

Korszerű hatóanyag-leadó rendszerek I.

Prof. emer. Dr. Hódi Klára

Vázlat

Innovációs igény

Kioldódási modellek

Felszívódás a szájüregből

3D-ben nyomtatott gyógyszer

Módosított hatóanyag leadás

- **nem monolitikus, ill. monolitikus rendszerek**
- **késleltetett hatóanyag leadás**
- **OROS technológia**
- **réteges tabletták**
- **ring cap, press fit, smartrix technológia**

Gyógyszeres terápia

A betegek közel

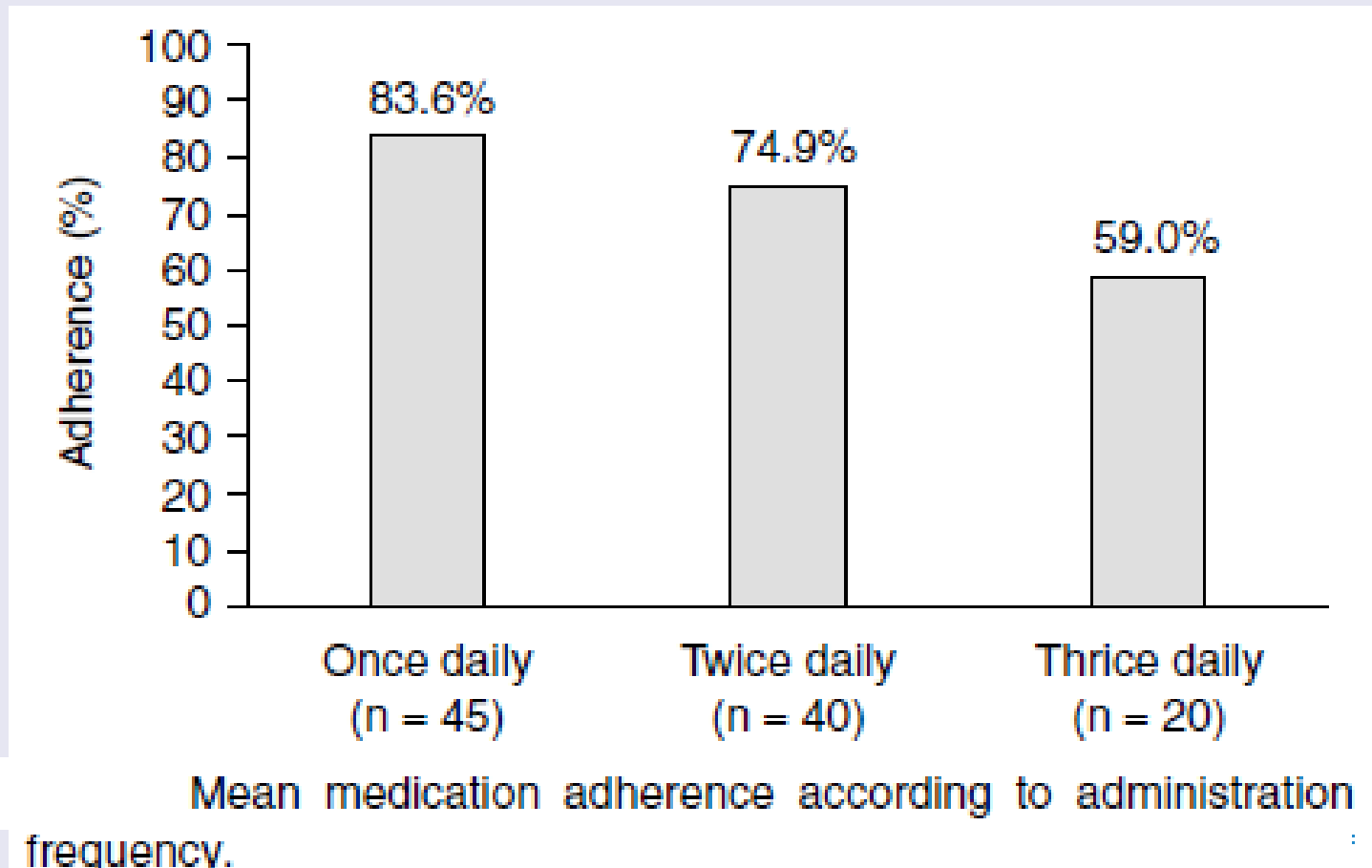
50 %-a nem megfelelően használja a gyógyszereit
(krónikus betegek),

60%-a nem adekvátan méri a vércukor szintjét
(diabeteses betegek),

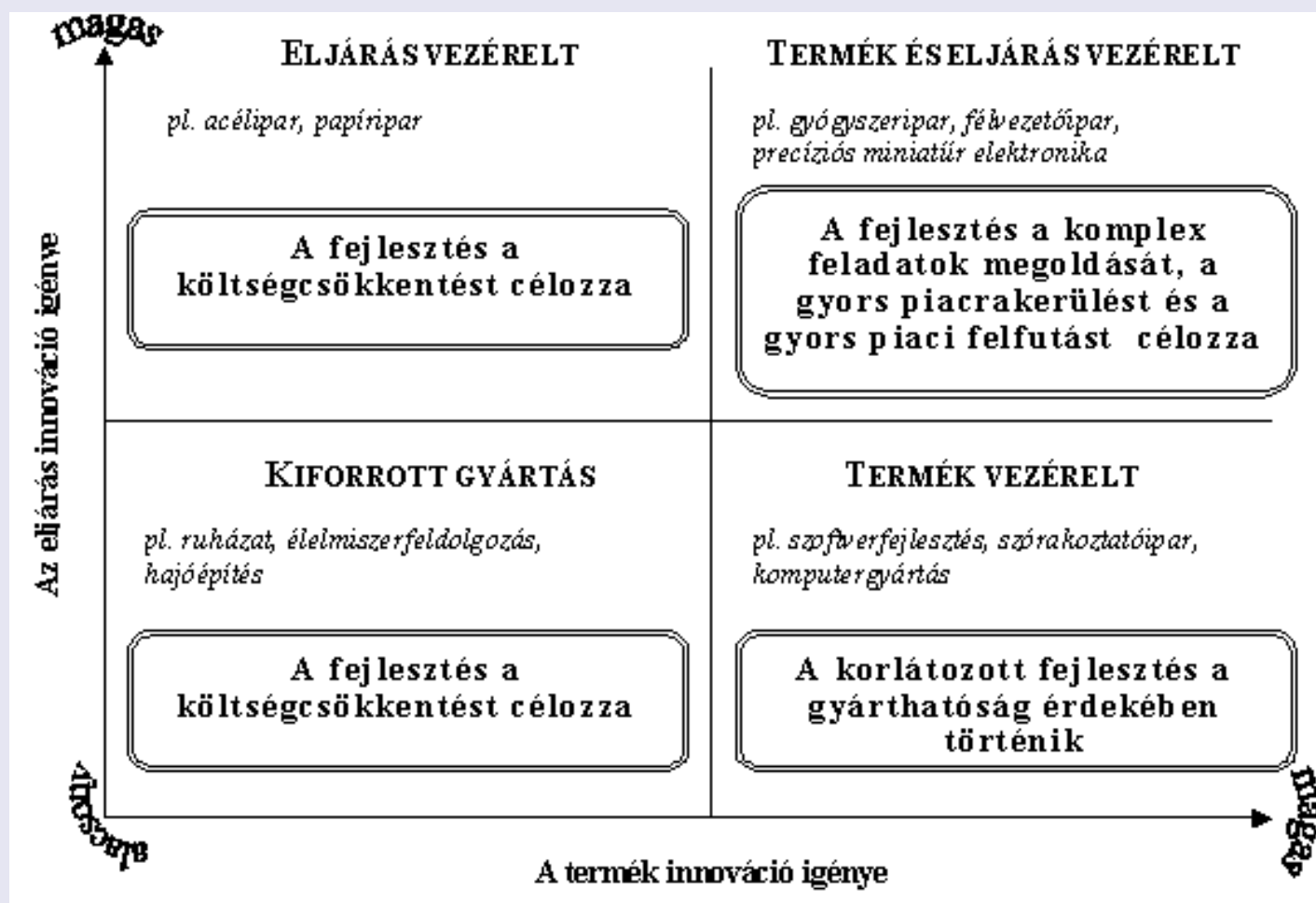
65 %-a (hypertoniások), és 49 %-a (magas koleszterin
szintű betegek) nem képesek elérni a
célértékeket.

Adagolási gyakoriság/adherencia

Az **adherencia** WHO szerinti definíciója „az egyén egészségügyi szakemberrel egyeztetett ajánlásoknak megfelelő viselkedése a gyógyszeresedés, diéta és az életmódváltozás területén”



Iparágak eljárás és termék Innovációs igénye



Következmény:

- a *gyógyszertechnológia* szerepe megnőtt az új készítményekben,
- a gyógyszeripari innováció jelentős része *technológiai* területre irányul,
- számos *találmány* és *szabadalom* született

1995: Biofarmáciai Osztályozási Rendszer szemléletének kialakulása

(Prof. Gordon L. Amidon)

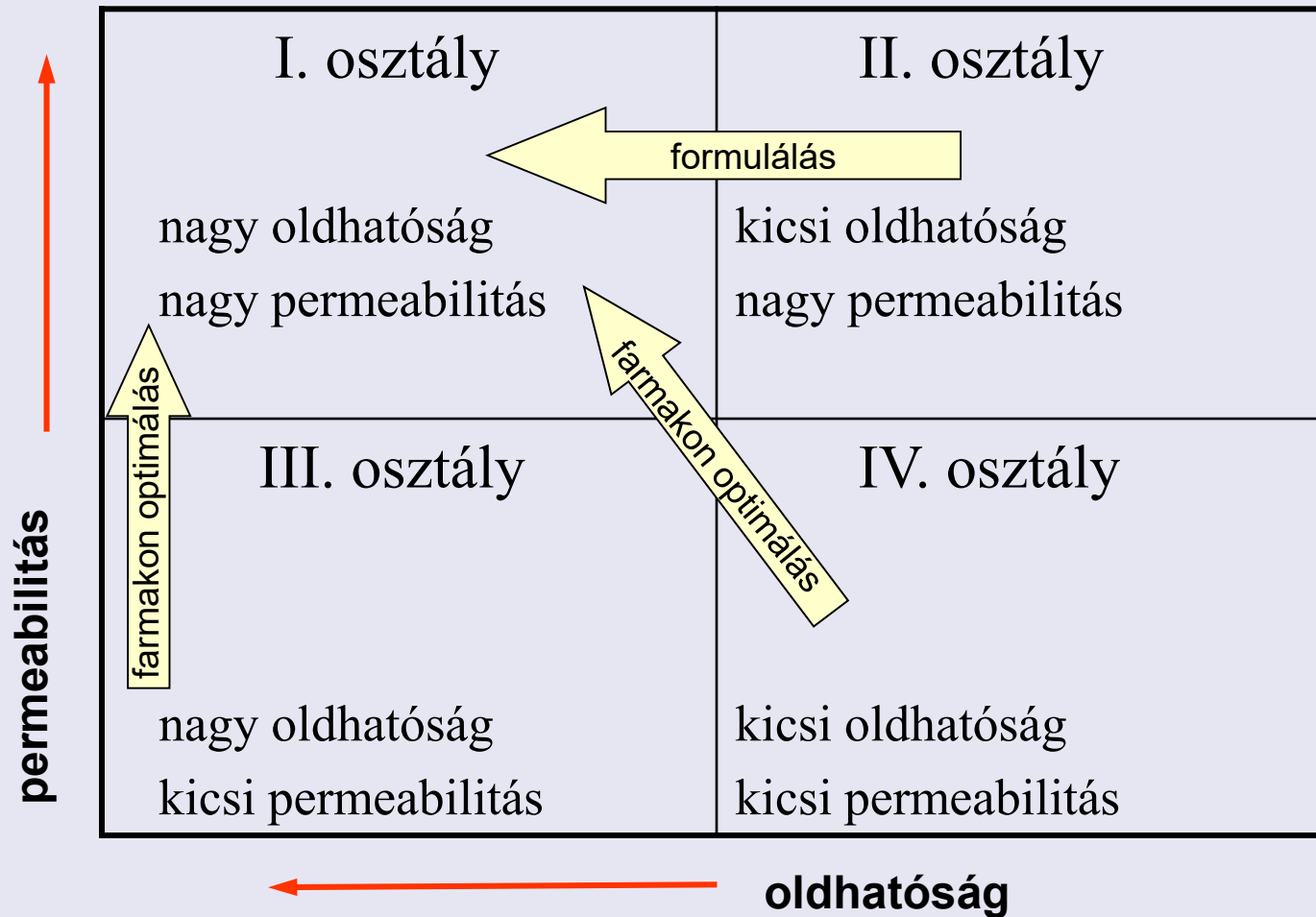
Szilárd orális gyógyszerformában alkalmazott hatóanyag gasztrointesztinális (GI) traktusból történő felszívódása számos tényezőtől függ.

A nem megfelelő biológiai hasznosíthatóság alapvető okai:

- 1. A hatóanyag nem szabadul fel kellő időben a gyógyszerformából, így nincs oldott állapotban a felszívódásra alkalmas helyen,**
- 2. A kioldódott hatóanyag bomlást szenvedhet, adszorbeálódhat illetve oldhatatlan komplexbe kerülhet,**
- 3. A hatóanyag nem képes áthatolni a membránon,**
- 4. A hatóanyag a felszívódás során vagy azt követően metabolizálódik illetve eliminálódik.**

Kérdés: *Hogyan juttassuk a farmakont a szövetekbe?*

BCS osztályok (Biopharmaceutical Classification System)

