



PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
UNIVERSITY OF PÉCS

PTE ÁOK Gyógyszerésztudományi Kar

BEVEZETÉS A BIOFARMÁCIÁBA

PÁL SZILÁRD

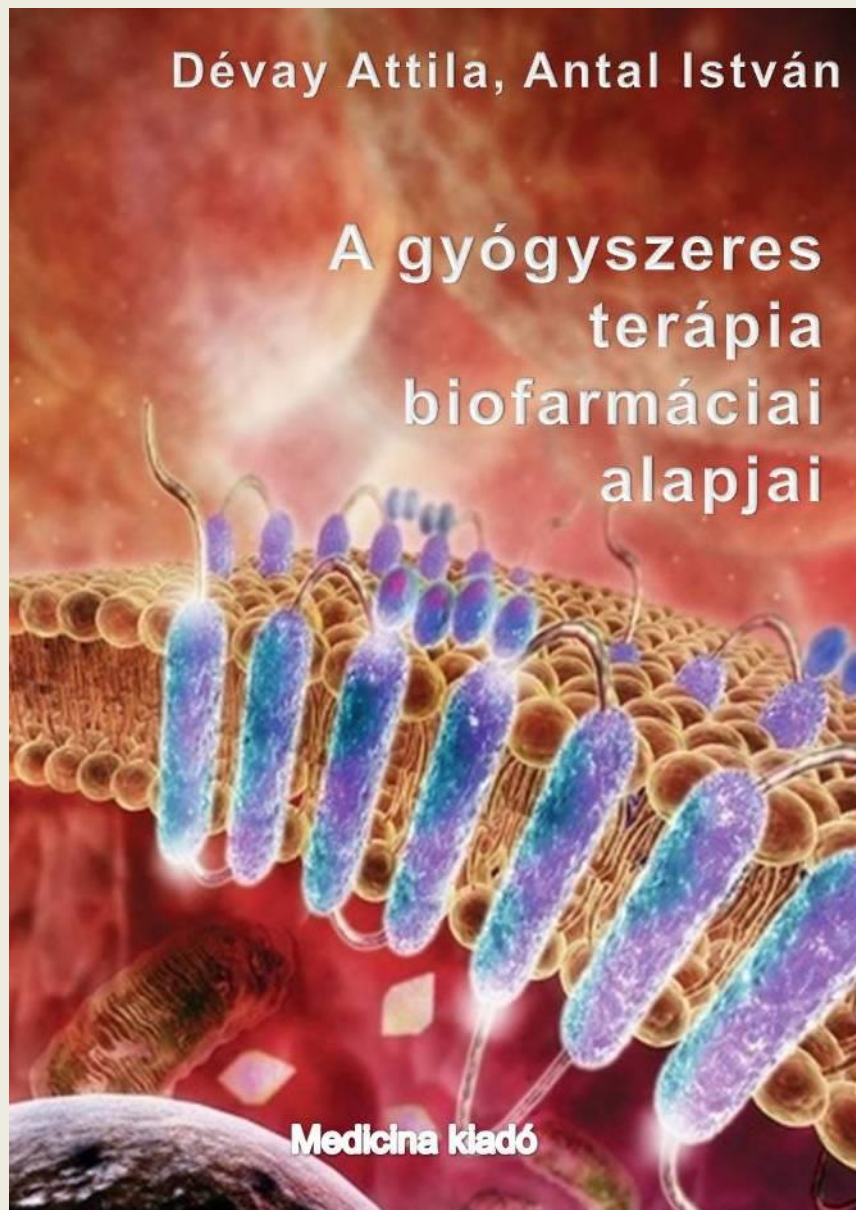
PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
GYÓGYSZERTECHNOLÓGIAI ÉS BIOFARMÁCIAI INTÉZET

ZH-k időpontjai

- Szeptember 25.
- November 6.
- December 4.

Alapfogalmak

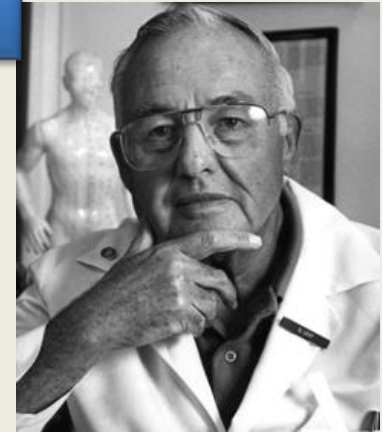
Biofarmácia tankönyv



Gyakori kérdések a gyógyszerértárban

- Hogyan és mikor kell bevenni?
- Szedhetik-e várandósok?
- Szedhetik-e szoptató anyukák?
- Mikor kezd hatni?
- Meddig tart a hatás?

A biofarmácia kialakulása



Gerhard Levy

A „*biopharmaceutics*” kifejezést **Gerhard Levy** találta ki és írásban **John G. Wagner** 1961-es közleményében találkozhatunk vele először.

A felhalmozódott ismeretanyag ekkor jutott el olyan szintre, hogy önálló tudományterületként és szemléletmódként jelenhessen meg. *Wagner* később a biogyógyszerészet létrejöttéről így fogalmazott: „*a body of knowledge which needed a name*”

Wagner, J.G.: Biopharmaceutics: Absorption aspects, J. Pharm. Sci., 50, p 359-387. 1961.

Mi a biofarmácia?

A **biofarmácia gyógyszerészeti diszciplína**, a modern gyógyszerkutatás, minőségellenőrzés, gyógyszerellátás elméleti és gyakorlati ismereteinek egyik fontos szakterülete.



A biofarmácia a gyógyszerkészítmény és az élő szervezet közötti kapcsolatot tanulmányozza.

A biofarmácia kialakulása

Sajátos szemléletmódjával a hatóanyag és a hatóanyagot tartalmazó készítmény tulajdonságait vizsgálja az élő szervezetben.

A biofarmácia

- **modellezi** a gyógyszerkészítmény és a szervezet kölcsönhatásait kísérő folyamatokat,
- feltárja a gyógyszerek, biofarmáciai **szempontból lényeges fizikai, kémiai, farmakológiai tulajdonságait** valamint,
- vizsgálja a szervezet farmakodinámiás, és/vagy toxikológiai válasza, továbbá a terápiás hatás kialakulásának bonyolult **kapcsolatrendszerét** .

