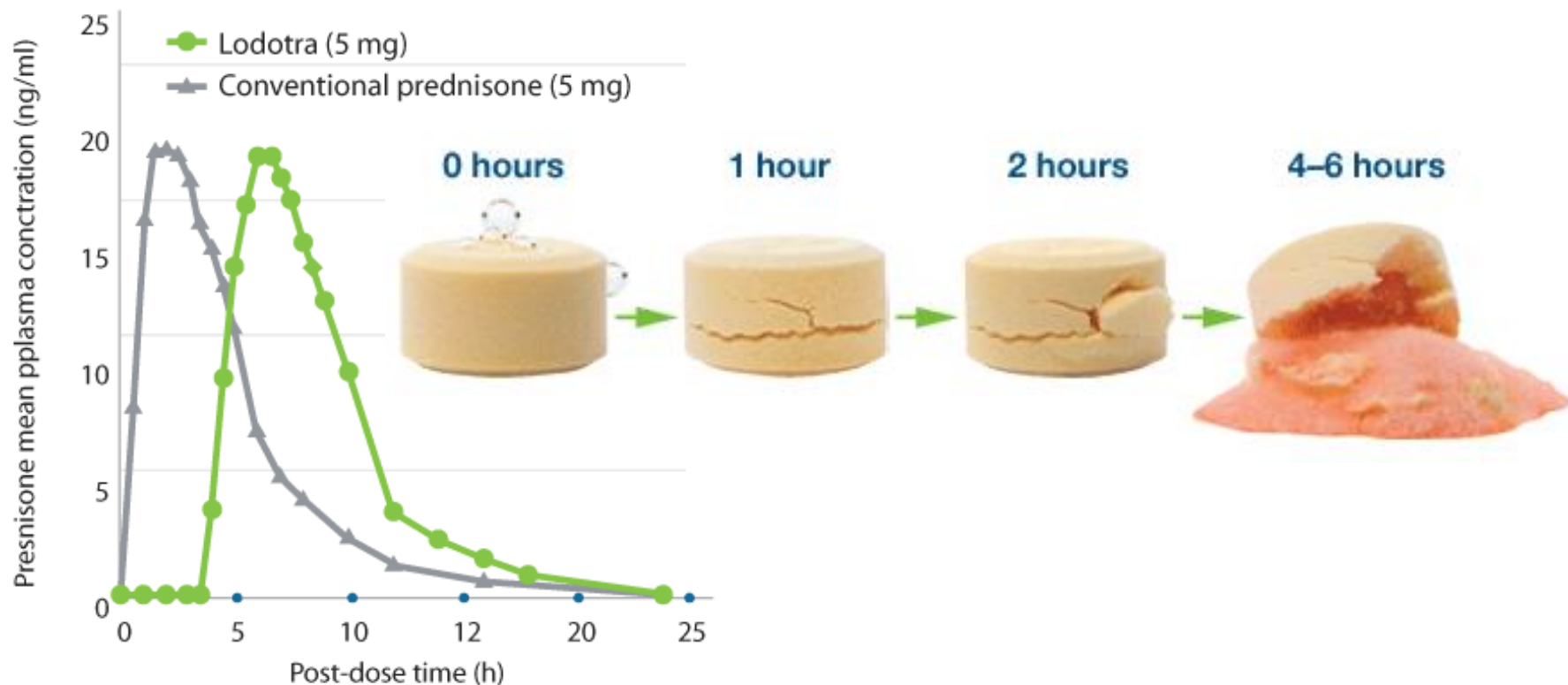


Diffucaps[®] - késleltetett hatóanyag-leadás Kronoterápiás rendszer (2003)



Lodotra® (Geoclock™) – késleltetett hatóanyag-leadás Kronoterápiás rendszer

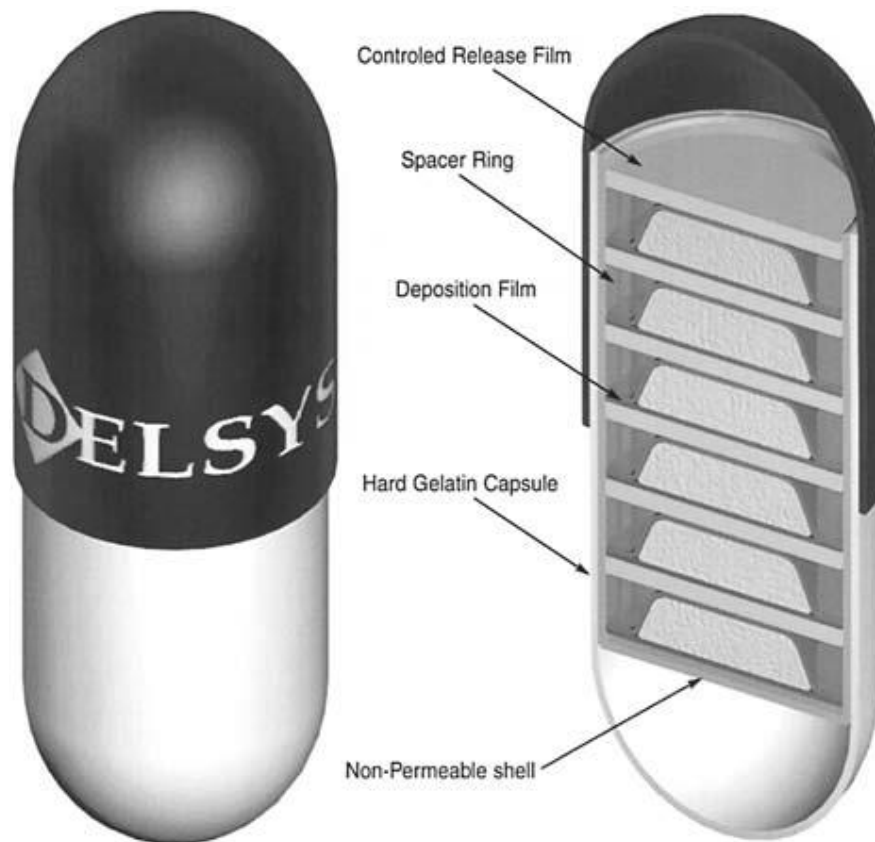
- Száraz bevonással előállított **prednizon** tabletta
- pH független hidrofób segédanyagok