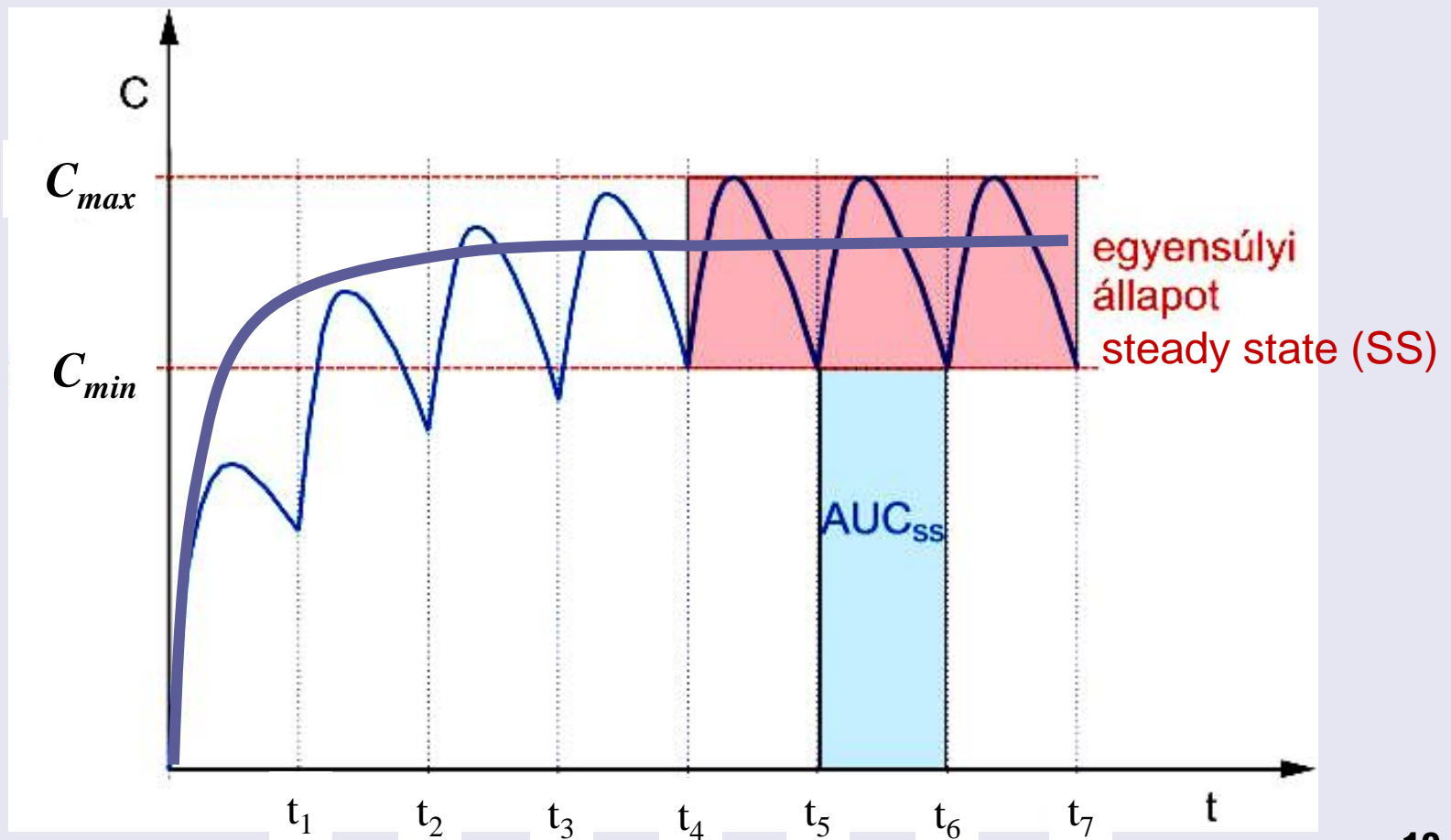


Gyógyszeres terápia

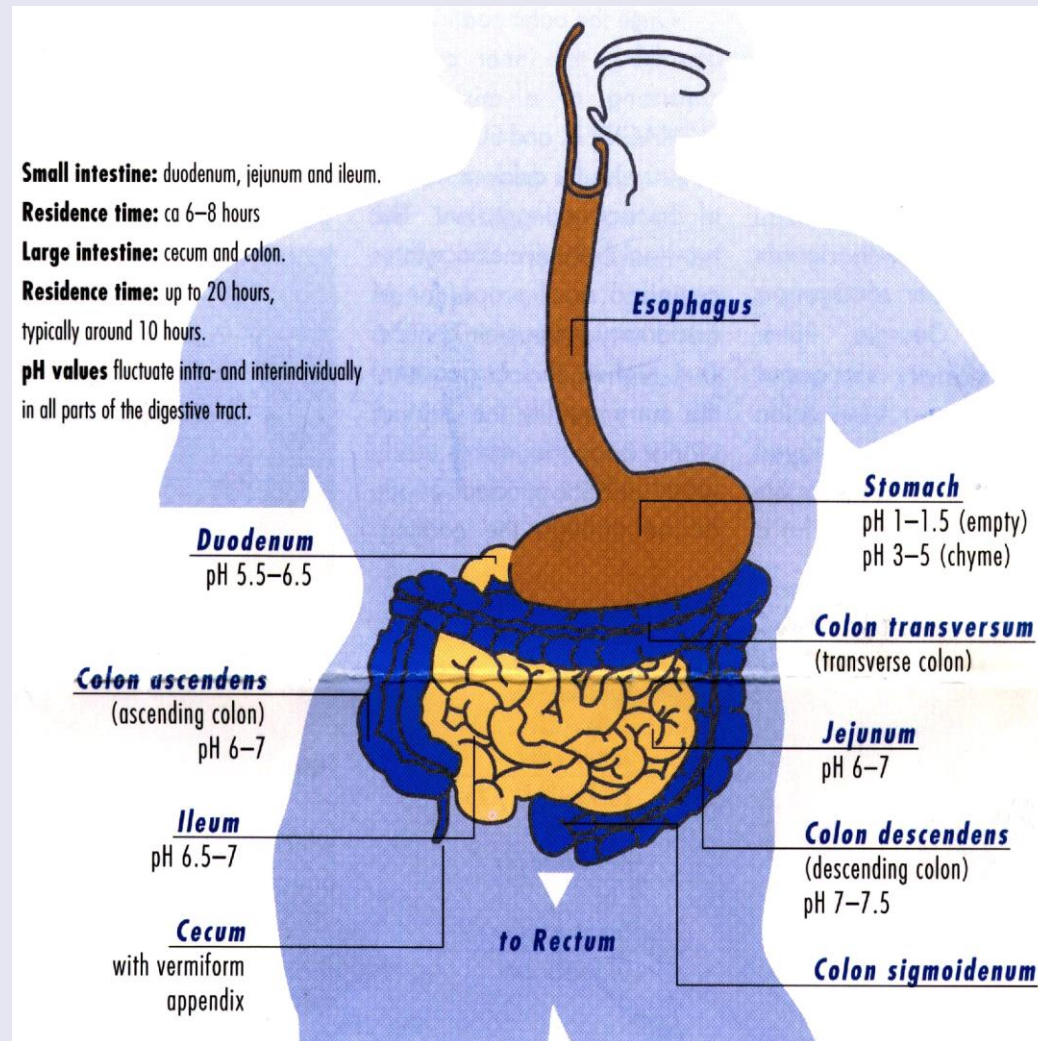
A gyógyszer-terápiás követelmények

- dózis-csökkentés(szervezet igénybe vétele,mellékhatások)
- tökéletes illeszkedés a biológiai környezethez, a felszívódás helyének, körülményeinek figyelembe vételével
- tökéletes illeszkedés a terápiás elvárásokhoz (pl. szisztémás, helyi, gyors, tartós, célzott hatás),
- a gyógyszer további sorsának tudatos, tervezett szabályozása (lebomlás, kiürülés)

Plazmaszint-idő görbe



A gasztrointesztinális traktus pH-változásai



Az emésztőtraktus egyes szakaszainak paramétereit

Emésztőtraktus helye	Hossz	Szekrétrum mennyiség/nap	pH	Étel (pép) pH	Tartózkodási idő (h)	Abszorpciós felület (m ²)
Száj Nyelőcső	10 cm 20 cm	nyál 1-2 l váladék	5.0-8.5		10-20 s 10-20 s	0.02
Gyomor	25 cm	gyomornedv éhgymor 50-100 ml evés után 2-3 l	1.0-1.5	3-5	0.5-3 h	0.1-0.2
Vékonybél Duodenum Jejunum Ileum	25-30 cm 2 m 3 m	hasnyálmirigy- váladék 7-1.5 l epe 0.6 l nyálkahártya- váladék 2-3 l vízreszorpció 7 l	5,5-6.5 6-7 kb. 7.6	6-6.5 6-8	6-8 h	100
Vastagbél (Colon)	1.2-1.5 m	vízreszorpció 0.3-1 l		7.0-7.5	kb. 10 h	0.5-1
Végbél (Rektum)	10-12 cm	rektális váladék	7.2-7.4			0.04-0.07

Készítmények csoportosítása

1. generáció: hagyományos készítmények

Olyan készítmények, amelyeknek hatóanyag leadását különlegesen tervezett összetétellel és/vagy gyártási eljárással **nem módosították** szándékosan. Szilárd gyógyszerformák esetében a hatóanyag kioldódási profilja annak anyagi tulajdonságaitól függ.

Angol kifejezése: *conventional release*

Tabletta, kúp, kenőcs, stb.

Technológiai feladat:

hatóanyag homogén eloszlásának biztosítása, stabilizálás

2. generáció: tartós hatású készítmények (modified release)

A hatóanyagleadás sebessége és/vagy helye eltér az azonos módon alkalmazott, hagyományos hatóanyag leadású készítményekétől.

Ezt a módosítást különlegesen tervezett összetétellel és/vagy gyártási eljárással érik el.

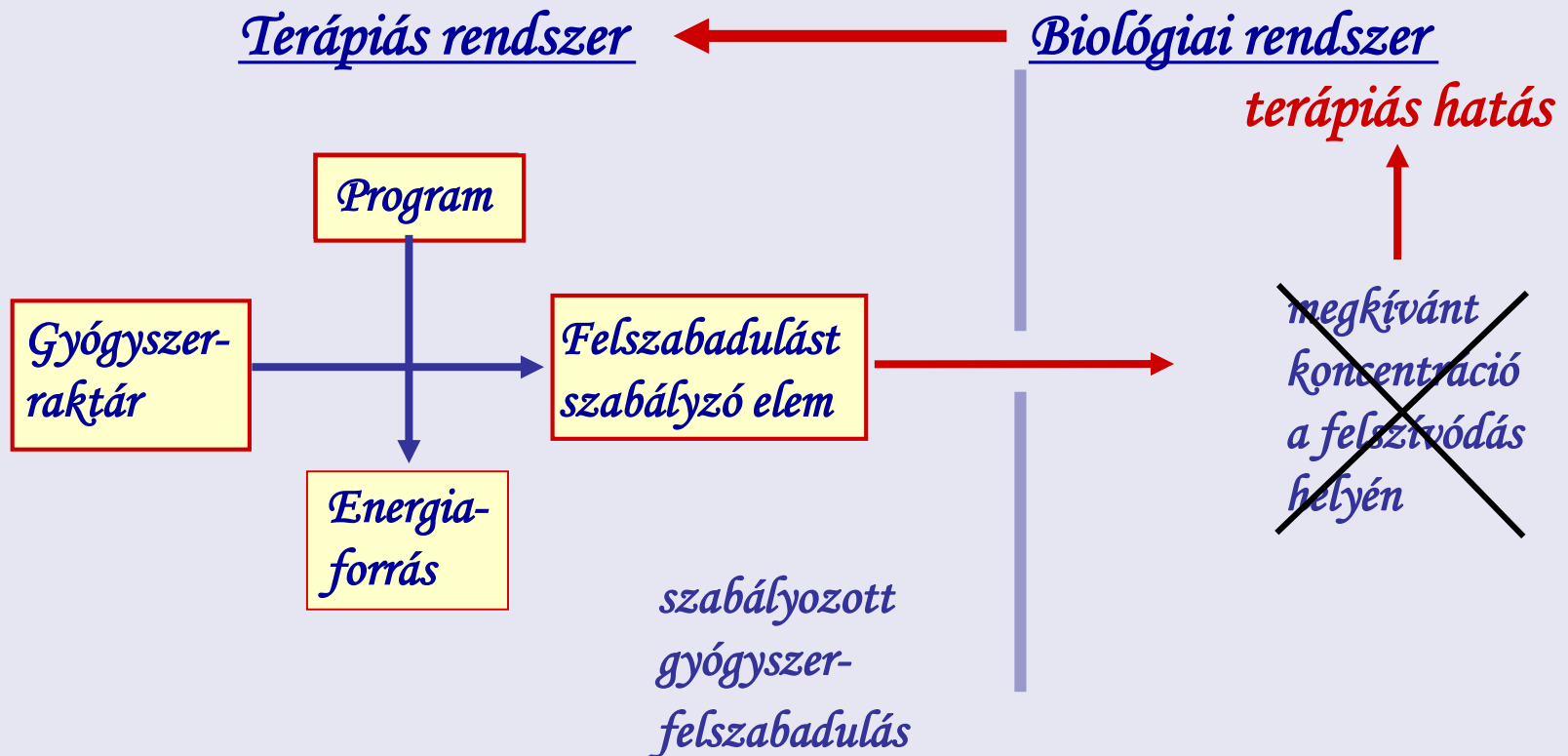
- *nyújtott (prolonged release, sustained release = SR) (folyamatos hatóanyag leadás)*
- *késleltetett (delayed release) (kronoterápiás rendszerek is= DR)*
- *szakaszos (pulsatile release) hatóanyag leadású gyógyszerformák (kronoterápiás = PR)*
- *azonnali (gyorsított) hatóanyag-leadás (IR)*

Technológiai feladat:

hatás megnyújtása, anyagi (segédanyag) és gépi tényezők (pl. nagyobb préserő) alkalmazásával

3. generáció: programozott hatóanyag leadású rendszerek (controlled drug delivery systems)

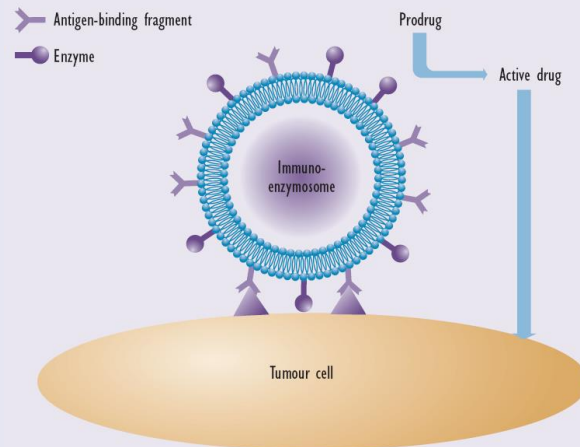
A hatóanyag felszabadulása nemcsak időben, hanem térben is programozott (terápiás rendszerek).



4. generáció: térben programozott rendszerek

- *Helyspecifikus hatóanyag-leadású készítmények (késleltetett)
pl. gastroretentív rendszerek*
- *Célzott hatóanyag leadású rendszerek*

A felszabadult hatóanyag csak a célszervben szívódik fel



Hatóanyag-leadási modellek

Noyes-Whitney összefüggés

Oldódás-diffúzió

$$\frac{dm}{dt} = kA(C_s - C)$$

m	kioldódott hatóanyag mennyiség t időben
t	idő
k	oldódási sebességi állandó
A	felület
C_s	oldékonyság
C	hatóanyag koncentráció t időben

Korsmeyer-Peppas modell (matrix rendszerek)

$$\frac{M_t}{M_\infty} = at^n$$

a konstans

n kioldódási faktor

t idő

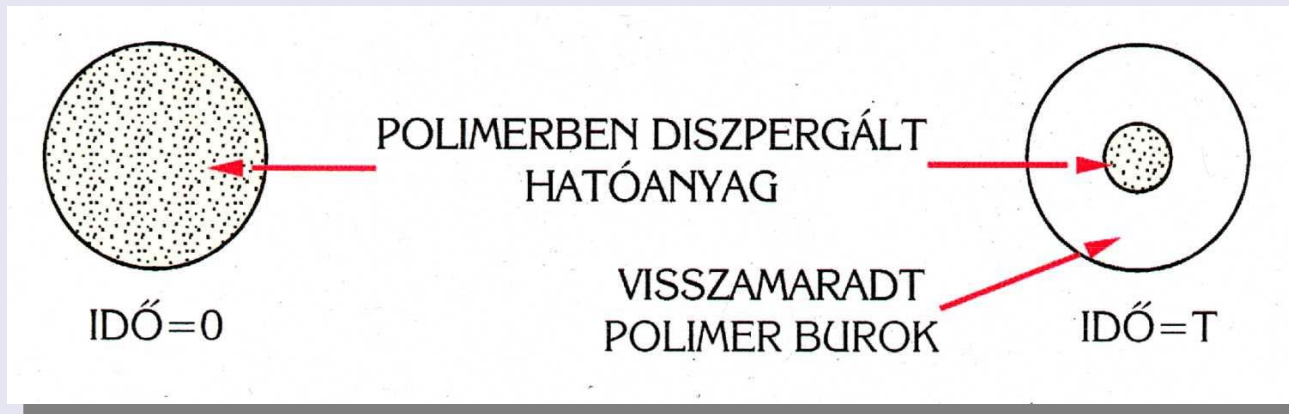
un. *lag time* esetén:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = a(t-l)^n$$