A biofarmácia helye/szerepe



**Gyógyszer-
technológia**

BIOFARMÁCIA

**Gyógyszer-
hatástan**

LADME(R) rendszer

LADME rendszer

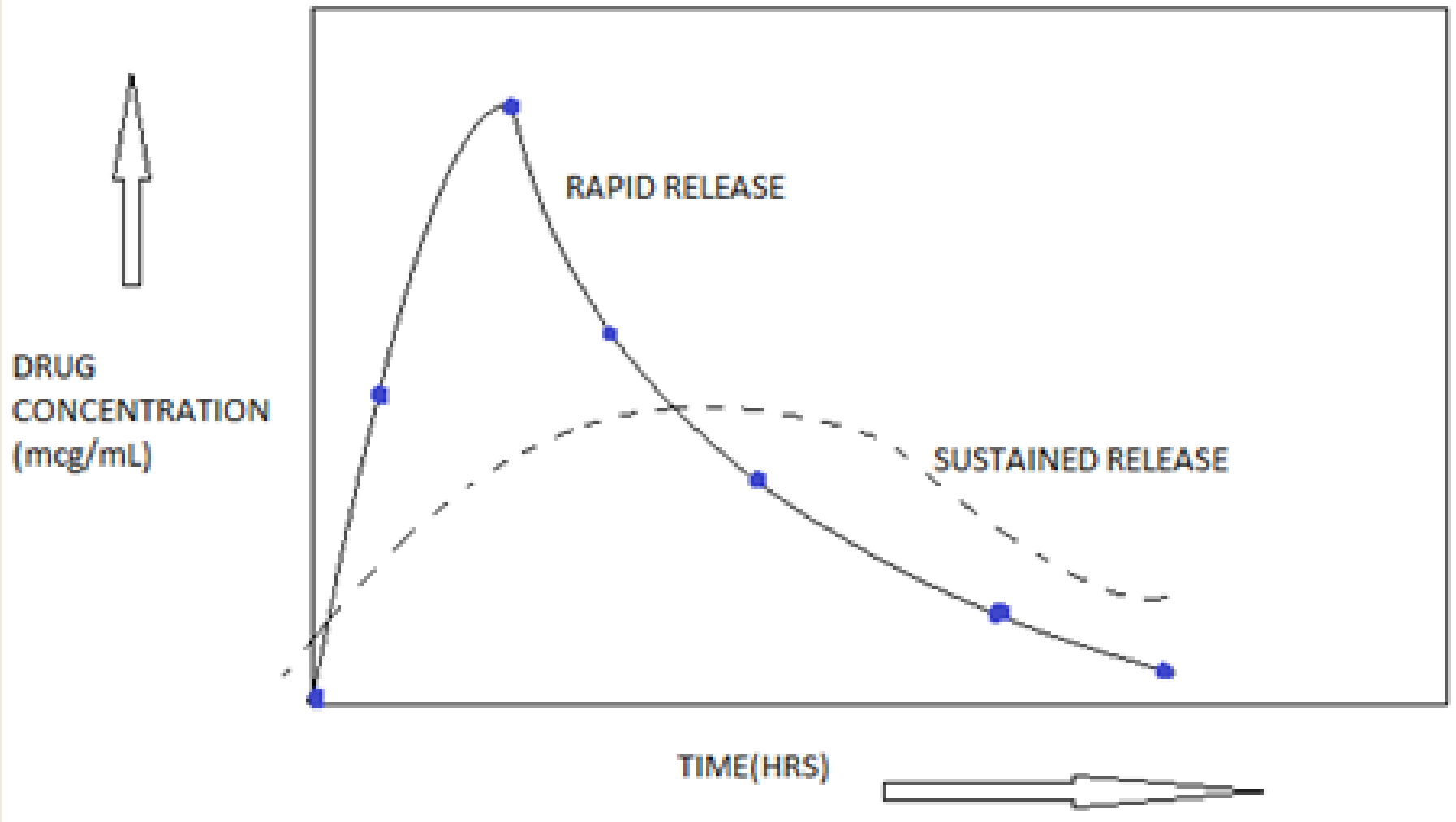


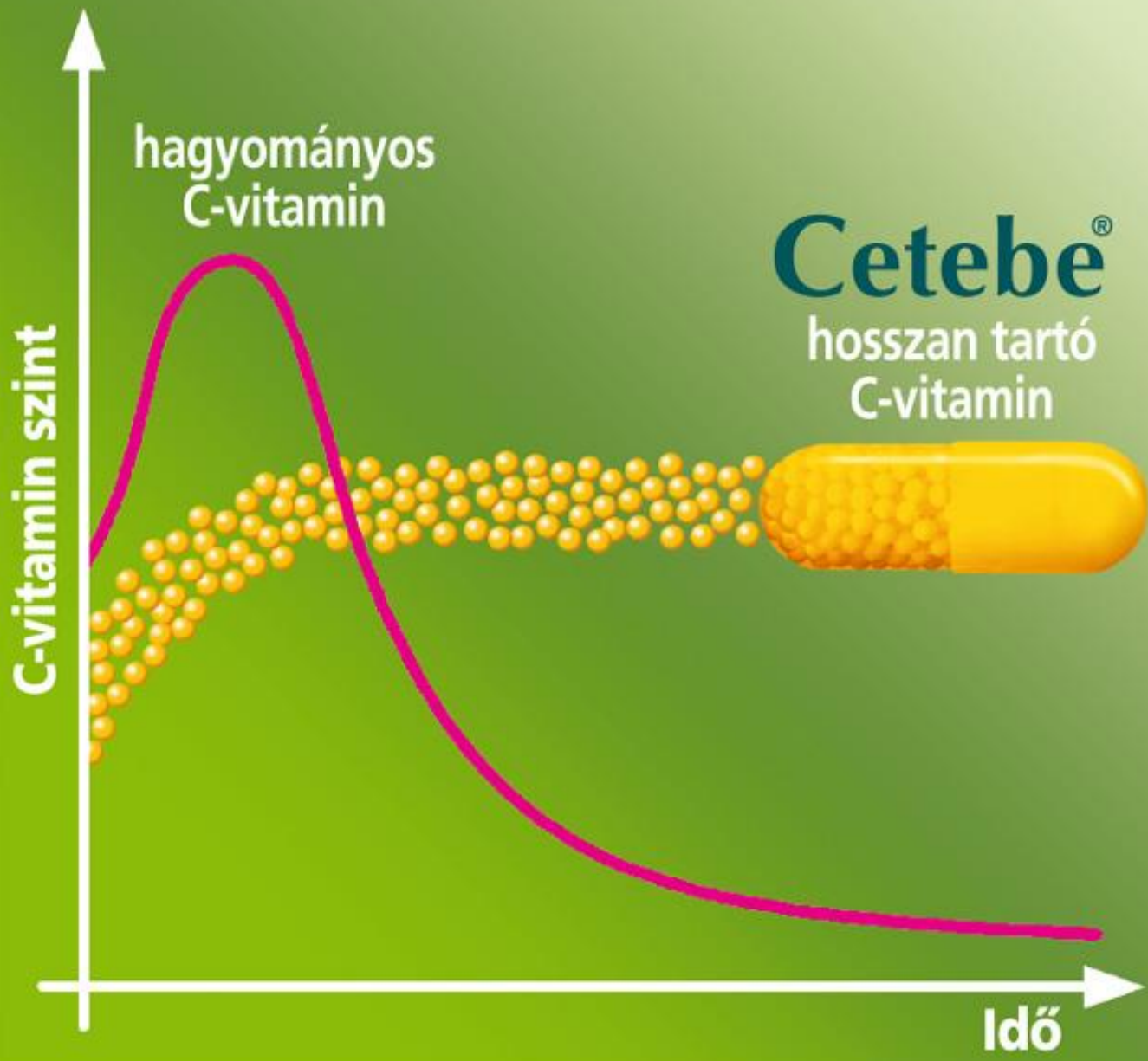
Liberáció

A liberáció a hatóanyag(ok) felszabadulása a gyógyszerkészítményből.



Kioldódási profilok





A kezdetek (1897) ...



Arthur Amos Noyes



Willis Rodney Whitney

THE RATE OF SOLUTION OF SOLID SUBSTANCES IN THEIR OWN SOLUTIONS.

BY ARTHUR A. NOYES AND WILLIS R. WHITNEY.

Received October 11, 1897.

This is then the law which is first to be tested. Its mathematical expression is :

$$\frac{dx}{dt} = C(S - x),$$

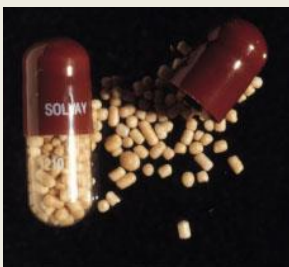
where S represents the solubility of the substance, or the concentration of its saturated solution; x the concentration at the expiration of the time t , and C a constant.

As this is the case with two substances of so widely different chemical nature and physical properties as benzoic acid and lead chloride, it is safe to assume that the law is a general one. It may be expressed as follows: The rate at which a solid substance dissolves in its own solution is proportional to the difference between the concentration of that solution and the concentration of the saturated solution.

MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY,
BOSTON, MAY, 1897.

1897

- **Noyes és Whitney**
 - **"The Rate of Solution of Solid Substances in Their Own Solution."**
 - A kioldódás mértékét a részecske felszínén található túltelített réteg szabályozza



Bevonat granulátumok
