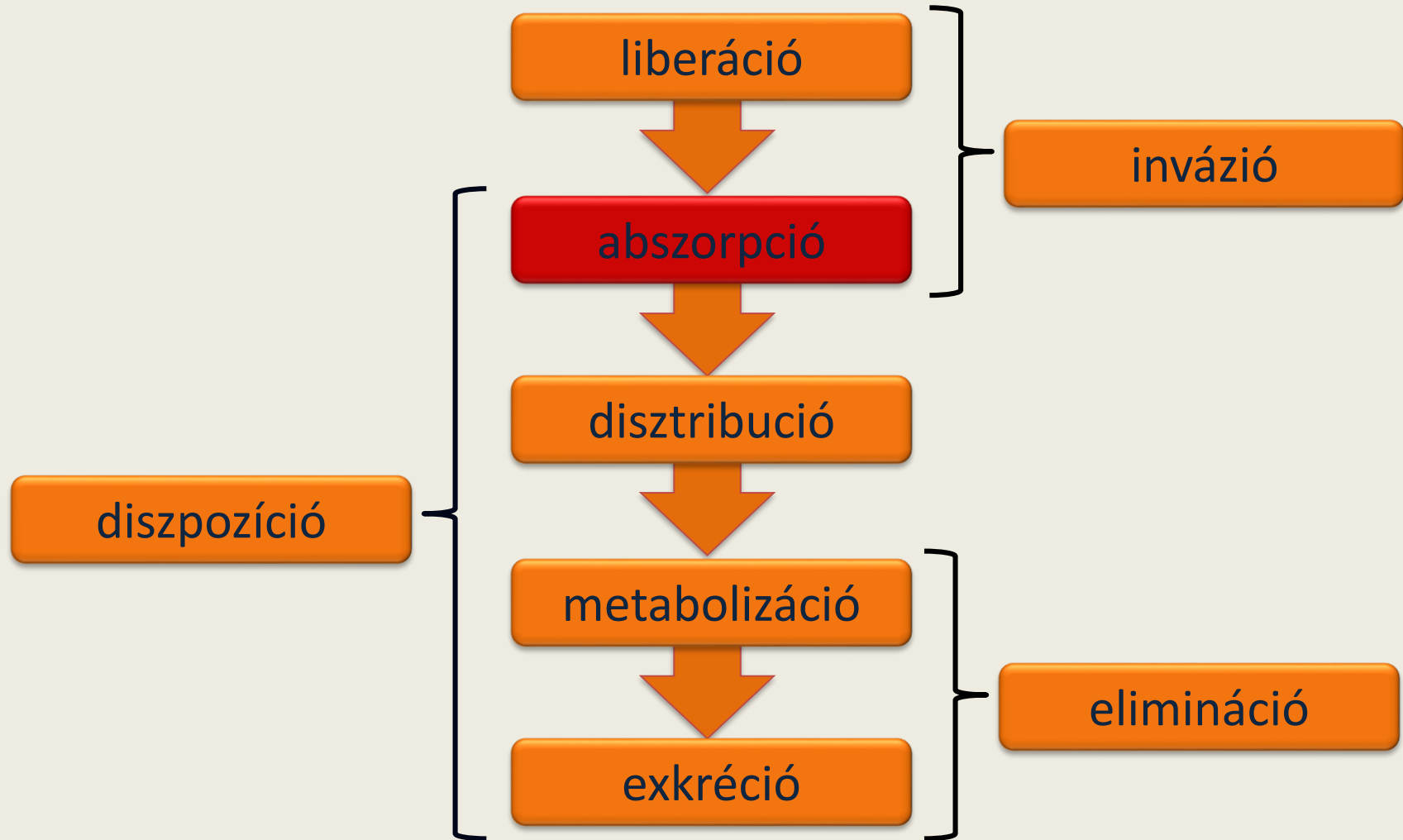


# ABSZORPCIÓ

*Pécsi Tudományegyetem  
Gyógyszertechológiai és Biofarmáciai Intézet*

# Abszorpció

ADME → LADME

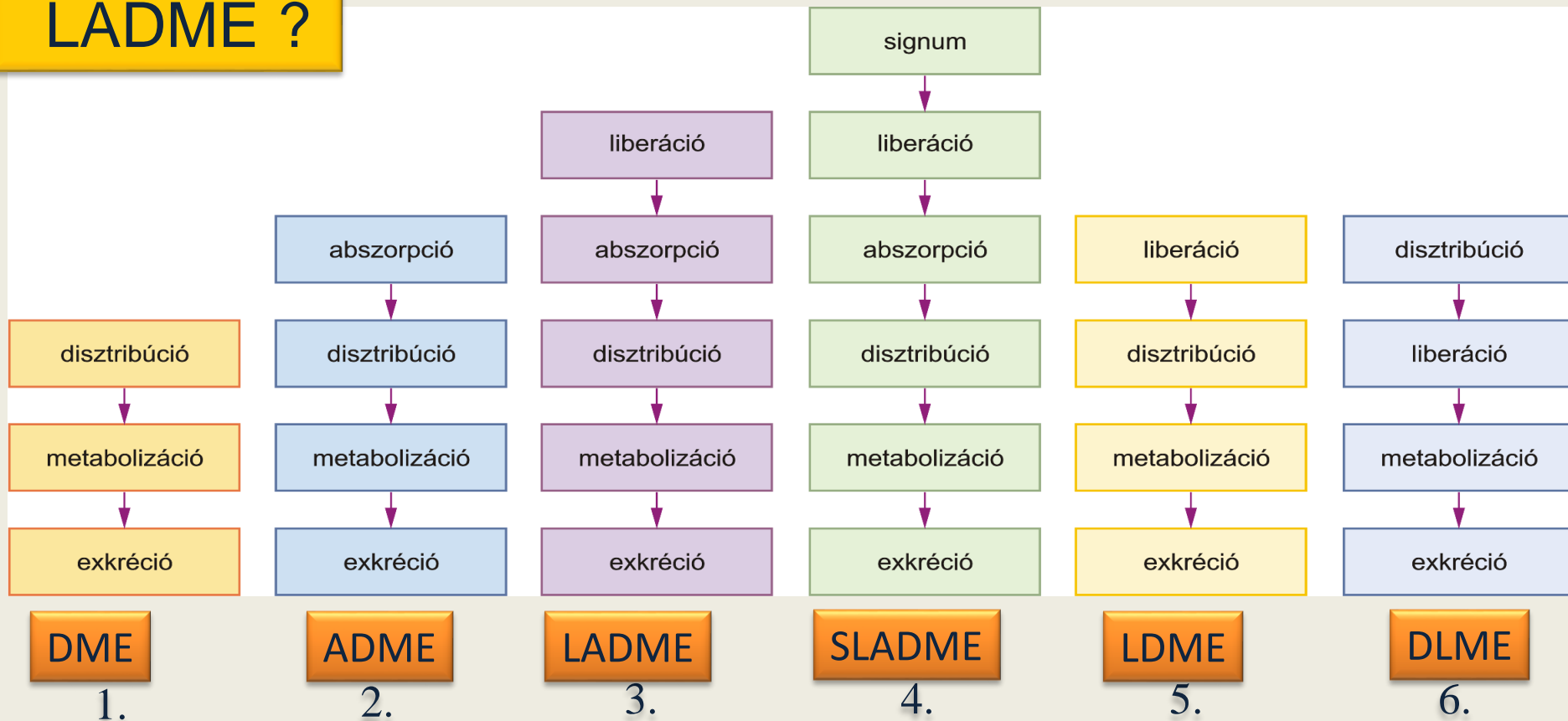


# Abszorpció

## Definíció

Abszorpció alatt azt a folyamatot értjük, ami lehetővé teszi, hogy a gyógyszerkészítményből a hatóanyag felszívódás útján a vérkeringésbe jusson szisztémás hatás kifejtése céljából.

# LADME ?



1. intravénás oldat (injekció) adása
2. oldat perorális (pl. hatóanyag oldata) gyógyszerbevitel
3. hagyományos vagy módosított hatóanyag-leadású rendszerek (pl. mátrix tableta, mikrokapszula, mikropellet) adása
4. önszabályozó rendszerek (pl. implantátumok)
5. nanorendszerek (pl. micellák, liposzómák, dendrimerek, kohleátok) intravénás adása
6. célzott hatású nanorendszerek

# **Transzport folyamatok**

# Transzport folyamatok

## Inter- és intracelluláris lehetőségek

A gyógyszer a szervezetbe juthat :

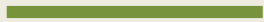
1. a sejteken keresztül (**transzcelluláris** áthaladás) és
2. a sejtek közötti résen keresztül (**paracelluláris** áthaladás)

# Transzport folyamatok

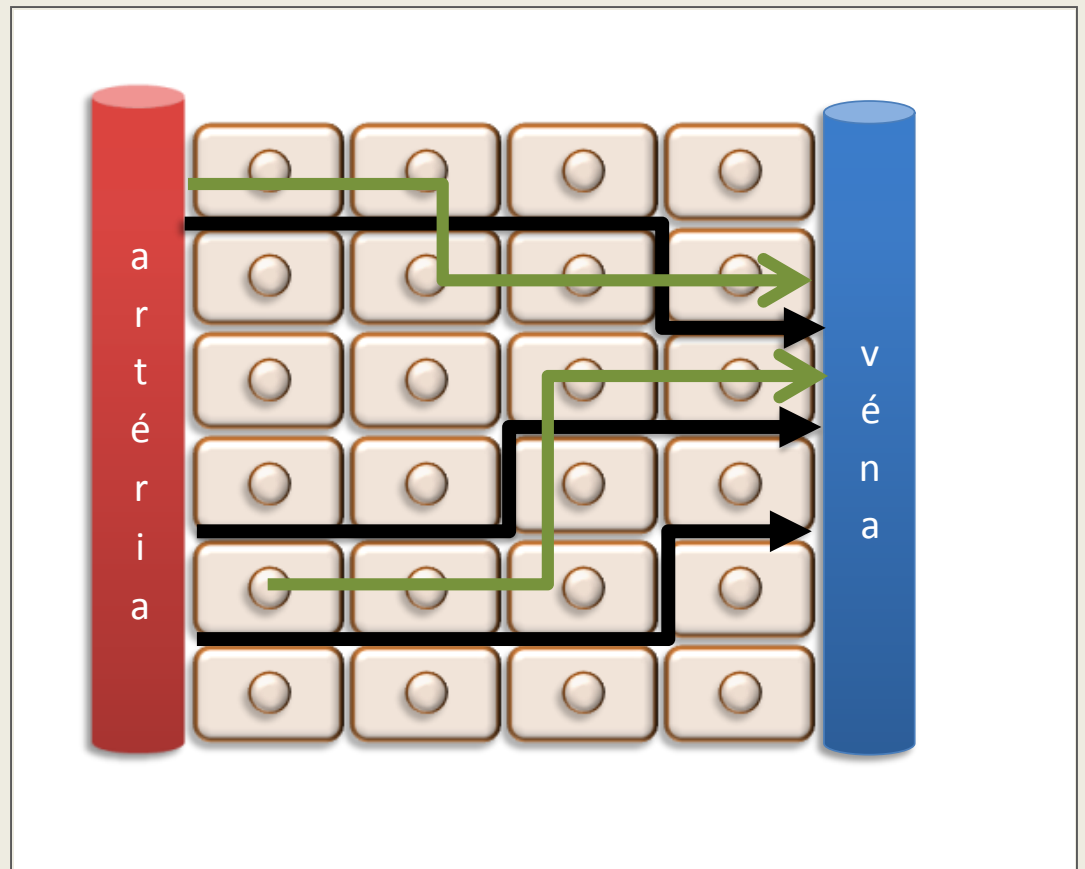
## Paracelluláris- és transzcelluláris lehetőségek

A hatóanyag szervezeten belüli mozgását az inter- és intracelluláris áthaladás lehetőségei határozzák meg

transzcelluláris



paracelluláris



# Transzport folyamatok

## Transzcelluláris- és paracelluláris lehetőségek

<b>Transzcelluláris transzport</b>	karrier nélküli transzport <ul style="list-style-type: none"><li>- passzív diffúzió,</li><li>- ionpár transzport</li></ul> karrier közvetített transzport <ul style="list-style-type: none"><li>- facilitált diffúzió,</li><li>- aktív transzport</li></ul> endocitózis (fagocitózis és pinocitózis) exocitózis
<b>Paracelluláris transzport</b>	filtráció póruson keresztül



# Transzport folyamatok

## Paracelluláris transzport

A paracelluláris transzport során filtráció történik a pórusokon keresztül.