$t-l$ késleltetési idő

Diffúziós rendszerek

Matrix diffúziós rendszerek

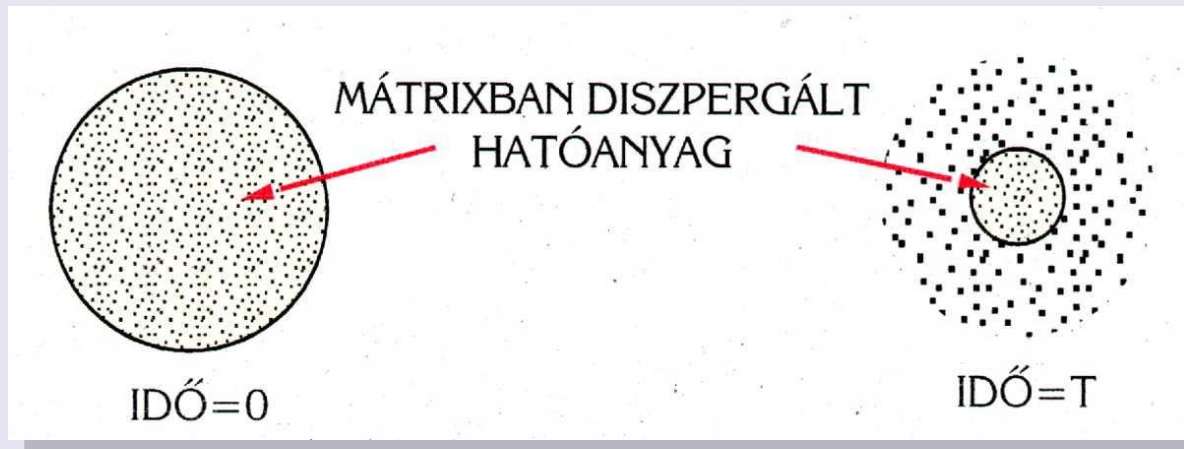


$$m = \sqrt{D(2C - C_s)C_s t}$$

(Higuchi)

m a kioldódott h.a. mennyisége t időben
 D diffúziós állandó
 C_s a ha. oldékonysága
 C a ha. kezdeti koncentrációja

Felületi erózió alapuló, ill. diffúziós/disszolúciós rendszerek



$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left(1 - \frac{k_0 t}{C_0 a}\right)^n$$

M_t t idő alatt kioldódott hatóanyagmennyiség
 M_∞ a kioldódott teljes mennyiség
 k_0 az eróziós sebesség konstansa
 C_0 a farmakon kiindulási mennyisége
 a kiindulási átmérő
 t idő

(Hopfenberg)

Jelölések

rövidítés	angol kifejezés	jelentése	példa	szokásos adagolás naponta
CR, CD	controlled release	szabályozott (nyújtott) hatóanyag-leadás	Sinemet CR	2 x 1
Duo	-	hatóanyag kétféle pellet formájában	Diclofenac Duo Pharmavit	1-2 x
EC	enteric coated	enteroszolvens (gasztrorezisztens) bevonattal	Videx EC	1 - 2 x
ER	extended release	nyújtott hatóanyag-leadás	Efectin ER	1 x
GITS	gastrointestinal therapeutic system	gasztrointesztinális terápiás rendszer (nyújtott/állandó sebességű hatóanyag-leadás)	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
MR	modified release	módosított hatóanyag-leadás	Preductal MR	2 x 1
OD	once daily	napi egyszeri adagolást lehetővé tevő nyújtott hatóanyag-leadás	Ciplox OD	1 x
Uno/ Duo	-	napi egyszeri/ kétszeri adagolású	Klacid UNO Augmentin DUO	1 x 2 x
SR, SA	sustained release/slow release	nyújtott hatóanyag-leadás	Flugalin SR	1 x
TR	time release	nyújtott/időzített hatóanyag-leadás	Rondec TR*	2 x
TD	time delay	késleltetett hatóanyag-leadás		
XL	extended liberation extra long (release)	nyújtott hatóanyag-leadás	Cardura XL	1 x
XR	extended release	nyújtott hatóanyag-leadás	Glucophage XR	1 x
ZOK, Z	zero order kinetics	nulladrendű kinetikájú (állandó sebességű) nyújtott hatóanyag-leadás	Betaloc ZOK Metoprolol Z Hexal	1 x
OROS	oral osmotic system	orális ozmotikus rendszer		

Felszívódás a szájüregből

- *hajszálerekkel gazdagon hálózott*
- *különböző hatóanyagok abszorbeálódhatnak*
- *a farmakon közvetlenül a vérkeringésbe jut*
- *elkerülhető a „first pass” effektus*
- *gyors hatás érhető el*

Ph.Hg. VIII-ban hivatalos szájuregben alkalmazott tabletták

Szopogató tabletták és pasztillák (eá: öntéssel)

Préselt szopogató tabletták

Bukkális tabletták

Szublingvális tabletták

Szájnyálkahártyán alkalmazott kapszulák (rágásra vagy elszopogatásra szánt lágy kapszulák)

Szájnyálkahártyához tapadó készítmények (filmek is)

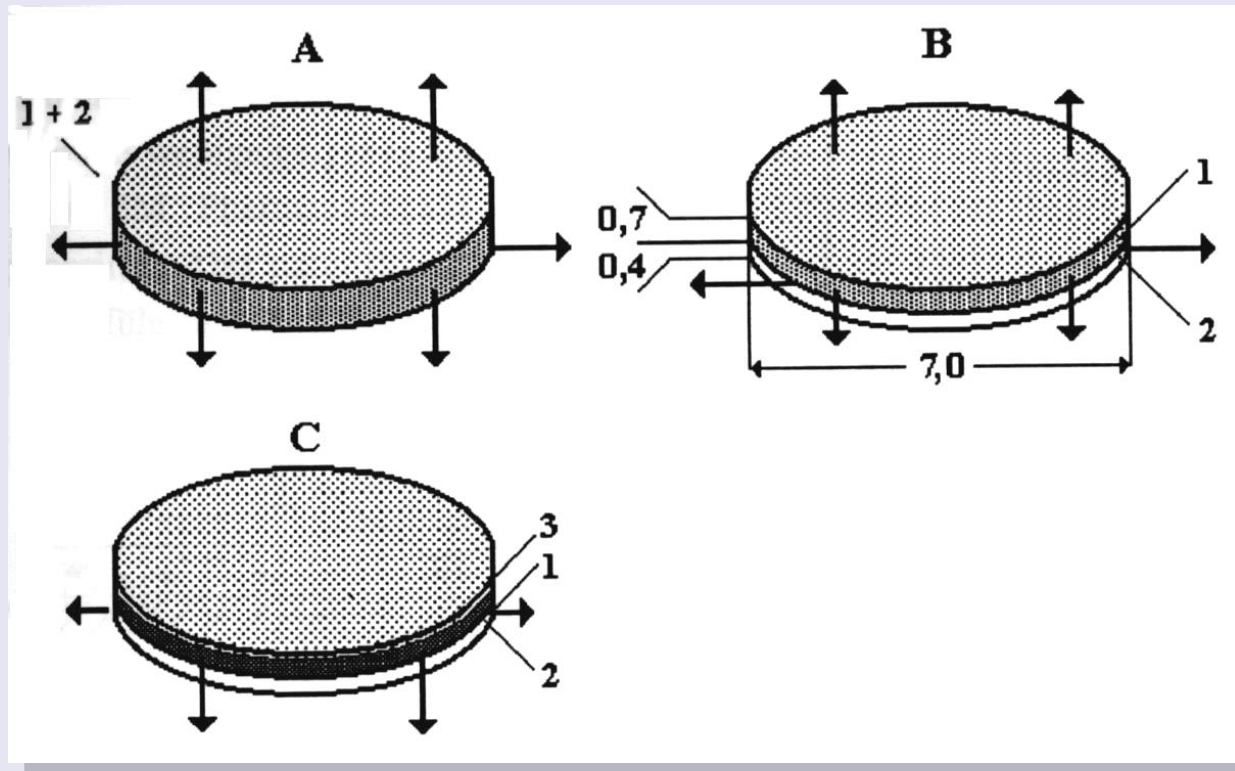
Diszpergálódó tabletták (vízben 3 perc alatt)

Szájban diszpergálódó tabletták

(Gyógyszeres rágógumik)

Szájnyálkahártyához tapadó készítmények

Bioadhéziós tabletták



1. hatóanyagtartalmú réteg 2. bioadhezív réteg 3. impermeábilis fedőréteg

Gyógyszeres rágógumik

Felépítése, előállítása

Hatóanyag

Aromaanyag

Ízjavító:
Szorbit
Xylit
Maltit

Gumi alapanyag

1848: megjelent az első rágógumi

1869: az első patent

1928: az első gyógyszeres rágógumi

ASA (Aspergum)

dimenhidrinát

1978: nikotin tartalmú

Helyi hatás

pH (caries)

fluorid (caries)

orális infekciók: gingivitis, periodontitis, stb. (klórhexidin)

gombásodás (mikonazol)

Szisztémás hatás

fájdalom (acetil – szalicilsav,
methadon)

dohányzás (Nicorette, Nicotinell)

elhízás (koffein, guarana, króm-vegyületek)

egyéb indikációk (allergia, köhögés, hányinger, diabétesz, stb.)

Softgel



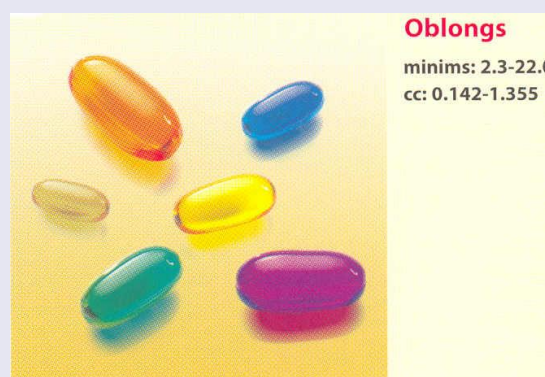
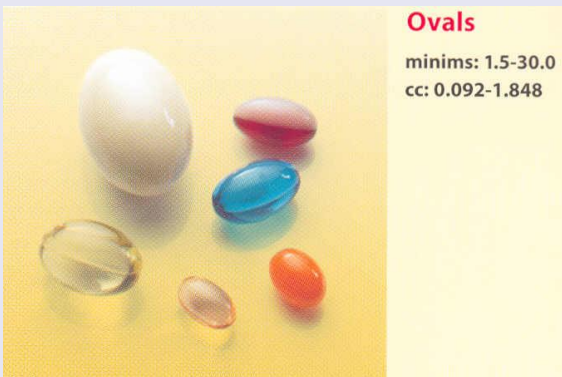
Szájnyálkahártyán alkalmazott lágy kapszulák, melyek többnyire rágásra vagy elszopogatásra készülnek.

Töltetük: a hatóanyag nem vizes oldata.

A kapszula fala a nyálban oldódik.

Készítésük: l. lágy gyógyszeres kapszulák előállítás.