bélben oldódó bevonat
védi a hatóanyagot
PI. Kreon
Enzimpótlás



Háromrétegű tablettát tartalmazó kapszula
Középső rétegben a hatóanyag
Lassú kioldódás
PI.: Dilacor XR 180 mg(diltiazem)
Magas vérnyomás



Réteges tablettá
Gyorsan oldódó réteg
(5 mg loratadin és 60 mg
pseudoefedrin)
Belső réteg lassú
kioldódású réteg
(60 mg pseudoefedrin)
PI. Claritin D
Allergia kezelése



Ozmotikus pumpa
Folyamatos (független a pH-tól, motilitástól)
kioldódás
PI. Procardia XL (30 mg)
Magas vérnyomás



Mátrix tablettá
Gyorsan oldódó réteg
(5 mg loratadin és 60 mg
pseudoefedrin)
PI. Procan SR 1000 mg
(procainamide HCl)
Anginás megbetegedés



Tablettává préselt pelletek
A GI traktusban a pelletekre
esik szét
PI. Toprol XL(100 mg
metoprolol succinate)
Magas vérnyomás, anginás
megbetegedés



Abszorpció

Az abszorpció a hatóanyag(ok) véráramba történő jutása.

- iv. alkalmazott gyógyszernél nem beszélhetünk abszorpcióról.
- per os adagolásnál számos tényező befolyásolja az abszorpciót (pl. a környezeti pH)

Disztribúció

A disztribúció során a hatóanyag(ok) a szisztémás keringésből a szövetekbe jutnak.

- a gyógyszerek nem egyenletesen oszlanak el a szervezetben, egyes szervekben felhalmozódhatnak
 - Centrális kompartment
 - Perifériás kompartment
 - Mély kompartment

Metabolizmus

A hatóanyag biotranszformációja

- a gyógyszerek a szervezet számára idegen anyagok
- csökkenti vagy megszünteti a gyógyszerhatást
- vagy éppen ellenkezőleg, erősíti a hatást

Exkréció

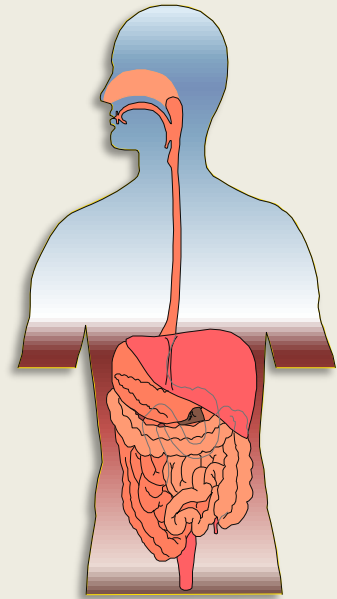
A hatóanyagtól történő végleges
„megszabadulás”

