

## A generikus és szupergenerikus készítmények minőségének gyógyszer technológiai vonatkozásai

Antal István

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerészeti Intézet



## Az előadás tárgya

- Gyógyszer technológiai innováció és generikus fejlesztés.
- Szerkezet és funkció a gyógyszer formában.
- A hatóanyag leadás jelentősége.
- Gyógyszer adagolási formák minőségének különleges vonatkozásai.
- Bioekvivalencia gyógyszer technológiai vonatkozásai.
- Segédanyagok jelentősége a gyógyszer formában.
- Alkalmazási előírások fontosságának technológiai alapjai, példák.

## Gyógyszer fejlesztési irányok

ORIGINALIS

SZUPERGENERIKUS

GENERIKUS

**Originális gyógyszer:** Olyan gyógyszer, amely korábban, más gyógyszerben még nem alkalmazott, eredeti hatóanyagot, a gyógyszerben még nem használt új molekulát, új kémiai entitást tartalmaz.

**A generikus gyógyszer lejártszabadalmú hatóanyagot tartalmaz,** nem hordoz új terápiás tulajdonságot és a mintául használt készítménnyel azonos vagy nagyon közeli gyógyszer formában jelenik meg.

A generikus gyógyszer a legnagyobb értékben igyekszik hasonlítani a referenciaként megjelölt originális készítményre!

**A generikus hatóanyaggal fejlettebb ill. előnyösebb terápiát biztosító (hatékonyabb, tolerálhatóbb, előnyösebben alkalmazható, stb.) „szupergenerikus” vagy „generikus plusz” készítmény.**

## Innováció: K+F

Originális hatóanyagot tartalmazó készítmény:



≈ 12-14 év és 1,15 milliárd USD

Felfedezés → Preklinika → Klinika → Törzskönyv → Marketing

Generikus (lejártszabadalmú hatóanyagot tartalmazó) készítmény



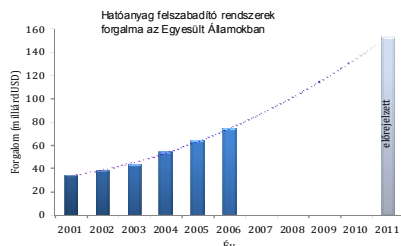
BE → Törzskönyv → Marketing

≈ 3-5 év és néhány millió USD

## Merre tovább a gyógyszer kutatásban?

- a klasszikus farmakológia lehetőségei beszűkültek
- a génekhez kötődő fehérjék, genetikai programok módosító gyógyszerek drágák, lassan kerülnek a piacra

### - innovatív technológiájú gyógyszer



## A hatóanyag (nifedipin) generikus, mégis valami új....



- 1989-ben hozták forgalomba
- 1992-ben elérte az **1 milliárd USD** forgalmat

A hatóanyag (nifedipin) generikus, mégis új technológia....



Kevesebb mellékhatás, a beteg együttműködése (compliance) javul.

Saks, S.R., Gantner, L.B. The pharmaco-economic value of controlled release dosage forms. *J Control. Rel.* 40, 237-242, 1997.  
Powers-Cramer, M., Saks, S.R.: Translating Safety, Efficacy and Compliance into Economic Value for Controlled Release Dosage Forms. *Pharmaco-economics*, 5, 462, 1994.

A nifedipin készítmények esetében a túl alacsony vérnyomás valamint a szív vérellátási zavarainak kockázata jelentősen csökkent.

A nitroglicerin-tartalmú transzdermális tapaszok az 1980-as években kerültek forgalomba és azóta az anginás rohamok veszélye számottevően kisebb.

### Konceptióváltás (1960-as évek): szabályozott/céltzott hatóanyagleadás



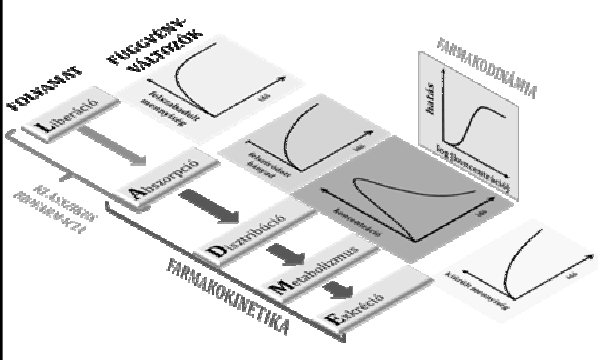
**Alejandro Zaffaroni**  
1968 ALZA Corp. (Palo Alto, California)



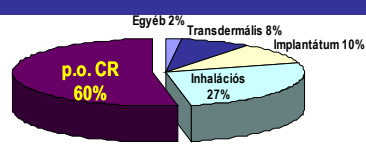

a member of the  
Johnson & Johnson  
Company

„The human spirit is always in the search for new ideas.”

