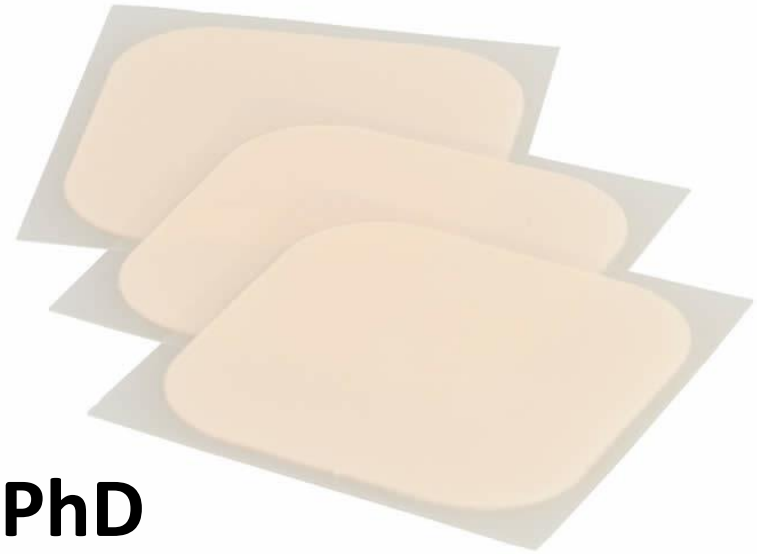


A transzdermális terápia gyógyszertechnológiai vonatkozásai



Dr. Pál Szilárd PhD

Pécsi Tudományegyetem ÁOK
Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet

Amiről szó lesz...

- Biofarmáciai vonatkozások
 - A bőr
 - A felszívódás és meghatározó paraméterei
- Dermális rendszerek dióhéjban
- Transzdermális rendszerek
 - 1. generáció
 - 2. generáció
 - 3. generáció

Bőrünk főbb tulajdonságai

Szervezetünket a külvilágtól a bőrünk (*cutis, derma*) határolja, ezért fontos szerepe van a belső egyensúly fenntartásában.

A felnőttek bőrének

átlagos felülete: 1,5 m².

átlagos tömege: 12 kg (a testsúly 8-10%-a)

A testnyílásoknál nyálkahártyában folytatódik a szervezet belső üregei felé pl.: száj, végbél.

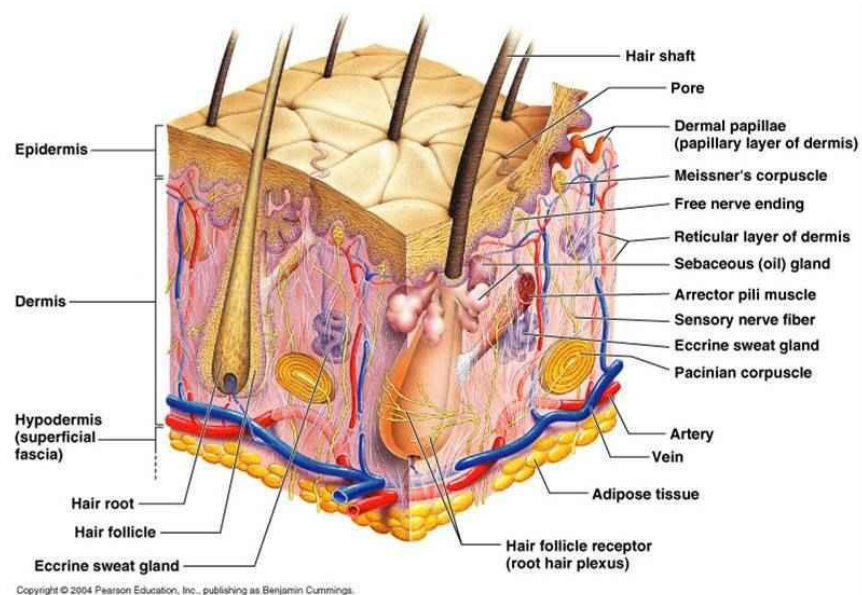
Bőrünk főbb tulajdonságai

A bőrt szövettani, citológiai felépítettsége, szervezettsége sokrétű feladat ellátására teszi képessé.

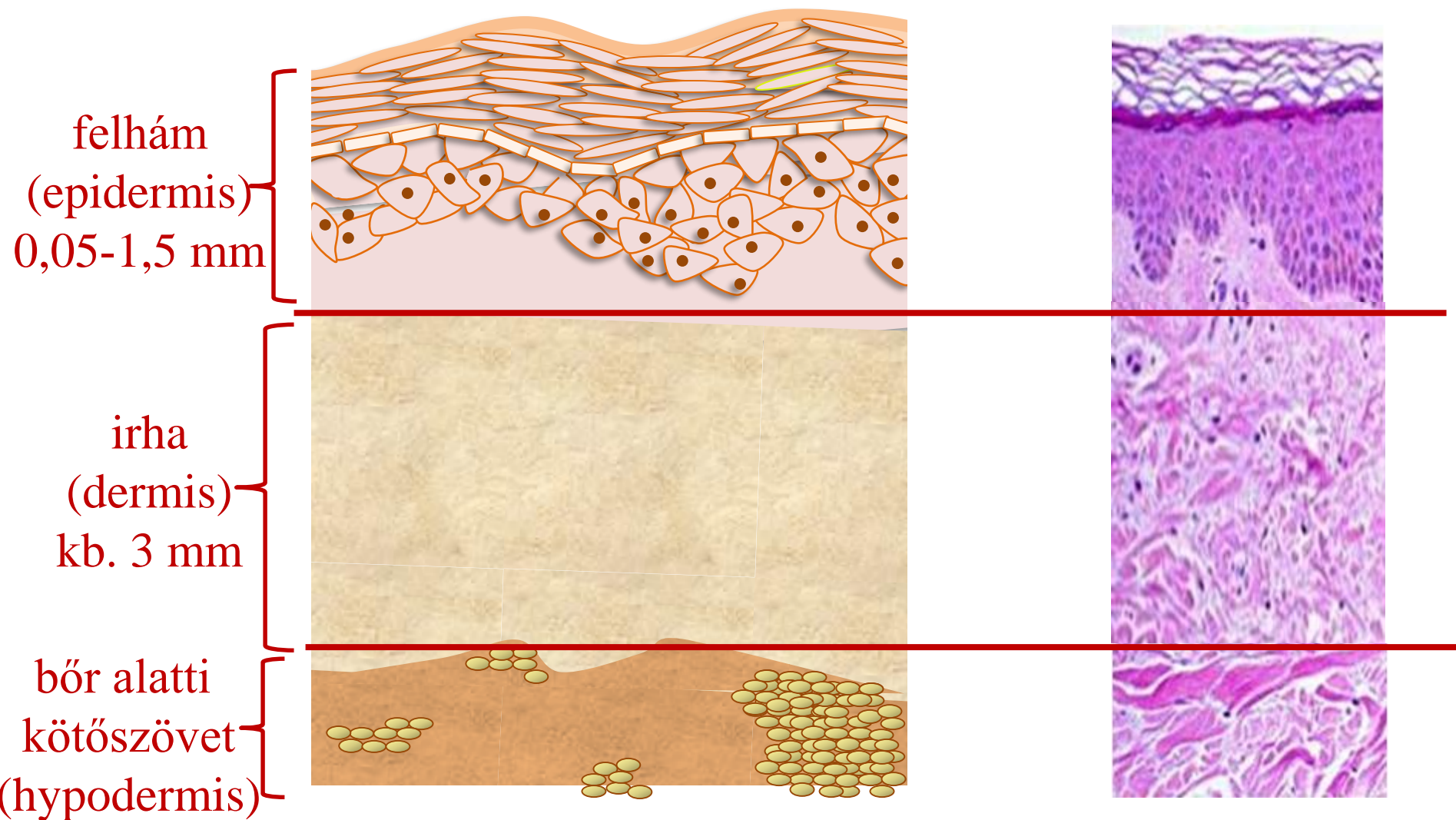
A bőr alapvető élettani funkciói:

- 1) mechanikai védelem,
- 2) vegyi védelem, barrier funkció (kiszáradás, vegyszerek ellen),
- 3) védelem mikroorganizmusokkal szemben(savköpeny),
- 4) fényvédelem (pigment termelés),
- 5) D vitamin termelése az epidermális rétegben,
- 6) hőszabályozás (erek, verejtékezés),
- 7) metabolizmus,
- 8) kiválasztás,
- 9) külvilági ingerek érzékelése (hő, tapintás, fájdalom),
- 10) **bőrön át történő felszívódás.**

A bőr felépítése



A bőr felépítése és szerkezeti elemei



Bőr

Felszívódás

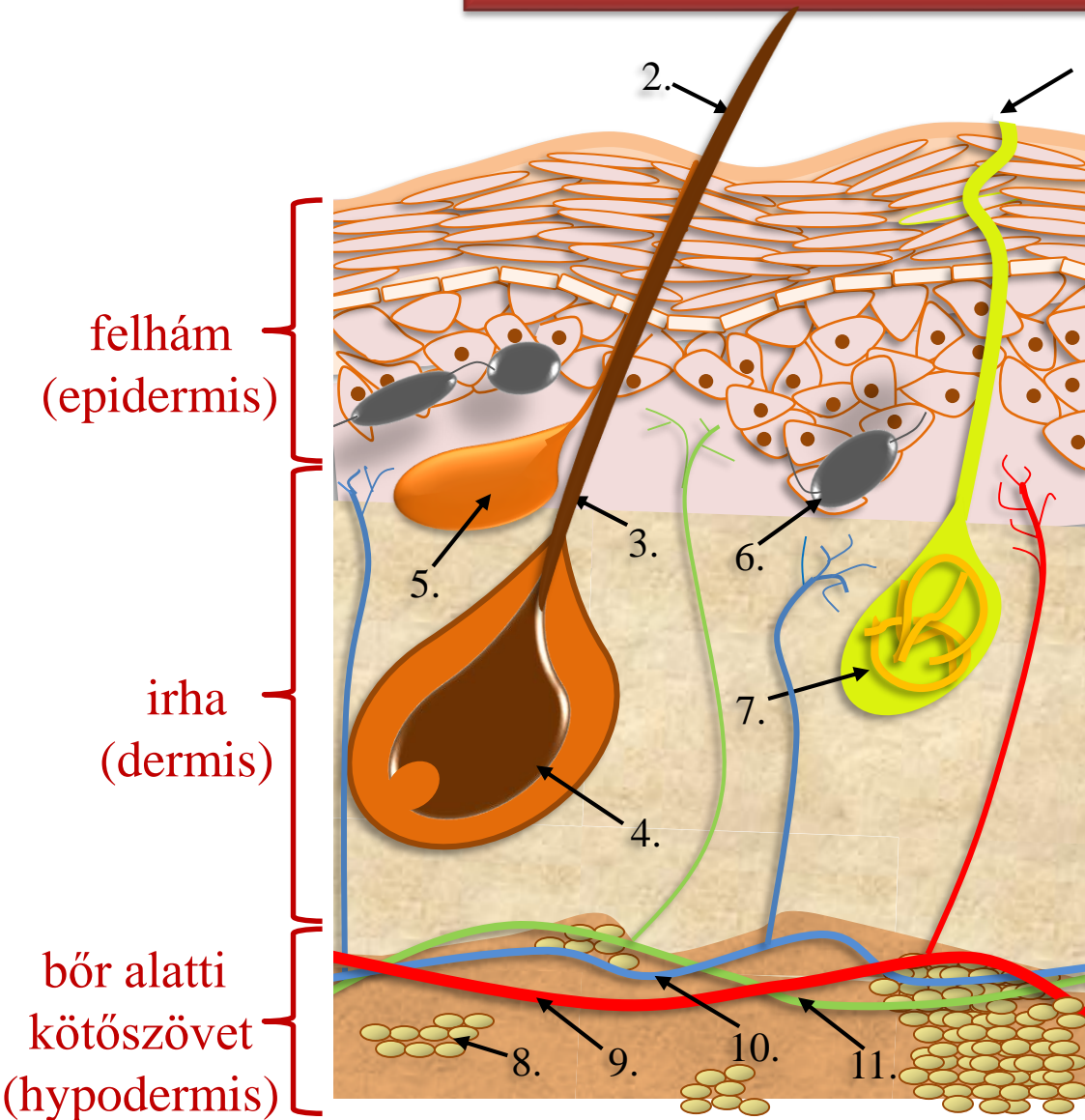
Dermális

Transzder. 1.