A filtrációt részben a **membrán két oldalán lévő nyomáskülönbség**, részben a **filtrálandó molekulák mérete**, valamint a **membrán pórusnagysága** határozza meg, amelyen a molekuláknak át kell férnie.

A paracelluláris transzport fontos pl. a kalcium, cukrok, aminosavak, peptidek olyan mennyisége esetében, amely meghaladja a karrierfehérje kapacitását.

# Transzport folyamatok

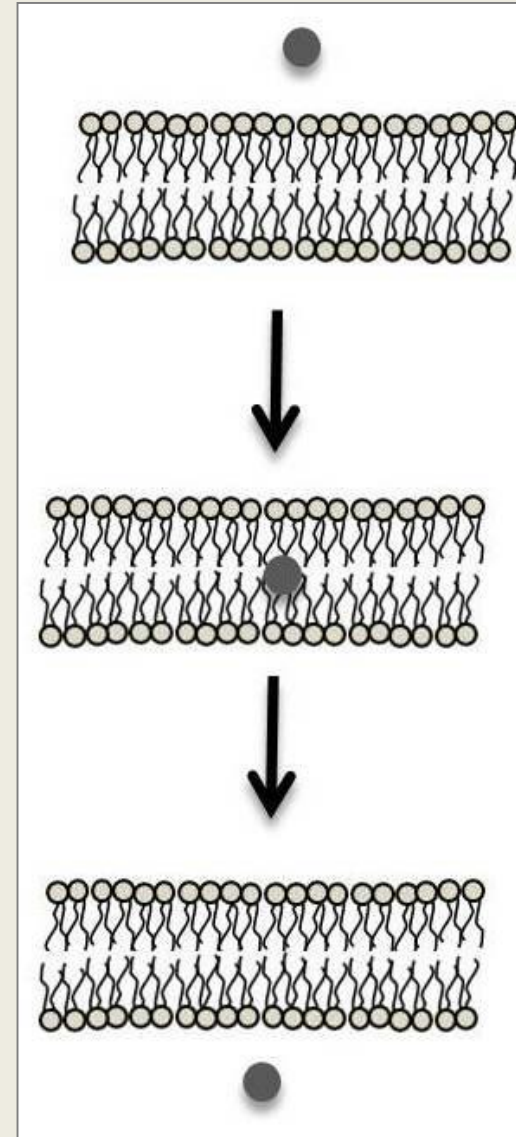
## Passzív diffúzió

A farmakonok membránokon való átjutásának leggyakoribb útja a passzív diffúzió.

Az **apoláros, töltéssel nem rendelkező** gyógyszermolekulák a **koncentráció-grádiens irányában** haladnak át a membránon.

A folyamat **hajtóereje** a membrán két oldalán, a donor és az akceptor oldal közötti **koncentráció-különbség**.

A folyamat a koncentráció kiegyenlítődéséig tart, és nem igényel energia befektetést.



# Transzport folyamatok

## Ionizáció

A passzív diffúziót elsősorban a molekulák lipoid-oldékonysága valamint a lipoid-víz megoszlási hányadosa jellemzi.

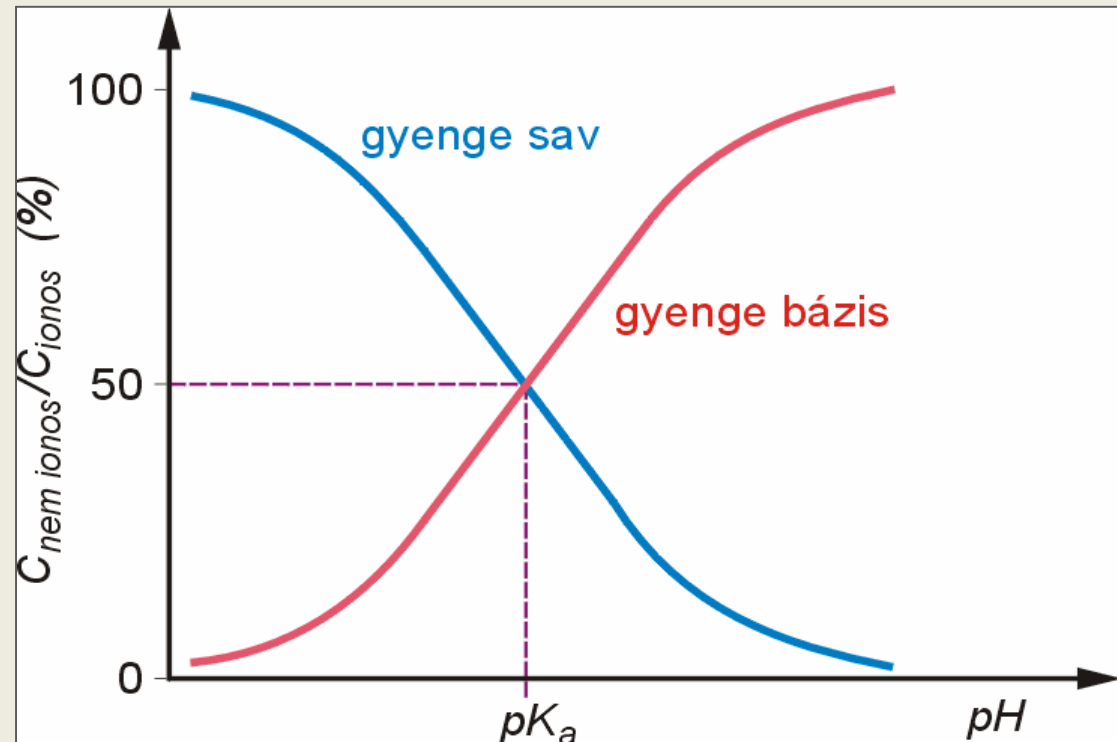
A **Henderson-Hasselbalch** egyenlet szerint a molekulák ionos ( $C_{ionos}$ ) és nemionos ( $C_{nemionos}$ ) formáinak aránya gyenge savak és gyenge bázisok esetében jelentősen függ a környezet pH-értékétől.

Gyenge bázis esetében:

$$pH - pK_a = \lg \frac{C_{nemionos}}{C_{ionos}}$$

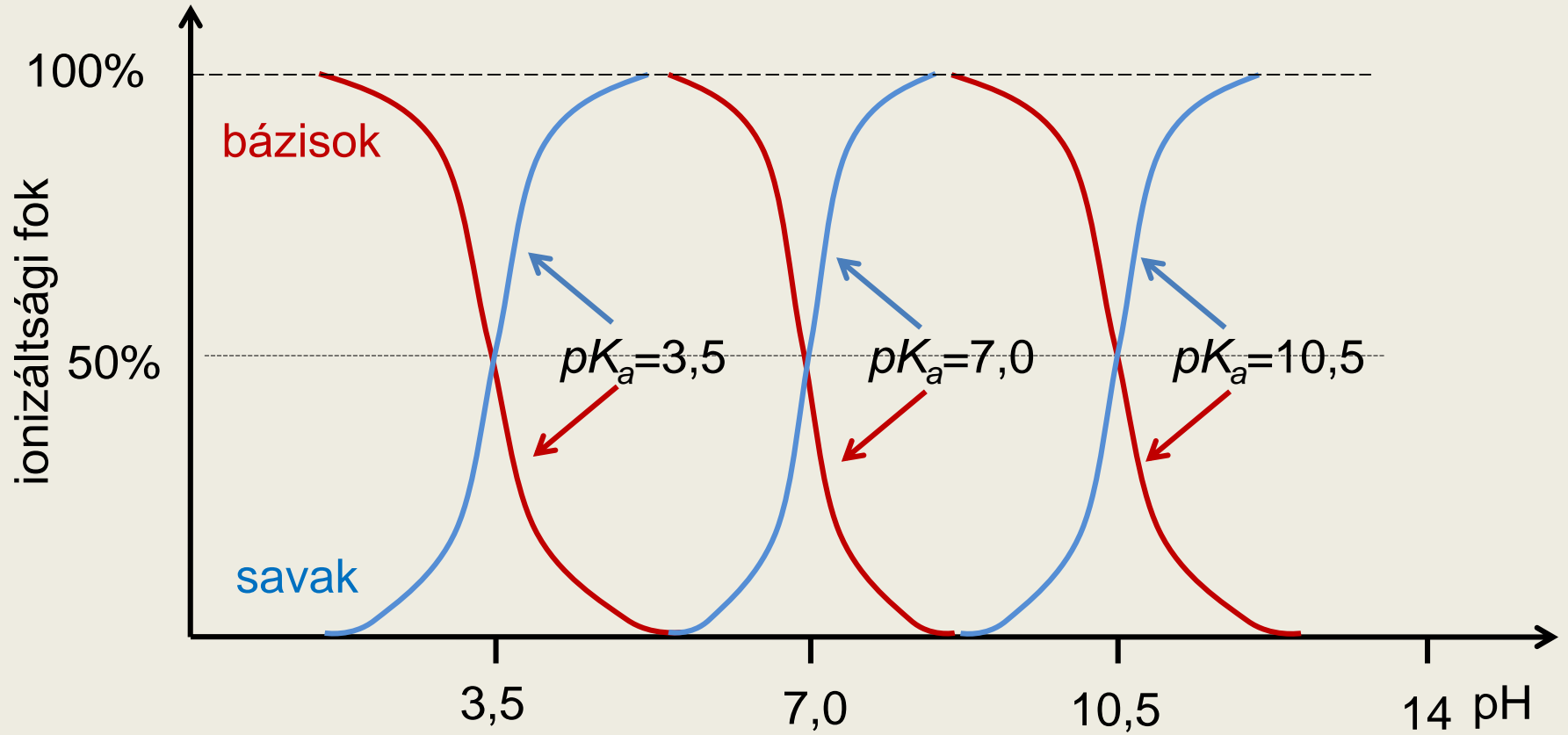
Gyenge sav esetén:

$$pH - pK_a = \lg \frac{C_{ionos}}{C_{nemionos}}$$



# Transzport folyamatok

## Ionizáció



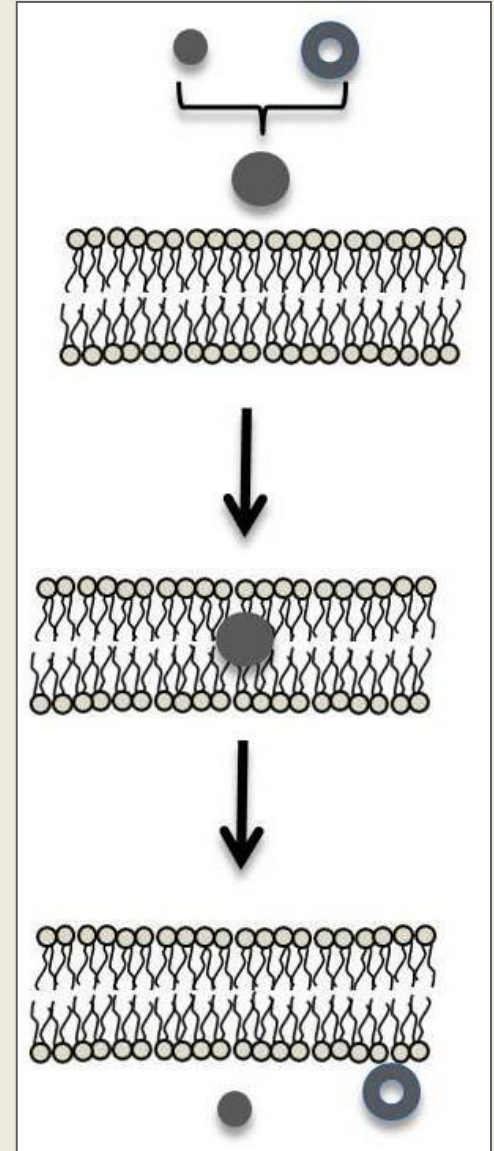
# Transzport folyamatok

## Ionpár transzport

Erősen ionizált, csekély lipoid-víz megoszlási hányadossal rendelkező molekulák (pl. kvaterner ammónium bázisok) számára is lehetővé teszi a passzív diffúziót.

