

Korszerű hatóanyag-leadó rendszerek 2.

Prof. emer. Dr. Hódi Klára

Témakörök

Multipartikuláris gyógyszerformák

Gasztroretentív rendszerek

Kronoterápia/kronotechnológia/pulzáló rendszerek

Kolon terápia

Önszabályzós rendszerek

Implantációs rendszerek

Gyermekgyógyászati készítmények

Segédanyagok

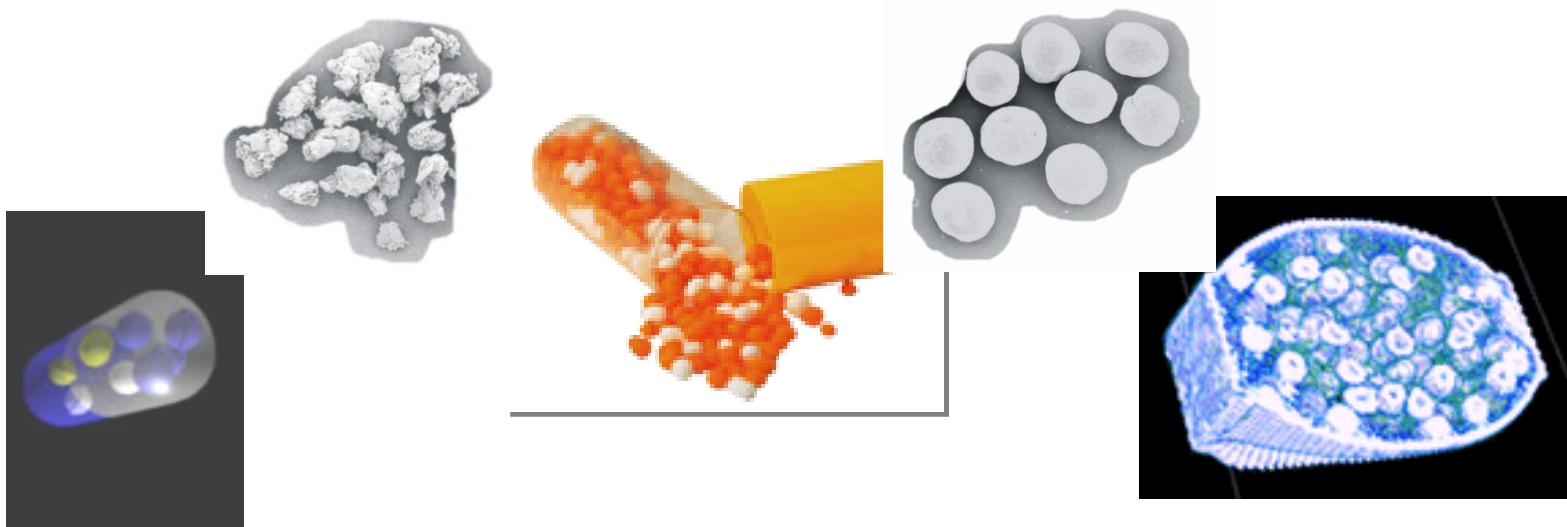
Felelősség kérdése

Egyéb innovatív megoldások

Célzott terápiás rendszerek

Multipartikuláris gyógyszerformák

Több önálló részecskéből álló gyógyszerhordozó rendszerek (granulátumok, pelletek, mikrokapszulák vagy minitabletták)



<http://www.acino-pharma.com>

Ezek a mini-depok diszpergálódnak és szétoszlanak a GI traktusban miután a kapszula vagy a tablettá dezintegrálódik.

A tabletták oszthatók anélkül, hogy a depo hatás megszűnne.

Minitabletták



Többágú bélyegzők

Előnyök:

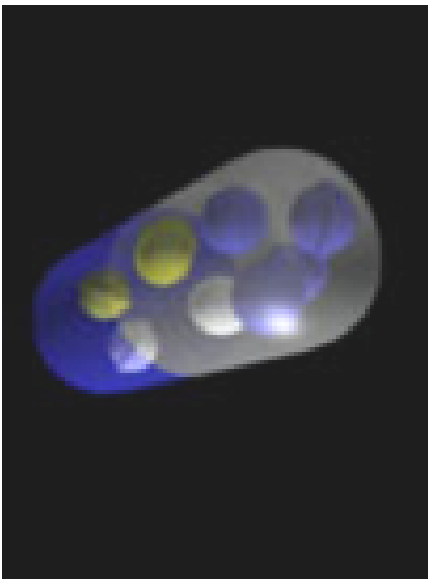
- Könnyű bevehetőség
- Közvetlen préselésük lehetséges
- Bevonhatók
- Kapszulába tölthetők
- Kioldódási kinetika szabályozható
- Kémiai interakció kivédhető egy gyógyszerformán belül
- Jó megoldás a gyermekgyógyászatban



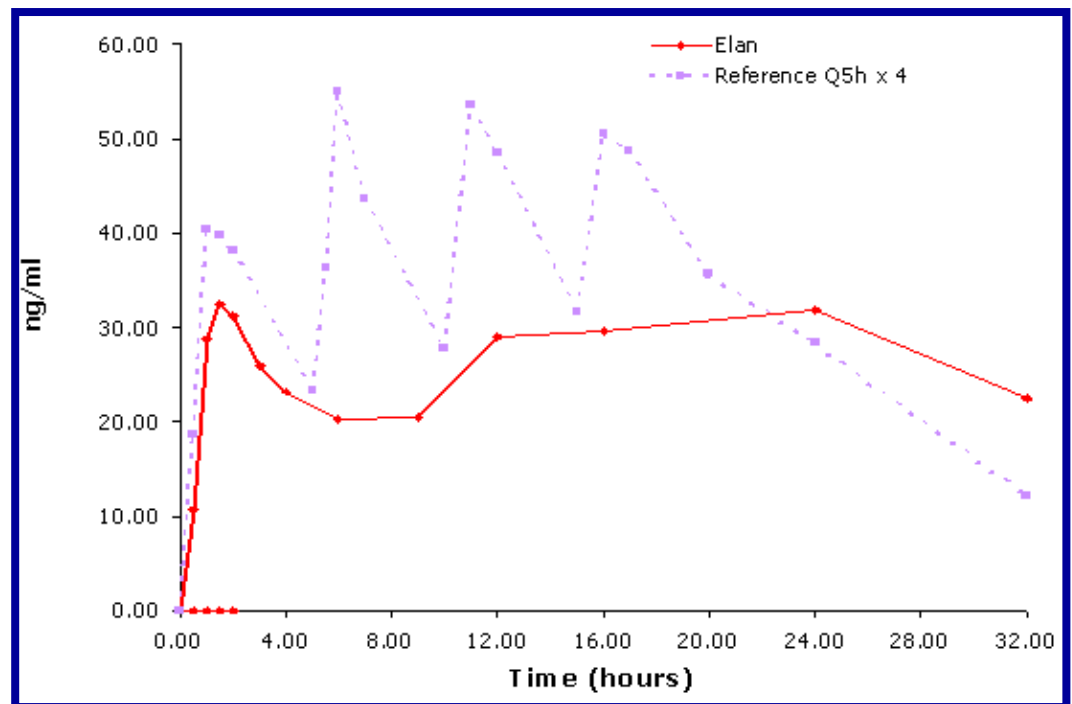
Kombinált kapszula

Hátrány: A bélyegzők könnyen törnek

Minitabletták

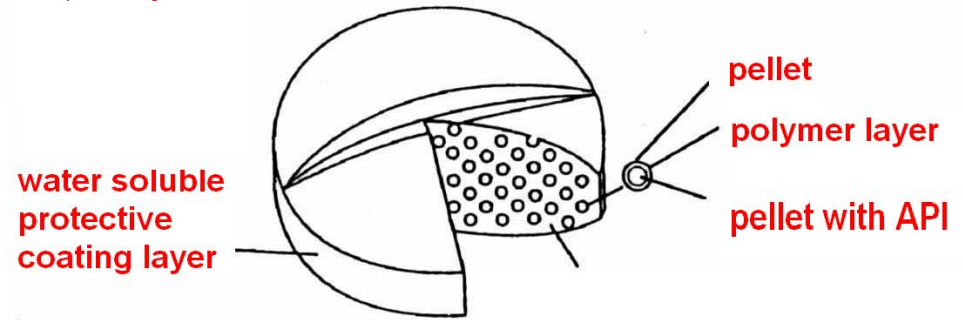


Programozott hatóanyagfelszabadulás

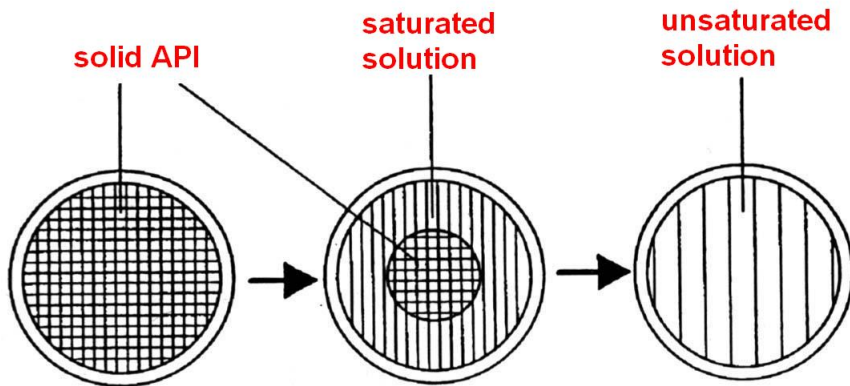


MUPS = Multiple Unit Pellet System

Szerkezet

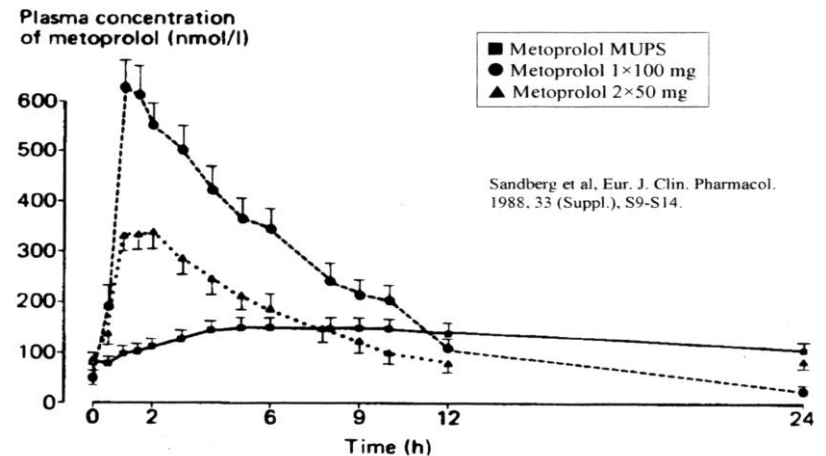


A pelletek a gyomorban



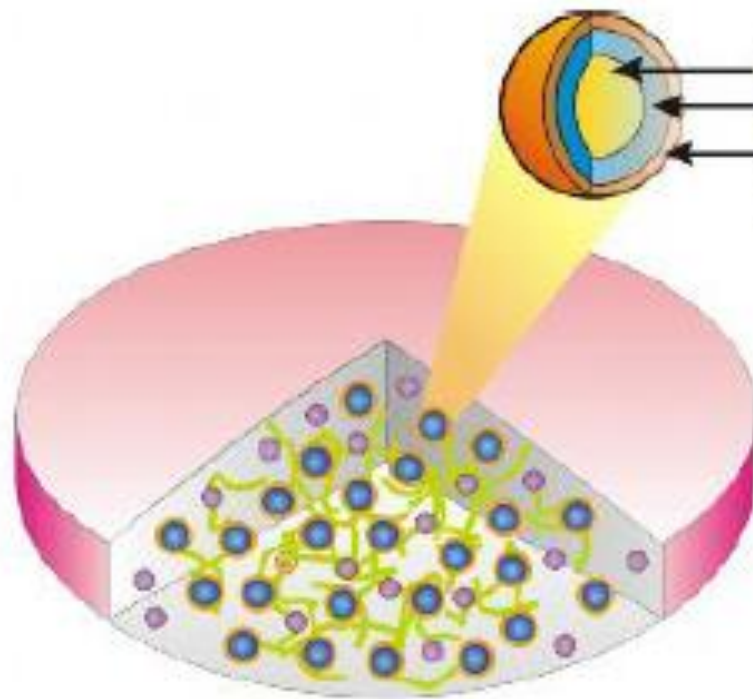
Belok-Zok (metoprolol-succinate)

Blood plasma concentrations of Metoprolol in 12 healthy subjects after 5 days (steady-state)

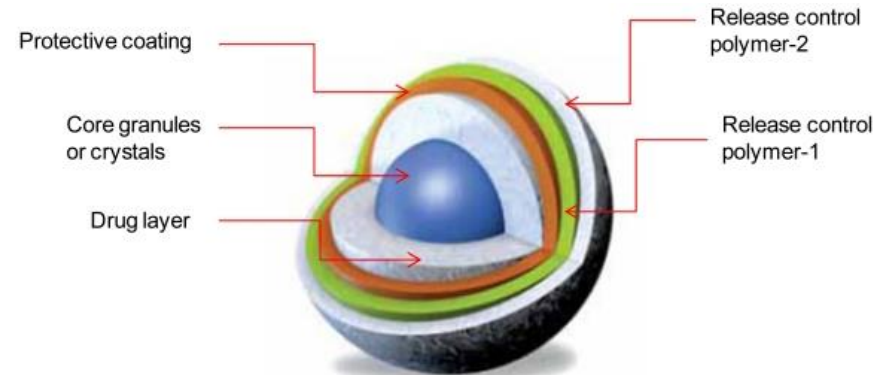


“Reservoir”rendszerek

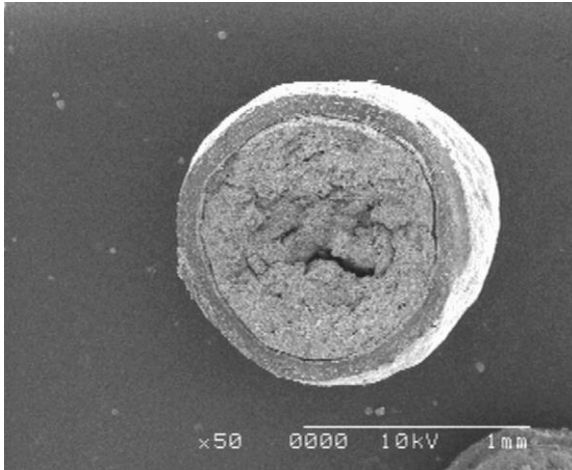
MUPS = Multiple Unit Pellet System



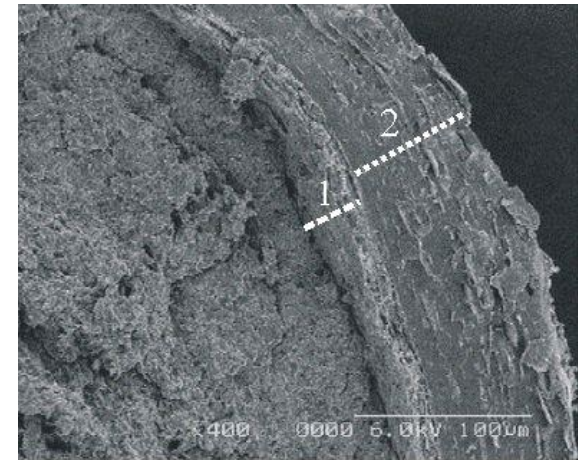
Inert mag
Hatóanyag réteg
Polimer bevonat (funkciós/védő)



Matrix pellet with pH-dependent coating

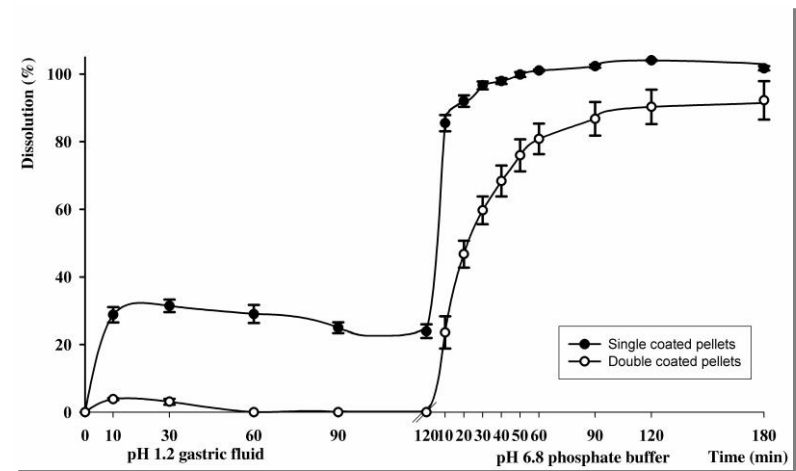


Cross-section of the double-coated pellet (SEM). Magn.: 50x



Cross-section of the double-coated pellet (SEM). Magn.: 400x
1: protective layer; 2: functional layer