- vese
- epe
- tüdő
- tesdnedvek

Biofarmácia-alapú gyógyszer technológia

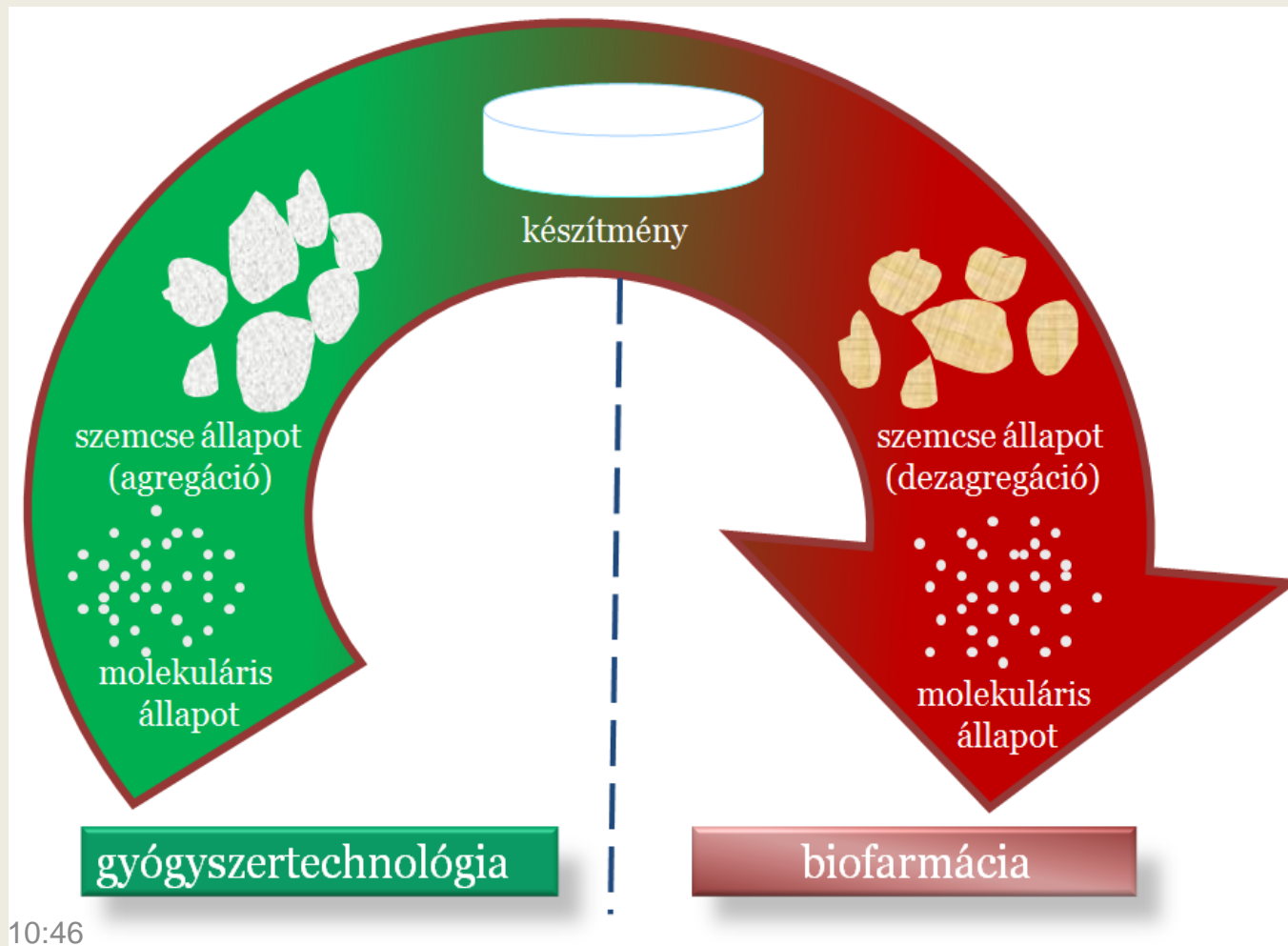
Korszerű eljárásokkal olyan készítményt kell előállítani, amely a hatóanyagot a szervezetben megfelelő