A lipofób molekulák ionpár-komplexet képeznek a tápcsatorna mucinjával, vagy más, velük ellentétes töltésű molekulákkal, úgy, hogy a komplexben töltésük kiegyenlített és árnyékolt.

Az így képződött neutrális komplex már passzív diffúzióval képes átjutni a membránon.



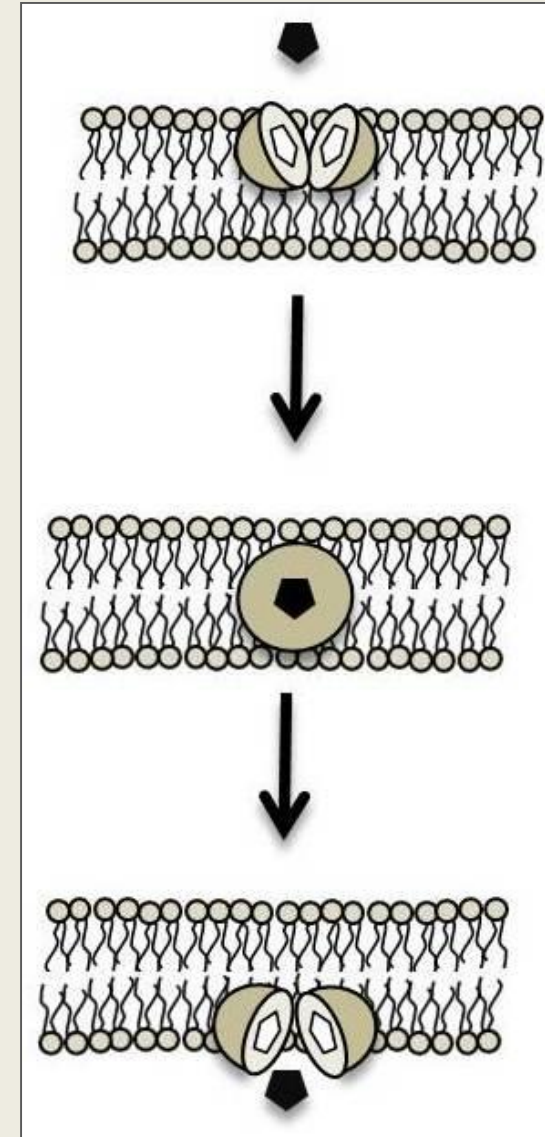
# Transzport folyamatok

## Facilitált transzport

Elsősorban ionok és kisméretű, poláris molekulák (pl. glukóz) szállítására alkalmas.

A **karriermolekula** megkönnyíti a szubsztrátnak behatolását a lipid kettősrétegbe. A hordozó fehérje alakja (konformációja) a kötéskor megváltozik és eredeti formáját a szállítás elvégzése után nyeri vissza. A transzportot ez esetben is a membrán két oldalán levő **koncentráció-különbség** határozza meg épp úgy, mint egyszerű diffúziónál. Elegendő számú hordozó esetén a transzport kinetikája követi a Fick törvényt.

**Energia szükséglet nélkül működik**, de **telítődhet**, azaz a folyamatot a szabad karrierkötő helyek (pl. B<sub>12</sub>-vitamin esetében az intrinsic faktor) száma is befolyásolja.

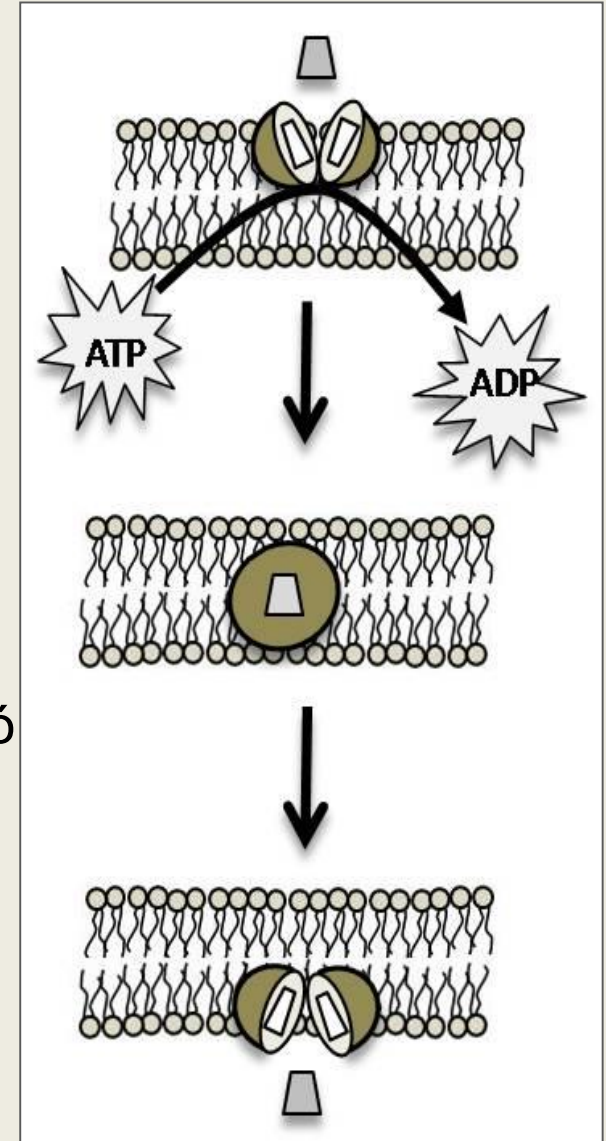


# Transzport folyamatok

## Aktív transzport

Aktív transzport esetében a molekula képes a biológiai membrán **koncentráció gradiensével ellentétes** irányba haladni. Ionok az elektrokémia potenciállal szemben (pl. negatív töltésű ion a negatív töltésű régió irányában) képesek mozogni.

A nukleozid-trifoszfátok közül az **ATP** az általános energiaátvivő szerepét tölti be. Az iontranszporthoz szükséges energiát az ATP bontásakor felszabaduló energia szolgáltatja.



# Transzport folyamatok

## Endo-és exocitózis

**Endocitózis** során a sejt plazmamembránja bekebelezi a különböző részecskéket. A membrán felszínére adszorbeált nagyobb (>500 nm) részecskék (baktériumok, vírusok, gyógyszerkristály, nanorészecskék) **fagocitózis** illetve az apróbb illetve oldatban lévő molekulák **pinocitózis** révén kerülnek felvételre.

Az endocitózis jelensége felhasználható célzott hatóanyagleadást elérésére, nanoméretű hordozóhoz (pl. liposzóma) illetve monoklonális antitestekhez kapcsolt daganat-gátló vegyületeknek a sejtbe juttatására.

Az **exocitózis** alkalmával az endocitózis mechanizmusának tükörképeként az intracellulárisan jelenlévő idegen anyagok kilökődnek a sejtől a membrán kitüremkedésével.



# Abszorpciót meghatározó főbb tényezők

1. Gyógyszerforma
2. Hatóanyag oldhatósága
3. (Mikro)környezet kémhatása
4. Abszorpciós felszín
5. Permeabilitás
6. Mikrocirkuláció (vérellátás)

# Abszorpció

Kioldódási sebesség

liberáció

abszorpció

nedvesedés,  
szétesés

kioldódás

hígulás

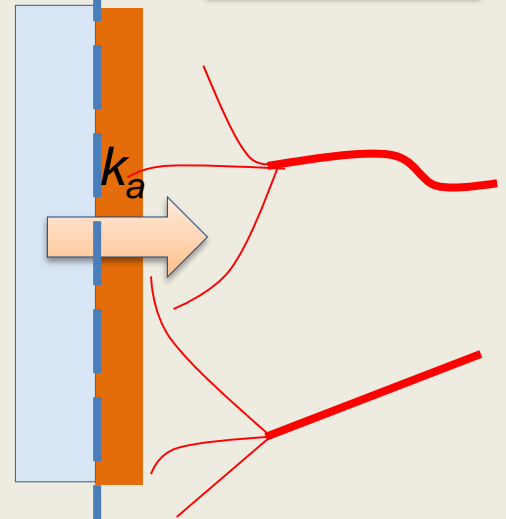
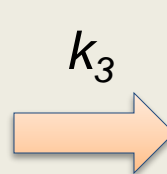
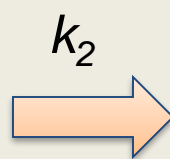
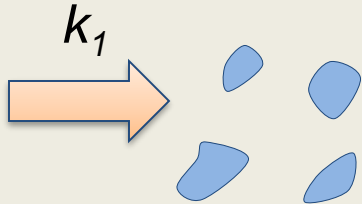
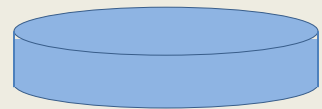
felszívódás