### Gyógyszertechnológiai innováció alapja: biofarmácia/farmakokinetika/farmakodinámia függvényei

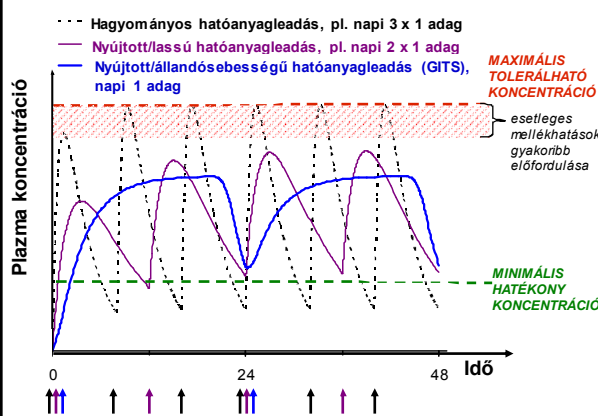


### DRUG DELIVERY INDUSTRY mint innovációs út a funkció érdekében



Forrás: IMS America - Drug delivery based products

- Egyenletes hatékonyság hosszú időtartamon át
- egyszerűbb adagolási rend („once a day”),
- jobb tolerálhatóság (plazmaszint ingadozás csökkentése)



--- Hagományos hatóanyagleadás, pl. napi 3 x 1 adag  
— Nyújtott/lassú hatóanyagleadás, pl. napi 2 x 1 adag  
— Nyújtott/állandós ebességű hatóanyagleadás (GITS), napi 1 adag

MAXIMÁLIS TOLERÁLHATÓ KONCENTRÁCIÓ  
MINIMÁLIS HATEKONY KONCENTRÁCIÓ

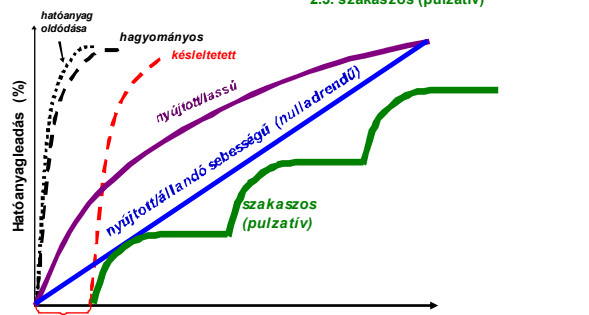
esetleges mellékhatások gyakoribb előfordulása

### Szilárd gyógyszerformák csoportosítása a hatóanyag-leadás típusa szerint

Hagyományos hatóanyagleadású (---)

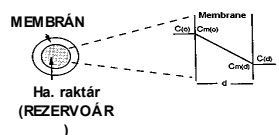
**Módosított hatóanyag-leadású**

- 2.1 késleltett
- 2.2. nyújtott
- 2.3. szakaszos (pulzatív)



### MEMBRÁN VEZÉRLÉS (rezervoár típus: bevonatos, mikrokapszulált formák)

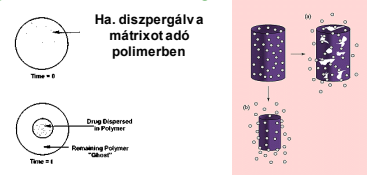
A hatóanyagot a készítmény egy meghatározott része raktározza, elkülönül egy membránburok, amely a hatóanyagleadást szabályozza.



MEMBRÁN  
Ha. raktár (REZERVOÁR)

### MÁTRIX DIFFÚZIÓ ÁLTALÍ VEZÉRLÉS

A monolitikus mátrix rendszerekben a hatóanyag egyenletesen eloszlva található az egységes és összetartó vázszerkezetben.