Pl.: Advil ultra, Nurofen lágy kapszula



Nyálkahártyán keresztüli bevétel

OraVescent effervescent bukkális tablettá

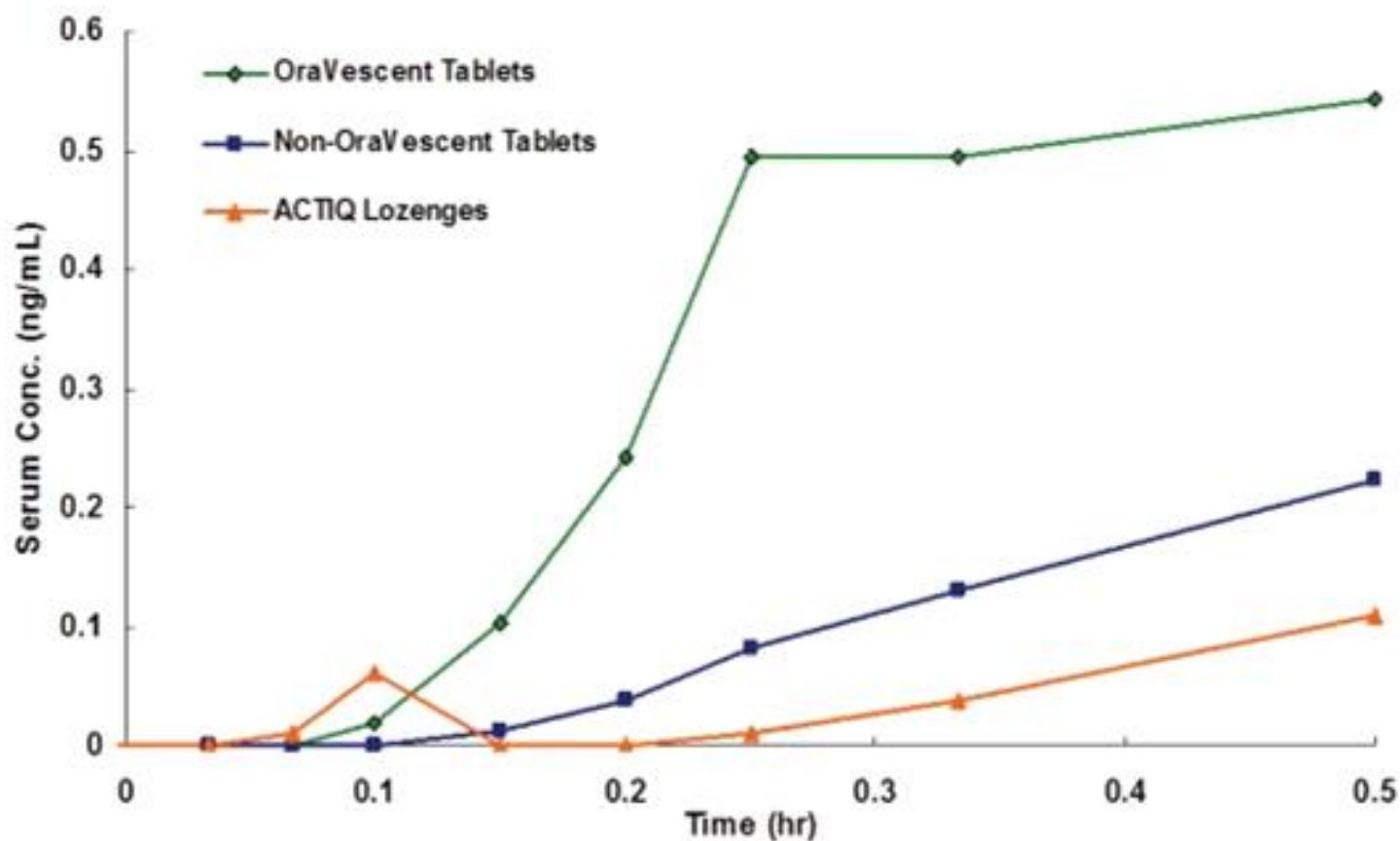


Hatóanyag: fentanil-citrát

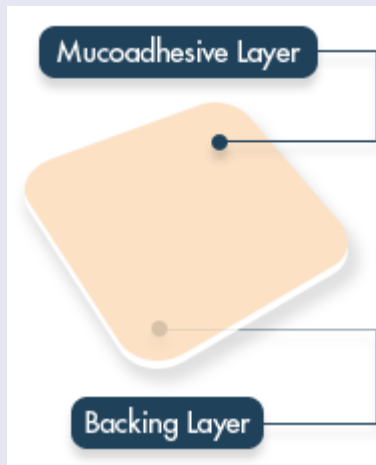


Biohasznosíthatóság :
orális alk. kb. 30 %

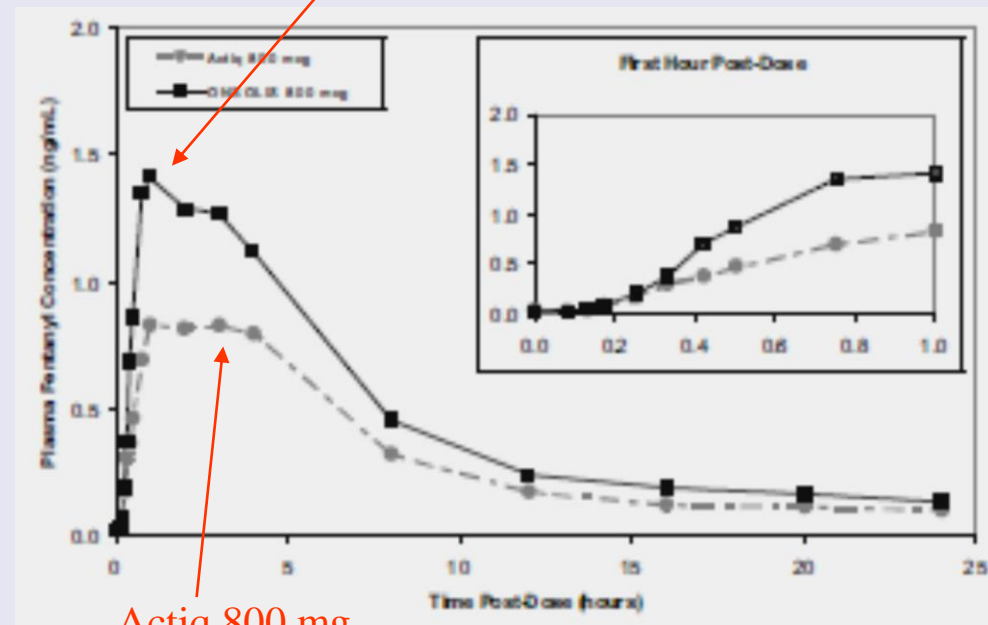
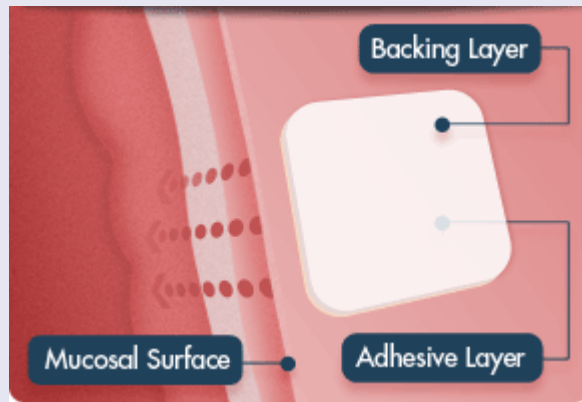
OTS technológia (Oral Transmucosal System) (nyalóka)



Onsolis^R bukkális film (erodeálódó)



Onsolis 800 mg



Actiq 800 mg

Filmek/ostyák

Polimerek

Követelmények

Vízoldékony polimer

Vízoldékony vagy nem vízoldékony anyagok

A hatóanyag mennyisége limitált (kb 30 mg)

Nedvességre érzékeny: „unit dose” csomagolás

OTC készítmények

HPMC

HPC

PVA

PVP

Eudragit RL

Pullulan

Xanthán

Karragenán

Kitozán

Gyártó	Termék	Hatóanyag
Novartis	Theraflu Thin Strips Long Acting Cough	Dextrometorfan
Novartis	Theraflu Thin Strips Multi-Symptom	Difenhidramin
Novartis	ThaminicThin Strips Long Acting Cough	Dextrometorfan
Novartis	Gas-X Thin Strip Anti Gas	Szimetikon
InnoZen	Suppress Cough Strips	Dextrometorfan
InnoZen	Suppress Herbal Cough Relief Strips	Mentol
Prestige Brands	Chloraspetic Relief Strips	Benzokain; mentol

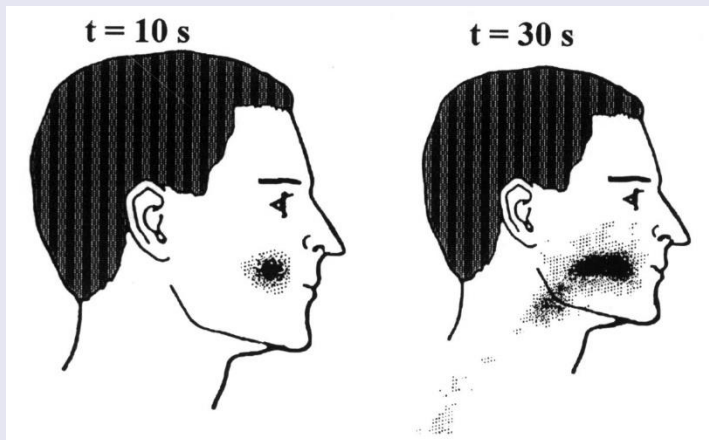
Szájban diszpergálódó tabletták

...a szájba helyezendő, bevonat nélküli tabletták, melyek a szájban, lenyelés előtt gyorsan diszpergálódnak.

Gyors hatóanyagfelszabadulást biztosító készítmények

(FDDF = Fast Dissolving Drug Formulation)

(FDDT = Fast Dissolving Disintegrating Tablet)



*10 mg technéciummal jelzett
tablettá szcintigramja*

- *kényelmes alkalmazási mód*
- *nem kell víz a bevételhez*

FDDF (Fast Dissolving Delivery Formulation)

Segédanyagok:

- polimer (dextrin, alginát, xantán gumi stb.)
- cukoralkohol (szorbit, mannit stb.)
- felületaktív anyag
- puffer (pl. citrát)
- ízjavító



Készítmény

Hatóanyag

Gyártó

Imodium lingual	Loperamid	Janssen,	1993
Feldene melt	Piroxicam	Pfizer,	1992
Zofran ODT	Ondansetron	Glaxo,	1999
Claritin Reditab	Loratadin	Schering Plough,	1997
Motilium	Domperidon,	Janssen,	1999
Zyprexa Zydis	Olanzapin	Eli Lilly,	2000



Előállítás:

1. Préseléssel:

- mikronizált hatóanyag feldolgozásával
- szilárd oldat feldolgozásával (pl. hatóanyag és polimer-oldat fagyasztásos porlasztása)
- a hatóanyag és szájban olvadó polimer felhasználásával

2. Pasztilla készítésével (nedves masszából)

3. Fagyasztva szárítással (Zydis technológia):

- hatóanyag vizes oldata vagy szuszpenziója
- betöltés előformázott bliszterbe
- fagyasztva szárítás
- bliszterek lezárása hegesztéssel

Zydis technológia



Néhány szabadalmaztatott technológia



Védett technológia	Művelet	Cég	Hatóanyag
Zydis Quicksolv Lyoc	Liofilizálás	R. P. Scherer, Inc. Germany Janssen Pharmaceutical Inc. USA Farmaloc, France	Olanzapin Cisaprid monohidrát Floroglucinol hidrát
Flashtab Orasolv Durasolv Wowtab Ziplets	Közvetlen préseles	Ethypharm, France Cima Labs, INC. USA Cima Labs, INC. USA Yamanouchi Pharma Tech. INC. Eurand International, Italy	Ibuprofén Paracetamol Zolmitriptán Famotidin Ibuprofén
Advatab	Mikrokapsz. és diffuscap CR	Eurand International, Italy	Cetirizin-klorid
Flashdose	„Vattacukor” techn.	Fuisz Technology, Ltd, USA	Tramadol-klorid
Oraquick	Micromask ízfedés	KV Pharm. Co. Inc., USA	Hioszciamin-szulfát

Fontos: nagy porozitás, szuperdezintegránsok, vízdékony segédanyagok

Néhány szabadalmaztatott technológia jellemzői

Zydis

Első a piacon.
Rideg, viszonylag kis stabilitású.
Csomagolása bliszterben.
Nedvességre nagyon érzékeny.
Kioldódás: 2-10 s

Orasolv

Efferveszcens dezintegrálót tartalmaz.
Előállítása kis préserővel történik.
Puha, törékeny tabletták.
Speciális csomagolóanyagot igényel.
Dezintegráció: 5-45 s

Wowtab

Olvasztásos technológia.
Szabadalmaztatott ízfedés.
Nedvességre igen érzékeny.
Dezintegráció: 15 s

Durasolv

Az Orasolv-hoz hasonló, de jobb mechanikai tulajdonságú.
Dezintegráció: 5-45 s.

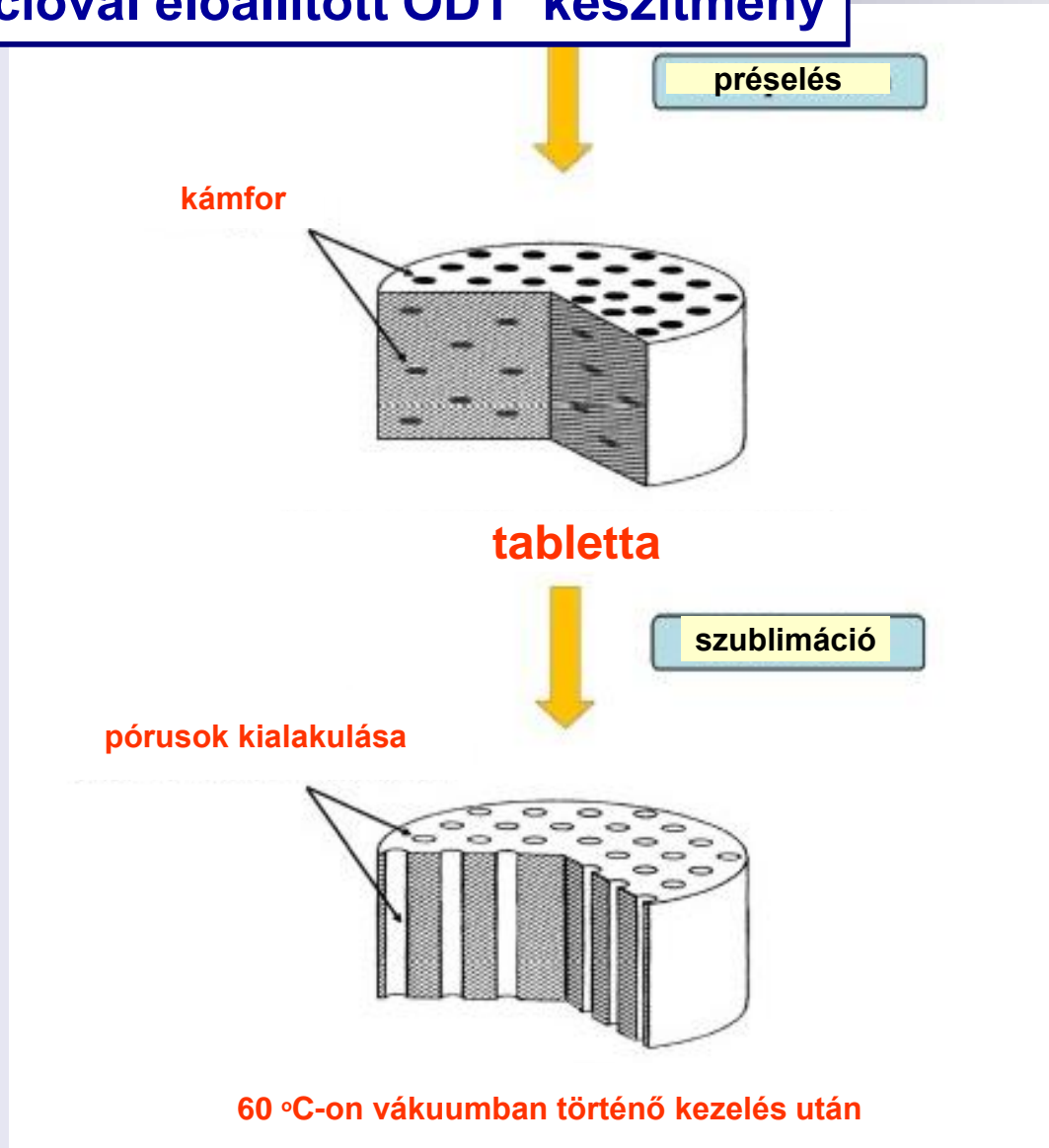
Flashtab

A hatóanyag mikrokristályos.
Hagyományos tablettázási technológia.
Kioldódás: 1 percen belül.

Flashdose

Laza szerkezetű pelyhes kristályok
„vattacukor”.
Nedvességre nagyon érzékeny.
Speciális csomagolást igényel.
Kioldódás: 1 percen belül.

Szublimációval előállított ODT készítmény



Ajánlott segédanyagok

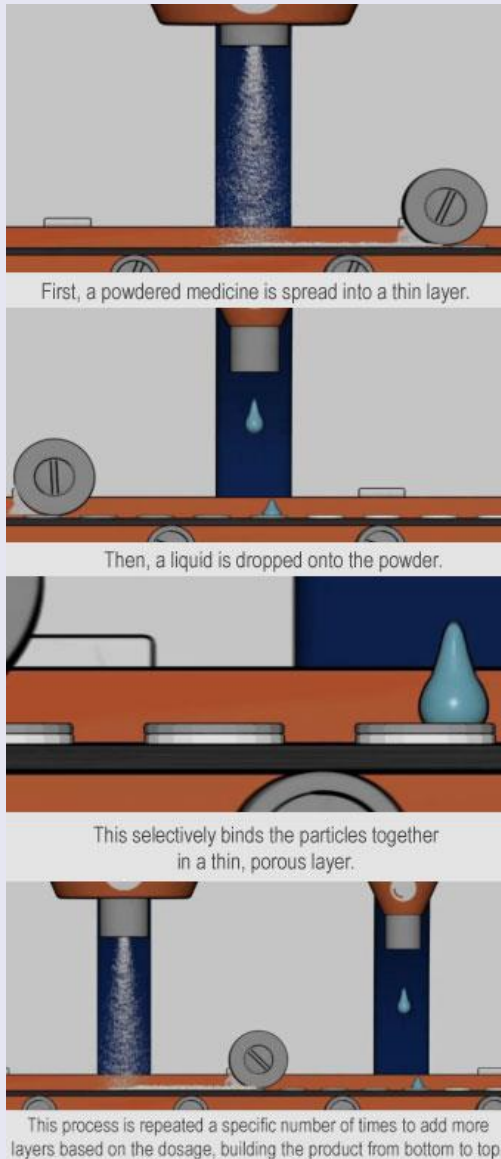
(co-processed)

Védjegyzett név	Segédanyagok	Gyártó	Előnyök
Ludipress	Laktóz, 3,2% Kollidon 30, Kollidon CL	BASF AG	Kis mértékű higroszkopicitás. Jó folyási tulajdonságok. A szilárdság független a tabl.gép sebességétől.
Cellactose	Laktóz, 25% cellulóz	Meggle GmbH	Jó préselhetőség, kellemes íz.
Prosolv	MCC, szilícium dioxid	Penwest	Jó folyás, jó szilárdság, kis friabilitás.
Avicel CE-15	MCC, arabmézga	FMC corp.	Kellemes szájérzet, jó ízfedés
ForMaxx	Kalcium karbonát, szorbit	Merck	Állandó szemcseméret-eloszlás.
Microcelac	MCC, laktóz	Meggle	Nagyobb dózisok esetén is alkalmas.
Pharmatose DCL 40	95% β -laktóz, 5% laktitol	DMV Veghel	Jó préselhetőség,.
StarLac	85% α -laktóz, 15% kukorica kem.	Roquette	Jó folyás