$k_1$

$k_2$

$k_3$

$k_a$



készítmény

szemcsék

oldat

oldat

oldat

# Abszorpció

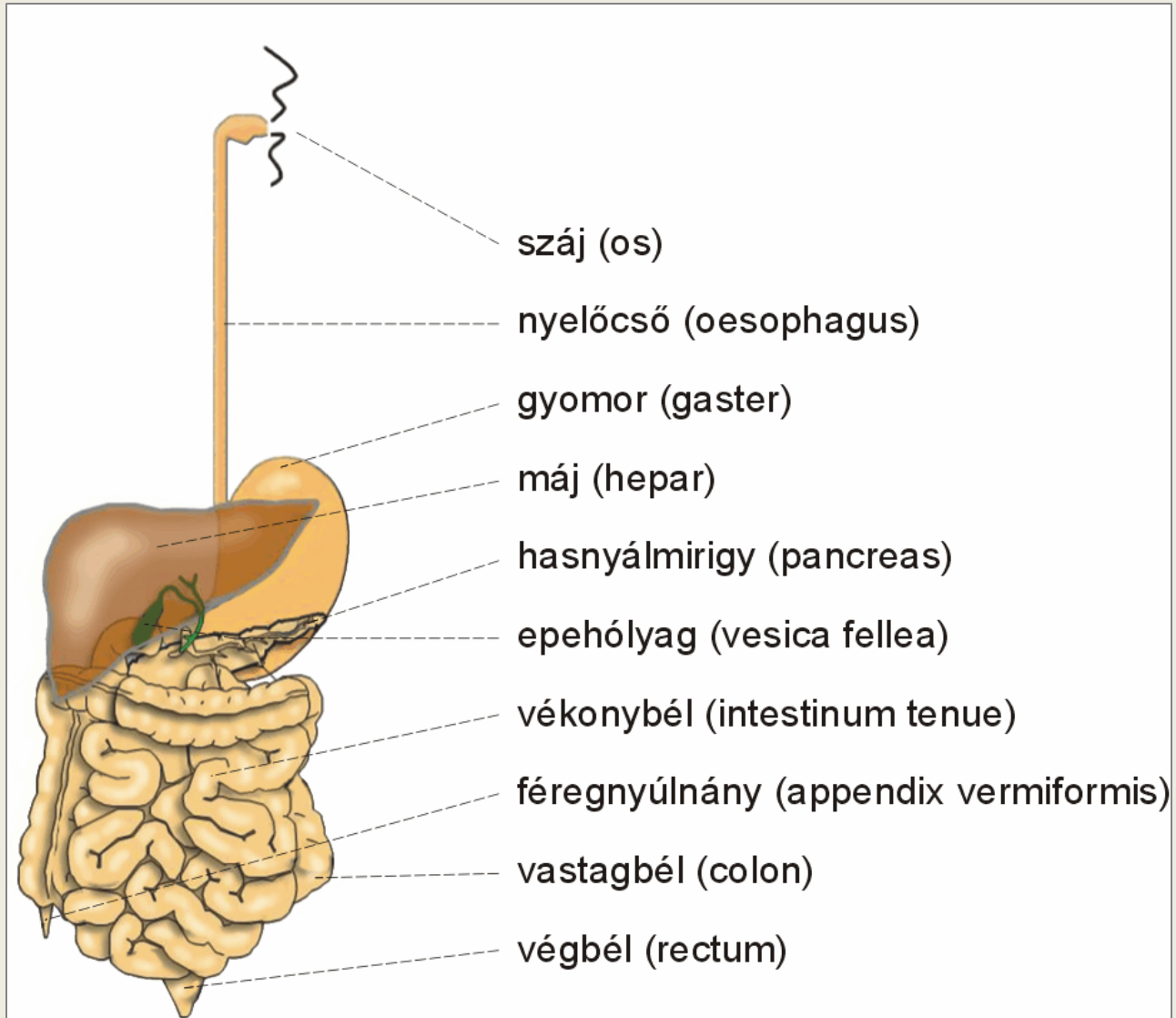
## Gyógyszer-adagolási lehetőségek

A felszívódás sebességét és mértékét az abszorpció helyének (pl. emésztő-rendszer, tüdő, bőr) eltérő anatómiai felépítése, vagyis a biológiai barrier hámsejtjeinek típusa és fiziológiás környezete alapvetően meghatározza.

# **Abszorpció az emésztőrendszeren keresztül**

# Abszorpció

## Emésztőrendszer



# Abszorpció

## Az emésztőrendszer fő jellegzetességei

- hatalmas felület
- sajátos szervi, szöveti felépítés
- alkalmasság abszorpcióra és exkrécióra
- alkalmasság lebontásra és szintézisre
- tartózkodási idő
- sajátos pH viszonyok
- enzim-rendszer

# Abszorpció

## A készítmény átalakulása az emésztőrendszerben

### 1. Fizikai úton

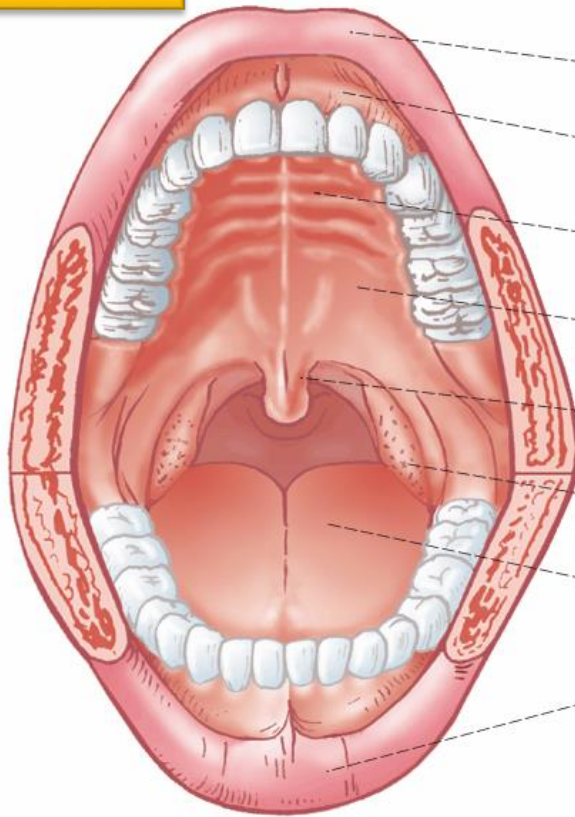
- rágással (rágó tableta)
- nedvesítéssel, széteséssel, oldással
  - a nyálban (szublingvális, bukkális, oldódó tableta),
  - GI nedveiben (gyomorban, vagy bélben oldódó rendszerek)

### • 2. Kémiai úton

- oldás
- pH hatás
- enzimatis bontás

# Abszorpció

## Szájüreg



felső ajak (labium oris superior)

fogíny (gingiva)

kemény szájpad (palatum durum)

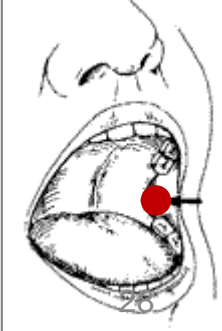
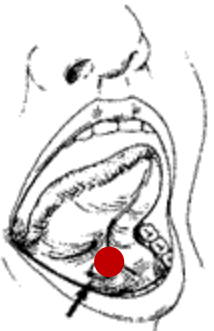
lágyszájpad (palatum molle)

nyelvcsap (uvula palatina)

szájpadmandula (tonsilla palatina)

nyelv (lingua)

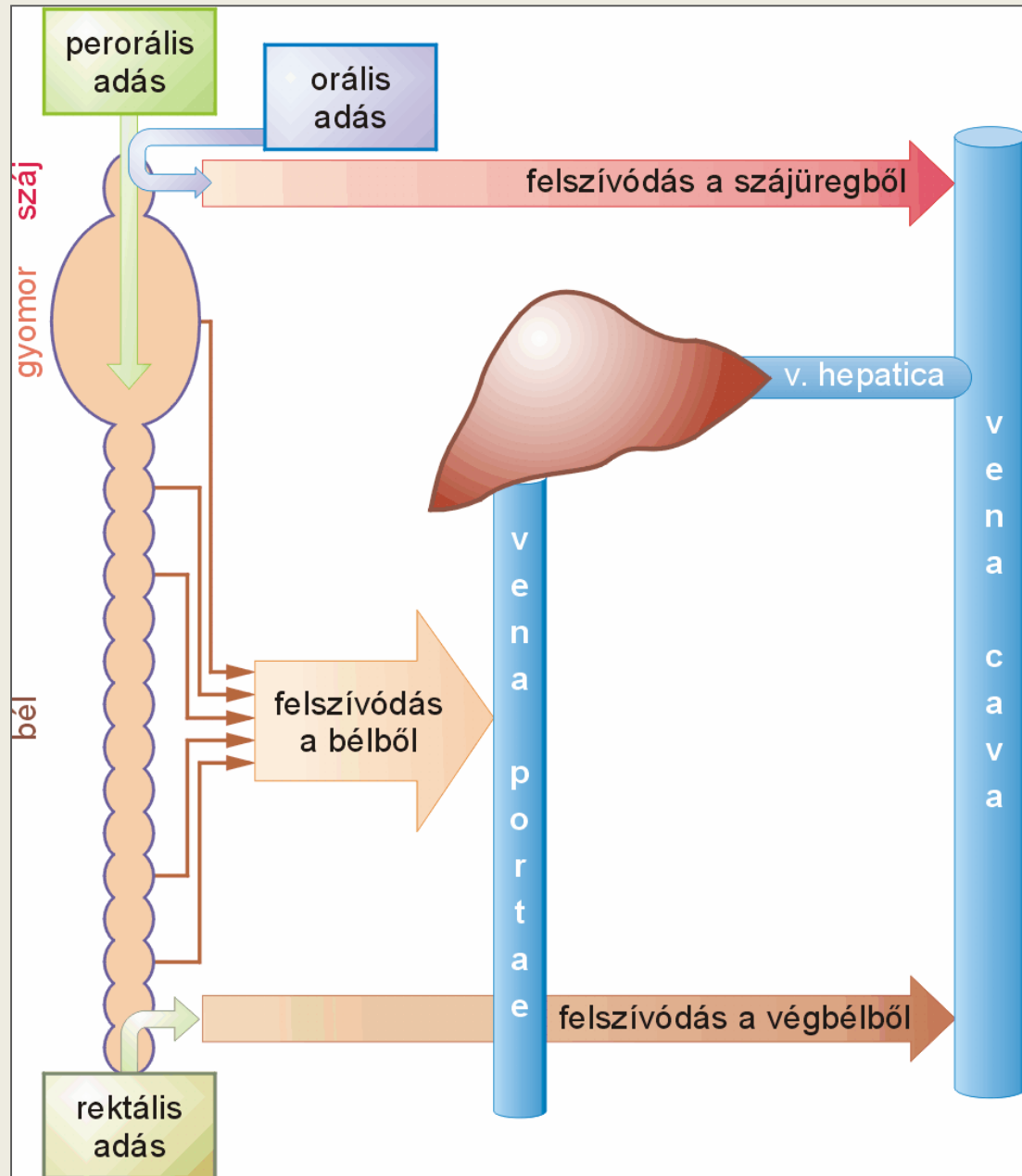
alsó ajak (labium oris inferior)





# Abszorpció

## Emésztőrendszer





nifedipin



nitroglicerín



captopril

# Szájnyálkahártyán történő felszívódás

## *Előny*

- **Gyors felszívódás**
- **First-pass effect hiánya**
- **Neutrális pH (pH~7)**
- **Kényelmes (patient compliance)**

## *Hátrány*

- **Szájnyálkahártya irritáció**
- **Kellemetlen íz (szublingvális készítményeknél)**
- **Nem adható eszméletlen betegeknek**

# Orális készítmények

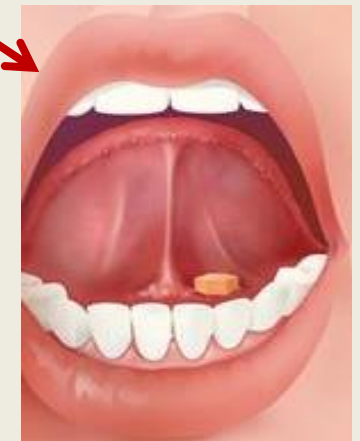
Oldatok, emulziók, szuszpenziók

Rágótabletták

Bukkális tabletták (a pofa és íny között oldódnak ki)