- helyen,
- mennyiségben,
- sebességgel képes leadni



Biofarmácia alapok

Gyógyszertechnológia-Biofarmácia

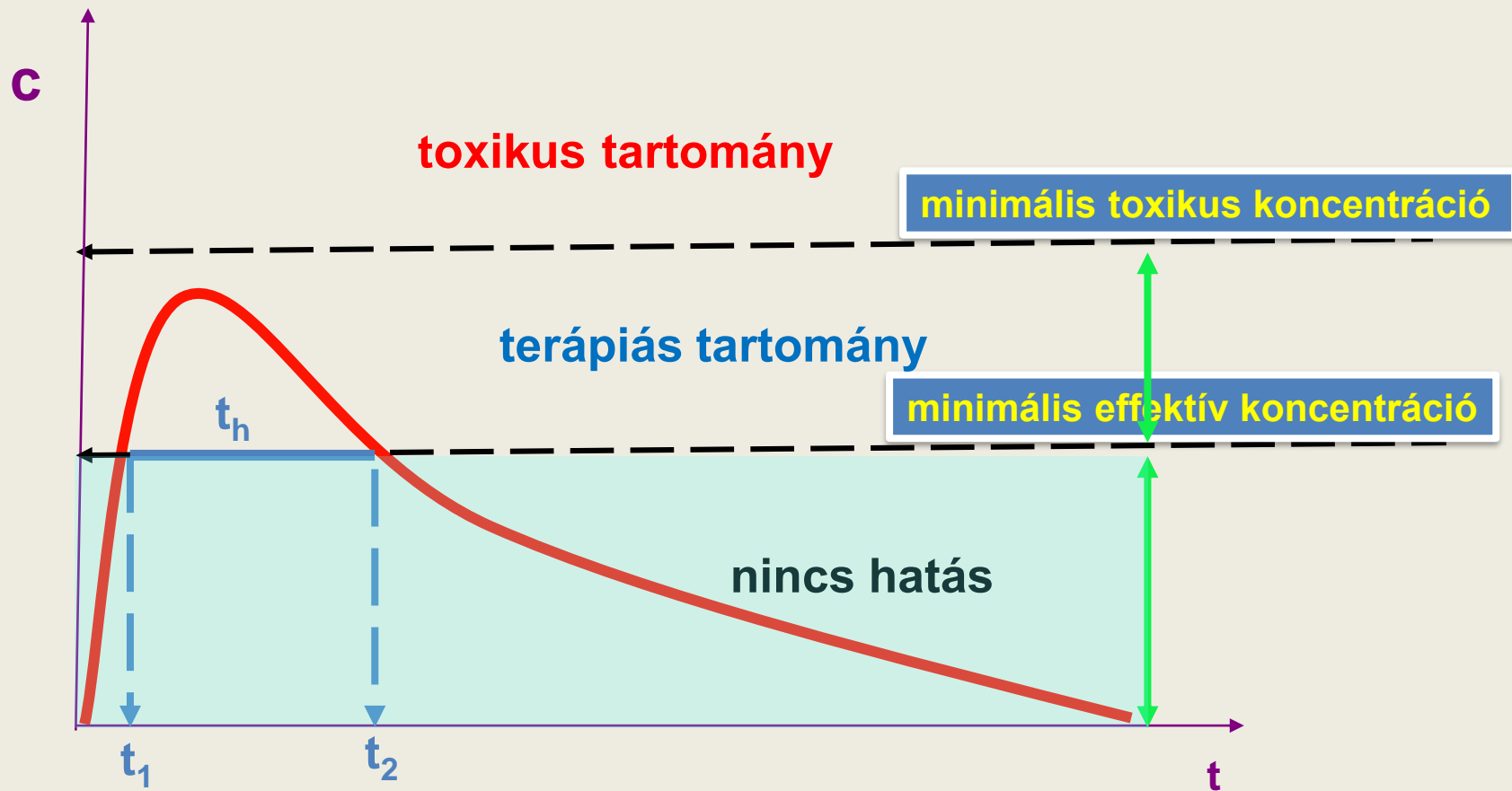


Gyakori kérdések

- Mit ajánl?
- Melyik jobb? (Liberáció)
- Hogyan és mikor kell bevenni? (Abszorpció)
- Szedhetik-e várandósok? (Disztribúció)
- Szedhetik-e szoptató anyukák? (Elimináció)
- Mikor kezd hatni? (a HA. terápiás szintjének megjelenése a vérplazmában)
- Meddig tart a hatás? (a gyógyszerforma ismerete alapján)

A gyógyszer sorsa a szervezetben

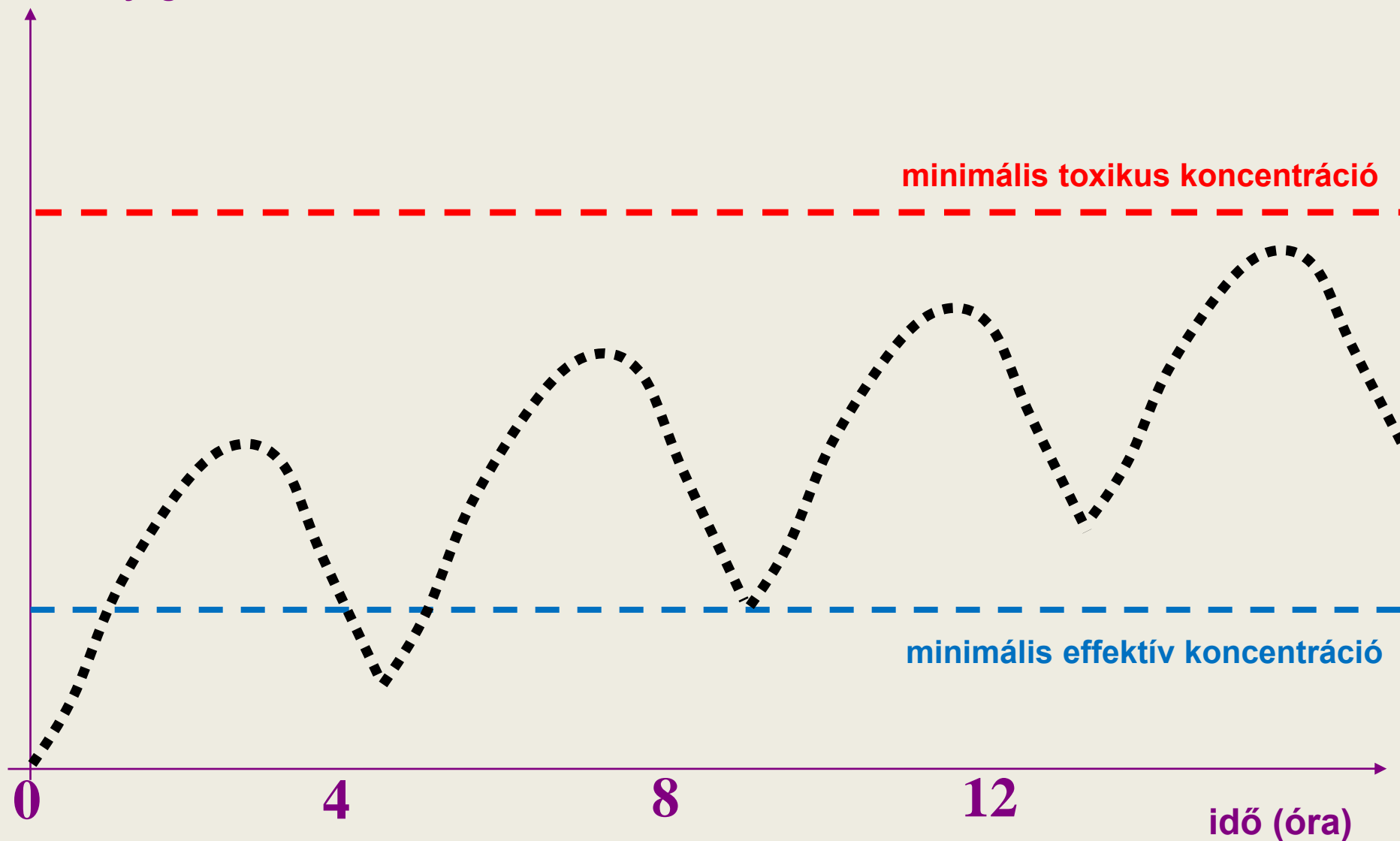
► Effektív koncentráció és hatástartam(t_h)



