

WYKŁAD 7

Biofarmaceutyczne aspekty doustnych i pozajelitowych modyfikowanych form postaci leku.

Charakterystyka biofarmaceutyczna doustnych postaci leku

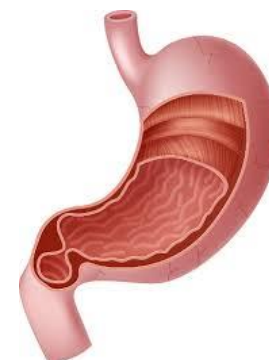
Modyfikowane formy leku.

**Droga doustna nie jest odpowiednia dla leków,
które są rozkładane w niskim pH
lub przez enzymy obecne w przewodzie
pokarmowym (np. niektóre antybiotyki
i leki peptydowe)**

Żołądek – warunki wchłaniania

- **relatywnie mała powierzchnia wchłaniania**
- **znaczna grubość błony śluzowej**
- **pH 1,0-3,5**
- **obecność enzymów trawiennych**
- **wchłanianie substancji o charakterze słabych kwasów na zasadzie dyfuzji biernej**
- **ograniczony czas kontaktu leku z błoną śluzową (opróżnianie)**

Wchłanianie leków z żołądka dotyczy substancji o względnie małych cząsteczkach, występujących w środowisku kwaśnym w formie niezdysocjowanej (np. NLPZ)



Szybkość opróżniania żołądka zależy od:

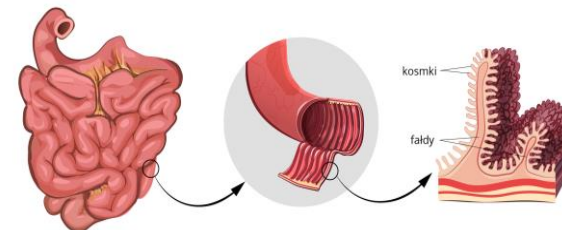
- objętości masy pokarmowej
- temperatury pokarmu (pokarm płynny, ogrzany szybciej opuszcza żołądek)
- ciecze o dużej lepkości dłużej przebywają w żołądku
- tłuszcze i kwasy tłuszczowe opóźniają opróżnianie żołądka (spowalniają ruchy perystaltyczne, hamują wydzielanie soku żołądkowego)

Czas przebywania leków w żołądku:

- formy płynne - 10-50 min
- tabletki - 30 min do 2 godz. => możliwość przedłużenia poprzez stosowanie kapsułek flotacyjnych

Jelito cienkie – warunki wchłaniania

- **najważniejsze miejsce wchłaniania leku**, łącznie z dwunastnicą
- intensywny proces wchłaniania - powierzchnia **(70 m²)**
- obecności **nośników transportu**
- obecność enzymów trawiennych i żółci
- u zdrowych ludzi czas pasażowania przez jelito wynosi 3-6 h – jeśli lek nie wchłonie się w tym czasie, część zostanie wydalona => **obniżenie** dostępności biologicznej



Jelito grube – warunki wchłaniania

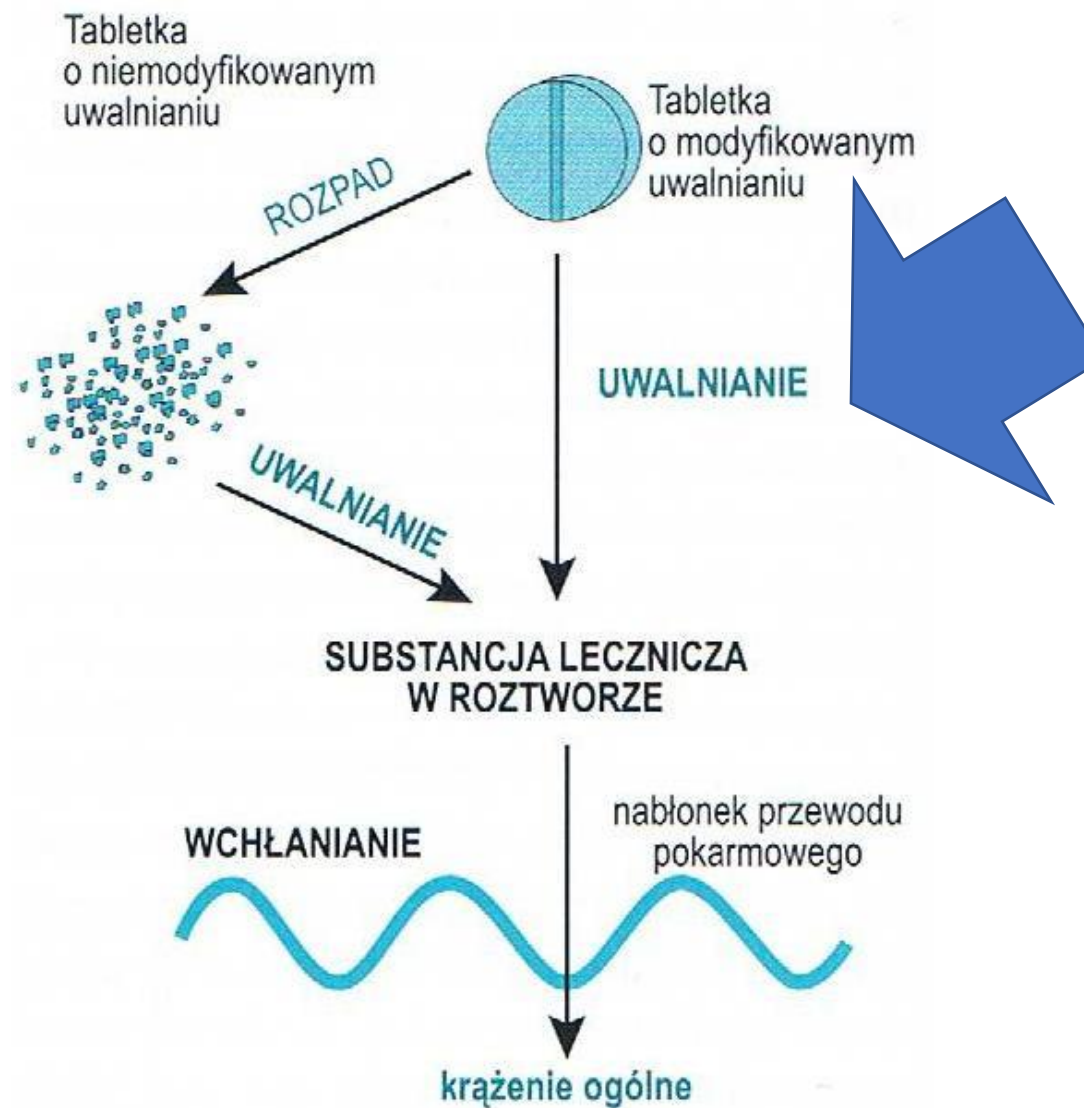
- **mniejsza powierzchnia**
- zawiera **bakterie**, których enzymy mogą uwalniać substancję czynną z powłoczki długo uwalniających się postaci leku
- wchłanianie zachodzi jedynie w **proksymalnej części jelita grubego** (kątnica, okrężnica wstępująca i część okrężnicy poprzecznej)



Podział biofarmaceutyczny doustnych postaci leków

- **postacie o niemodyfikowanym uwalnianiu**
- **postacie o modyfikowanym uwalnianiu**

Proces rozpadu i uwalniania w zależności od rodzaju tabletek



Postać leku:

- decyduje o miejscu i czasie działania leku
- ogranicza działania niepożądane
- zabezpiecza należyłą trwałość

Możliwe dzięki:

- wprowadzeniu jako substancji **pomocniczych związków wielkocząsteczkowych** umożliwiających powlekanie lub inkorporowanie
- wprowadzeniu **solubilizatorów**,
- tworzeniu **proleków**
- **nowym technikom** wytwarzania i kontroli postaci leku

Postacie leku o niemodyfikowanym uwalnianiu

**Jest to lek, z którego szybkość uwalniania
substancji leczniczej **nie jest celowo zmodyfikowana****

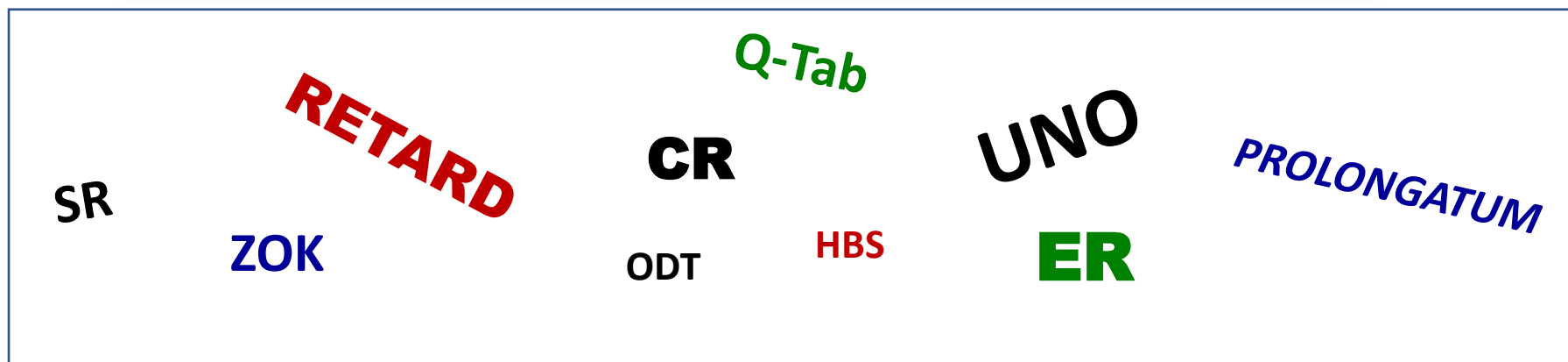
Zazwyczaj jest to postać szybko uwalniająca

Postacie leku o niemodyfikowanym uwalnianiu

Preparaty, w których substancje pomocnicze, czy sposób wytwarzania nie zmieniają w sposób zdecydowany szybkości rozpuszczania substancji leczniczej i jej uwalniania oraz wchłaniania.

Przykładem najprostszej postaci o niemodyfikowanym uwalnianiu jest roztwór.

Postacie leku o modyfikowanym uwalnianiu



Postacie leku o modyfikowanym uwalnianiu

Jest to lek, o celowo zmienionym profilu uwalniania tak, aby uwolnienie substancji leczniczej następowało w innym miejscu lub czasie niż z postaci o niemodyfikowanym uwalnianiu.

Modyfikacja uwalniania osiągana jest za pomocą wprowadzenia specjalnych zmian:

- w składzie leku
- lub metodzie wytwarzania

Pojęcie to obejmuje leki o uwalnianiu przyspieszonym, opóźnionym, przedłużonym, kontrolowanym.

Postacie leku o przyspieszonym uwalnianiu

Jest to lek, z którego **uwalnianie substancji leczniczej jest przyspieszone** dzięki zastosowaniu odpowiednich substancji pomocniczych (np. **substancje rozsadzające**) i/lub **procesu technologicznego** (np. liofilizacja), co zwiększa szybkość rozpuszczania substancji leczniczej w miejscu jej podania.

Postacie leku o przyspieszonym uwalnianiu

Podstawą uzyskania szybkiego i powtarzalnego uwalniania substancji leczniczej ze stałych postaci leku jest to, aby substancja lecznicza występowała w formie stałego roztworu,

tj. **rozproszenia molekularnego,
w łatwo rozpuszczalnej bezpostaciowej matrycy
polimerowej o dużej powierzchni rozpuszczania.**

Szybkość uwalniania substancji leczniczej jest wtedy uwarunkowana:

- szybkością rozpuszczania
- wielkością powierzchni właściwej matrycy polimerowej

Postacie leku o przyspieszonym uwalnianiu

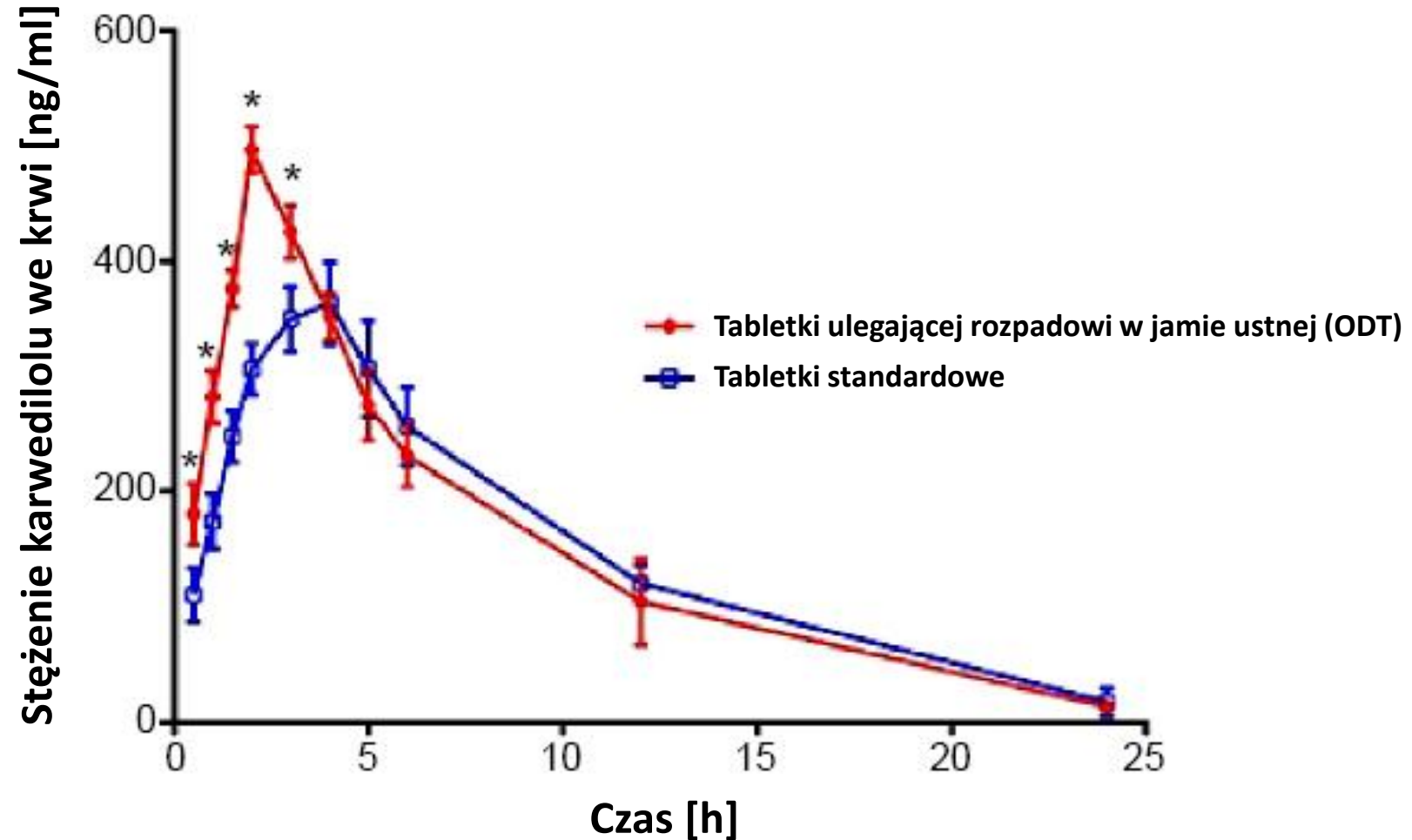


- Postacie o przyspieszonym uwalnianiu pozwalają na **szybsze osiągnięcie efektu terapeutycznego** z uwagi na **skrócenie T_{lag} i T_{max}** , przy zachowaniu czasu i siły działania (C_{max} , AUC)
- Są częściej wykorzystywane jako **postacie leków stosowanych jednorazowo** (np. przeciwbólowe, przeciwwymiotne, przeciwbiegunkowe), z uwagi na łatwość przyjęcia i szybkość pojawienia się maksymalnego efektu
- Formy te (np. granulaty rozpuszczające się w jamie ustnej/tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej) stanowią alternatywę dla postaci standardowych częściej z uwagi na problemy z połykaniem (dysfagia) lub wygodę stosowania (bez popijania), niż na odmienny profil farmakokinetyczny

Postać	Akronim	Znaczenie
Postacie rozpadające się w jamie ustnej	Q-Tab	„Szybka” tabletka
	Swift	Szybki, natychmiastowy
	ODT – <i>orodispersible tablet</i>	Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej
	Instant	Natychmiastowy
	Zydis	Nazwa własna
	Dysperzi	Rozpuszczanie
	Oro	Rozpuszczalny w jamie ustnej
	Melt	Liofilizat doustny w postaci krążka

Postać	Akronim	Znaczenie
Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej	Dis - <i>dissolve</i>	Tabletki doustne do sporządzania zawiesiny doustnej
	QUICKTAB	Tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej/rozpadająca się w jamie ustnej
Tabletki podjęzykowe	SL - <i>sublingual</i>	Tabletki podjęzykowe

**Profil stężenia substancji leczniczej we krwi po podaniu
w postaci tabletki standardowej
i tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej (ODT)**



Postacie leku o opóźnionym uwalnianiu

Jest to lek, z którego uwalnianie substancji leczniczej następuje **po określonym**
– **opóźnionym czasie** po jego podaniu.

Postacie leku o opóźnionym uwalnianiu

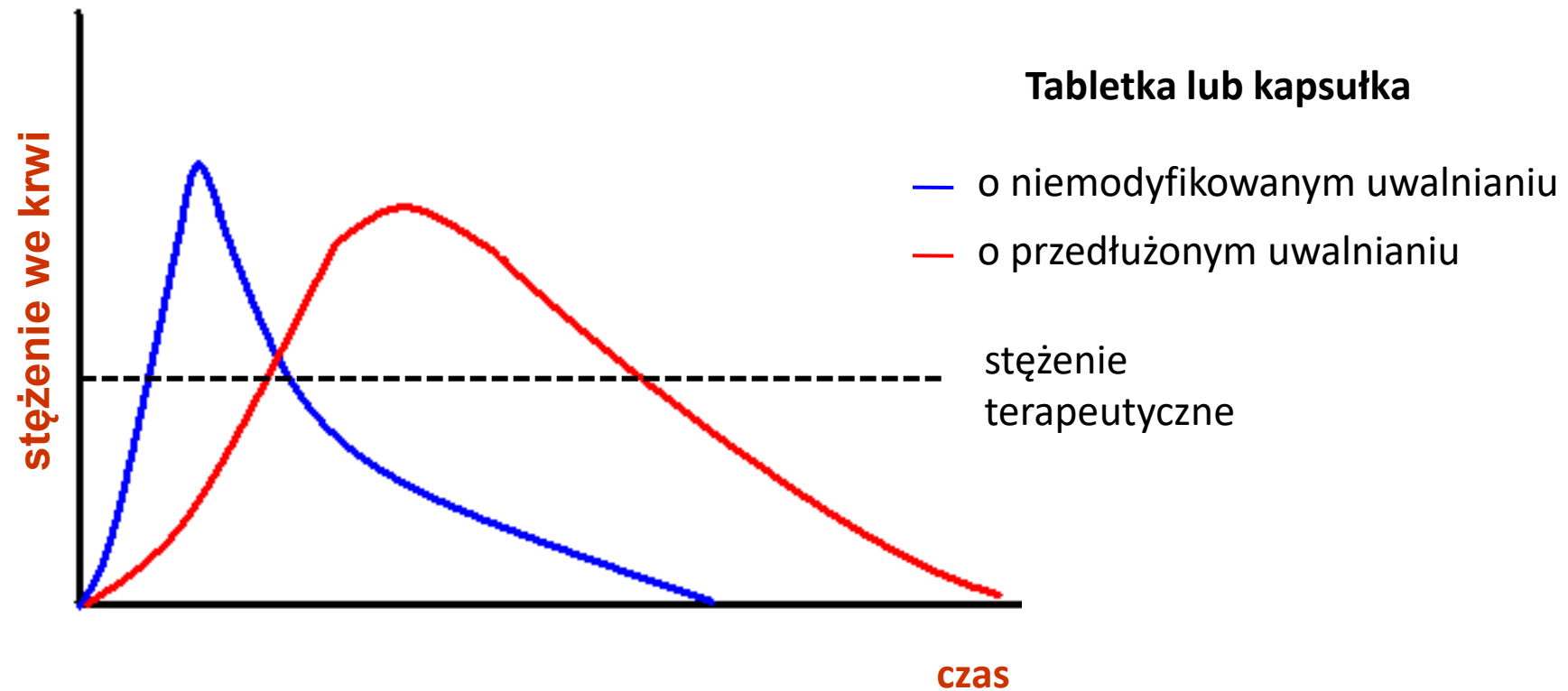
- **czas opóźnienia (T_{lag}) jest dokładnie przewidziany**
- **czas ten może być ściśle związany z czasem przebywania postaci leku w miejscu aplikacji**
- **czas opóźnienia może być związany jest z miejscem przebywania leku np. w określonym odcinku przewodu pokarmowego (kwas acetylosalicylowy, sulfasalazyna)**
- **najczęstszą postacią leku o opóźnionym uwalnianiu są formy dojelitowe (tabletki, kapsułki, granulaty)**
- **charakteryzuje się tzw. kinetyką uwalniania I-rzędu, co oznacza, że w miarę wyczerpywania się substancji leczniczej, szybkość jej uwalniania zmniejsza się**

Postać	Akronim	Znaczenie
Postacie o opóźnionym uwalnianiu	EC – <i>enteric coated</i>	Z otoczką dojelitową
	EN - <i>enteric</i>	Dojelitowe

Postacie leku o przedłużonym uwalnianiu/działaniu

**Jest to lek, z którego uwalnianie substancji
lecniczej z postaci leku następuje w wydłużonym
w sposób zamierzony czasie.**

Profil stężeń substancji leczniczej we krwi po podaniu tabletki konwencjonalnej i o przedłużonym uwalnianiu



Postać	Akronim	Znaczenie
Postacie o przedłużonym uwalnianiu	MR – <i>modified release</i>	Zmodyfikowane uwalnianie
	SR – <i>sustained release, slow release</i>	Podtrzymane uwalnianie, powolne uwalnianie
	XL – <i>extended libeartion</i>	Przedłużone uwalnianie
	XR – <i>extended release</i>	Przedłużone uwalnianie
	LA – <i>long acting</i>	Długo działający
	Retard	Spowolnione uwalnianie
	HBS	System hydrodynamicznie zrównoważony, kapsułki flotacyjne
	Modutab	Modyfikowane uwalnianie
	Prolongatum	Przedłużone uwalnianie
	Long	Przedłużone uwalnianie

Postacie leku o przedłużonym uwalnianiu/działaniu

- Te postacie leku zawierają większą dawkę substancji leczniczej niż postacie szybko uwalniające, ponieważ lek uwalniany jest stopniowo, a jego poziom we krwi ma być w zakresie stężeń terapeutycznych
- Przedłużone uwalnianie oznacza spowolnione i wydłużone w czasie uwalnianie substancji leczniczej, podczas pasażu leku na całej długości przewodu pokarmowego, a więc przez kilkanaście godzin
- Celem przedłużonego uwalniania jest uzyskanie przedłużonego działania leku i terminy te mogą być traktowane zamiennie, chociaż bardziej precyzyjny termin to „przedłużone uwalnianie”.