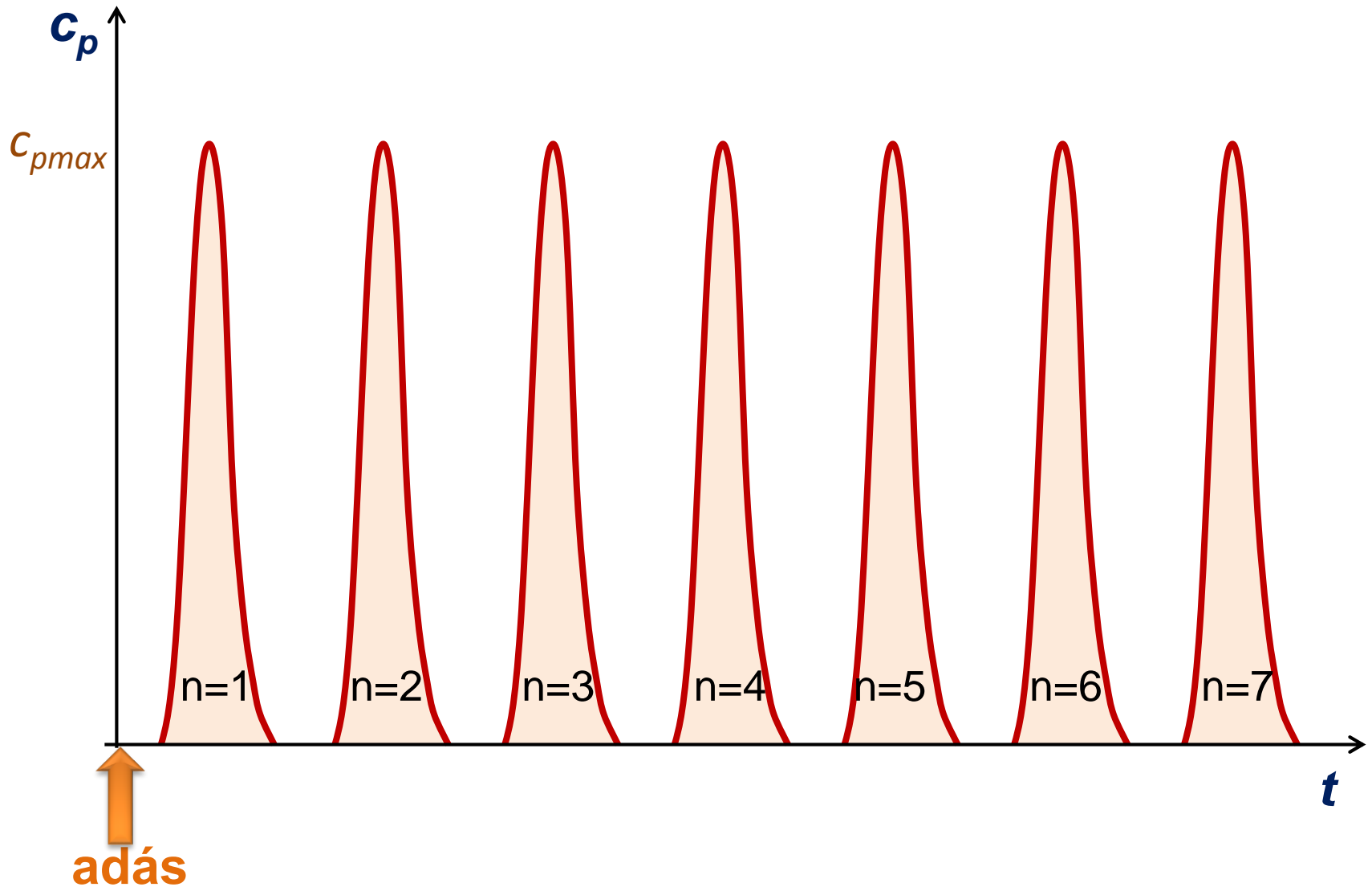
Szakaszos hatóanyag-leadás

- Szakaszosan, lökésszerűen szabadul fel a hatóanyag az ilyen gyógyszerformákból.
- Alkalmazásuk akkor indokolt, ha a betegség tüneteinek megjelenése a nap során ritmusosan változik.