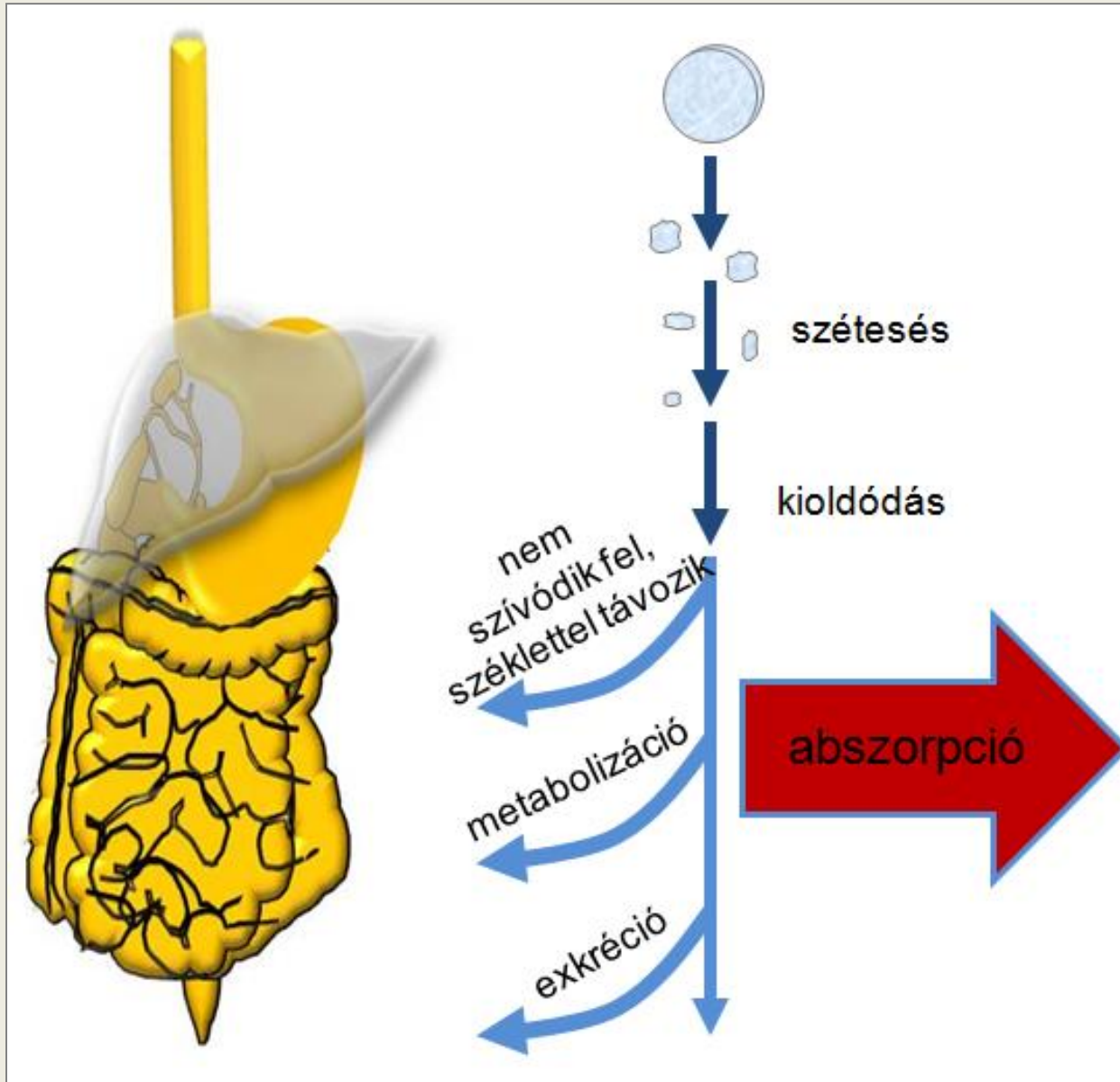
Szublingvális tabletták (nyelv alatt oldódnak ki)

Rágógumik



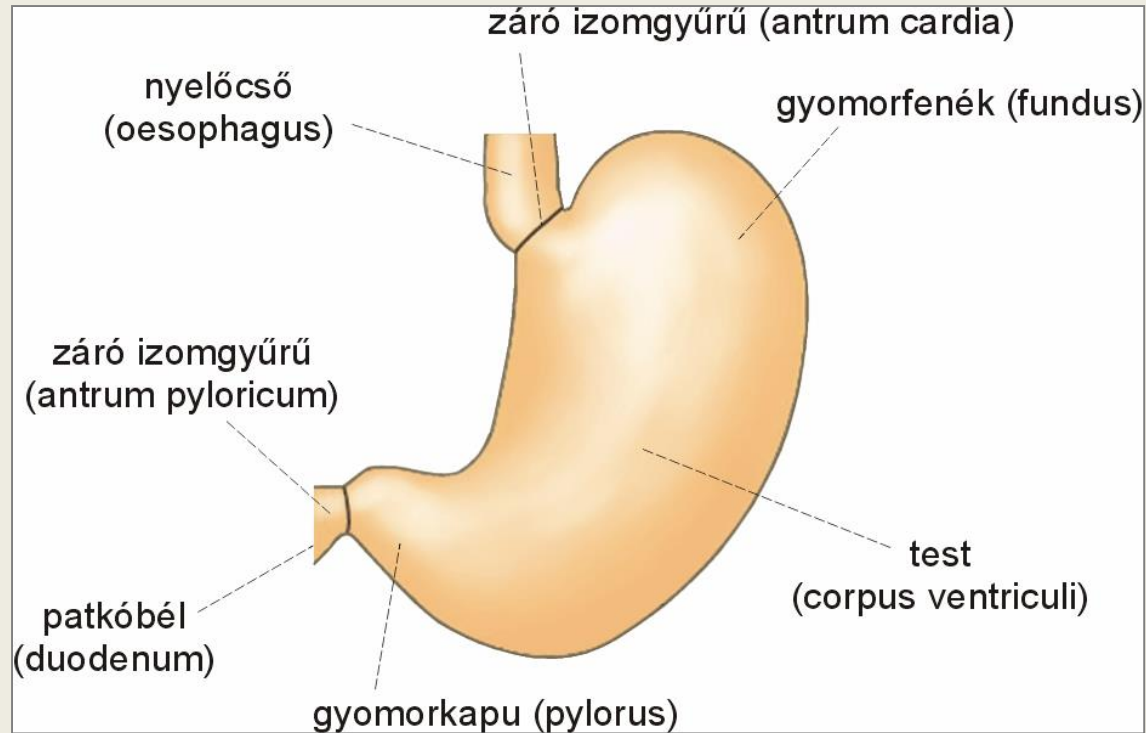
# Abszorpció

GI



# Abszorpció

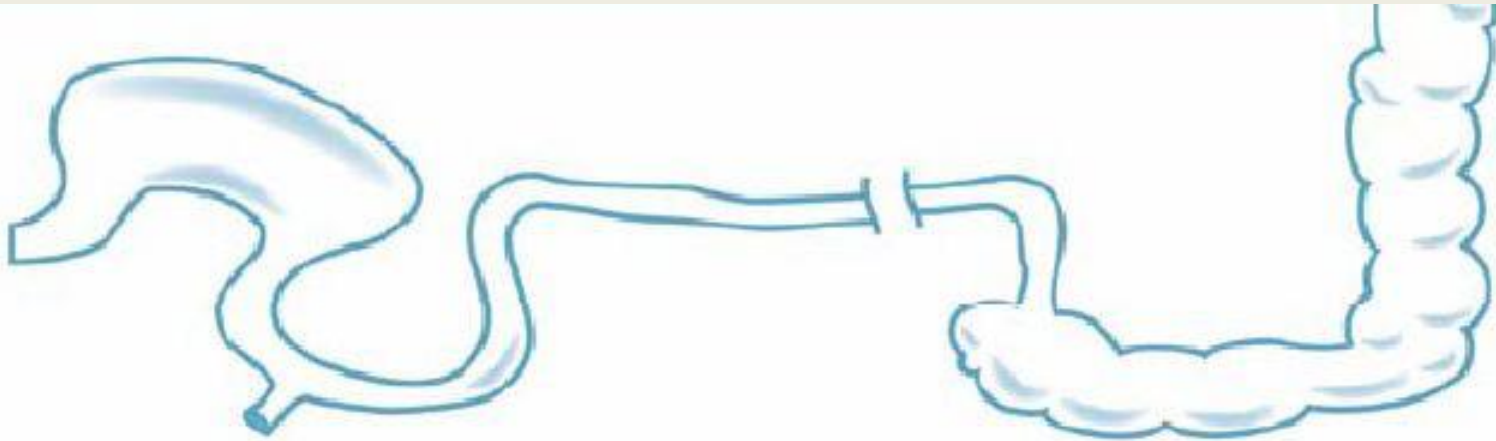
## Gyomor



szerv	hosszúság (m)	felület (m <sup>2</sup> )	pH	tartózkodási idő	mikro-organizmus
gyomor gaster	0,2	0,2	1,0-2,5	1-5 óra	~10 <sup>2</sup>

# pH viszonyok

## Emésztőrendszer



**Stomach**

**Jejunum**

**Ileum**

**Colon**

***pH***

1.4-2.1

4.4-6.6

6.8-8.6

5-8

**fasting**

3-7

5.2-6.2

6.8-8.0

5-8

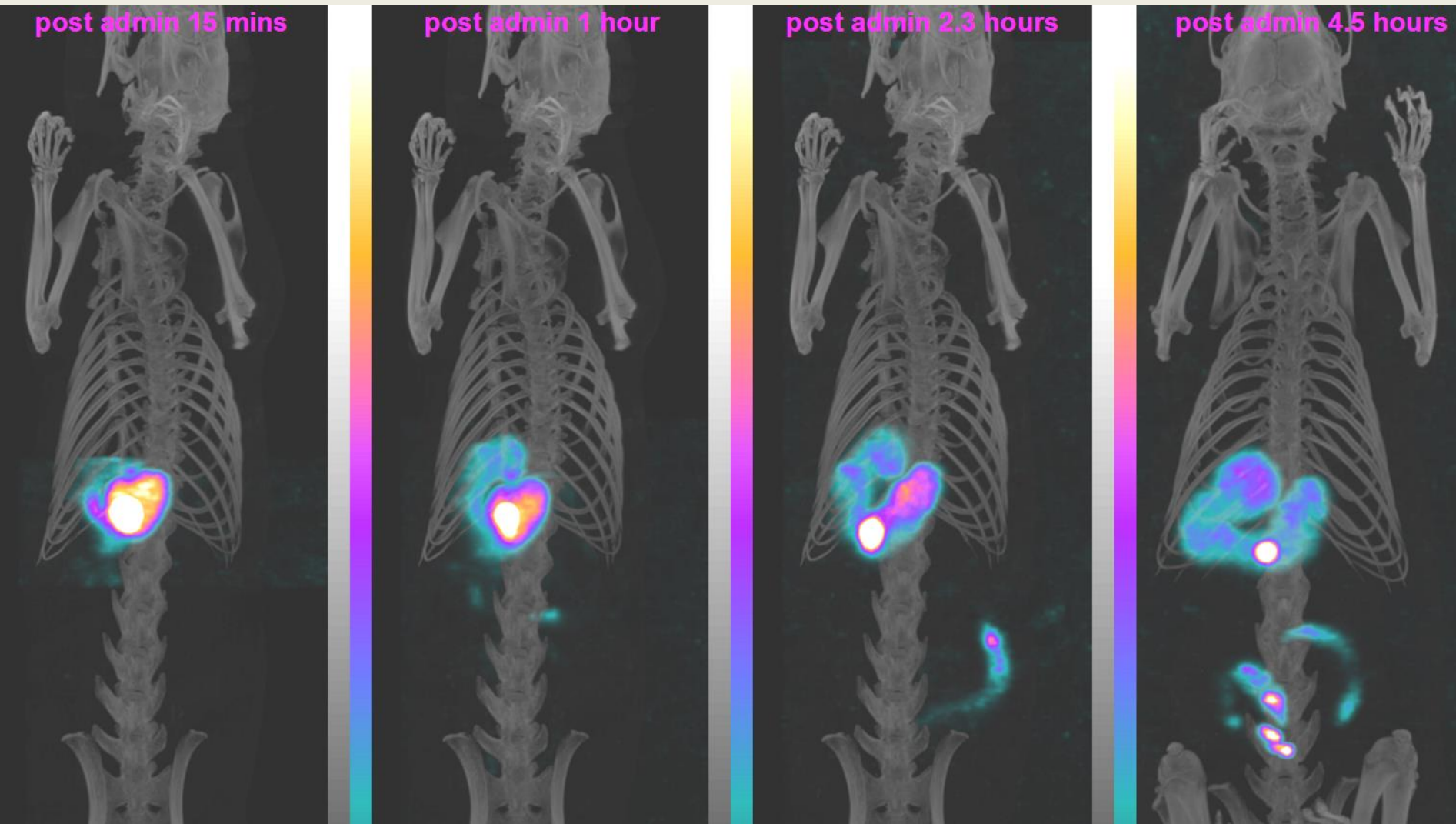
**fed**



# FDDS – floating drug delivery system (Gasztroretentív / Úszótabletták)



# Gallium-76 izotóppal jelölt úszótabletták vizsgálata



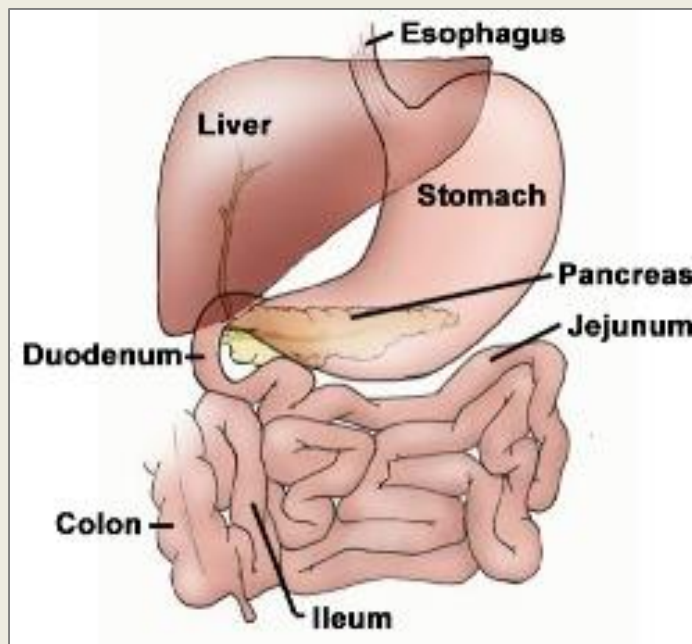
Preformulation studies and optimization of sodium alginate based floating drug delivery system for eradication of *Helicobacter pylori*