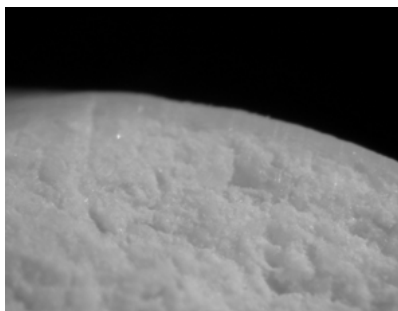


Ha. diszpergált mátrixot adó polimerben

Gél diffúzió (mozgó front) (kémiai is!)

erőző

## Késleltetett hatóanyagleadás



Nem felezhető!

## Szabályozott duzzadás és erózió



## Retard, R, MR, ER, XL, GITS, ZOK, Z ....????



## Módosított hatóanyagleadású készítmények rövidítései

Rövidítés	Utalt angol kifejezés	Jelentése	Példa	Szokásos adagolás naponta
CD	controlled dose/delivery	szabályozott (nyújtott) adagolás/hatóanyagleadás	Ceclor CD*	2 x 1
CR	controlled release	szabályozott (nyújtott) hatóanyagleadás	Sinemet CR	2 x 1
Duo	-	hatóanyag kétféle pellet formájában	Diclofenac Duo Phamavit	1-2 x
EC	enteric coated	enteroszolvens (gasztrorézisztens) bevonattal	Videx EC	1 - 2 x
ER	extended release	nyújtott hatóanyagleadás	Efectin ER	1 x
GITS	gastrointestinal therapeutic system	gastrointestinálisterápiás rendszer (nyújtott/állandó sebességű hatóanyagleadás)	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

\*külföldön forgalmazott készítmény

Rövidítés	Utalt angol kifejezés	Jelentése	Példa	Szokásos adagolás naponta
MR	modified release	módosított hatóanyagleadás	Predictal MR	2 x 1
OD	once daily	napi egyszeri adagolást lehetővé tevő nyújtott hatóanyagleadás	Ciplox OD*	1 x
SR	sustained release/slow release	nyújtott hatóanyagleadás	Flugalin SR	1 x
TR	time release/ timed release	nyújtott/időzített hatóanyagleadás	Rondec TR*	2 x
Uno/ Duo	-	napi egyszeri/ kétszeri adagolású	Klacid UNO Augmentin DUO	1 x 2 x
XL	extended liberation extra long (release)	nyújtott hatóanyagleadás	Cardura XL	1 x
XR	extended release	nyújtott hatóanyagleadás	Glucophage XR*	1 x
ZOK, Z	zero order kinetics	nulladrendű kinetikájú (állandó sebességű) nyújtott hatóanyagleadás	Betaloc ZOK Metoprolol Z Hexal	1 x

\*külföldön forgalmazott készítmény

### Gastroretentív gyógyszerforma

Madopar HBS

5 min      10 min

30 min      180 min

Magyarországon forgalomban lévő felezhető és nem felezhető készítmények az alkalmazási előíratok alapján. (Gyógyszer Kompendium 2005.)

Felezhető	Nem felezhető
Betaloc ZOK	Adalat GITS
Isoptin SR (kivéve E)	Cardura XL
Sinemet CR	Contramal retard
Convulex retard	Ceclor retard
The ospirex retard	Corinfar (UNO) retard
Metoprolol Z	Diaprel MR
Tegretol CR	Kálium-R
	Kaldyum
	Klacid UNO, XL
	Pretanix retard
	Trental
	Nitromint retard
	Olicard

### Drug release mechanism

### Type of release

delayed release

prolonged release

pulsatile release

### Szerkezet-funkció a gyógyszerformában

## A GYÓGYSZERFORMA INTEGRITÁSA

### STRUKTÚRA és FUNKCIÓ

**Összetétel**      **Hatóanyag-hordozás (stabilitás)**

**Szerkezet, felépítés**      **és felszabadítás**

**Jellemzők**

### A beteg tájékoztatása

**4.4 Különleges figyelmeztetések és óvintézkedések**

**A betegeket fel kell világosítani arról, hogy a tablettákat egészben kell lenyelni.** A beteg ne rágja össze, ne ossza ketté ill. ne törje össze a tablettát. A betegek figyelmét hívjuk fel, hogy aggodalomra nincsen ok, ha időnként a székletükben a tablettára emlékeztető burkot észrevesznek. A Cardura XL gyógyszerformában hatóanyag egy fel nem szívódó burokban található, ez biztosítja a hatóanyag lassú kiáramlását, és a szervezetbe történő felszívódását. A folyamat befejeztével az **üres tablettahéj kiürül a szervezetből.**