Postacie leku o przedłużonym uwalnianiu

Postać o **przedłużonym uwalnianiu** pozwala
na uzyskanie **stałego poziomu substancji leczniczej**
w organizmie, przez dłuższy czas
(8-12 h, a nawet 24h)

co w rezultacie prowadzi do zmniejszenia lub **eliminowania**
wielu działań niepożądanych związanych z wahaniami stężeń
krwi.

Postacie leku o przedłużonym uwalnianiu

Dążenie do uzyskania opóźnionego działania leku może wynikać z:

1. **wrażliwości substancji leczniczej** na działanie kwaśnego środowiska soku żołądkowego
2. **drażniącego działania** substancji leczniczej na żołądek
-
3. **przedłużenia przedziałów dawkowania** substancji leczniczych o krótkim biologicznym okresie półtrwania (zmniejszenie częstości podawania)
4. **unikania zbyt dużego stężenia substancji** w osoczu i zbyt długich okresów o małym jej stężeniu.

Postacie leku o przedłużonym uwalnianiu

W przypadku postaci należących **do grupy 1 i 2**

- stosuje się **powłoczki dojelitowe** zabezpieczające substancję leczniczą przed szkodliwym oddziaływaniem soku żołądkowego, a uwalnianie substancji następuje dopiero w jelicie
- pomijając fakt uzyskania efektu opóźnienia, **sam proces uwalniania substancji leczniczej następuje w sposób niekontrolowany**

Postacie leku o przedłużonym uwalnianiu

W przypadku postaci **grupy 3 i 4**

- za pomocą **błony dyfuzyjnej uzyskuje się opóźnienie uwalniania**, zaś szybkość uwalniania jest czynnikiem warunkującym uzyskanie, w określonych przedziałach czasowych, odpowiedniego stężenia substancji leczniczej zarówno w osoczu, jak i w miejscu działania
- uwalnianie substancji leczniczej następuje z reguły zgodnie z **kinetyką I rzędu**.

Doustne leki o przedłużonym uwalnianiu

Opracowania technologiczne postaci leków
o przedłużonym uwalnianiu dotyczą:

- substancji o krótkim okresie półtrwania (1-6h)
- niektórych substancji o dłuższym okresie półtrwania *np.: diazepam, chlordiazepoksyd, indapamid*
- spowolnienie uwalniania substancji z postaci leku-
spowolnienie wchłaniania

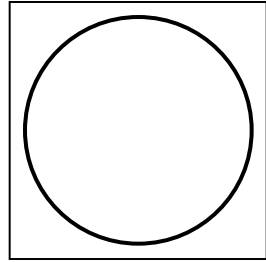
Tego typu forma leku niewskazana jest dla substancji
wykazujących małą rozpiętość między dawką leczniczą,
a toksyczną (wyjątki: *atropina, nitrogliceryna*), resorbujących się
tylko w górnym odcinku przewodu pokarmowego

Metody otrzymywania

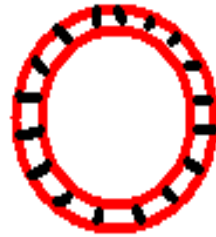
**Spowolnienie uwalniania substancji z postaci leku
otrzymuje się przez:**

- **powlekanie**
- **inkorporowanie**
- **kompleksowanie**
- **wiązanie na jonitach**
- **modyfikację procesu krystalizacji**
- **modyfikację chemiczną substancji leczniczej
(estryfikacja, tworzenie soli)**

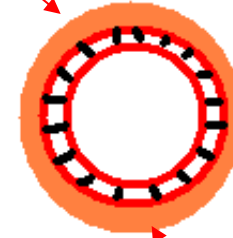
Metoda powlekania:



Dawka inicjująca



Dawka podtrzymująca



Otoczka cukrowa

1. Substancje otoczkujące:
metyloceluloza, poliwinylpirolidon,
glikol polioksyetylenowy.
2. Substancje otoczkujące
rozpuszczające się w zależności od
pH: hypromeloza, Eudragit z grupami
zasadowymi lub kwasowymi.
3. Substancje nierozpuszczające się
w p.pok: Eudragit RL i RS,
etyloceluloza, nitroceluloza, octan
celulozy.

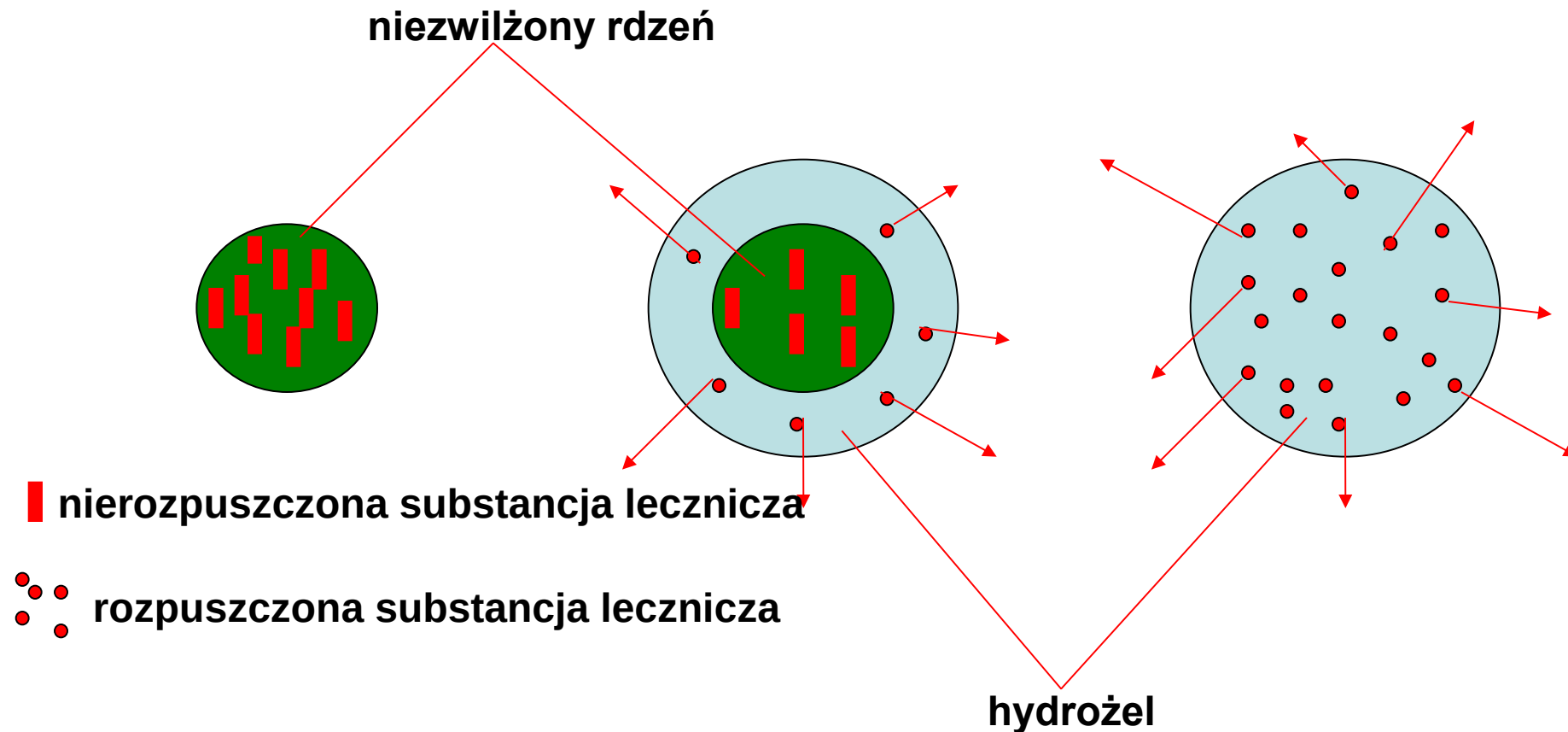
Metoda inkorporowania

Zawieszenie substancji leczniczej w nośniku opóźniającym uwalnianie

Typy nośników:

1. **Hydrofilowe** – w przewodzie pokarmowym pęcznieją, tworzą hydrożel o dużej lepkości, opóźniający dyfuzję substancji leczniczej; *alginiany, śluzy roślinne, Carbopol, metyloceluloza, hydroksypropyloceluloza, hydroksypropylo-metyloceluloza.*
2. **Lipofilowe** – substancja lecznicza uwalnia się stopniowo pod wpływem enzymatycznego trawienia lub rozpuszczenia nośnika: *wosk pszczeli, wosk Carnauba, olbrot, kwas stearynowy i jego glicerydy.*
3. **Nierozpuszczalne** w przewodzie pokarmowym: dzięki nim powstają tabletki szkieletowe (matrycowe).

Mechanizm uwalniania substancji leczniczej z postaci o przedłużonym uwalnianiu utworzonej na nośniku hydrofilowym



Tabletki szkieletowe

Stanowią nierozpuszczalny w przewodzie pokarmowym szkielet i rozpuszczalną substancję leczniczą, która uwalnia się wskutek dyfuzji.

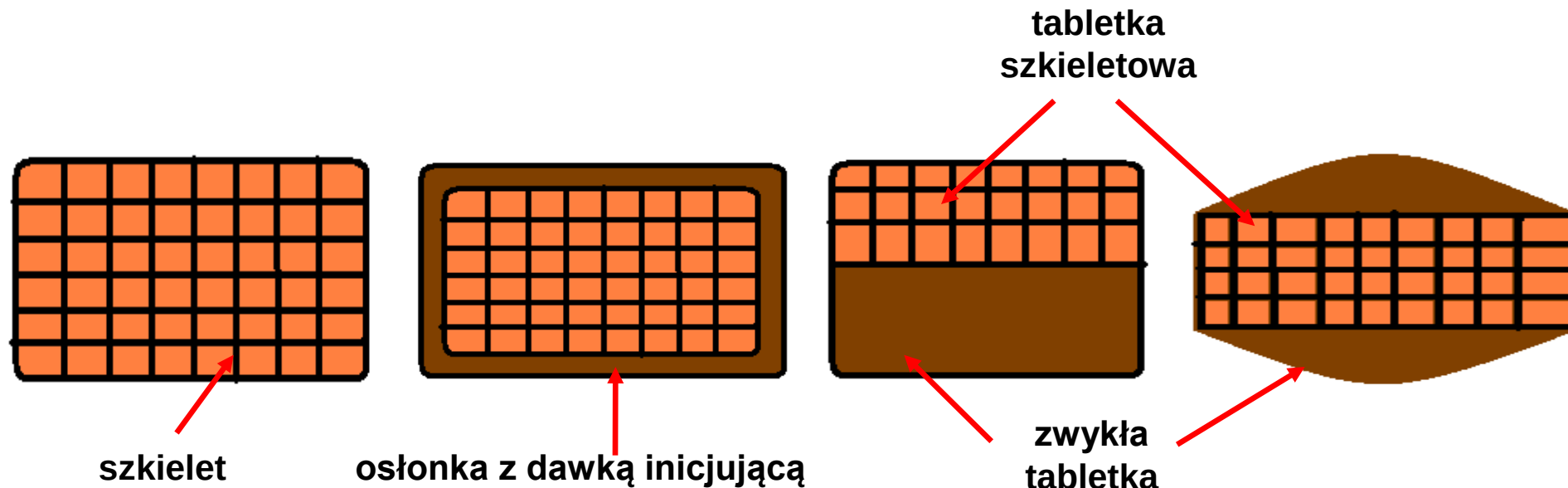
Substancje tworzące matryce :

- 1. Nieorganiczne:** siarczan wapnia, bezwodny dwu- i trójfosforan wapnia, tlenek tytanu, krzemionka koloidalna.
- 2. Organiczne:** polichlorek winylu, polietylen, polistyren, poliamidy, żywice silikonowe, etyloceluloza.

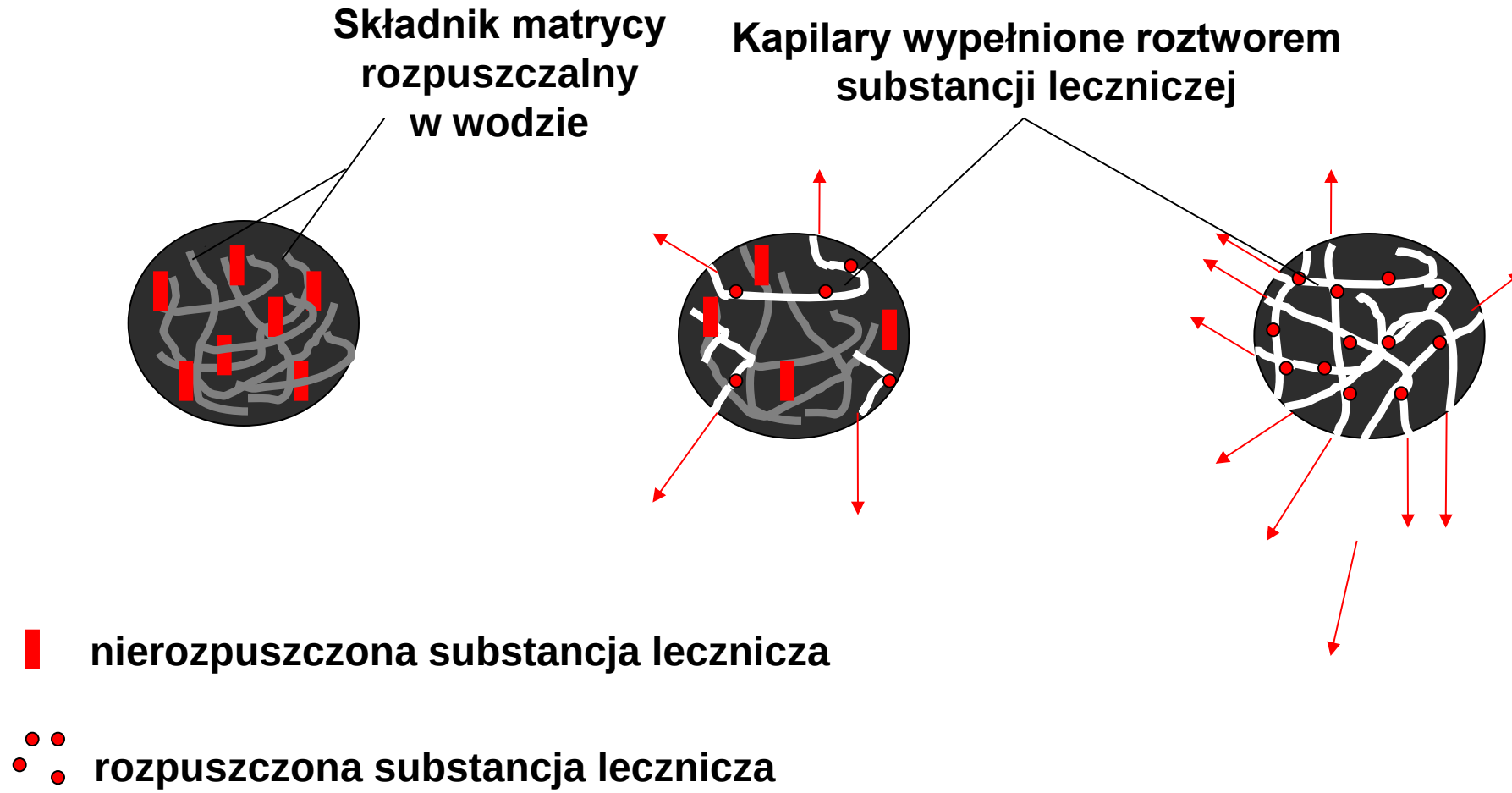
Tabletki szkieletowe

Regulatorem szybkości uwalniania są:

- tworzące się kapilary (droga rozpuszczalnika i roztworu wydłuża się)
- substancje obojętne, wypełniające: laktoza, mannitol, chlorek sodu, glikole polioksyetylenowe
- konstrukcja tabletki w zależności od jakości tabletki



Mechanizm uwalniania substancji leczniczej z tabletki szkieletowej



Metoda kompleksowania

Polega na tworzeniu **trudno rozpuszczalnego kompleksu substancji leczniczej ze związkiem wielkocząsteczkowym** np.:

- *digoksyny z karboksymetylocelulozą lub dekstranem*
- *chinidyny z kwasem poligalakturonowym*

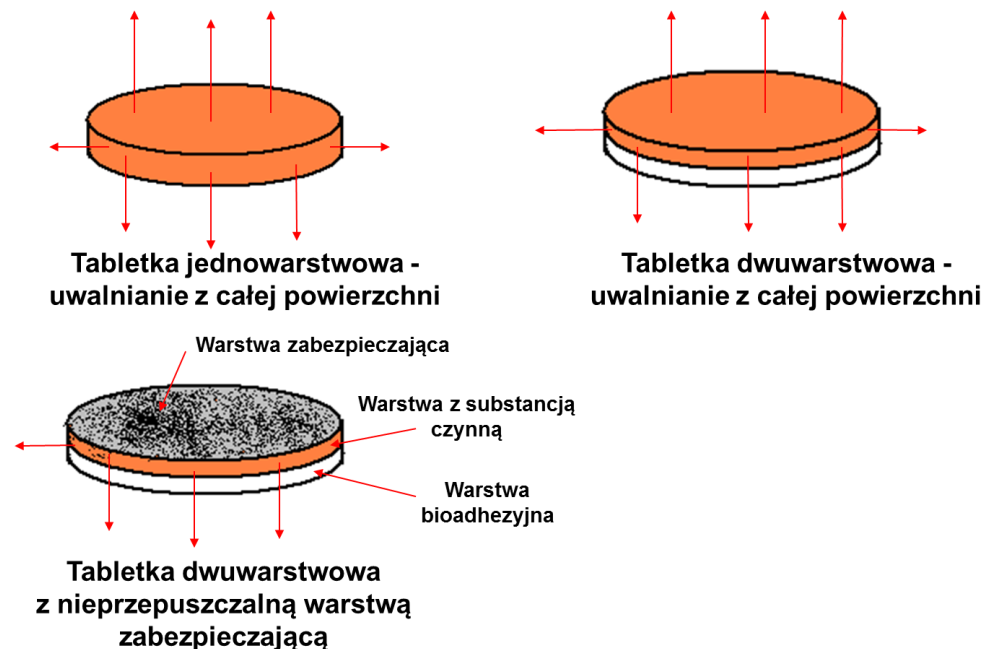
W miarę **rozkładu kompleksu** substancja lecznicza uwalnia się w przewodzie pokarmowym.

Metoda wiązania substancji leczniczej na jonitach

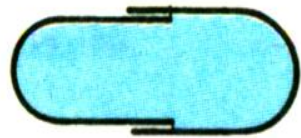
- Znajduje zastosowanie dla substancji o charakterze kwasowym lub zasadowym.
- Na zasadzie wymiany jonowej **osadza się na *kationitach* leki o charakterze zasadowym (alkaloidy), na anionitach o charakterze kwasowym (barbiturany).**
- Uwalnianie odbywa się w całym odcinku przewodu pokarmowego.