$$t_h = t_2 - t_1$$

Per os ismételt adagolás

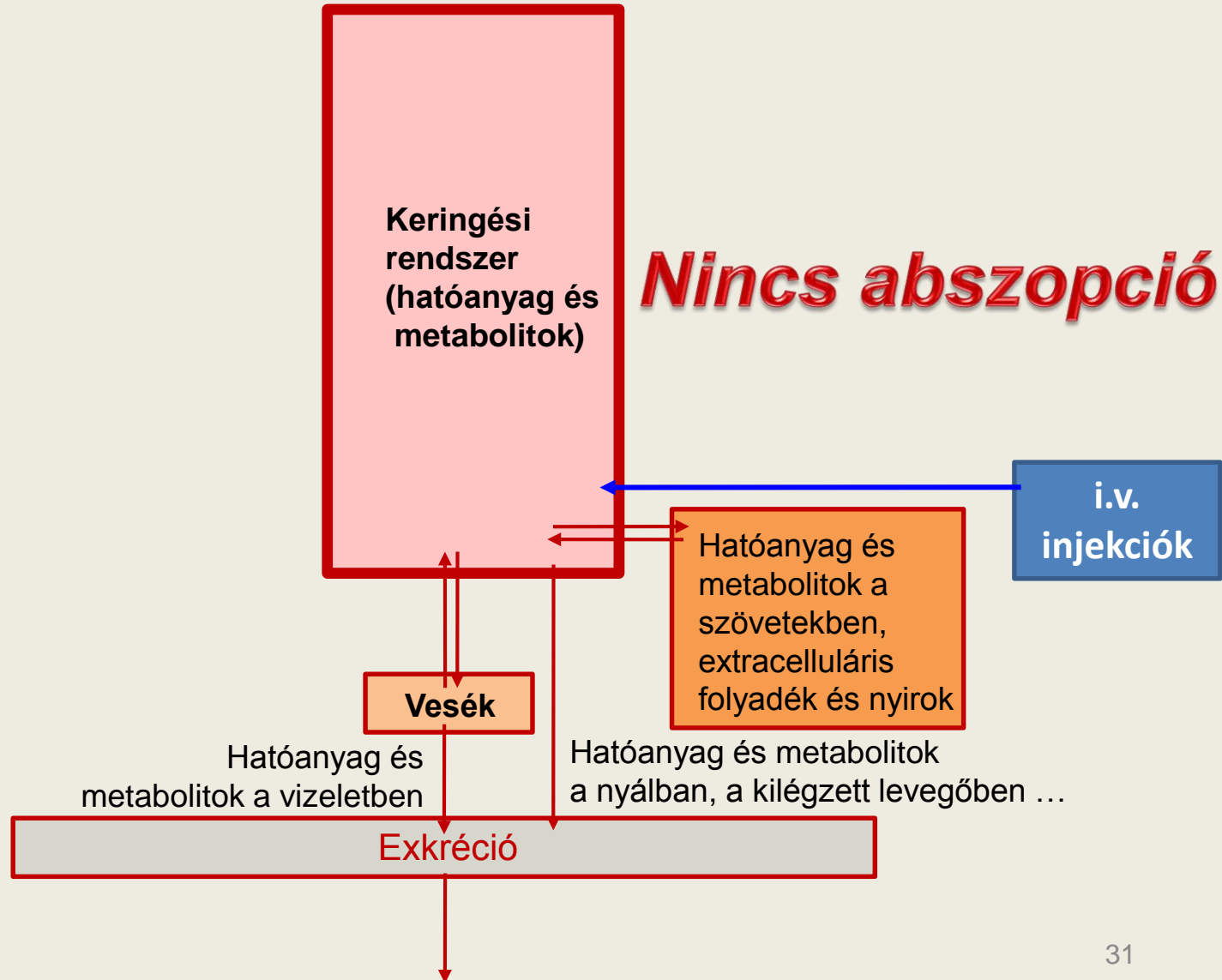
$C_{\text{hatóanyag}}$



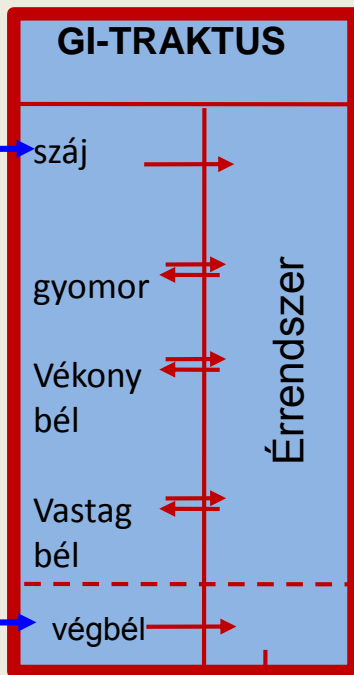
Helyek, módok, adagolási formák

Helye	Módja	Adagolási forma
Véna	<i>intravenás</i>	Injekciós oldatok
Artéria	<i>intraarteriális</i>	Injekciós oldatok
Szív	<i>intrakardiális</i>	Injekciós oldatok
Keményagyhártya	<i>epidurális</i>	Injekciós oldatok
Izület	<i>intraartikuláris</i>	Injekciós oldatok
Izom	<i>intramusculáris</i>	Injekciós oldatok, emulziók, szuszpenziók
Bőr	<i>intracután</i>	Injekciós oldatok
Bőr alatti kötőszövet	<i>subcután</i>	Injekciós oldatok, szuszpenziók
Végbél	<i>rectalis</i>	Végbélkúpok, klizmák
Hashártya	<i>intraperitoneális</i>	Oldatok, szuszpenziók
Bőr	<i>epicután</i>	Oldeatok, emulziók, szuszpenziók
Bőrön át	<i>transzdermalis</i>	Kenőcsök, tapaszok
Bronchusok, alveolusok	<i>inhalációs</i>	Aeroszólók, Spray-k
Kötőhártya	<i>conjunctivális</i>	Oldatok, emulziók, szuszpenziók (szemcsepp), szemkenőcs
Hüvely	<i>vaginal</i>	Hüvely tabletták, hüvelykúpok

A gyógyszer sorsa



A gyógyszer sorsa



Orális /
perorális
készítmények

Rektális
adású
készítmények

bukkális

Direkt
vagy
entero-
hepatikus
út

rektális

Keringési
rendszer
(hatóanyag és
metabolitok)