Szakaszos hatóanyag-leadás



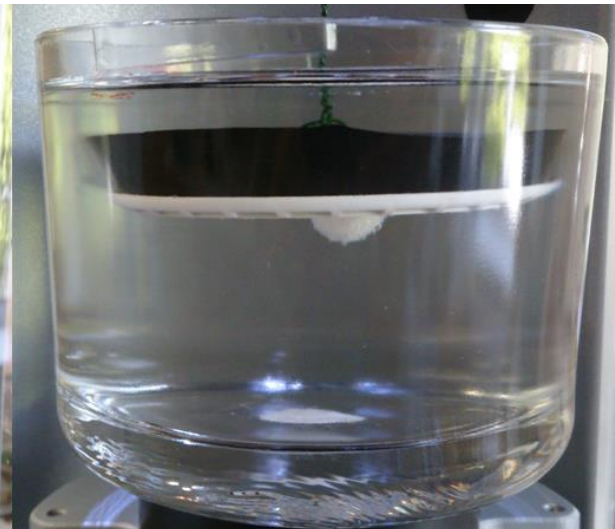
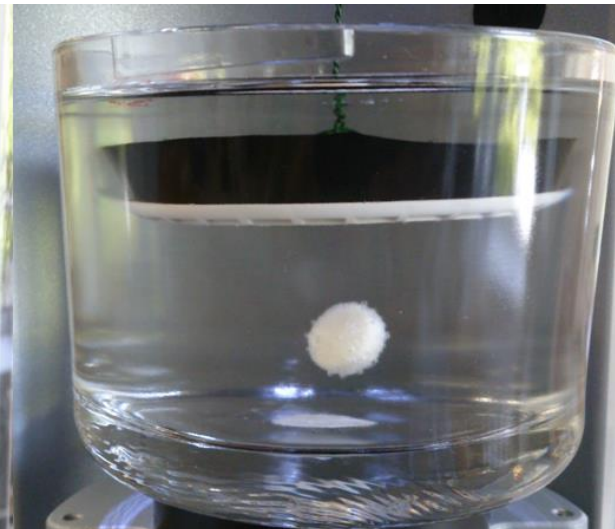
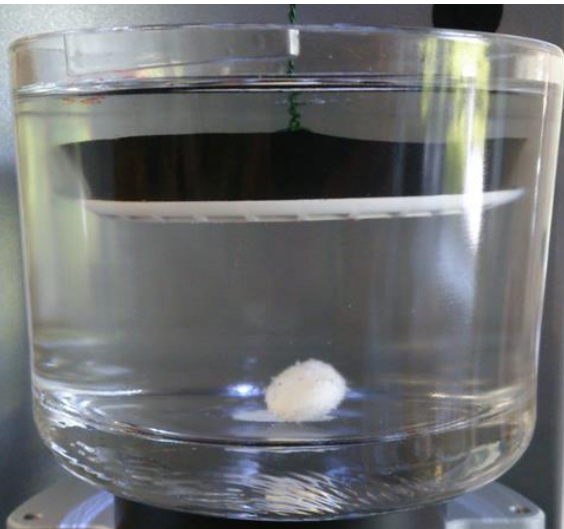
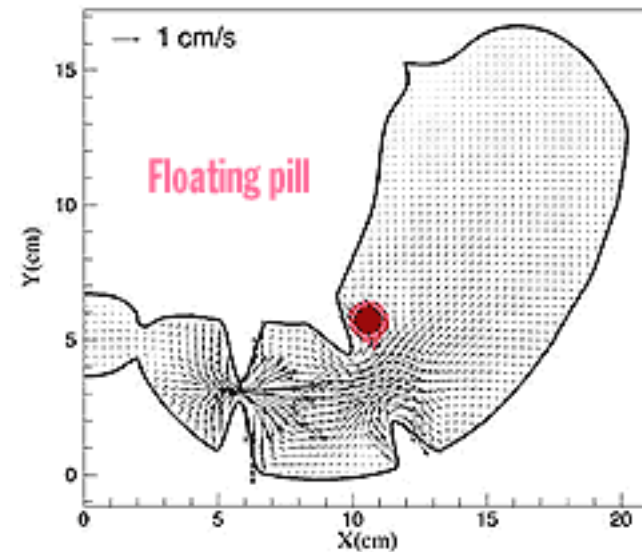
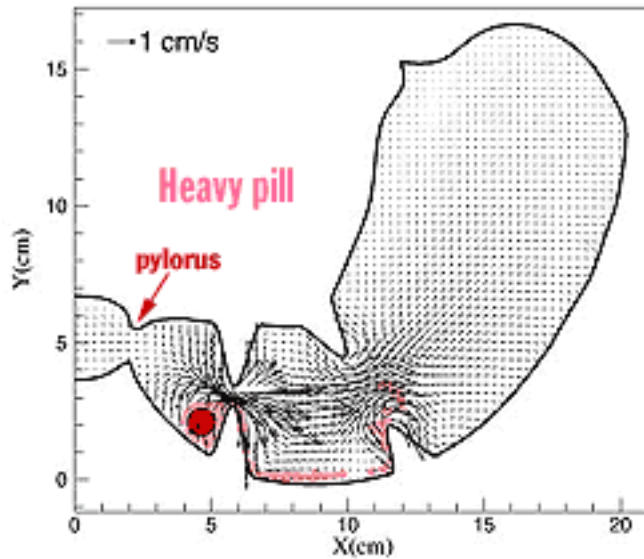
Szakaszos hatóanyag-leadás