Péter Diós<sup>a, \*</sup>, Sándor Nagy<sup>a</sup>, Szilárd Pál<sup>a</sup>, Tivadar Perneckera<sup>a</sup>, Béla Kocsis<sup>b</sup>, Ferenc Budán<sup>c, d</sup>, Ildikó Horváth<sup>c</sup>, Krisztián Szigeti<sup>c</sup>, Kata Bölcskei<sup>e</sup>, Domokos Máthé<sup>c</sup>, Attila Dévay<sup>a</sup>

European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Vol. 96, October 2015, Pages 196–206

# Abszorpció

## Vékonybél



szerv	hosszúság (m)	felület (m <sup>2</sup> )	pH	tartózkodási idő	mikro-organizmus
patkóbél duodenum	0,3	0,02	5-6,5	>5 perc	$\sim 10^2$
éhbél jejunum	3	100	6,9	1-2 óra	$\sim 10^2$
csípőbél ileum	4	100	7,6	2-3 óra	$\sim 10^7$

# Abszorpció

- Felszívódás a vékonybélből
  - A belek vér- és nyirokkeringése kiváló,
  - a bélrendszer pH-ja egyre lúgosabbá válik (pH 3-6)
  - főleg a bázikus karakterű gyógyszerek felszívódására alkalmas hely
  - A jejunum felső szakaszán a gyógyszer-felszívódás általában befejeződik
  - A felszívódásban döntő szerepet a passzív diffúzió játszik. Így a vegyületek pKa értéke és a környezeti pH meghatározó a felszívódásban.

# Abszorpció

- Felszívódás a vékonybélből
  - A felszívódás legnagyobb hányada itt történik
  - A bélbolyhokkal a belső felület igen nagy (200-250 m<sup>2</sup>)
  - A beleken történő áthaladás sebessége is (főleg a végletek: székrekedés, hasmenés) befolyásolja a felszívódást.
  - Heves bélperisztaltika esetén (hasmenés) a vastagbelek is részt vehetnek a felszívódásban.
  - A rövid tranzitidő csökkenti, a hosszabb növeli a felszívódás intenzitását.

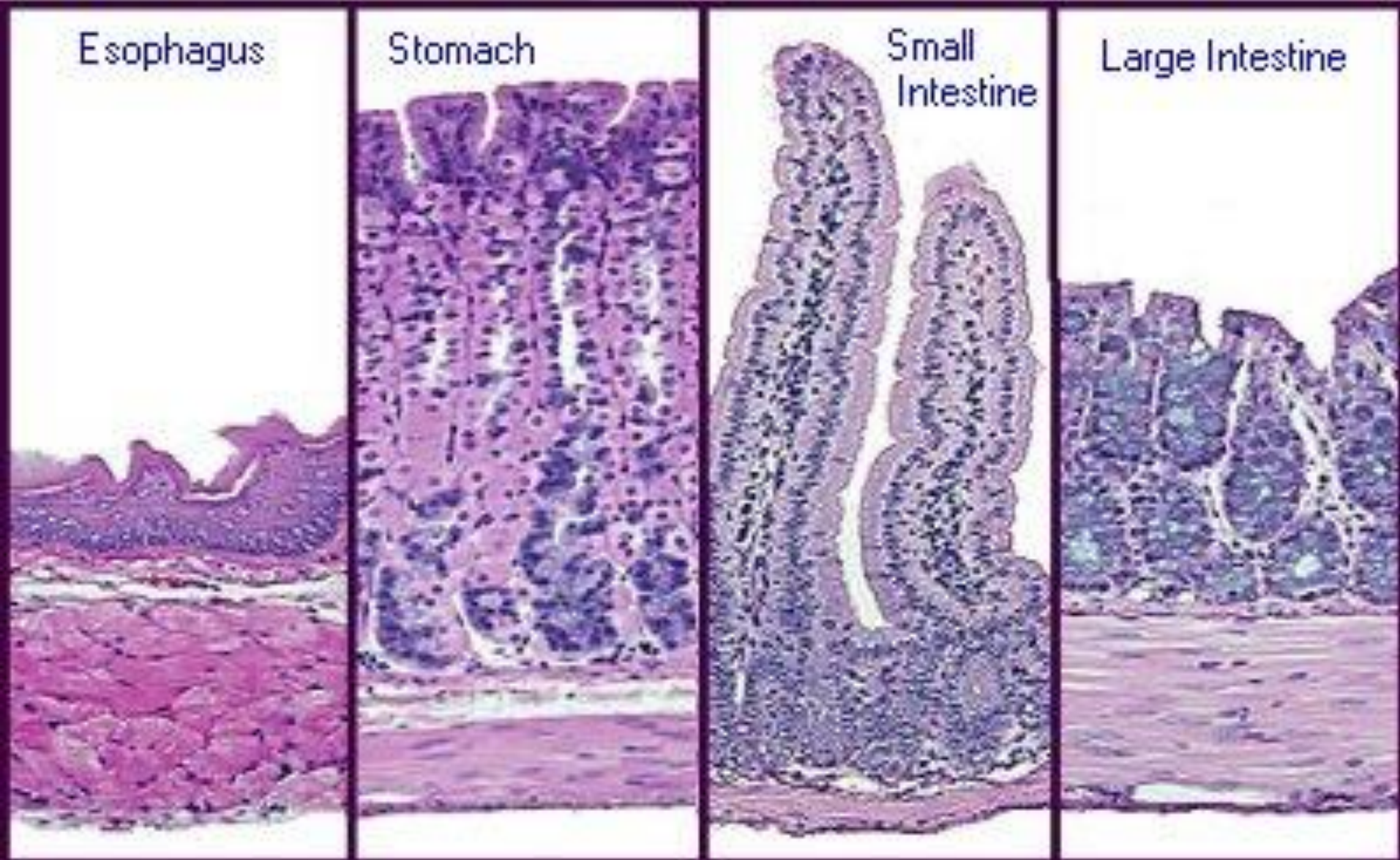
# Abszorpció felszínek

Esophagus

Stomach

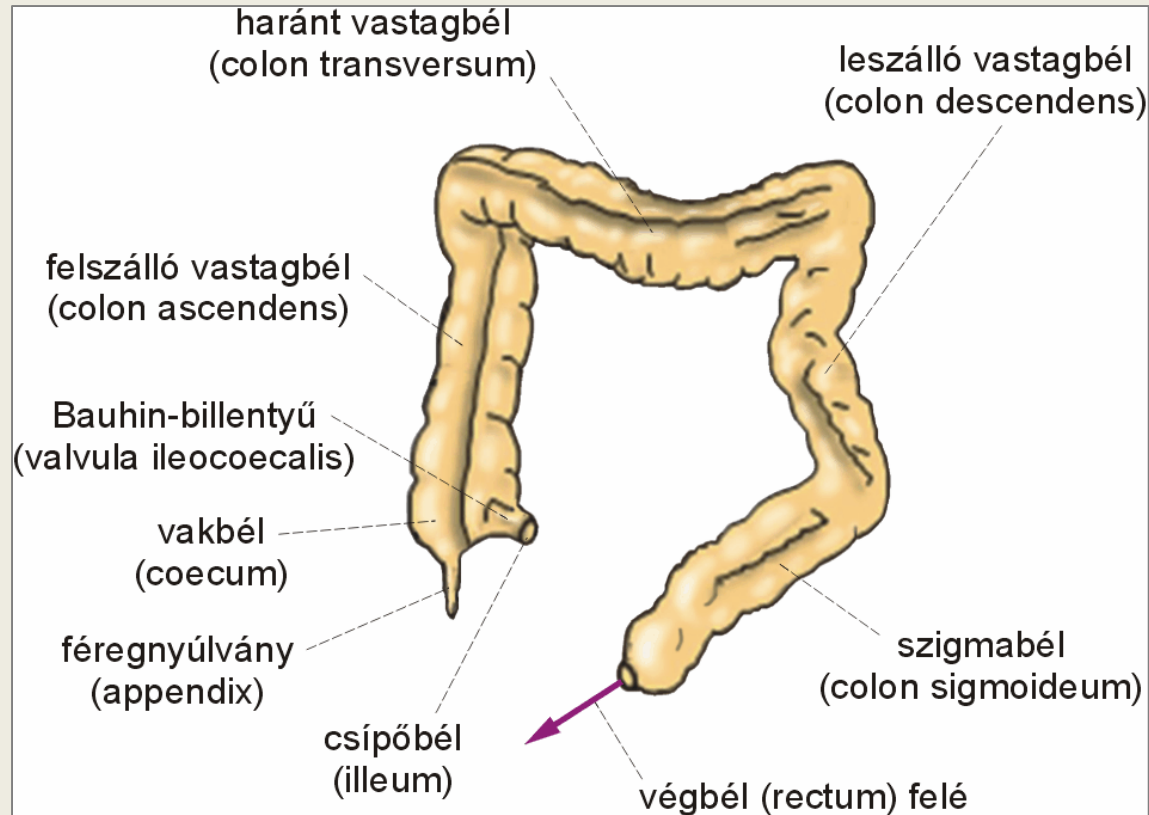
Small  
Intestine

Large Intestine



# Abszorpció

## Vastagbél



szerv	hosszúság (m)	felület (m <sup>2</sup> )	pH	tartózkodási idő	mikro-organizmus
vastagbél colon	1,5	3	5,5-7,8	15-48 óra	~10 <sup>11</sup>

# Abszorpció

- **Felszívódás a vastagbélből**
  - A felszívódás elhanyagolhatóan kicsi
  - Saját baktérium-flórája van, ezért lehetőség van a mikroorganizmusok segítségével a hatóanyag felszabadítására
  - Lokális hatású készítmények a helyi kezelésre