Hatóanyag és
metabolitok a
szövetekben,
extracelluláris
folyadék és nyirok

Vesék

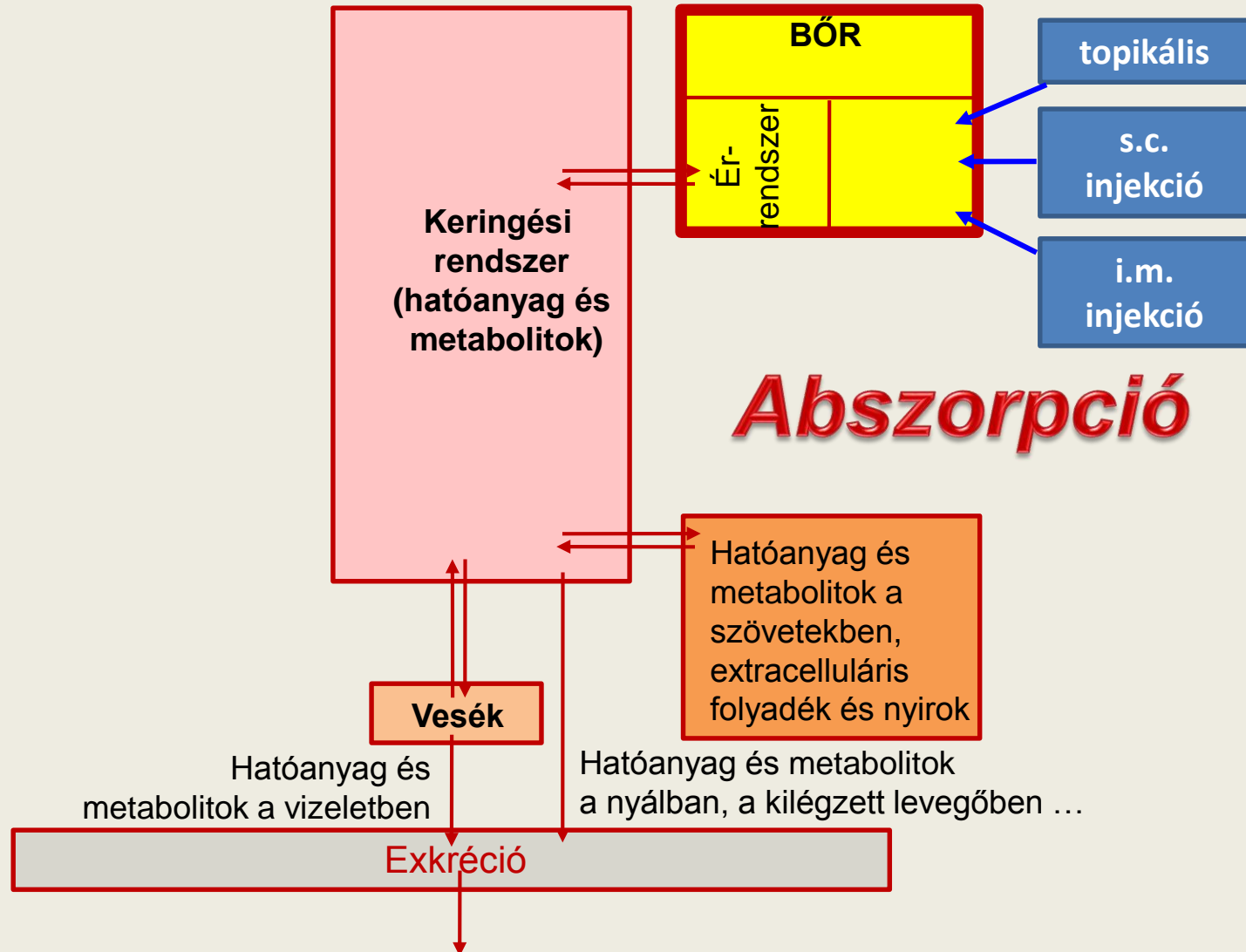
Hatóanyag és metabolitok
a nyálban, a kilégzett levegőben ...