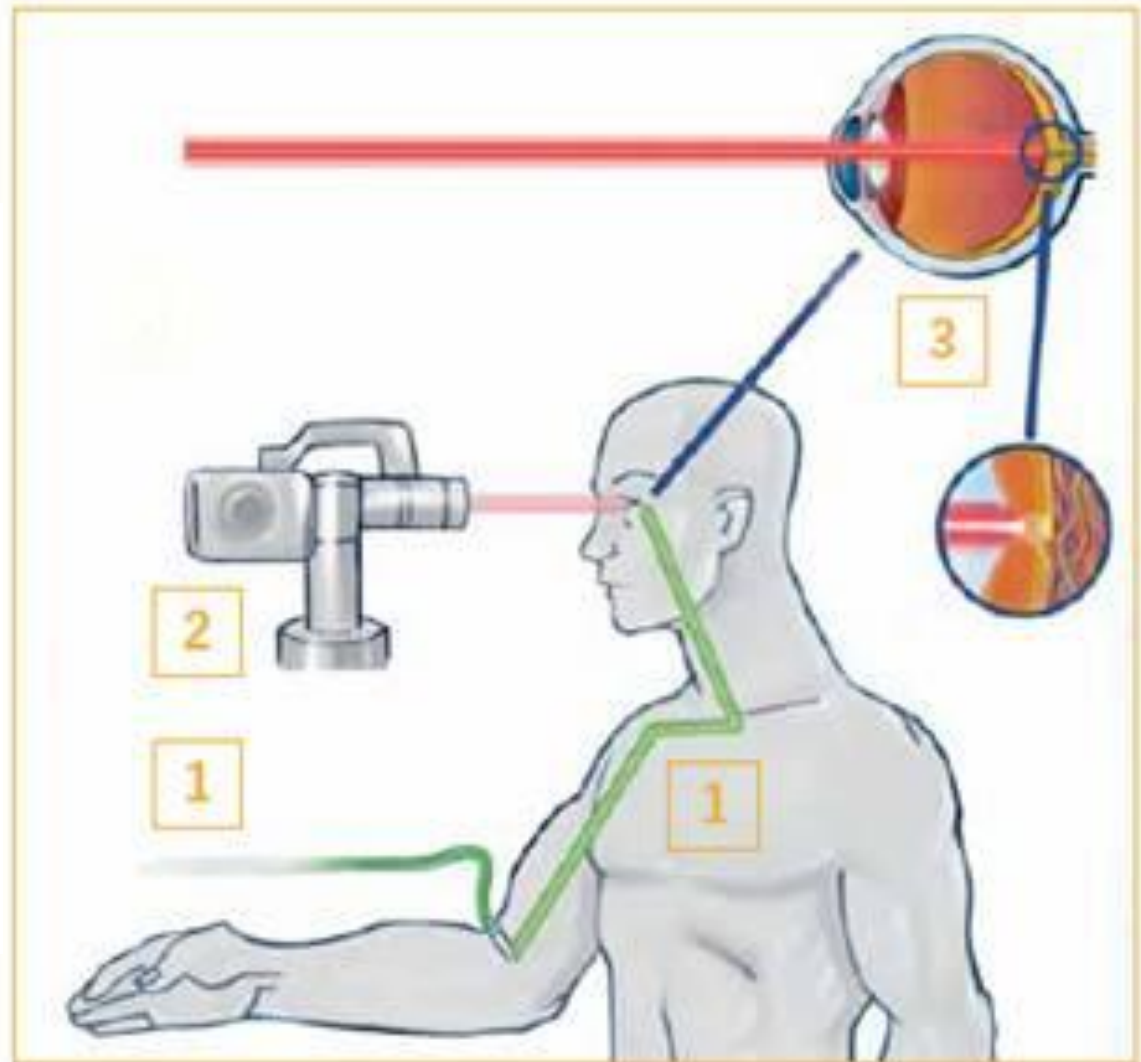
Helyspecifikus hatóanyag-leadás

- Alkalmazása indokolt:
 - stabilitása csak alacsony pH-n kielégítő
 - ha a hatóanyag csak a GI rendszer meghatározott szakaszából szívódik fel
 - ha a GI meghatározott régióját kezeljük lokálisan
 - a hatóanyag vastagbélben történő felszabadítása

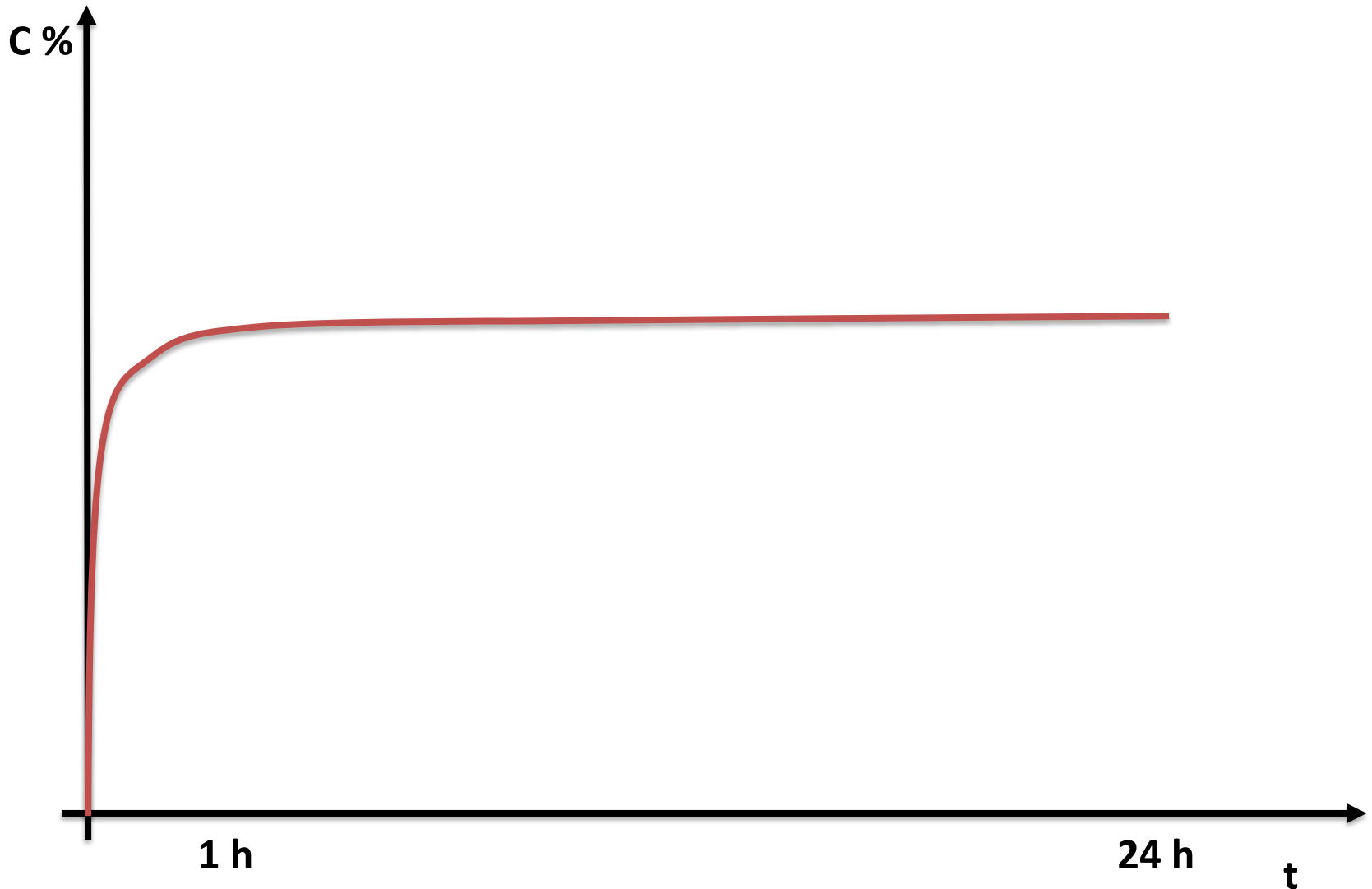
Helyspecifikus hatóanyag-leadás (Gasztroretentív tabletták)