Újabb összetett segédanyagok

Segédanyag	Komponensek	Gyártó
Ludiflash	Mannit, Kollidon CL-SF, Kollicoat SR30D	BASF AG.
Pharmaburst 500	Mannit, Crospovidon, Szorbit, szilícium-dioxid	SPI Pharma
Prosolv ODT	MCC, kolloid szilícium-dioxid, mannit, fructóz, Crospovidon	JRS
F-Melt type C	Neusilin, Fujicalin	Fuji/Harke
Parteck ODT	D-mannit, kroszkarmellóz nátrium	Merck

ZipDose technológia



3D-ben nyomtatott gyógyszer

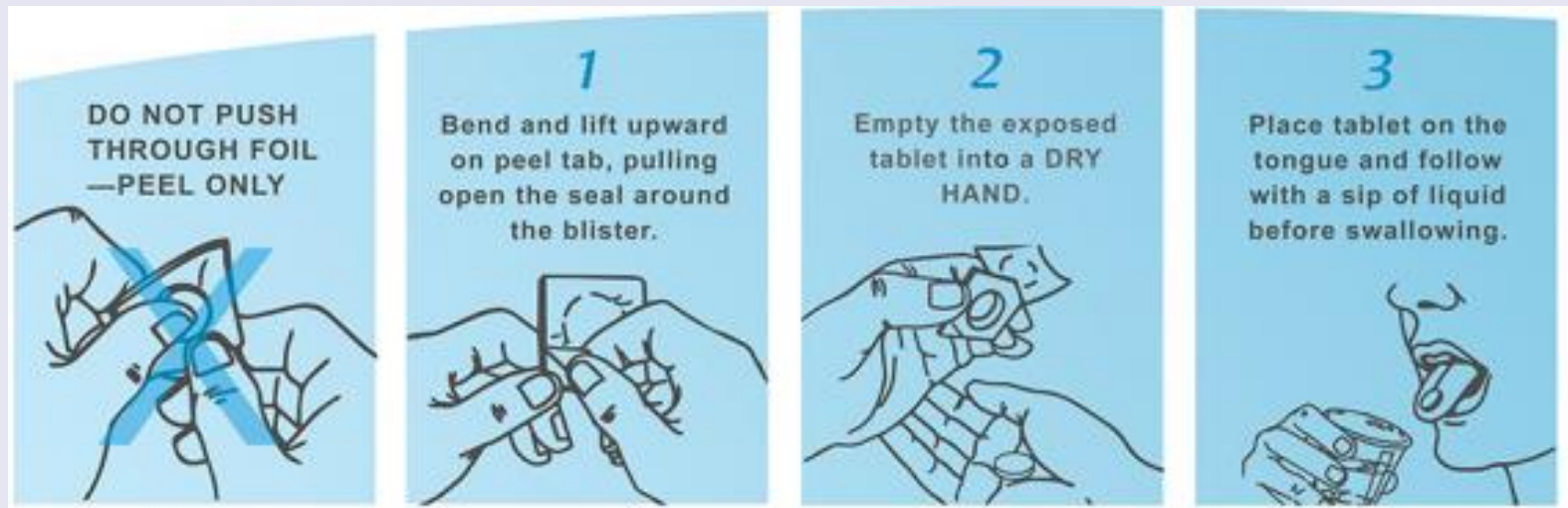


Spritam tabl.



ZipDose technológia

- Egyénre szabott adagolás
- Porózus szerkezet
- Gyors dezintegráció



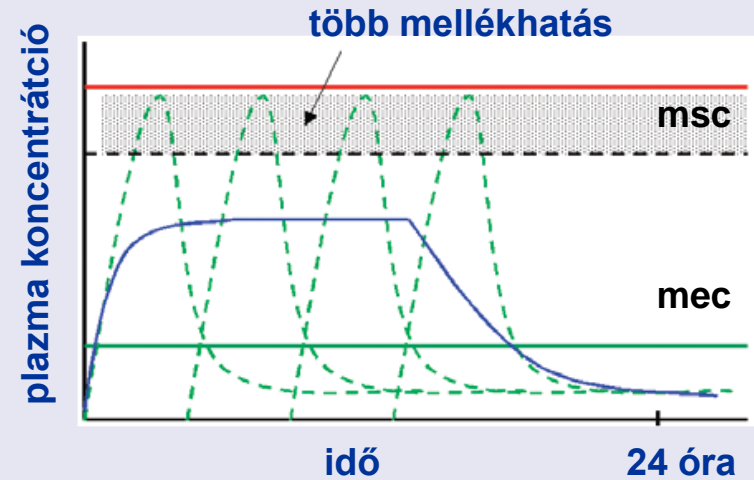
Spritam segédanyagai

- colloid silicium-dioxid
- glycerin, mannit, microcristályos cellulóz, poliszorbát 20, povidone
- sucralose, butilált hidroxianizol, természetes és mesterséges mentol
- aromaanyagok

Módosított hatóanyagleadás

Előnyök

- ritkább gyógyszerbevétel,
- hosszabb hatás,
- kevesebb mellékhatás,
- egyenletes plazmakoncentráció,
- jobb beteg együttműködés.

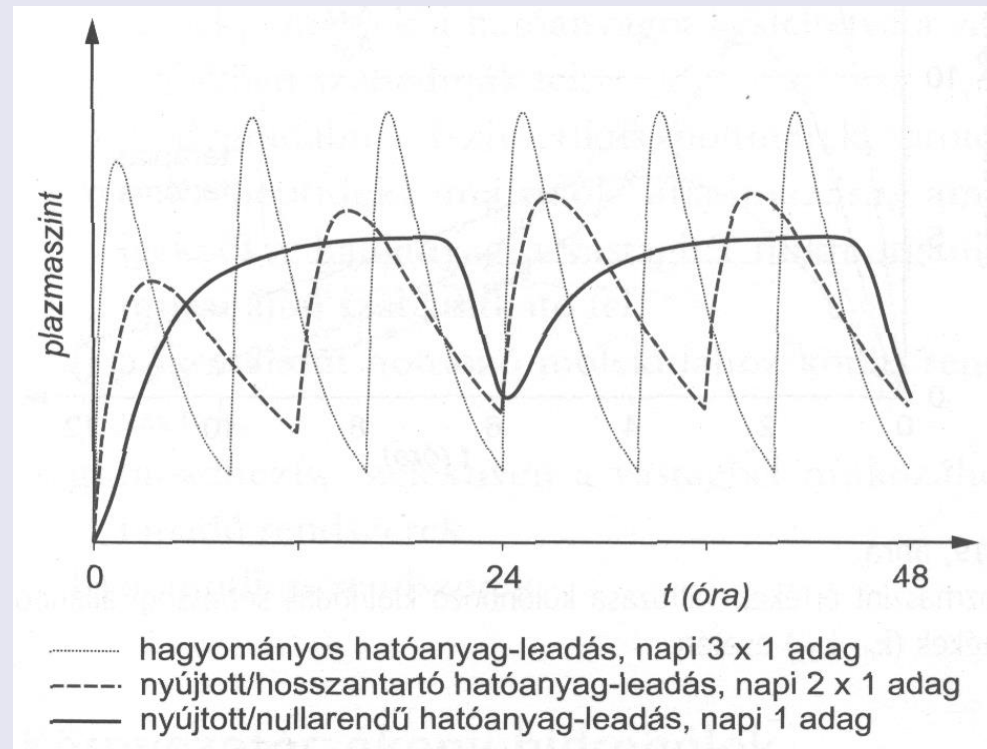


Módosított hatóanyagleadás:

- nyújtott (elhúzódó) kioldódás
- késleltetett kioldódás
- pulzáló kioldódás
- (gyorsított kioldódás)

Módosított hatóanyagleadású készítmények

- **Nyújtott (prolonged release, sustained release):** a hatóanyagleadás lassabban következik be. A felszívódás is elhúzódó, a mellékhatások veszélye csökken.
- **Késleltetett (delayed release):** A kioldódás a megfelelő időben és helyen fog megindulni.
- **Szakaszos (pulsatile release) hatóanyag leadású gyógyszerformák**



Dévay A. – Antal I.: A gyógyszeres terápia biofarmáciai alapjai. Medicina Könyvkiadó Zrt. Budapest, 2009.

Nem multipartikuláris gyógyszerformák

Olyan depo készítmények, melyekből a hatóanyag a GI traktuson áthaladva dezintegrálódás nélkül folyamatosan szabadul fel.

Ezeket a készítményeket egészben kell lenyelni.

Előállítási módok:

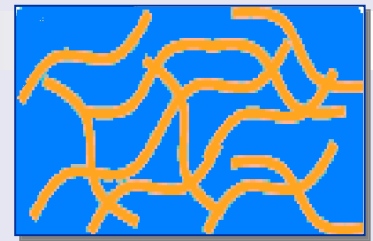
Monolitikus rendszer

Filmbevonatú készítmények

Oralis ozmotikus rendszerek (OROS)

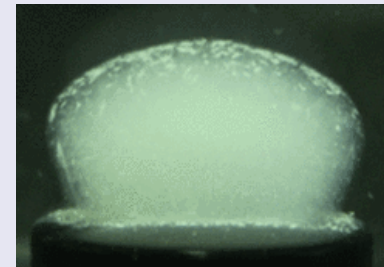
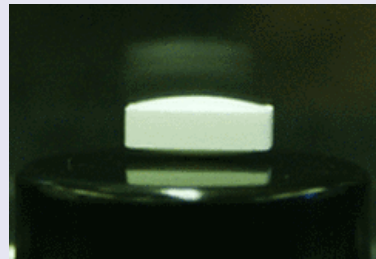
Két- vagy többretegű tabletták

Monolitikus rendszerek

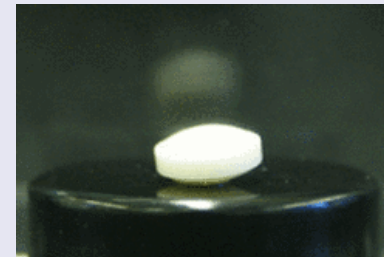


A hatóanyag kioldódás szabályozása diffúzióval vagy erózióval történik

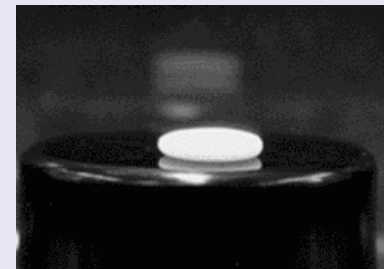
Duzzadó mátrix



Nem duzzadó mátrix

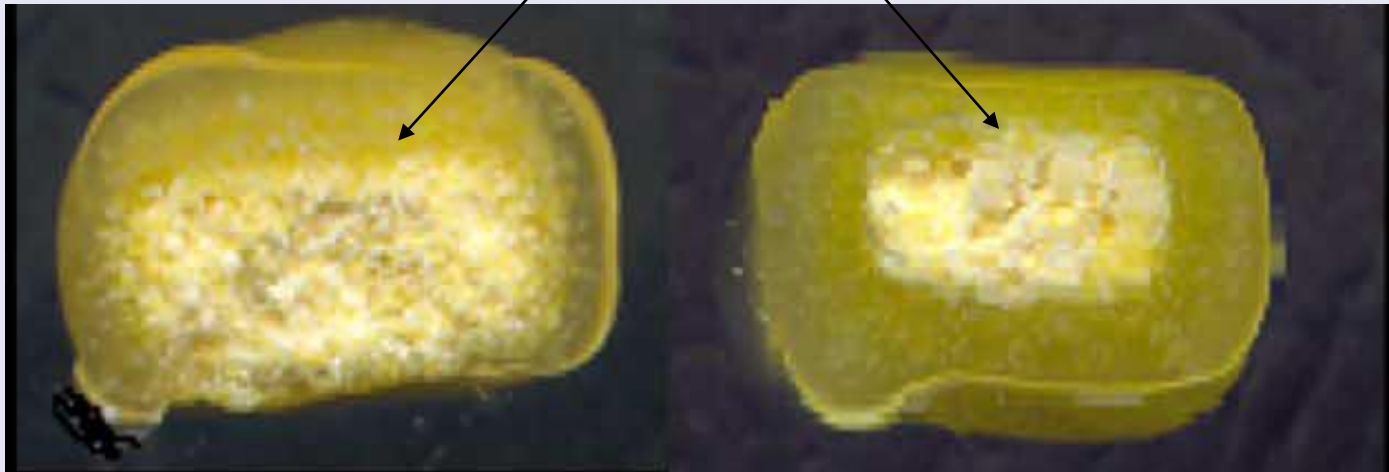


Erodeálódó mátrix



Duzzadó mátrix

mozgó gélfreont

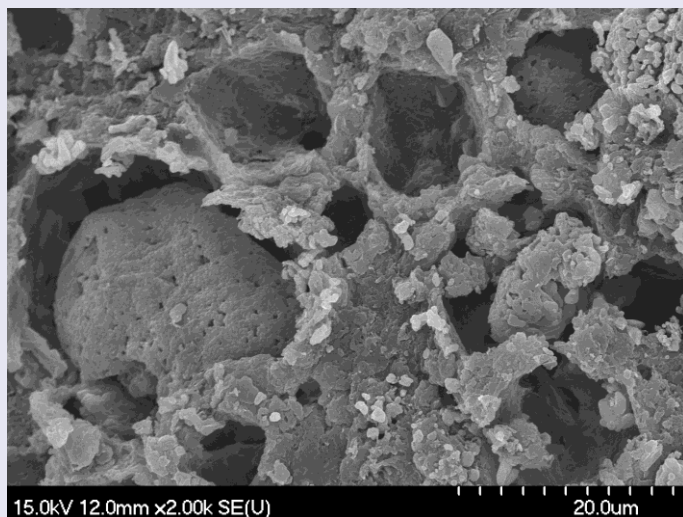


Hatóanyag: tetraciklin-klorid

Polimer: HPMC

Nem duzzadó mátrix

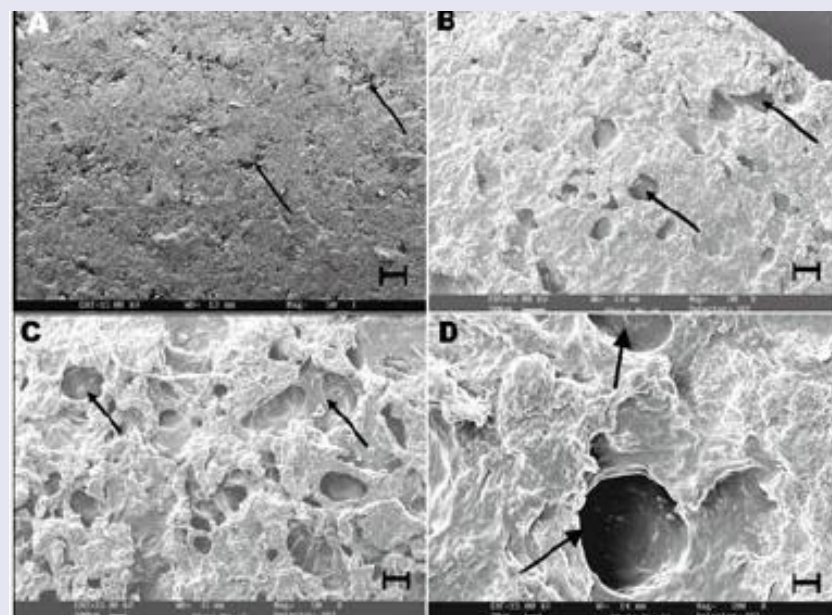
emészthető



Elnazeer I. Hamedelniei: Development and characterization of matrix pellets prepared by extrusion and spheronization of Atenolol
PhD Thesis, Szeged, 2011.

nem emészthető

A tabletták felszíne (SEM, 5000x)



A: kioldódás előtt

B: kioldódás után 2 órával

C: kioldódás után 5 órával

D: kioldódás után 10 órával

Erodeáló mátrix

1. Nedvesedés

A tabl. felülete nedvesedik és megkezdődik a polimer hidratációja.