# Perorális gyógyszeralkalmazást követő felszívódás

## Előny

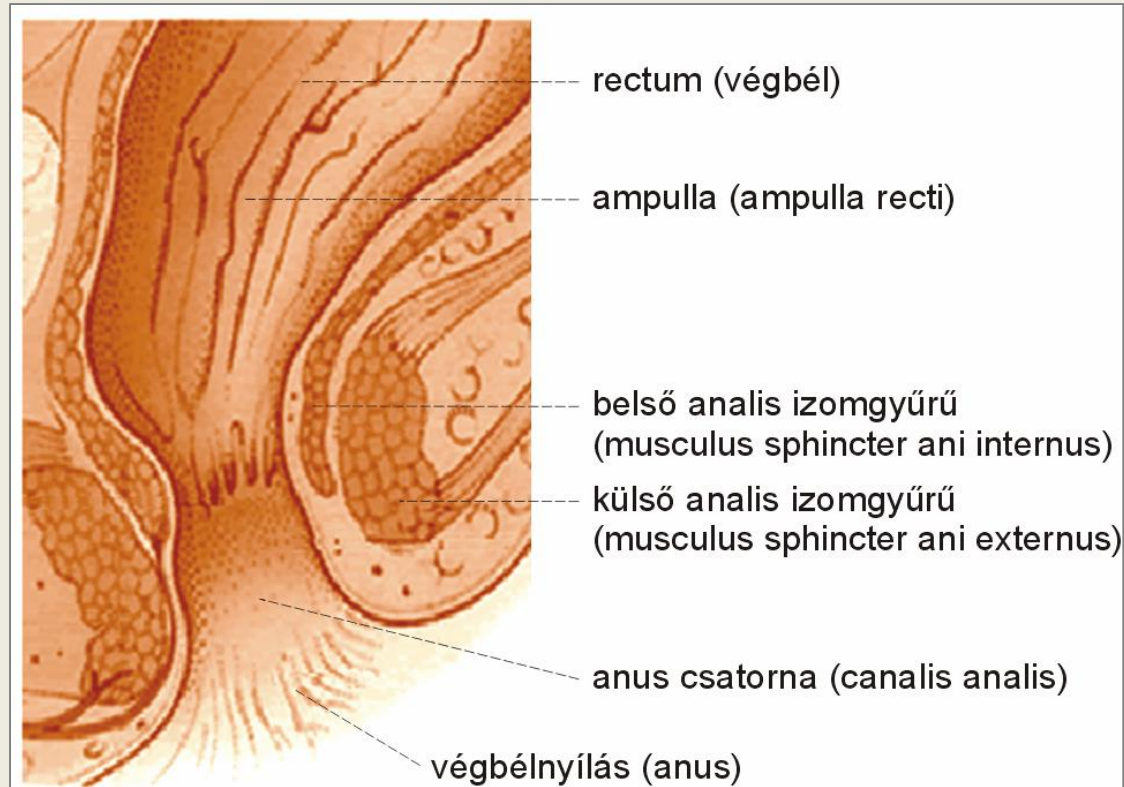
- **Viszonylag biztonságos**
- **Kényelmes (patient compliance)**
- **A felszívódás helye , ideje befolyásolható (módosított hatóanyag-leadású tabletták)**
- **A felszívódás programozható**

## Hátrány

- **GI irritáció**
- **Hatóanyag inaktiválódása**
- **Relative lassú felszívódás és hatáskezdet**
- **Tökéletlen felszívódás**
- **First-pass effect (első májáterámlás)**
- **Étel interakció**
- **Nem adható eszméletlen betegeknek**
- **Fiziológiás környezet változásai szabálytalanná tehetik**

# Abszorpció

## Végbél



szerv	hosszúság (m)	felület (m <sup>2</sup> )	pH	tartózkodási idő	mikro-organizmus
végbél rectum	0,15-0,18	0,03	7,3-7,7	10-30 perc	~10 <sup>10</sup>

# Abszorpció

- Felszívódás a végbélből
  - A rektumból gyors az abszorpció
  - Nincs „first-pass effect”
  - Magatehetetlen, közreműködésre képtelen betegek, gyerekek esetében
  - Gyomornyálkahártyát izgató hatóanyagoknál alkalmazzuk
  - Kúpok, klizmák

# Rektális felszívódás

## *Előny*

- *Eszméletlen betegeknek is*
- *Gyermekeknek is*
- *Hányás esetén*
- *Viszonylag gyors felszívódás*
- *Nincs first pass effect*

## *Hátrány*

- *Kényelmetlen*
- *Rossz patient compliance*
- *Kevés kioldó közeg*
- *Bizonytalan felszívódás*

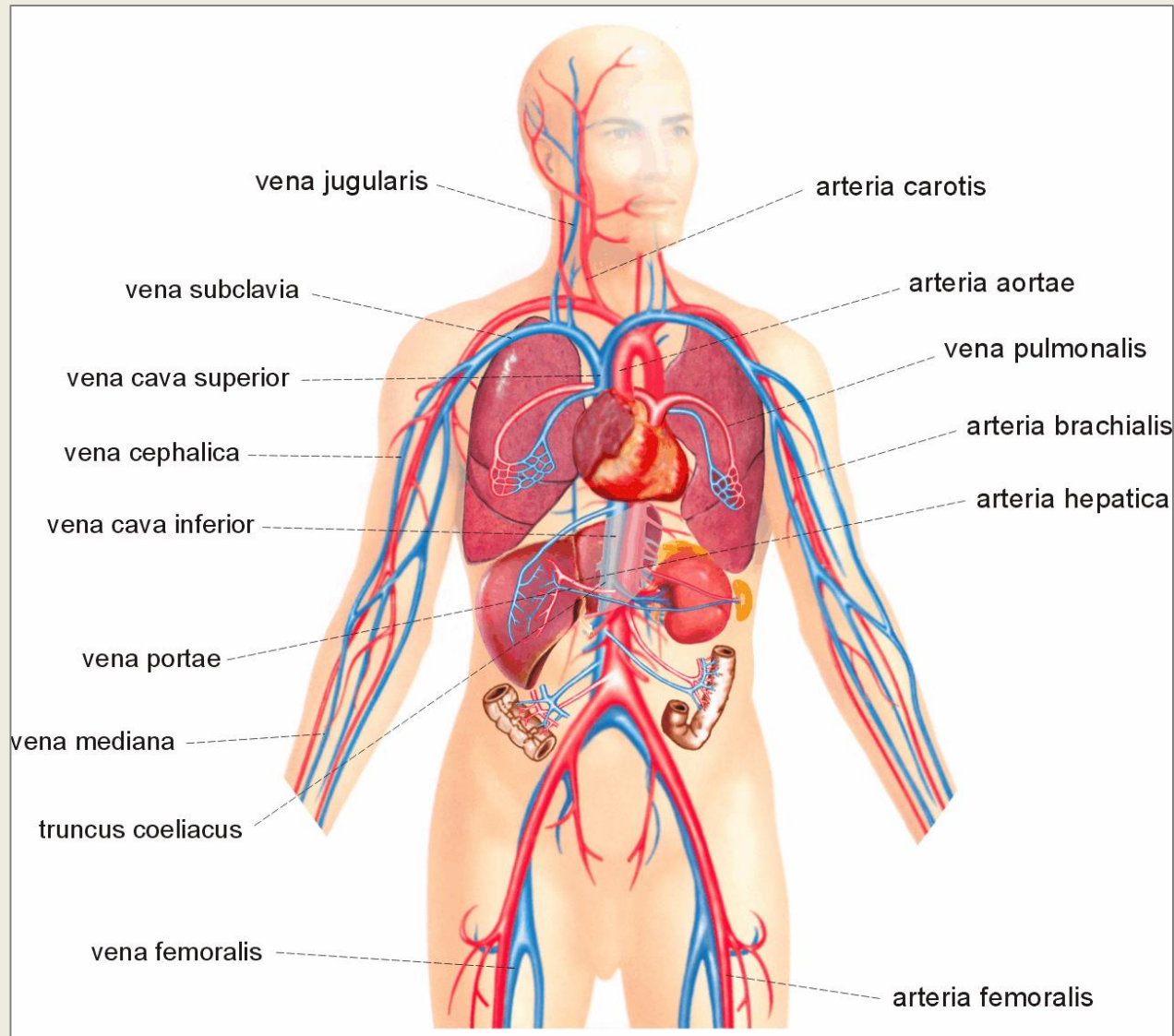
## Rektálisan alkalmazott gyógyszerformák

- Oldatok, emulziók, szuszpenziók (klizmaként)
- Gélek
- Gyógyszeres tamponok
- Végbélkúpok
- Végbélkapszulák

# Parenterális adagolás

# Abszorpció

## Érrendszer

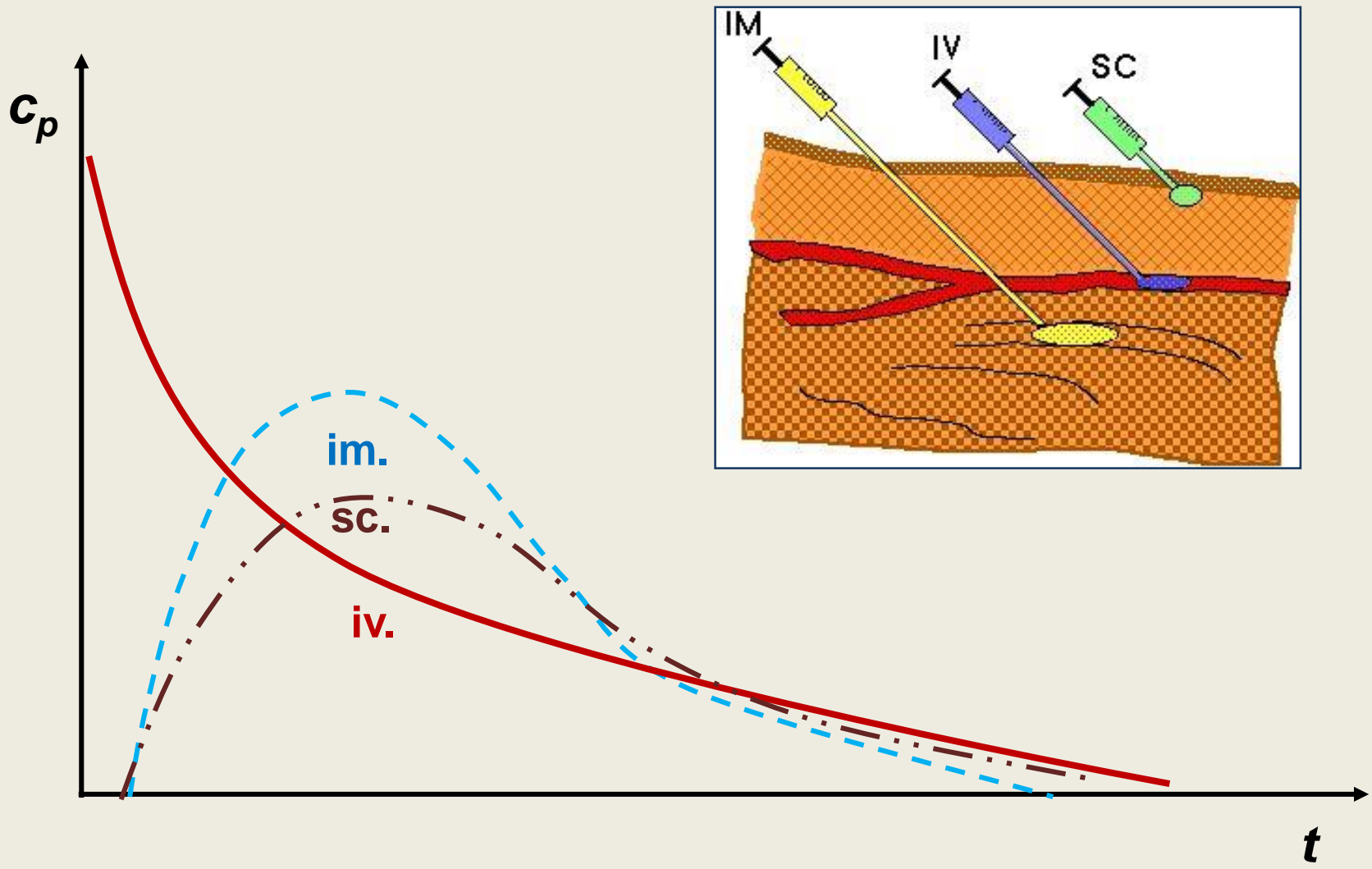


# A parenterális bevétel

- **Intramuskuláris (im.)** – a hatóanyagot a vázizomba kell injektálni
- **Szubkután (sc.)** – a szubkután szövetbe juttatjuk a ha-t és innen történik az abszorpció
- **Intradermális (id.)** a bőr rétegei közé történik az injektálás
- **Intravaszkuláris (iv., ia.)**- közvetlenül szisztémás keringésbe kerül a hatóanyag
- **Intraperitoneális (ip.)** –hashártya alá
- **Intrakardiális** - szívbe
- **Intraartikuláris** - ízületbe



