

1.Félév

7. Szeminárium

Dr. Varga Balázs

DE ÁOK Farmakológia és Farmakoterápia tanszék

13-14-es Tétel

13.


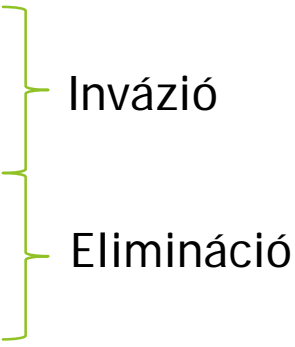
- ▶ A gyógyszerek felszívódása és az ion csapda
- ▶ Az acetilkolin (Ach) és a noradrenalin szinaptikus részből való eliminációjának összehasonlítása és farmakológiai befolyásolhatósága
- ▶ Diuretikumok terápiás jelentősége, hatásmechanizmusa és felosztása. Antialdoszteron hatású vegyületek és más kálium-megtakarító diuretikumok
- ▶ Belső használatra szánt folyékony gyógyszerformák 2: Belsőleges csepp

14.

- ▶ A gyógyszerek biológiai hasznosíthatósága (bioavailability)
- ▶ Noradrenalin, adrenalin és izoprenalin hatásának összehasonlítása
- ▶ Karboanhidráz bénítók, tiazidok és egyéb szulfonamid származékok, kacsdiuretikumok, közvetett úton ható diuretikumok. Antidiuretikumok
- ▶ Injekciók, infúziók és kivonatfélék

A gyógyszerek felszívódása és az ion csapda

Farmakokinetika

- ▶ „Szervezet hatása a gyógyszerre”
 - ▶ A gyógyszer sorsa 4 szakaszra bontható, amelyet az ‘ADME’ betűszó jelöl:
 - ▶ • **Abszorpció az alkalmazás helyéről**
 - ▶ • Disztribúció a szervezetben
 - ▶ • Metabolizmus
 - ▶ • Exkréció
- 
- 

Invázió

Elimináció

Gyógyszerek felszívódása és adagolási útvonalak

Abszorpció definíciója*:

A gyógyszerek felszívódása az alkalmazás helyéről a vérplazmába
(→ intravénás adagolásnál = NINCS abszorpció!)

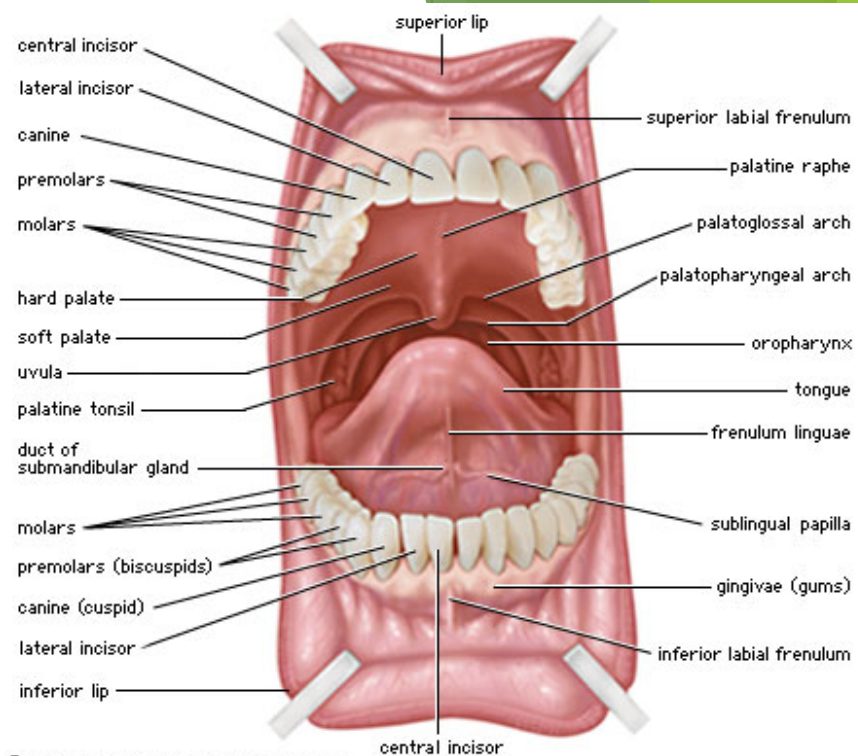
Fő adagolási útvonalak:

- ▶ Szájon át
- ▶ Nyelvalatti (száj nyálkahártya)
- ▶ rektális
- ▶ inhalációs
- ▶ injekció
- ▶ Más epitheliális felszínen való alkalmazás
 - ▶ pl. bőr, cornea, vagina, és orr-nyálkahártya

*Ez a definíció csak a szisztémás alkalmazásra érvényes. Lokális alkalmazást esetén (pl. helyi krémek, bronchodilatator aerosol) a plazma elérése nem szükséges. (Sőt, ez okozhat mellékhatásokat.)

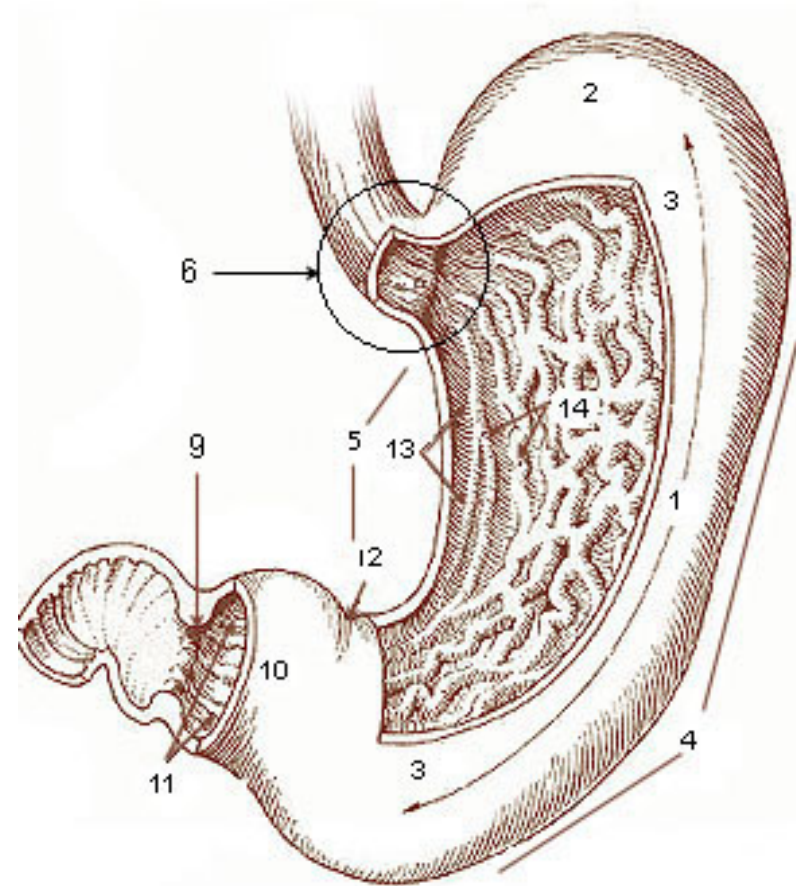
Szájüregi felszívódás - nyelvalatti alkalmazás

- ▶ Jó vérellátás.
- ▶ Vékony epithelium.
- ▶ pH = 6
- ▶ Sublingualis gyógyszeradagolás
 - ▶ A gyógyszer egyből a szisztémás keringésbe kerül, elkerülve a portális rendszert, így a májat
→ és elkerüli a first-pass metabolizmust
 - ▶ Hasznos, ha a gyógyszer nem stabil gyomor pH-n vagy gyorsan metabolizálódik a májban.
 - ▶ Pl.: Glicerín trinitrát
(antianginás sublingualis tableta vagy spray)



Orális adagolás – gyógyszer

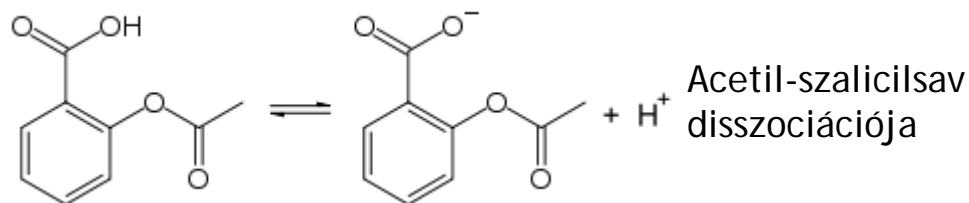
- ▶ Közepesen nagy felszín.
- ▶ Jó vérellátású.
- ▶ pH= 1-2
- ▶ A legtöbb gyógyszer itt ionizált lesz és a lipid-víz megoszlási hányadosuk lecsökken.
- ▶ Az abszorpciót befolyásolják:
 - ▶ Gyomor motilitás,
 - ▶ Gyomortartalom,
 - ▶ Testhelyzet stb.
- ▶ A savas karakterű gyógyszerek jól felszívódnak a gyomorból
- ▶ „lon trapping”!