### Kétrétegű ozmotikus (OROS®) tabletták szerkezete és működési elve

**Működés előtt**

hatóanyagraktár

polimer

hatóanyagleadó nyílás

**Működés közben**

hatóanyagleadás állandó sebességgel

H<sub>2</sub>O

szeméremény

diszperziós "push"

H<sub>2</sub>O

**Működés utolsó szakasza**

hatóanyagleadás befejeződése

H<sub>2</sub>O

diszperziós "push"

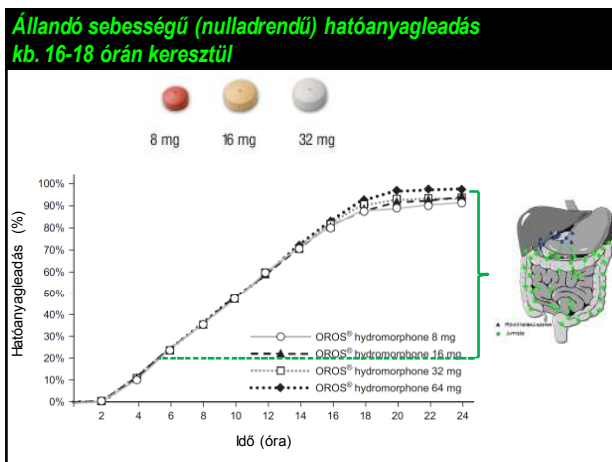
H<sub>2</sub>O

### Ozmózis és duzzadás

5. ábra: Cardura XL tablettá szerkezete és működése

### II. példa. OROS tablettá

5 óra után      18 óra után



### Miért kell egészben bevenni az ozmotikus (OROS®) tablettákat?

A módosított hatóanyagleadású gyógyszerformáknál a terápiás célkitűzésnek megfelelő hatóanyagleadási profilnak és a fiziológias környezetbeni viselkedésnek, alapja a gyógyszerforma szerkezete, ezért alkalmazásuk nagyobb körültekintést igényel!

**FELEZNI, SZÉTRÁGNI, SZÉTTÖRNI TILOS, mert a tablettá ép szerkezete a megfelelő hatóanyagleadás feltétele! A polimer hirtelen duzzadása, az adag túl gyors felszabadulását és relatív túladagolást okozna!**

### A beteg tájékoztatása elengedhetetlen

#### „szellem-tablettá”

4.4 Különleges figyelemztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések  
 ...nem-deformálható és alakja nem változik meg jelentősen a gyomor-bélrendszerben.  
 ... nem oldódó, külső héja a székléttel ürül, ezért a beteg figyelmét fel kell hívni, hogy ne ijedjen meg, ha a székléttében észreveszi azt.

### A multipartikuláris gyógyszerforma előnye

- A gasztrointesztinális traktusban az egységek eredeti állapotukban felszabadulnak és kis méretük révén egyenletesen oszlanak el továbbhaladásuk során.

- A hatóanyag által kiváltott nyálkahártya irritáció csökkenthető (lokalizált kioldódás)

- Egyenletesebb a felszívódás.

- mérsékelhető a plazmaszintek ingadozásai,
- az esetlegesen fellépő mellékhatások.
- elkerülhető a dózis-felhalmozódás a vérben,
- kisebb a plazmaszintek inter- és intraperszonális variabilitása.