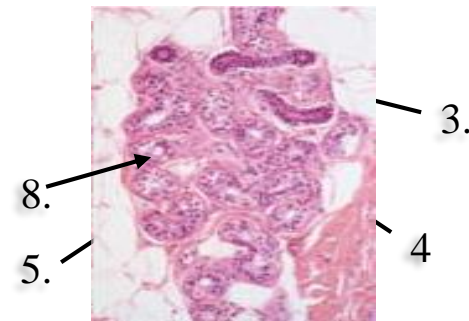
Transzder. 2.

Transzder. 3.

A bőr felépítése és szerkezeti elemei



1. pórus (porus)
2. szőr (pilus)
3. szőrtüsző (folliculus pili)
4. hajhagyma (bulbus pili)
5. faggyú mirigy (glandula sebaceae)
6. melanoma sejt (melanocyta)
7. verejték mirigy (glandula sudoriferae)
8. bőralatti zsír
9. kis verőér (arteriola)
10. kis véna (venula)
11. ideg (nervus)



Bőr

Felszívódás

Dermális

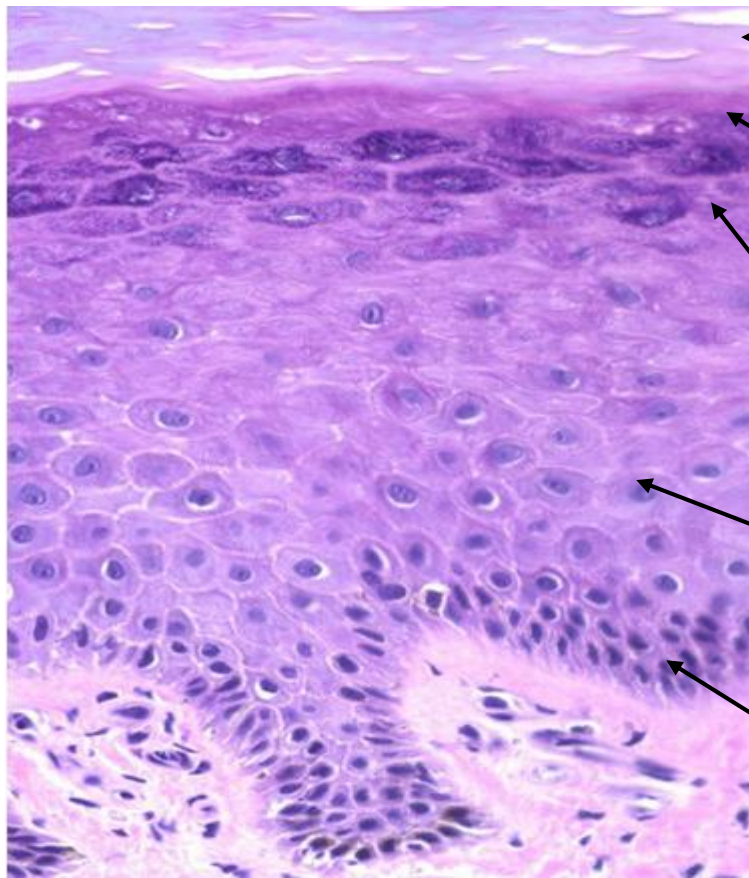
Transzder. 1.

Transzder. 2.

Transzder. 3.

Az epidermis

réteg



← **elszarusodott réteg
(stratum corneum)**

10-15 μ m

← fénylő réteg
(stratum lucidum)

← szemcsés réteg
(stratum granulosum)

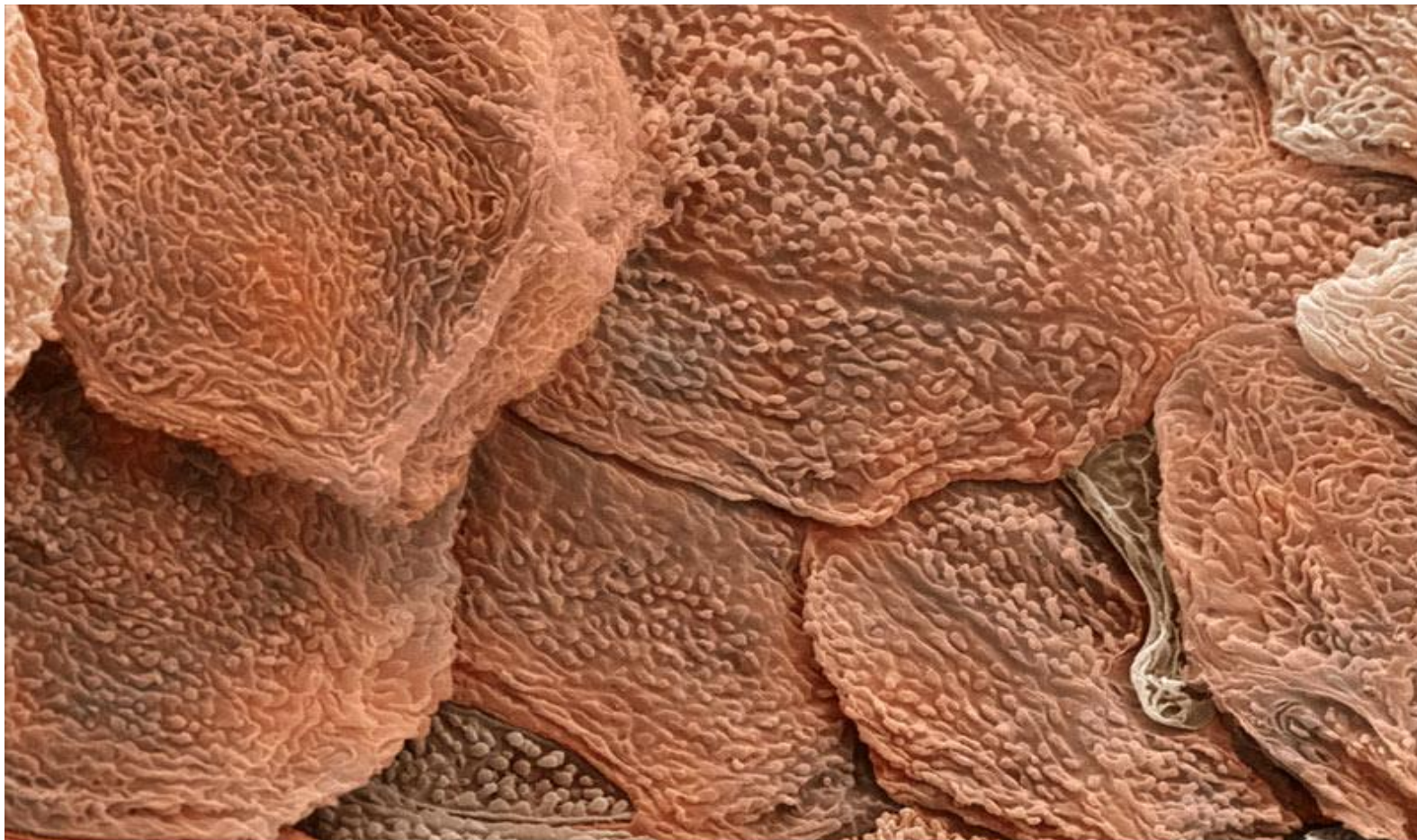
← tüskés réteg
(stratum spinosum)

← bazális sejtek rétege
(stratum basale)

Az epidermisz a bőr **nem vaszkularizált** része, amelyben nagy számban találunk szabad idegvégződéseket és idegvégtesteket.

Stratum corneum

Az elszarusodó laphám védelmi funkciójának megfelelően általában nehezen átjárható idegen anyagok számára



Scanning electron micrograph of epidermis
Photograph by Andrew Syred/Science Photo Library



© 2007 National Geographic Society. All rights reserved.

LADME rendszer

Liberáció

Penetráció

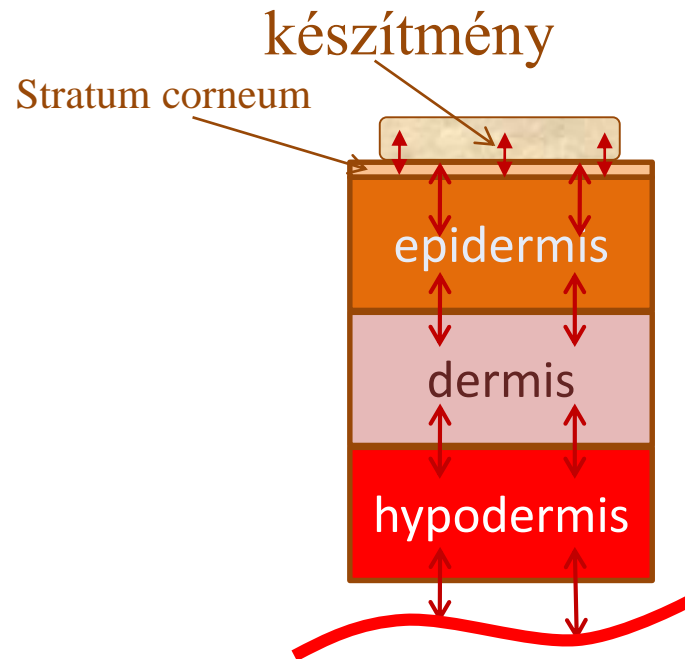
Permeáció

Abszopció

Disztribúció

Metabolizmus

Exkréció



Bőr

Felszívódás

Dermális

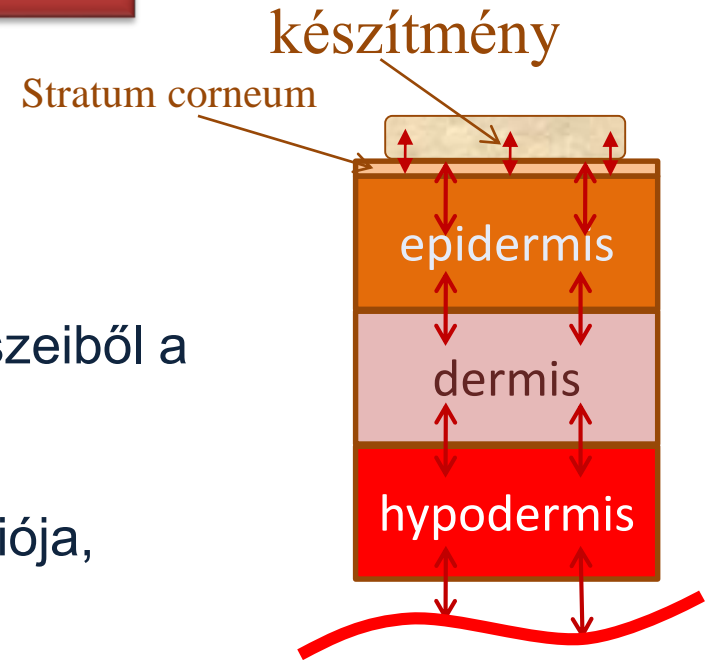
Transzder. 1.

Transzder. 2.

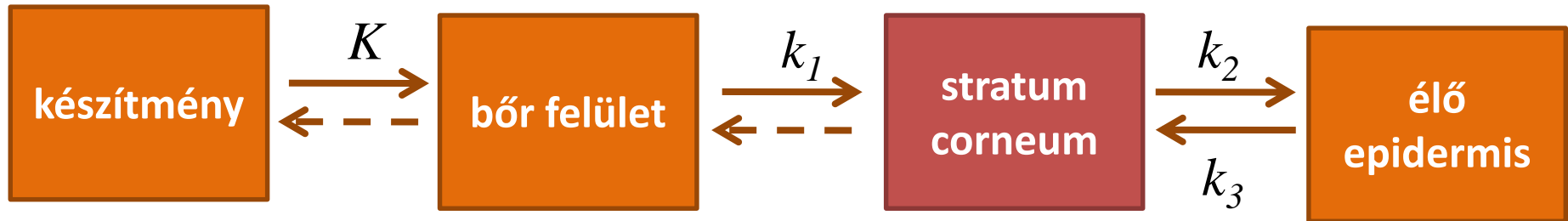
Transzder. 3.