1. Body of stomach
2. Fundus
3. Anterior wall
4. Greater curvature
5. Lesser curvature
6. Cardia
9. Pyloric sphincter
10. Pyloric antrum
11. Pyloric canal
12. Angular notch
13. Gastric canal
14. Rugal folds

A pH hatása a felszívódásra

A legtöbb gyógyszer gyenge sav vagy gyenge bázis
Különböző pH-n különböző mértékben disszociáltak.



Az ionizált és nem-ionizált forma aránya kiszámolható a
disszociációs konstans (K_d) és a környező pH ismeretében

A kapcsolatot a pH és pK értékek között a
Henderson-Hasselbalch-egyenlet teremti meg.

Henderson-Hasselbalch egyenletek

$$\text{pK}_d - \text{pH} = \lg \frac{C_{\text{nem ionizált}}}{C_{\text{ionizált}}} \quad (\text{szerves sav})$$

$$\text{pK}_d - \text{pH} = \lg \frac{C_{\text{ionizált}}}{C_{\text{nem ionizált}}} \quad (\text{szerves bázis})$$

p= negatív logaritmus; K_d = disszociációs konstans

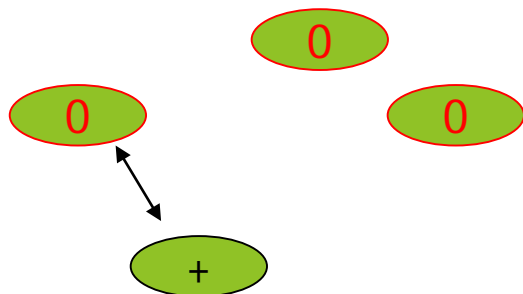
i.v. beadás

Ion Csapda

Bázikus
gyógyszer molekula

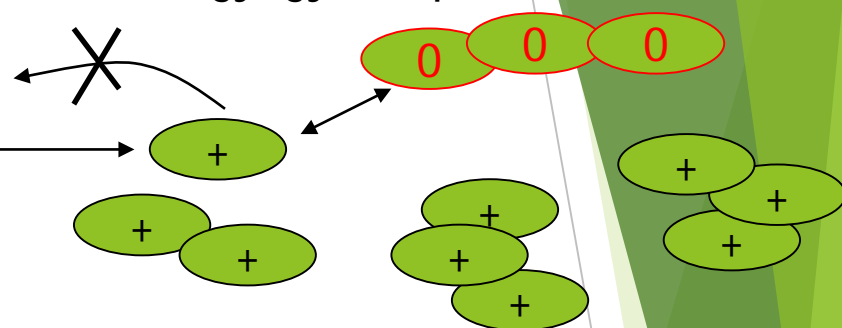
Ér lumen pH7,4

a bázikus gyógyszer pl. 75%-a nem-ionizált



Gyomor ürege pH1-2

A bázikus gyógyszer pl. 25%-a nem-ionizált

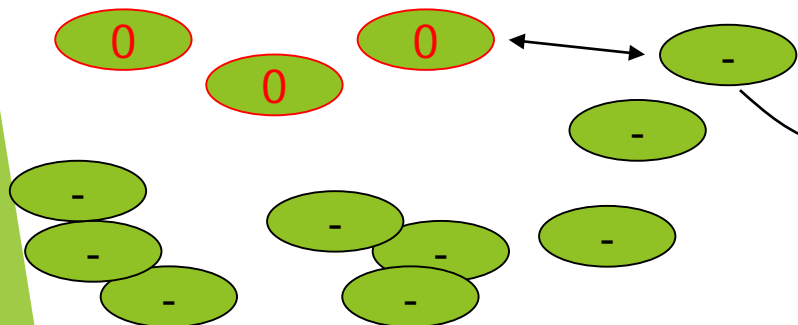


A mozgékony, nem-ionizált frakció koncentrációja a gyomorfal két oldalán egyensúlyban kell legyen. Így, a bázikus gyógyszerek akkumulálódnak a gyomor üregében. (Közvetlenül i.v. beadás után is.)

Savas gyógyszer molekula

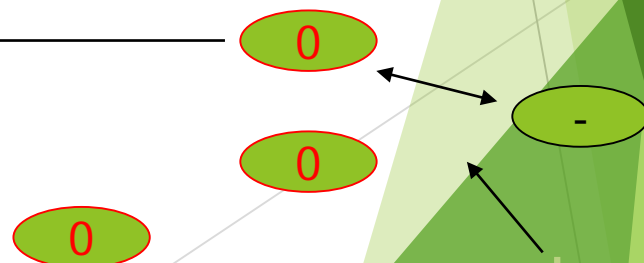
Ér lumen pH7,4

A savas gyógyszer pl. 25%-a nem-ionizált



Gyomor ürege pH1-2

A savas gyógyszer pl. 75%-a nem-ionizált



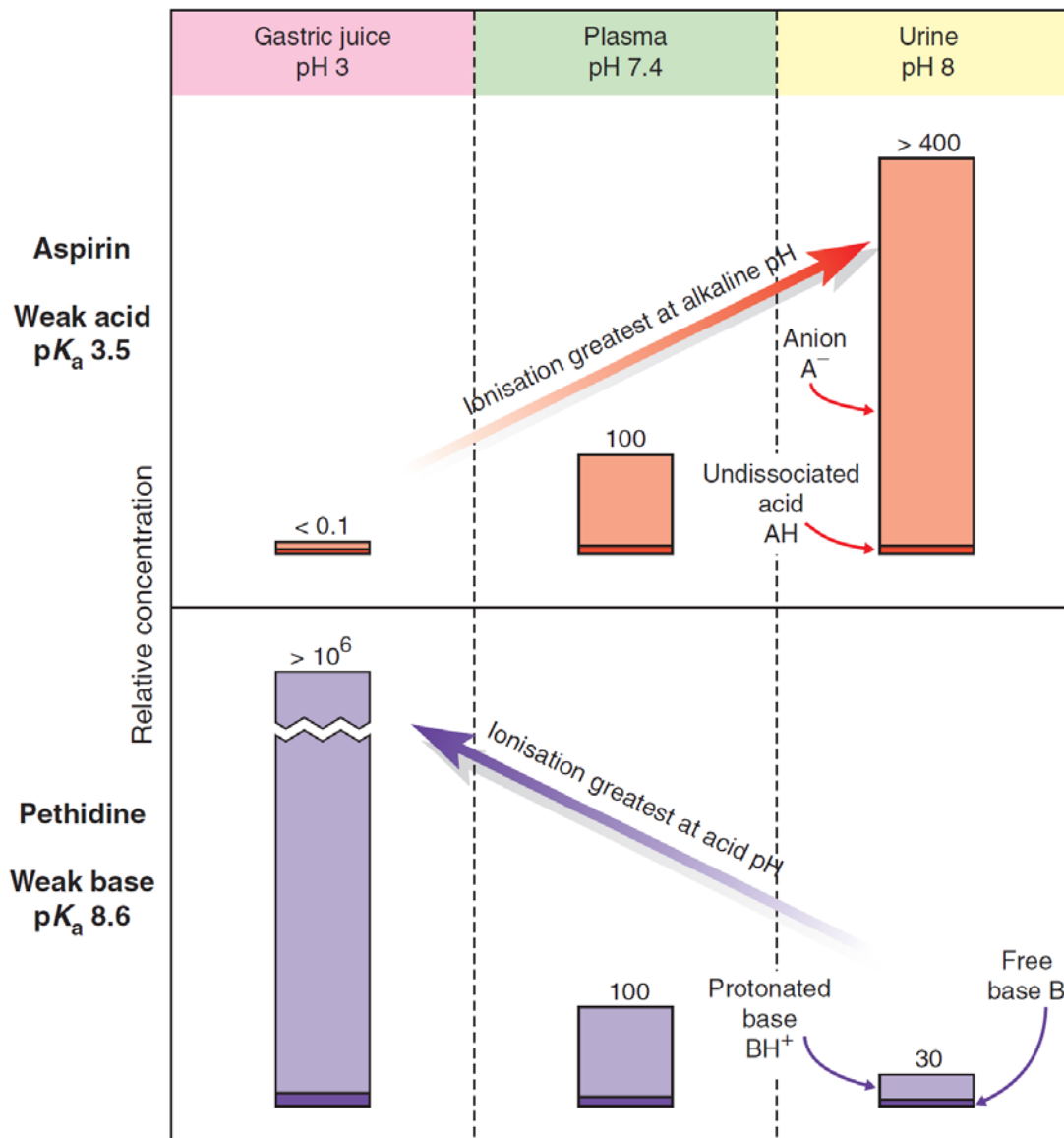
p.o. beadás

Szájon át beadva, a savas gyógyszerek gyorsan átlépnek a gyomor falán, és a vérben dúsulnának, de a véráram elviszi őket. Ezért szívódnak fel könnyen a savas gyógyszerek a gyomorból.