Postacie leku o przedłużonym uwalnianiu stosowane w jamie ustnej

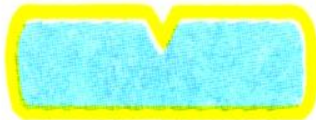
- **tabletki bioadhezyjne dopoliczkowe, systemy dopoliczkowe** (testosteron, nitrogliceryna, buprenorfina, leczenie pleśniawek)
- **długotrwałe, co najmniej kilkugodzinne uwalnianie substancji leczniczej**
- **badania nad zastosowaniem morfiny, heparyny i insuliny**



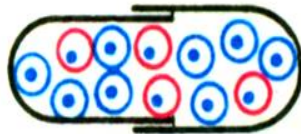
Doustne postacie leku o przedłużonym uwalnianiu



Kapsułka



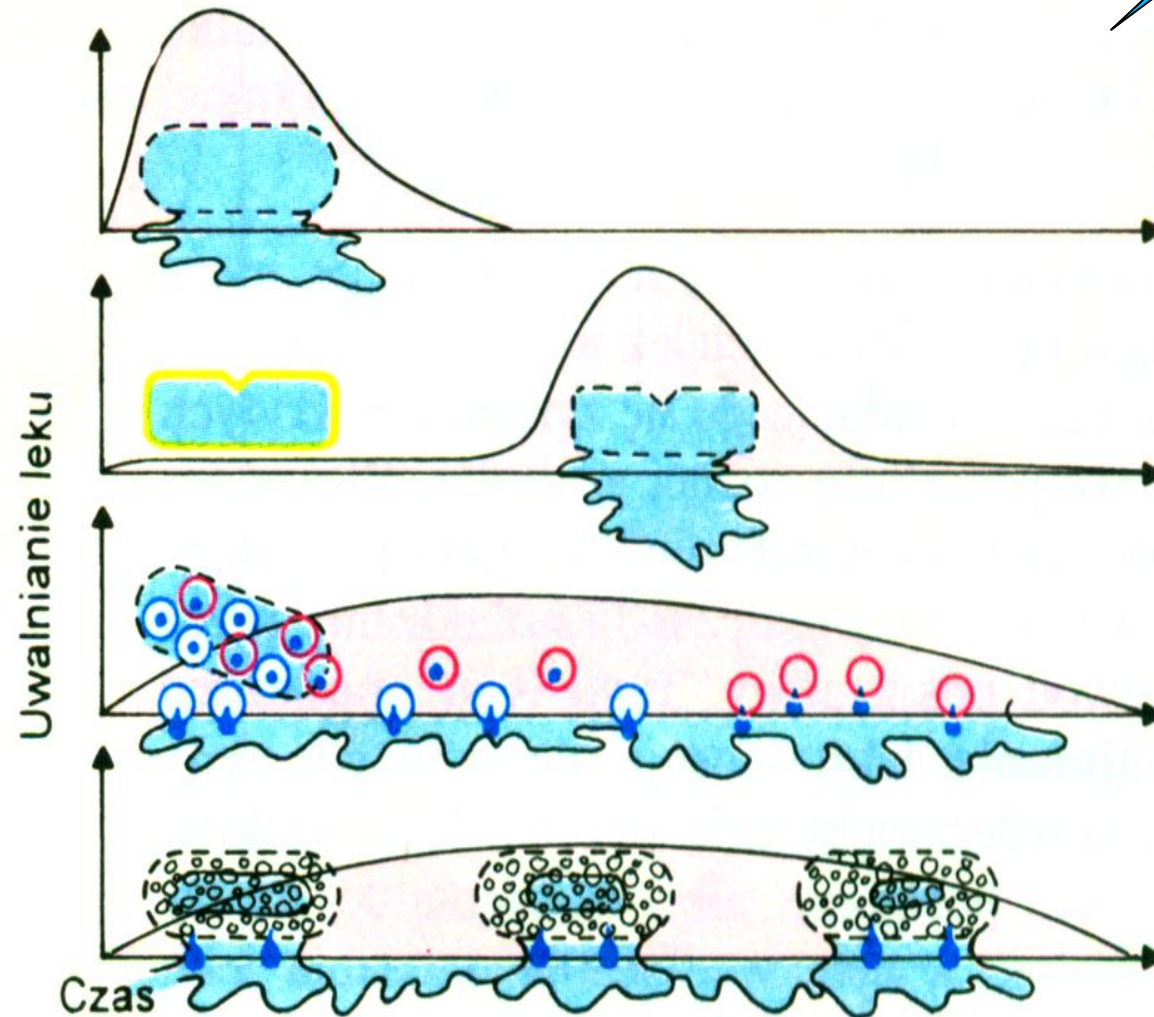
Tabletka powlekana



Kapsulka z powlekanyimi peletkami leku



Tabletka szkieletowa

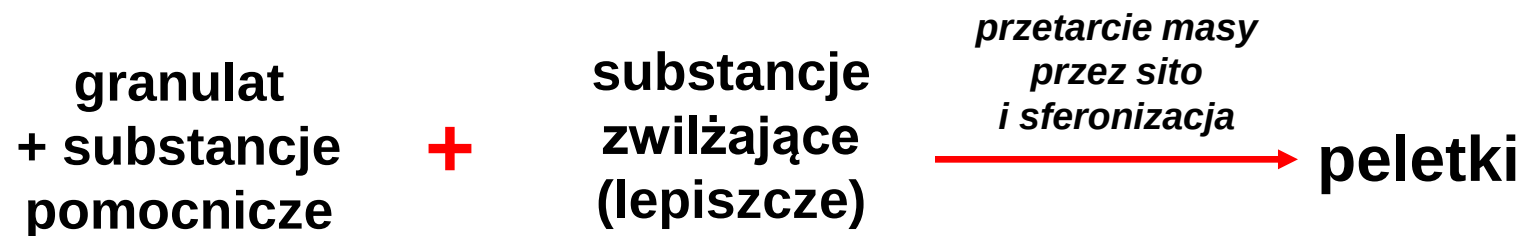


Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu

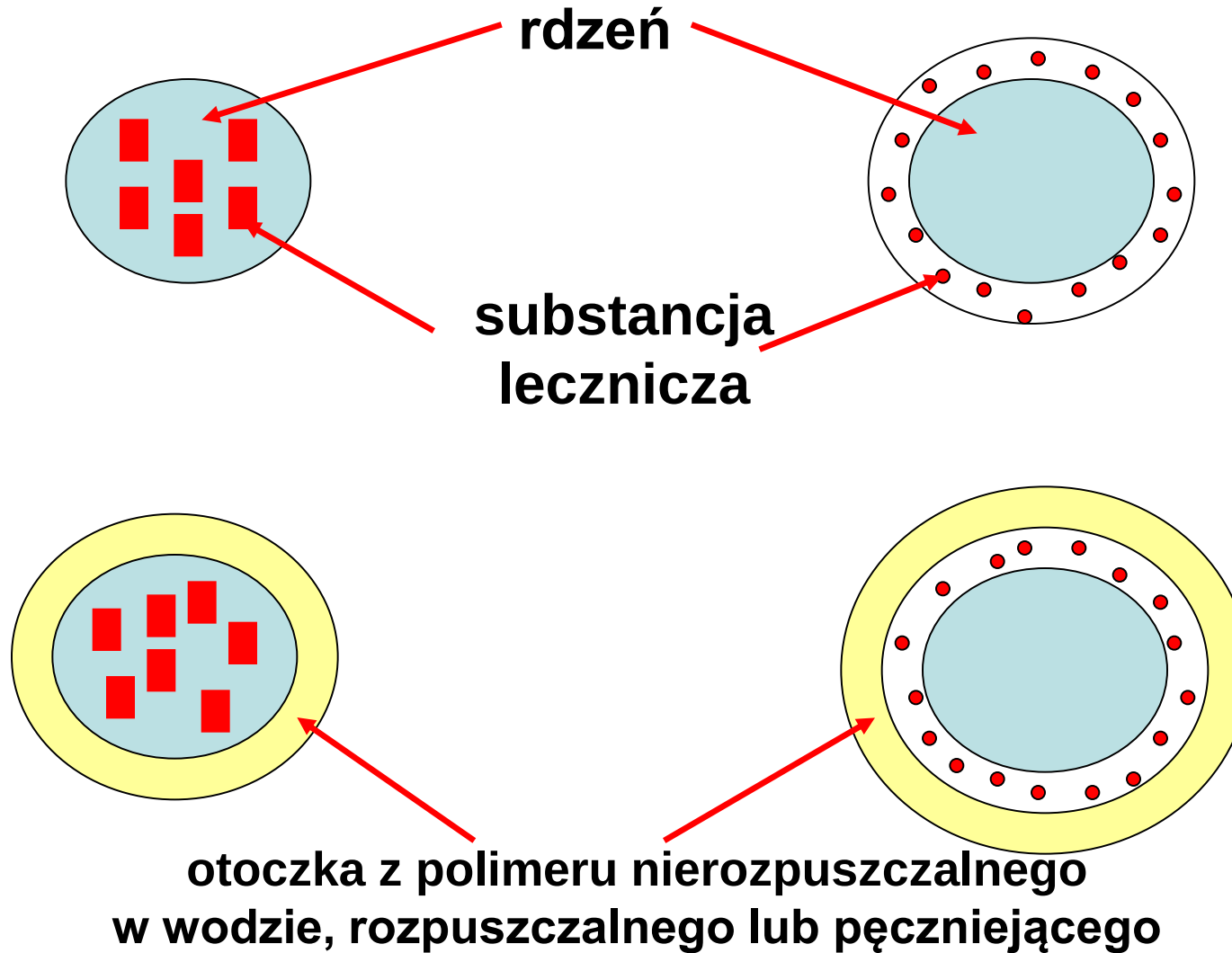
Metody otrzymywania:

- powlekanie polimerami granulatu stanowiącego wnętrze kapsułki
- umieszczanie peletek wewnątrz kapsułki

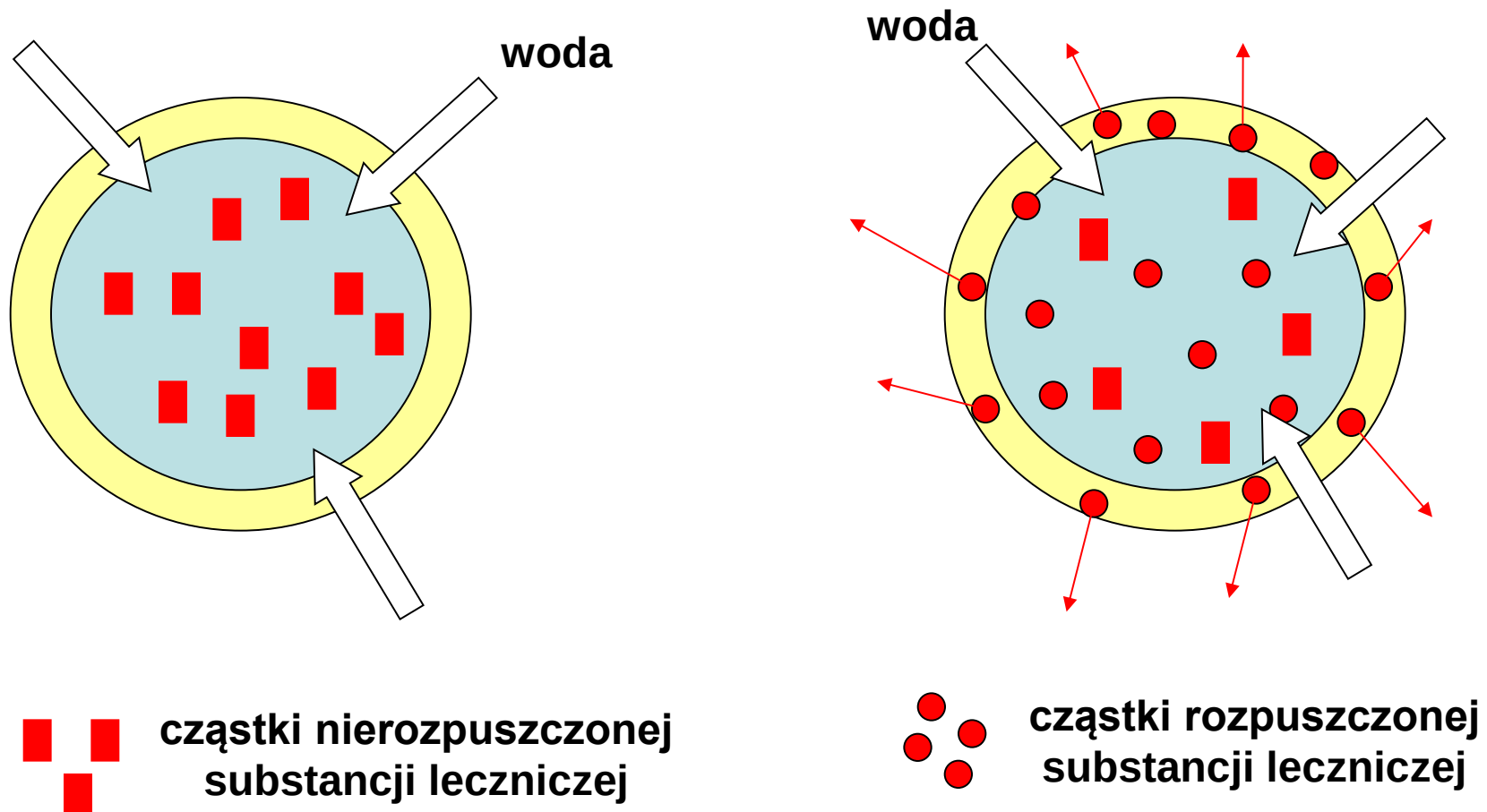
Metoda otrzymywania peletek:



Typy peletek

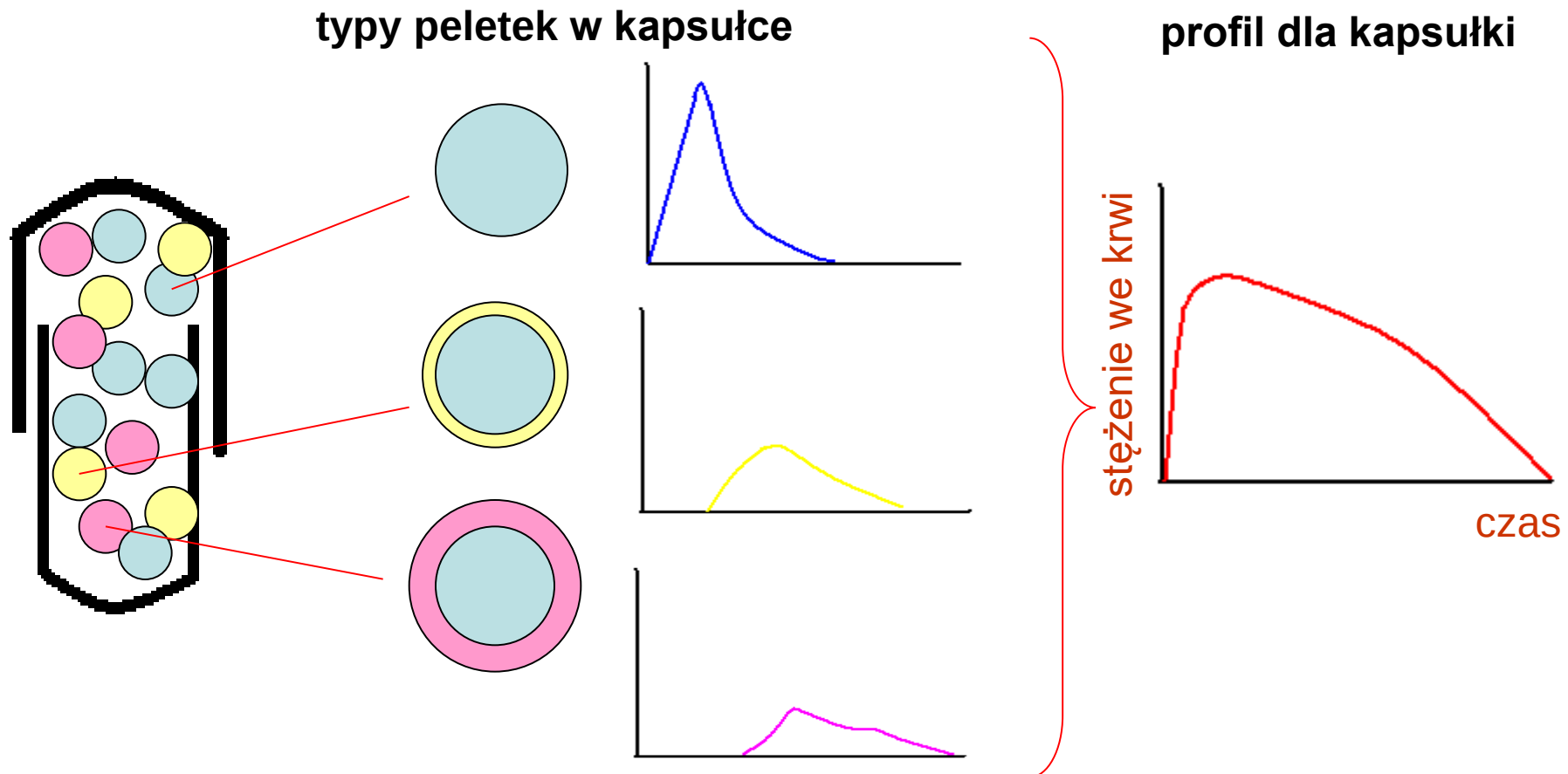


Mechanizm uwalniania substancji leczniczej z peletki powlekanej polimerem nierozpuszczalnym w wodzie



Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu

- Zawierają: peletki powlekane i niepowlekane (lub powlekane otoczkami szybko rozpuszczalnymi).
- Peletki powlekane z cieńszą i grubszą otoczką.

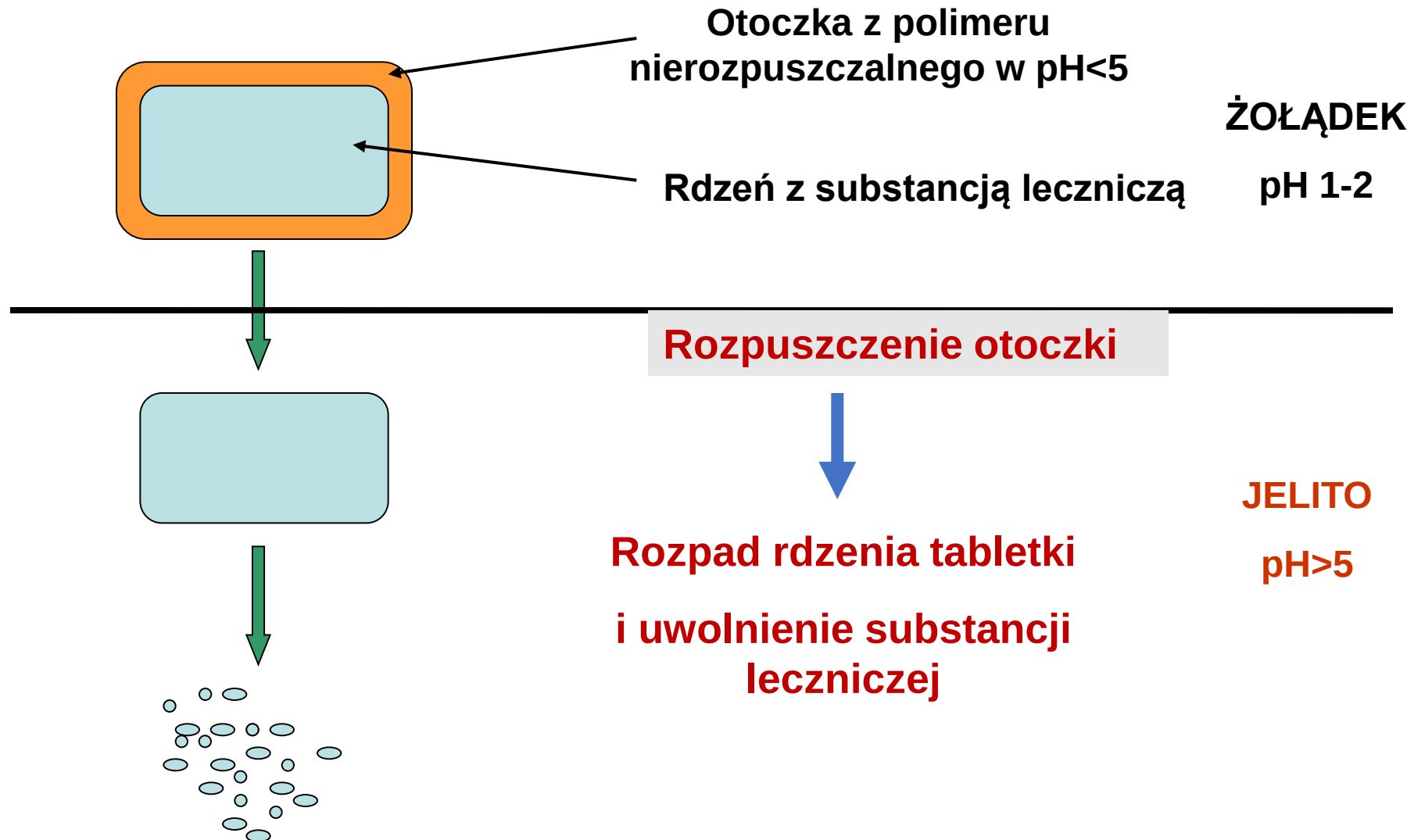


Dojelitowe tabletki lub kapsułki

Wskazania do tworzenia dojelitowych form leku:

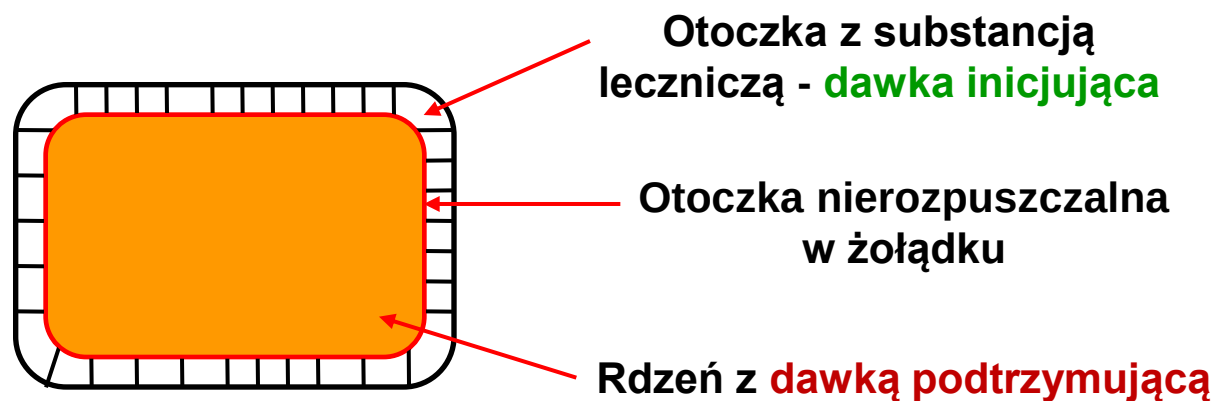
- substancja lecznicza ulega rozkładowi w środowisku kwaśnym soku żołądkowego
- substancja lecznicza działa drażniąco powodując nudności, wymioty lub prowadzi do owrzodzeń ścian żołądka
- substancja lecznicza dużo lepiej wchłania się z odcinka jelitowego niż z żołądka
- działa miejscowo - stosowana jest w leczeniu zaburzeń trawienia lub schorzeń jelita np.: *enzymy trzustkowe*

Mechanizm uwalniania substancji leczniczej z tabletki dojelitowej

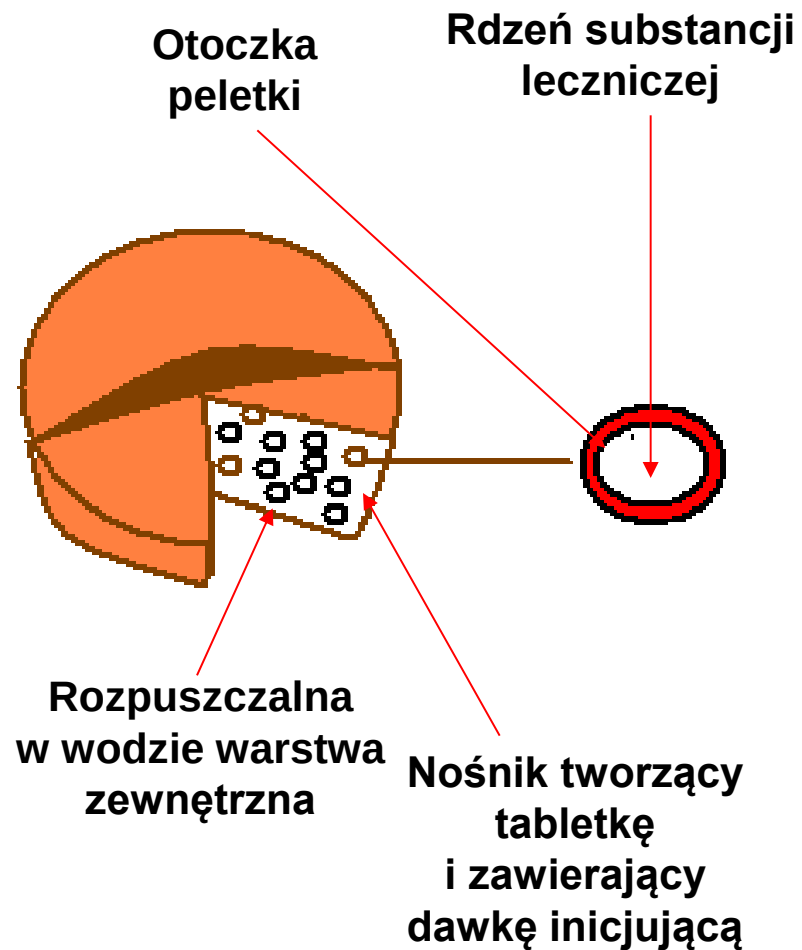


Tabletka typu Duplex

- Zewnętrzną warstwę tabletki stanowi otoczka rozpuszczalna w soku żołądkowym, która zawiera dawkę inicjującą.
- **Dawka inicjująca** uwalnia się natychmiast **w żołądku**, a **podtrzymująca** dopiero po rozpuszczeniu otoczki **w jelicie**.



Dojelitowa tabletka duplex zawierająca peletki

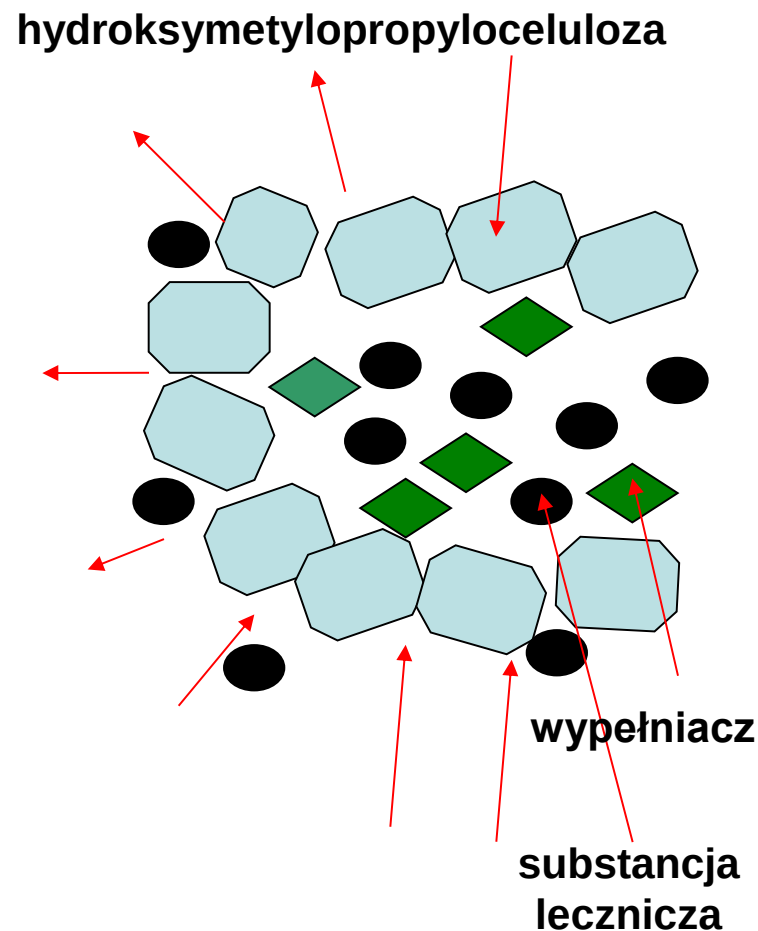


1. **Masa tabletkowa** zawiera dawkę inicjującą, która uwalnia się szybko **w żołądku**.
3. **Peletki** zawierają dawkę podtrzymującą uwalniającą się **w jelitach**.
4. Stężenie substancji leczniczej osiąga stan nasycenia wewnątrz peletki.
5. Następuje uwalnianie substancji leczniczej ze stałą prędkością.

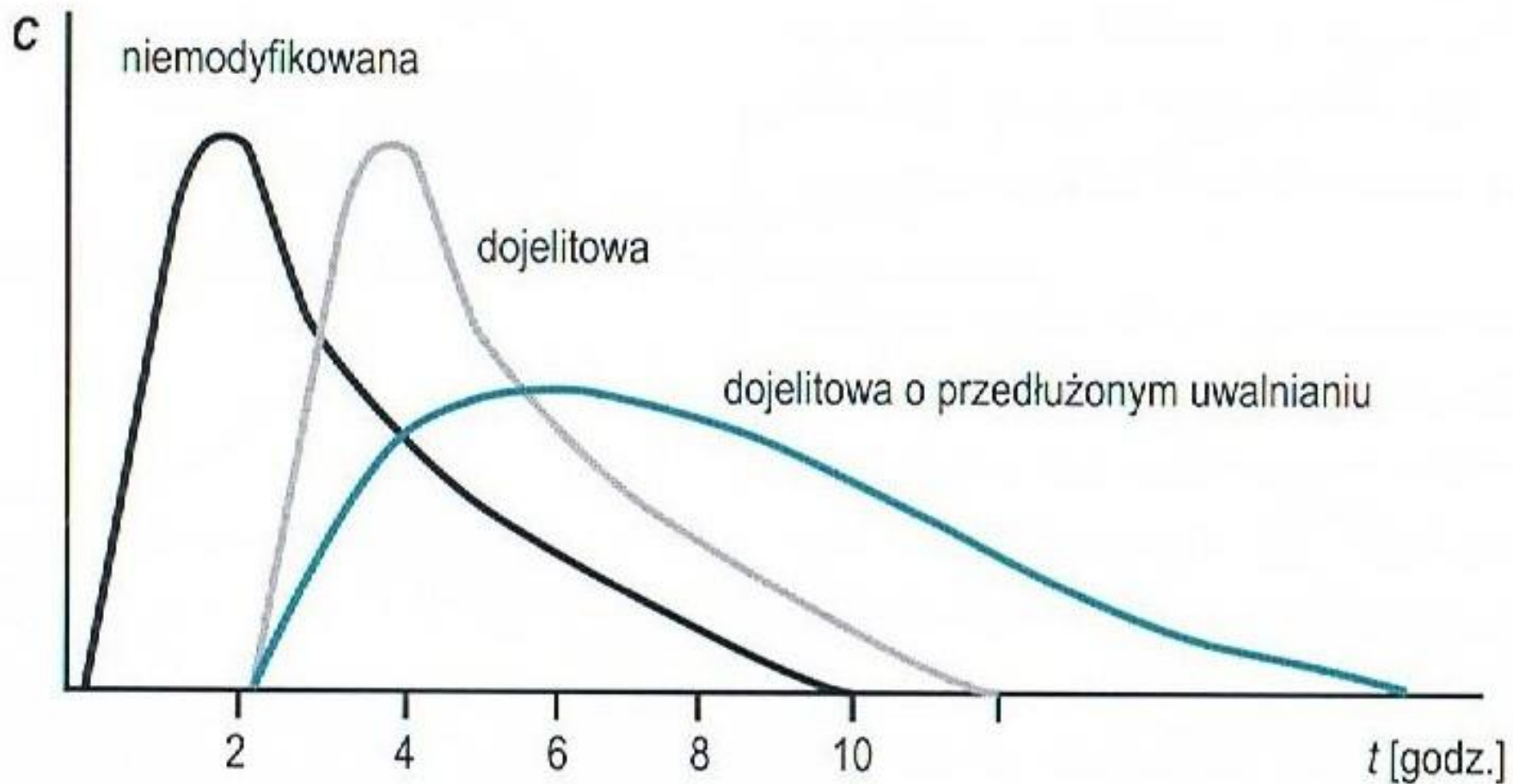
Kapsułki pływające (flotacyjne)

Kapsułki oprócz substancji czynnej zawierają hydroksymetylopropylocelulozę, która **w zetknięciu z sokiem żołądkowym tworzy żel**, który zamyka znaczną część powietrza.

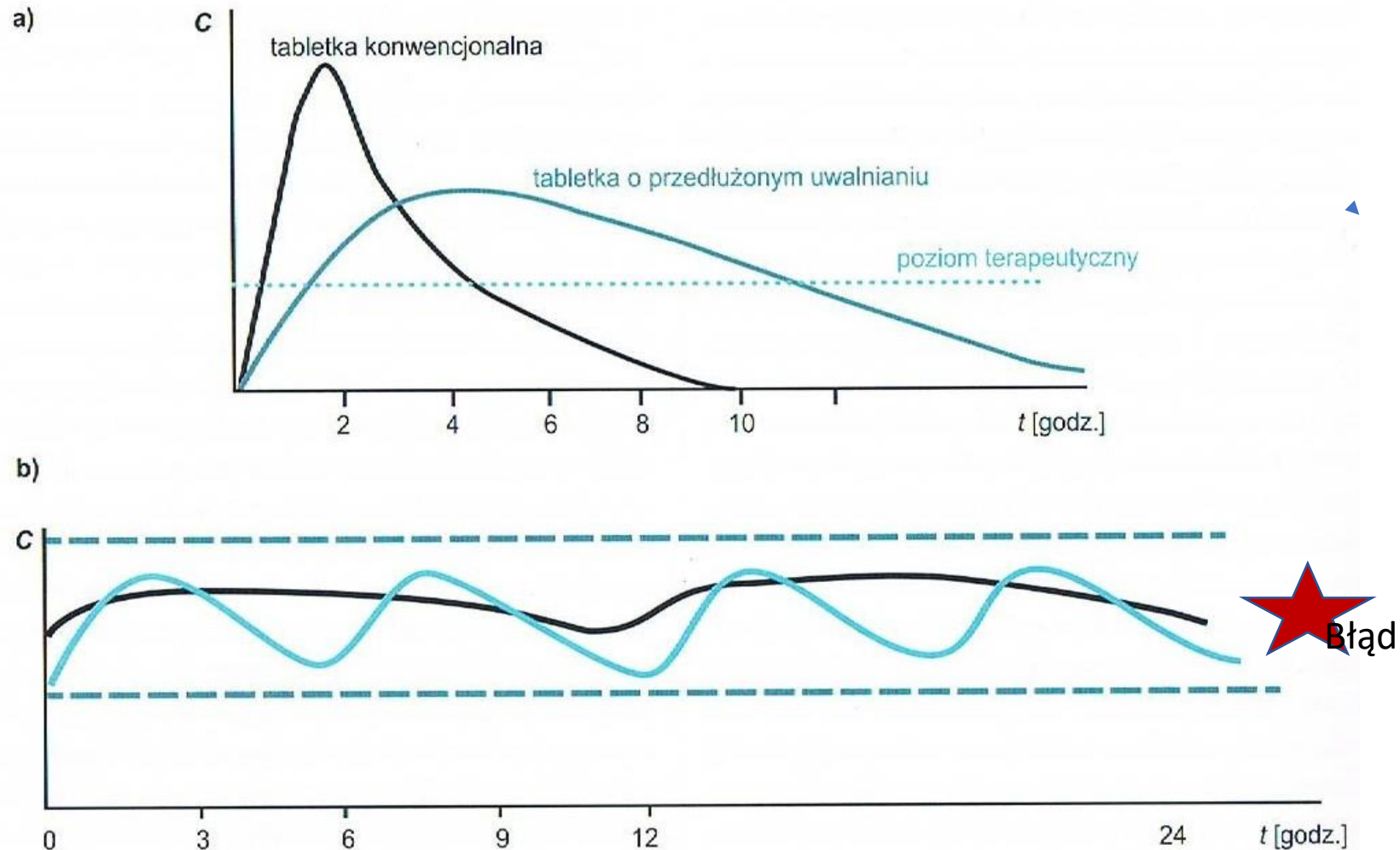
Powstaje **półstała masa**, z suchym rdzeniem proszkowym, której gęstość jest znacznie mniejsza niż gęstość treści żołądkowej np.: *Madopar HBS*, dzięki czemu utrzymuje się na powierzchni.



Profil stężeń substancji leczniczej we krwi po podaniu postaci niemodyfikowanej, dojelitowej i dojelitowej o przedłużonym uwalnianiu



Profil stężeń substancji leczniczej we krwi po podaniu postaci niemodyfikowanej i o przedłużonym uwalnianiu – podanie jednorazowe vs podanie wielokrotne



a – podanie jednorazowe

b – podanie wielokrotne

Postacie leku o kontrolowanym uwalnianiu

Jest to lek, z którego uwalnianie substancji leczniczej z postaci leku następuje **z określoną (kontrolowaną) szybkością – kinetyką 0 rzędu.**

Postać taka określana jest **systemem terapeutycznym.**

Postać	Akronim	Znaczenie
Postacie o kontrolowanym uwalnianiu	<i>CR – controlled release</i>	Kontrolowane uwalnianie
	<i>ZOK – zero-order kinetics</i>	Kinetyka zerowego rzędu
	<i>ZK – zero-order kinetics</i>	Kinetyka zerowego rzędu
	<i>OCAS – oral controlled absorption sytem</i>	Doustny system o kontrolowanej absorpcji

Systemy terapeutyczne

System terapeutyczny - urządzenie lub postać leku uwalniająca substancję leczniczą z zaprogramowaną szybkością przez określony czas (kilka godzin, dni, lat).

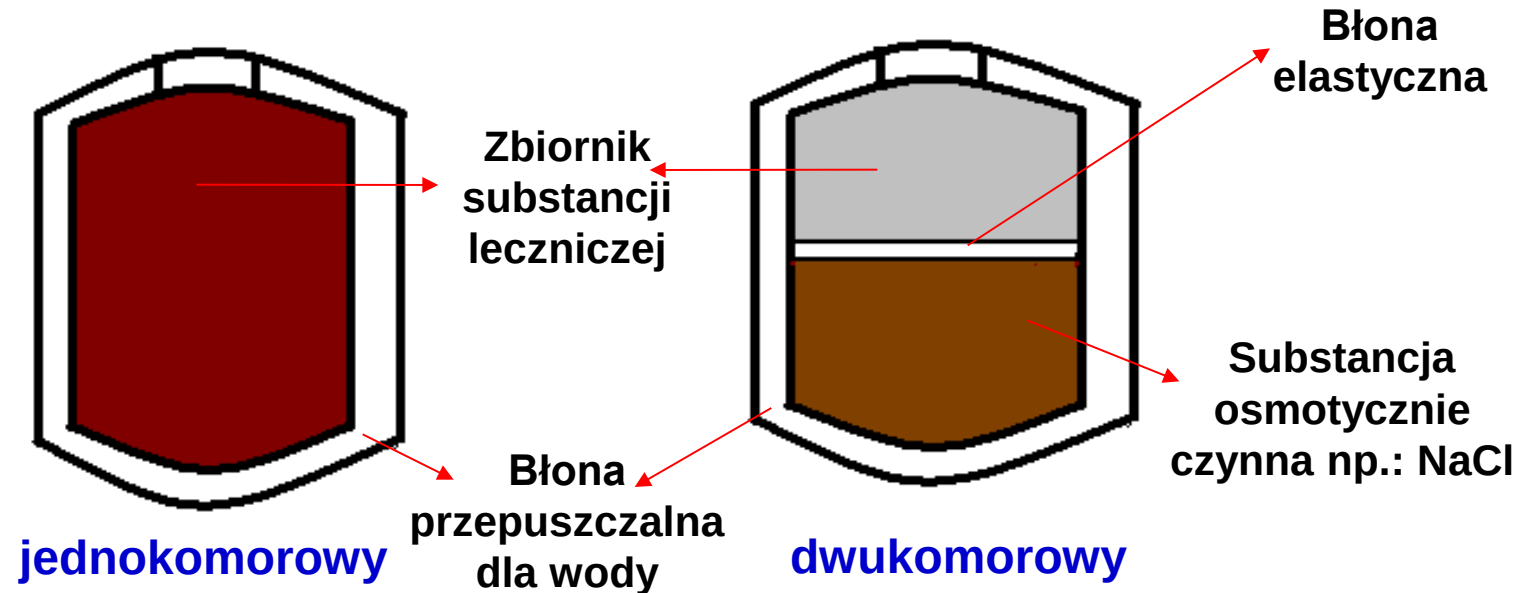
System terapeutyczny składa się z:

- zbiornika substancji leczniczej
- elementu kontrolującego uwalnianie
- źródła energii (dyfuzji, mechaniczna czy elektryczna)

Doustny system terapeutyczny OROS

Działanie:

- dozowanie leku następuje na skutek wytworzenia wysokiego ciśnienia osmotycznego, które powoduje wypychanie substancji leczniczej ze zbiornika
- dopływ wody do wnętrza systemu jest wielkością stałą, regulowaną doбором błony przepuszczalnej dla wody