Abszorpciós modell

- hatóanyag diffúziója a készítmény belső részeiből a stratum corneumba,
- a hatóanyag és a stratum corneum interakciója,
- diffúzió a stratum corneum-on keresztül
(a lipofil stratum corneumon át a hidrofilabb élő epidermis-be) ,
- átjutás a nem vaszkularizált szövetrészekből az érhálózattal ellátott rétegekbe,
- felszívódása a hajszálér-hálózatban



Abszorpciós modell



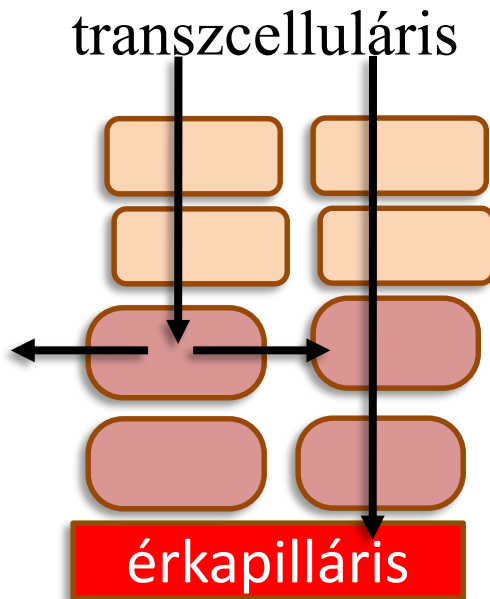
- K hatóanyag diffúziója a készítményen belül
- k_1 diffúzió a stratum corneumon keresztül
- k_2 transzport az élő epidermisbe
- k_3 visszaáramlás
- k_1 diffúzió a stratum corneumon keresztül

A **stratum corneumban** felhalmozódó mennyiség k_1 , k_2 , k_3 és K által meghatározott.

A k_3/k_2 arány a két réteg (stratum corneum és az epidermis) közötti effektív megoszlási koefficiens.

Felszívódás útjai

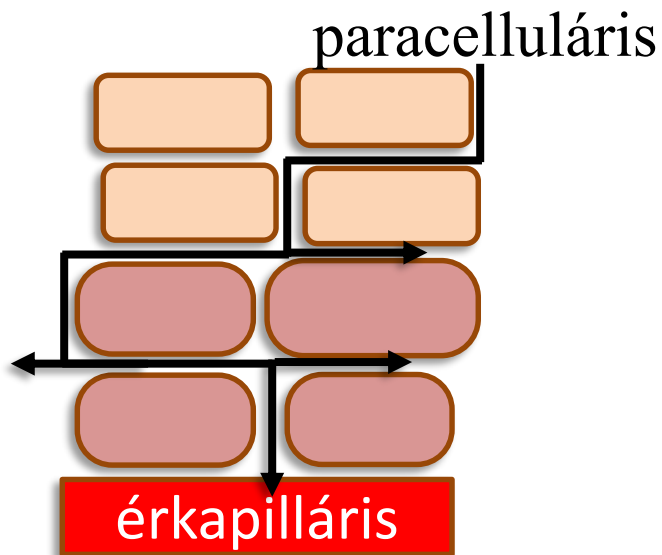
- 1) **transzcellulárisan,**
- 2) paracellulárisan,
- 3) bőrfüggelékeken keresztül



A stratum corneum lipoprotein rétegein keresztül juthat a h.a. dermisbe (és a keringésbe).

Felszívódás útjai

- 1) transzcellulárisan,
- 2) paracellulárisan,**
- 3) bőrfüggelékeken keresztül

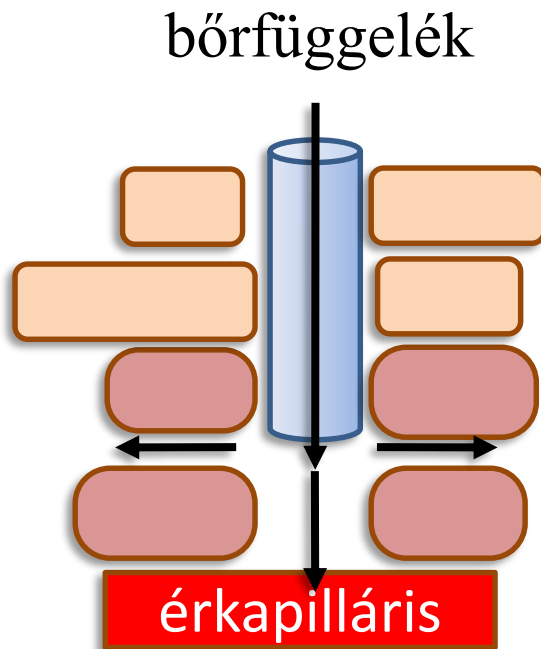


A hatóanyag a sejt közötti járatokon keresztül jut a dermiszbe (és a vérkeringésbe).

A sejt közötti állomány lamelláris szerkezetű lipidekből (koleszterin, ceramidok, szabad zsírsavak) áll.

Felszívódás útjai

- 1) transzcellulárisan,
- 2) paracellulárisan,
- 3) bőrfüggelékeken keresztül**



A bőr permeabilitását segíti a hidrofil és hidrofób csatornák rendszere.

Szőrtüszőn, faggyú mirigyen, verejtékmirigyen keresztül kerül a dermiszbe (és a keringésbe)

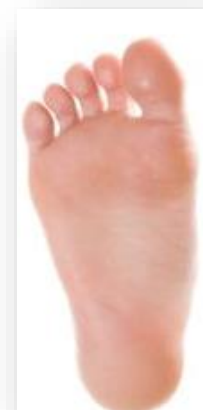
Főbb paraméterek

- 1) életkor,
- 2) pH,
- 3) hőmérséklet,
- 4) páratartalom,
- 5) hordozó anyagok,
- 6) a bőr szerkezeti integritása (sérülés)

A bőr vastagsága

Vastagsága változó, a

- legvékonyabb a szemhéjon 0,5 mm,
- legvastagabb a tenyéren, és a talpon 1-5 mm.



Életkor

A bőr felszíne, szerkezete, valamint összes- illetve az egyes rétegeinek vastagsága kor szerint is változó.



Az újszülöttek vékony, permeábilis bőrén keresztül akár toxikus mennyiségű hatóanyagok is felszívódhatnak (pl. hexaklorofén központi idegrendszeri toxicitást okozhat).

Életkor

Az élet korral változik a bőr vastagsága, hidratáltsága, összetétele, vérellátása, és abszorpciós képessége is.

Idővel az irharétegben a sejtközi állományhoz képest a rostállomány feldúsul.

Ha a bőr nedvességtartalma 10% alá csökken szárazzá, ráncossá válik.

A bőr szerkezete hormonális hatásra, a menopauza után rendszerint 1-5 évvel elveszti kollagén tartalmának mintegy 30%-át.



A bőr pH-ja

Az egészséges bőr pH értéke 5,4 és 5,9 közötti.

A savas pH nemcsak a védőréteg létrehozása szempontjából fontos, hanem a bőrben végbemenő kémiai reakciók is ebben a tartományban működnek a leghatékonyabban.

Ha a bőr pH értéke a lúgos tartományba tolódik (pl. túlzott szappanhasználat), akkor a bőr élettani egyensúlya felborul (csökkenhet a baktériumokkal szembeni védelem illetve fertőzések alakulhatnak ki).

Nedvességtartalom

Bazális réteg víztartalma 70% , tüskésrétegé 30%, bőr felszíné 10%.

A bőr hidratációját és ezzel a penetrációt fokozni lehet, ha a párolgást megakadályozása céljából lefedjük a bőrt.

Ebben az esetben akár 40-50%-kal megnövekedhet a hámréteg víztartalma, és a duzzadás a sejtek fellazulását eredményezi.

Például a zsíroidékony kortikoszteroidok felszívódása akár 10-szeresére is növelhető.

Bőr hőmérséklete

A bőr hőmérsékletének emelkedése jelentősen növeli a percután abszorpciót.

Ennek oka részben a vérerek kitágulása következtében létrejött **fokozott vérkeringés**, részben az alapanyag és a **bőr zsírnemű anyagainak viszkozitás csökkenése**.

Molekulák töltése

A bőrben levő ún. "elektrofiziológiás gát" poláris membrán, amelynek külső felülete **negatív** töltéssel rendelkezik.

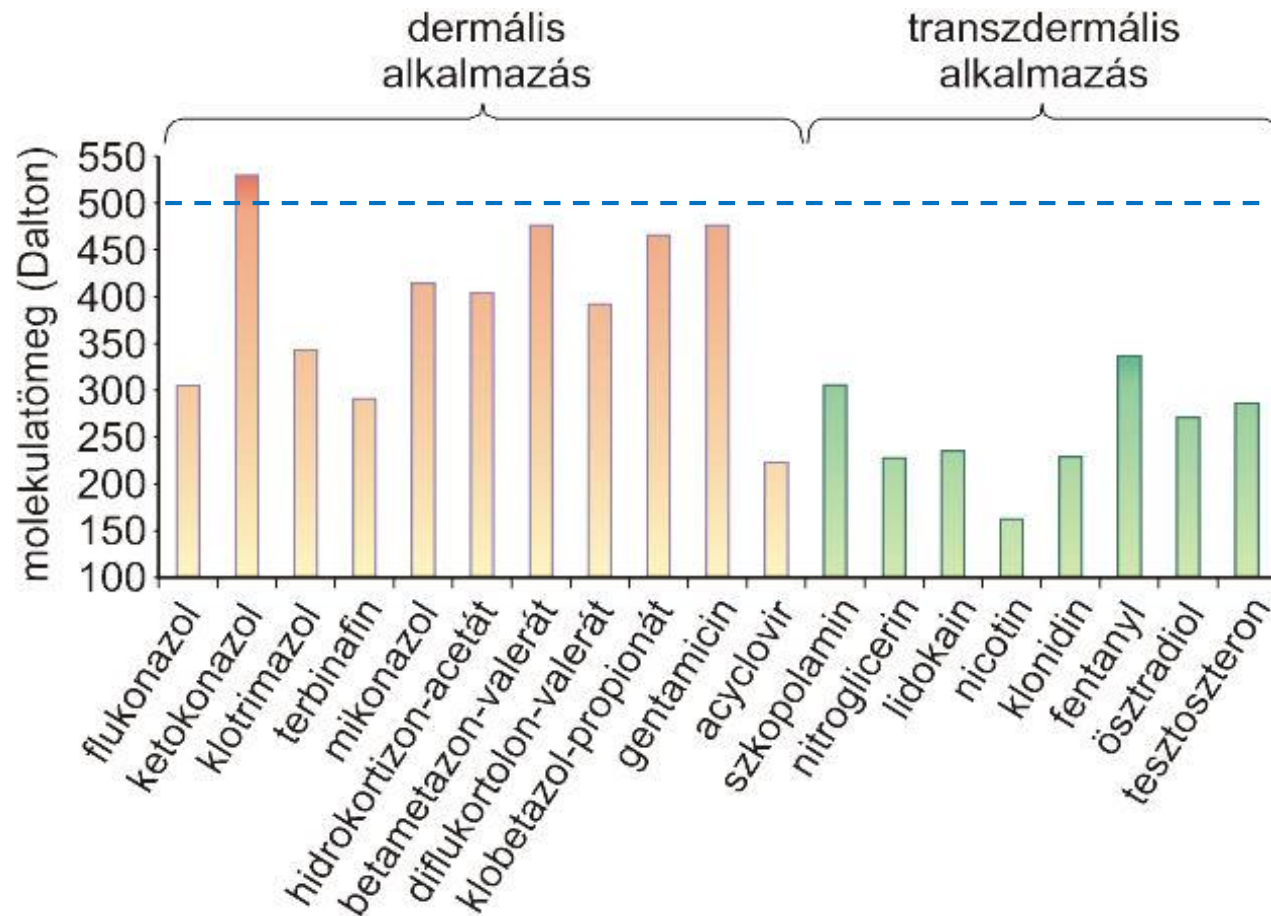
A barrieren át az elektrolitok keresztülhaladása nagymértékben gátolt. Kationok ugyan átjuthatnak a membránon, de az elektrosztatikus erő továbbhaladásukat akadályozza.

Molekulák lipofilitása

A sejtmembrán alapvetően lipoid természetű, ezért főként a lipoidoldékony anyagok képesek áthatolni rajta (lipoid gát).