Kialakul a gél barrier.

A külső rétegből megkezdődik a kioldódás.

2. A gél réteg expansziója.

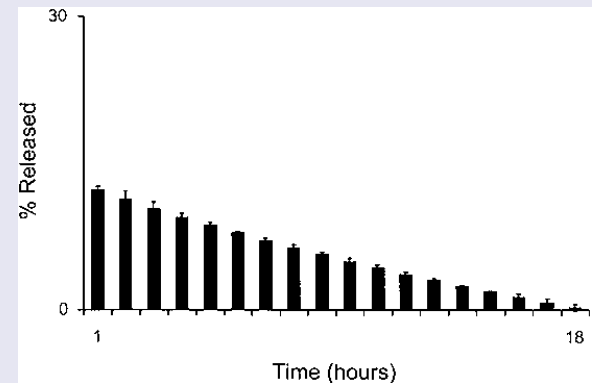
A víz penetrálódik a tablettába, nő a gélréteg vastagsága.

A hatóanyag liberációja a gél barrieren keresztüli diffúzióval történik.

Tabletta bevétele

Matrix

Gél barrier



3. Erózió

A külső réteg teljesen hidratálódik,

Majd oldódik a gyomornedvben.

A víz penetrálódik a magba.

Oldódó hatóanyag: kioldódás diffúzióval

Nem oldódó: kioldódás a tablettá eróziójával.

Késleltetett hatóanyag kioldódás

A hatóanyag kioldódása késleltetve indul meg (lag time).

Bélben oldódó (gyomorsav rezisztens) készítmények

Cél:

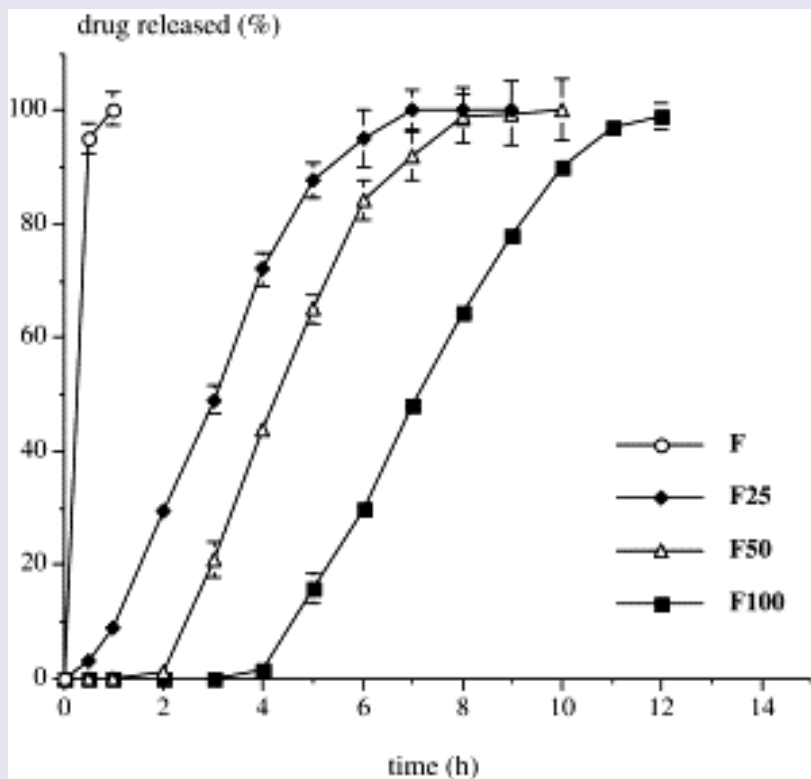
A gyomorsav károsítja a hatóanyagot

A hatóanyag károsítja a gyomor nyálkahártyáját

Helyspecifikus terápia

Késleltetett hatóanyagkioldódás

Filmbevonás

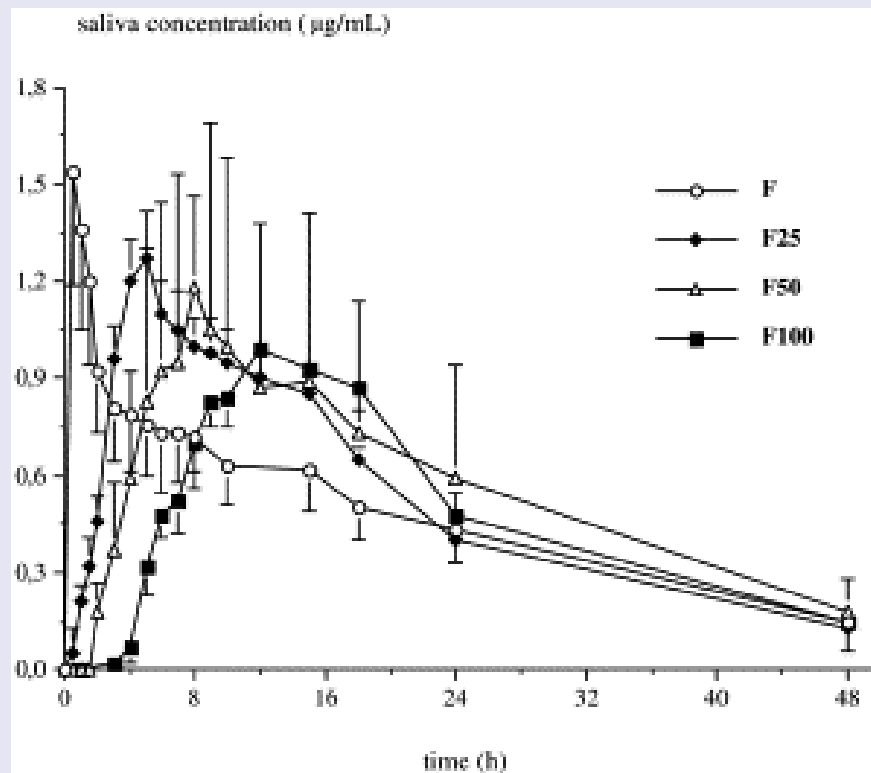


In vitro

Tabletta:

Hatóanyag: antipirin

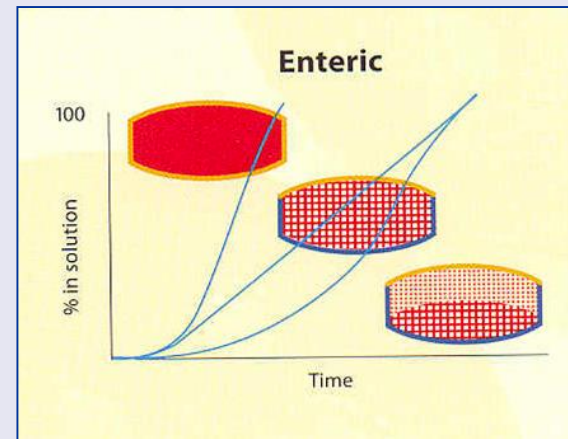
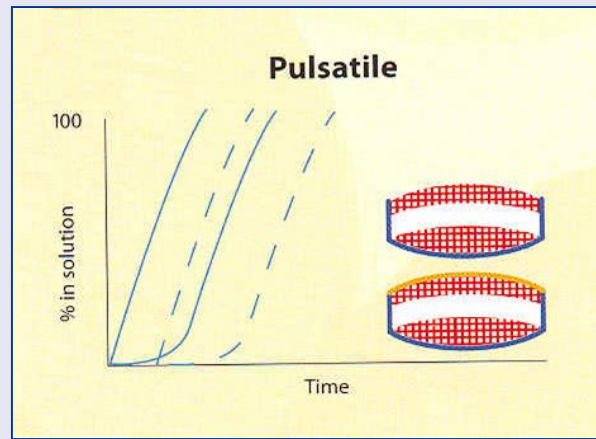
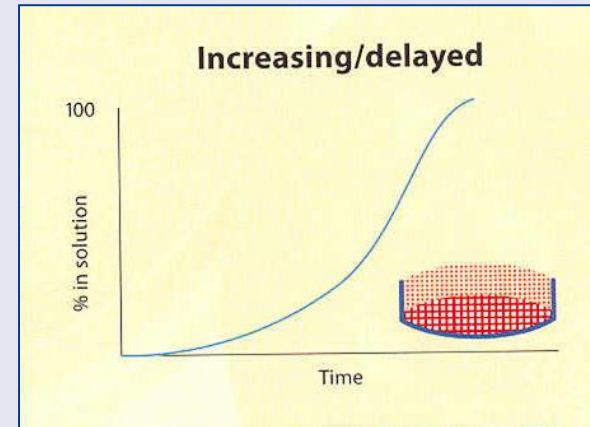
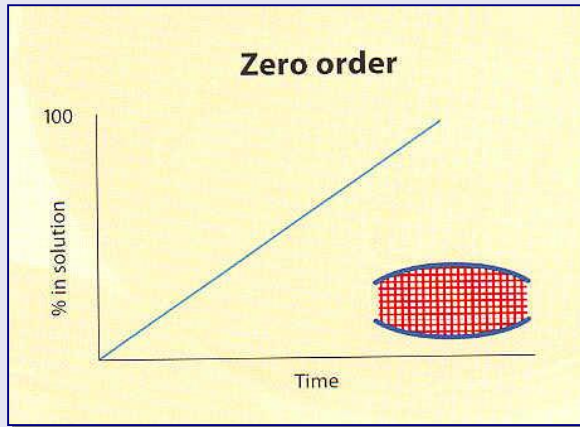
Bevonat: HPMC



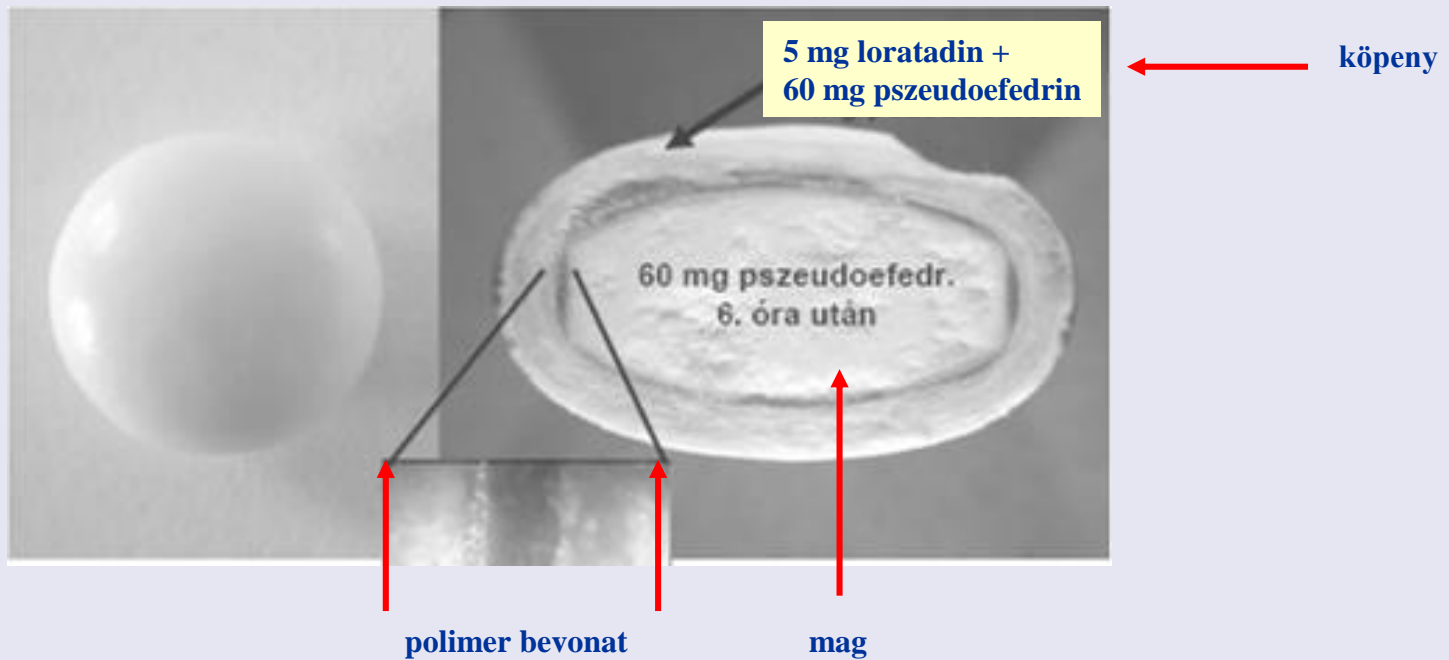
In vivo 50

Filmbevonás

A filmbevonás és a mátrix rendszerek kombinációja

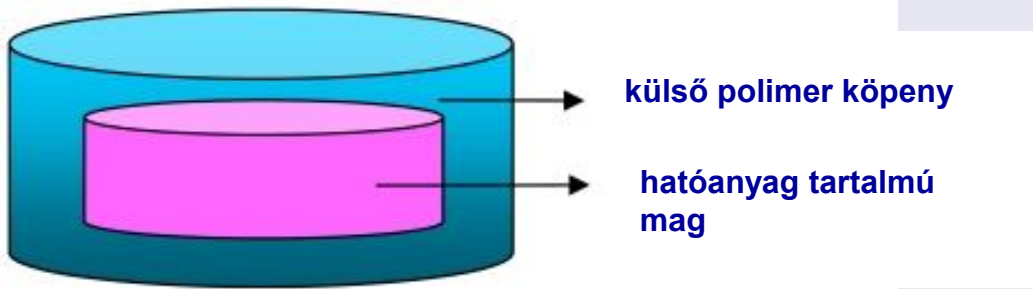


Többrétegű köpenyes tablettá



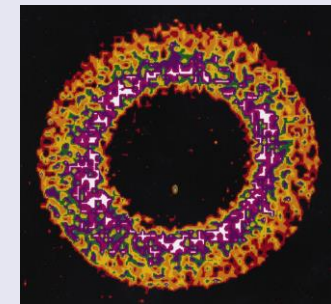
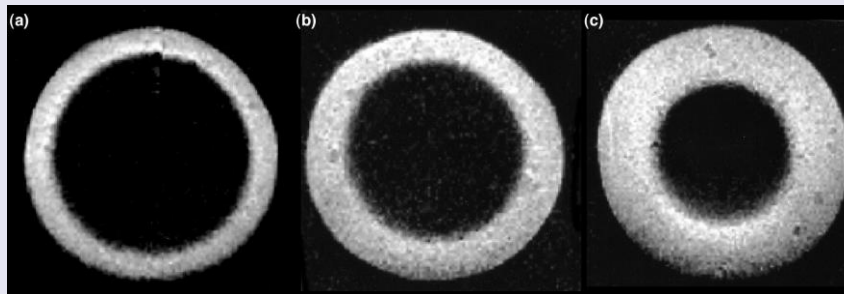
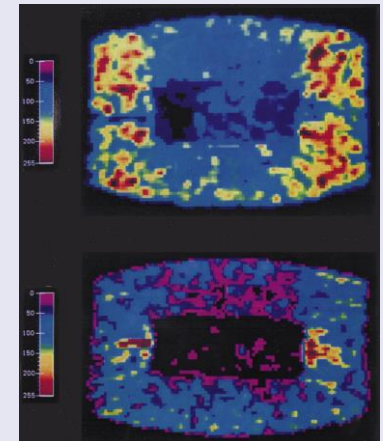
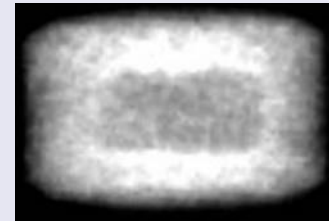
Köpenyes tabletták