Ion csapda példák

- Alacsony pH-n
- Az Aspirin nem-disszociált
- Gyorsan át tud hatolni a gyomor nyálkahártyán

- Alacsony pH-n
- A Pethidin protonált formában van
- Csapdába esik a gyomorban

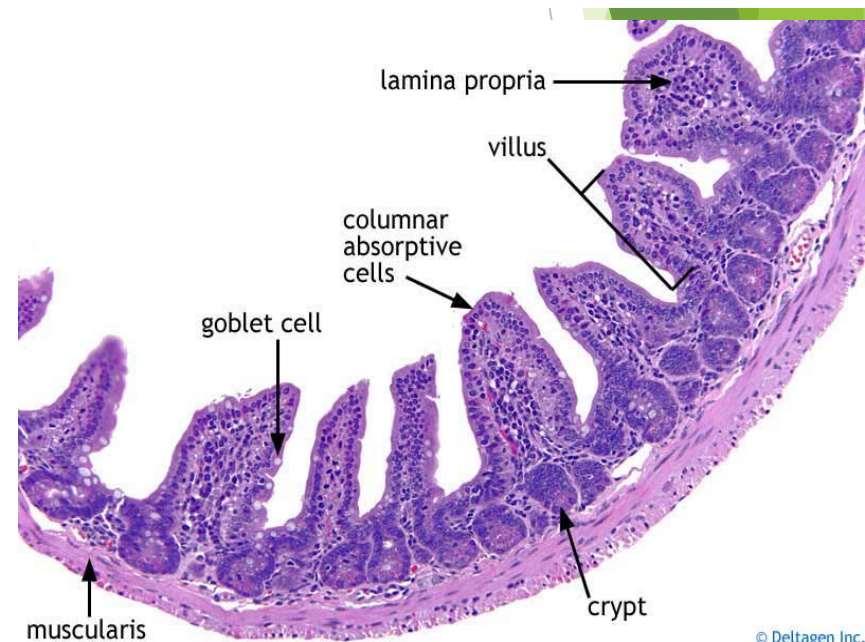
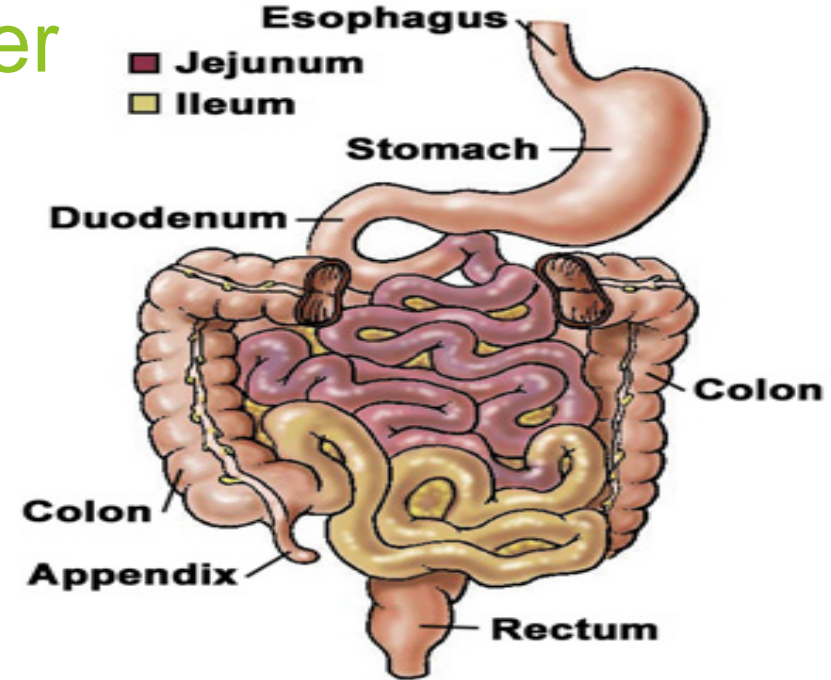


- A gyomor nyálkahártya sejtjeiben a pH magasabb
- Az Aspirin disszociál a citoplazmában
- Nem tud visszamenni a lumenbe
- Több károsodást is okoz
- (+ PGI gátlás is (NSAID))
- fekély

A valóságban ilyen nagy gradiensek nem alakulnak ki → ritkán áll be egyensúly: a gyomornedv és a vizelet mozgásban vannak

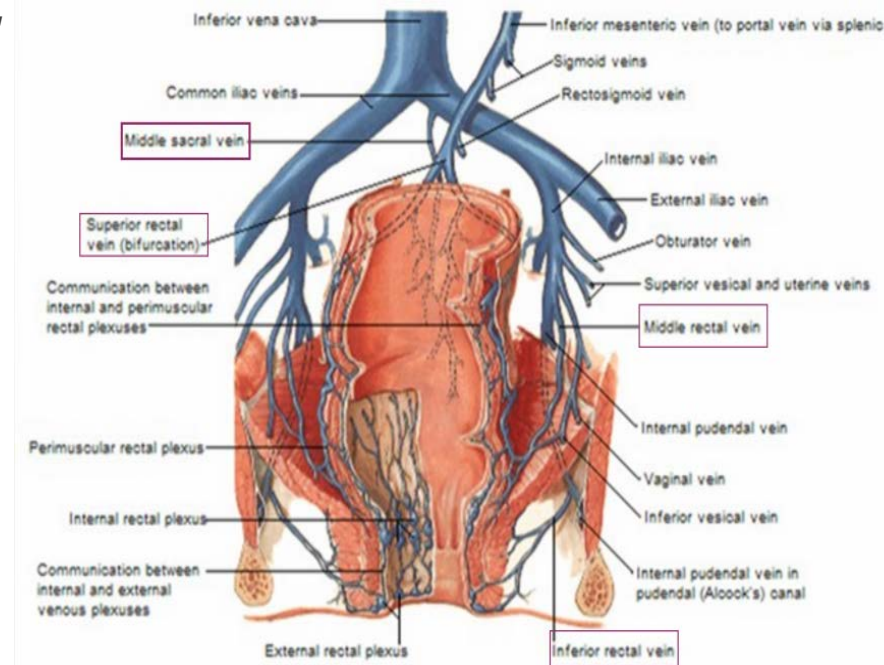
Orális adagolás - Bélrendszer

- ▶ Vékony belek : duodenum, jejunum, ileum.
Egyrétegű hengerhám;
- ▶ Nagy felszín: villusok
- ▶ Jó vér- és nyirok-ellátású
- ▶ pH= 5-6
- ▶ Főleg passzív diffúzió történik.
- ▶ A vastag belekben általában nincs gyógyszer-felszívás (,főleg csak víz).
- ▶ A GI felszívódást befolyásolják:
 - ▶ lipid-víz megoszlási hányados,
 - ▶ véráramlás,
 - ▶ Gyomor ürülés,
 - ▶ Gyógyszer hatása a GI traktusra
 - ▶ betegségek
 - ▶ táplálék
 - ▶ Adagolási formák stb.



Rektális gyógyszerbeadás

- ▶ Rektális gyógyszerbeadás alkalmazható:
 - ▶ Helyi hatás kifejtésére (pl. gyulladás gátló szerek, vagy aranyér ellenes terápia)
 - ▶ Szisztémás hatás kifejtésére (pl. lázcsillapítók, antiepileptikumok).
- ▶ Végbél vénái
 - ▶ Alsó és középső szakasz: vena iliaca-ba majd a vena cava-ba vezetődik el
 - ▶ Felső rész: a portális keringésbe vezetődik el
➔ májba
- ▶ Rektális gyógyszerbeadás gyorsabb, mint az orális, mert a dózis 2/3-a elkerüli a máj first-pass metabolizmusát
 - ▶ Kisebb mennyiség metabolizálódik, és így kisebb mennyiség is elég, hogy kifejtse ugyanazt a hatást
- ▶ Hasznos lehet olyan betegeknél, akik hánynak, vagy nem képesek bevenni a gyógyszert
 - ▶ csecsemők, kis gyermekek
 - ▶ Epilepsziás roham