A nagy lipoid-víz megoszlási hányadosú molekulák felszívódása jelentős lehet a bőrön keresztül.

Molekulák tömege



Boss és munkatársai megállapították, hogy a bőrön csak 500 Daltonnál kisebb molekulatömegű anyagok képesek áthaladni. Például az 1202 Dalton molekulatömegű ciklosporin már nem bizonyult hatékonynak pszoriázisban. Ez a szabály érvényes az allergénekre is.

Dermális terápiás rendszer



Bőr

Felszívódás

Dermális

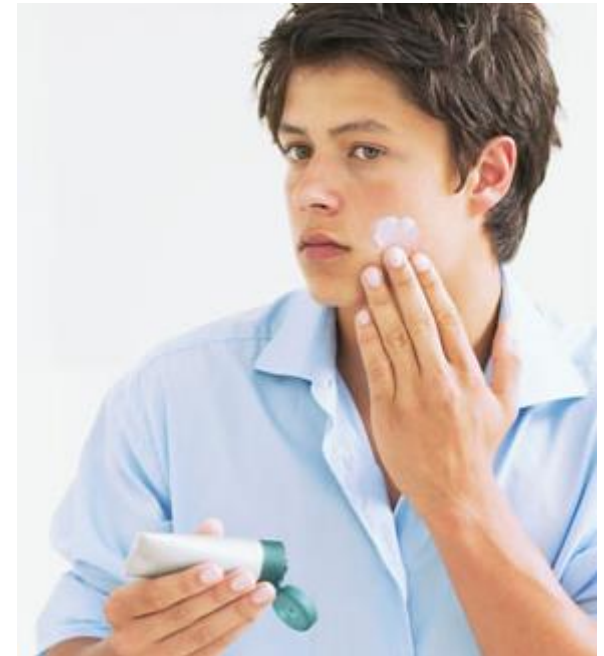
Transzder. 1.

Transzder. 2.

Transzder. 3.

Főbb jellemzők

A bőrfelületre szánt gyógyszerkészítményeket a bőr vagy meghatározott nyálkahártya-felületek kezelésére alkalmazzák, azzal a céllal, hogy a hatóanyagok **helyileg** vagy a bőrön keresztül **felszívódva** fejtsék ki hatásukat, de cél lehet bőrpuhító vagy bőrvédő hatás elérése is.



Bőr

Felszívódás

Dermális

Transzder. 1.

Transzder. 2.

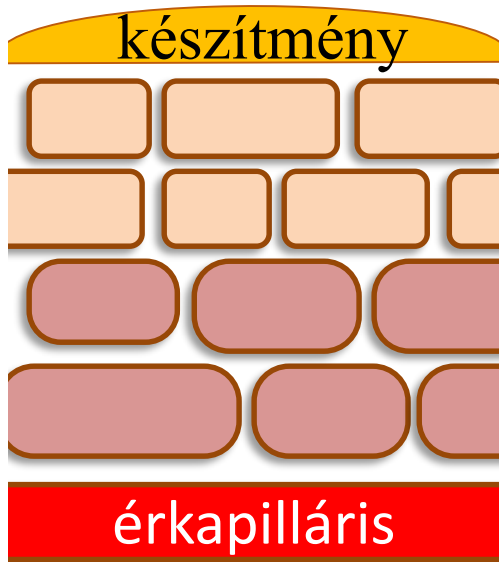
Transzder. 3.

Dermális terápiád rendszerek

Csoportosítás



A felszívódás szabályozása



1. hatóanyag

- típusa (enyhe lipofilitás víz-oktanol megoszlási koeff. =10-1000)
- mol. tömeg,
- mennyiség (koncentráció)

2. készítményalap

- típusa (lipofil / hidrofil),
- felszívódást segítő anyagok (alkoholok, felületaktív anyagok, DMSO, pirolidin származékok...)

3. alkalmazás módja

- felület,
- intenzív bedörzsöléssel (helyi vérbőség),
- párás környezet biztosítása (pl. dunszt)

Transzdermális terápiás rendszerek



Bőr

Felszívódás

Dermális

Transzder. 1.

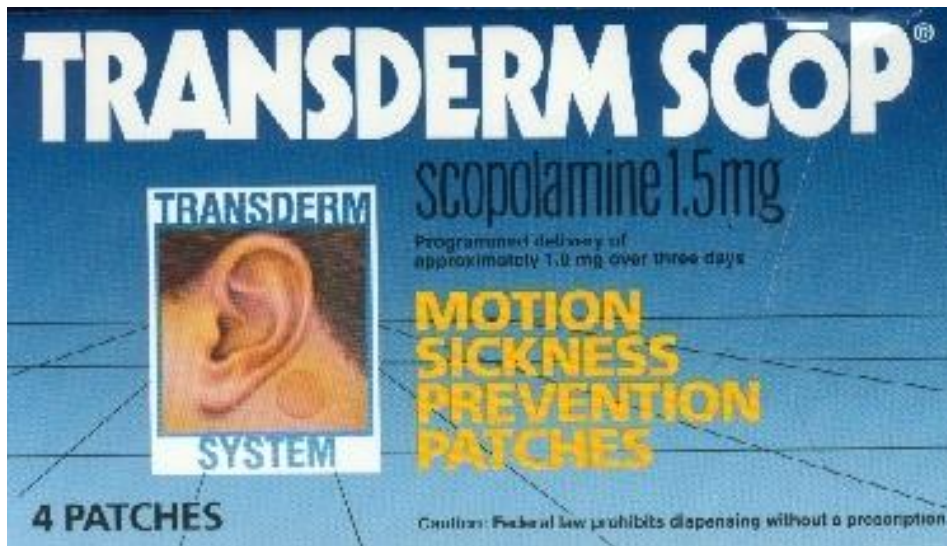
Transzder. 2.

Transzder. 3.

A bőrön keresztüli felszívódás alapján **szabályozott szisztémás hatás** kifejtésére szolgálnak.

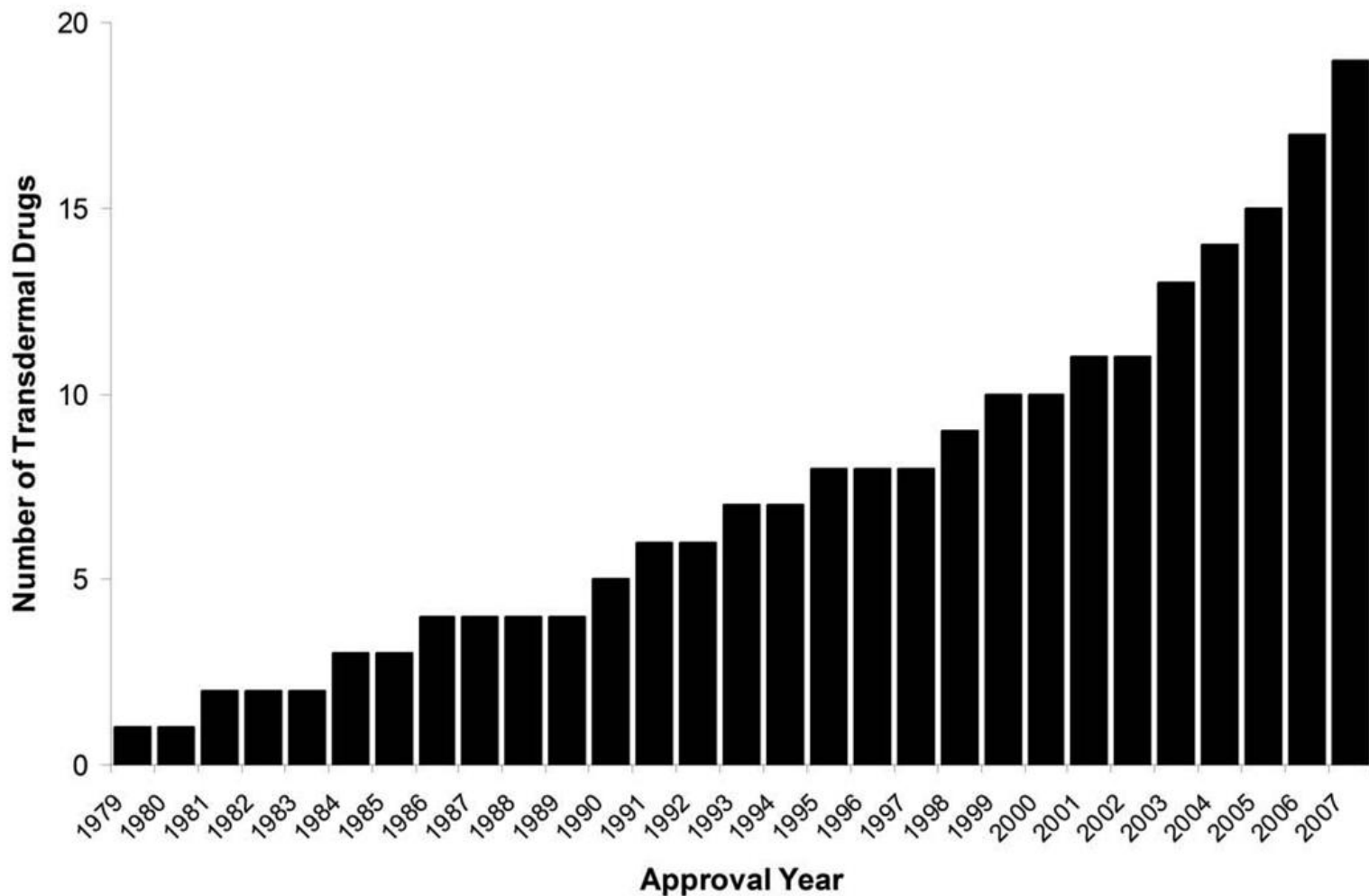
Ezek kutatása az 1970-es évek végén indult meg erőteljesen.

Dr. Alejandro Zaffaroni



ALZA Corp.

Nat Biotechnol. Author manuscript; available in PMC 2009 June 23.



Bőr

Felszívódás

Dermális

Transzder. 1.

Transzder. 2.

Transzder. 3.

TTS = TDDS = TDS

- TTS – **T**ransdermal **T**herapeutic **S**ystem
- TDDS – **T**ransdermal **D**rug **D**elivery **S**ystem
- TDS – **T**ransdermal drug **D**elivery **S**ystem

Hatóanyagok

1979	szkopolamin
1981	nitroglicerín
1984	klonidin
1986	ösztradiol
1990	fentanil
1991	nikotin
1993	tesztoszteron
1995	lidokain/epinefrin (<i>iontoforézis</i>)
1998	ösztradiol/noretidron
1999	lidokain
2001	etinil-ösztradiol/norelgesztromin
2003	ösztradiol/levonorgesztrel
2003	oxibutinin
2004	lidokain (<i>ultrahang</i>)
2005	lidokain/tetrakain
2006	fentanyl HCl (<i>iontoforézis</i>)
2006	metilfenidate
2006	szelegilin
2007	rotigotine
2007	rivasztigmin