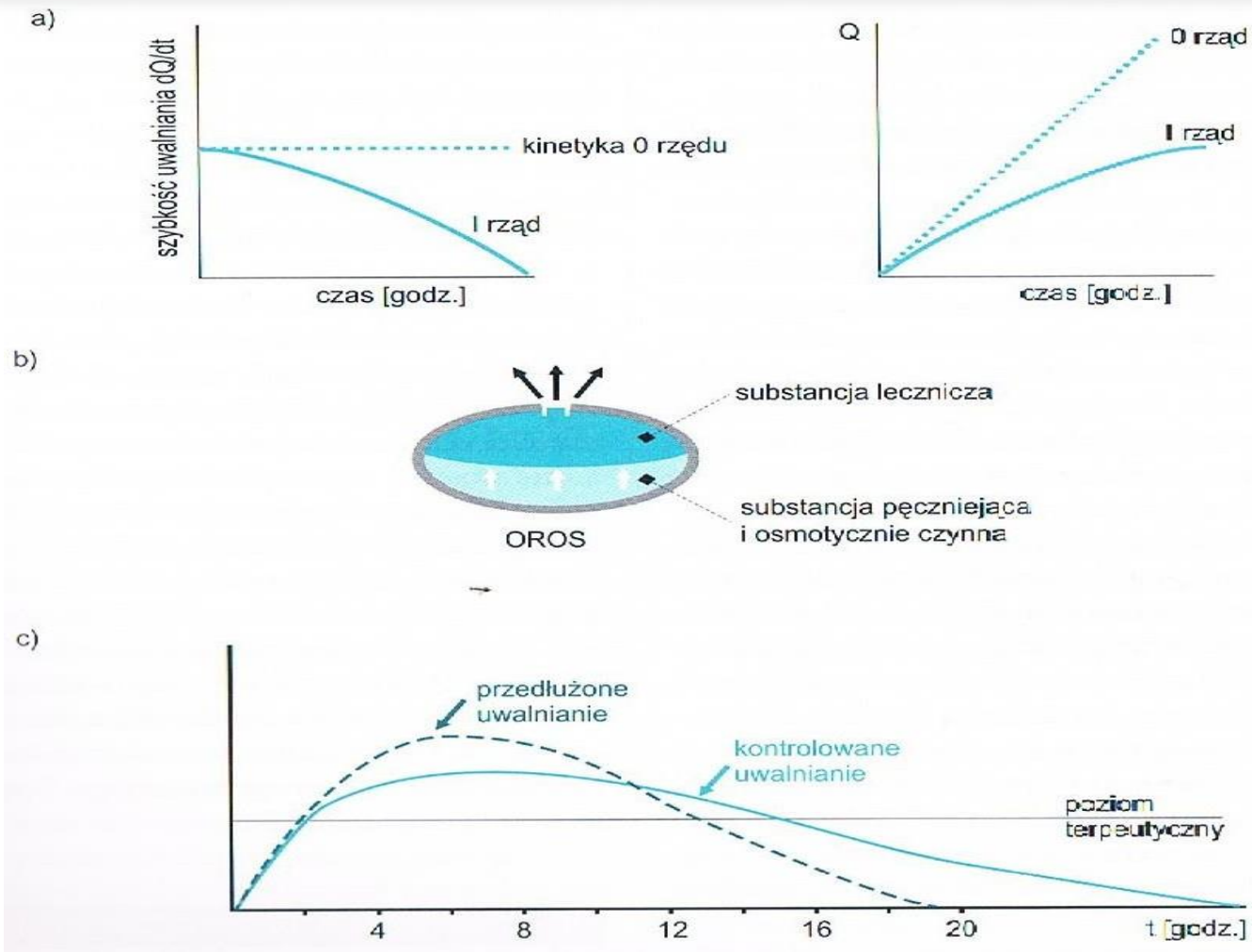
Zalety doustnych systemów terapeutycznych

- **Wytwarzane ciśnienie jest stałe, więc dawka uwalnianej substancji w jednostce czasu jest stała**
- **Szybkość uwalniania jest niezależna od ilości leku już uwolnionego**
- **Uwalnianie substancji leczniczej utrzymuje się do 16 godzin**
- **Stosowanie leku nie jest zależne od pH**
- **Mniejszy jest wpływ pokarmu i różnic osobniczych w procesie uwalniania.**

Wady doustnych systemów terapeutycznych

- **Ryzyko zaczopowania otworu dozującego np.: niestrawionym pokarmem**
- **Możliwość przylgnięcia tabletki do ściany żołądka stroną z otworem, co powoduje wchłanianie lokalne lub nasilenie działań niepożądanych np.: przypadki owrzodzeń**
- **Duży nadmiar leku w systemie w stosunku do dawki uwalnianej (ryzyko stężeń toksycznych przy niewłaściwym dawkowaniu np. dzielenie).**

Profil stężeń substancji leczniczej we krwi po podaniu tabletki o przedłużonym (kinetyka I rzędu) i kontrolowanym (kinetyka 0 rzędu) uwalnianiu



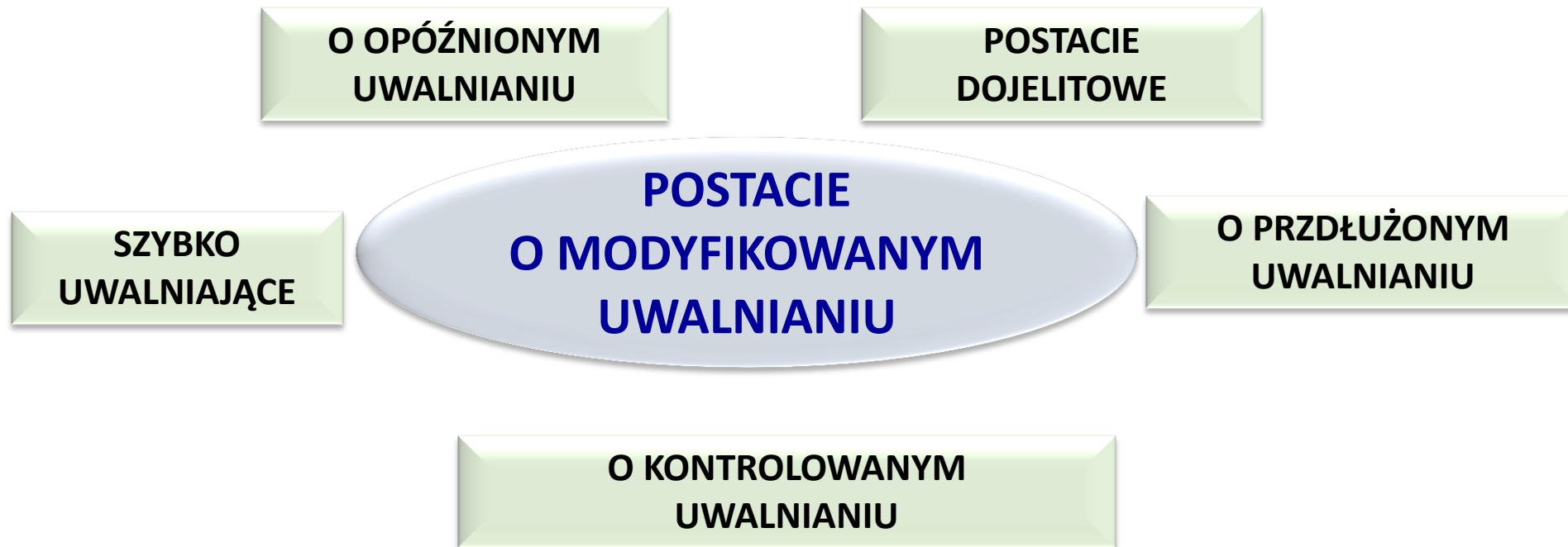
Systemy o kontrolowanym uwalnianiu,

a – porównanie kinetyki uwalniania I rzędu i 0 rzędu (Q – skumulowana ilość uwolnionej substancji leczniczej; t – czas),

b – schemat doustnego systemu terapeutycznego OROS uwalniającego zgodnie z kinetyką 0 rzędu,

c – porównanie profili stężeń we krwi po podaniu tabletki o przedłużonym i kontrolowanym uwalnianiu.

Podsumowanie...



Podsumowanie...



- **Postać leku i zastosowany proces technologiczny ma istotny wpływ na uwalnianie i wchłanianie substancji leczniczej**
- **Zastosowanie modyfikowanych postaci leków pozwala na lepszą kontrolę procesów uwalniania i wchłaniania,**
 - **tym samym większą kontrolę stężenia leku we krwi,**
 - **stabilny efekt terapeutyczny,**
 - **ale także wygodę stosowania (np. 1x dziennie)**
- **Mimo stosowania „kontrolowanych” postaci leku istotne są zalecenia lekarza i farmaceuty dotyczące schematu dawkowania i ich przestrzeganie**

Charakterystyka biofarmaceutyczna pozajelitowych postaci leku.

Nowe rozwiązania formulacyjne

Droga podania i postać leku

Droga podania:

- donaczyniowa
 - **dożylna**
 - dotętnicza

- pozanaczyniowa
 - **doustna**
 - doodbytnicza
 - domięśniowa
 - dopochwowa, domaciczna
 - wziewna
 - na skórę, śródskórnice, podskórnice
 - do oka, ucha, nosa

Postać leku:

- doustna

- pozajelitowa

Podanie pozajelitowe

Podanie pozajelitowe (inaczej parenteralne, czyli poza przewodem pokarmowym) dotyczy podania leku inną drogą niż doustną.

Polega na wprowadzeniu leku do tkanek organizmu za pomocą igły lub po ingerencji chirurgicznej.

Może to być:

- **wlew dożylny (*i.v.*)**
- **iniekcja podskórna (*s.c.*)**
- **iniekcja śródskórna**
- **wstrzyknięcie domięśniowe (*i.m.*)**
- **wstrzyknięcie dotętnicze (*i.a.*)**
- **wstrzyknięcie podoponowe**

Podanie pozajelitowe

- Podanie omijające typowe bariery organizmu (skóra, błony śluzowe, nabłonek jelitowy)
- Leki podawane tą drogą muszą spełniać **wymóg jałowości**
- Podawane tą drogą są substancje rozkładające się w przewodzie pokarmowym (**peptydy**) lub nieulegające **wchłanianiu**
- Droga podania leku **osobom nieprzytomnym**
- Droga podania, która pozwala na **szybkie działanie leku** – podawanie leków ratujących życie

Czas działania leku

przy podaniu pozajelitowym zależy głównie od:



- **Miejsca podania (np. domięśniowe vs dożylne)**
- **Sposobu podania (np. iniekcja vs infuzja)**
- **Postaci farmaceutycznej (np. roztwór vs zawiesina)**

Podanie pozajelitowe

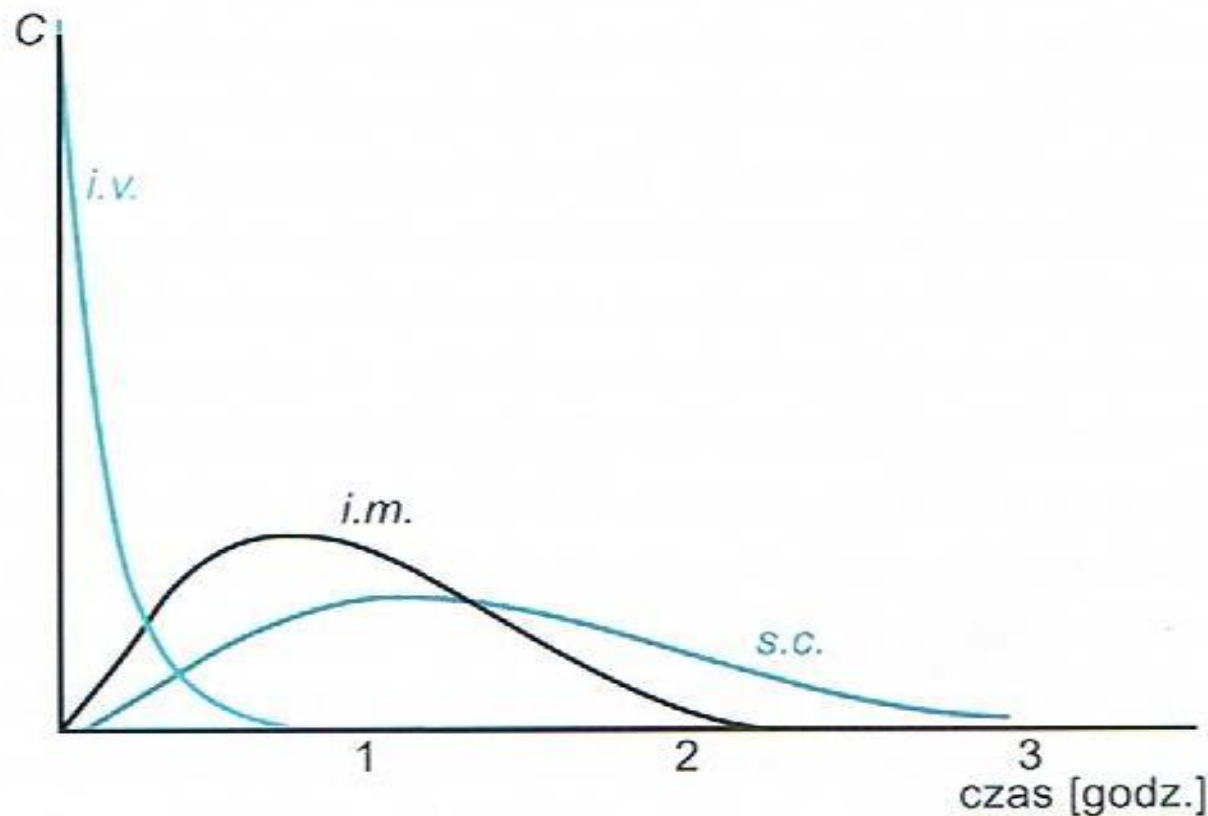
Cel:

- **Wywołanie działania ogólnego**
 - ✓ podanie dożylne
 - ✓ dotętnicze
 - ✓ domięśniowe
 - ✓ podskórne
- **Wywołanie działania w miejscu podania lub w określonym narządzie**
 - ✓ dostawowe
 - ✓ dordzeniowe
 - ✓ śródskórne
 - ✓ dosercowe

Czynniki wpływające na farmakokinetykę leku podanego pozajelitowo

Cecha	Zmienność	Wpływ – droga dożylna	Wpływ – inne miejsca podania
Cechy cząsteczki substancji czynnej	Lipofilność Masa cząsteczkowa Dysocjacja	Na szybkość dystrybucji do tkanek i kumulację w tkankach	Na wchłanianie z miejsca wstrzyknięcia do krwioobiegu i dystrybucję do innych tkanek
Postać leku	Roztwory wodne, wodno-organiczne, solubilizowane	Brak wpływu	Brak wpływu lub spowolnione wchłanianie
	Roztwory o zwiększonej lepkości, roztwory olejowe, zawiesiny, mikrosfery, implanty	Nie dotyczy	Przedłużone uwalnianie i działanie
	Liposomy Nanosuspensje	Przedłużone krążenie we krwi i celowana kumulacja leku w tkance (nowotworowej)	Nie dotyczy
Droga podania	Dożylnie	Natychmiastowe działanie	-
	Domięśniowo Dordzeniowo	-	Działanie szybkie, może być dłuższe w porównaniu z podaniem dożylnym
	Podskórnie Dostawowo	-	Wchłanianie opóźnione, działanie dłuższe niż przy podaniu dożylnym
Sposób podania	Szybkie wstrzyknięcie	Natychmiastowe działanie	Bez wpływu
	Wlew	Natychmiastowe działanie, przedłużone do zakończenia wlewu	Nie dotyczy
	Masowanie lub ogrzewanie miejsca wstrzyknięcia	Nie dotyczy	Szybsze wchłanianie do krwioobiegu i dystrybucja do tkanek
	Podanie wstrzyknięcia z adrenaliną	Nie dotyczy	Zmniejszone wchłanianie do krwioobiegu, przedłużone działanie w miejscu podania

Profil stężeń substancji leczniczej podanej różnymi drogami pozajelitowymi

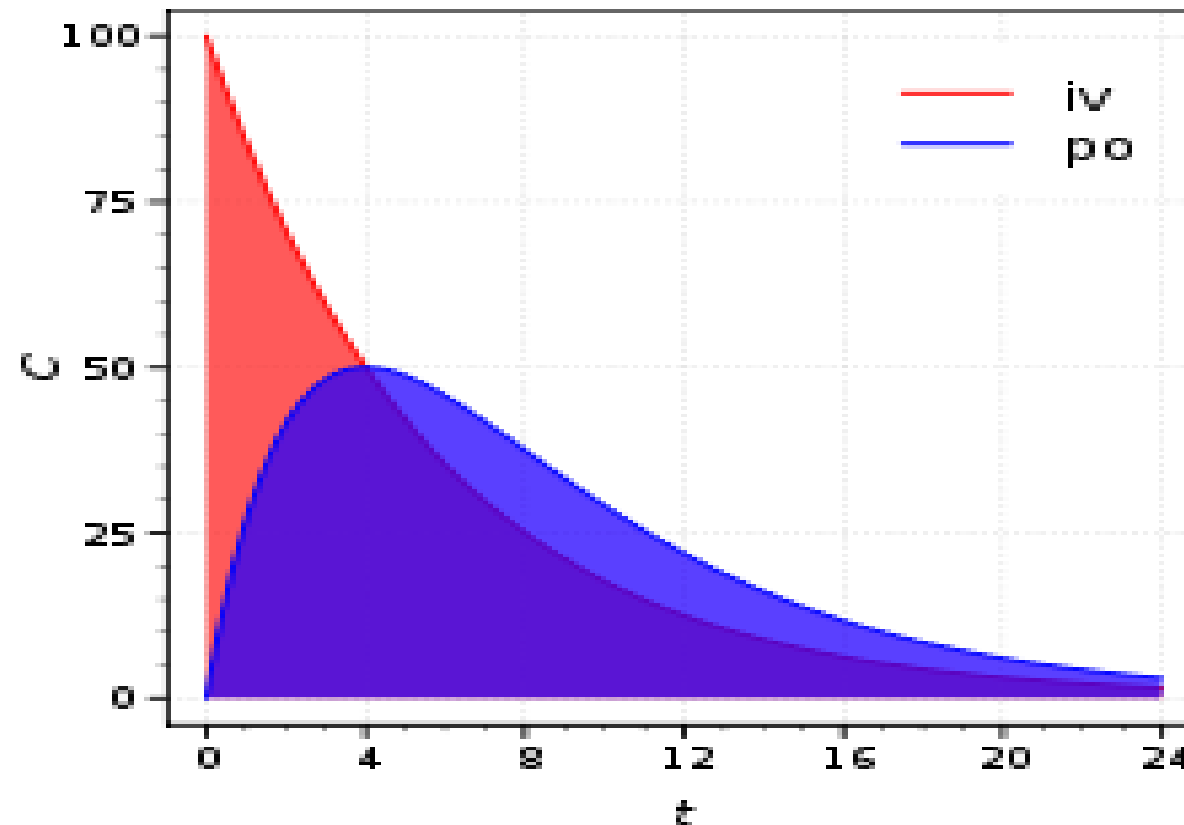


Ryc. 4 Profile stężeń leku we krwi po podaniu roztworu dożylnie (*i.v.*), domięśniowo (*i.m.*) i podskórnio (*s.c.*). Uwaga: Dawka podana *i.v.* jest kilkakrotnie mniejsza niż podana *i.m.* i *s.c.*, co skutkuje mniejszą wartością AUC.



Podanie dożylne

- Dostępność biologiczna = 100%, $F=1$
- Stanowi ok. 20% całości leków stosowanych pozajelitowo



Dystrybucja substancji leczniczej (ŁADME)

Dystrybucja substancji leczniczej
po podaniu *i.v.* zależy od szybkości przepływu krwi

Szybkość ta zależy od stanu zdrowia pacjenta

Znakowana substancja wstrzyknięta do żyły łokciowej:

- ✓ u ludzi zdrowych dociera do stopy po 20 s,
- ✓ u chorych z nadciśnieniem po 41 s,
- ✓ z miażdżycą po 45 s.

W przypadku dożylnego podawania
wielkość cząstek,
kształty cząstek,
właściwości ich powierzchni
mają szczególne znaczenie farmakokinetyczne bowiem
wpływają na ich rozmieszczenie

- Iniekcja cząstek kulistych powoduje **preferowaną kumulację** w śledzionie i wątrobie.
- Iniekcja cząstek w kształcie prętów o średnicy 10-12 mm - kumulację w płucach.

zjawisko preferowanej kumulacji jest wykorzystywane przy podawaniu substancji czynnej o nietypowym działaniu lub podaniu substancji w celach diagnostycznych.

Postacie leku stosowane dożylnie

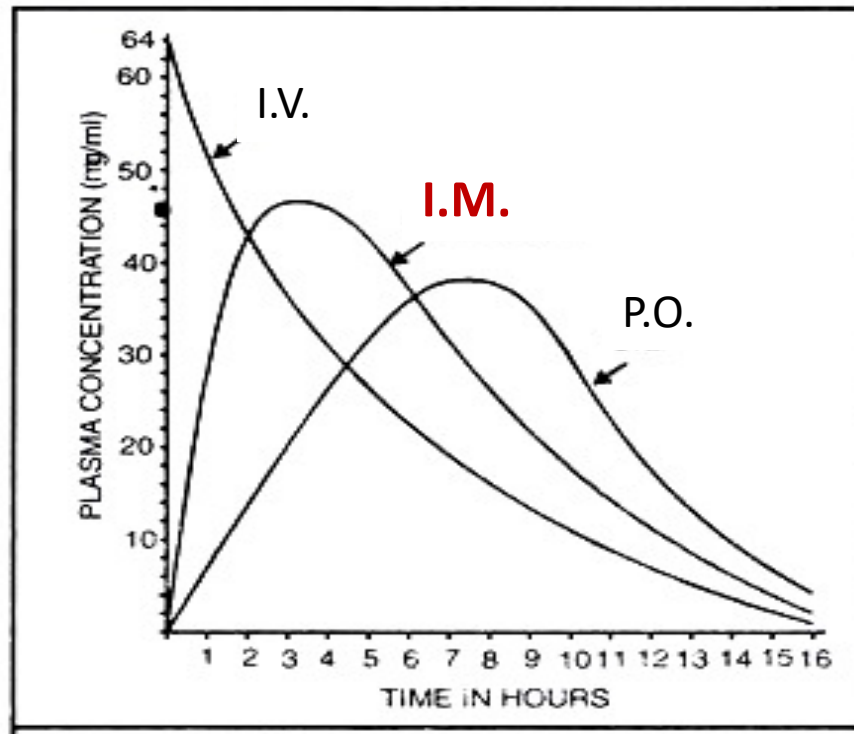
Dożylnie podaje się:

- **roztwory wodne**
- **roztwory wodno-organiczne**
- **roztwory micelarne (solubilizowane)**
- **emulsje submikronowe typu O/W**
- **nanozawiesiny, liposomy**

Leki podawane dożylnie nie mogą zawierać substancji leczniczych lub pomocniczych (np. solubilizatorów lub emulgatorów) powodujących hemolizę lub aglutynację krwinek czerwonych.