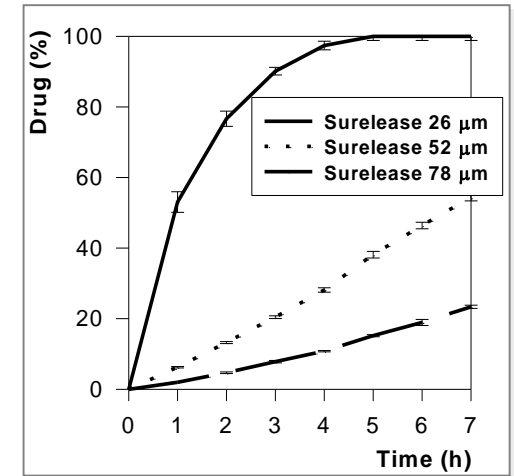
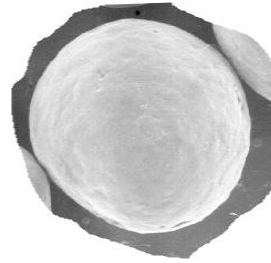
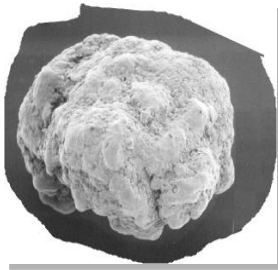
Dissolution profiles of Atenolol from the single-coated and double-coated pellets



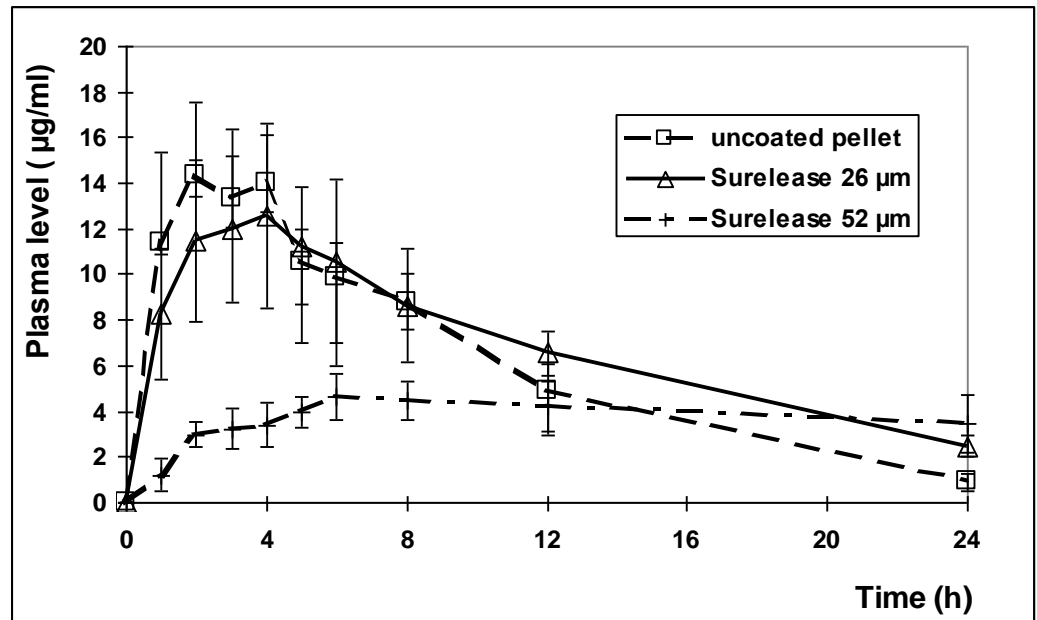
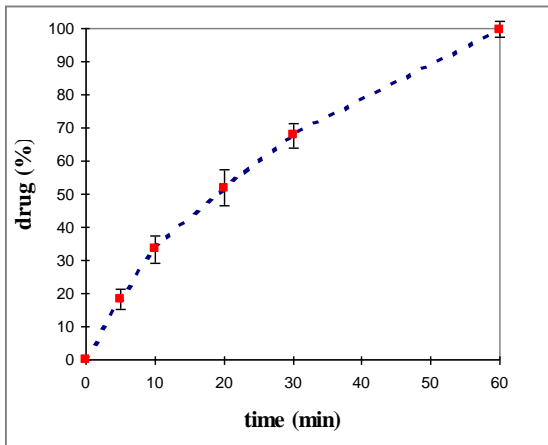
In vitro testing of coated pellets

Pellets coated with pH-independent polymer

In vitro testing of uncoated pellets



In vivo testing of coated pellets in rabbits



Összehasonlítás



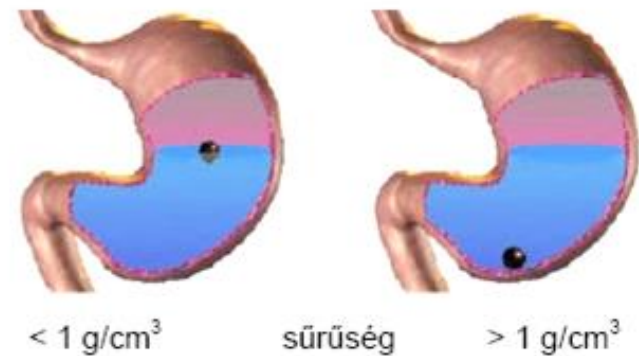
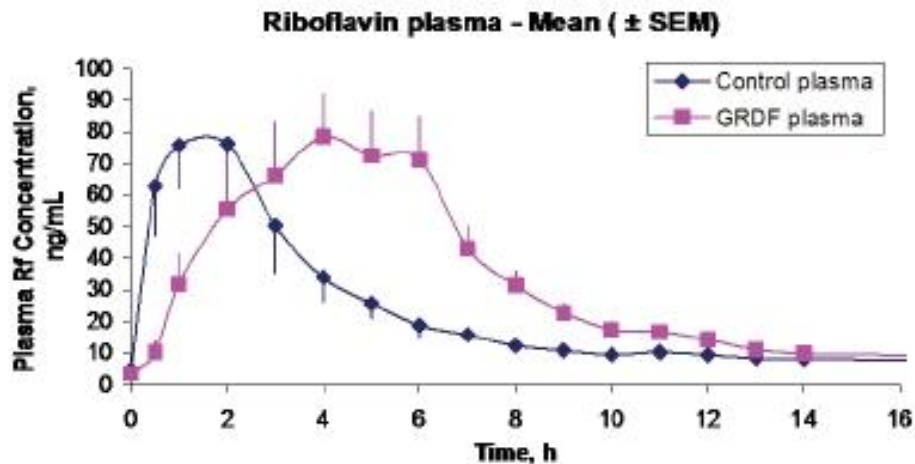
Nem multipartikuláris	Multipartikuláris
Orális gyógyszerforma, amely <u>egyetlen egységből</u> áll.	Több <u>egységből</u> álló orális gyógyszerforma, amely a GI traktusban diszpergálódik.
Transzportjuk a <u>gyomor teltségétől</u> függ.	Transzportjuk a <u>gyomor teltségétől</u> független.
<p>A transzportot <u>befolyásolja</u> a bélmozgás és a táplálék áthaladási ideje.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Változhat a felszabadulás sebessége és mértéke (biohasznosulás) • Akkumuláció rizikója megnő. • Egyes helyeken megnő a koncentráció. • Helyi irritáció léphet fel. 	<p>A transzportot <u>csak mérsékelten befolyásolja</u> a bélmozgás és a táplálék áthaladási ideje.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reprodukálható biohasznosulás • Nincs rizikó
A tabletták sokszor <u>nem oszthatók</u> .	A tabletták <u>oszthatók</u> .

Gasztroretentív készítmények

Szűk felszívódási ablakkal rendelkező hatóanyagok:
aciklovir, atenolol, diltiazem, furoszemid, itrakonazol,
levodopa, riboflavin, stb.

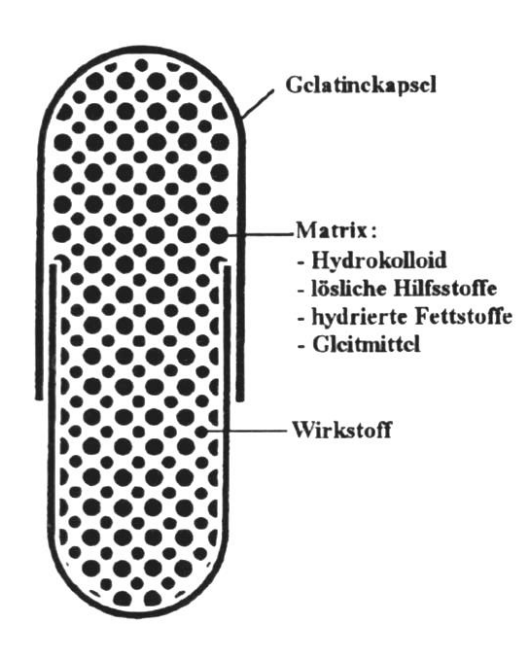
Bélnedvben nem megfelelő a stabilitás : kaptopril

Késleltetett hatóanyagleadás

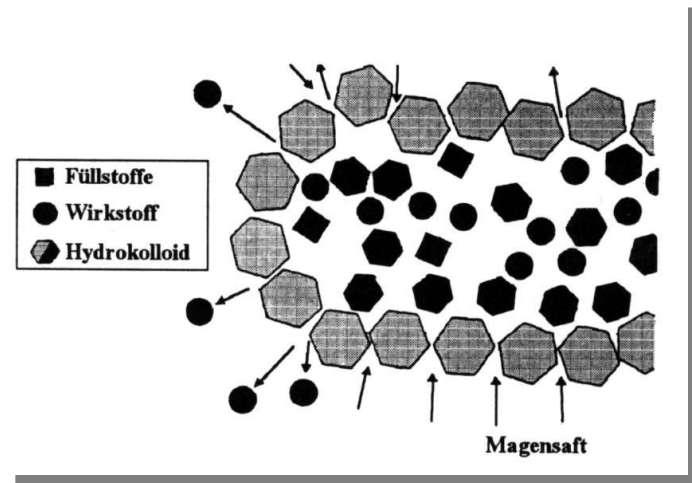
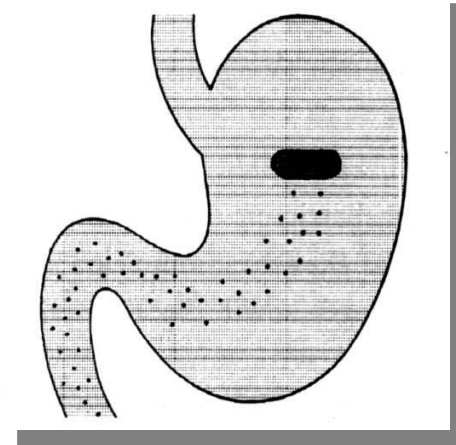


Mean plasma concentration of RF dosed after a light meal with an IR formulation (blue) or a GRDF (purple).

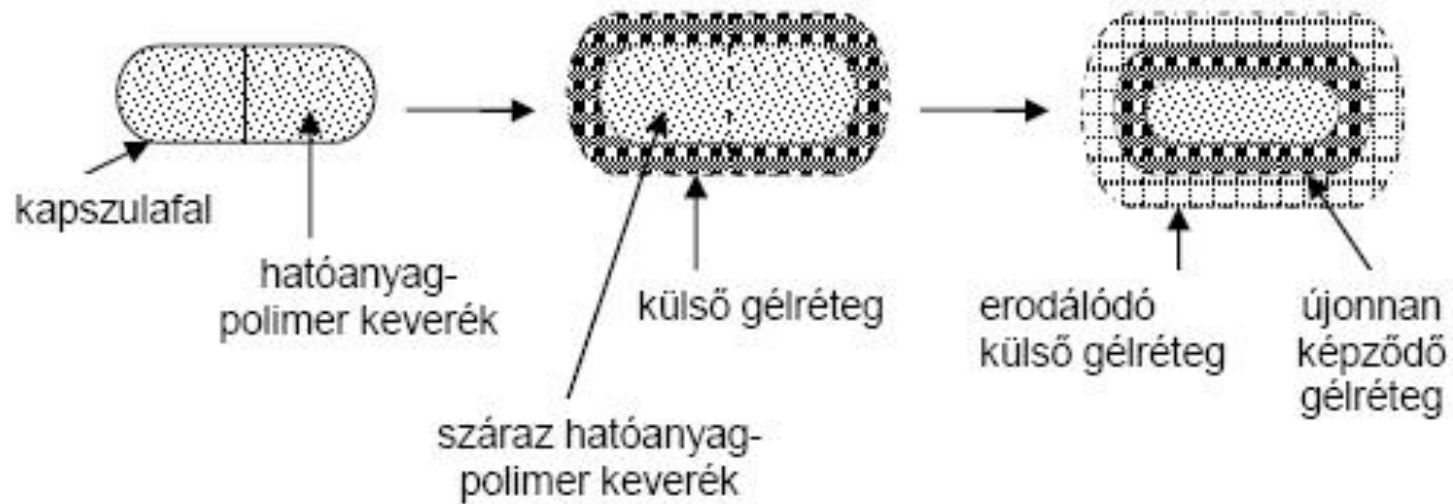
Úszórendszerek



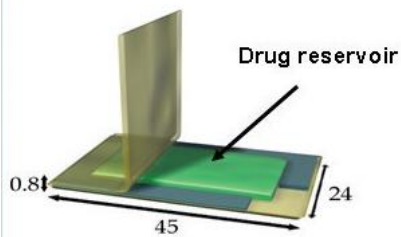
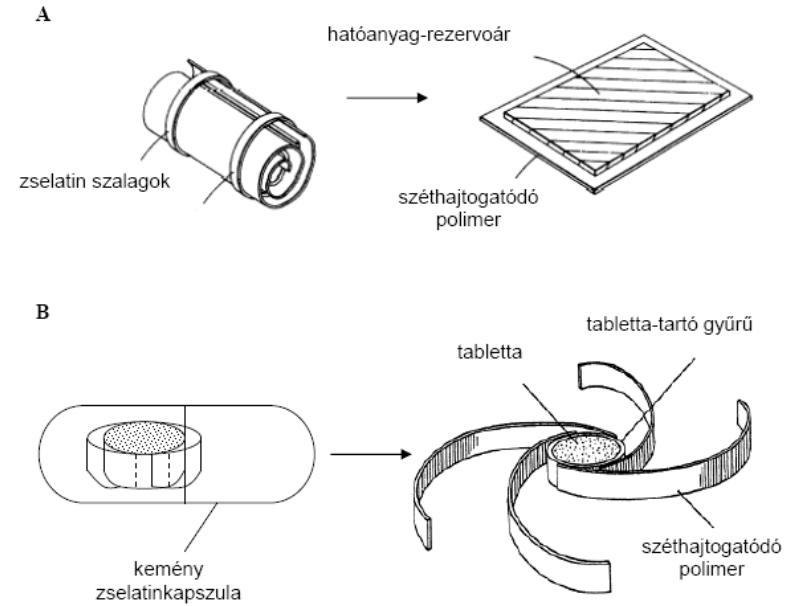
Madopar HBS