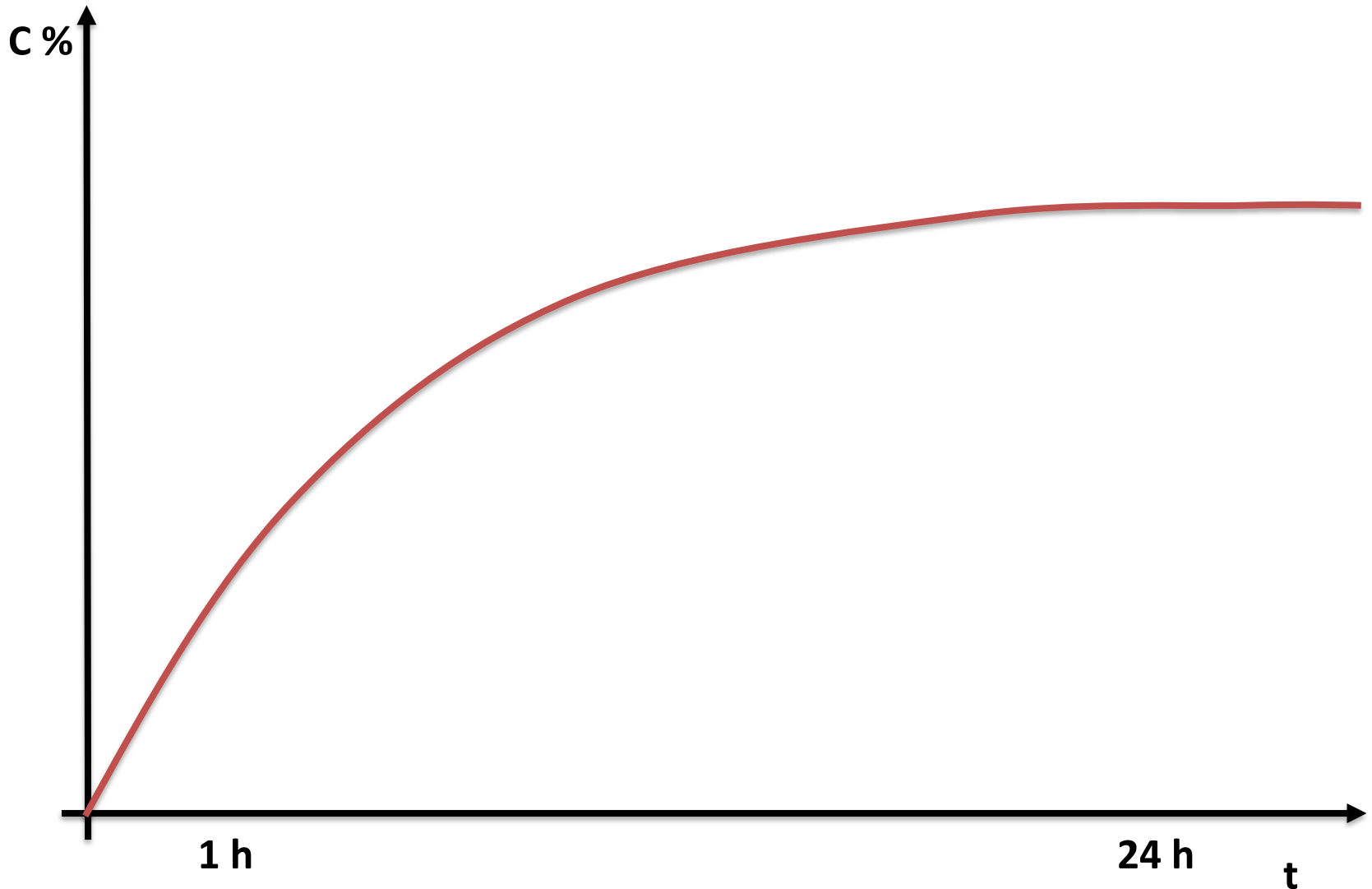
Visudyne[®] - liposzómába zárt hatóanyag helyspecifikus kioldódása