Geolock technology



MRI

keresztmetszet

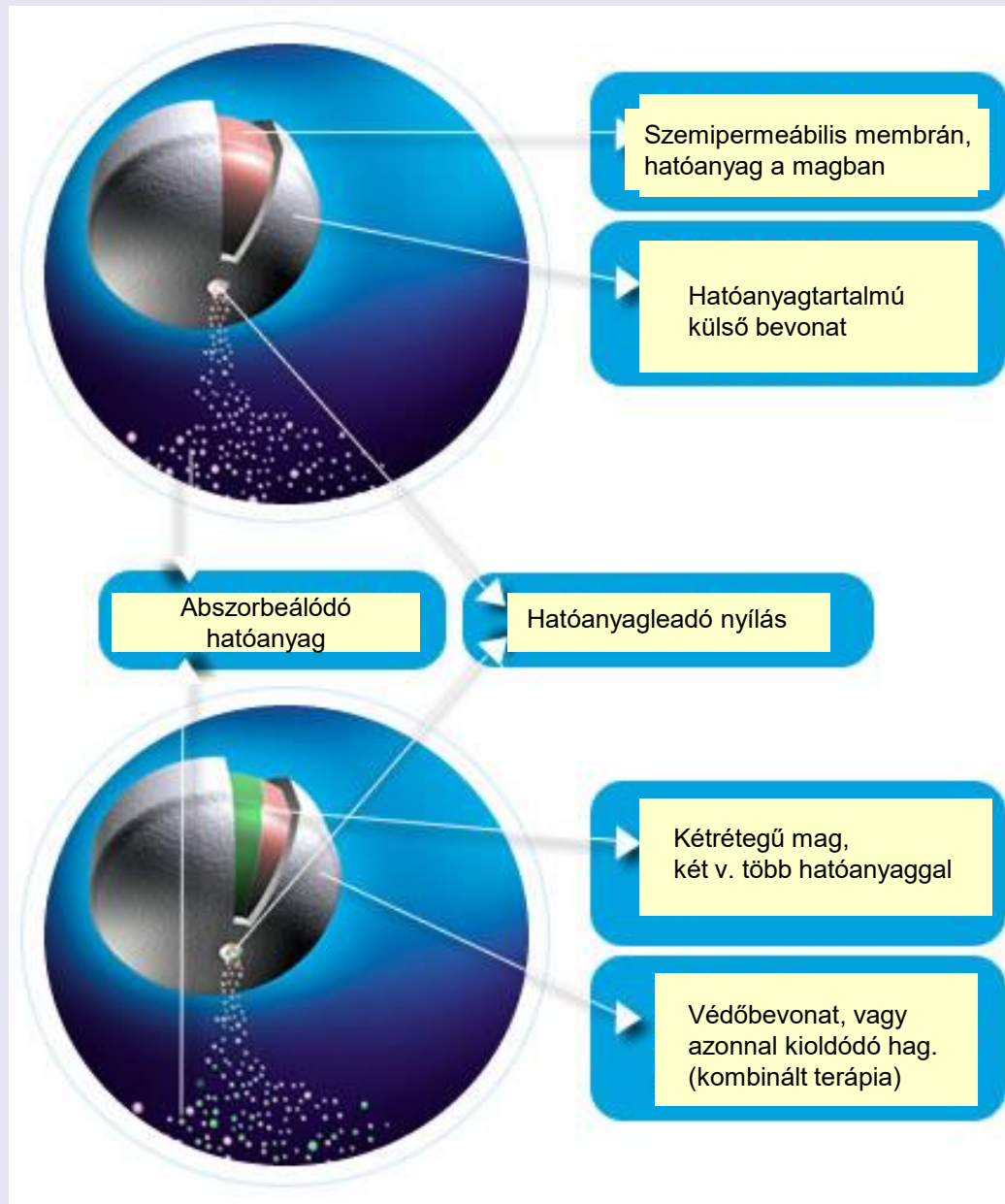


felülnézet

Késleltetett hatóanyag leadású készítmények



OROS technológia



Adalat OROS tablettá

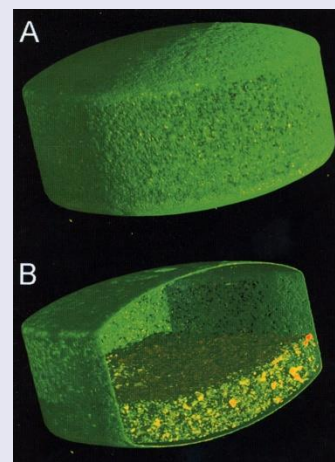
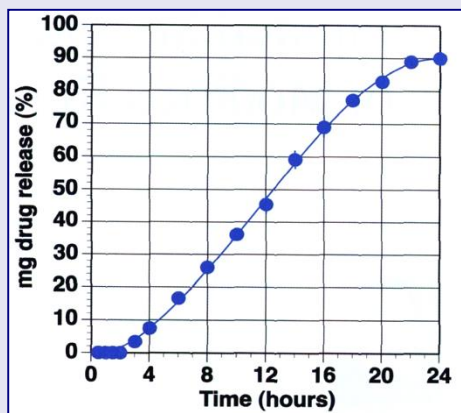
Komponensek

Hatóanyag: nifedipin

Mag: magnézium-sztearát, hipromellóz (5 cP), polietilén-oxid, vörös vas-oxid (E 172), nátrium-klorid.

Bevonat: makrogol 3350, cellulóz-acetát, hidroxipropil-cellulóz, titándioxid (E 171), hipromellóz (3 cP), propilén-glikol, vörös vas-oxid (E 172), hipromellóz (5 cP).

Festék: Opacode S-1-17823 (fekete vas-oxid /E 172/ tartalmú).



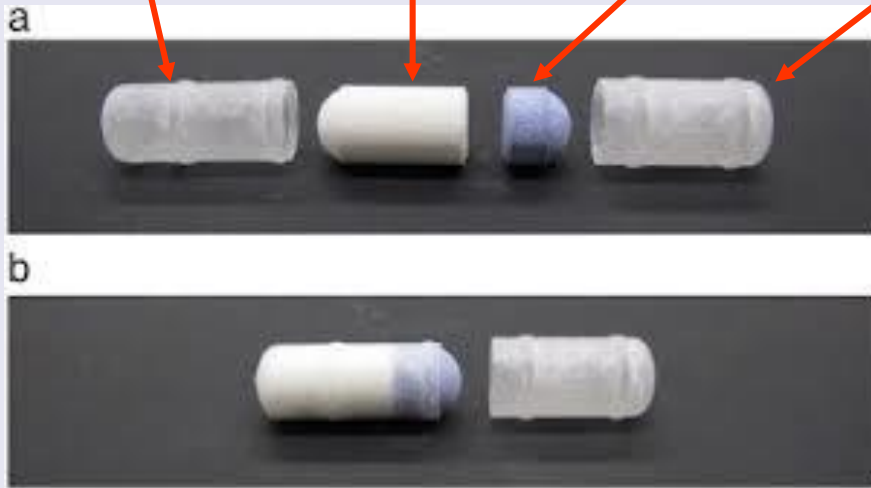
Mikro-CT felvétel

Cardura XL (Doxazosin XL 4 mg)



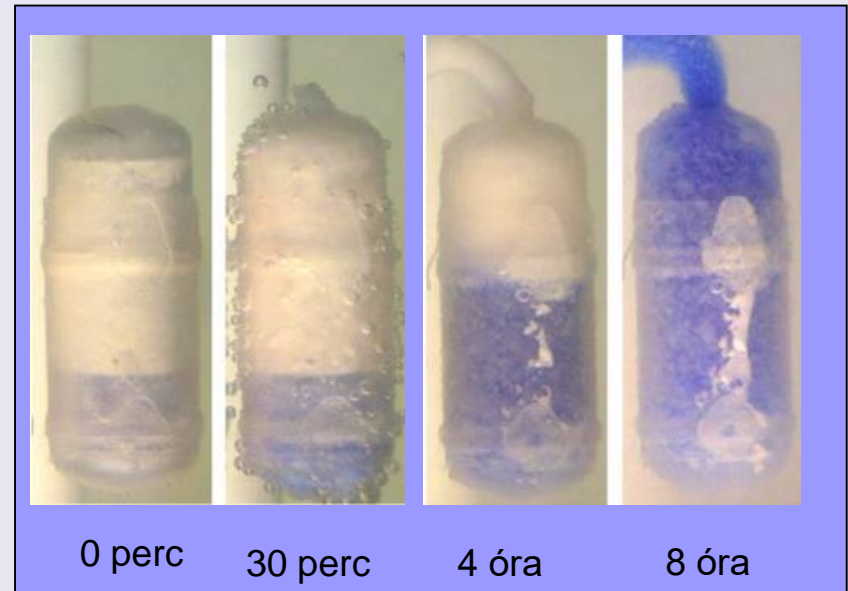
Ozmotikus kapszulák

kapszula test hatóanyag tartalmú mag kilökést biztosító tablettá kapszula sapka



kapszulatest megtöltve

Kioldódás folyamata



Kenneth C. et al.: Osmotic capsules: An universal oral, controlled-release drug delivery dosage form. *J. Controlled Release*, 152, 264-269, 2011

Kioldódási modell ozmotikus rendszerek esetében

$$\frac{dm}{dt} = \frac{AK}{h(\Delta\pi - \Delta p)c}$$

$\Delta\pi$ ozmotikus nyomás

Δp hidrosztatikus nyomás

A membrán felülete

c hatóanyag koncentráció az ozmotikus pumpában

K konstans

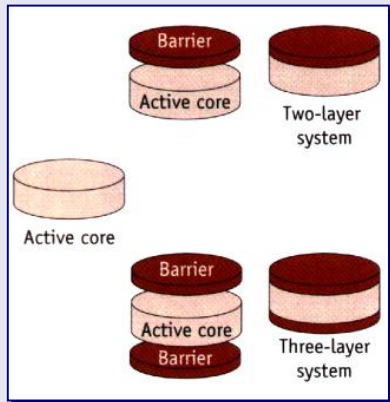
Bi- vagy többrétegű tabletták

- hosszú ideig tartó terápia
- kombinációs terápia
- egy azonnali és egy elhúzódó kioldódású hatóanyag együtt
- ugyanazon hatóanyag eltérő kioldódási sebességgel
- dózis-függő mellékhatások minimalizálása

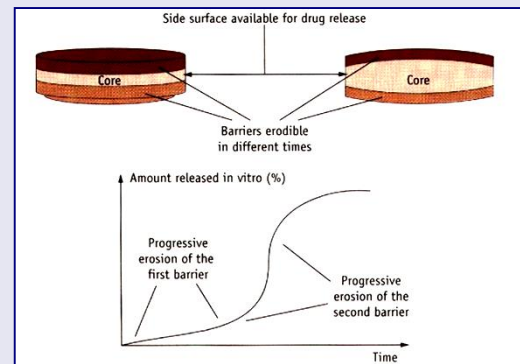


DUREDAS™ Technology
DUal Release Drug Absorption System

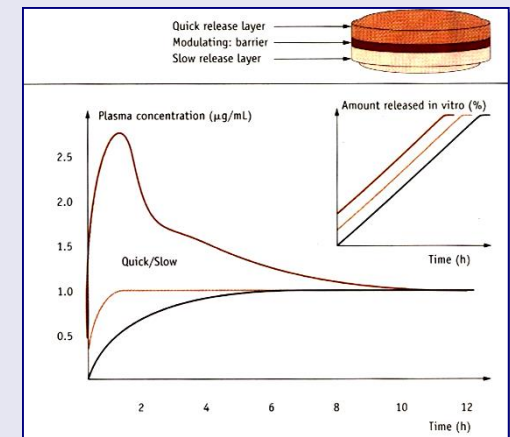
Elan Drug technology



Biomodális kioldódású tabletták: két különböző erodeálódó sebességű barrier



Gyors/lassú kioldódású réteg



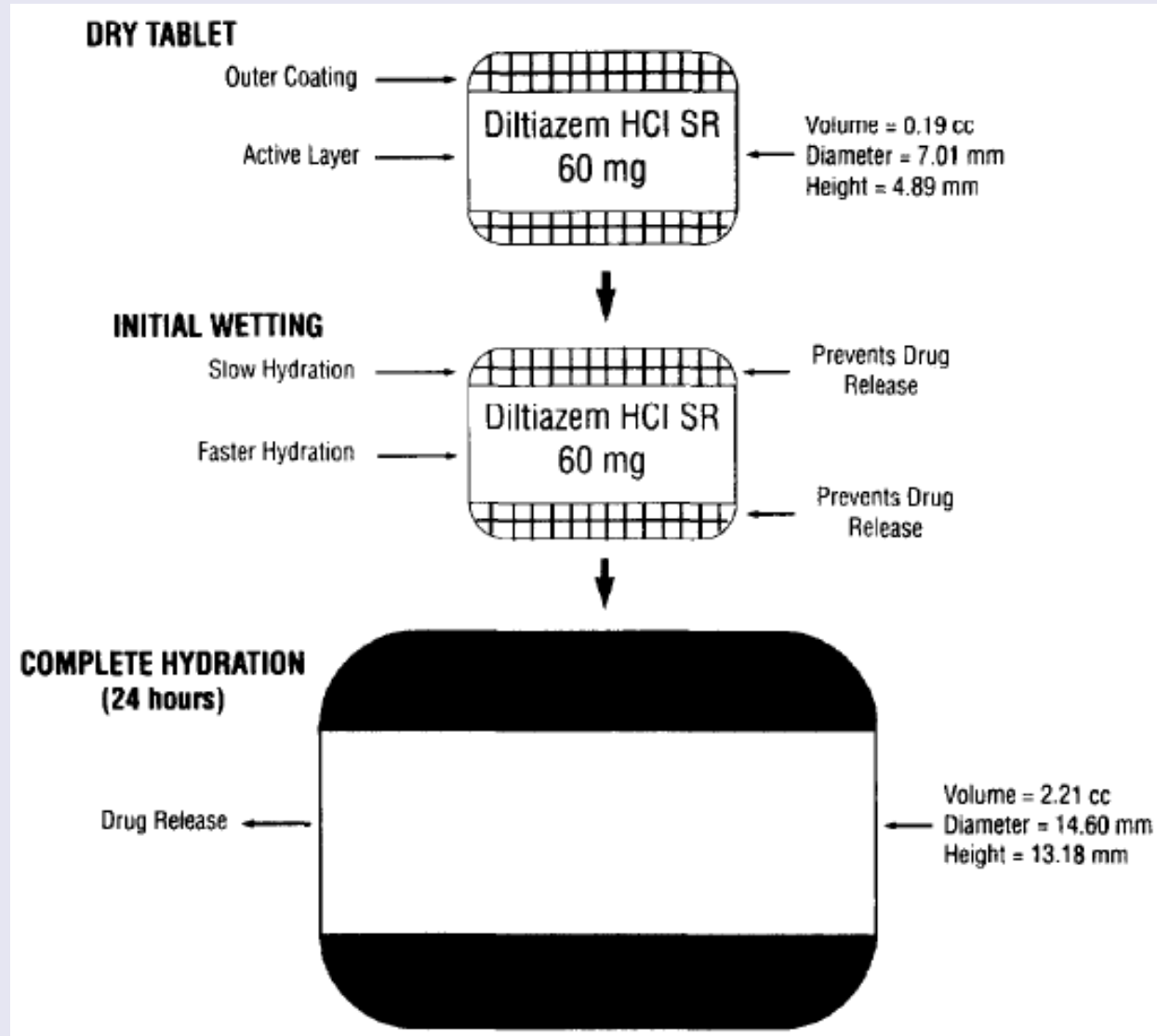
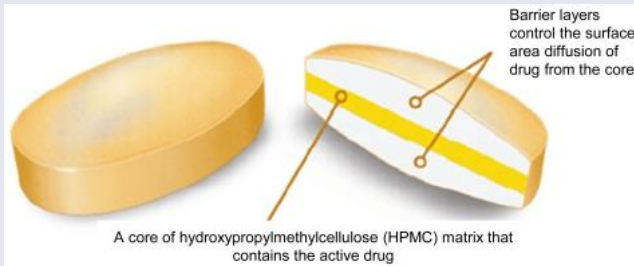
Conte, U., Maggi, L.: Multi-layer Tablets as Drug Delivery Devices, Pharm. Technol. Eur., February 1998, Vol 10, No 2, 18-25

Pl.: Multi-Tabs tabl., Coldrex tabl., Diclac retard tbl., MicardisPlus tabl., Ferrograd filmtabl., stb.