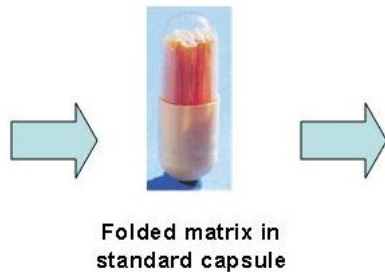
Duzzadó rendszerek



Széthajtogatódó rendszerek

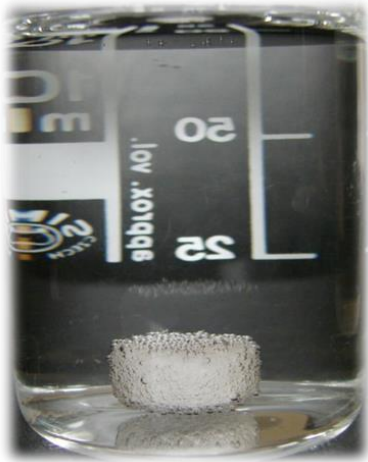
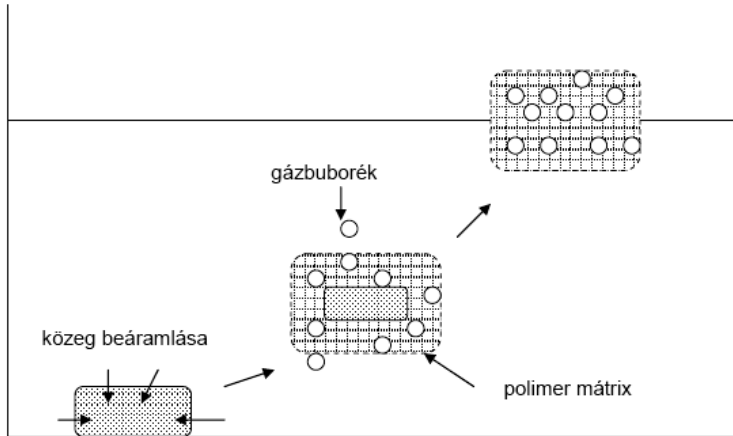


GRDF laminated structure



Gastroscopy of a healthy volunteer 15 min. after swallowing the GRDF, under fast conditions

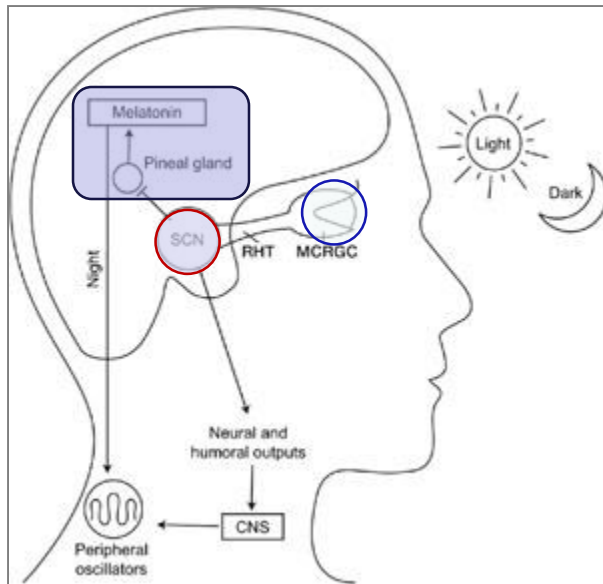
Gázképzés elvén működő rendszerek



0-3 perc

Kronobiológia

Az emberi cirkadián (napi ciklus)



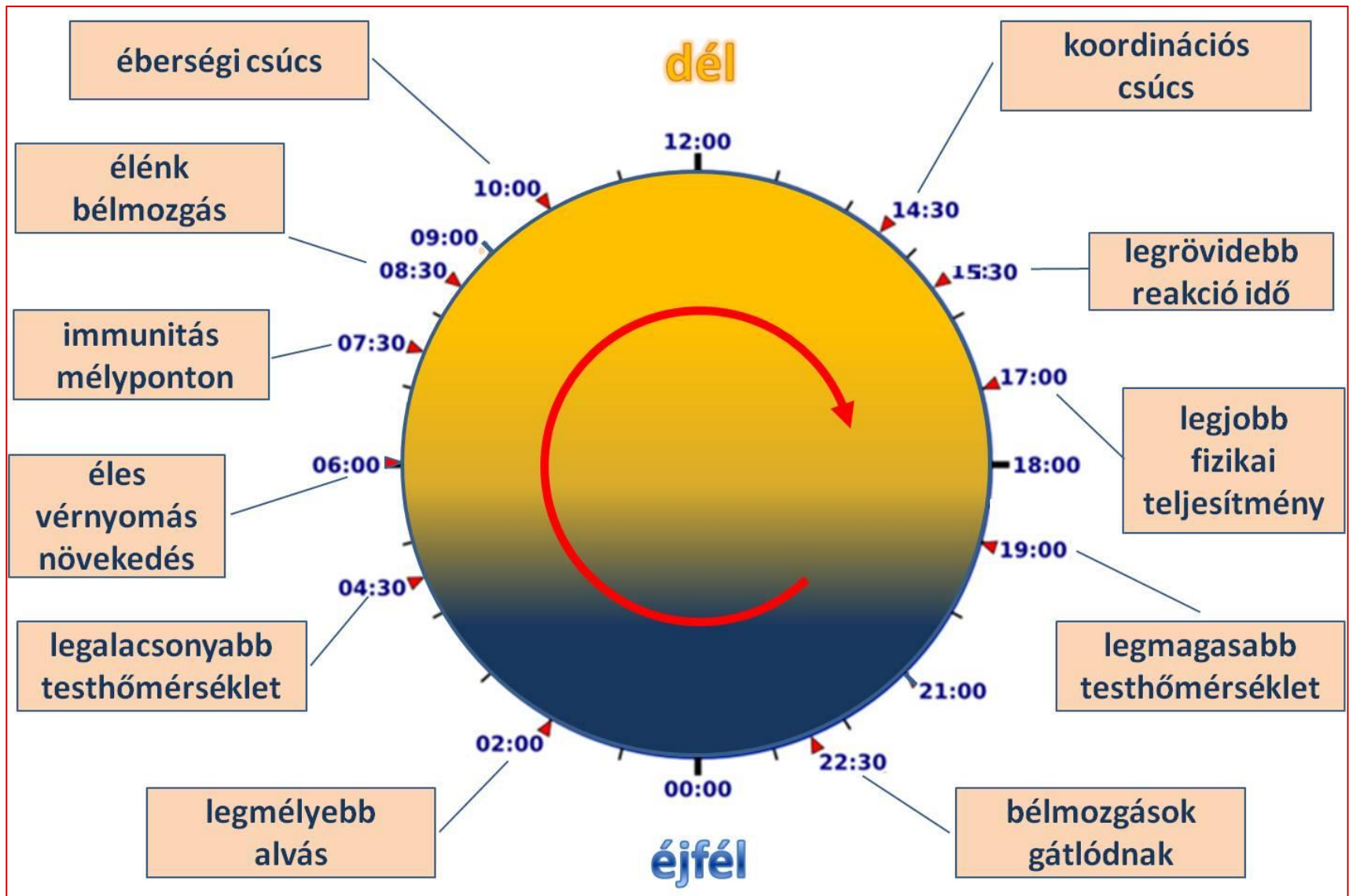
A cirkadián ritmusok: az emberben **exogén és endogén** folyamatok határozzák meg.

A ciklusokat a hipotalamusz neuronok **szuprahiazmatikus magjainak** molekuláris oszcillátorai szabályozzák.

A nappalok és éjszakák változásának ritmusát a **retina fényérzékeny sejtjei** érzékelik.

Ezen a rendszeren keresztül a **tobozmirigy** a “sötétséghormon” **melatonin** elválasztására kap utasítást.

Kronoterápia



Kronofarmakoterápiás betegségek

- Asztmás roham *kora reggel*
- Szívroham az *éjszaka közepén*
- *Reggeli* merevség artritisz esetén
- Peptikus fekélyes panaszok *délután és éjjel*



Kronotechnológia

Szabályozási lehetőségek:

**Lag time: csökkenthető
növelhető**

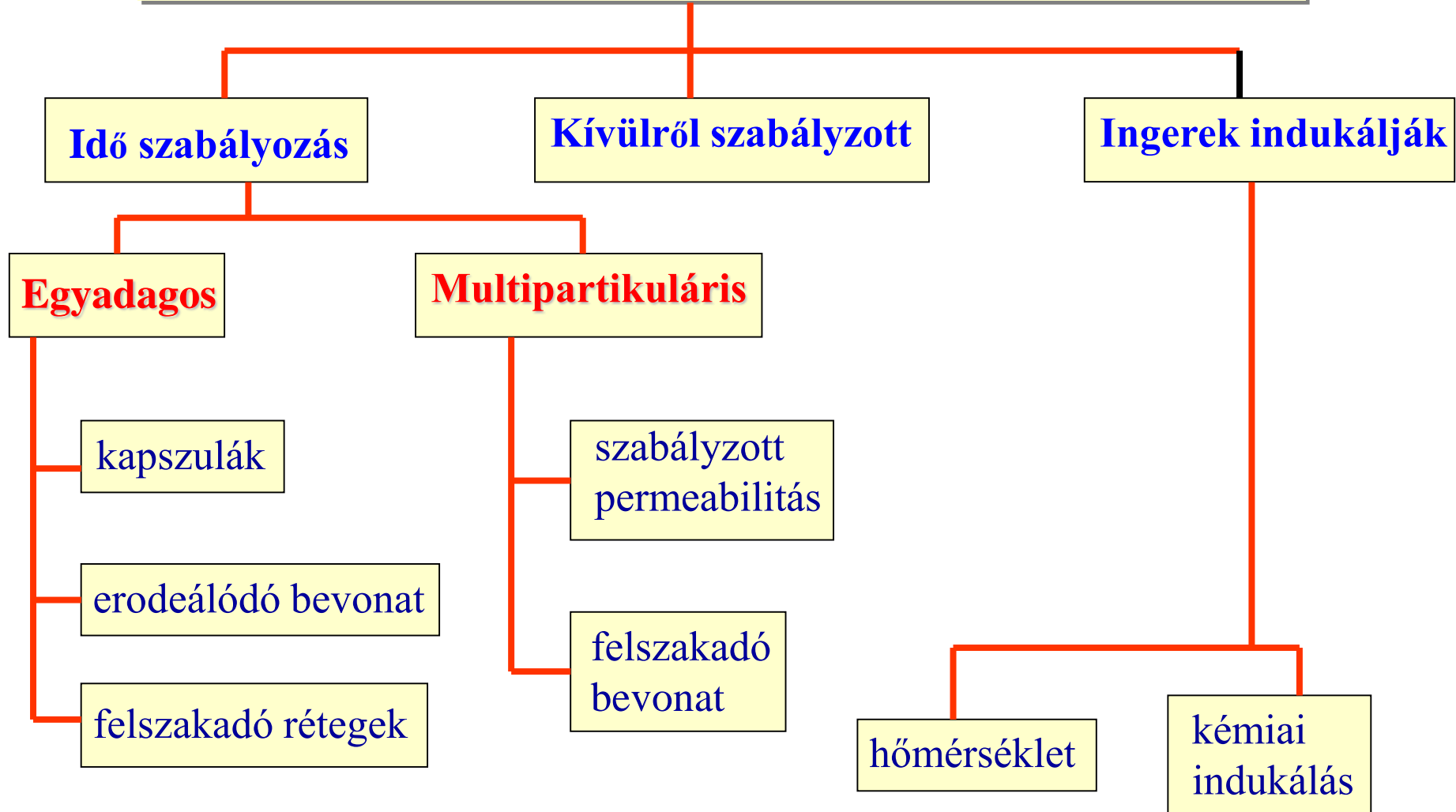
**Kioldódási sebesség: csökkenthető
növelhető**

**Kioldódás időtartama: csökkenthető
növelhető**

**Kioldódás kinetikája: nullad rendű
első rendű**

**Kioldódás tervezése: kioldódás helyének szabályzása
kioldódás idejének szabályzása**

Pulzáló hatóanyag leadású rendszerek (PDD)



Technológiai lehetőségek

a.) szabályozott rendszerek

- idő (késleltetett kioldódás)
- hely („helyi kioldódás”) pH, enzimek, baktérium

Hátrányuk: ridegség

b.) biológiai jelre érzékeny rendszerek

- inger-érzékeny polimerek (pH, hőmérséklet...)
- önszabályzó rendszerek

Hátrányuk: „high quality” technológia, drága

Technológiai lehetőségek

Pulzáló rendszerek:

- tervezett periodicitás,
- ismétlődő kioldódás,
- meghatározott mennyiségű kioldódott hatóanyag

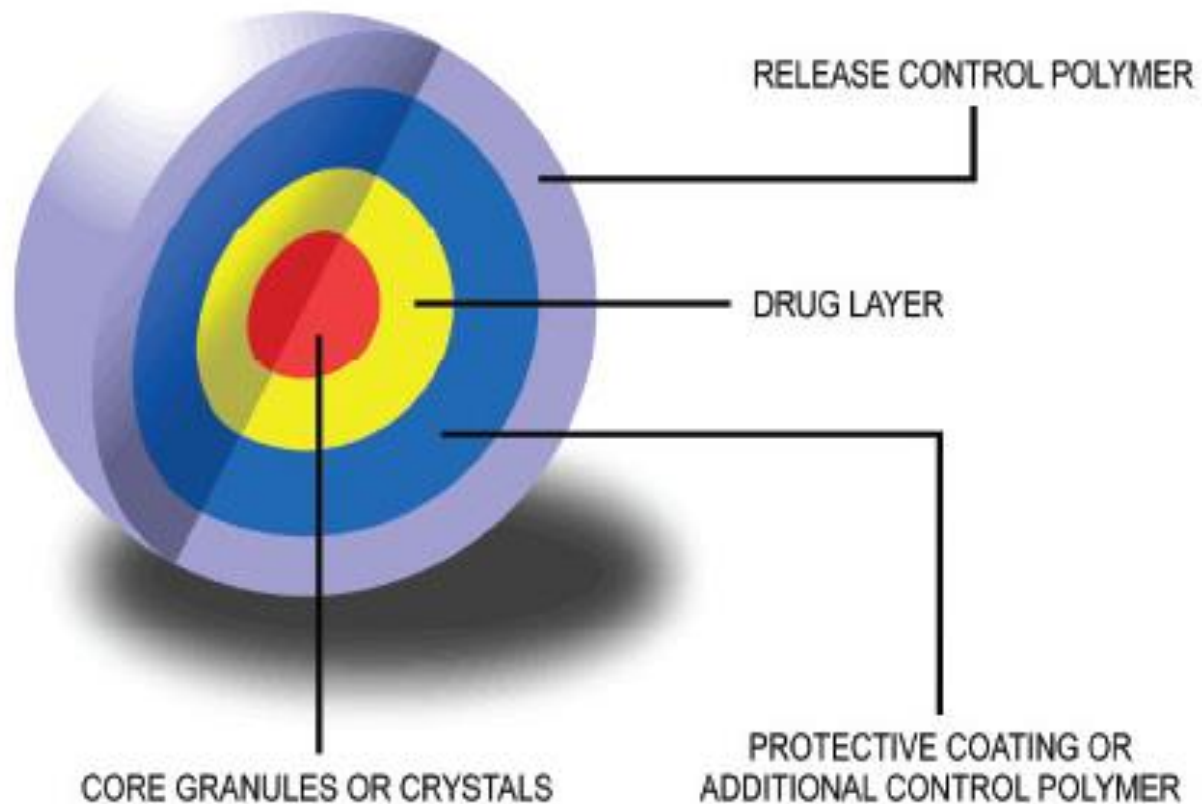
Kronoterápiában

(érzékenyek a biológiai jelekre, a jelek szabályozzák, önszabályzó rendszerek)

- a jelek szerint működnek,
- bizonyos mennyiségű hatóanyag-mennyiség megfelelő időben szabadul fel,
- a szervezet fiziológiai ritmusának megfelelően