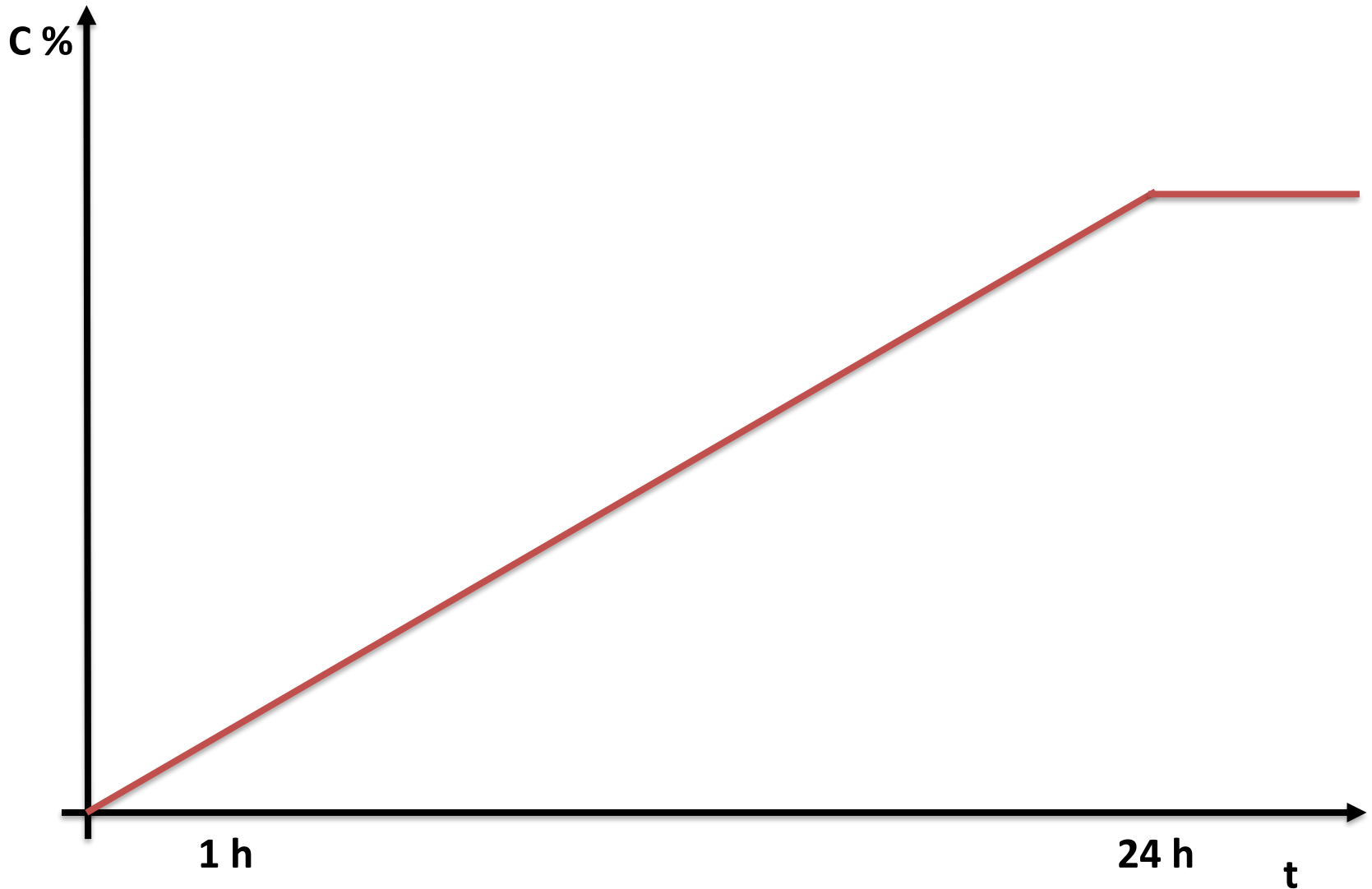
Milyen típusú hatóanyagleadást jelöl a grafikon?



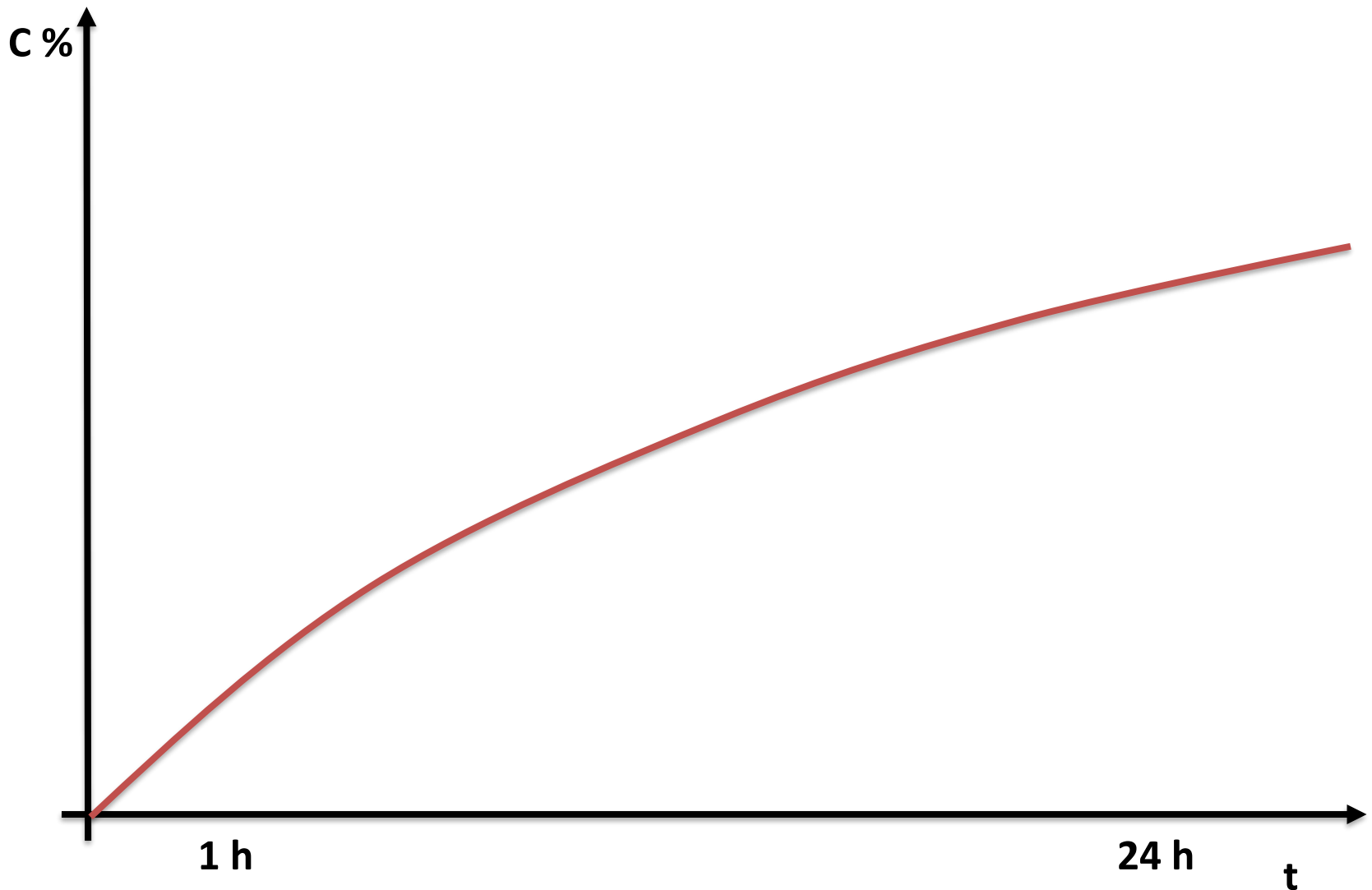
Milyen típusú hatóanyagleadást jelöl a grafikon?