Podanie domięśniowe

- Dostępność biologiczna < 100%
- Stanowi ok. 75% całości wstrzyknień pozajelitowych
- Miejsce podania: głównie mięsień pośladkowy i naramienny



Tkanka mięśniowa

- Po przejściu w roztwór substancja czynna dyfunduje przez tkankę mięśniową **do naczyń włosowatych, które mają większą przenikalność niż np. błona śluzowa żołądka**
- umożliwia to podanie większych rozpuszczalnych w wodzie molekuł (zawiesiny)

Szybkości wchłaniania z miejsca wstrzyknięcia a ciśnienie osmotyczne

- **roztwór hipoosmotyczny**, woda szybciej przemieszcza się do okolicznej tkanki na zasadzie osmozy → sprzyja szybszemu wchłanianiu substancji leczniczej do krwiobiegu
- **roztwór hiperosmotyczny**, efekt rozcieńczenia wodą dyfundującą z tkanki do miejsca wstrzyknięcia,

zmniejszenie stężenia substancji leczniczej w płynie wstrzykniętym i może zmniejszyć szybkość wchłaniania (mniejszy gradient stężenia).

**Podanie domięśniowe
jest także najlepszym miejscem aplikacji
dla form typu depot leków pozajelitowych (zawiesiny,
roztwory olejowe)**



zawiesina



roztwór olejowy

W formach depot występują:

- **hormony** (octan leuprolidu, triptorelina, azotan ekonazolu, walerianian estradiolu),
- **leki stosowane w schizofrenii** (flupentiksol, zuklopentiksol, haloperidol, perfenazyna, fluwenzazyna),
- **leki stosowane do odczulania** (standaryzowany wyciąg alergenów)
- **leki w leczeniu cukrzycy** (insuliny semilente, lente, izofanowa, dwufazowe mieszanki insulin, insulina ultralente, analogi długo działające – detemir i glargine).

Wchłanianie po podaniu *i.m*

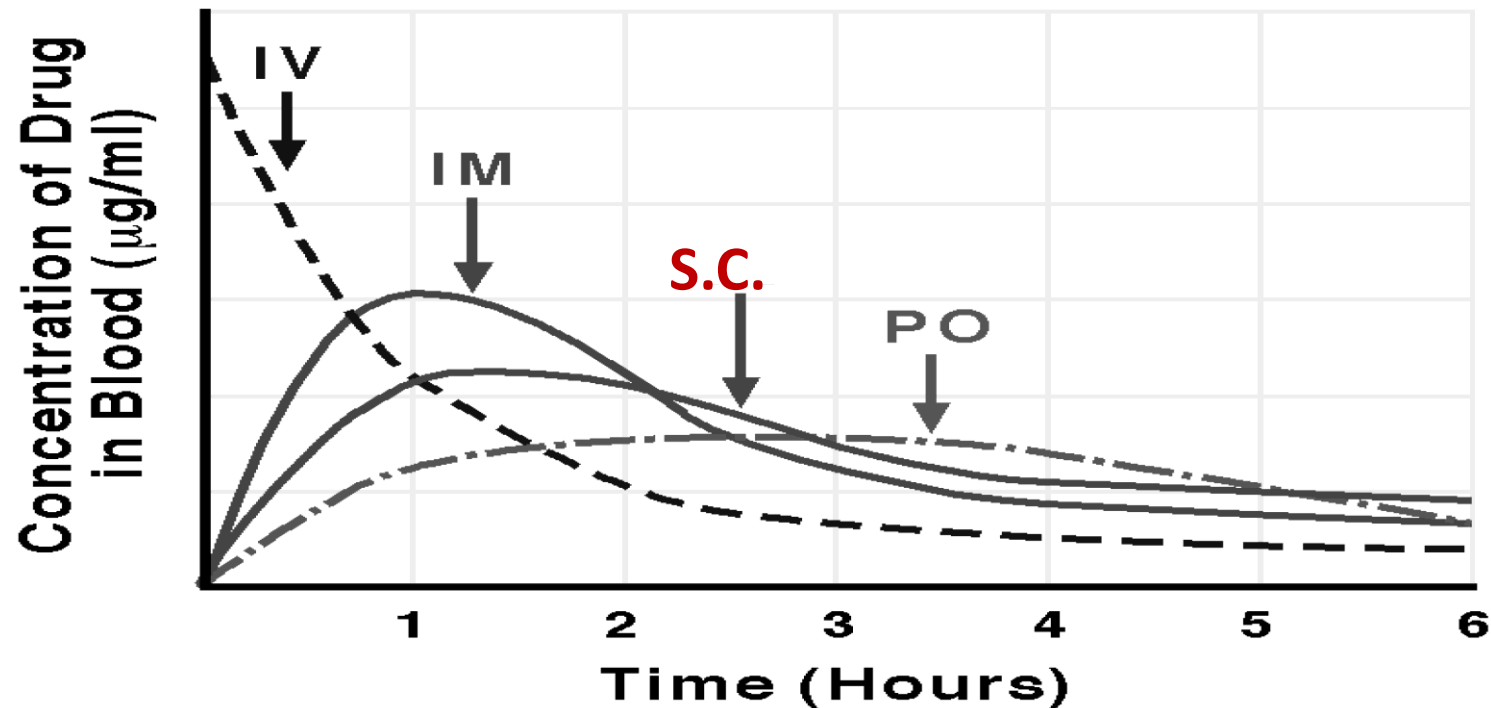
Przyspieszenie wchłaniania - zwiększenie stanu przekrwienia tkanki wokół miejsca wstrzyknięcia, np. przez miejscowe **nagrzewanie lub masowanie**

Opóźnienie wchłaniania - **ochłodzenie** miejsca wstrzyknięcia (zimny okład), podanie **substancji obkurczającej** naczyń krwionośnych.

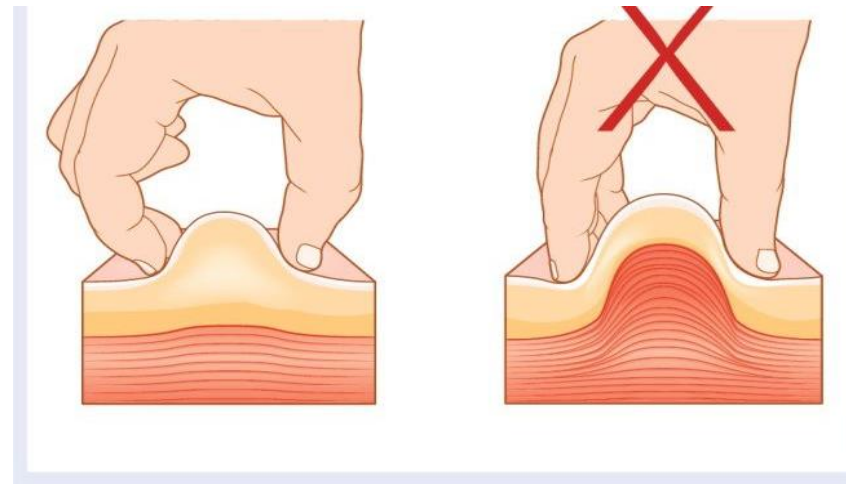
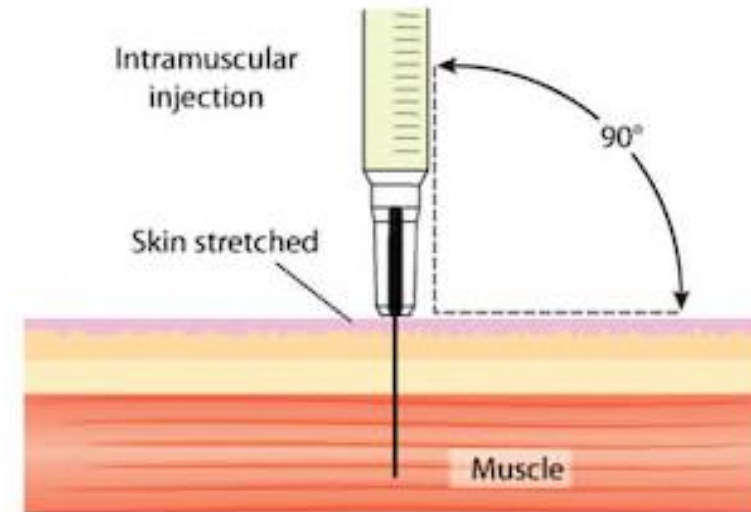
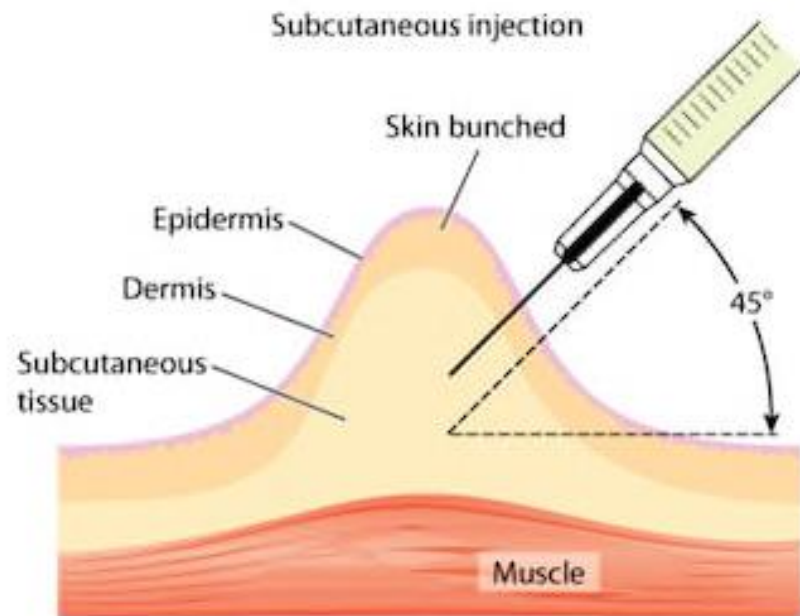
Podanie podskórne

Podskórnie wstrzykuje się
ok. 3% leków

- Insulina
- Heparyna drobnocząsteczkowa
- Erytropoetyna (EPO)



Głębokość iniekcji S.C.



Podanie podskórne vs śródskórne

Podanie podskórne służy do podania leków
o działaniu ogólnym!



Podanie śródskórne (dorskórne) ma na celu wywołanie działania miejscowego

- ✓ diagnostyka reakcji uczuleniowej na antybiotyki
- ✓ przeciwciała i szczepionki
- ✓ medycyna estetyczna

****Preparaty Novo-Helisen Depot i Purethal – zawiesiny
alergenów pyłkowych – stosowane w iniekcjach podskórnych***

Formy pozajelitowe o modyfikowanym uwalnianiu

Formy pozajelitowe o modyfikowanym uwalnianiu

O przedłużonym działaniu:

- ✓ roztwory olejowe
- ✓ zawiesiny
- ✓ implanty
- ✓ mikrosfery
- ✓ hydrożele

O celowanym działaniu - w określonym organie:

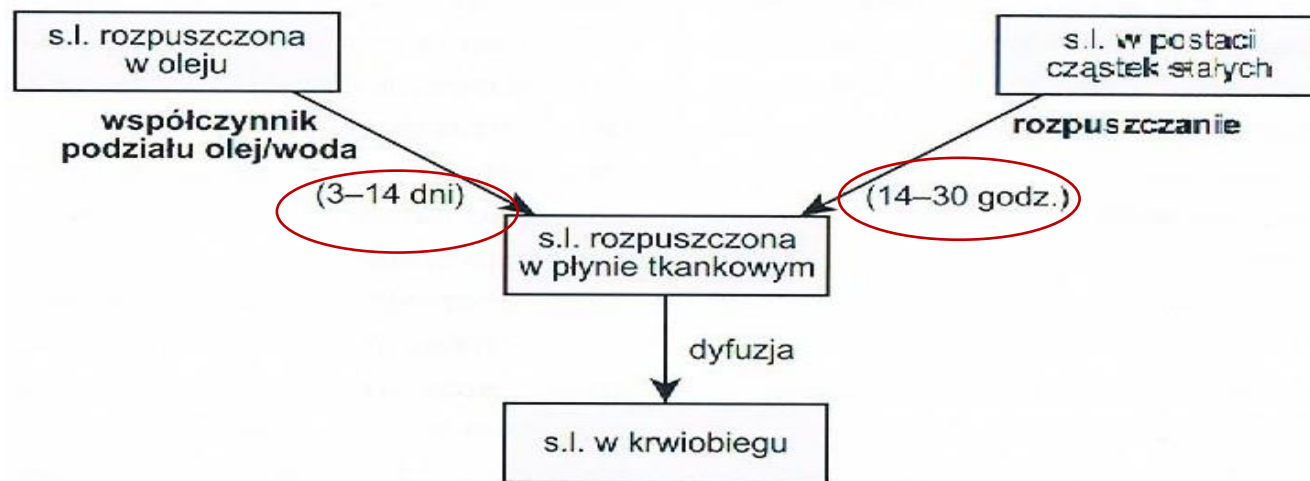
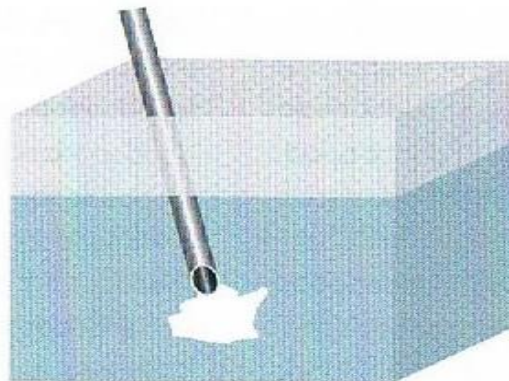
- ✓ liposomy

Roztwory olejowe

- rzadka forma preparatów farmaceutycznych
- mają zastosowanie, zwłaszcza w terapii hormonami steroidowymi
- roztwór olejowy pozwala na przedłużone działanie leku, dłuższe niż po podaniu zawiesiny
- wstrzyknięcia olejowe podawane są zazwyczaj domięśniowo i w efekcie w hydrofilowej (uwodnionej) tkance mięśniowej powstaje (2-5 ml) olejowy zbiornik leku
- olej z miejsca wstrzyknięcia powoli rozprzestrzenia się w tkance, a jego całkowite usunięcie może trwać kilkanaście dni
- ponieważ w roztworze olejowym znajduje się substancja lipofilowa, jej dyfuzja do hydrofilowego środowiska otaczającego „zbiornik olejowy” jest powolna, uwarunkowana współczynnikiem podziału olej/woda.



Mechanizm przedłużonego działania roztworu olejowego i zawiesiny po podaniu pozanaczyniowym



Roztwory olejowe

Im większa jest wartość $\log P$ (duża lipifilność), danej substancji tym wolniejsze jest uwalnianie ze „zbiornika” i wchłanianie do krwi.



by zapewnić jak najdłuższe działanie leku, należy w rozpuszczalniku olejowym (olej arachidowy, sojowy, bawełniany, Miglyol) rozpuszczać substancję leczniczą jak najbardziej lipofilową, tzn. o dużej wartości $\log P$.

Np.: zamiast estradiolu ($\log P$ 4,0) stosuje się w roztworach olejowych benzoestan estradiolu ($\log P$ 5,4).

Zawiesiny

- celem tworzenia tej postaci leku jest zmniejszenie częstotliwości wstrzyknień poprzez przedłużone rozpuszczanie

proces rozpuszczania (a nie dyfuzji) warunkuje szybkość wchłaniania z miejsca wstrzyknięcia



Zawiesiny

Najczęściej, po roztworze wodnym, podawana forma leku do wstrzykiwań.

W zawiesinach farmaceutycznych:

- **fazę stałą** stanowią cząstki nierozpuszczalnej substancji leczniczej,
- **fazą rozpraszającą** jest woda z substancjami pomocniczymi, m.in. zwiększającymi lepkość.

Uwalnianie leku z zawiesiny - **rozpuszczanie cząstek** zawieszonych substancji czynnej w płynie tkankowym.

Zawiesiny

Szybkość rozpuszczania zależy od:

- wielkości cząstek (powierzchnia kontaktu z płynem ustrojowym)
im większe cząstki, tym dłuższe działanie leku, dopuszcza się cząstki **do 30 μm** , ale z powodów farmakokinetycznych może być ta wielkość przekroczona (np. insulina *ultralente*).
- pH tkanki
- polimorfizmu substancji leczniczej
- lepkości fazy rozpraszającej

Zawiesiny

- **Początek działania** leku po podaniu zawiesiny występuje po **2 - 4 godzinach**, tzn. po czasie potrzebnym na rozpuszczenie mniejszych cząstek lub na powierzchniowe rozpuszczenie większych.
- **Czas działania** leku podanego w postaci zawiesiny waha się zazwyczaj od **12 do 30 godzin**.
- **Czas działania** zawiesiny jest **krótszy** po podaniu domięśniowym (do **tkanki o dużym nawodnieniu**)
- Im mniejsza jest **szybkość rozpuszczania** cząstek zawiesiny, tym **dłuższe jest działanie leku**.

Niemal wszystkie zawiesiny pozajelitowe to zawiesiny wodne.

- **Bardzo rzadko stosowane są zawiesiny olejowe – przykład - zawiesina penicyliny prokainowej.**

Zawiesiny

Pomimo przedłużonego działania, prawidłowa nazwa postaci leku brzmi: „zawiesina do wstrzykiwań”, bez rozwinięcia „o przedłużonym działaniu” (uwalnianiu), chociaż takie jest działanie preparatu.

Zawiesiny

- **zawiesina dwufazowa – z dawką inicjującą**

w skład **zawiesiny dwufazowej z betametazonem** wchodzi

- **fosforan sodowy betametazonu (forma rozpuszczalna)**
- **propionian betametazonu (forma trudno rozpuszczalna).**

Podobnie tworzy się **zawiesiny dwufazowe z insuliną.**

Formy chemiczne substancji leczniczej występujące w zawiesinach i roztworach olejowych do wstrzykiwania

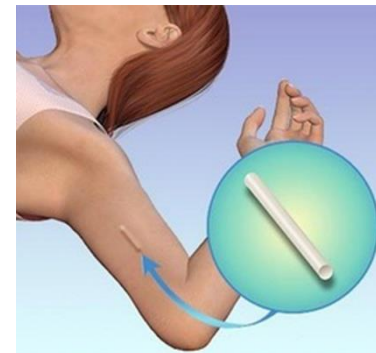
Substancje lecznicze	Zawiesiny
Insulina	Insulina cynkowa, izofanowa (cynkowo-protaminowa)
Benzylopenicylina	Benzylopenicylina prokainowa
Hydrokortyzon	Octan
Betametazon	Octan
Medroksyprogesteron	Octan
Metylprednizolon	Acetonid
Triamcynolon	Walerianian, piwalan, maślan, enantan
Roztwory olejowe	
Estradiol	Benzoesan, walerianian
Testosteron	Propionian, enantan, kaprynian, izohexanian
Haloperidol	Dekanian
Nandrolon	Dekanian

Implanty

- Implanty - preparaty stałe,
- przeznaczone do umieszczania (pojedynczo lub po kilka) w tkance (często podskórnie) po nacięciu chirurgicznym lub za pomocą wstrzykiwacza.
- spowolnione uwalnianie leku (np. testosteron, disulfiram, preparaty antykoncepcyjne).

Dwa rodzaje implantów:

- biodegradowalne (np. kwas polimlekowy)
- nieulegające biodegradacji



Implanty

- Małe **implanty biodegradowalne** przeznaczone są do podania **za pomocą wstrzykiwaczy**, uwalniają substancję leczniczą w ciągu **1-3 miesięcy**.
- **szybkość uwalniania i czas działania leku** można regulować **masą implantu i jego rozmiarami** i rodzajem polimeru
- **Większe rozmiary implantów** pozwalają na dłuższe **(6-12 miesięcy)** uwalnianie substancji leczniczej, lecz wtedy nie mogą być one aplikowane metodą wstrzyknięcia i nie są tak powszechne.

Implanty

- W implantach opartych na polimerach nieulegających biodegradacji
 - - dłuższy czas uwalniania - dłuższy czas działania
- Ich wadą jest konieczność aplikacji z ingerencją chirurgiczną
- uwalnianie ze stałą, kontrolowaną szybkością nawet przez 5 lat.

Np.: środek antykoncepcyjny, lewonorgestrelu z 3 lub 6 pręcików (długość 34 mm) implantowanych pod skórą ramienia kobiety.

Implanty – charakterystyka biofarmaceutyczna

Sprasowana substancja czynna, trudno rozpuszczalna w wodzie, zamknięta jest w pręciku z otoczką silikonową.