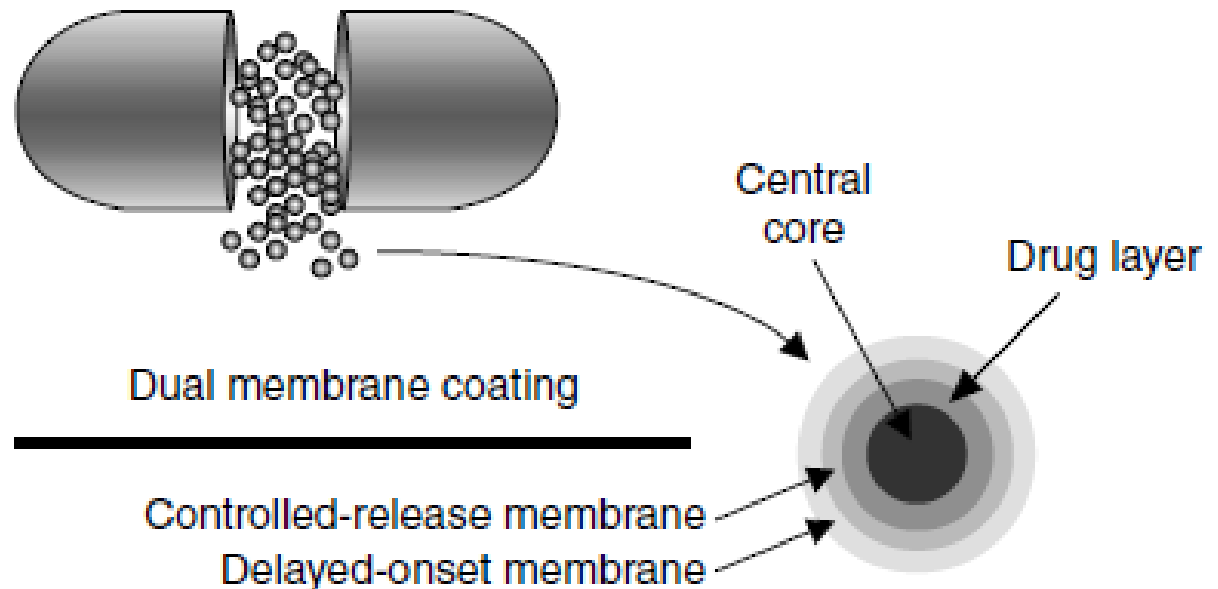
Diffucaps[®] kronoterápiás rendszer

Diffucaps[®] Bead Technology

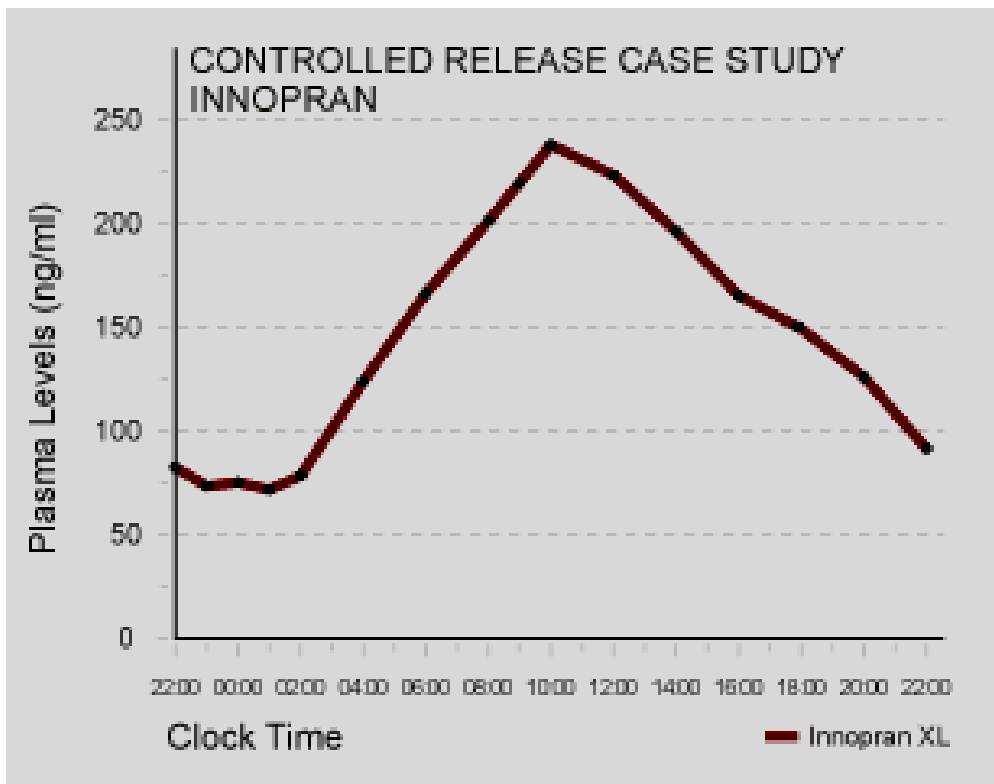


Diffucaps[®] kronoterápiás rendszer

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

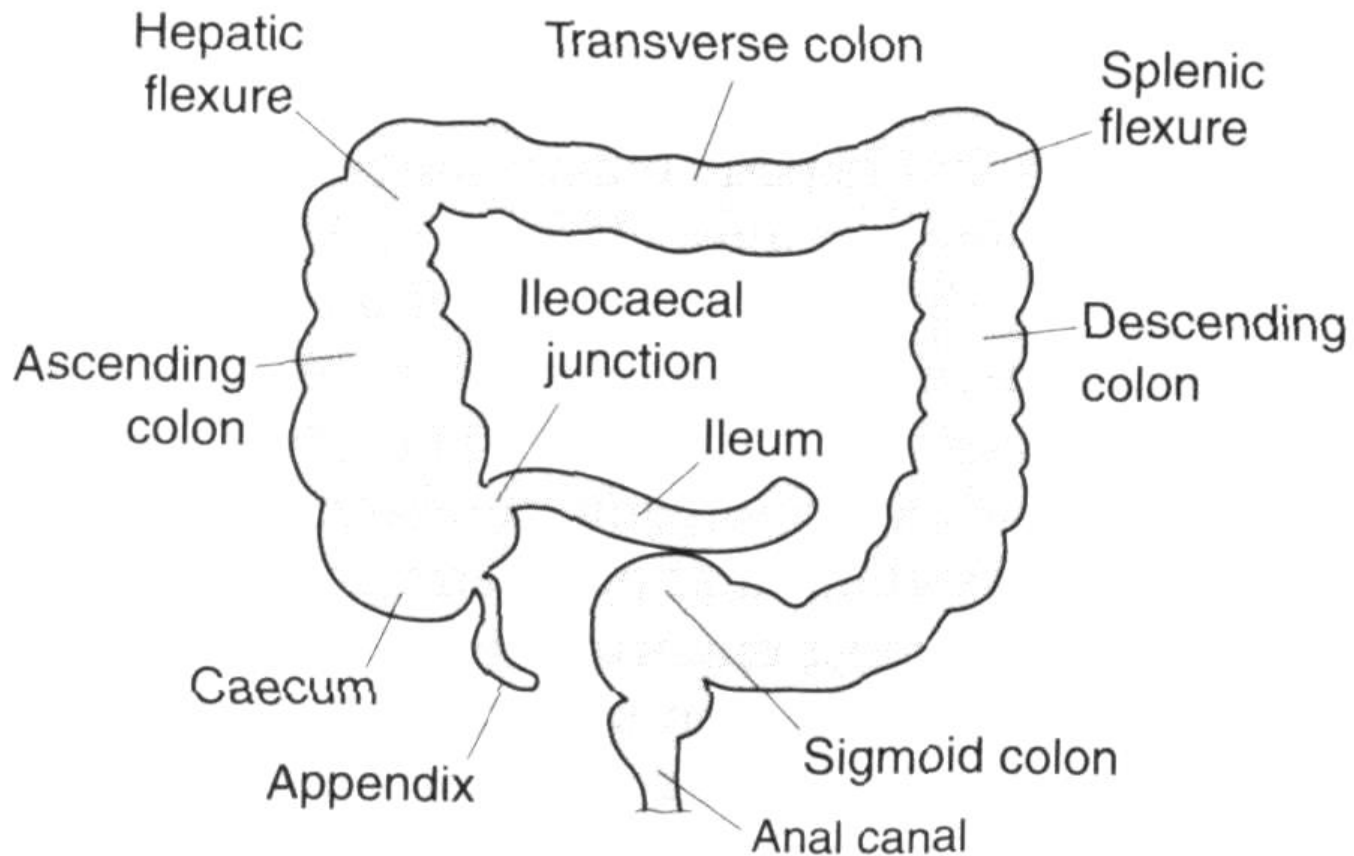


Diffucaps[®] kronoterápiás rendszer



Colon terápia

A colon anatómiája



A vastagbél sajátosságai

- kis mennyiségű nedvesség,
- pH 6,8-7,8
- nincs emésztés,
- bélflóra,
- víz reabszorpció.

A vastagbél perorális kezelésének feltétele, hogy a készítmény eljusson a vastagbélbe, és ott leadja hatóanyagot.

A colon terápia előnyei

Célzott terápia

Csökkenthető az adag

Csökkennek a mellékhatások

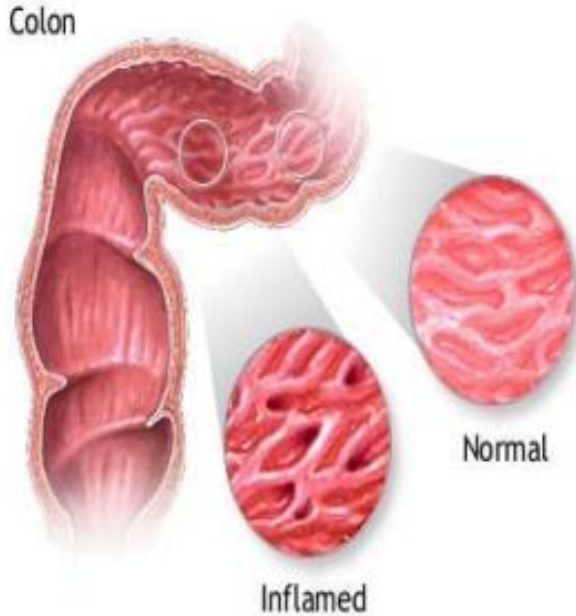
Javítható a biohasznosulás

Colon terápiát igénylő betegségek

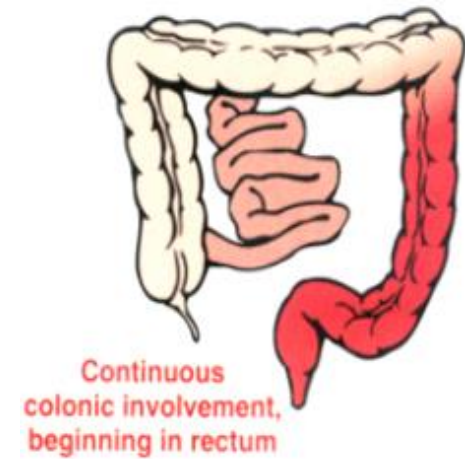
	Betegség	Hatóanyagok
Helyi hatás	Gyulladásos bélbetegségek Crohn betegség Krónikus pankreatitis	Hidrokortizon, prednizolon, szulfaszelazin, olszalazin, meszalazin, balszalazid
	Hasnyálmirigy-eltávolítás, cisztikus fibrózis, kolorektális rákbetegség	Emésztőenzimek bevitele, 5- fluorouracil
Szisztémás hatás	Gyomorirritáció kivédése, „First pass” effektus kivédése, Peptidek bevitele, Vaccinák bevitele	NSAIDS Szteroidok Insulin Typhoid

A colon rendellenességei

Bélgyulladás

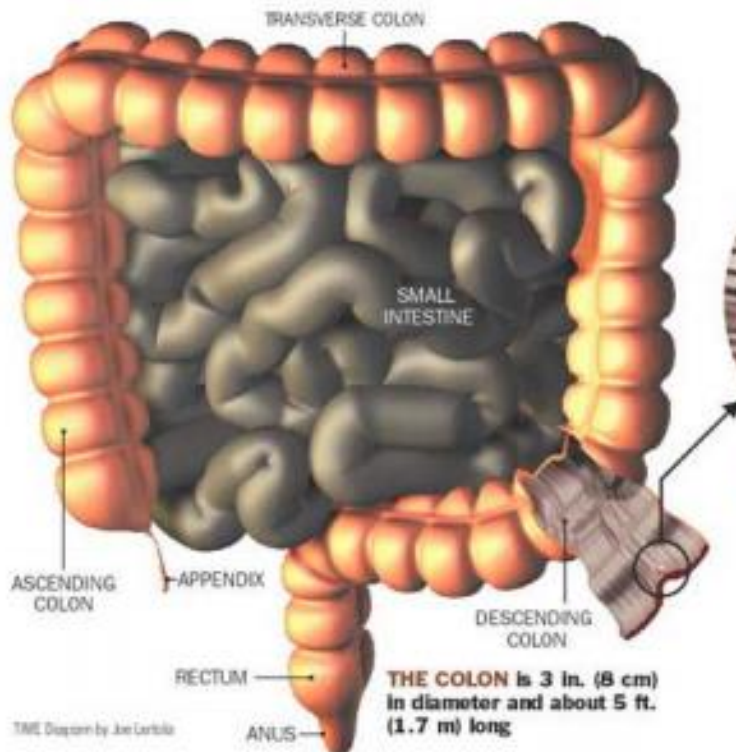


Colitis ulcerosa



Chron betegség

A colon rendellenességei



Rosszindulatú tumor



1 Cells that line the colon are very active, constantly dividing and creating buds, known as polyps. Most polyps are small, benign growths that eventually stop growing



2 But a tiny percentage of these polyps keep growing, sometimes for 10 years or more. Various genetic mutations can transform them into cancerous tumors



3 As these tumors grow larger, they gather more mutations and begin to burrow deeper and deeper into the muscle wall that surrounds the colon

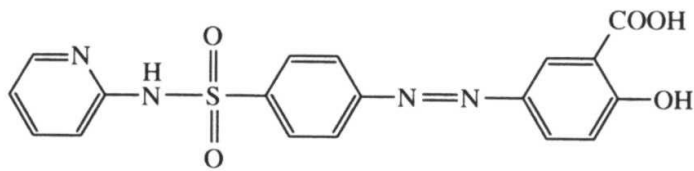


4 Once the cancer invades the blood and lymph systems, malignant cells can break off and spread to other organs, such as the liver, lungs and stomach

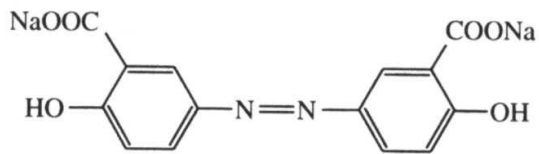
A kiválasztás kritériumai

Kritériumok	Farmakológiai osztály	Nem peptid hatóanyagok	Peptidek
Helyi hatás elérése GIT betegségek esetében	Gyulladáscsökkentők	Oxyprenolol, metoprolol, nifedipin	Amylin, antiszenz oliginukleotidok
Roszzul abszorbeálódó hatóanyagok	Antihipertenzív és analgetikumok	Ibuprofen, izoszorbid, teofillin	Cyclosporin, desmopressin
Roszzindulatú tumor a colonban	Antineoplasztikumok	Pszeudoefedrin	Epoetin, glucagon
Gyomorban ill. vékonybélben degradálódó hag.	Peptidek és proteinek	Bromofenaramin, 5-fluorouracil, doxorubicin	Gonadorelin, inzulin, interferonok
Túl nagy mértékű a first pass metabolizmus	Nitroglicerín, kortikoszteroidok	Bleomycin, nikotin	Protirelin, szermorelin, szaloatonin
Célzott terápia	Antiarthritikumok és antiasztmatikumok	Prednizolon, hydrokortizon, 5-amino-szalicilsav	Somatropin, Urotoilitin

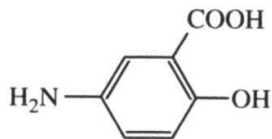
Prodrug



(I)



(II)



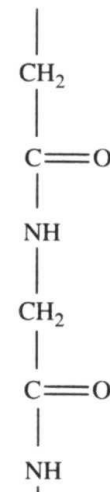
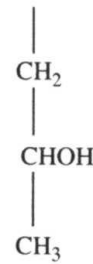
(III)

I. Sulfasalazin

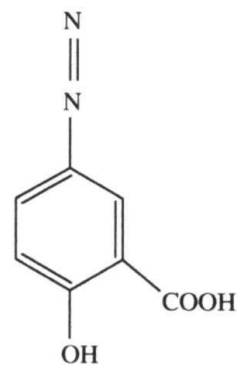
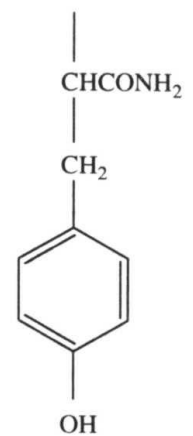
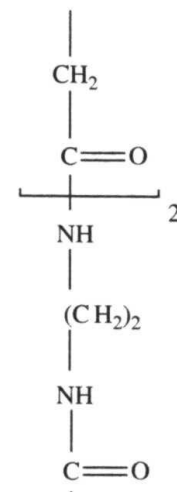
II. Olsalazin

III. 5-Amino-szalicilsav

(diazoreduktáz enzim)