Kombinációk:
0:120 mg (--), 30/120 mg (--), and 90/120 mg (--)

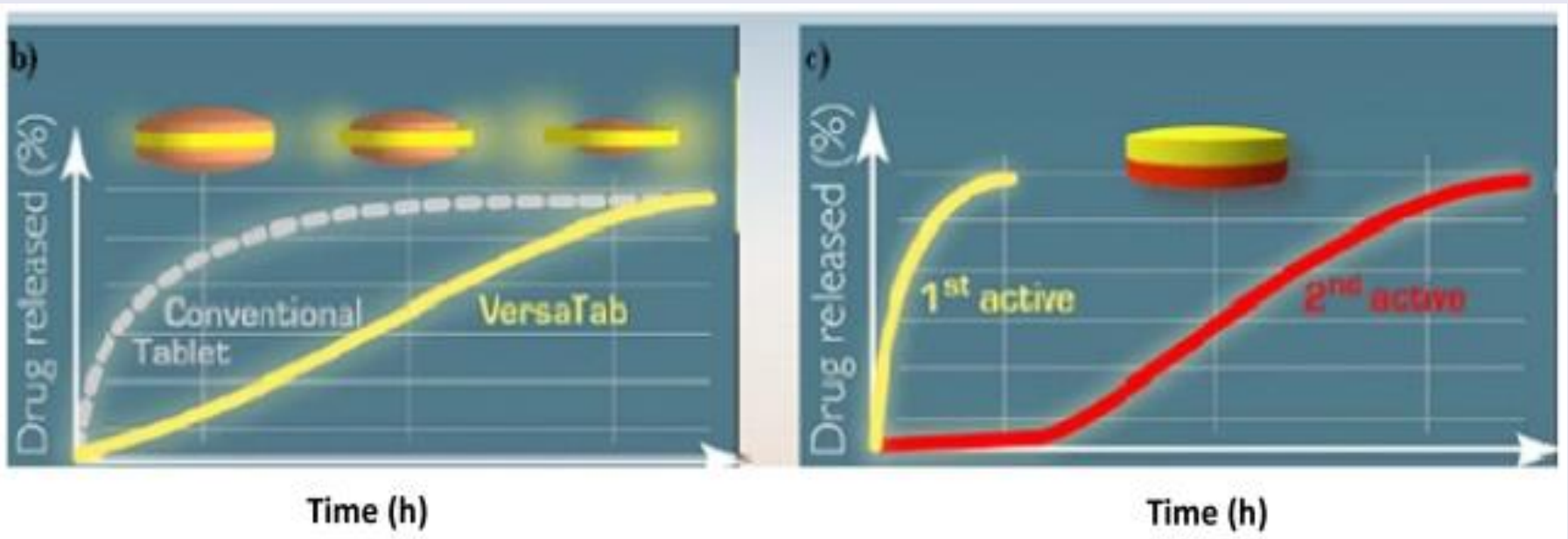
Többrétegű tabletták

Geomatrix



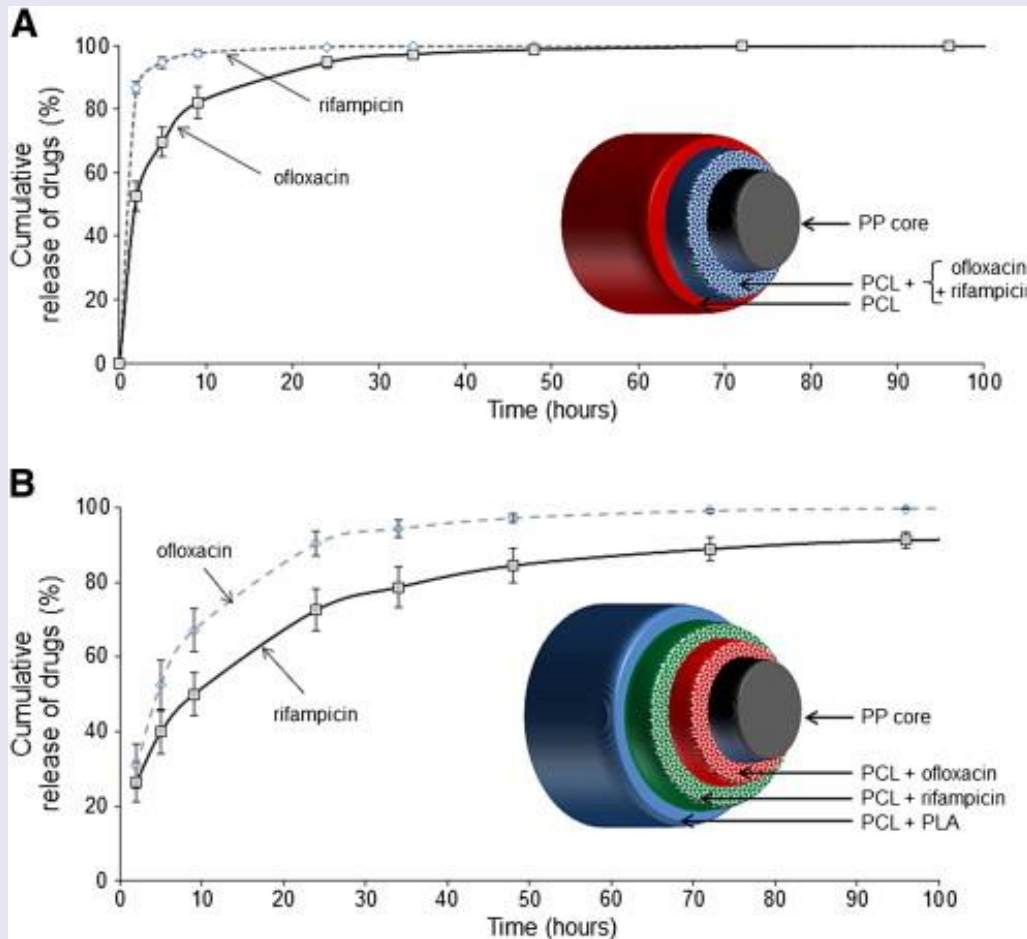
Skyepharma
Svájc

Többrétegű tabletták



SkyePharma

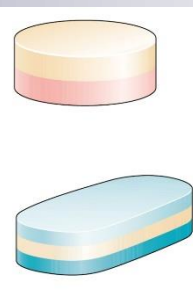
Többrétegű tabletták



PCL= poli-caprolakton
PLA = politejsav

Guillaume O. és mtsai: Multilayer, degradable coating as a carrier for the sustained release of antibiotics: Preparation and antimicrobial efficacy in vitro. J. Contr. Rel. 162 (2012) 492 –501

Lehetőségek



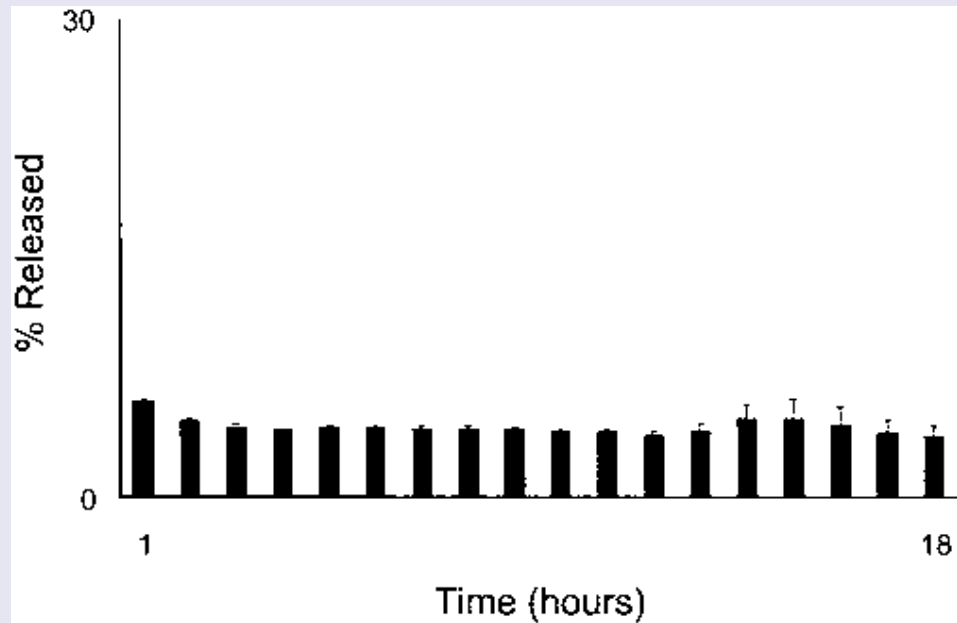
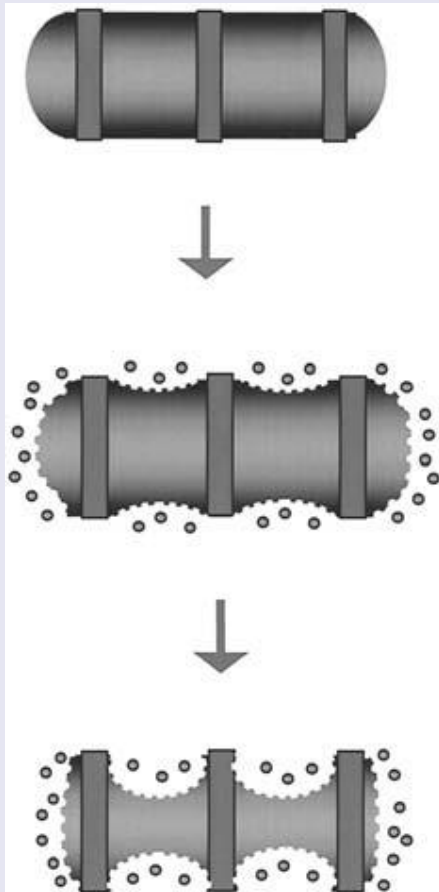
A hordozó polimer	Barrier	Tabletta típusa	Kioldódás
Hidrofil	Hidrofil	Kétrétegű	Nyújtott
Hidrofil	Hidrofób	Kétrétegű	Kevésbé elhúzódó
Hidrofób	Hidrofil (Methocel® K4M)	Háromréteg	Nullad rendű
Hidrofób (CW)	Hidrofób (karnauba viasz)	Háromréteg	Non-linear drug release
Hidrofób (CW)	Hidrofil (Methocel® K15M) and Hidrofób (CW)	Háromréteg	Nullad rendű
Hidrofil (HPMCAS&HPMC)	Hidrofób (EC)	Háromréteg	Nullad rendű

Ringcap



- gyűrűszerű bevonat
- nem oldódó és nem erodeálódó polimer
- a gyűrűk száma, elhelyezkedése és vastagsága szabályoz

RINGCAP technológia



Press-Fit és XPress-Fit gelcap technológia

Caplet of a specified shape and dimension ...



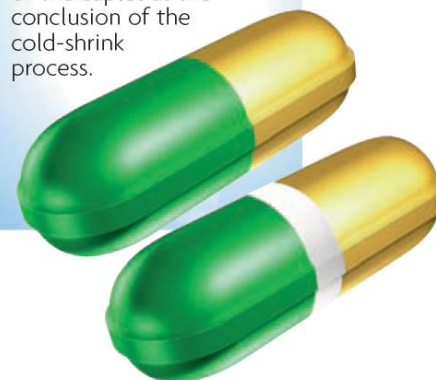
Flexible gelcaps are stretched around the caplet ...



Press-Fit* meets at the midpoint, while XPress-Fit* leaves a gap.



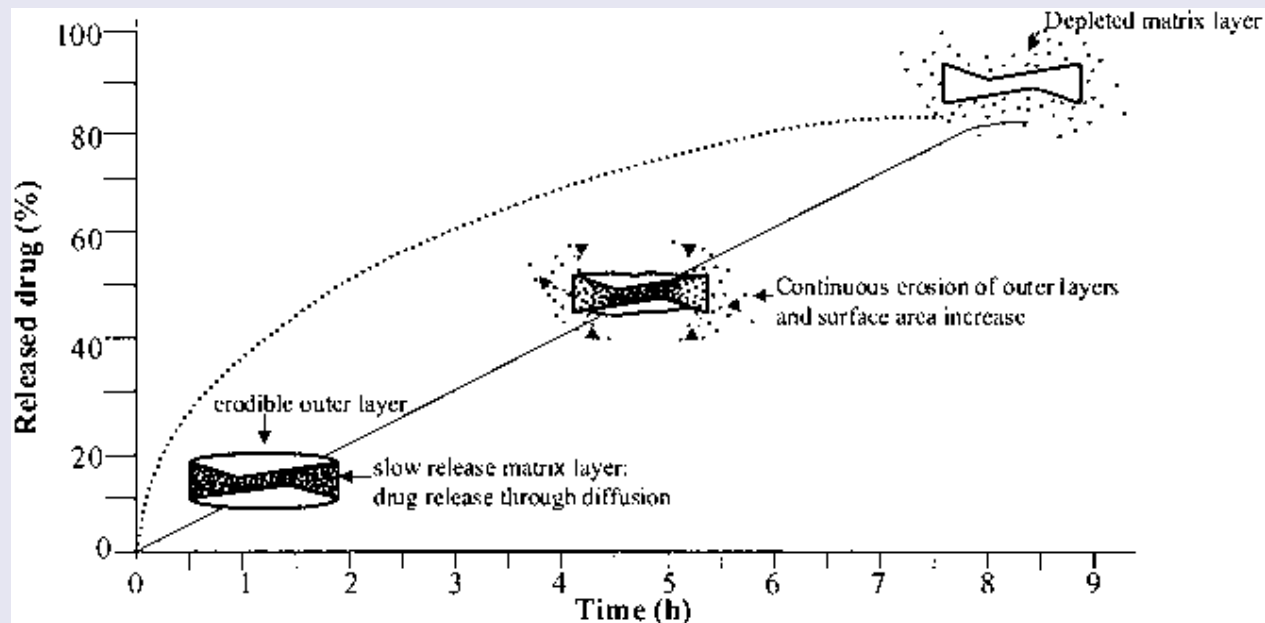
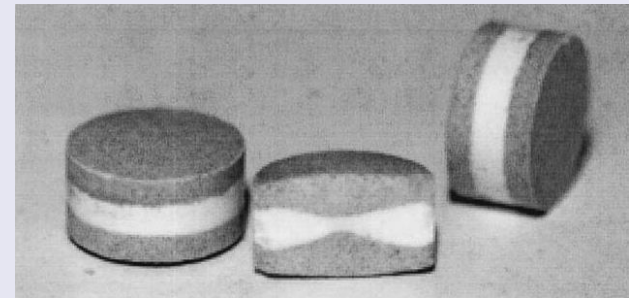
Both Press-Fit* and XPress-Fit* gelcaps assume the shape of the caplet at the conclusion of the cold-shrink process.



Gyors kioldódás

SMARTRIX technológia

Geometriai kioldódási alapú mátrix rendszer



... és megyünk tovább ...