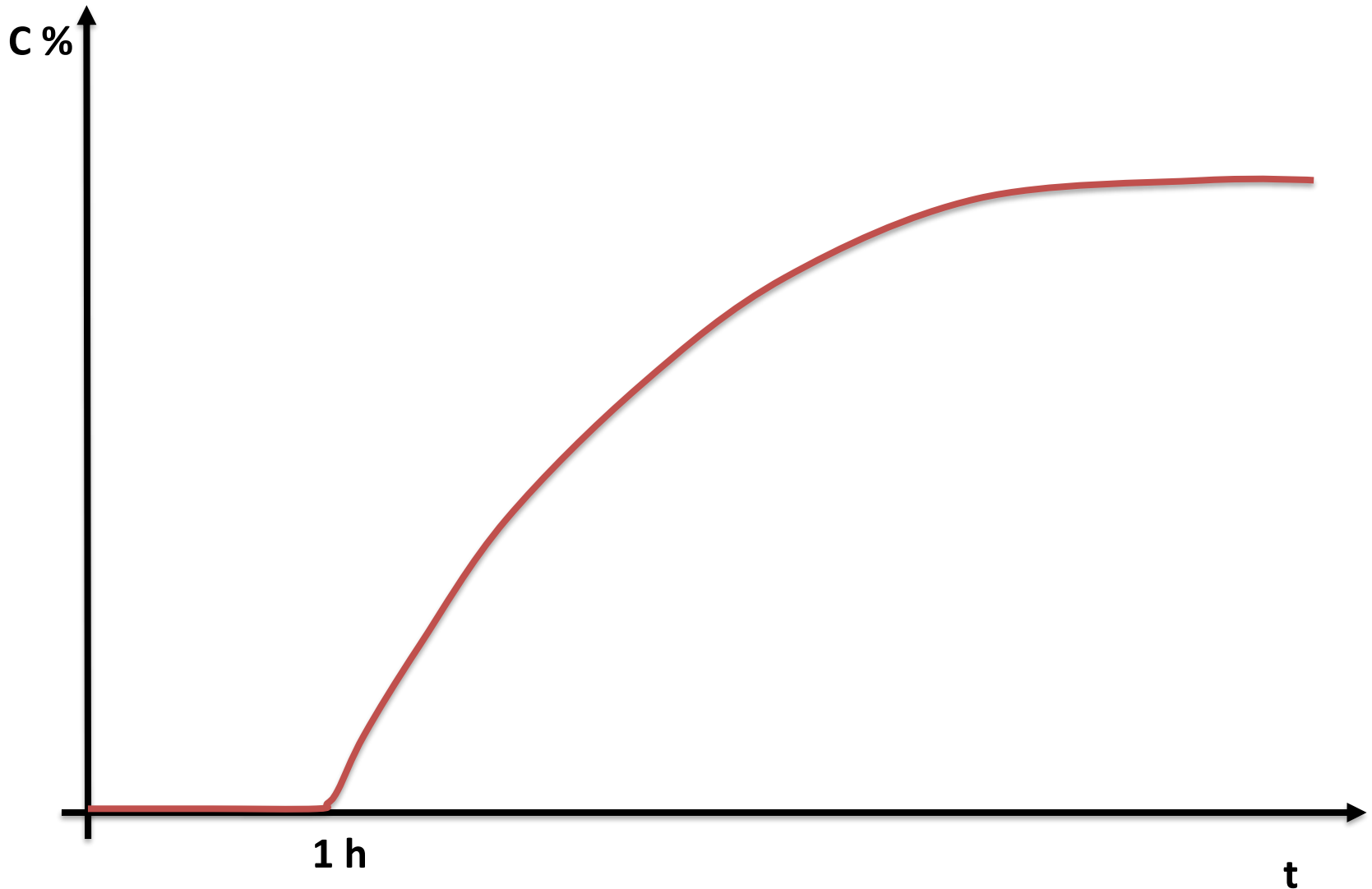
Milyen típusú hatóanyagleadást jelöl a grafikon?



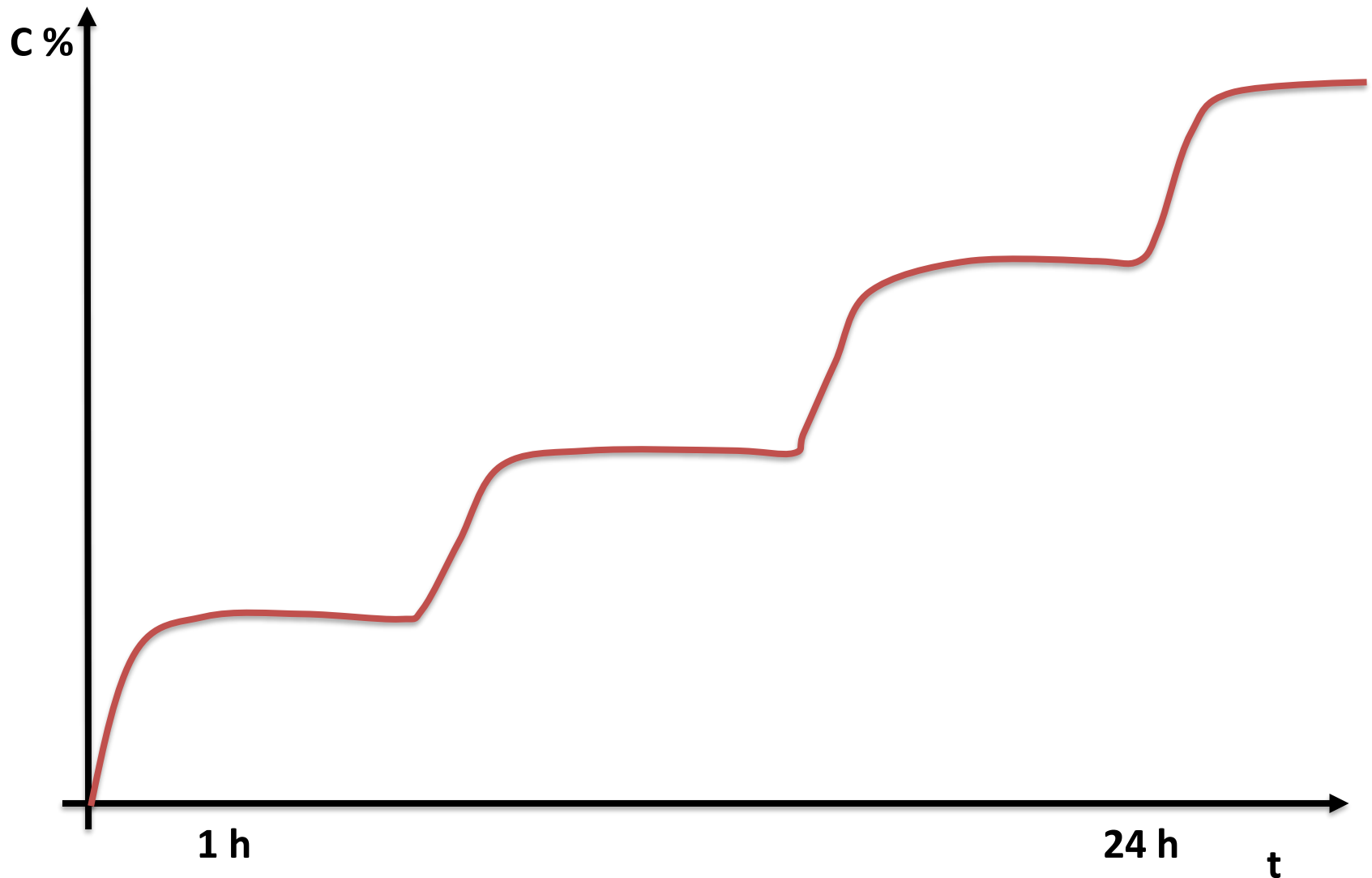
Milyen típusú hatóanyagleadást jelöl a grafikon?