Fructose

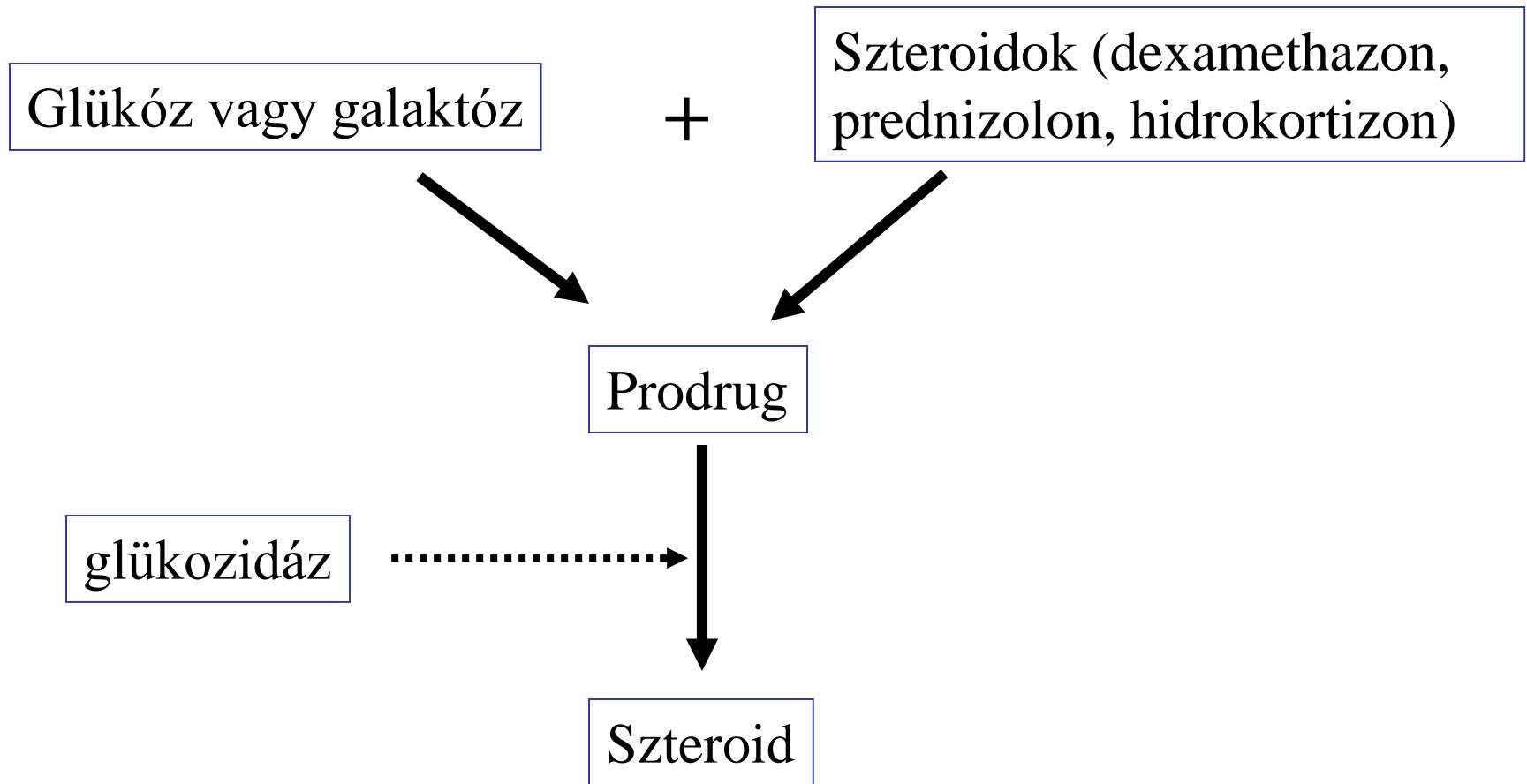


Polimer-prodrug

Hordozó molekula: poli-szulfonamido-etilén

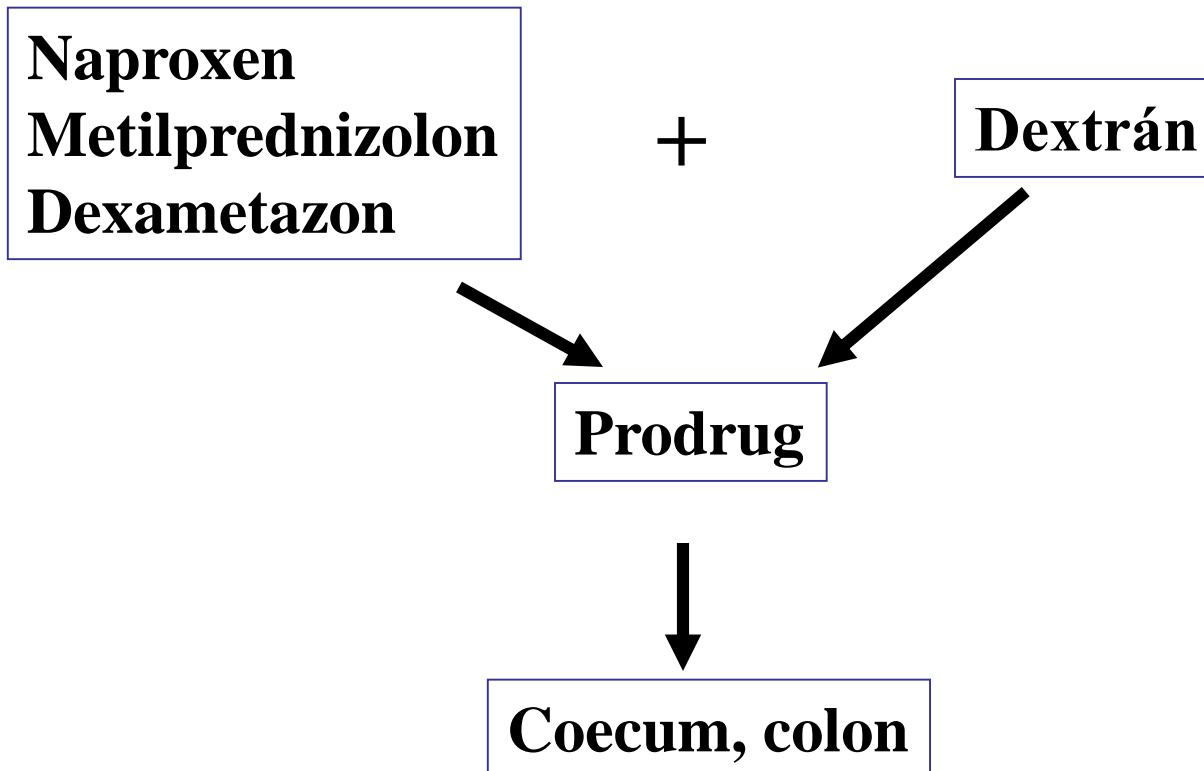
Prodrug

Enzimatis bontás



Prodrug

Észterkötés



Filmbevonás



0 min



300 min



24 óra

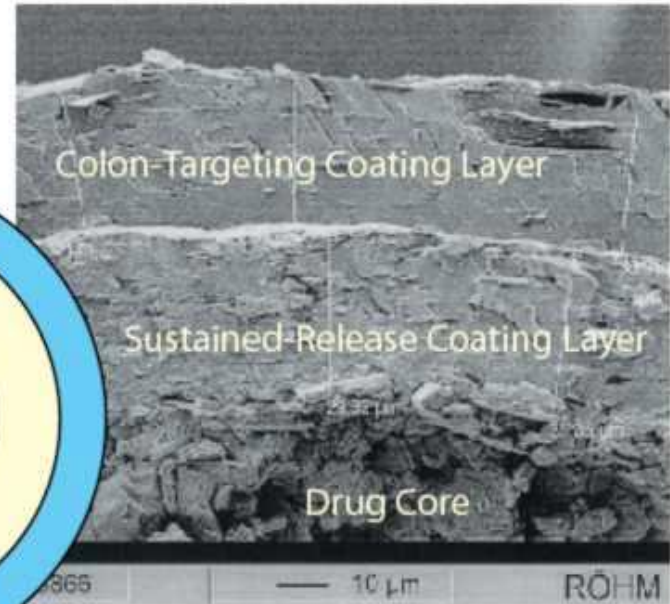
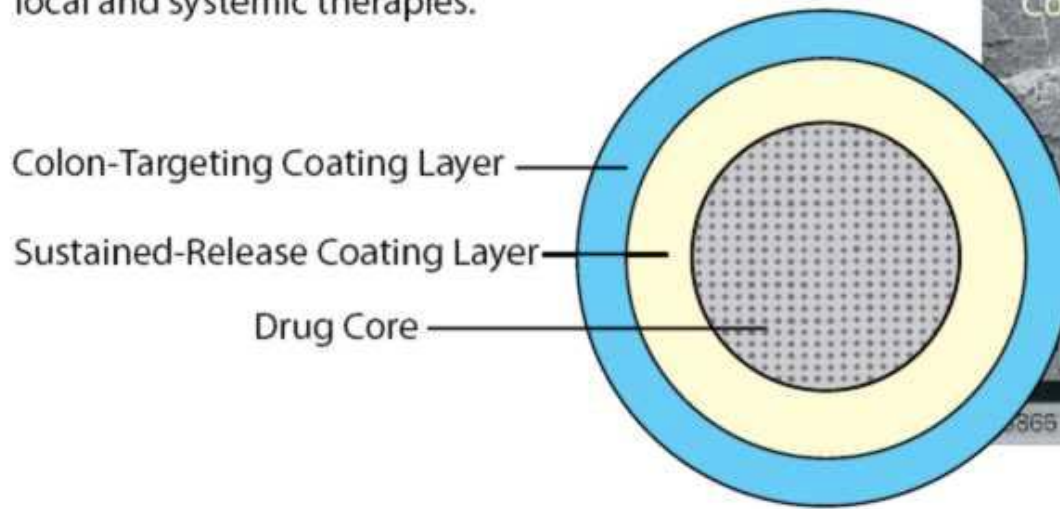
Filmbevonatú tablettá bevétele után

Mag: BaSO_4

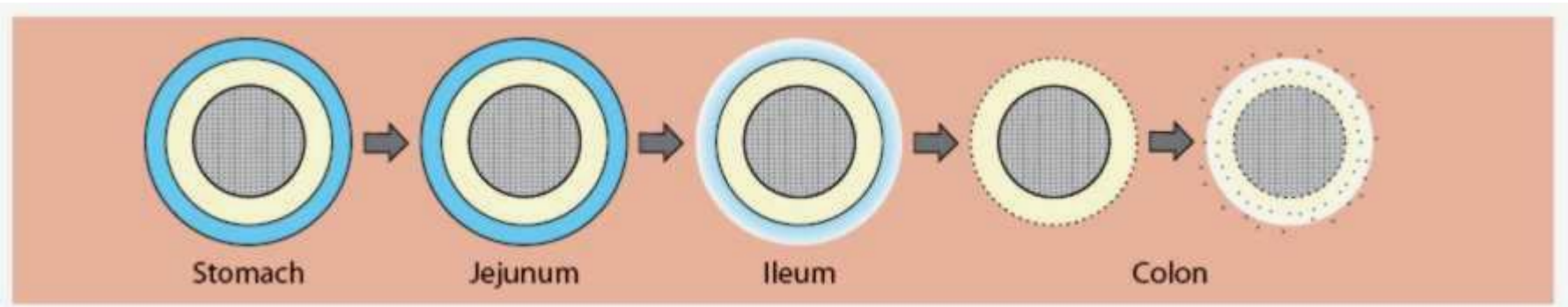
Bevonó anyag: Eudragit S

Eudracol

EUDRACOL™ is a colon-targeted, pH-triggered and sustained-release oral drug delivery technology for multi-unit dosage forms, for both local and systemic therapies.



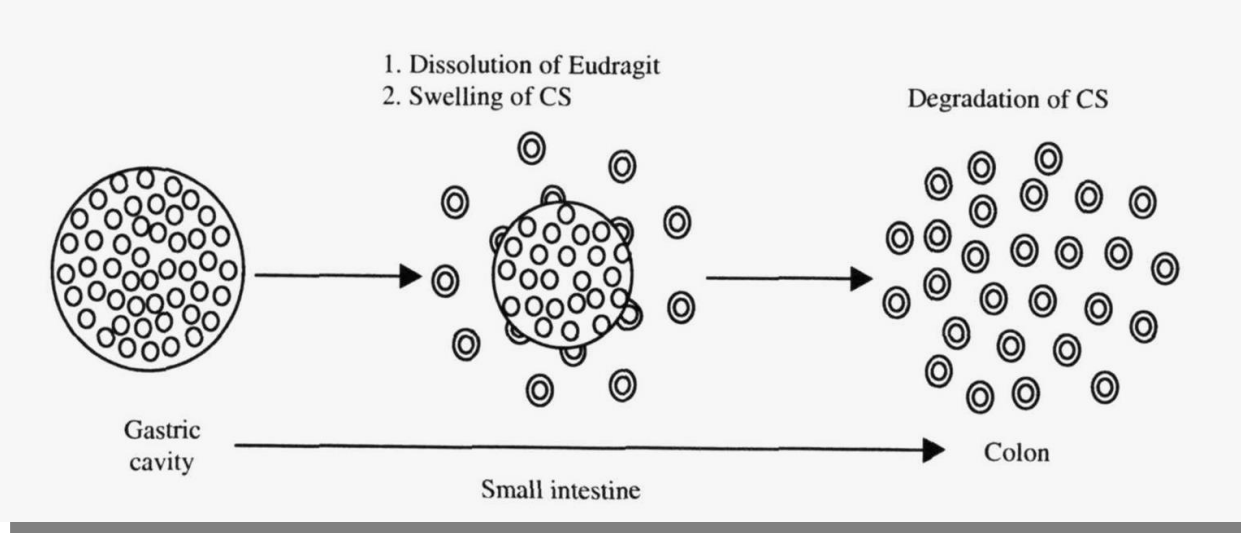
SEM picture of multi-layer coating systems



Bevonás

Enzimatiskus bomlás

Természetes poliszacharidok (pektin, xilán, kitozán stb.) nem emészthetők a gyomorban vagy a vékonybélben, de degradálódnak a colonban az ott levő bélbaktériumok hatására.



Hatóanyag: diklofenak

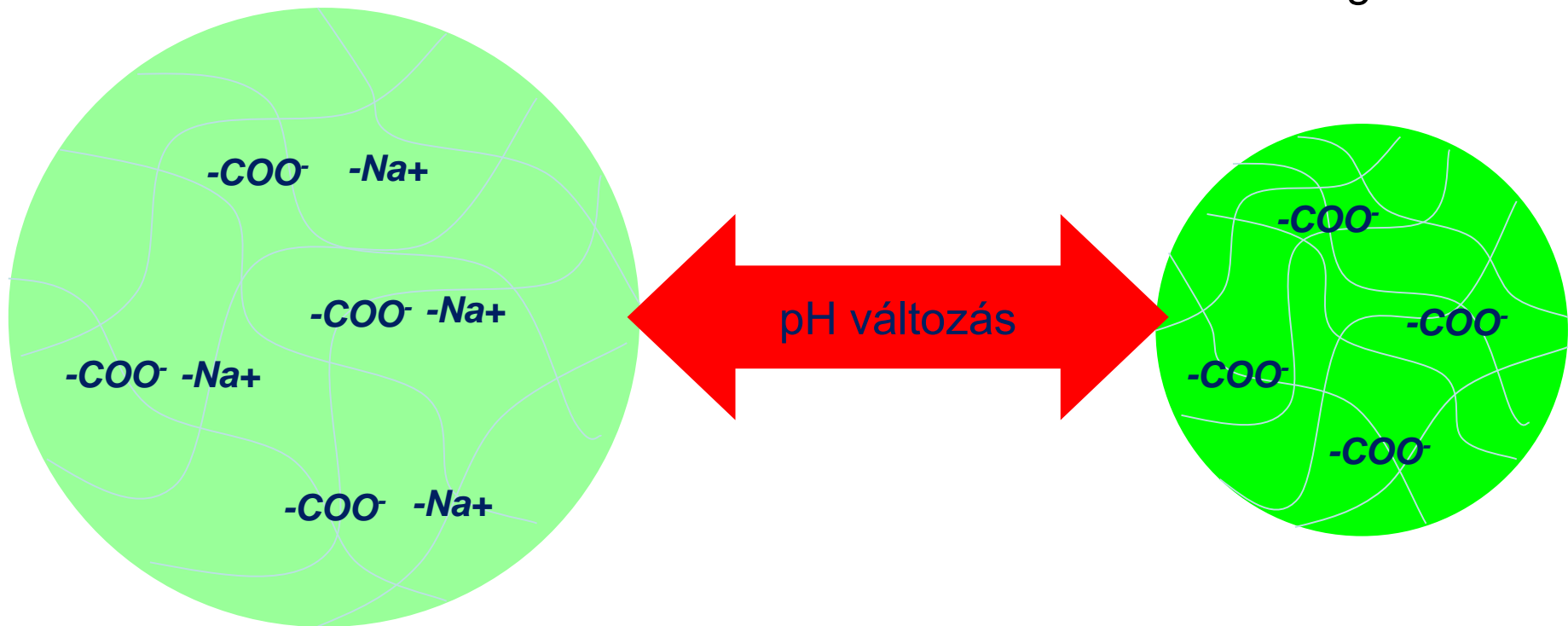
Szervezet által irányított (önszabályzós) rendszerek