# A parenterális bevétel



# Abszorpció

Subcutan adás





## **Előnyök**

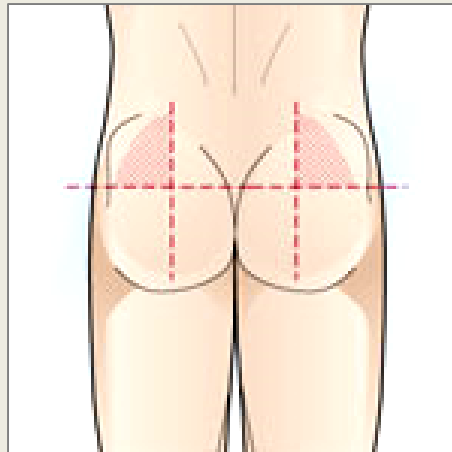
- **olyan hatóanyagok is alkalmazhatók, amelyek rosszul szívódnak fel a GI traktusban**
- **eszméletlen betegnek is**
- **nincs agresszív GI környezet**
- **nincs GI irritáció**
- **first-pass effect nem okoz problémát**
- **lassú és állandó hatás**
- **gyors megoszlás**
- **a beteg saját magának is tudja alkalmazni (inzulin)**
- **depot készítmény is előállítható**
- **érszűkítő egyidejű alkalmazása elnyújtja az abszorpciót (fogászat)**

## **Hátrányok**

- **fájdalom érzékenység, irritáció**
- **rossz compliance**
- **sterilitás követelménye**
- **korlátozott helyi vérátáramlás esetén az abszorpció elnyújtott**
- **viszonylag gyors megoszlás miatt szisztémás mellékhatás lehetősége**
- **helyi szövetkárosító hatás léphet fel**

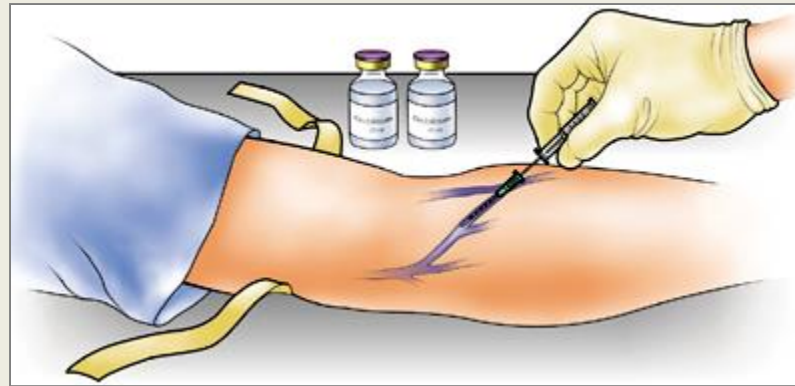
# Abszorpció

## Intarmuszkuláris adás



# ~~Abszorpció~~

Intravénás adás



# Intravaszkuláris adás

## **Előnyök**

- **gyors megoszlás**
- **first-pass effect nem okoz problémát**
- **olyan hatóanyagok is alkalmazhatók, amelyek rosszul szívódnak fel a GI traktusban**
- **injekció eszméletlen betegnek is**
- **nincs agresszív GI környezet**
- **nincs GI irritáció**
- **100% biohasznosulás**
- **csaknem azonnali hatás kialakulás**
- **infúzió formában nagy mennyiség is alkalmazható**
- **infúzió esetén beállítható az adagolási sebesség**

## **Hátrányok**

- **invazív**
- **fájdalom érzékenység, irritáció**
- **sterilitás megkövetelt**
- **rossz patient compliance**
- **szakember kell**
- **sterilitás követelménye**
- **gyors megoszlás miatt szisztémás mellékhatás lehetősége**
- **embolizáció veszélye**
- **magas koncentráció gyors elérése**



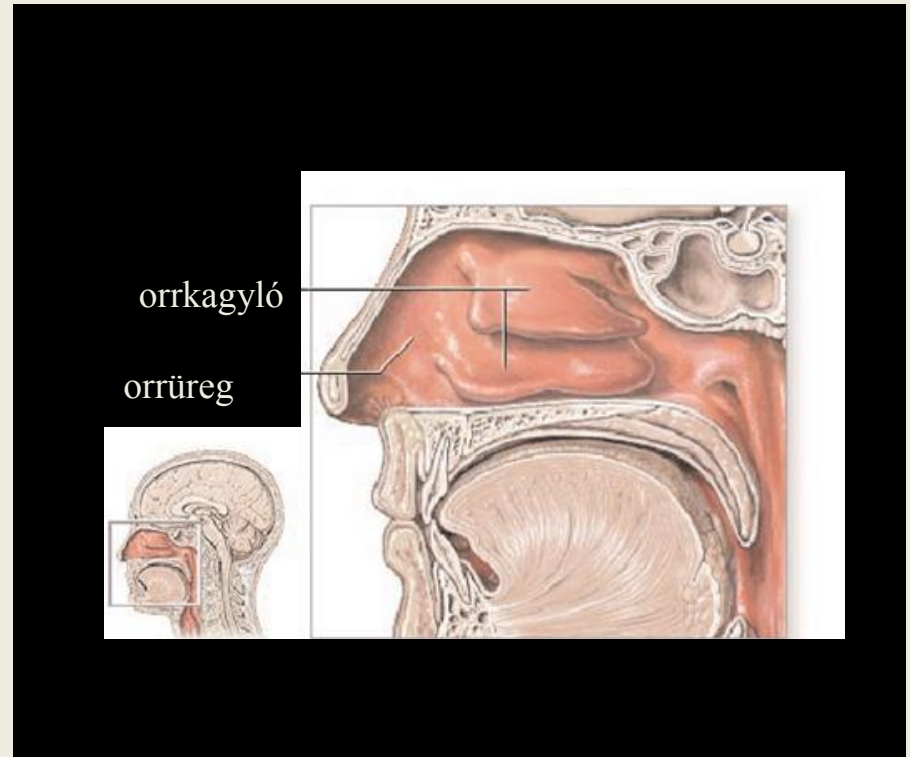


# Légzőrendszer

- nasopharingeális
- tracheobronchiális
- pulmonaris
  
- Az alveoláris régió
  - nagy felületű (150 m<sup>2</sup>)
  - 1-2 sejt vastagságú, vékony réteg
  - vízdékony gázok és aeroszolok könnyen diffundálnak
  - átáramoltatott levegő mennyisége nagy, kb. 20 m<sup>3</sup>/nap

# Orrüreg

Abszorpcióra az orrüreg erekkel bőséges ellátott laterális fala alkalmas ( $150 \text{ cm}^2$ )



A készítményt az orr elülső részébe juttatva hosszabb tartózkodási idő érhető el, de alacsony a permeabilitás. Az hátsó régiójában fordított a helyzet.

Az adagolás módja és a készítmény tulajdonságai befolyásolják a tartózkodási időt.

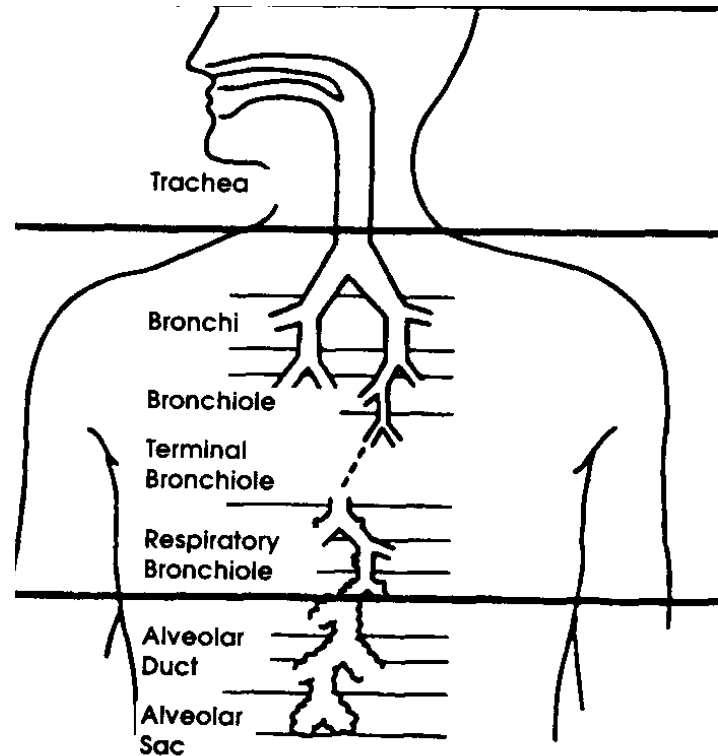
# Abszorpció

- Felszívódás parenterálisan
  - Légzőrendszer

– nasopharingeális

– tracheobronchiális

– pulmonaris régió



# Abszorpció

- Felszívódás parenterálisan
  - Légzőrendszer
- A szemcseméret hatás a lerakódásra
  - Nasopharingeális                      5-30  $\mu\text{m}$
  - Tracheobronchiális                      1-5 $\mu\text{m}$
  - Pulmonaris                                  1-2  $\mu\text{m}$

# Abszorpció

- **Felszívódás parenterálisan**

- **Légzőrendszer**

- A hatóanyagnak az alveolo-kapilláris membránon kell átdiffundálnia, ami normálisan igen vékony, nagy felületű és vérellátása is jó, tehát a felszívódás gyors.
- a transzportot meghatározó tényezők: ventilláció, koncentráció gradiens (mértéke és iránya), alveoláris felszín, alveolo-kapilláris vastagság, pulmonális kapilláris keringés.
- (szteroidok, bronchodilatátorok adhatók így, valamint az) inhalációs anesztetikumok.

# Inhalációs anesztetikumok



<http://greenhealthmagazine.org/anesthesia-and-the-environment/>

# A NEW BREAKTHROUGH IN DIABETES CARE

EXUBERA® is an inhaled medicine that provides excellent control of your blood sugar.

For more information, please call **1-800-EXUBERA** or visit [www.exubera.com](http://www.exubera.com).



  
**EXUBERA®**  
(insulin human [rDNA origin])  
Inhalation Powder

# Afrezza – inhalációs inzulin

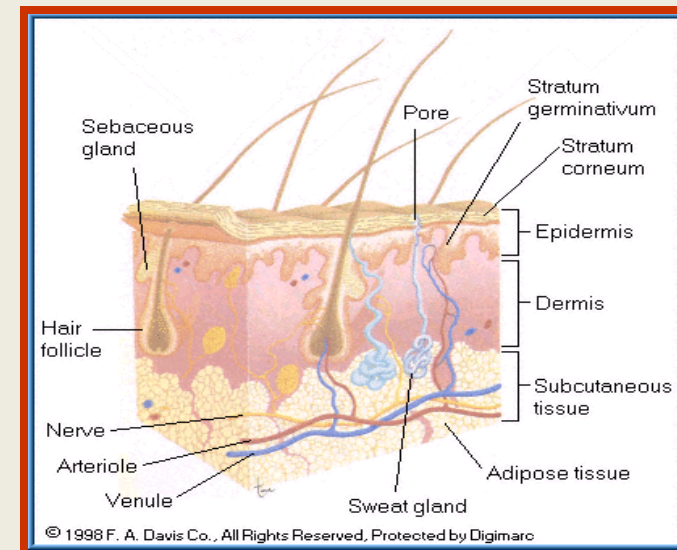




# Dermális rendszer

## Bőr szerkezete(három réteg)

- Epidermis
  - Stratum corneum-elszarusodott sejtek
  - tenyér, talp 400-600 $\mu$ m,
  - kar, hát, lábszár 8-15  $\mu$ m
- Dermis
- Subcutan réteg



**Köszönöm a figyelmet!**