### A többegységes gyógyszerforma előnye

#### 1. A dózis alegységekben elosztva

mikrorezervoár pelletek tablettában

A dózis egyetlen egységben

A DÓZIS több egységben

$$D = \sum_{i=1}^n d_i$$

### Gyógyszerforma mikroszerkezete

mikrorezervoár (pl. Betaloc ZOK, Metoprolol Z)

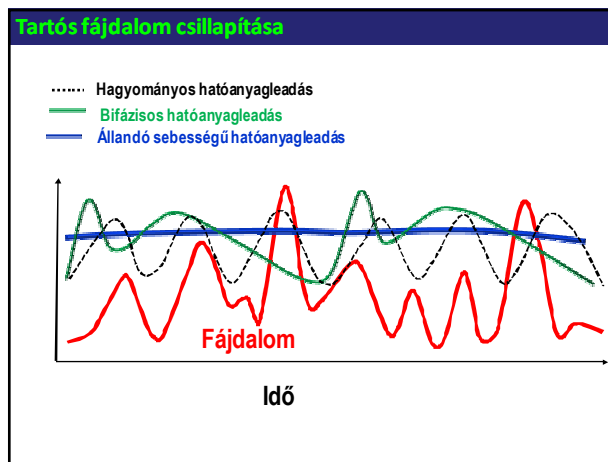
**Felezhető, de nem porítható, nem összerágható!**

Tablettává préselt pelletek

(belül multipartikuláris)

**Hatóanyag neve:** metoprololum 25 mg retard tableta / retard filmtableta ATC kód: C

OGYI-T-04235	BETALOC ZOK 25 mg retard tableta	TK
OGYI-T-20956	MECORLONG 25 mg retard tableta	TK
OGYI-T-10184	METO "Z" 25 mg retard filmtableta	2007.12.12 TT
OGYI-T-21122	METOPROLOL POLPHARMA 25 mg retard tableta	TK
OGYI-T-10179	METOPROLOL Succ. SANDOZ 25 mg retard filmtableta	2008.12.19 TT
OGYI-T-10128	METOPROLOL Z 1a Pharma 25 mg retard filmtableta	TK
OGYI-T-10123	METOPROLOL Z HEXAL 25 mg retard filmtableta	TK



### Opioid hatóanyagok jellemző eliminációs sebessége

Opioidok szerkezetbeni viselkedése	Vegyület	Biológiai felezési idő (óra)
Rövid biológiai felezési idejű opioidok	buprenorfin	3-5
	butorfanol	2,5-3,5
	fentanil	3,7
	hidromorfon	2-3
	kodein	3
	mepredin	3-4
	morfin	2-3,5
	morfin-6-glukuronid	2
	nalbufin	5
	oxikodon	2-3
Hosszú biológiai felezési idejű opioidok	pentazocin	2-3
	levorfanol	12-16
	metadon	24
	normepredin	14-21
	norpropoxifen	30-40
propoxifen	12	

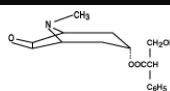
**A gyors elimináció miatt a nyújtott hatóanyagleadás indokolt, így tartósan egyenletes plazmaszint biztosítható**

### Nyújtott hatóanyagleadású opioid tartalmú per os gyógyszerformák Magyarországon

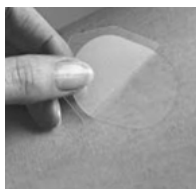
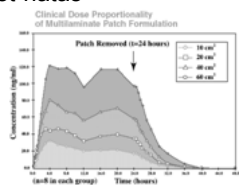
Gyógyszerforma	Hatóanyag	Hatóanyag biológiai felezési ideje	Készítmény	Gyártó/forrgalmazó	Hatástartam (óra)
kapszula	tramadol	6 óra	Adamon® SR kapszula	Meda Pharma Hungary Kft.	12
	morfin	2-3,5 óra	M-Eslon® retard kapszula	EGIS Gyógyszergyár Nyrt.	12
	hidromorfon	2-3 óra	Palladone® XL retard kapszula	Mundipharma GmbH	24
	hidromorfon		Palladone® SR retard kapszula	Mundipharma GmbH	12
tableta	hidromorfon	2-3 óra	Jumista® retard tableta	Janssen-Cilag Kft.	24
	morfin		MST Continus® retard tableta	Mundipharma GmbH	12
	oxikodon	2-3 óra	OxyContin® retard filmtableta	Mundipharma GmbH	12
	tramadol	6 óra	Continam® retard filmtableta	TEVA Gyógyszergyár Zrt.	12
	tramadol		Ralgen® SR retard tableta	Zentiva A.S.	12
	tramadol		Tramadolor® retard tableta	Sandoz Hungária Kft.	12