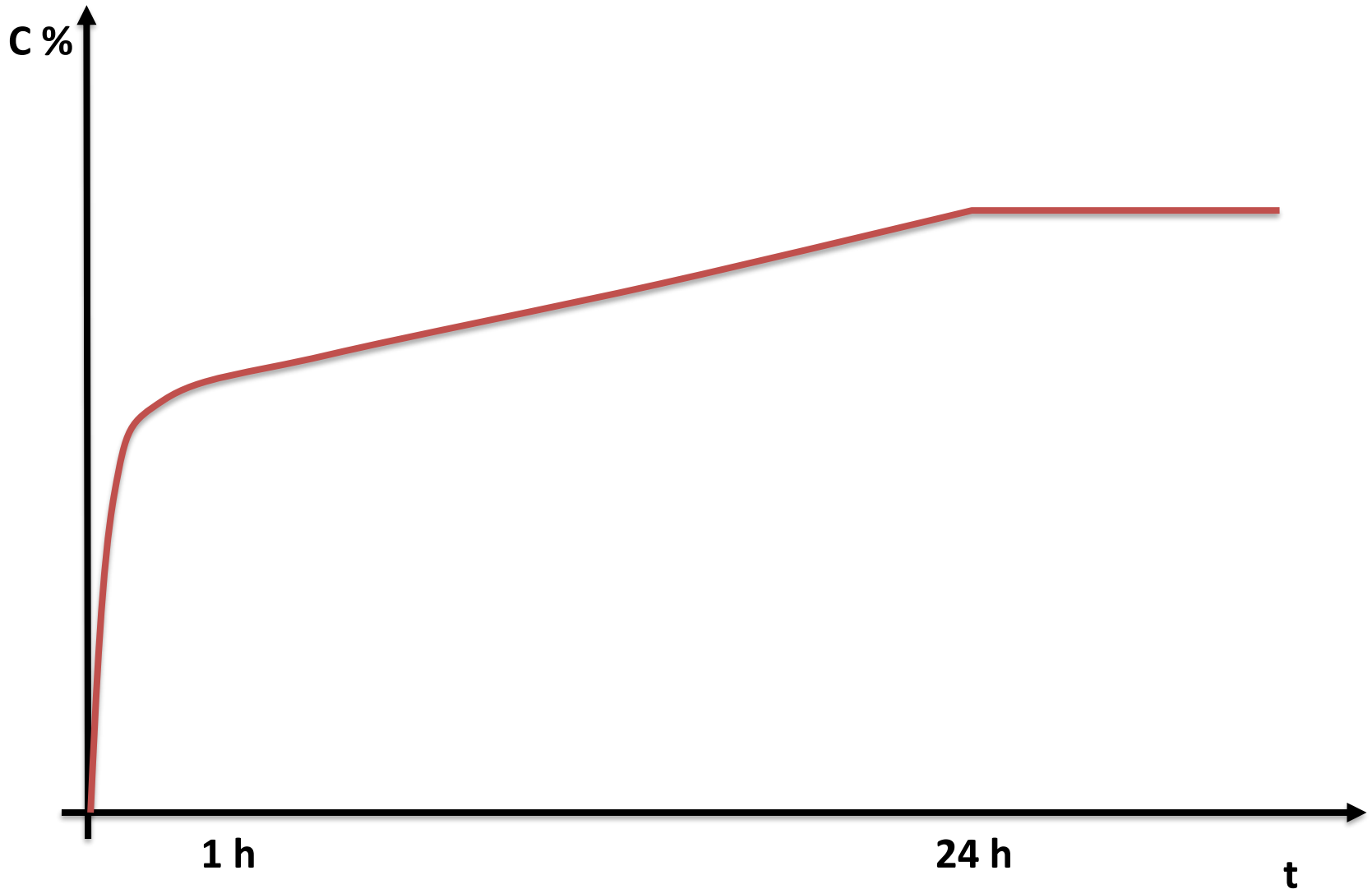
Milyen típusú hatóanyagleadást jelöl a grafikon?



Milyen típusú hatóanyagleadást jelöl a grafikon?



Milyen típusú hatóanyagleadást jelöl a grafikon?





Köszönöm a figyelmet!