A gasztrointesztinális felszívódást befolyásoló faktorok

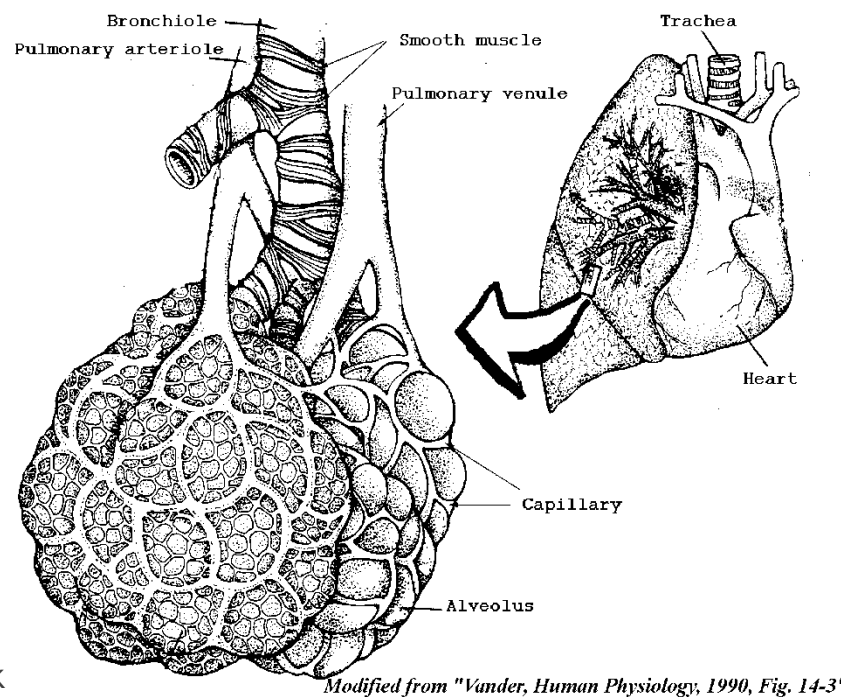
- ▶ GI motilitás (lásd hashajtók!)
- ▶ vérkeringés
- ▶ Gyógyszer forma
- ▶ Gyógyszer molekula mérete
- ▶ Gyógyszer fizikai-kémiai tulajdonságai
- ▶ táplálék

Stb.

Tüdő – Inhalációs gyógyszeradagolás

- ▶ Nagyon-nagy, 50-100 m² alveoláris felszín.
- ▶ Vékony membrán (0.2 μm).
- ▶ Perctérfogat 100%-a áthalad a tüdőn
- ▶ Inhalációs gyógyszerbeadás:
 - ▶ Szisztémás alkalmazás pl. illékony és gáz anesztetikumok
 - ▶ Helyi alkalmazás pl. szteroidok és NSAIDok aeroszolként; bronchodilatátorok
- ▶ A tüdő mind az **abszorpció**, mind az **elimináció** útvonala is
- ▶ Főleg passzív és facilitált diffúzió történik, illetve a szilárd részecskék fagocitózisa makrofágok által
- ▶ Tüdőből való szisztémás felszívódást befolyásoló tényezők:
 - ▶ Gyógyszer (gáz/gőz) parciális nyomása a belélegzett keverékben
 - ▶ Alveolaris ventilláció (= respiratórikus perctérfogat)
 - ▶ Gyógyszer áthaladása az alveolusokból a vérbe (= sejtmembránok állapota az alveolusokban)
 - ▶ Lipid-víz megoszlási hányados
 - ▶ Vér-levegő megoszlási hányados

Gyors
abszorpció

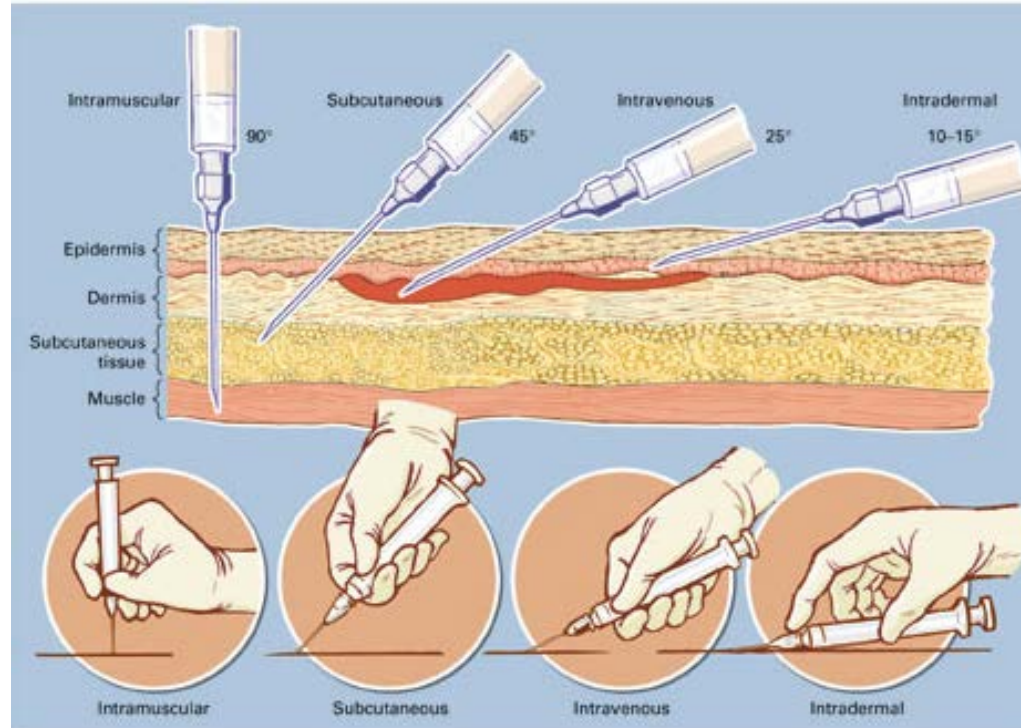


Parenterálisan adagolt gyógyszerek felszívódása - injekciók

- ▶ Leggyakrabban im., sc. } Abszorpció gyorsabb, mint orálisan

- ▶ Az abszorpciót befolyásoló tényezők:

- ▶ Vérellátás,
- ▶ Kötőszövet tömörsége,
- ▶ Vazokontraktív kezelés
- ▶ pH,
- ▶ koncentráció,
- ▶ téfogat,
- ▶ oldószer,
- ▶ lipid-víz megoszlási hányados stb.



- ▶ Intravénás adagolásnál nincs abszorpció!!
- ▶ Egyéb exotikus injekciós helyek: intraperitonealis, intrathecalis, epiduralis, intravitrealis, retrobulbaris, intraosseális, intraarticularis, stb.

Bőr - perkután, dermális felszívódás

- ▶ Mérsékelten nagy felszín.
- ▶ Jól ellátva vér- és nyirokerekkel.
- ▶ Réteges, elszarusodó laphám gátolja a felszívódást.
- ▶ Főleg lipofil anyagok jutnak át, DE az izzadság és faggyúmirigyeken keresztül vízdékony molekulák is bejuthatnak.
- ▶ Bőrön keresztüli felszívódást befolyásoló tényezők
 - ▶ koncentráció
 - ▶ Érintkezés időtartama
 - ▶ Gyógyszer oldékonysága
 - ▶ Bőr fizikai állapota
 - ▶ Érintett terület valamint annak szőrel/hajjal való fedettsége.
- ▶ Dermális adagolás alkalmas:
 - ▶ Helyi alkalmazásra (pl. bőrgyógyászati kenőcsök)
 - ▶ Szisztémás alkalmazásra (transzdermális terápiás rendszerek, TTS; lásd egy későbbi szemináriumon).



Egyéb adagolási útvonalak

- ▶ Orrnyálkahártya.
 - ▶ Húgycső.
 - ▶ Hüvely.
 - ▶ Szem.
 - ▶ Fül.
- ▶ Implantátumok.

A gyógyszerek biológiai hasznosíthatósága (bioavailability)

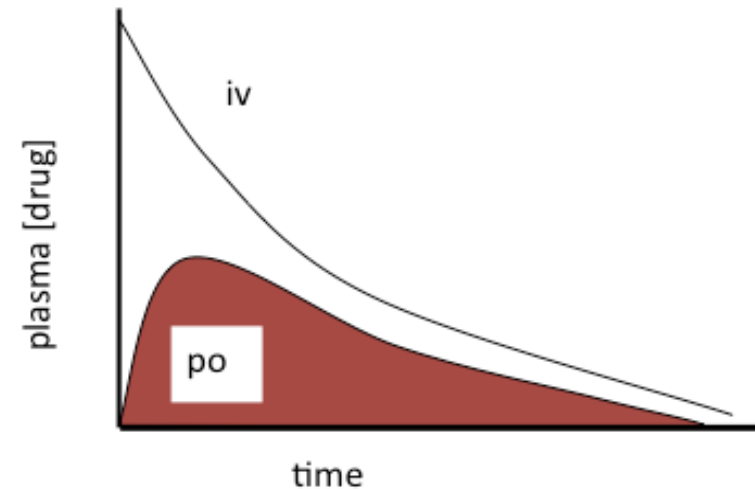
Biohasznosulás

- ▶ A felszívódás alatt a gyógyszerek metabolizálódhatnak (lásd first-pass effect a következő szemináriumon)
- ▶ A *biohasznosulás* definíciója:
 - ▶ A beadott gyógyszer azon hányada (F) ami érintetlenül eléri a szisztémás keringést
- ▶ Az *F* mérése:
 - ▶ Felvesszük a gyógyszer plazmakoncentráció-idő görbéit alanyok egy csoportjában ...
 - ▶ 1. orális adagolás után
 - ▶ 2. (egy másik alkalommal pedig) intravénás adagolás után
(ugyanis definíció szerint az i.v. adagolás esetén az $F=1$)
 - ▶ 3. kiszámítási mód:

$$F = \frac{AUC_{po}}{AUC_{iv}}$$

AUC_{0-∞}

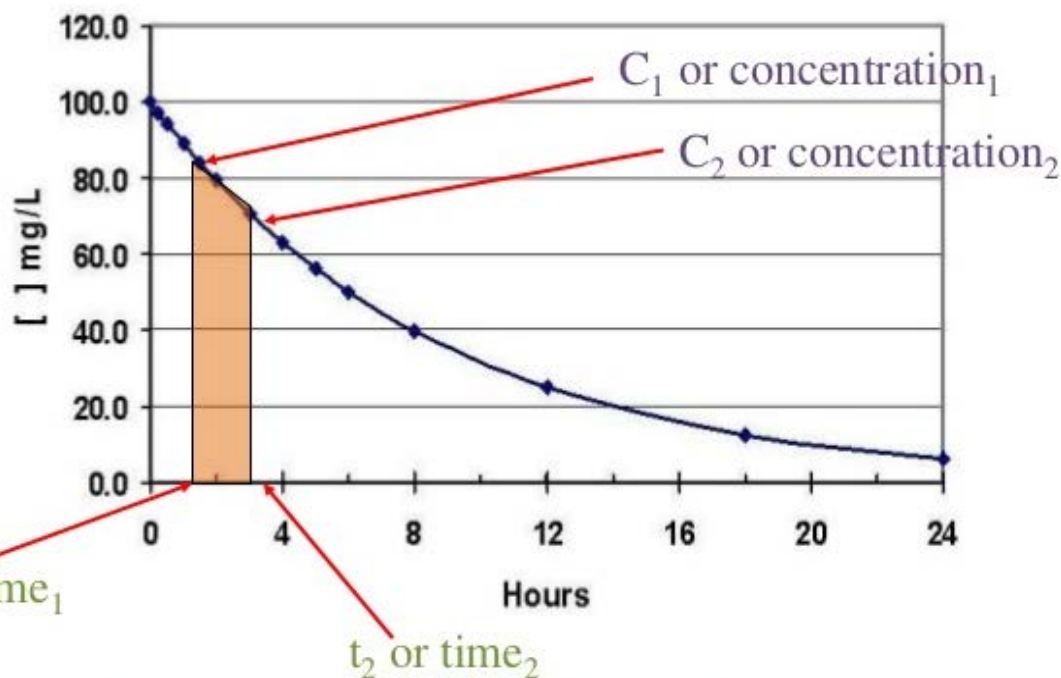
- ▶ Az area under the curve (AUC) a koncentráció-idő grafikonon a görbe "integrálja" (= görbe alatti terület)
 - ▶ Az AUC (nullától végtelenig) az *időbeni teljes gyógyszerterhelést* jelenti.
 - ▶ Vagy a teljes gyógyszeremennyiséget, ami eléri a vérkeringést
-
- ▶ Az AUC gyakorlati felhasználása :
 - ▶ Egy gyógyszer különböző formáinak abszolút biohasznosulás-mérésére (ugyanazon gyógyszer pl. *per os* versus *i.v.*)
 - ▶ Vagy relatív biohasznosulás mérésére (két különböző gyógyszer összehasonlítására)



Az AUC számítása

- ▶ A területet az adagolási idő kezdetétől számítjuk addig, amíg a plazma-koncentráció már elhanyagolható
- ▶ Gyakorlatban a koncentrációt bizonyos időközönként megmérjük és a trapéz-szabályt használva számolunk (illetve háromszög-szabályt a végén) (meg p.o. adagolás esetén az elején is).

Trapezoidal Rule:



Két mérési pont között a görbe szinte egyenes
→ ha tudjuk a 4 sarokpontot, Kiszámíthatjuk a trapéz területét

$$\text{Area} = ((C_1 + C_2)/2)(t_2 - t_1)$$

Bioekvivalencia – Generikus gyógyszerek

- ▶ Tehát az AUC alkalmas 2 különböző, de ugyanazon hatóanyagot tartalmazó gyógyszer összehasonlítására.
- ▶ Ezért használják generikus gyógyszerek bioekvivalenciájának originalissal való összevetésére
- ▶ De mi a generikus gyógyszer?
- ▶ Ha „valaki” „feltalál” egy új gyógyszert
- ▶ A kutatás kb. 600-1200 millió dollárba kerül!!
- ▶ Ha minden rendben ment, a gyógyszer hatásos és biztonságos, akkor piacra kerül
- ▶ Az ilyen „originális” gyógyszerekre – a legtöbb országban – **szabadalmak** 20 év védelmet biztosítanak
= csak a tulajdonos gyárthatja és árulhatja a gyógyszerét („copyright”)
 - ▶ Így a befektetett pénznek van ideje megtérülni

Bioekvivalencia – Generikus gyógyszerek

- ▶ A 20 év után azonban, minden gyógyszergyár gyárthat saját gyógyszert ezzel a hatóanyaggal
- ▶ Csupán igazolniuk kell az eredtivel való BIOEKVIVALENCIÁT.
- ▶ Ez a folyamat sokkal olcsóbb, így a cég az új gyógyszert sokkal olcsóbban tudja előállítani, de sok pénzt tud keresni vele. 😊

Ez alapján, a generikus gyógyszer definíciója:

- ▶ Olyan gyógyszer, ami egy már forgalomban lévő eredeti gyógyszerhez hasonló kiszerelésében, erősségében, minőségében és hatásában

Hogyan igazoljuk a bioekvivalenciát? – használjunk AUC-t!

- ▶ Vegyünk 20-20 beteget, 20 szedjen eredeti tablettát, 20 a generikumot.
- ▶ Felvesszük a hatóanyag c_p/t görbéit → kiszámoljuk az AUC-t
- ▶ Összehasonlítjuk a generikus gyx átlag-AUC értékeit az originalis gyx -ével
– ha egy 80-125%-os skálán belül vannak, akkor
a 2 gyógyszer bioekvivalens
- ▶ Innentől árulhatjuk a generikus gyógyszert, nem kell bizonyítani, hogy hatékony vagy hogy nem-toxikus, mert ezt már évekkel ezelőtt megtették (az originális gyógyszerre vonatkozóan)

Még egy kis AUC

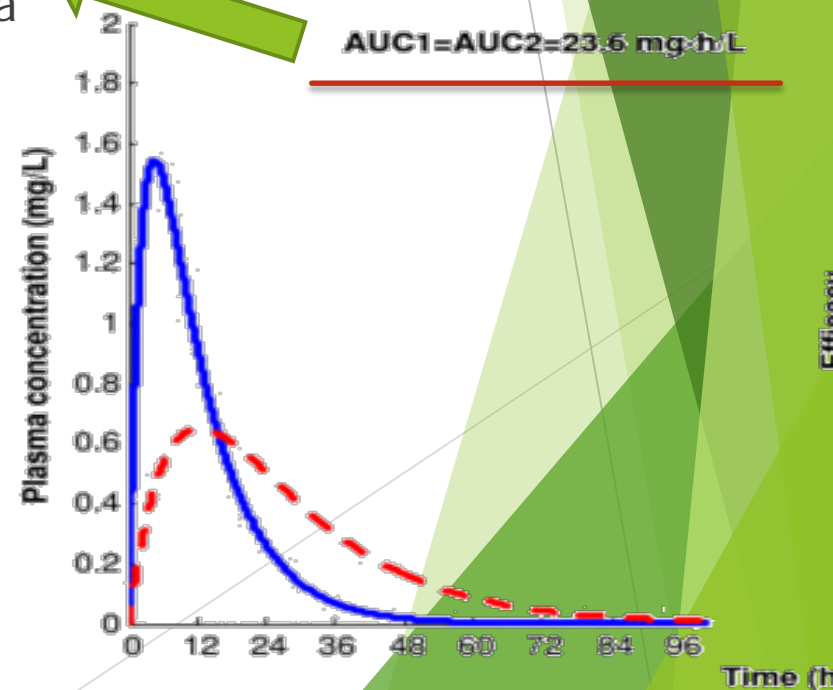
- ▶ Az AUC egyenesen arányos a beadott gyógyszer összmennyiségével
- ▶ De független a felszívódás mértékétől

AUC nem ad információt az abszorpció vagy elimináció kinetikájáról!