## Alternatív adagolás: transzdermális

**TRANSDERM SCOP®**  
scopolamine 1.5 mg

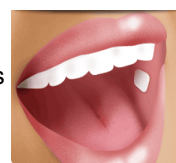


### Dózis-felület-hatás



## Speciális gyógyszeradagolási formák a fájdalomcsillapításban

**bukkális film**  
mint transzmukozális  
készítmény



**lontoforetikus transzdermális rendszer ITS** (Iontophoretic Transdermal System).

9,7 mg fentanil  
adagonként 40 mikrogramm/10 perc  
fentanil



## Retard klaritromicin készítmények és étkezés hatása

Hatóanyag neve: klaritromicinum 500 mg retard filmtabletta

ATC kód: J01FA09

OGYI-T-09541	FROMLID UNO 500 mg retard filmtabletta	TK
OGYI-T-06370	KLACID UNO retard filmtabletta	TK
OGYI-T-09437	KLACID XL retard filmtabletta	TK

### Segédanyagok felsorolása

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, talkum, povidon, poliszorbát 80, nátrium-alginát, nátrium-kalcium-alginát.  
Bevonat: kinolinsárga (E 104), propilénglikol, talkum, titán-dioxid (E 171), Hipromellóz.

### Felzívódás

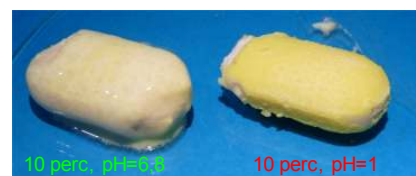
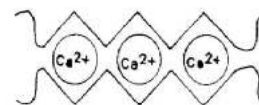
A Klaritromicint azonnali és a módosított kioldódású tablettában adva az utóbbi alkalmazásakor lassúbb a hatóanyag felszívódásának üteme, a mértéke azonban azonos. A maximális koncentráció valamivel alacsonyabb és a kialakulásához is hosszabb idő ( $t_{max}$ ) szükséges. A plazmaszint tetőzése után azonban nem különbözik az azonnali, ill. módosított kioldódású készítményben adott klaritromicin farmakokinetikája. A steady-state farmakokinetikai viszonyok kialakulásához 3 nap szükséges. **A módosított kioldódású tablettát éhgyomorra bevéve 30%-kal alacsonyabb a biohasznosulás, ezért ezt a készítményt étkezés közben kell bevenni.**

## Retard klaritromicin

### Segédanyagok felsorolása

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, talkum, povidon, poliszorbát 80, nátrium-alginát, nátrium-kalcium-alginát.

Bevonat: kinolinsárga (E 104), propilénglikol, talkum, titán-dioxid (E 171), hipromellóz.



## Loratadin készítmények helyettesíthetősége

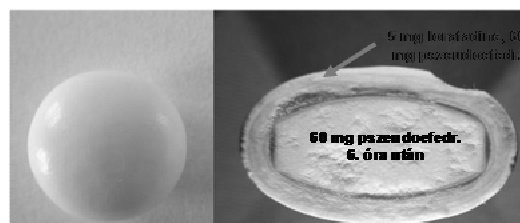
Hatóanyag neve: loratadinum 10 mg tableta

OGYI-T-01650	CLARITINE 10 mg tableta	TK
OGYI-T-07851	EROLIN tableta	TK
OGYI-T-07933	FLONIDAN 10 mg tableta	TK
OGYI-T-09851	LORASTINE 10 mg tableta	TK
OGYI-T-09496	LORATADIN AL 10 mg tableta	2008.10.15 TT
OGYI-T-09539	LORATADIN HEXAL 10 mg tableta	TK
OGYI-T-08793	LORATADIN-ratiopharm 10 mg tableta	TK
OGYI-T-09134	LORITIN 10 mg tableta	2007.09.26 TT
OGYI-T-08790	ROLETRA 10 mg tableta	TK

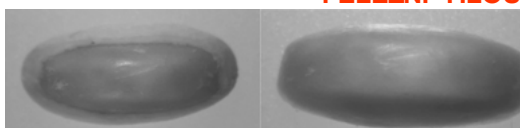
Hatóanyag neve: loratadinum 10 mg tableta (orvosi rendelvény nélkül kiadható)

OGYI-T-09834	CLARITINE AKUT 10 mg tableta	TK
OGYI-T-09839	LORANO 10 mg tableta	TK
OGYI-T-09848	LORASTINE AKUT 10 mg tableta	TK