Przez otoczkę dociera do rdzenia woda z otaczającej tkanki i powoli rozpuszcza substancję czynną, która w kolejnych porcjach rozpuszczonych uwalnia się z implantu.

Szybkość uwalniania jest kontrolowana rozpuszczalnością i dyfuzją

Mikrosfery

**do wstrzyknięcia podskórnego lub domięśniowego
jako zawiesiny w wodnej fazie rozpraszającej**

Mikrosfery- kuliste stałe mikrocząstki, w których inkorporowana jest substancja lecznicza.

Mikrosfery pozajelitowe:

- **wielkość 5 – 30 μm (tak jak cząstki zawiesin)**
- **zbudowane są z polimeru biodegradowalnego**

Mikrosfery

Stosowane polimery:

- kwas polimlekowy
- kopolimer kwasu mlekowego z kwasem glikolowym

Ulegają biodegradacji do naturalnych produktów przemiany materii - kwasu mlekowego i glikolowego



Bezpieczeństwo stosowania pozajelitowego

Czas całkowitej degradacji mikrosfer zależy od wstrzykniętej dawki i masy cząsteczkowej polimerów, zwykle **1-6 miesięcy**.

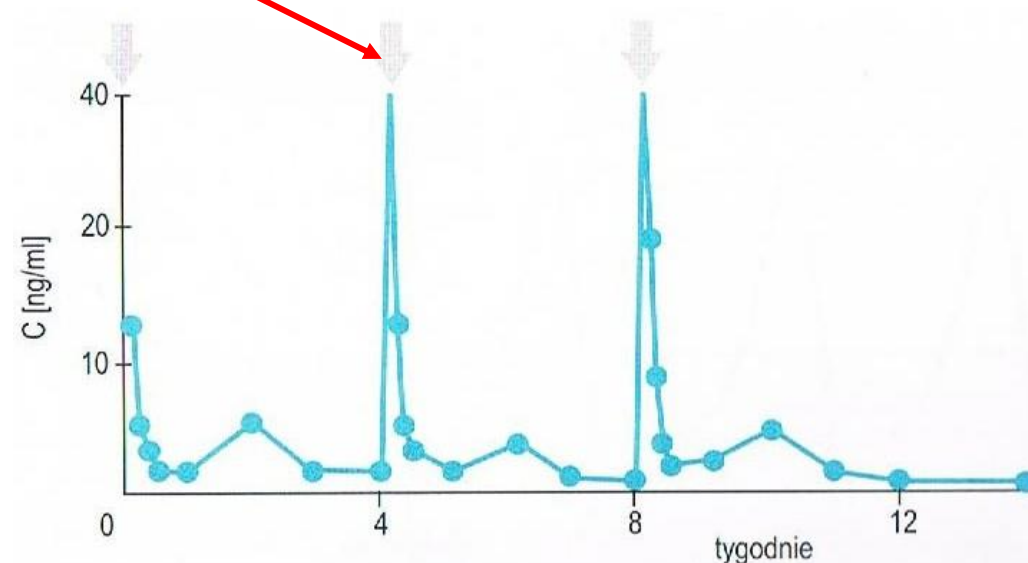
Zastosowanie:

Obecnie w lecznictwie stosowane są mikrosfery zawierające analogi hormonów peptydowych: tryptorelinę, leuprorelinę, buserelinę, a także risperidon.

Mikrosfery charakterystyka biofarmaceutyczna

dzięki spowolnionemu uwalnianiu substancji leczniczej ze stałą szybkością,
możliwe jest utrzymanie stałego stężenia leku we krwi

bezpośrednio po wstrzyknięciu
uwalnianie leku jest większe,
ponieważ uwalnia się
substancja znajdująca się na
powierzchni mikrosfery.



Poziomy leuporeliny we krwi **po 3-krotnym (co miesiąc)** wstrzyknięciu s.c. w postaci mikrosfer.

Mikrosfery vs zawiesiny

Mikrosfery - rzeczywiste uwalnianie substancji

Zawiesiny - tylko rozpuszczanie cząstek substancji leczniczej

Hydrożele

wstrzyknięcie substancji leczniczej w nośniku hydrożelowym
(termowrażliwe roztwory poloksameru,
które są mało lepkie w temperaturze pokojowej)

- zapewnia przedłużone działanie leku na skutek **spowolnionej dyfuzji w lepkim środowisku** (podobnie jak w żelujących matrycach tabletek)
- nośnik w miejscu wstrzyknięcia - **słabo rozprzestrzenia się**



żelują pod wpływem temperatury ciała, co prowadzi do powstania w miejscu wstrzyknięcia **zbiornika substancji leczniczej o słabych właściwościach dyfuzyjnych**, uwalniającego substancję czynną przez długi czas.

Liposomy

- Pęcherzyki zbudowane z **podwójnej warstwy fosfolipidów, otaczającej mikrokropelkę wody.**
- **Wielkość liposomów w nanometrach (najczęściej 50-100 nm).**
- Dzięki tak małym rozmiarom mogą być **wstrzykiwane dożylnie w postaci zawiesiny (dyspersji) w wodzie.**
- Zamykanie substancji leczniczej w mikrozbiorniku liposomalnym nie prowadzi do znaczącego spowolnienia jej uwalniania
- Powodem stosowania jest możliwość **terapii celowanej (nowotwory).**

Wykorzystuje się liposomy do ograniczenia toksyczności substancji przeciwnowotworowych (cytostatyków – doksorubicyny i daunorubicyny) oraz przeciwgrzybiczej amfoterycyny B.

Liposomy

Terapia celowana do tkanki nowotworowej za pomocą liposomów docierających do nowotworu przez patologiczne pory w ścianie naczyń krwionośnych.

Kumulacja leku w tkance nowotworowej sprawia że postać liposomalna doksorubicyny ma mniejszą kardiotoxyczność.

Wynika to z odmiennej farmakokinetyki leku podanego w nanonośniku dożylnie

intensywna angiogeneza
w tkance nowotworowej

liposomy uwalniane z krwiobiegu
przez pory w ścianie naczyń

Rozmiary liposomu decydują o opuszczaniu (wraz z zamkniętą substancją leczniczą), łożyska naczyniowego w miejscu, gdzie w ścianach naczyń obecne są mikropory.

Immunoliposomy

na powierzchni liposomów przyłączone są przeciwciała

**rozpoznają komórki obdarzone specyficznym
antygenem i kumulują się w nich**



**następuje uwalnianie substancji leczniczej
z immunoliposomu bezpośrednio w chorej tkance**

Nanozawiesiny

W roku 2005 zarejestrowano w USA pierwszą nanozawiesinę do stosowania dożylnego. Dożylne podanie nanozawiesiny jest możliwe dzięki wielkości cząstek **poniżej 500 nm.**

(przeciwnowotworowy paklitaksel w kompleksie z albuminą - preparat Abraxane).

Nanocząstki

Nanocząstki są rozpoznawane we krwi **jako ciała obce i wychwytywane przez makrofagi** i inne komórki układu siateczkowo-śródbłonkowego (w ciągu kilkudziesięciu minut).

Sposoby eliminacji tego zjawiska -
otoczenie nanocząstki warstwą hydrofilową (hydratacja), zwykle przez dołączenie hydrofilowych polimerów (polioksyetylenoglikole).

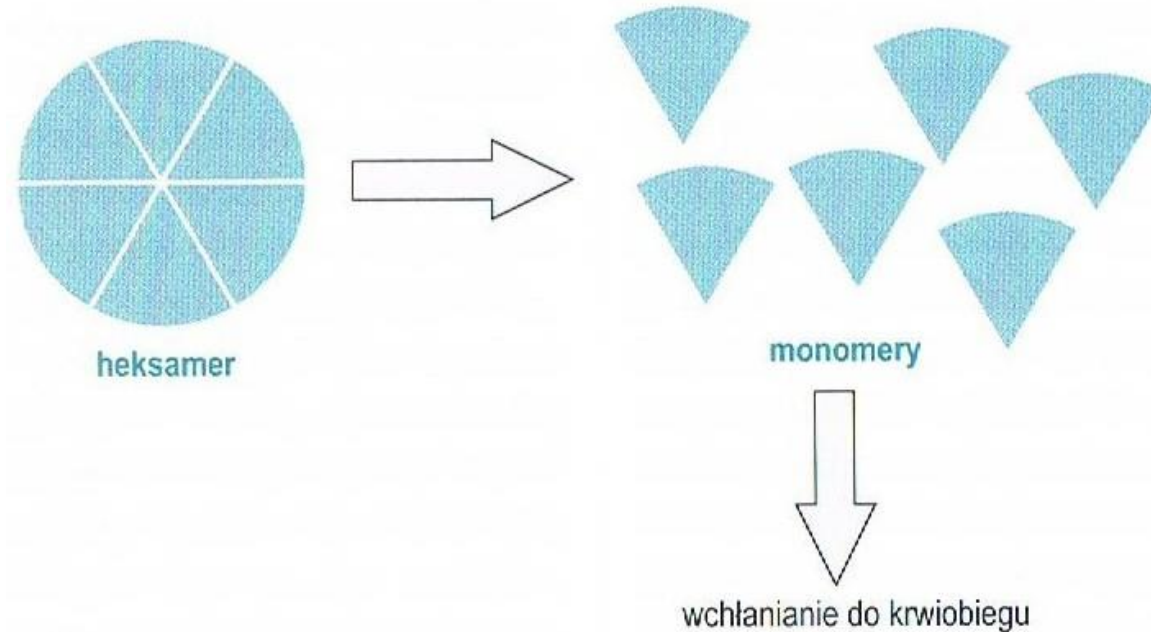
Pozajelitowe formy insuliny

Pozajelitowe formy insuliny

- **Insulina podawana jest obecnie wyłącznie pozajelitowo.**
- **Chociaż już opracowano preparaty do inhalacji i aerozole do stosowania w jamie ustnej oraz do nosa, to nie uzyskały rejestracji albo wycofano je z lecznictwa pomimo rejestracji.**
- **Rozwój pozajelitowych form leku z insuliną dotyczy:**
 - **modyfikacji właściwości fizykochemicznych zawiesin insuliny,**
 - **użycia analogów insuliny**
 - **specjalnych systemów podawania (wstrzykiwacze, pompy ambulatoryjne).**

Pozajelitowe formy insuliny

- w roztworze insulina występuje w postaci **heksamerów** – makrocząsteczek złożonych z 6 cząsteczek insuliny
- po wstrzyknięciu podskórnym dopiero po rozpadzie (**dysocjacji**) **heksameru** do dimeru i/lub monomeru dochodzi do dyfuzji insuliny do naczyń krwionośnych.



Dysocjacja heksameru insuliny warunkująca wchłanianie do krwiobiegu po wstrzyknięciu roztworu *s.c.* lub *i.m.*

Profil czasowy działania insuliny i jej analogów (podanie s.c.)

Ten proces nie jest natychmiastowy, dlatego początek działania insuliny w roztworze, podanej s.c., następuje po około 30 min. i osiąga $C_{\max}$ po 2-3 godzinach, a działanie utrzymuje się 6-8 godzin.

Insulina/analogi insuliny	Początek działania	$t_{\max}$	Czas działania	Przykłady preparatów
<i>Insulina – roztwór (działanie szybkie i krótkie)</i> ←				
Insulinum neutralis	30 min	1–3 godz.	6–8 godz.	Gensulin R, Humulin R, Actrapid
<i>Insulina – zawiesina (działanie przedłużone)</i> ←				
Insulina izofanowa	1–2 godz.	6–12 godz.	18–24 godz.	Gensulin N, Humulin N Insulatard
Insulina lente	2–3 godz.	6–12 godz.	18–24 godz.	Humulin L
Insulina ultralente	4–6 godz.	10–16 godz.	24–28 godz.	Ultratard
<i>Insulina – zawiesina (działanie szybkie i przedłużone)</i> ←				
Zawiesina dwufazowa	30 min	2–8 godz.	24 godz.	Gensulin M, Humulin M, Mixtard
<i>Analogi insuliny – roztwór (działanie przedłużone)</i> ←				
Insulina glarginowa	1,5–2 godz.	brak $C_{\max}$	24 godz.	Lantus, Optisulin
Detemir	1–1,5 godz.	brak $C_{\max}$	24 godz.	Levemir
<i>Analogi insuliny – roztwór (działanie bardzo szybkie i krótkie)</i> ←				
Insulina Lispro	<15 min	0,5–1 godz.	3–4 godz.	Humalog
Insulina Aspart	10–20 min	60 min	3–5 godz.	Novorapid
Glulisine	<15 min	60 min	3–4 godz.	Apidra

Pozajelitowe formy insuliny

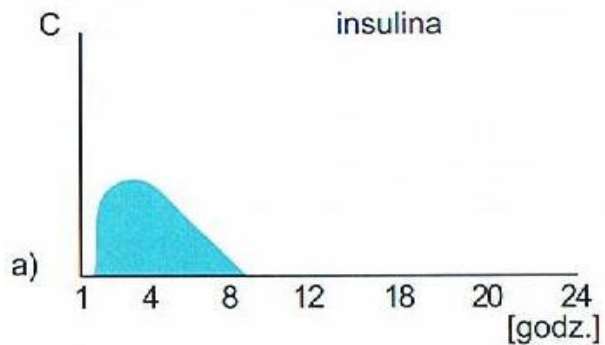
- **insulina cynkowo-protaminowa** => przedłużone działanie insuliny uzyskano kompleksując nierozpuszczalną w wodzie insulinę z protaminą w obecności jonów cynku
- Po wstrzyknięciu podskórnym zawiesiny następuje powolne uwalnianie insuliny z kompleksu i rozpuszczanie.
- Współczesna forma to insulina izofanowa – dzięki dokładnie dobranym stosunkom stechiometrycznym jonów cynku i protaminy uzyskuje się bardzo dobrą stabilność cząsteczki kompleksu, np. w obecności dodanej insuliny w roztworze (zawiesiny dwufazowe).
- Insulina izofanowa zaliczana jest do insulin o średnio długim czasie działania, tzn. do 24 godzin.

Pozajelitowe formy insuliny - modyfikacja czasu działania

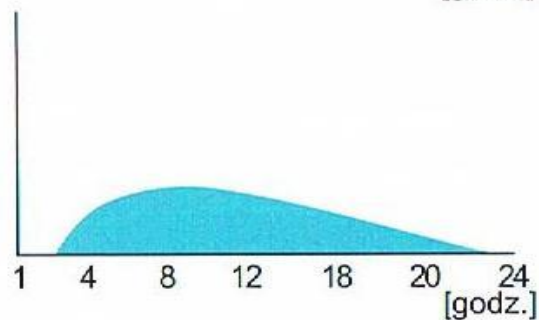
- Modyfikacja czasu działania zawiesiny insuliny może być realizowana poprzez **dobór wielkości cząstek w zawieszynie**. W ten sposób wprowadzono do leczenia różne formy insuliny cynkowej.
 - W ten sposób uzyskano insulinę *semilente* („półdługi” czas działania, tzn. do 14 godzin) oraz insulinę *ultralente* (bardzo długo działającą). Dla tej ostatniej początek działania obserwuje się dopiero po 4-6 godzinach, ale działanie trwa nawet do 30 godzin.
- Aby uzyskać nie tylko **długie, ale i szybkie działanie insuliny**, przygotowuje się **zawiesiny dwufazowe**. Uzyskuje się je przez zmieszanie zawiesiny z roztworem insuliny.
- **Zjawisko wytrącania z roztworu w miejscu podania** zostało wykorzystane w opracowaniu **insulin o przedłużonym działaniu** (modyfikacja chemiczna) => analogi insuliny długodziałające,
 - zaś **przyspieszenie dysocjacji heksamerów** umożliwiło otrzymanie analogów **insulin szybko działających** (*lispro, aspart, glulisine*)

Profil stężeń we krwi insuliny (a-c) i jej analogów (d-f) po podaniu s.c

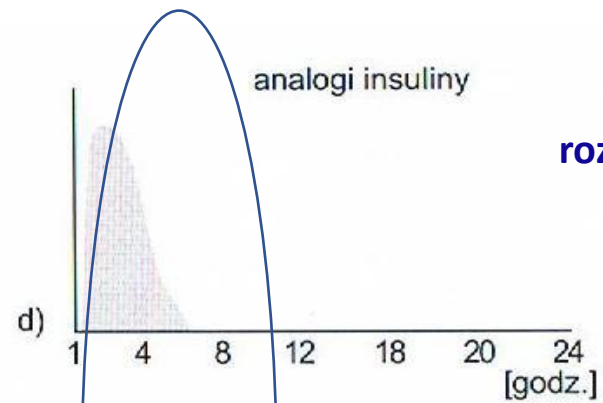
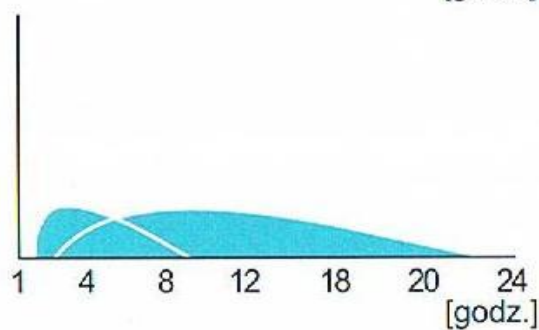
roztworu insuliny



zawiesiny insuliny izofanowej b)

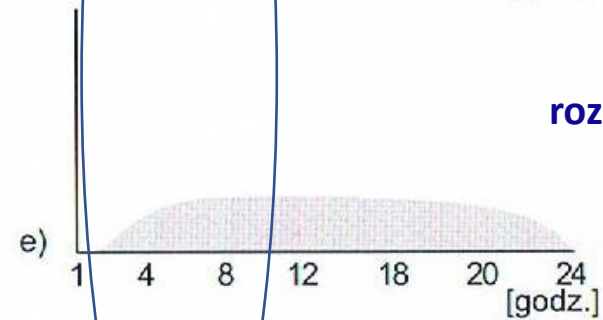


zawiesiny dwufazowej insuliny c)



roztworu aspart, lispro lub glulisine

roztworu insuliny glarginowej lub detemir



zawiesiny dwufazowej – insulina
Izofanowa z insuliną aspart, lispro lub
glulisine

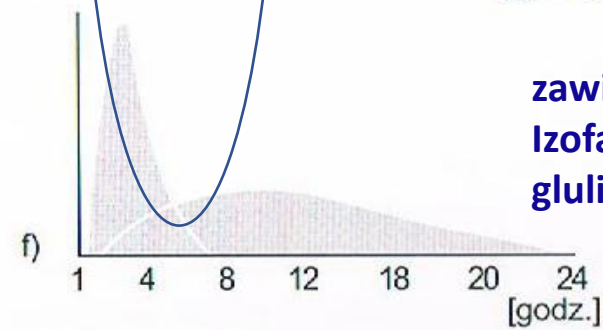
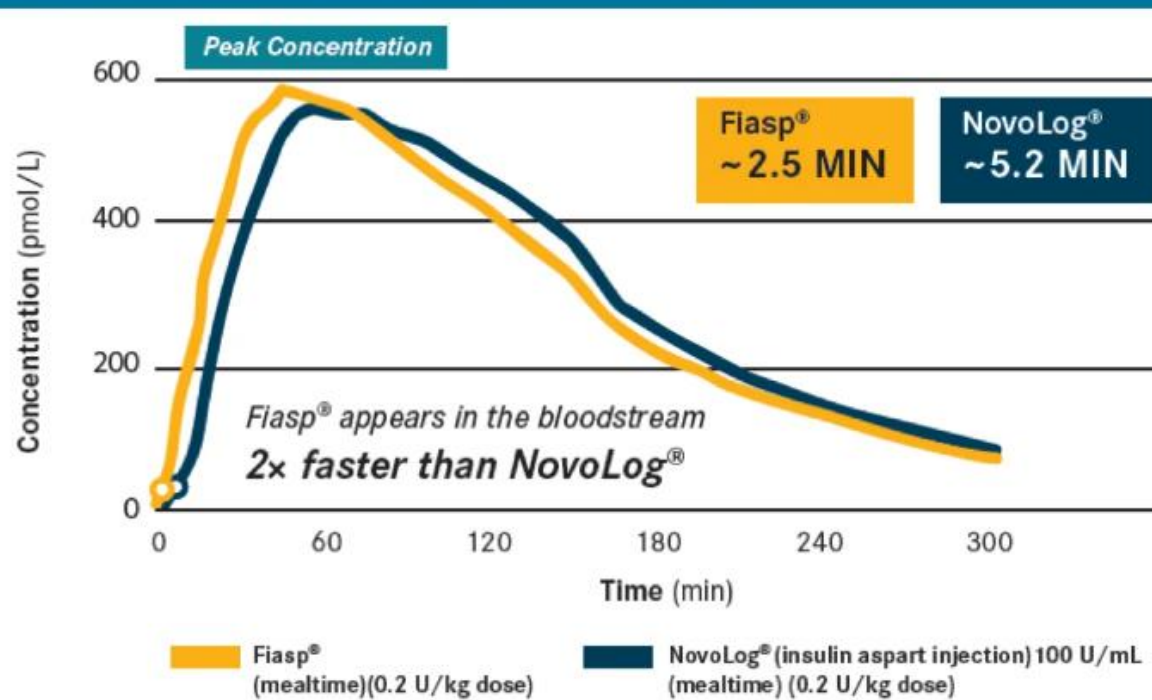


FIGURE. FAST ONSET OF APPEARANCE^{1,4a}



Insulina doposiłkowa – analog szybko działający.