Bőr

Felszívódás

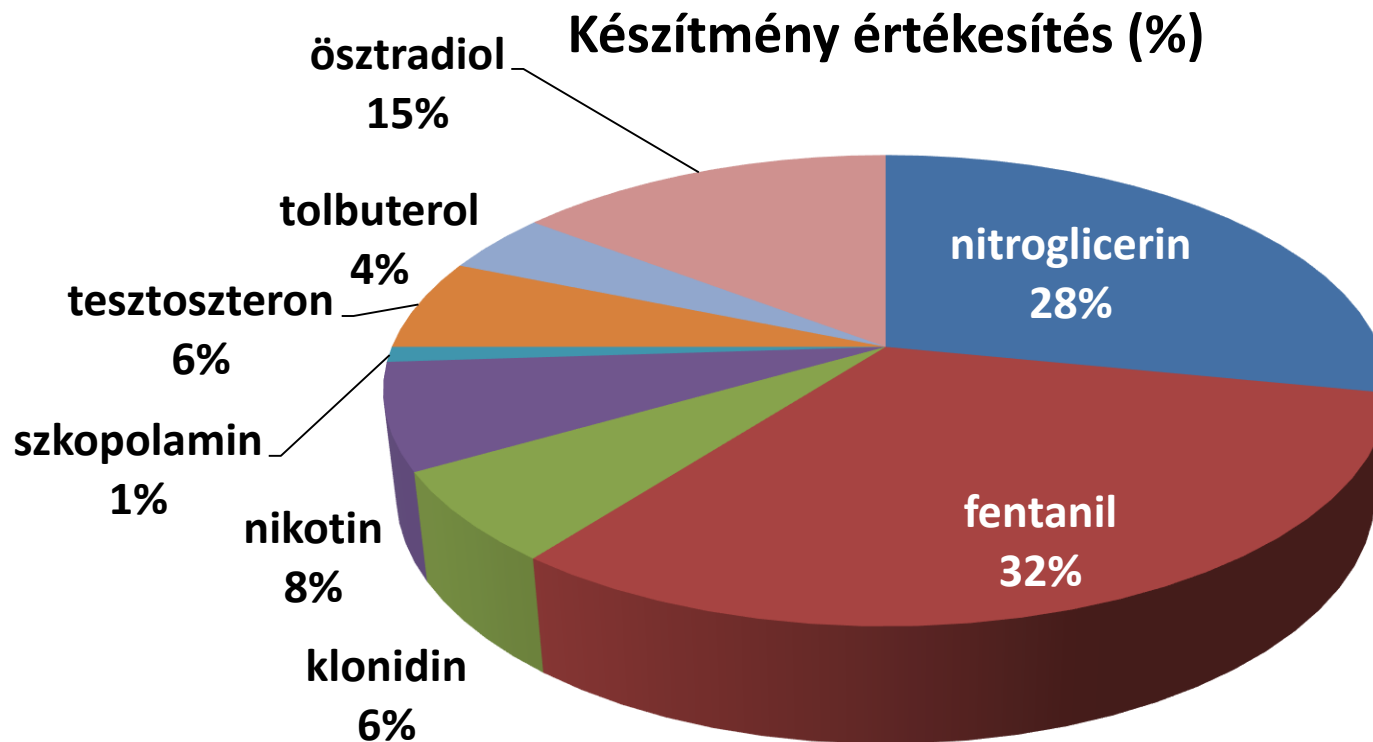
Dermális

Transzder. 1.

Transzder. 2.

Transzder. 3.

TTS rendszerek értékesítése a világon



Bőr

Felszívódás

Dermális

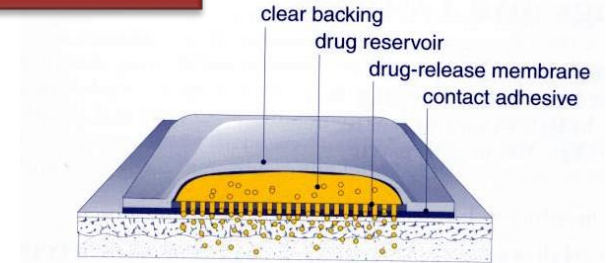
Transzder. 1.

Transzder. 2.

Transzder. 3.

Előnyök

- 1) szisztémás hatást képesek kifejteni,
- 2) nem invazív,
- 3) pontos és állandó dozírozást tesznek lehetővé,
- 4) elmarad az első májátáramlás (first-pass effect),
- 5) kímélik a GI traktust, nem kell étel-interakcióval számolni,
- 6) a hatóanyag-felszabadulást az elfogyasztott étel nem befolyásolja,
- 7) hányinger és hányás esetén is alkalmazhatóak,
- 8) egyszerű adagolási mód, jó a beteg compliance,
- 9) csökkenti a betegségtudatot

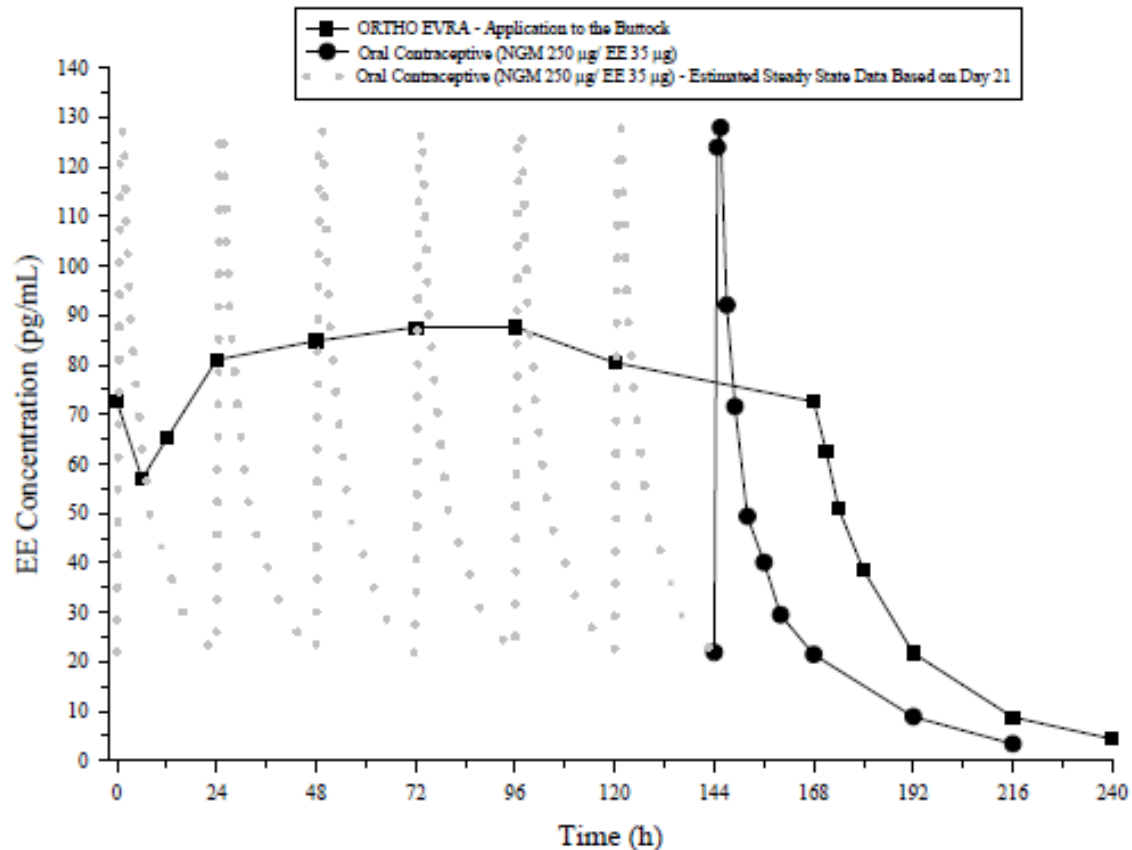


Hátrányok

- 1) a felszívódási felület kicsi,
- 2) a hatóanyagok viszonylag kis hányada képes megfelelő mértékben felszívódni a bőrön át,
- 3) első alkalmazásakor telítési időre van szükség, amíg a hatóanyag eléri a terápiás hatáshoz szükséges plazmaszintet,
- 4) tartós használat esetén ritkán bőrérzékenység kialakulásához vezetnek,
- 5) az előállítási költségek általában a bonyolultabb technológia folytán magasabbak.



Per os versus TTS



Etinil-ösztadiol alkalmazása

Bőr

Felszívódás

Dermális

Transzder. 1.

Transzder. 2.

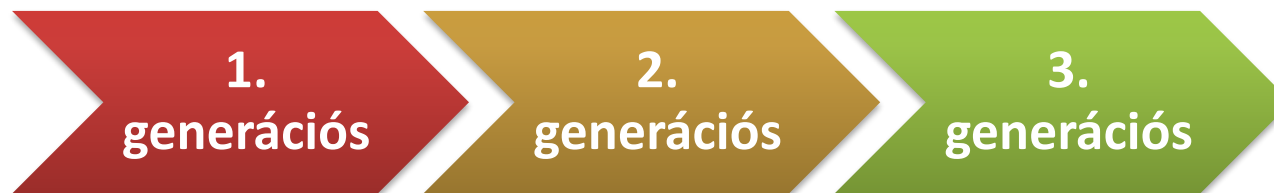
Transzder. 3.

Alkalmazásuk

A transzdermális terápiás rendszerek alkalmazása különösen előnyös lehet olyan betegségek terápiájában, melyek kúraszerű, állandó illetve hosszantartó kezelést igénylő megbetegedések

- kardiovaszkuláris megbetegedések
(pl. hipertónia, angina pectoris, szívritmus)
- reumás megbetegedések,
- hormonterápia,
- menopauza
- központi idegrendszerre ható szerek,
- fájdalom csillapítás
- hányáscsillapítás
- egyéb, pl. dohányzás, alkohol fogyasztás elleni készítmények

Transzdermális terápiás rendszerek



Bőr

Felszívódás

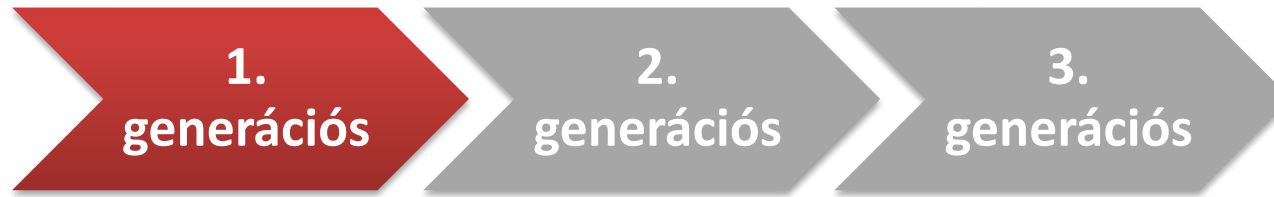
Dermális

Transzder. 1.

Transzder. 2.

Transzder. 3.

Transzdermális terápiás rendszerek



- A terápia
- Nem al
- mechanika
- Hatóany
- Alacs
- Napi
- Mole
- Megf
- Ne irritálja a bőrt

Vegyület	Molekula-tömeg
szkopolamin	305
nitroglicerín	227
nikotin	162
klonidin	230
fentanil	336
ösztadiol	272
tesztoszteron	288
lidokain	234

Bőr

Felszívódás

Dermális

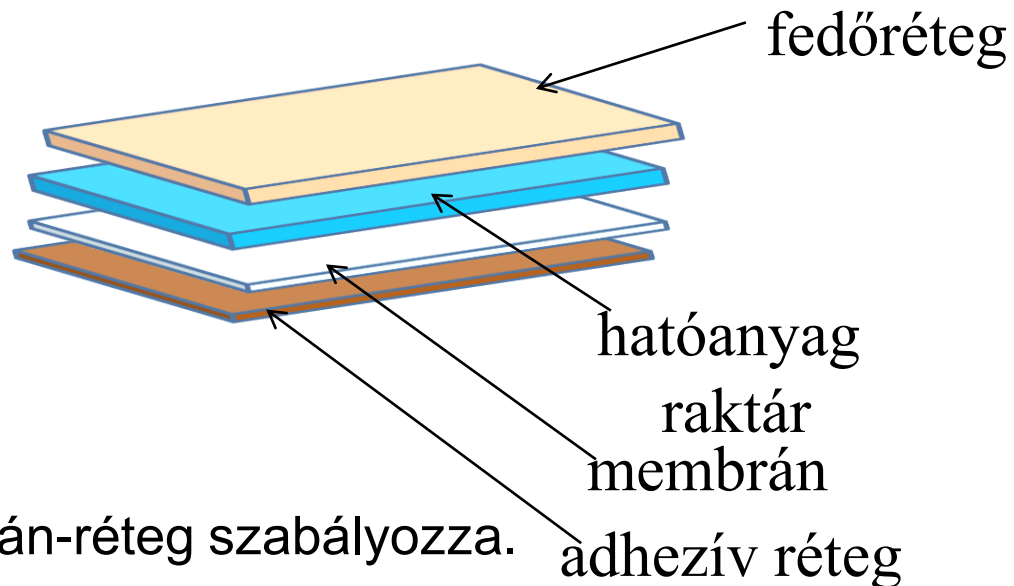
Transzder. 1.

Transzder. 2.

Transzder. 3.