Abszorpció

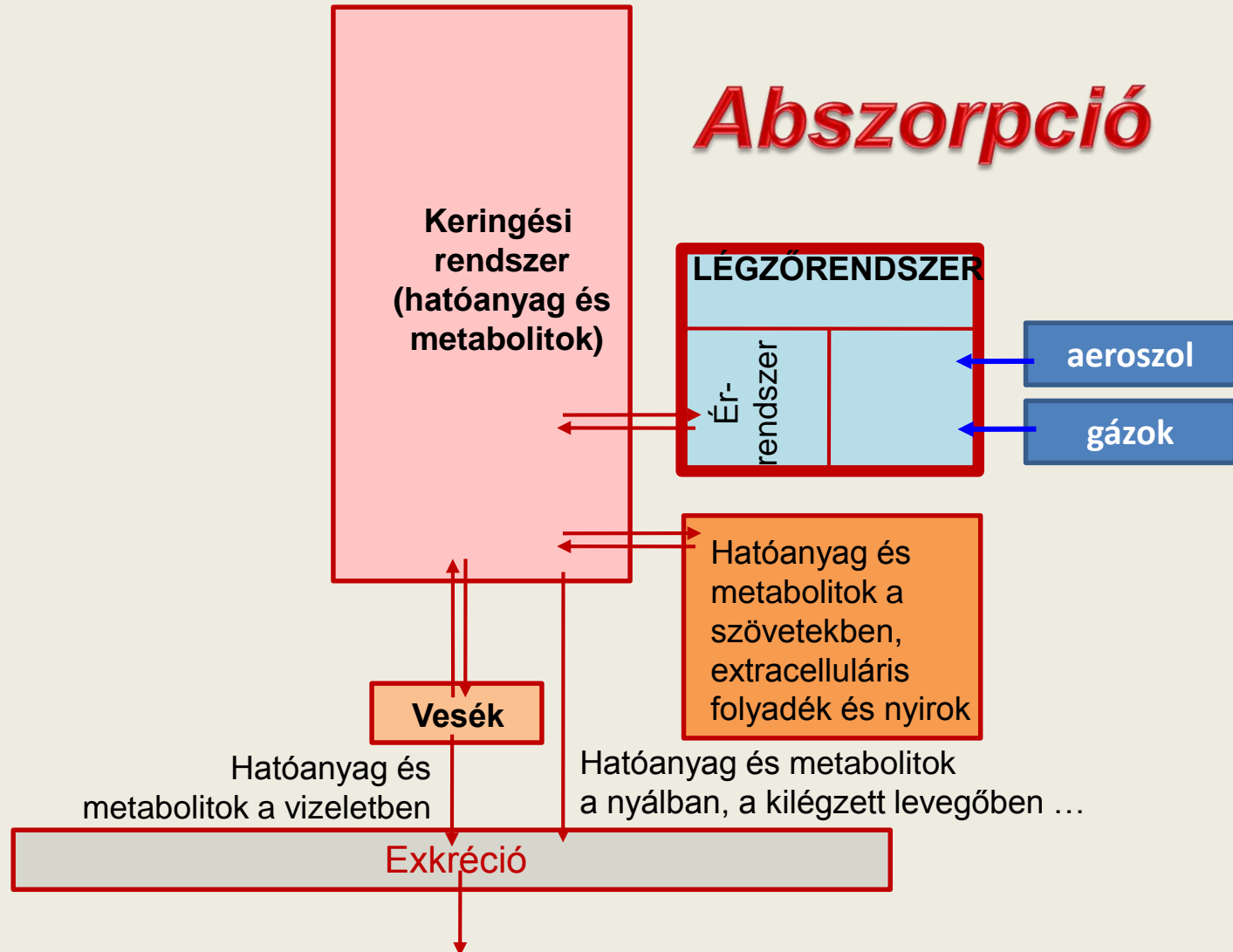
Hatóanyag a székletben

Exkréció

A gyógyszer sorsa



A gyógyszer sorsa



1. Beadhatóság

- A beviteli út megválasztása függ a beteg állapotától
 - Bizonyos betegek nem képesek lenyelni a készítményt
 - A túl fiatal vagy idős betegek nyelési nehézségekkel küzdhetnek
 - Kerüljük a szilárd, orális gyógyszerformákat, helyette folyékony / nem orális gyógyszerbevitelt válasszunk
 - Hányingerrel, hányással küzdő betegnek nem ajánlott az orális gyógyszerbevitel

2. Gyógyszer mennyisége

- A gyógyszerbevitel megválasztása függ a beadandó mennyiségtől
 - a tabletták sok töltőanyagot tartalmazhatnak, miközben hatóanyagtartalmuk igen csekély
- IV infúzió kitűnő lehetősége a nagy mennyiségű gyógyszerbevitelnek szisztémás kezeléskor
 - azonnal felhígulás a vérkeringésben
- IV injekciókkal és infúziókkal nagy mennyiségben a célszervnek szállítható a hatóanyag
 - fontos lehet súlyos betegségekben

3. Hatás helye

- A beadás módját a kívánt célhely is befolyásolja
- A **lokális hatás** speciális gyógyszeralkalmazást kíván meg.
- A **szisztémás alkalmazás** a gyógyszer alkalmazását követő felszívódását és megoszlását is feltételezi (transzportját a szervezet egy másik helyére)
 - egy gyógyszer szisztémás beadása általában célzott, célzott hatást feltételez

4. A hatás megjelenésének ideje

- Orális úton történő szisztémás gyógyszerelés **terápiás hatásának** kialakulásához számos lépés szükséges
- Az oldatok vagy folyékony szuszpenziós rendszerek gyorsabban képesek hatni, mint az orális tabletták, vagy kapszulák
 - a h.a. hamarabb kerül abszorpcióra kész állapotba

A hatás kialakulása különböző gyógyszerformák esetében

Hatás kialakulásának ideje	DDS
másodpercek	i.v. injekció
percek	i.m. és s.c. injekció, bukkális tableta, aerosol, gázok
percek-órák	Rövid depot injekció, oldatok, szuszpenziók, porok, granulátumok, kapszulák, tabletták, módosított hatóanyag-leadású tabletták
néhány óra	Bélnedvben oldódó készítmények
napok-hetek	Depot injekció, implantátumok
változó	Topikális készítmények

5. A hatás fenntartásának szükséges ideje

- A **hatástartam** az az időintervallum, amely a gyógyszer számára rendelkezésre áll az adott hatás kialakítására
- Irányított- /nyújtott-hatóanyag-leadású tablettá ugyanazon hatóanyaggal 12-24 órás vagy azonnali hatóanyag-leadású készítménybe zárva 4-6 órás hatástartammal bírhat.
- A transzdermális tapaszok kismennyiségű hatóanyagot képesek – órákon/napokon keresztül - folyamatosan leadni.
- Tartós hatást leginkább folyamatos i.v. infúzióval érhetünk el.
- i.m. vagy bőr alá adott injekcióval jóval hosszabb hatástartam érhető el, mintha a készítményt közvetlenül a vérkeringésbe injektálnánk.

6. A metabolizmus és exkréció paraméterei

- A máj által történő metabolizációnak - az aktív hatóanyagok inaktív metabolitokká való átalakításával – az elimináció elősegítésében és felhalmozódás elkerülésben van szerepe.
- A **„first-pass effect”** alatt értjük azt a hatást, amikor a hatóanyag metabolizálódik a májban mielőtt még a szisztémás keringést elérné
 - befolyásolja néhány gyógyszer hatását
 - az ilyen gyógyszereket orálisan nagyobb mennyiségben kell adni, hogy kivédjük vagy más úton kell bejuttatni, hogy elkerüljük az elsődleges metabolizációt

6. A metabolizmus és exkréció paramétere

- A **korral vagy betegséggel összefüggő máj-, vese betegségek** a következőket okozhatják:
 - gyógyszer-felhalmozódás
 - toxicitás
- Idősebb betegnek gyakran csökkentett dózist kell adagolni.
- Ha beteg több ponton is ható gyógyszert, vagy több gyógyszert kap, akkor nagy a valószínűsége interakció kialakulásának:
 - gyógyszer-akkumuláció
 - vérszint toxikus növekedése

7. Toxicitás

- **Toxikológia**, az a tudomány, amely a gyógyszeranyagoknak (ható és segédanyagok) a szervezetre gyakorolt káros hatásaival foglalkozik.
- Mindig figyelembe kell venni a toxicitás kockázatát.
- Némely hatóanyagnak szűk a terápiás szélessége, (keskeny “terápiás ablak”)
 - kicsiny a különbség a már terápiásan hatásos minimális dózis és a toxikus dózis között
 - Ha toxikus hatás gyanúja áll fenn, akkor a vérszint-monitorozás szükséges.



E-mail: szilard.pal@aok.pte.hu

Tel.: (72) 503-617