- ▶ Ezért a gyógyszer engedélyező hatóságok nem csak AUC-t kérnek bioekvivalencia bizonyítására

- ▶ $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} , t_{max} mind az originalis gyógyszer 80%-a és 125%-a közé kell eszenek

- ▶ C_{max} a maximális koncentráció
- ▶ t_{max} az idő az adagolás kezdetétől a C_{max} -ig



Belső használatra szánt folyékony gyógyszerformák 2: Belsőleges csepp

Perorális csepp (Guttae)

- ▶ Cseppek elnevezés alatt a bevételre szánt (perorális), cseppszámra adagolt oldatokat értjük.
- ▶ Ph.Hg.VIII.: A bevételre szánt cseppek olyan oldatok, emulziók, szuszpenziók, amelyeket megfelelő eszköz segítségével kis térfogatokban pl. cseppekben adagolnak.

Normálcsepp

- ▶ Főleg a hatóanyagot tartalmazó cseppeknél nagyon fontos, hogy a cseppentés mindig egyforma legyen, ezért bevezették a normálcsepp fogalmát.
- ▶ Normálcsepp: a függőleges helyzetű normálcseppentővel mért csepp.
 - ▶ - üvegapilláris
 - ▶ - 3mm belső átmérő
 - ▶ - kör alakú cseppentő felület
 - ▶ - függőleges helyzetben
 - ▶ - 19-21°C hőmérsékletű folyadék
- ▶ 100 normálcsepp 19-21°C hőmérsékletű víz tömege 4,75 - 5,25g.
- ▶ 1 normálcsepp víz tömege tehát 0,05 g.

Cseppszám

- ▶ Cseppszám: 1g anyag normálcseppjeinek száma.

A leggyakoribb folyékony gyógyszerek cseppszámáról a Ph.Hg.VII. IV.kötet/ I. táblázat tájékoztat. (MÉG MINDIG!- OGYÉI rendelet miatt hatályban van kiegészítésként a cseppszámtáblázat)

- ▶ A FoNoVI.-ban hivatalos cseppek számát az orvosi kiadás az egyes cikkelyekben adja meg.

Adagolás, példák

- ▶ A cseppszámra adagolt gyógyszeres oldatokat alkalmas módon az üveghez illesztett pipettával vagy csőszerűen kiképzett tartály segítségével lehet adagolni.
- ▶ Néhány példa:
 - ▶ Gutta aethylmorphini (Antitussicum, Analgeticum)
 - ▶ Gutta carminativa (Carminativum, Spasmolyticum, Phytotherapeuticum)
 - ▶ Gutta cholagoga (Cholagogum, Phytotherapeuticum)
 - ▶ Gutta expectorans (Expectorans, Phytotherapeuticum)

A gyógyszerárban....



A gyógyszerárban 2....



A gyógyszerárban 3....



Injekciók, infúziók és kivonatfélék

Parenterális készítmények

Parenterália (Ph.Hg.VIII. szerinti) definíció:

- ▶ „A parenterális gyógyszerkészítmények injekció, infúzió, vagy transzplantáció útján az emberi vagy állati testbe juttatásra szánt, steril gyógyszerkészítmények.”

Parenterális készítmények:

- ▶ injekciók
- ▶ infúziók
- ▶ koncentrátumok injekciók és infúziók készítéséhez
- ▶ porok injekciók és infúziók készítéséhez
- ▶ implantátumok

Injekciók

- ▶ Ph. Hg. VII. szerinti definíció:
- ▶ „Az injekciók parenterális felhasználásra szánt, ampullába vagy más e célra megfelelő tartályba töltött, általában 50 ml mennyiséget meg nem haladó, aszeptikusan készült steril oldatok, kolloidoldatok, emulziók, szuszpenziók.
- ▶ Az injekciókkal azonos elbírálás alá esnek az ún. porampullák. Ezek az injekciók céljára készített és közvetlenül a felhasználás előtt alkalmas oldószerben feloldandó, ill. diszpergálendő szilárd anyagokat (porok, krioszikkátumok, tabletták) steril ampullákba vagy tartályokba töltve tartalmazzák.”
- ▶ Ph. Hg. VIII. szerinti definíció:
- ▶ „Az injekciók steril oldatok, emulziók vagy szuszpenziók. Előállításukhoz a hatóanyagokat és segédanyagokat 'Injekcióhoz való vízben' vagy megfelelő, steril, nemvizes folyadékban, esetleg ezek elegyében oldják, emulgeálják vagy szuszpendálják.”

Injekciók

Az injekciók beadásának helyei:

1. intravénás
2. intramuszkuláris
3. szubkután
4. intrakután
5. intraperitoneálisan
6. intraartikulárisan
7. intragluteális
8. szubkonjunktivális
9. retrobulbáris



Injekciók

- ▶ Injekciók csoportosítása fizikai-kémiai szempontok alapján:
 - ▶ Injekciós oldatok
 - ▶ vizes oldatok
 - ▶ olajos oldatok
 - ▶ Emulziós injekciók
 - ▶ Szuszpenziós injekciók
- ▶ Emulziós injekciók
 - ▶ v/o rendszerek: s.c. alkalmazás
 - ▶ o/v rendszerek: i.m. alkalmazás, depo hatás

Infúziók

Infúziók (PH.Hg. VII.) szerinti definíció:

- ▶ „Az infúziók parenterális felhasználásra szánt és e célra készült tartályokba töltött és lezárt, általában 50-100 ml térfogatot meghaladó steril oldatok, esetleg finom diszperzitású kolloid oldatok, vagy az infúzió készítéséhez töltött és lezárt, közvetlenül a felhasználás előtt feloldandó szilárd anyagok (porok, krioszikkátumok)”

Infúziók (Ph. Hg. VIII.) szerinti definíció:

- ▶ „Az infúziók steril vizes oldatok, vagy o/v típusú emulziók, általában a vérrel izotóniásak. Az infúziókat többnyire nagy térfogatban alkalmazzák. Mikrobiológiai tartósítószerrel nem tartalmazhatnak”

Az infúziók

▶ Az infúziók indikációi:

- ▶ - Volumenpótlás
- ▶ - Ion- és sav-bázis zavarok rendezése
- ▶ - Tápanyagok bevitele
- ▶ - Gyógyszeradagolás
- ▶ - Véna fenntartása

▶ Óvatosság szükséges:

- ▶ - Dekompenzált szívelégtelenség
- ▶ - Tüdő- és agyödéma
- ▶ - Hyperhydratio
- ▶ - Oliguria, anuria

Az infúziók

▶ Az infúzió adásához szükséges eszközök:

- ▶ - Infúziós palack, zsák
- ▶ - Steril infúziós szerelék
- ▶ - Branül vagy szárnyastű
- ▶ - Dezinficiens
- ▶ - Vatta
- ▶ - Ragtapasz
- ▶ - Infúziós állvány

▶ Az infúzió bekötése:

- ▶ - A pajzsos tűt az infúziós zsák gumidugóján átszúrjuk
- ▶ - A zsákot felakasztjuk
- ▶ - A cseppszabályozó tartály alsó részét összenyomva a folyadékszintet beállítjuk (a tartály kb. harmadáig)
- ▶ - A lefolyócsövet légtelenítjük, és a Branülhöz csatlakoztatjuk
- ▶ - Az infúziót a kívánt cseppszámmal elindítjuk

Az infúziós pumpák

▶ Céljuk:

- ▶ - Gyógyszerek lassú beadása
- ▶ - Kis mennyiségű gyógyszerek/infúziók nagy pontosságú adagolása

▶ Volumetrikus infúziós pumpa:

- ▶ - Elektromosan vezérelt perisztaltikus pumpával működik
- ▶ - Az infúziós paramétereket kell megadni, a pumpa a sebességet kiszámítja
- ▶ - Infúziós állványra rögzíthető

▶ Fecskendő infúziós pumpa:

- ▶ - Hosszú időtartamú, kis volumenű infúziók, gyógyszerek beadása különböző méretű fecskendőkkel
- ▶ - Toronyszerűen egymásra rakhatók (több gyógyszer beadása)

▶ Páciensvezérelt analgézia:

- ▶ - Kis méretű, elemmel működő pumpa
- ▶ - A beteg saját igénye szerint adagolja a gyógyszert

Az injekciós és infúziós terápia előnyei és hátrányai

▶ előnyök:

- ▶ gyors hatás
- ▶ gyomorban inaktiválódó és nem abszorbeálódó gyógyszerek bejuttatása
- ▶ tervezhető vérszint a beadás helyén
- ▶ orális gyógyszerbevitelre képtelen betegeknek beadható
- ▶ nagy vérvesztés esetén plazmapótlás
- ▶ parenterális táplálás
- ▶ helyi hatás (csak inj.)
- ▶ Depo-hatás - formulálással, beadás helyének megválasztásával

▶ hátrányok:

- ▶ alkalmazása veszélyes, vérből szövetből el nem távolítható - mellékhatás, túladagolás
- ▶ beadása fájdalommal jár
- ▶ pszichés fenntartással vannak a betegek
- ▶ képzett személy szükséges az alkalmazásához