Felszívódás szabályozása transzdermalis tapaszokból

Membránnal szabályozott tapaszok



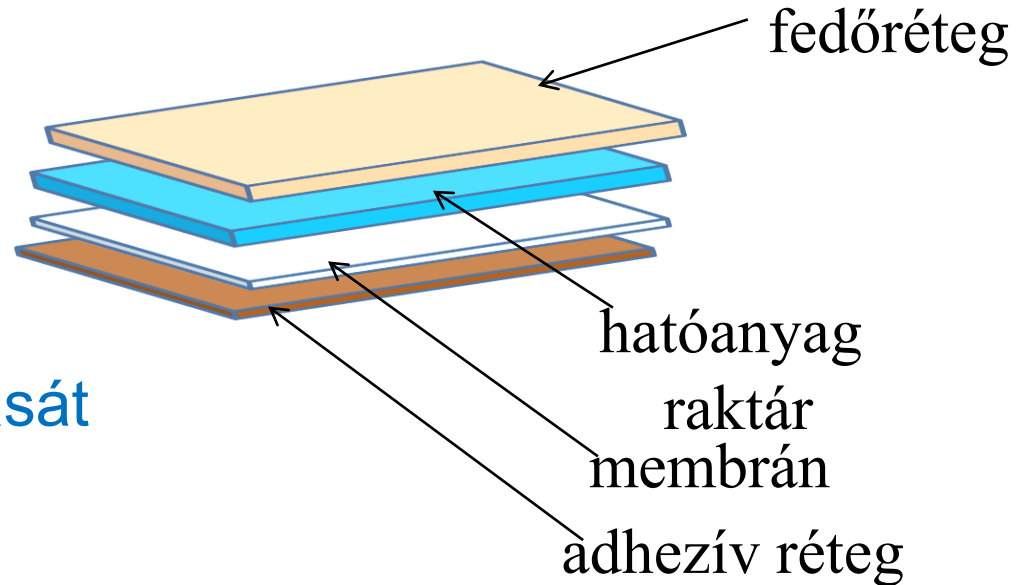
A hatóanyag-leadását a membrán-réteg szabályozza.

A **védőfólia** általában alumínium fólia és műanyag film-kombinációja.

A hatóanyagot szuszpendálják a **raktár** anyagában, ami általában valamilyen polimer gél (pl. kolloid szilícium-dioxiddal gélesített szilikon olaj). Gyakran az **adhezív réteg** is tartalmaz hatóanyagot, hogy a diffúzió már a felragasztás pillanatában meginduljon.

Felszívódás szabályozása transzdermalis tapaszokból

Membránnal szabályozott tapaszok

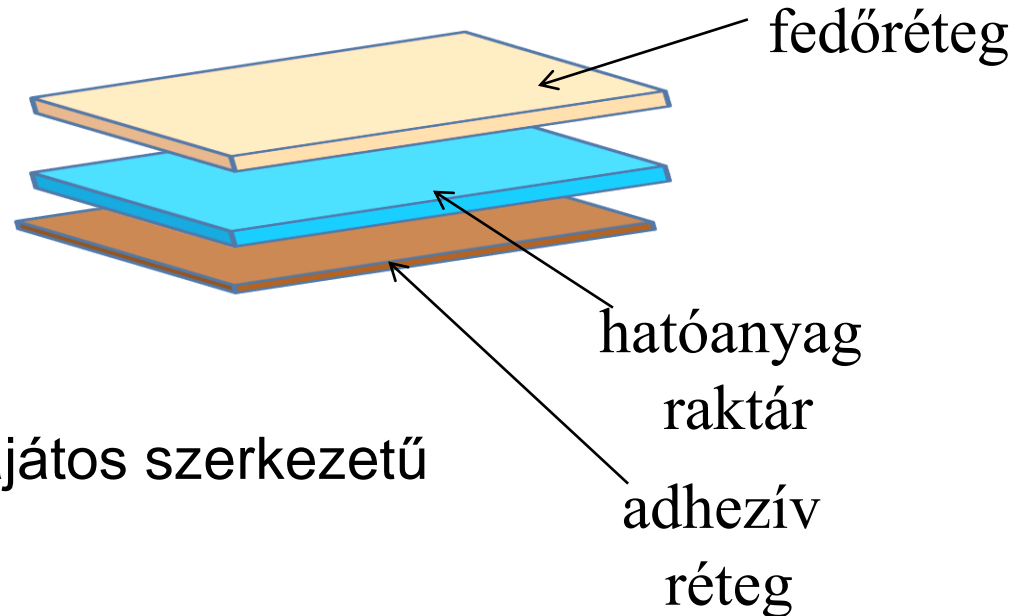


- a membrán permeabilitását meghatározza a

- a) membrán típusa
- b) vastagsága
- c) felülete
- d) pórusossága

Felszívódás szabályozása transzdermalis tapaszokból

Adhezív réteggel szabályozott tapaszok



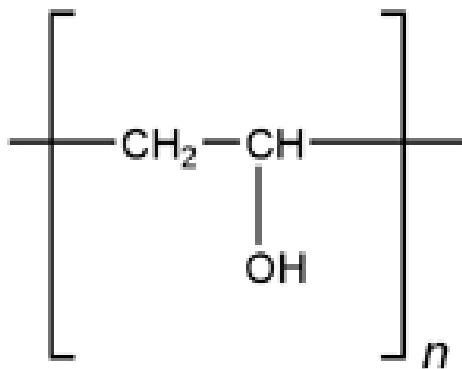
A hatóanyag diffúzióját a sajátos szerkezetű adhezív réteg szabályozza.

A hatóanyag-leadás sebességét a raktár anyagának összetételével, szerkezetével, anyagi összetevőivel határozhatjuk meg.

Felszívódás szabályozása transzdermalis tapaszokból

Mátrix által szabályozott tapaszok

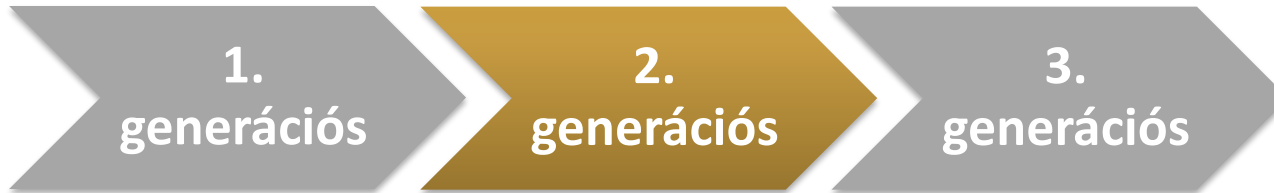
A **raktár vivőanyaga** általában térhálósított polimer gél (pl. poli-vinil-alkohol váz), amely tartalmazza a hatóanyagot.



Egyéb gyógyszerformák

- MDTS (Metered-Dose Transdermal Spray) – adagolt transzdermális aeroszolok
- Transzdermális krémek/gélek

Transzdermalis terápiás rendszerek



•Cél:

- permeabilitás fokozása
- a transzdermalis terápiában alkalmazható farmakonok kibővítése
- permeabilitás fokozókkal szemben támasztott követelmények:
 - a stratum corneum integritásának reverzibilis megbontása
 - farmakon transzportot fokozó hatás
 - a mélyebben fekvő szövetek védelme

Segédanyagok

Iontoforézis

Kavitáció mentes ultrahang

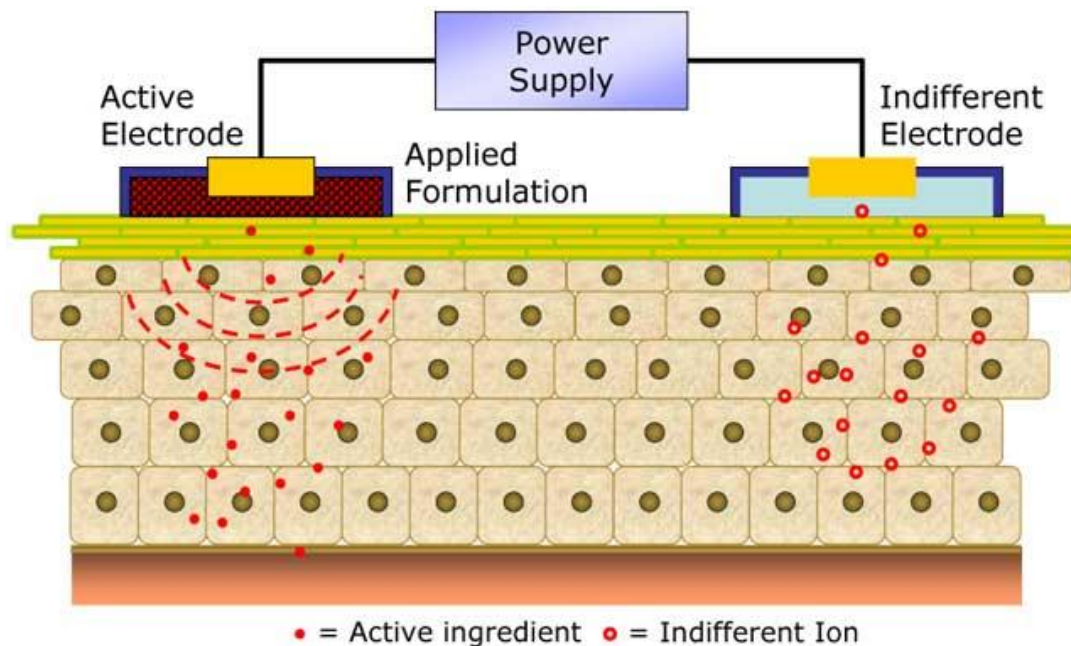
• Segédanyagok alkalmazása:

- etanol
 - izopropil-palmitát
 - Izopropil-mirisztát
 - gliceril-monolaurát
 - gliceril-monooleát
 - olajsav
 - propilénglikol
 - dimetil-szulfoxid (DMSO)
 - azone (1-dodecil-azacikloheptán-2-on)
 - SEPA (2-n-nonil-1,3-dioxalon)
- Az oldószerek és felületaktív anyagok oldva a lipoidokat nanoméretű csatornákat képeznek
- Megbontják a membránok kettősrétegű struktúráját amfifil molekulákat beillesztve a szerkezetbe

Iontoforézis

A gyakorlatban a bőr felületén a hatóanyag oldatába, vagy géljébe helyezik az egyik elektródát, míg a másikat a test rést másik oldalára. Ebben, az elektromos impulzusok (1-3 μA) által vezérelt erőterben mozognak a molekulák a szövetekben.

Ízületi gyulladás, idült degeneratív kopásos és gyulladásos ízületi valamint gerinc megbetegedések esetén javasolt.



Iontoforetikus transzdermalis rendszer (*Iontophoretic Transdermal System, ITS*)

Segítségével a beteg igénye szerint aktiválja az adagolást.

A fentanil-tartalmú *IONSYS*[®] (*Janssen-Cilag*) készítmény, akut, műtét utáni közepes és erős fájdalmak csillapítására javallt kórházi ellátás keretében.

Az adagolás megkezdésekor fellépő elektromos áram hatására előre meghatározott mennyiségű fentanil kerül a hatóanyag-tartályból a bőrön keresztül a szisztémás keringésbe.



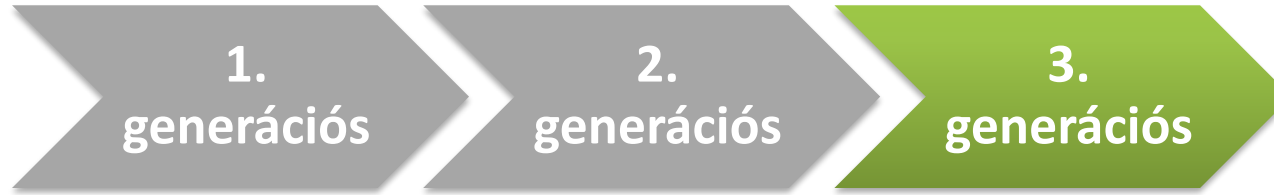
Iontoforézis

- töltéssel rendelkező molekulák esetén **elektroforézissel**,
- a kis töltésű, vagy töltéssel nem rendelkező molekulák esetében, a mobilis ionok (pl . Na⁺) mozgásának hatására a víz **elektroozmotikus** mozgásának szállító hatása segítségével.