Önszabályzós rendszerek

Hidrogének térfogatváltozása

duzzadás

zsugorodás



pH=5,5

pH=4,5

Önszabályzós rendszerek

Hatás	Hidrogél	Mechanizmus
pH	Sav, bázis hidrogél	pH változására — duzzadás — gyógyszer felszabadulás
Ion erősség	Ionos hidrogél	Ion erősség változás hatására a gélen belül megváltozik az ionkoncentráció — duzzadás — gyógyszer felszabadulás
Kémiai	Elektron-akceptor hidrogélek	Elektron-donor vegyület hatására komplex képződés — duzzadás — gyógyszer felszabadulás
Enzim-szubsztrátum	Enzim tartalmú hidrogélek	Szubsztrát hatására — enzimatis átalakulás — duzzadás — gyógyszer felszabadulás

Önszabályzós rendszerek

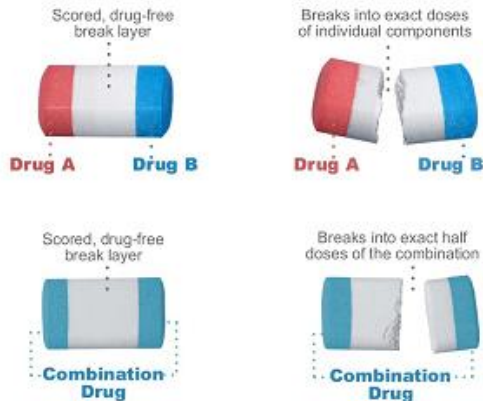
Hatás	Hidrogél	Mechanizmus
Hő	Hőérzékeny hidrogélek	Hőmérséklet változás hatására — változás a polimer-polimer és a víz-polimer interakcióban — duzzadás — gyógyszer felszabadulás
Elektromos erőter	Polielektrolit hidrogélek	Elektromos erőterben megváltozik a — membrán töltése — gyógyszer elektroforetikus viselkedése — nedvesedés — h.a. felszabadulás
Ultrahang	Etilén-vinil alkohol	Ultrahang hatására — nő a hőmérséklet — kioldódás

Egyéb megoldások

Accu-Break Pharmaceuticals Inc.

Több dózisú tableta

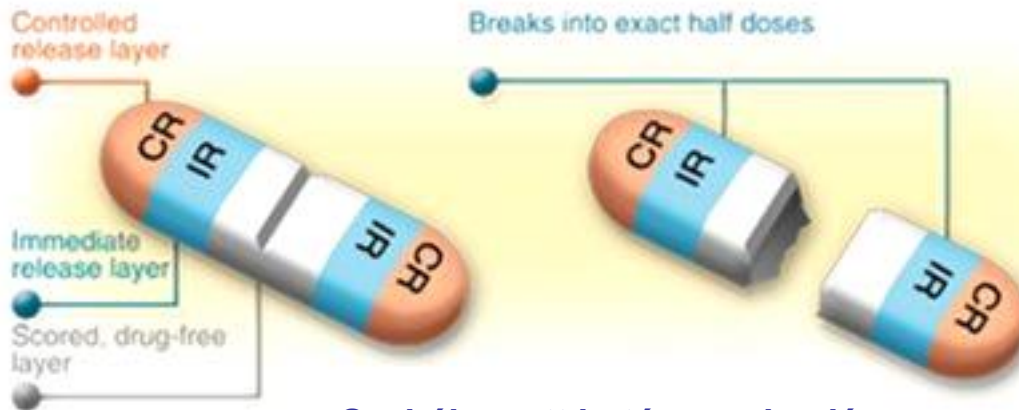
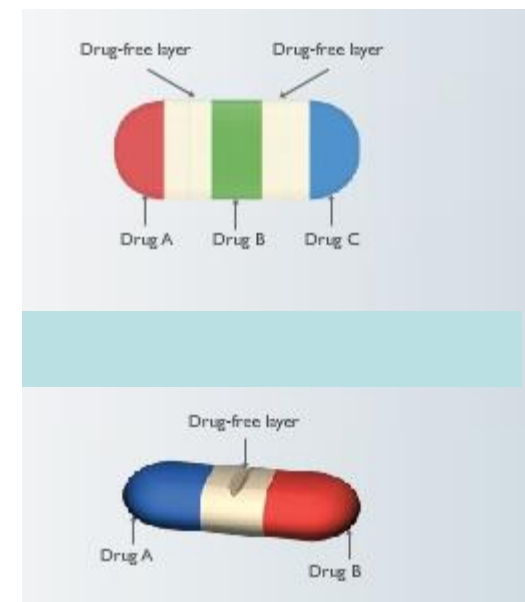
„split-dose”



„fixed dose”

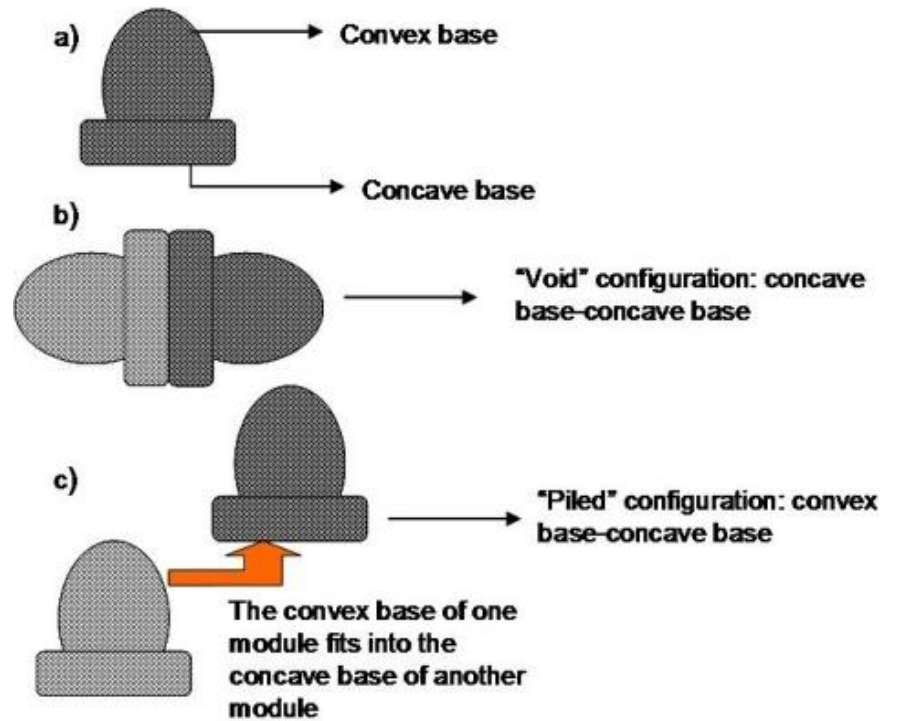
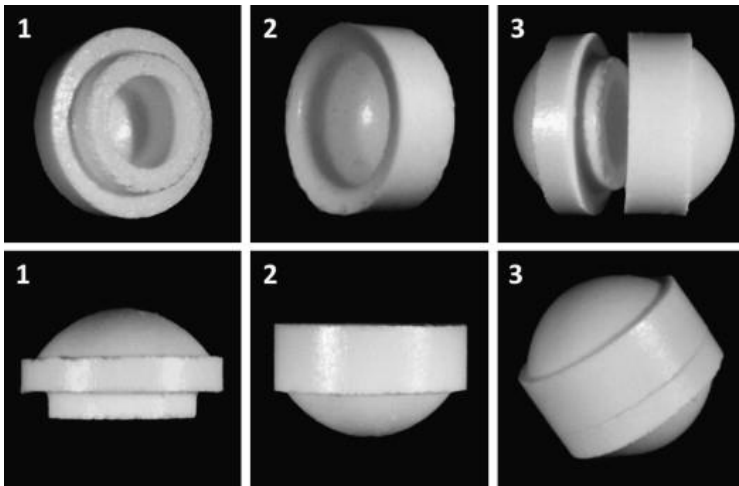
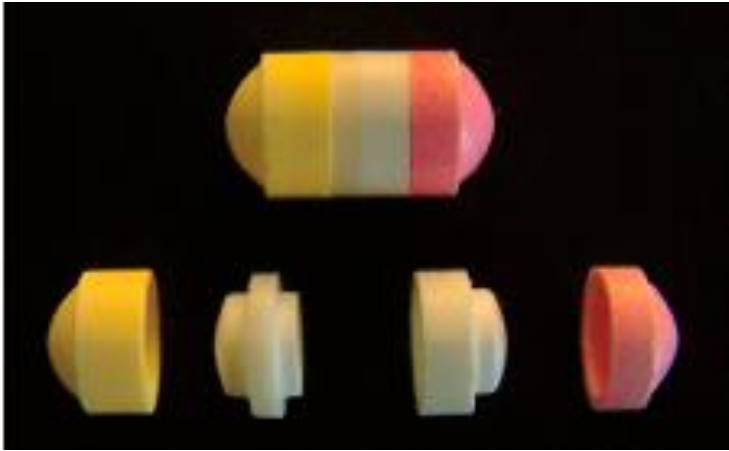


Inkompatibilis hatóanyagok



Szabályozott hatóanyagleadás

„LEGO” tabletták (Dome matrix module)



Moodley K, Pillay V, Choonara YE, du Toit LC, Ndesendo VM, Kumar P, Cooppan S, Bawa P : Oral Drug Delivery Systems Comprising Altered Geometric Configurations for Controlled Drug Delivery, *Int J Mol Sci* (2011)

Szenzoros tabletták

gyógyszergyártó japán Otsuka és
digitális fejlesztő Proteus Digital Health



Abilify MyCite®

(aripirazole tablets with sensor)

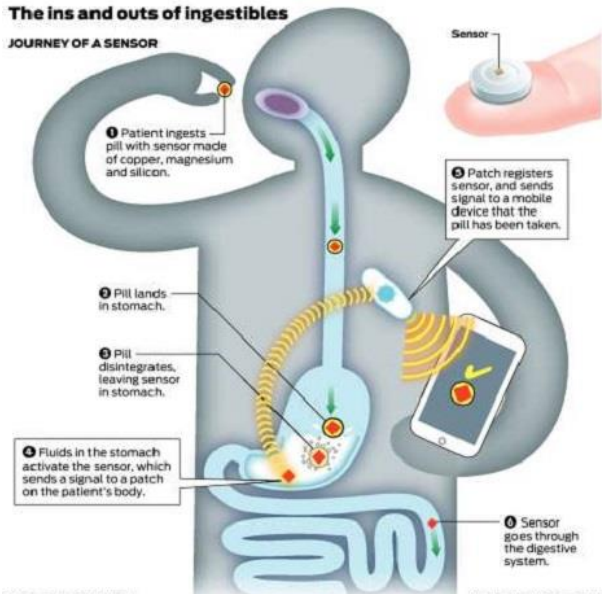
2, 5, 10, 15, 20, 30 mg

(skizofrénia, bipoláris zavar,
depresszió)



The ins and outs of ingestibles

JOURNEY OF A SENSOR



mellkasra rögzíthető
érzékelő tapasz

okostelefonos
jelfeldolgozás

HOW IT WORKS

1: Patient takes pill which has been modified to contain edible microchip

2: After pill is swallowed, chip is activated by stomach fluids, sending a signal to patch on arm

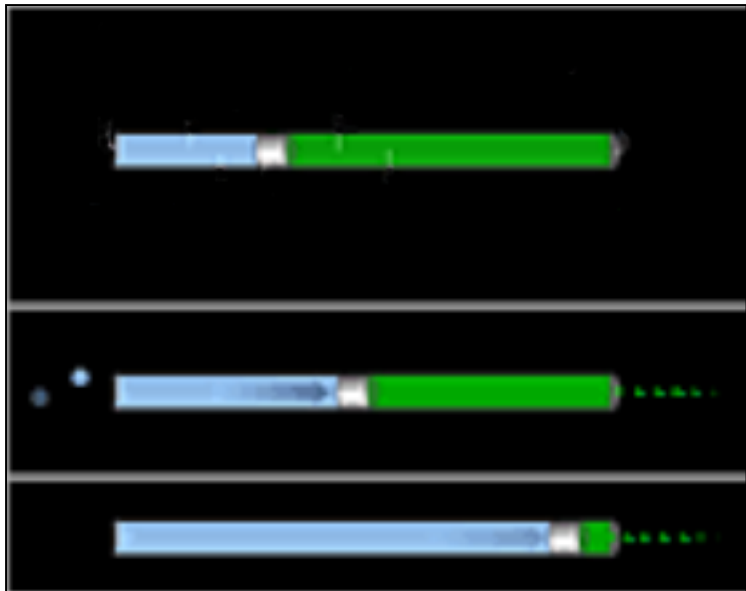
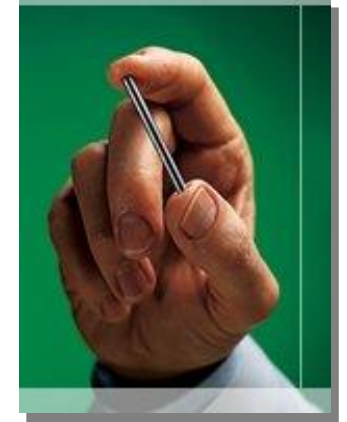
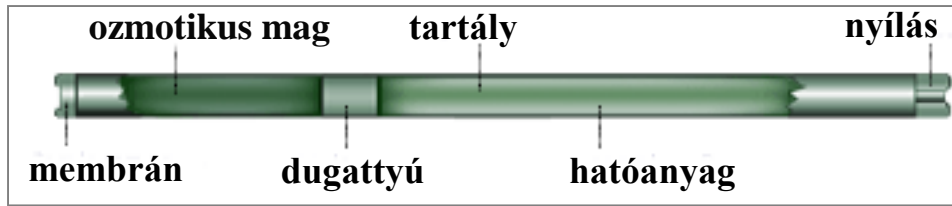
3: Patch contains receiver which decodes data about drug

4: Receiver transmits information to mobile, telling patient when next dose is due and provides other health data