Zmodyfikowana forma insuliny aspart:

dodatek L-argininy oraz nikotynamidu, zwiększa przepuszczalność komórek śródbłonka.



Skutkuje to szybszym wchłanianiem insuliny do krwi i szybszym początkiem działania.

Szybszy początek działania niż obecne na rynku szybko działające analogi.

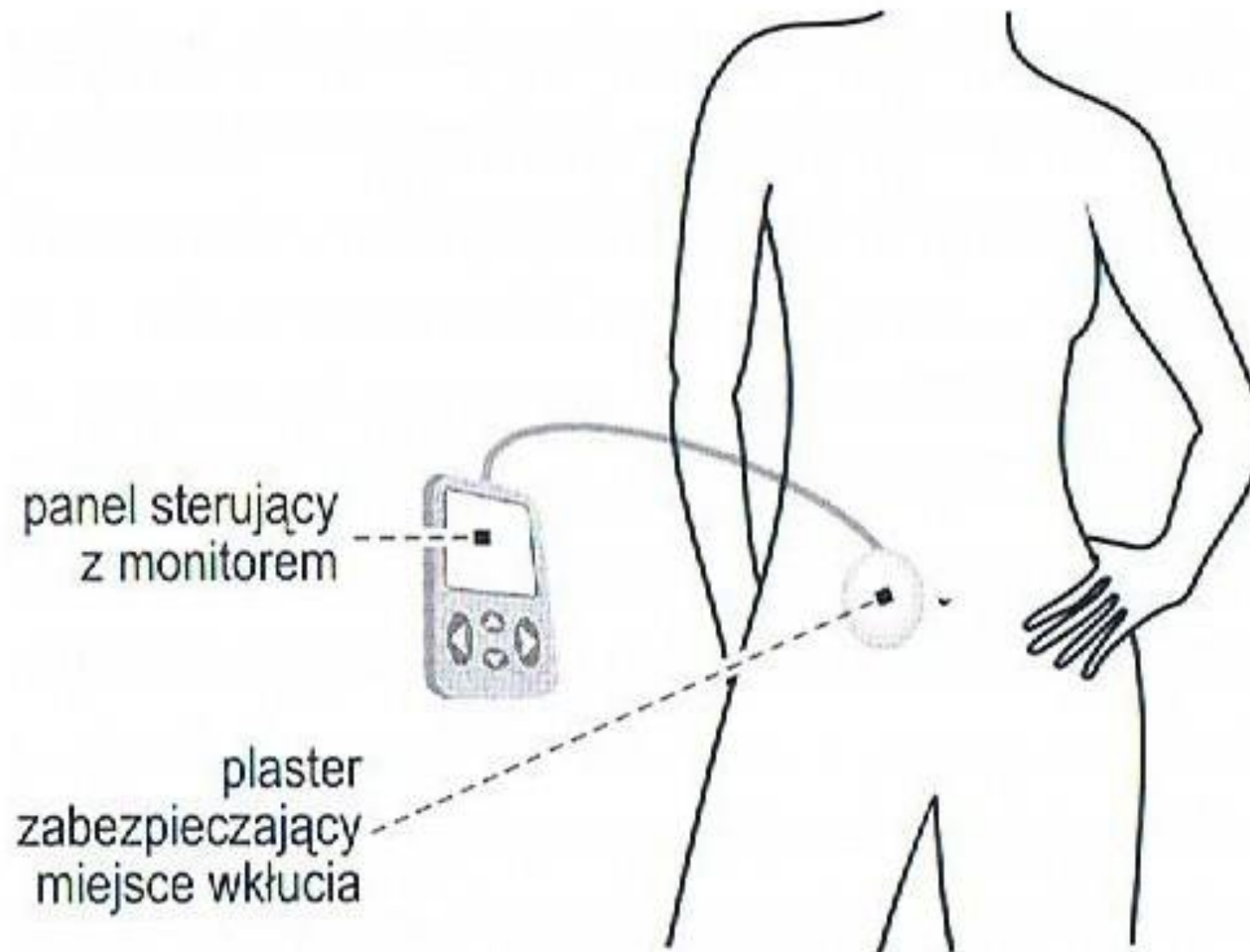
Wg ChPL: insulina doposiłkowa podawana podskórną do 2 minut przed rozpoczęciem posiłku, z możliwością podania do 20 minut po rozpoczęciu posiłku.

Siła działania taka sama jak innych analogów szybko działających

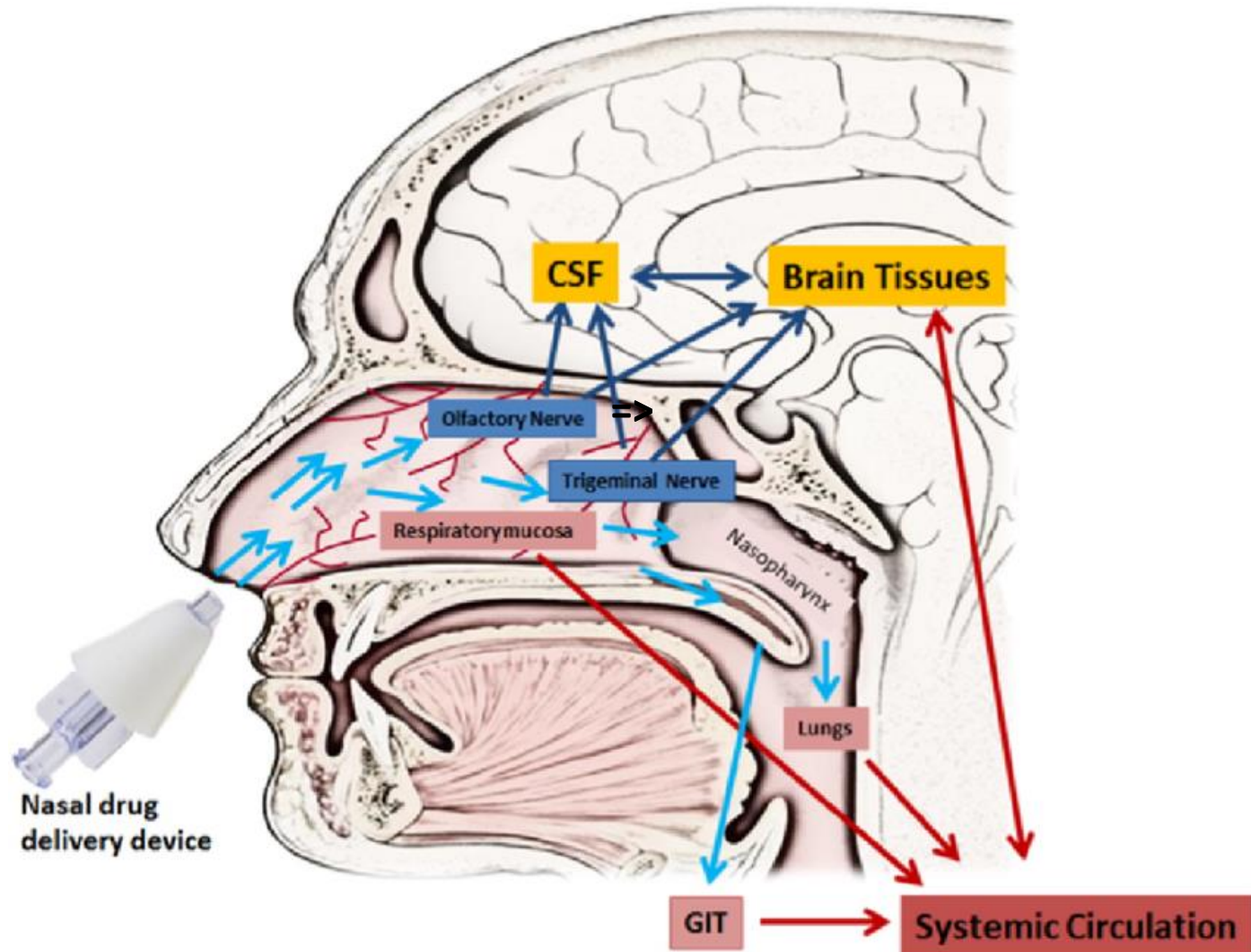
Insulinoterapia – pompy ambulatoryjne

- Podawanie we wlewie podskórnym **analogów insuliny krótko działającej** za pomocą zminiaturyzowanych pomp ambulatoryjnych.
- Pompy są **elektronicznie sterowane i umożliwiają zaprogramowanie szybkości wlewu** w zależności od parametrów klinicznych pacjenta i jego stylu życia.
- W ten sposób realizuje się też **chronoterapię**.
- Użycie takich pomp jest możliwe dla **analogów insuliny typu lispro czy aspart**, ponieważ w przeciwieństwie do insuliny charakteryzują się one **krótszym czasem $t_{0,5}$ i nie ma ryzyka kumulacji dawki**.

Insulinowe pompy ambulatoryjne



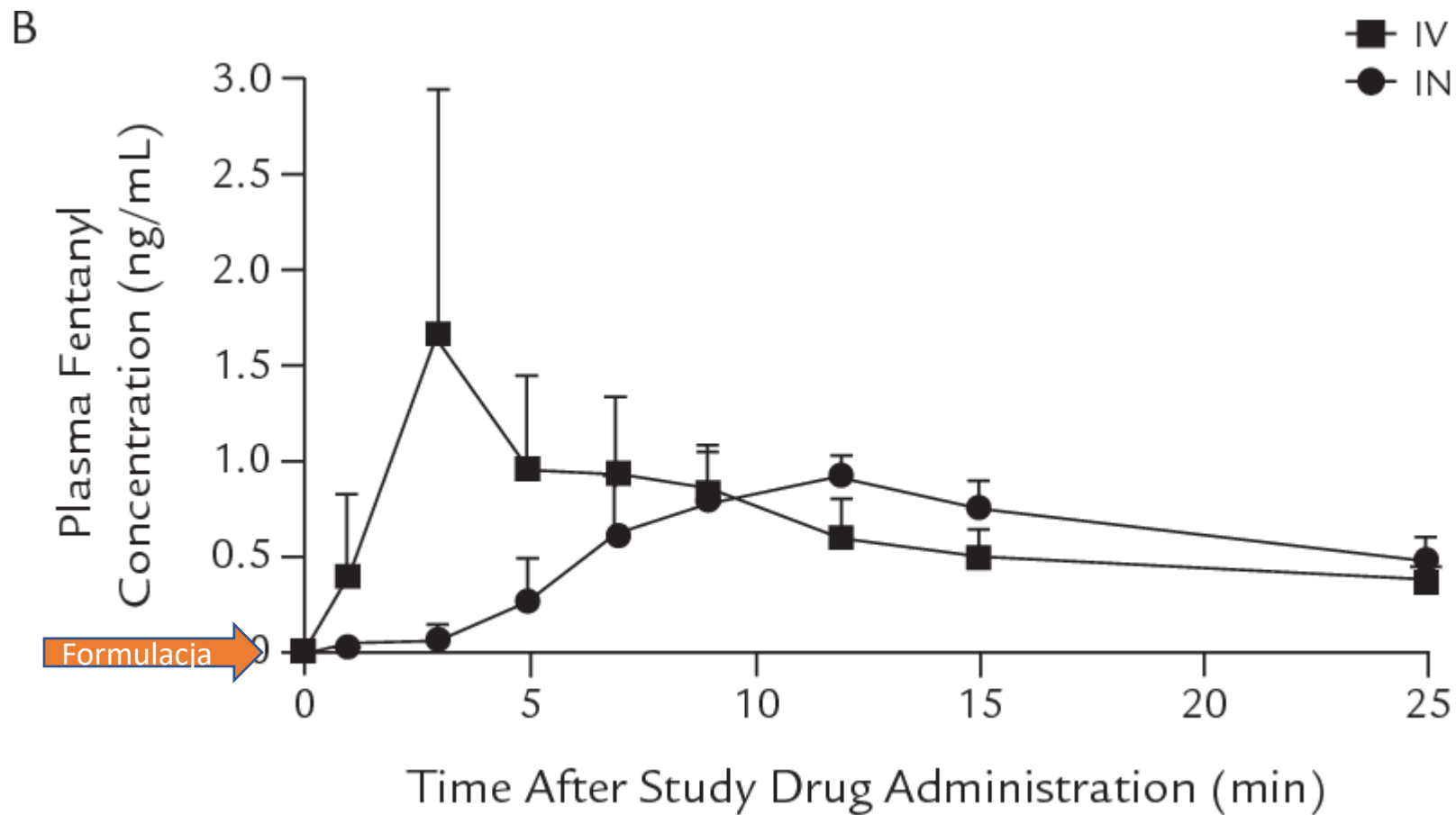
Działanie ogólne substancji leczniczej przy podaniu donosowym



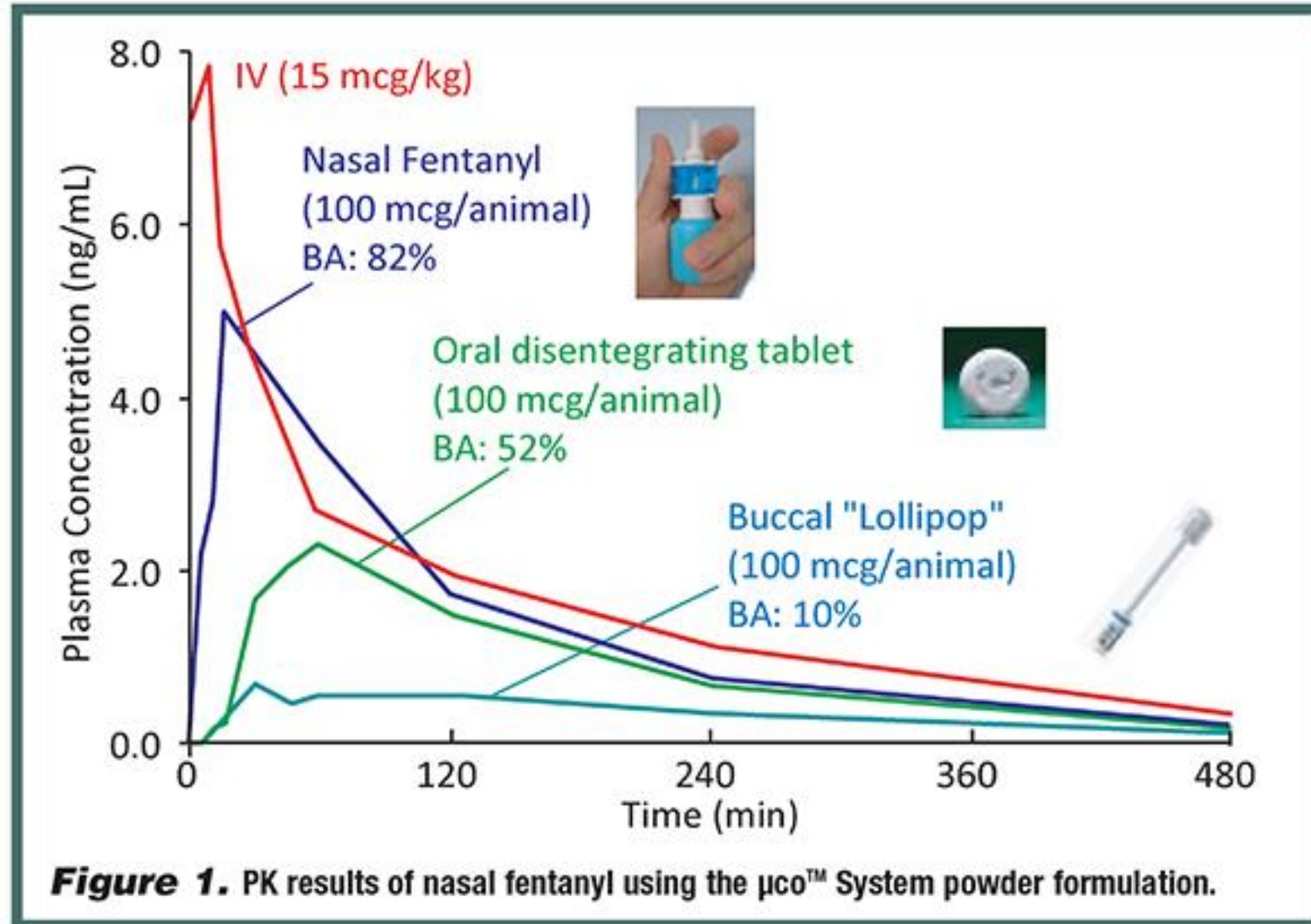
Zmienność farmakokinetyki podania do nosa jest spowodowana:

- 1. małą powierzchnią resorpcji,**
- 2. krótkim okresem przebywania płynnych form,**
- 3. obecnością śluzu nosowego,**
- 4. stanami zapalnymi błony śluzowej nosa,**
- 5. wywołaniem bodźca kichania,**
- 6. uszkodzeniem funkcji rzęskowej,**
- 7. przejściem preparatów płynnych do układu
żołądkowo-jelitowego lub do płuc**

Profil farmakokinetyczny fentanylu podanego donosowo (Instanyl) vs dożylnie

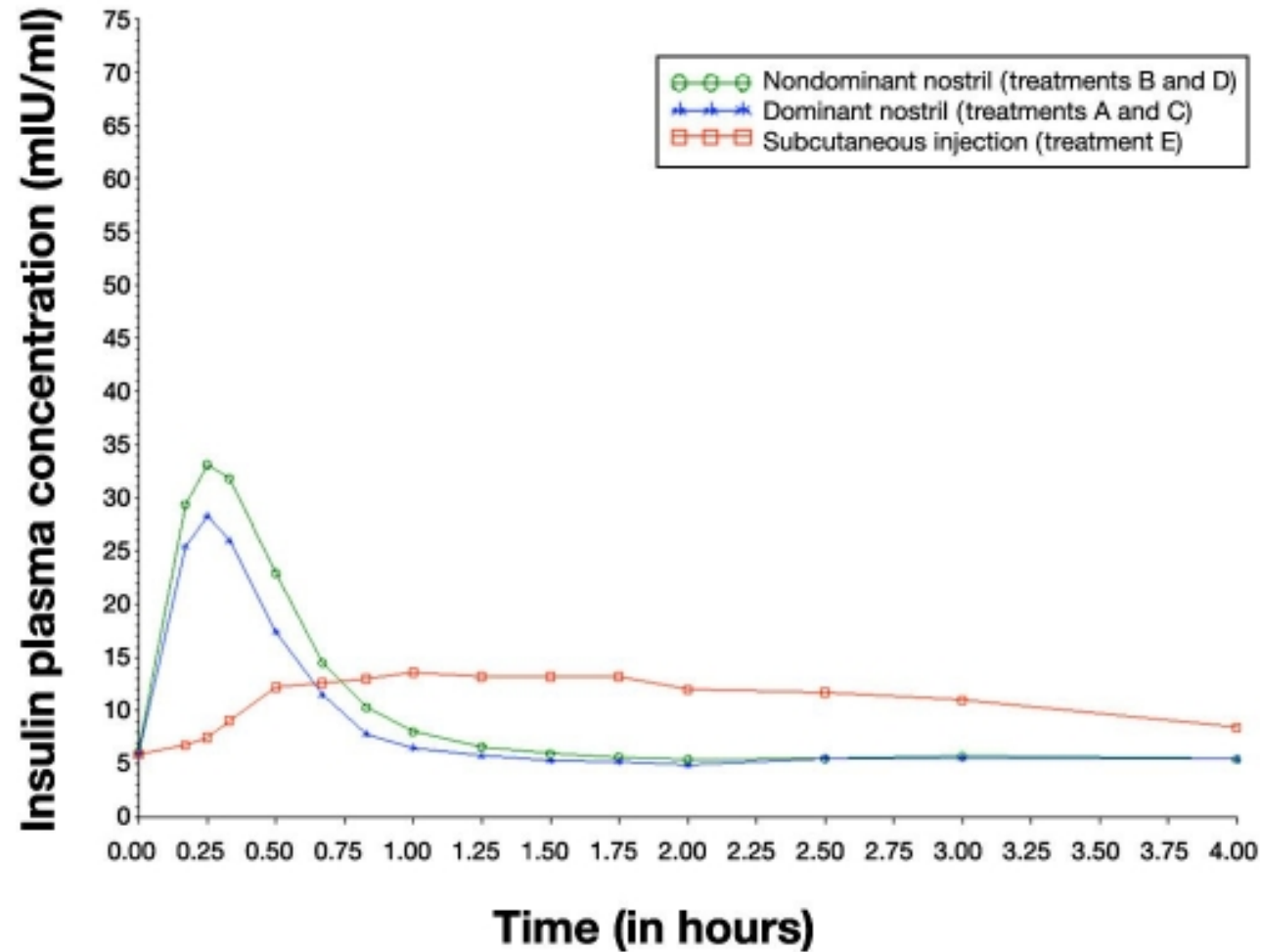


Profil farmakokinetyczny zmikronizowanego fentanylu podanego donosowo vs doustnie, dopoliczkowo, dożylnie



Profil farmakokinetyczny insuliny podanej donosowo vs podskórnie

Mean insulin plasma concentration graphs by treatment



[Leary A, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intranasal Insulin Spray (Nasulin™) Administered to Healthy Male Volunteers: Influence of the Nasal CycleJ Diabetes Sci Technol. 2008]