Kavitációmentes (magasfrekvenciás) ultrahang / szonoforézis

- 1 – 3 MHz
- Megbontja a stratum corneum lipid struktúráját
- Kis molekulatömegű, lipofil farmakonok esetén

Transzdermális terápiás rendszerek



•Cél:

- permeabilitás további fokozása a stratum corneum integritásának megbontásával
- a mélyebben fekvő szövetek védelme
- hidrofil és nagyobb molekulatömegű farmakonok bejuttatása

Segédanyagok kombinációi

- nátrium-lauril-szulfát + fenil piperazin kombinációja
- patkányokkal történő vizsgálatok igazolták peptidek bejuttatásának sikerét

Biokémiai permeabilitásfokozók

- peptidek vizsgálata, mint permeabilitás fokozó
- kémiai permeabilitás fokozókkal együtt alkalmazva értek el kielégítő eredményeket

Elektroporáció / Elektropermeabilizáció

- rövid, magas feszültségű pulzusok (50-1000 V) bontják meg a lipid réteg integritását
- az elektropórusok több órán át fennmaradhatnak
- peptidek, vakcinák, DNS bejuttatása

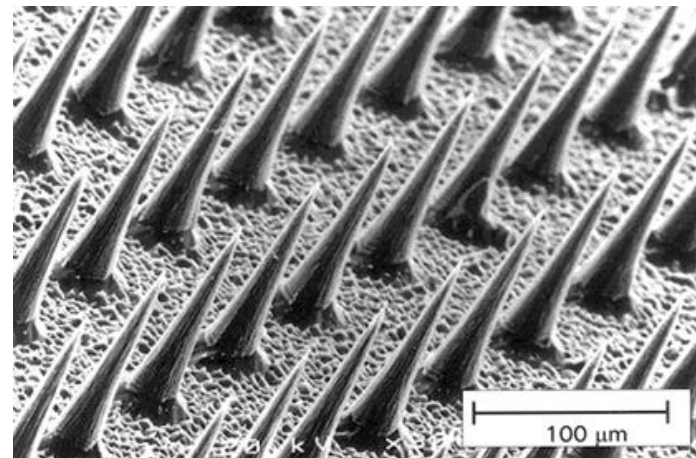
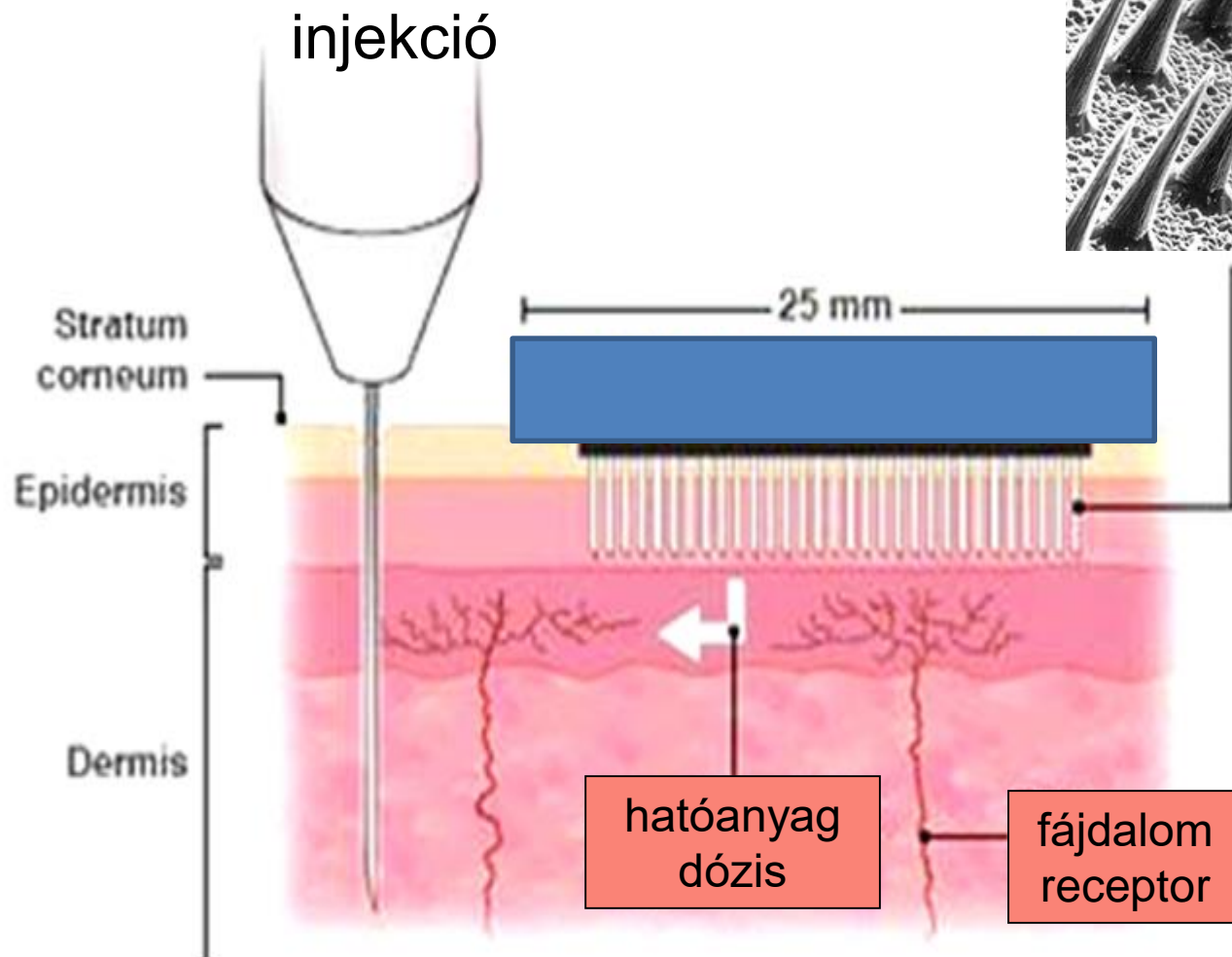
Kavitációs (alacsony frekvenciás) ultrahang / szonoforézis

- 20 – 100 kHz közötti ultrahang frekvencia
- az ultrahang által okozott kavitáció képződés elsősorban a hatóanyagot körülvevő vivőanyagban történik
- a széteső buborékok nagynyomású fecskendő szerepét betöltve juttatják a bőr alá a hatóanyagot
- SonoPrep[®] készülék (55kHz, 15mp kezelés) - lidokain bejuttatása

Mikrotű technológia / Microstructured Transdermal System (MTS) Mikroporáció

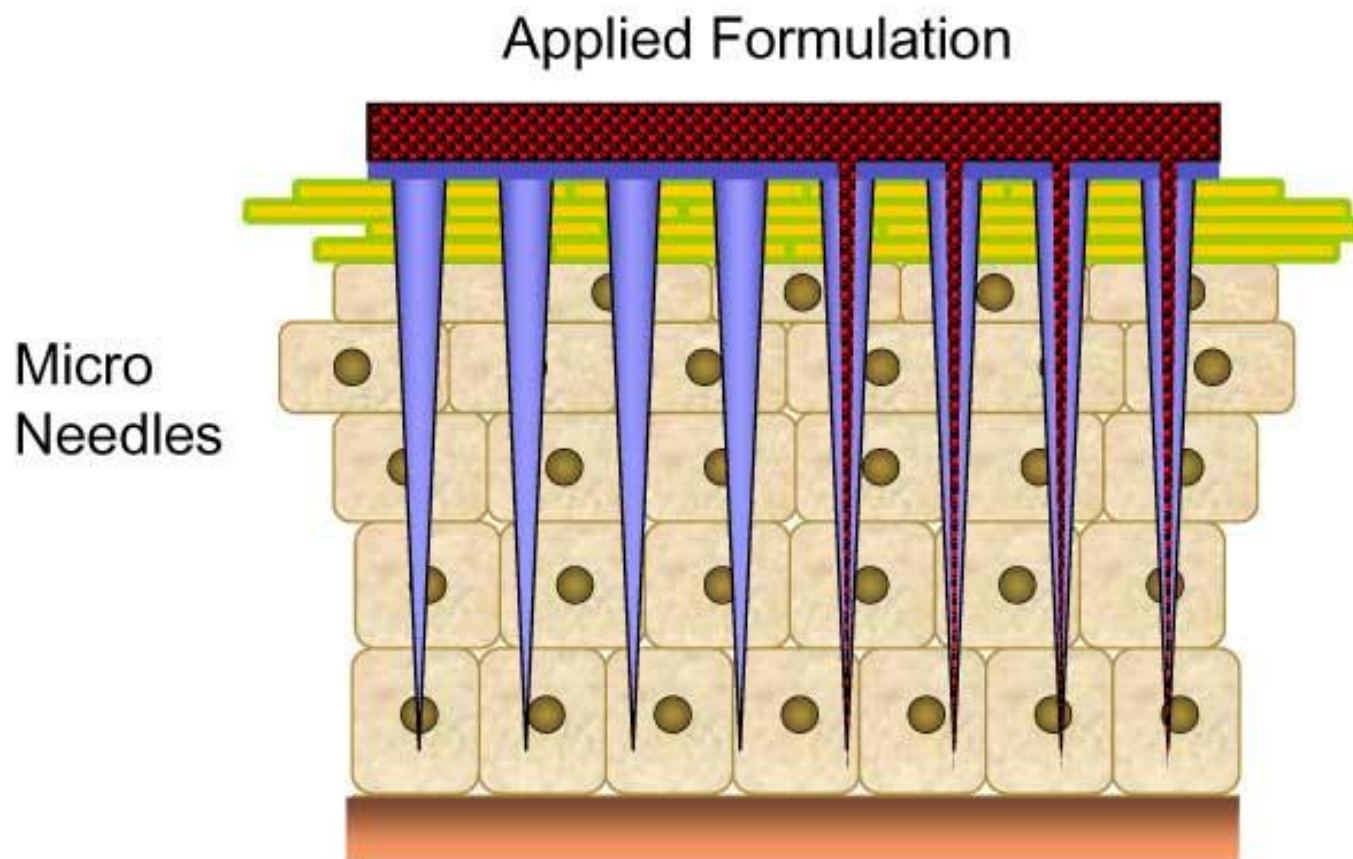
- **üreges mikroméretű tű juttatja be a bőr alá a hatóanyagot**
 - 10-200 μm magas, 10-50 μm széles tűk
- **vakcinák, peptidek, inzulin bejuttatása a cél**
- **a tűk kicsik, nem hatolnak be a dermis rétegébe**
- **szerkezetük lehet:**
 - tömör (1. generációs TTS rendszer előkezeléseként)
 - tömör, hatóanyagréteggel bevont
 - üreges