Infúziókkal szemben támasztott követelmények

- ▶ mindig kötelező érvényű követelmények
 - ▶ sterilitás
 - ▶ pirogén mentesség
 - ▶ fizikai-kémiai stabilitás
 - ▶ deklarált hatóanyag tartalom
 - ▶ szál és részecskementesség
- ▶ nem mindig kötelező követelmények
 - ▶ izotónia
 - ▶ izohidria
 - ▶ izoionia

Alkalmazott segédanyagok

- ▶ oldószerek
- ▶ izotonizáló szerek
- ▶ pH korrigensek
- ▶ oldékonyságot növelők
- ▶ mikrobiológia stabilizátorok
- ▶ inert gázok
- ▶ antioxidánsok
- ▶ felületaktív anyagok
- ▶ viszkozitás növelők

Pirogének

- ▶ „lázkeltő anyagok”
- ▶ Tünetek: 5-6 órán át tartó 40 °C körüli lázat okoznak, hidegrázás, fej- és végtagfájdalom, kezdetben leucocytopenia, majd leucocytosis következik be, halálos kimenetelű is lehet
- ▶ biogén pirogének
 - ▶ bakteriális endotoxin (Gram-negatív baktérium anyagcsereterméke)
 - ▶ egyéb mikrobákból származó anyagok (gombák, vírusok)
- ▶ abiogén pirogének
 - ▶ nehézfém ionok (Zn, Cu)

Pirogén-mentesség vizsgálata

Biológiai módszer

- ▶ Egészséges
- ▶ Váltivarú
- ▶ Legalább 3kg
- ▶ Max.5ml/ttkg a vizsgálandó oldat
- ▶ Fülvéna
- ▶ Rektális hőmérés



Bakteriális endotoxin vizsgálatok (köv dia)

- ▶ **A módszer:** gél-koagulációs módszer határérték-vizsgálat
- ▶ **B módszer:** gél-koagulációs módszer: félkvantitatív vizsgálat
- ▶ **C módszer:** turbidimetriás kinetikus módszer
- ▶ **D módszer:** kromogén kinetikus
- ▶ **E módszer:** kromogén végpont módszer
- ▶ **F módszer:** turbidimetriás végpont módszer

LIMULUS POLYPHEMUS

Atlanti törfarkú rák

Nyílt keringési rendszere van.

Az immun rendszere egyetlen vérsejtjéből, az amöbocitából áll.

(érdekesség, hogy kék vére van: haemocianin fehérje kering az ereiben (réz van a vas helyett))

Az amöbocita oblong alakú, amely granulákban tartalmazza a koagulogént.

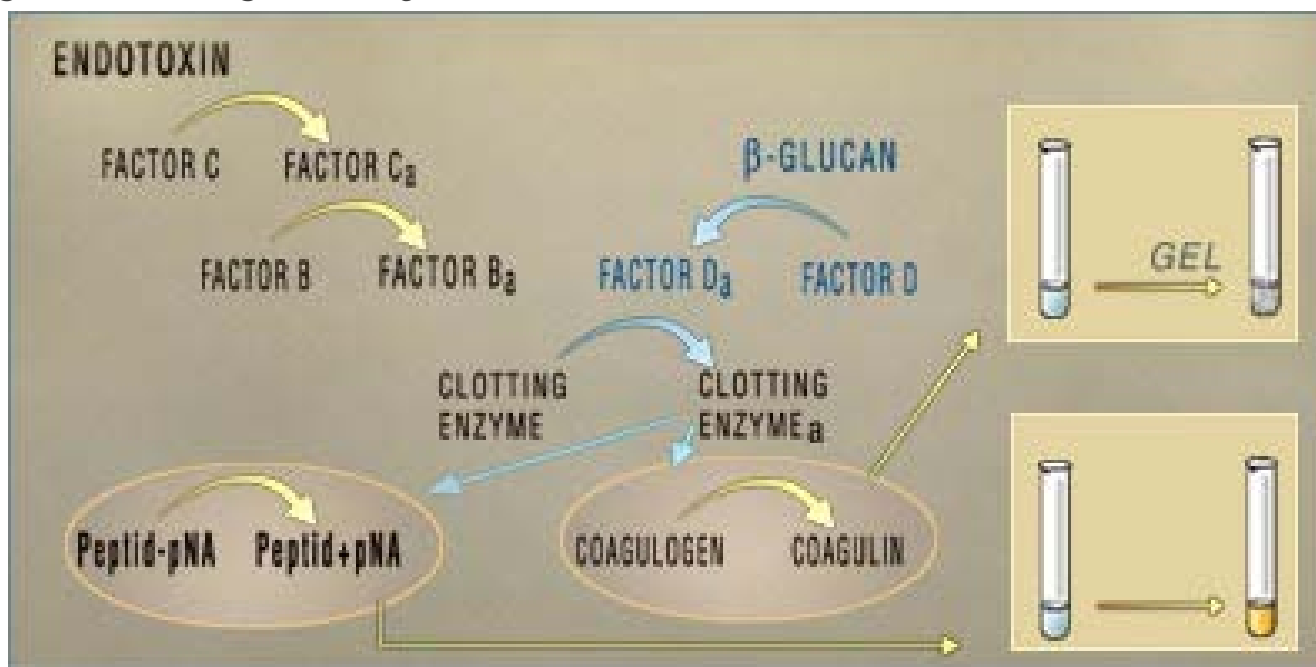
Lefejik a vért. Ez csak az amöbocitákat és a szérumot tartalmazza.

Centrifugálják, az amöbociták alulra kerülnek. Leöntik a tetejéről a szérumot, sóoldattal átmossák az amöbocitákat. Összegyűjtik és vízzel addig mossák, míg megduzzadnak és kipukkadnak (lizálnak). Megtisztítják a sejtmaradványoktól és fagyaszttva szárítva hozzák forgalomba



LAL-teszt

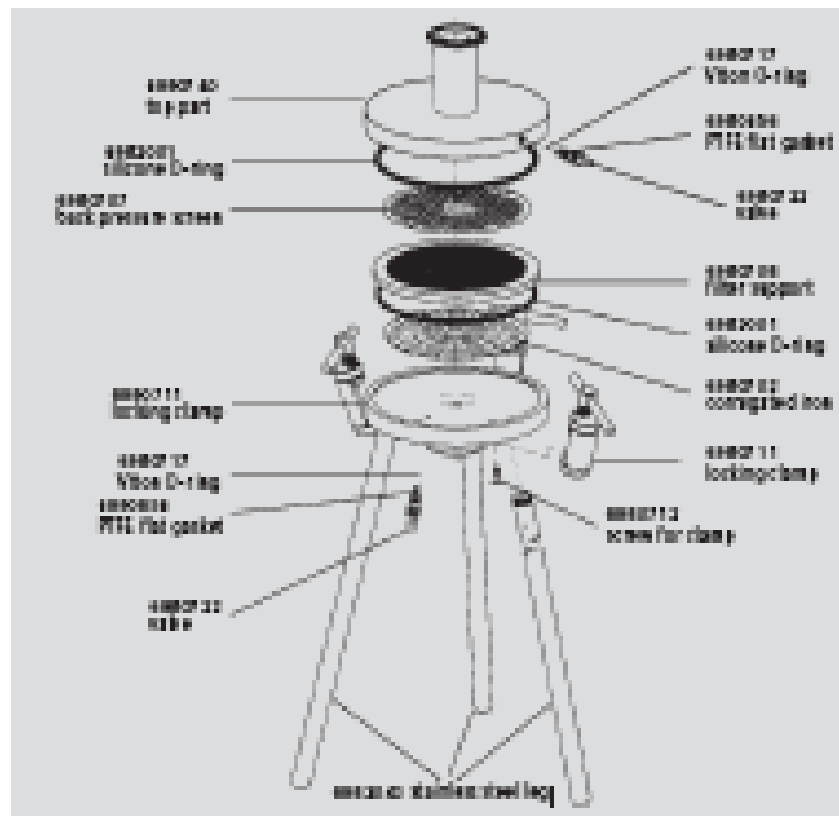
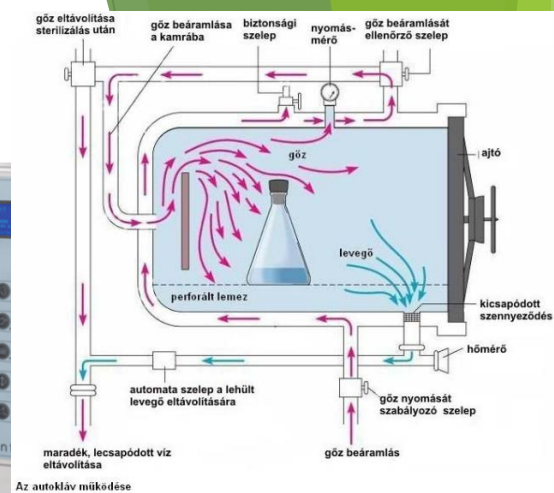
- ▶ ez a legérzékenyebb, reprodukálható és gazdaságos eljárás, amellyel meghatározható a Gram-negatív bakteriális eredetű endotoxin (pirogén)
- ▶ a patkórák amőbocitái felismerik a bakteriális lipopoliszacharidot (LPS)
- ▶ És kibocsátják a „koaguláns”-t
- ▶ Ez reakcióba lépve az LPS-sel, nagyon rövid idő alatt megalvasztják a környező folyadékot, ezáltal csapdába ejtik a behatoló baktériumot. Ezek a megalvadt részek annyira stabilak, hogy még a csapdába ejtett baktérium Brown-féle mozgását is megakadályozzák.