0.5mm

Implantátumok

Ozmotikus rendszerek



Norplant

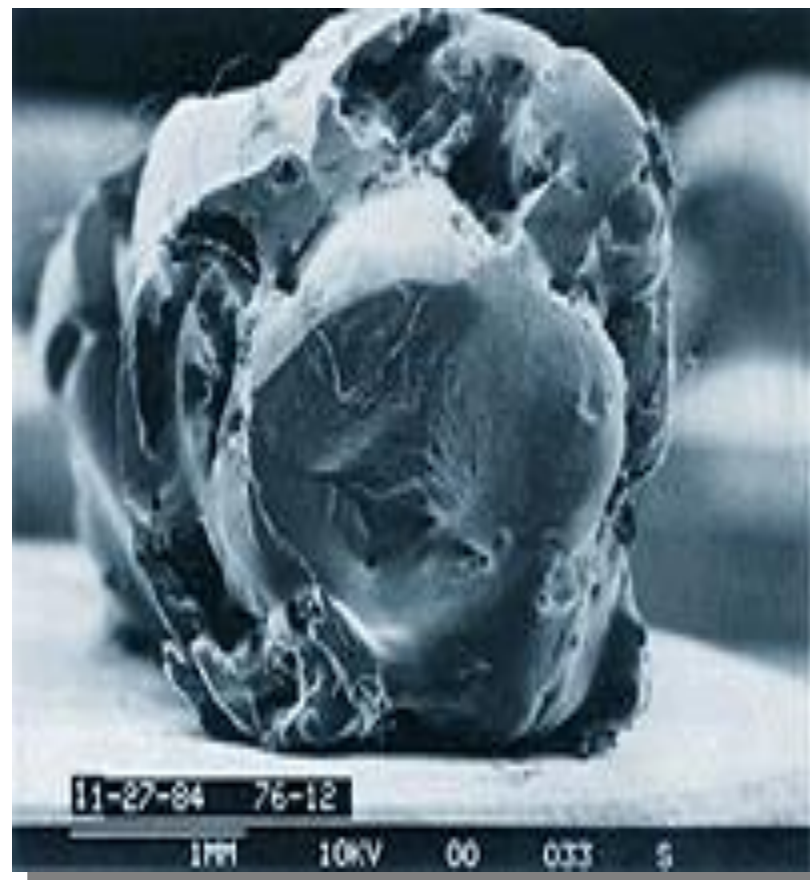
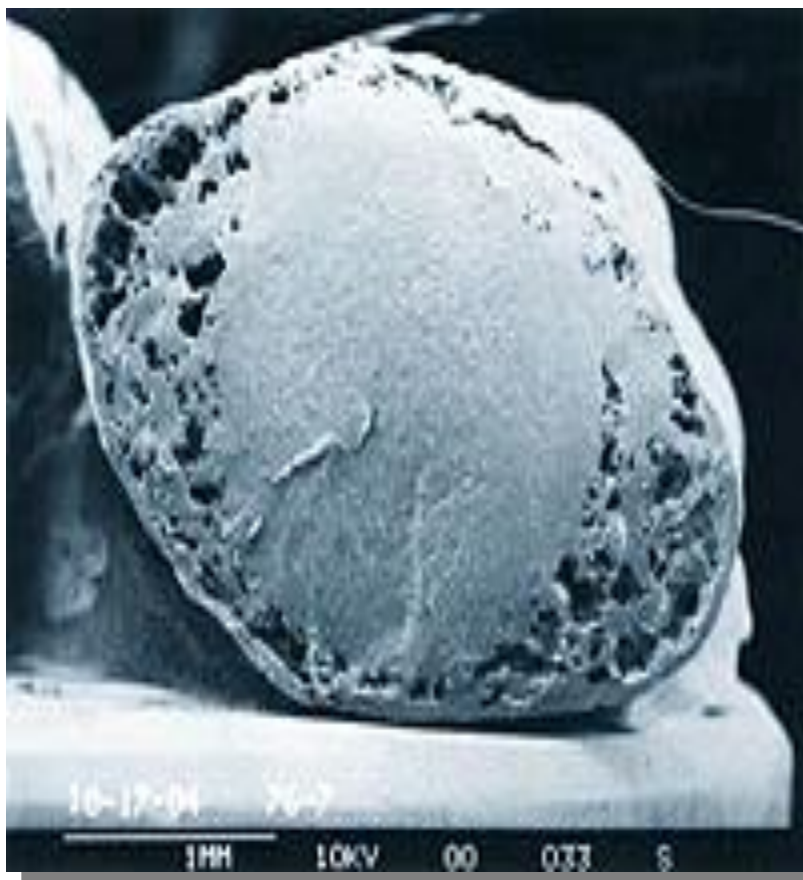


PNI File

Hatóanyagleadás: 5 év

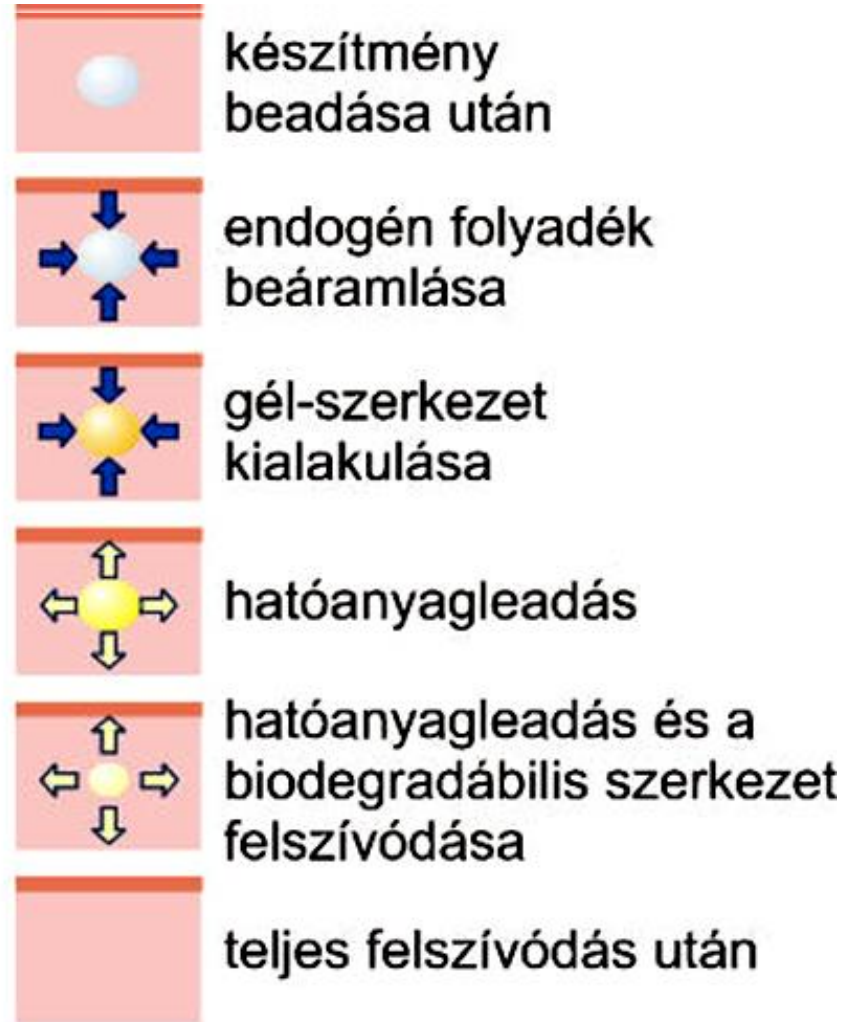
*Biodegradábilis pálcika implantálás után
9 héttel (bal) és 16 (jobb) héttel*

Erodeálódó implantátum



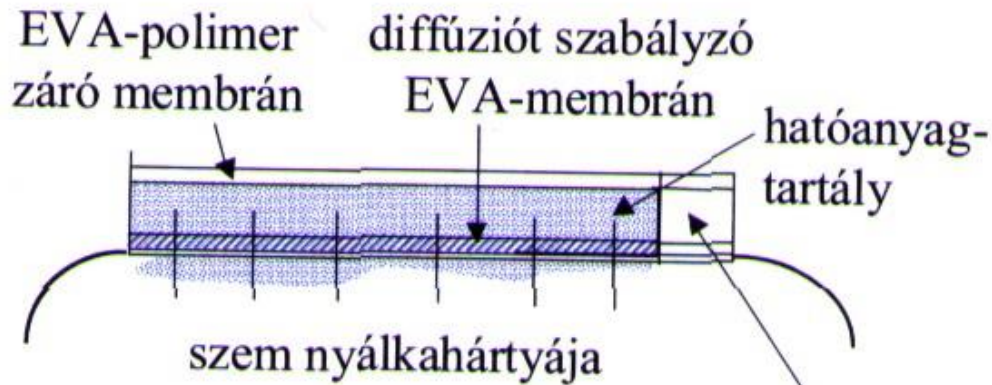
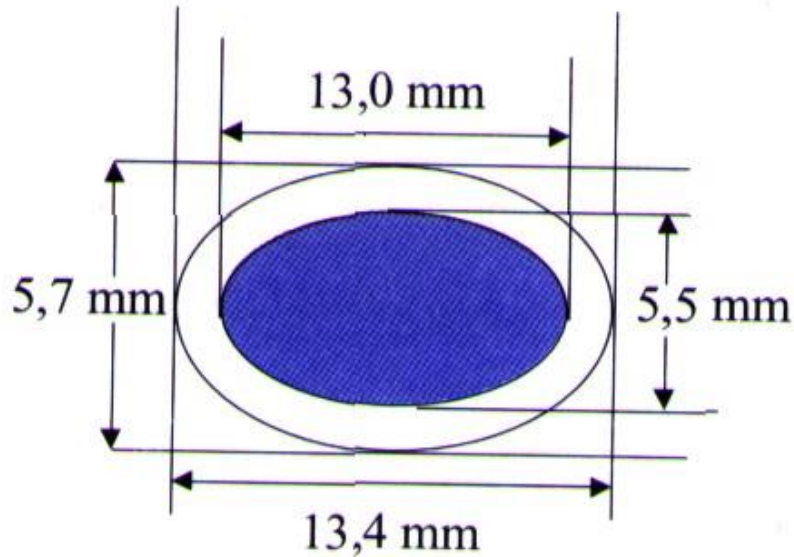
Lokális „implantátum” a fogászatban

Lokális depo

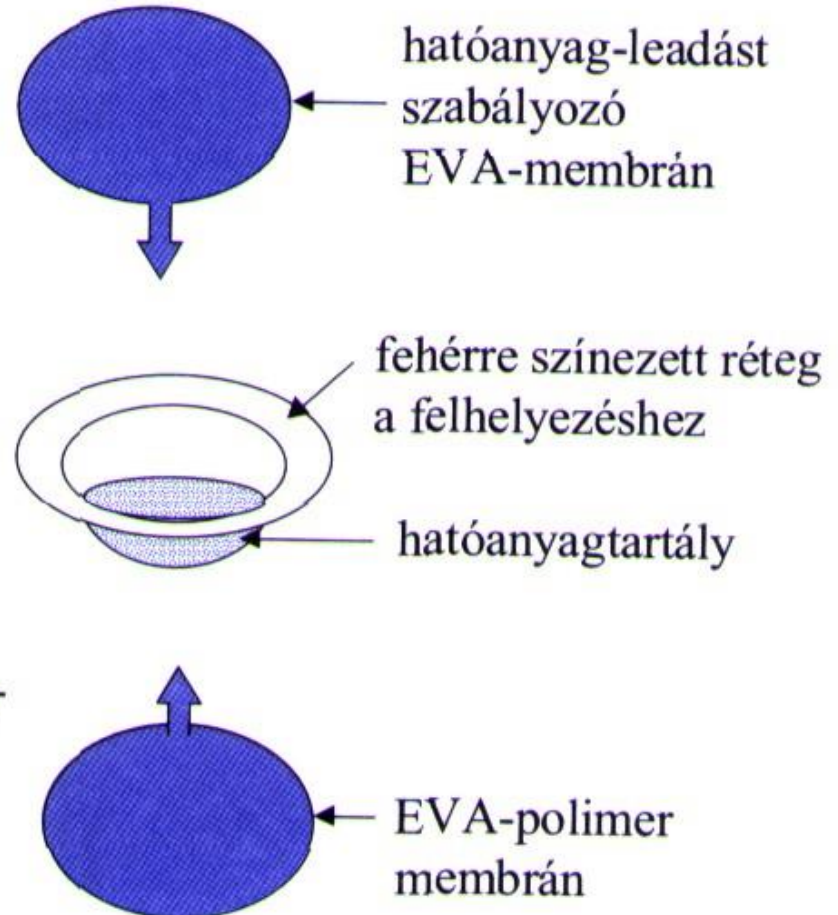


Szemészeti terápiás rendszer

Ocusert



láthatóvá tett réteg a felhelyezéshez

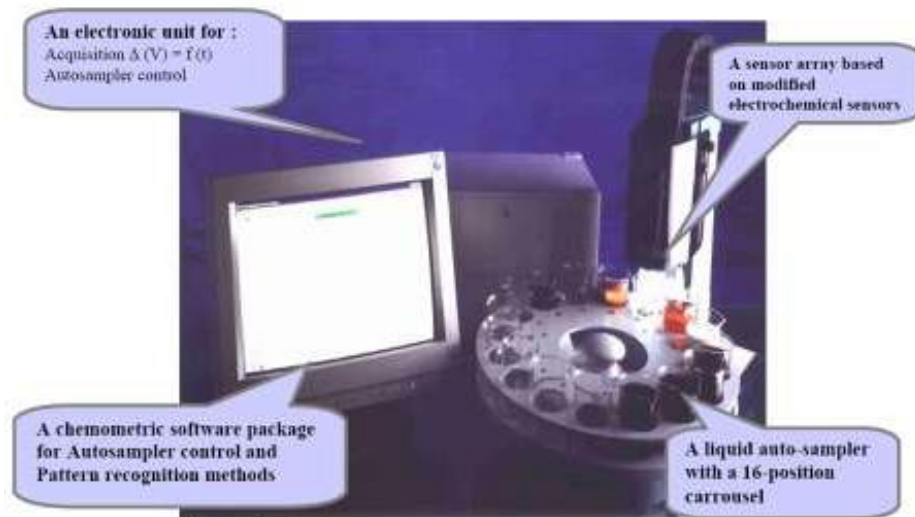


Hatóanyag: pilokarpin
Hatóanyagleadás: 18 μ g/óra, 7 nap

Gyermekgyógyászati készítmények

Gyermekgyógyászati készítmények

FDDF tabletták
ODT készítmények
Mukoadhezív filmek
„Nyalókák”



Elektronikus nyelv



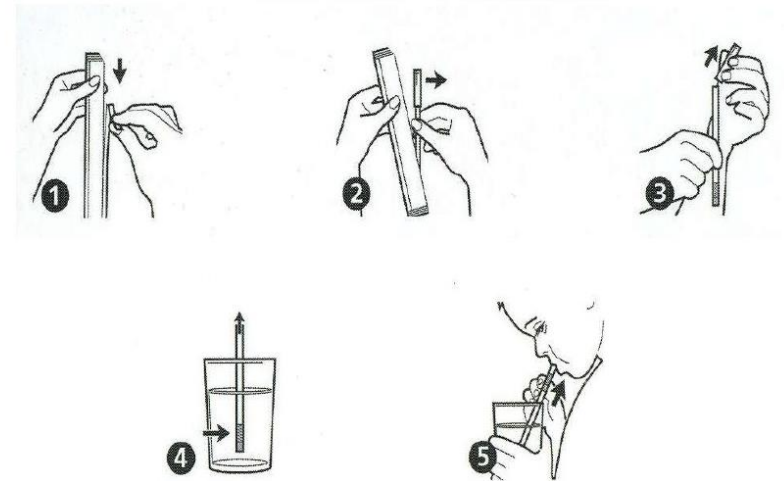
SIP technológia



www.bbc.co.uk/2/hi/health

**Szívószálba töltött
granulátum vagy pellet**

**Clarosip (klaritromicin)
(Grünenthal GmbH)**



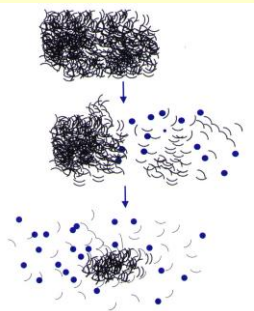
Segédanyagok

Segédanyagok

A hatóanyag kioldódását befolyásoló segédanyagok

Hidrogélek: polihidroxietyl metakrilát (PHEMA)
keresztthálós polivinil alkohol (PVA)
keresztthálós polivinil pirrolidon (PVPP)
polietilén oxid (PEO)
poliakrilamid (PA)

Biodegradábilis polimerek: politejsav (PLA)
poliglikolsav (PGA)
polikaprolakton (PCL)
polianhidridek
poliortoészterek



Mukoadezív polimerek: karboximetilcellulóz nátrium (CMCNa)
poliakrilsav
tragakanta
metilcellulóz
pektin

Oldódó polimerek: polietilén-glikol (PEG)
polivinil alkohol (PVA)
polivinil pirrolidon (PVP)
hidroxipropil metilcellulóz (HPMC)

Nem biodegradábilis polimerek: polivinil acetát (PVA)
polidimetil sziloxán (PDS)
polieter uretán (PEU)
polivinil klorid (PVC)
cellulóz acetát (CA)
etilcellulóz (EC)

Természetes poliszaccharidok:
xantán gumi
guár gumi

Ozmotikus anyag

Szervetlen vízdékony vegyületek

MgSO₄, NaCl, KCl, Na₂SO₄, NaHCO₃

Szerves polimerek

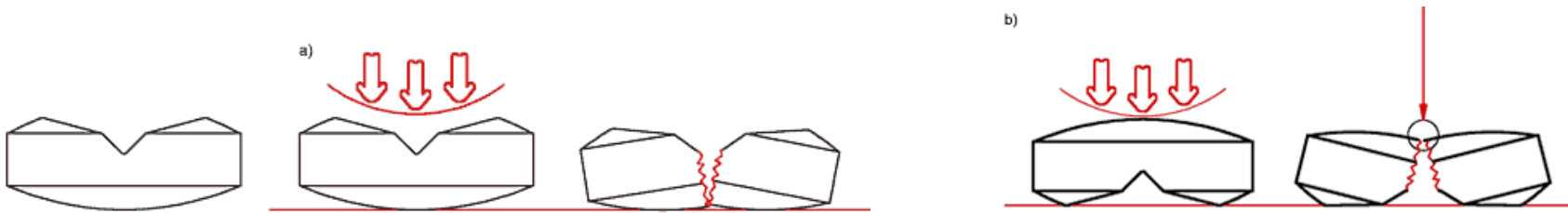
CMCNa, HPMC, hidroxietil metilcell., MC, PEO, PVP