Mikrotűs transzdermális rendszer



fájdalom határ

Mikrotűs transzdermális rendszer



Bőr

Felszívódás

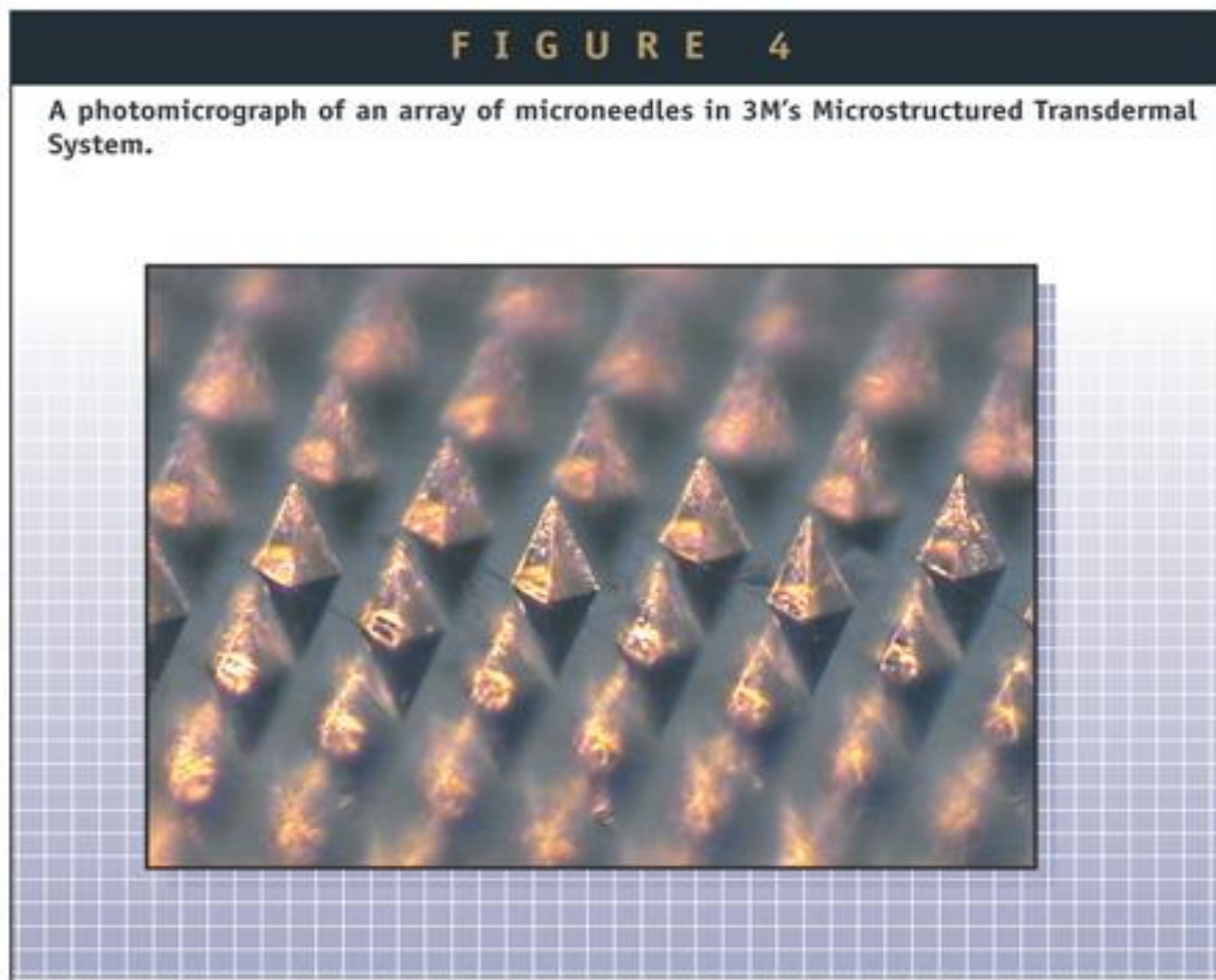
Dermális

Transzder. 1.

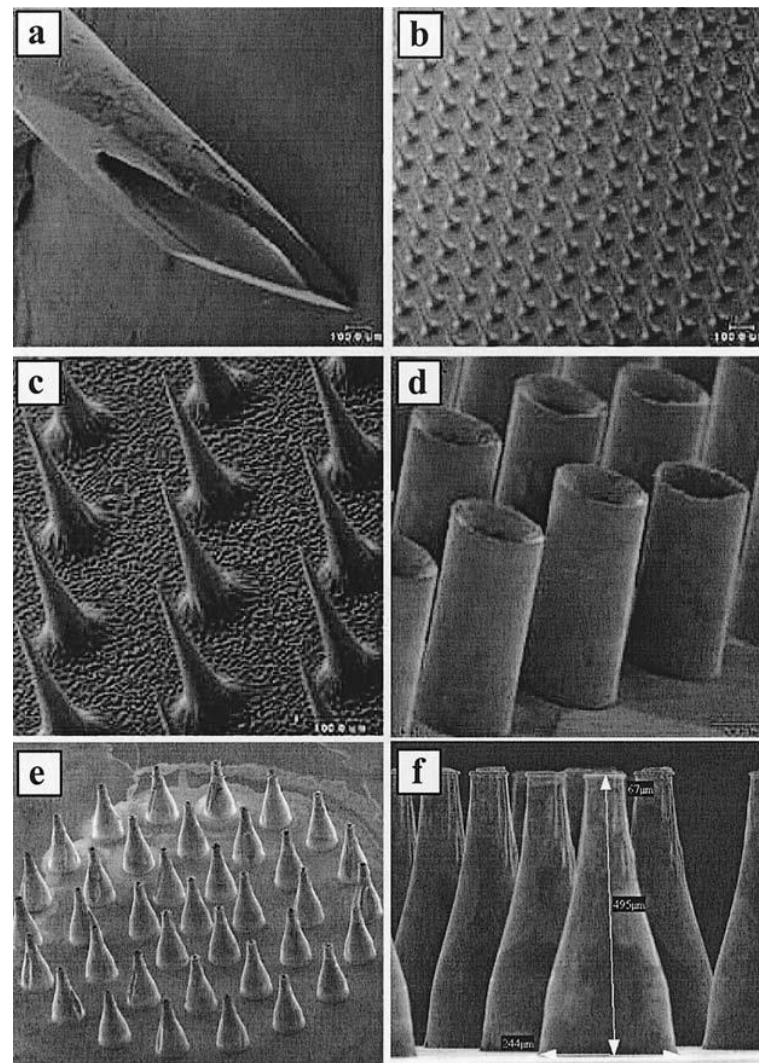
Transzder. 2.

Transzder. 3.

Mikrotűs transzdermális rendszer



Mikrotűs transzdermális rendszer



Hő alkalmazása

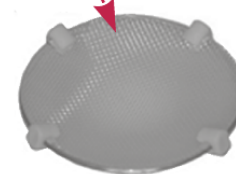
- rövid ideig tartó magas hőmérsékletre való felmelegítés mikroméretű perforációkat okoz a stratum corneumban
- a perforáció a bőr víztartalmának gyors elpárolgása következtében jön létre
- növekedési hormon és interferon α -2b bejuttatását vizsgálták

Transzdermális tapaszok hatóanyagleadásának vizsgálata

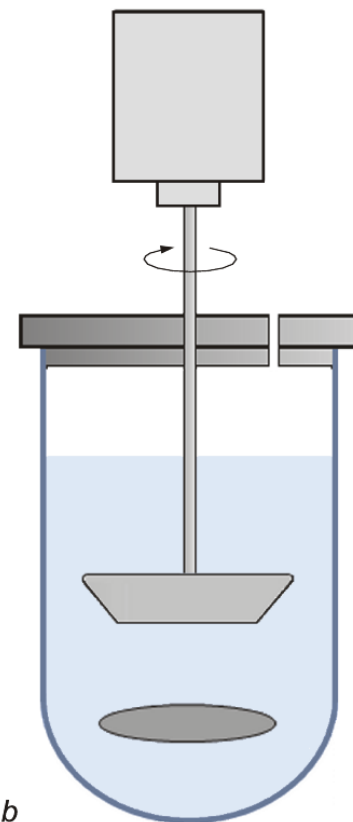
A *szitakorongos eljárás* esetében, a vizsgálat során a vizsgáló folyadék adott mennyiségét rendszerint 32°C-ra melegítjük.

A tapaszt a korongra helyezzük, és a koronghoz rögzítjük. A korongra ragasztott tapaszt hatóanyagleadó felületével felfelé a tartály aljára helyezzük és a keverést (100 ford/perc) megindítjuk.

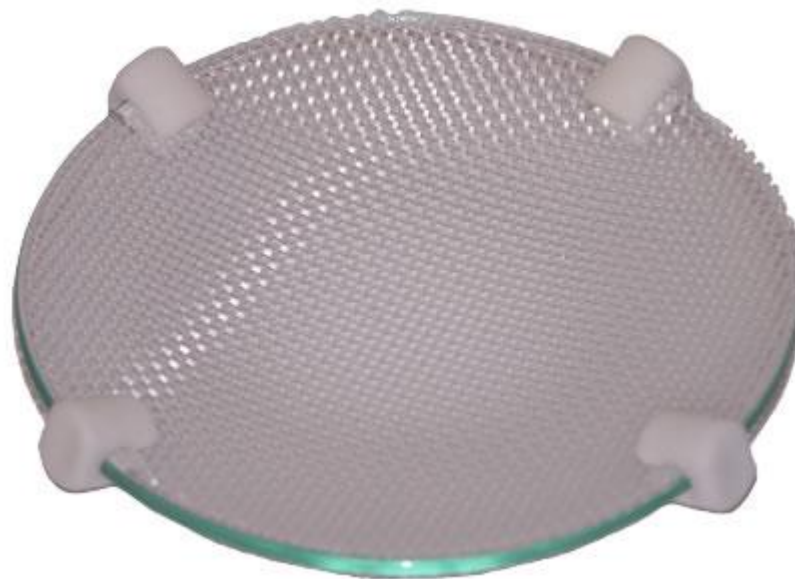
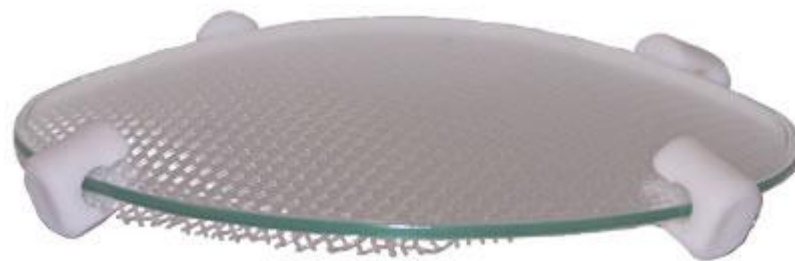
vizsgálendő
készítmény



a



b



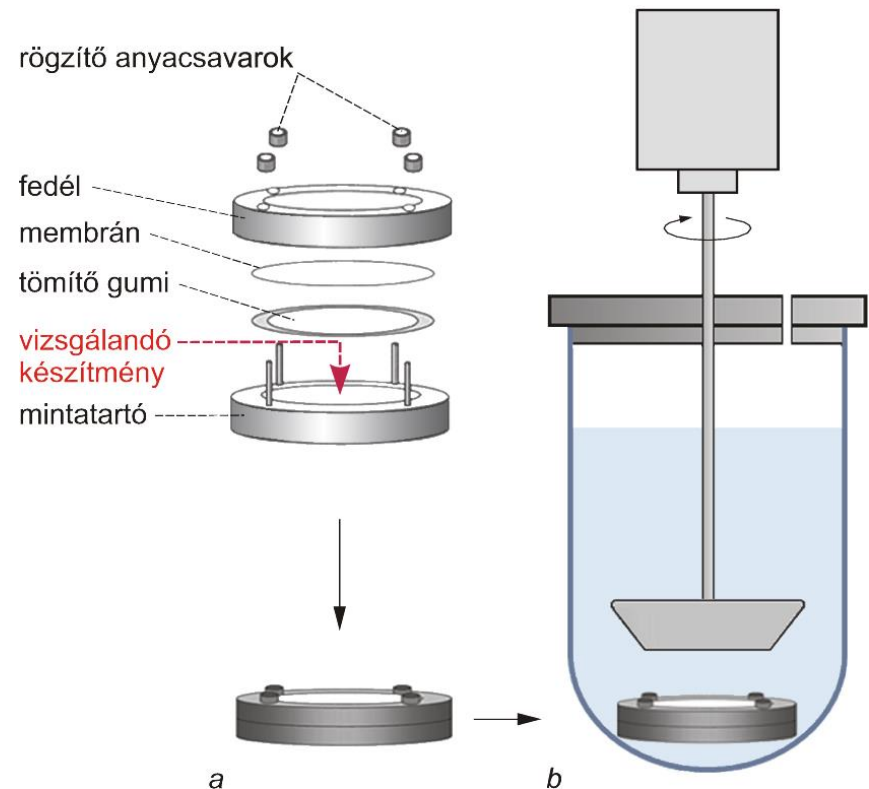
**USP
Apparatus 5**

Transzdermális tapaszok hatóanyagleadásának vizsgálata

A *cellás eljárás* alkalmazásakor a tapaszt a mintatartó közepén található mélyedésbe helyezük, hatóanyagleadó oldalával felfelé.

Ha szükséges membránnal zárjuk le, és a fedelet a csavaranyákkal rögzítjük.

A kioldódás vizsgáló tartályba helyezük, és a hőmérsékletet beállítjuk és a kioldódott hatóanyag mennyiségét alkalmas módszerrel határozzuk meg.



Összefoglalás

- A dermális és transzdermális terápiás rendszerek kutatása folyamatos és a szabadalmak száma egyre nő.
- Cél túllépni az 1. generációs rendszerek korlátain és egyre nagyobb molekulatömegű ill. hidrofil farmakonokat szisztémásan bejuttatni.
- Biotechnológiai gyógyszerek (vakcinák, inzulin DNS) szisztémás bejuttatása.



Köszönöm megtisztelő figyelmüket!



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

Tel.: (72) 503-617