## Nem helyettesíthető szupergenerikus loratadin+pszeudoefedrin készítmény köpenyes tablettában



**FELEZNI TILOS!**



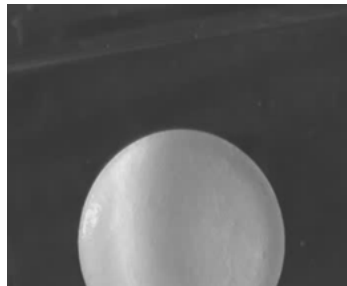
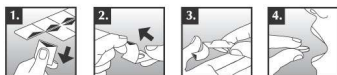
**Szájban szétteső tabletták: FDSS - Fast Dissolving Delivery System**Hatóanyag neve: **mirtazapinum 15 mg szájban diszpergálódó tabletták**

OGYI-T-21175	DEPRAMIRT 15 mg szájban diszpergálódó tabletták	TK
OGYI-T-20647	MIRTAZAPIN 1 A Pharma 15 mg szájban diszpergálódó tabletták	2009.05.25 TT
OGYI-T-20309	MIRTAZAPIN Orion 15 mg szájban diszpergálódó tabletták	TK
OGYI-T-20584	MIRTAZAPIN SANDOZ 15 mg szájban diszpergálódó tabletták	TK
OGYI-T-20576	MIRTAZAPINE AUROBINDO 15 mg szájban diszpergálódó tabletták	TK
OGYI-T-20991	MIRTAZAPINE BLUEFISH 15 mg szájban diszpergálódó tabletták	TK
OGYI-T-09392	MIRZATEN Q-Tab 15 mg szájban diszpergálódó tabletták	TK
OGYI-T-09779	MIZAPIN SOL 15 mg szájban diszpergálódó tabletták	TK
OGYI-T-10906	NASSA SOL 15 mg szájban diszpergálódó tabletták	2007.12.19 TT
OGYI-T-09033	REMERCION SOLTAB 15 mg tabletták	2006.12.31 TT
OGYI-T-20955	YAROCEN 15 mg szájban diszpergálódó tabletták	TK

- a szájban másodperceken belül elolvad vagy széttesik
- növelik a betegek compliance-ét, mivel
  - nem kell nyelni
  - nincs szükség folyadékra
- meghosszabbítható vele a hagyományos tablettákra vonatkozó szabadalom
- a hatóanyag kioldódásáig vezető folyamatból a széttesés is kontrollált időben

**Szájban szétteső tabletták: FDSS - Fast Dissolving Delivery System**

- a szájban másodperceken belül elolvad vagy széttesik
- növelik a betegek compliance-ét, mivel
  - nem kell nyelni
  - nincs szükség folyadékra
- meghosszabbítható vele a hagyományos tablettákra vonatkozó szabadalom
- a hatóanyag kioldódásáig vezető folyamatból a széttesés is kontrollált időben

**Szájban szétteső tabletták: FDSS - Fast Dissolving Delivery System**

Szajon át történő alkalmazás.

Mivel a szájban diszpergálódó tabletták törékenyek, nem szabad összenyomni őket a buborékfóliában, mert az a tabletták károsodását okozza. A buborékfólia csomagolást a fólia sarkának felhúzásával kell kinyitni. Azután a tablettát ki kell venni a buborékfóliából. A kivétel követően azonnal be kell venni. A tabletták nyelvre helyezése után pár másodperc múlva elkezd széttesni, víz használata nélkül. A tablettát nem szabad kettétörni.

**Másodperceken belül elkezd széttesni a szájban, következtetésképpen vízzel vagy víz nélkül is lenyelhető. Szájának üresnek kell lennie, amikor beveszi a tablettát.**

**Összefoglalás**

**A biofarmácia elvei alkalmazást nyernek a mindennapi gyakorlatban**

**Számos gyógyszerkészítmény jellemzően módosított hatóanyagleadási profillal rendelkezik, amely a gyógyszerforma különleges szerkezetéhez kapcsolódik.**

**A szerkezet és működés összefüggéseinek ismerete magyarázatot ad az alkalmazás során szükséges nagyobb körültekintésre (TÁJÉKOZTATÁS), valamint az esetleg magasabb előállítási költségekre.**