Ioncserélő gyanták

Tipus	Ioncserélő csop.	Polimerlánc	Ioncserélő gyanta
Erős kation	-SO ₃ H	Polisztirén – DVB	INDION – 244, 254, 284
Gyenge kation	-COOH	Metakrilsav – DVB	Amberlite IRC-50
Erős anion	N ⁺ R ₃	Polisztirén - DVB	Dowex-1, Amberlite IR400
Gyenge anion	N ⁺ R ₂	Polisztirén – DVB	Dowex-2, Amberlite IR4B

DVB= divinilbenzol

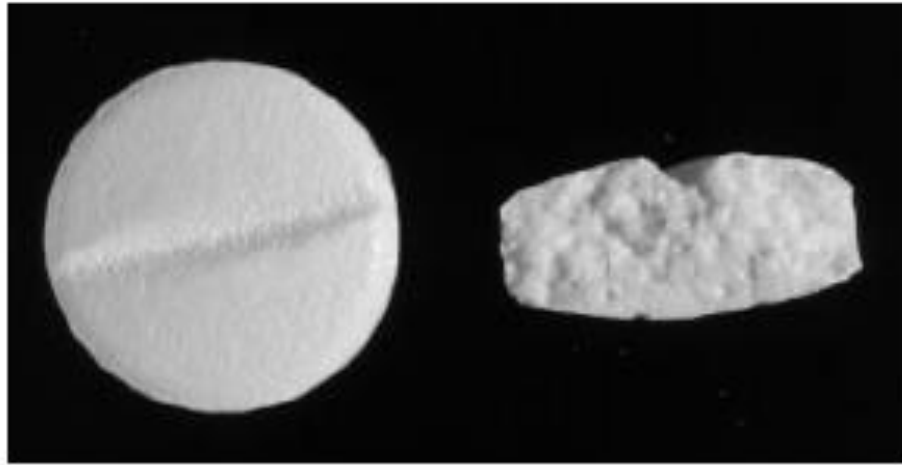
Felezni vagy nem felezni? Mikor felezhető egy készítmény?



A készítmény abban az esetben felezhető, ha a hatóanyag-leadás mechanizmusát nem befolyásolja a felezés.

Felezni, vagy nem felezni?

Multipartikuláris rendszerek,

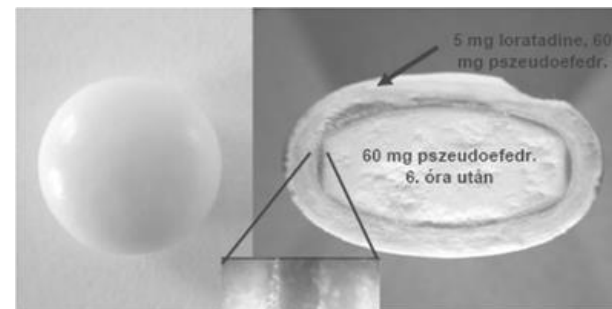


Pl. Betaloc ZOK, Metoprolol Z

...felezhetők, de nem poríthatók és nem rághatók szét!

Felezní, vagy nem felezní?

Nem felelzhettek



- *szublinguális és bukkális tabletták*
- *bélben oldódó bevonatú tabletták*
- *hosszú ideig ható vagy lassú hatóanyagleadású nem multipartikuláris tabletták (SR, LA, CR, SA, TD, TR, XL)*
- *köpenyes tabletták*
- *réteges tabletták*
- *eltérő hatóanyagtartalmú pelletekből készült tabletták*
- *matrix tabletták*
- *ozmotikus tabletták*
- *gyomorretentív készítmények*

Felelni, vagy nem felelni?

Esetlegesen felelhetők

- ***gyomornedvben oldódó védőbevonattal ellátott, ill. cukorbevonatú tabletták***
- ***rágótabletták***
- ***mukoadhezív készítmények***

Felnyithatók, esetleg szétrághatók a kapszulák?

Felnyithatók:

- port tartalmaznak - folyadékba keverhetők (inkompatibilitás)
- ételre rászórni (pl. ampicillin, doxycyclin)

Nem nyithatók fel és nem rághatók szét:

- nyújtott hatóanyagleadású kapszulák (pelleteket vagy szemcsés anyagokat tartalmaznak)
- OROS kapszulák

Nem rághatók szét:

- módosított hatóanyagleadású kapszulák
- bevont kapszulák
- enteroszolvens bevonattal ellátott pelleteket tartalmazó kapszulák

Célzott hatóanyag-leadású készítmények

Célzott hatóanyag-leadású készítmények

Kemoterápia

Kemoterápiás mellékhatások

metotrexát - máj- és vesekárosodás, kopaszság,

doxorubicin - szívizom-károsodás,

vinkrisztin - perifériás idegek károsodása, kopaszság,

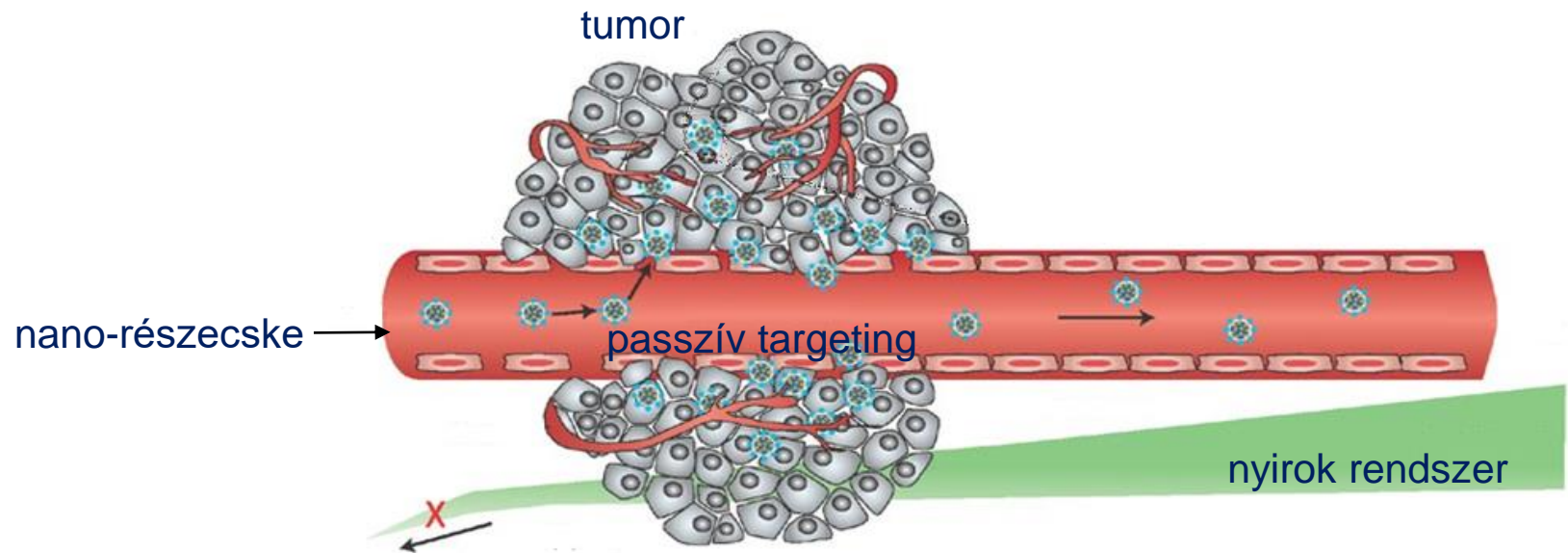
daunorubicin- szívizom-és csontvelő károsodás,

citarabin - csontvelő-és bélfal-károsodás

Célzott hatóanyag-leadású készítmények

Passzív targetálás

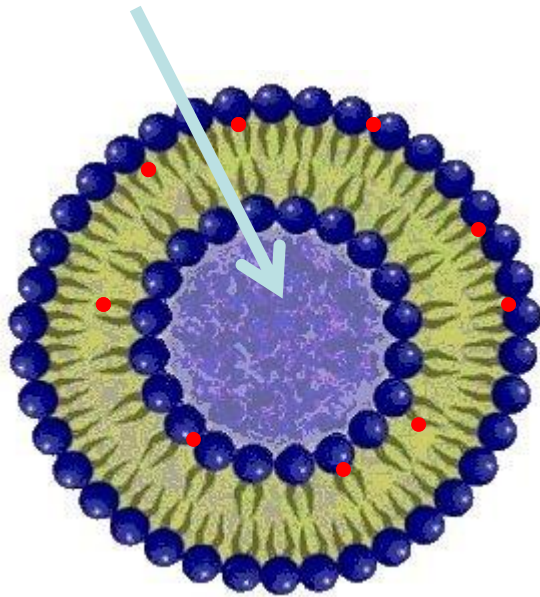
Elősegíti az, hogy a tumor-szöveti erek a gyors növekedés miatt megnövekedett permeabilitással rendelkeznek, és a nanorészecskék tartózkodási ideje a tumor helyén a lassú clearance miatt megnő.



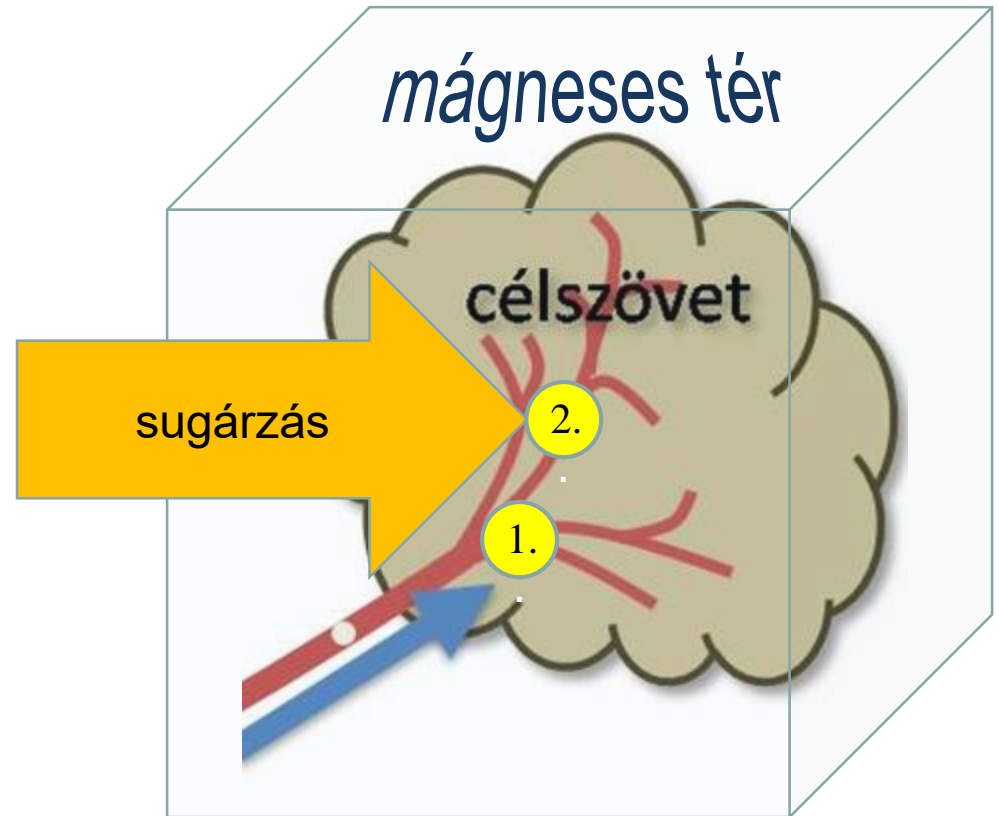
Célzott hatóanyag-leadású készítmények

Passzív targetálás

Mágnesezhető
mag



Mágnesezhető liposzómák



1. részecskék összegyűjtése a mágneses térben
2. hatóanyag felszabadítás

Liposzóma

Doxil[®]

- természetes foszfolipidek
- a hidrofil foszfát fejek kifelé, ill. a belseje felé néznek



Doxorubicin



Liposome



Pegylated Liposome

Nanorészecskék alkalmazása a nukleáris medicinában

Polyák András PhD értekezés, 2011, SE

^{99m}Tc-al jelzett doxorubicin

Célzott hatóanyag-leadású készítmények

Aktiv targetálás



A célzás három lehetséges szintje:

1. Elsőrendű célzás – szerv/szövet célzása

A DDS –ből egy bizonyos, célzott területen, szervben vagy szövetben szabadul fel a h.a.-t (pl. nyirokcsomók, hasüregbe, többes üreg, agyi kamrák, szem, ízületek stb. kezelésére),

2. Másodrendű célzás – a sejt célzása

A DDS részecskék egy adott szerv vagy szöveten belüli sejtekhez kötődve szabadítja fel a hatóanyagot (pl. a máj Kupffer sejtjeinek szelektív kezelése). Általában egy a DDS felületén rögzített antitest által, amely képes specifikusan felismerni és kötődni a célsejt felszínén egy specifikus antigénhez.

3. Harmadrendű célzás - sejten belüli célzás

DDS a megcélzott sejtben belül intracellulárisan szabadítja fel a hatóanyagot (pl. receptor-ligandum által közvetített gyógyszerbevitel egy sejtbe endocitózis által.)
Például: gén szállítása.

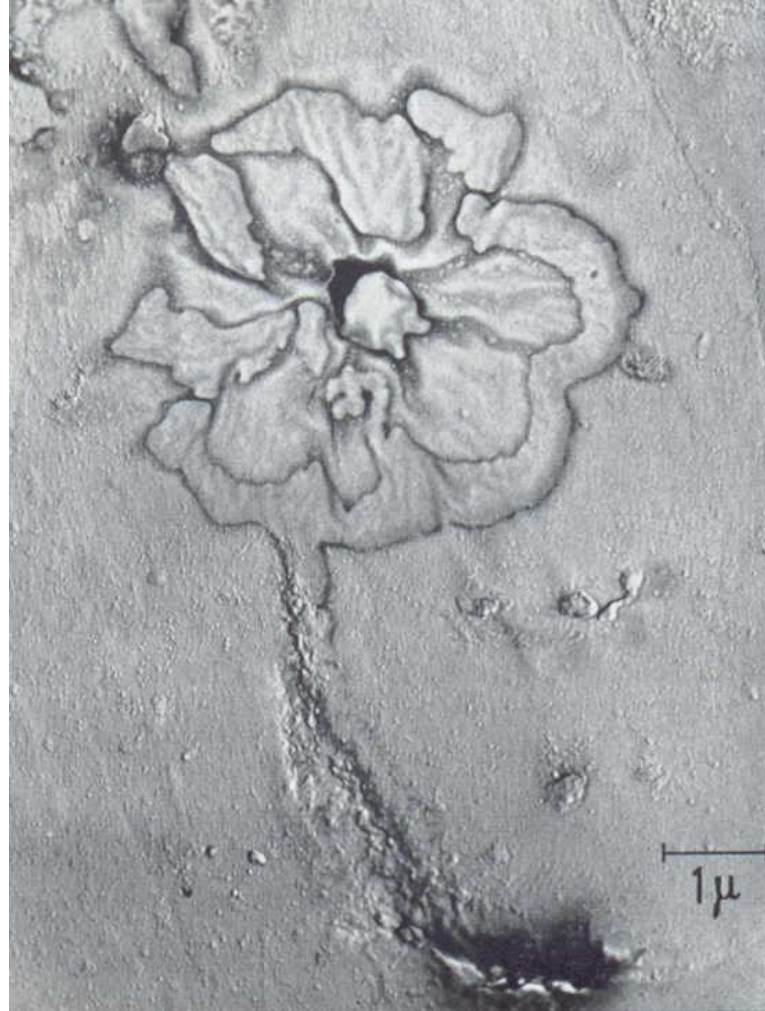
Kívülről szabályozható rendszerek

Kívülről szabályozható rendszerek

Patient Controlled Analgesia (PCA)



Köszönöm a figyelmet!



Műtermék!