Manapság már színreakció is történik a gélesedésen túl → fotometriás mérés

Sterilizációs módszerek és körülmények

- ▶ Sterilizálás gőzzel (autoklávozás)
- ▶ Sterilizálás száraz hővel
- ▶ Sugársterilizálás
- ▶ Gázsterilizálás
- ▶ Sterilizálás szűréssel



Injekciók és infúziók összehasonlítása

	INJEKCIÓK	INFÚZIÓK
1. Alkalmazás	Parenterális gyógyszerbevitel	Volumenpótlás, parenterális táplálás, parenterális gyógyszerbevitel
2. Tartályok, eszközök	Ampulla, injekciós fecskendő	Infúziós palack, szerelések
3. Alkalmazott mennyiség	50 ml alatt	50 ml felett- 3-4 l is lehet
4. Alkalmazás ideje	Percben mérhető	6-10 óra is lehet
5. Oldószer	Injekcióhoz való víz, lipofil oldószerek, hidrofil oldószerrendszerek	Csak Aqua ad injectabilia! (injekcióhoz való víz)
6. Izohidria	pH=5-7, 3-8 (hatóanyag stabilitása)	Ha nem terápiás cél: pH=5-7 (3-8) Ha terápiás célból térünk el: (nem lehet cél az izohidria)
7. Izotónia	Vér és szövetnedvekkel izotóniás (beadás helyének figyelembevétele)	Eltérés oka: terápiás cél
8. Izoionia	Nem jelentős paraméter	Jelentősége van
9. Kolloid onkotikus nyomás	Nem jelentős paraméter	Jelentősége van, elsősorban a plazmapótlókban

Kötelelzően
tudandó receptek a
témából

Diureticum intravénás alkalmazásra

Pl.: Furosemid



Pl.: Furon

Rp./

Injectionum Furon

ampullas originales No. III (tres)

D.S.: Suo nomine, az orvos
kezéhez.

Epinephrin tartalmú injekció

epinephrin



Pl.: Tonogen

Rp./

Injectionum Tonogen

ampullam originalem No. I (unam)

D.S.: Suo nomine, az orvos
kezéhez.

1mg/ml

Digitalis tartalmú injekció

digoxin



Pl.: Digoxin

Rp./

Injectionum Digoxin

ampullas originales No. II (duas)

D.S.: Suo nomine, az orvos
kezéhez.

0,25mg/ml

Atropin injekció

atropin



Pl.: Atropin
ATROPINUM SULFURICUM-
EGIS 1 mg/ml

Rp./

Injectionum Atropin

ampullas originales No. II (duas)

D.S.: Suo nomine, az orvos
kezéhez.

0,25mg/ml

Gyógyszeres kivonatok

- ▶ Ide tartoznak:
 - ▶ Extractumok
 - ▶ Tincturák
 - ▶ Főzetek, forrázatok (Decoctumok, Infusumok)
 - ▶ (Mixturák)
 - ▶ (Elixírek)

Gyógyszeres kivonatok

- ▶ Def. (Ph.Hg.VII.) : a kivonatok növényi drogokból kivonással és általában **besűrítéssel** előállított jellegzetes szagú és ízű készítmények.
- ▶ (Ph.Hg.VIII.): állati eredetű is lehet, folyékony, szilárd, illetve a kettő közötti konzisztenciájú.
- ▶ A kivonás diffúziós művelet, mely során a megfelelően szárított és aprított drogból alkalmas oldószerrel kivonjuk az értékes ható-és kísérőanyagokat.
- ▶ Fontos hatóanyagok az alkaloidok, szaponinok, illóolajok, szteroidok, keserűanyagok, cseranyagok, flavonoidok, vitaminok például. Kísérőanyagok a szénhidrátok, fehérjék, zsírok, viaszok, enzimek stb
- ▶ A kivonatok előállítására általában nem az egész növényt használják fel, hanem csak azokat a részeit (= „drog”-ok), amelyek a legnagyobb mennyiségben tartalmazzák az adott hatóanyagot, hatóanyagokat
- ▶ Kivonatok eltartása: jól záró edényben, fénytől védve.
- ▶ Például:
 - ▶ + Extractum belladonnae siccum (száraz belladonna-kivonat),
 - ▶ Extractum liquiritiae fluidum (Folyékony édesgyökér-kivonat),
 - ▶ + Extractum strychni siccum (Száraz sztrichnosz-kivonat),
 - ▶ Extractum aloes siccum (Száraz aloé-kivonat).

Tinktúrák

- ▶ Def.: a tinktúrák növényi esetleg állati drogokból készített, **alkoholos vagy éteres-alkoholos híg kivonatok**, melyeknek színe, szaga és íze a felhasznált drogra és a kivonófolyadékra jellemző. (Ph.Hg.VII.)
- ▶ Példák:
Tinctura aurantii pro sirupo (Szirupkészítéshez való narancs-tinktúra),
+Tinctura belladonnae (Belladonna-tinktúra),
Tinctura chinae composita (Kínakéreg-tinktúra),
+Tinctura ipecacuanhae (Ipekakuána-tinktúra),
+Tinctura strychni (Sztrichnosz-tinktúra),
Tinctura thymi (Kakukkfű-tinktúra),
Tinctura saponariae (Szappangyökér-tinktúra),
Tinctura ratanhiaee (Ratanhia-tinktúra),
Tinctura amara (Keserű tinktúra),
Tinctura valerianae aetherea (Éteres valeriána-tinktúra),
Tinctura veratri (Veratrum-tinktúra).

Főzetek, forrázatok

- ▶ Def.: a főzetek (decocta) és a forrázatok (infusa) növényi drogokból, előírt hőmérsékleten vizes kivonással előállított gyógyszerkészítmények.
- ▶ Egyes főzetekkel, illetve forrázatokkal egyenértékű készítmények megfelelő tinktúrákból hígítással, a krioszikkálással előállított száraz kivonatokból pedig oldással is elkészíthetők. (Ph.Hg.VII.)
- ▶ A FoNo VI.-ban hivatalos főzetek, forrázatok:
 - ▶ Decoctum saponariae,
 - ▶ +Infusum ipecacuanhae,
 - ▶ Infusum sennae cum natrio sulfurico.

Érdekességek

Mixtúra (Mixture)

- ▶ A mixtúra olyan oldat, amely tartalmaz(hat) finom eloszlású szuszpendált hatóanyagot is, ez általában a tinktúrák hígítása során keletkezik. A mixtúrák a heterogén diszperz rendszerbe tartozó, általában perorális használatra szánt cukortartalmú gyógyszerkészítmények. A bennük diszpergált szilárd részecskék nagysága a kolloid mérettartományhoz közel esik, így a diszpergált anyag lassan, de ülepedik. „Használat előtt felrázandó!”
- ▶ FoNoVII.:
 - ▶ Mixtura pectoralis (Expectorans) (gyakori);
Mixtura antirheumatica (Antirheumaticum, Derivans; külsőleg bedörzsölésre);
Mixtura solvens (Expectorans)

Elxírium (Elixirium)

- ▶ Olyan oldat, amely a hatóanyagokon kívül nagyobb mennyiségű cukrot és alkoholt tartalmaz. Az előbbi általában szirup, az utóbbi rendszerint tinktúra formájában van az összetételben.
- ▶ Ph.Hg.VII.: Elixirium thymi compositum (Expectorans, Antitussivum) (gyakori pl. összetett köptetőkben)

Kötelelzően tudandó receptek a témából

Infusum ipecacuanhae FoNo szerint

- ▶ Infusum ipecacuanhae
- ▶ Fono dosis (= 200g)

Rp./

Infusi ipecacuanhae

FoNo doses duas (II)

Detur ad vitrum fuscum

Signetur: Köptető. Naponta 3-4-szer
15ml-t étkezés után bevenni. Hűvös
helyen tartandó.

Infusum ipecacuanhae

INFUSUM IPECACUANHAE

(Inf. ipecac.)

Tinctura ipecacuanhae	3,0	g
Spiritus anisatus	2,0	g
Solutio conservans	1,0	g
Aqua destillata	ad 200,0	g (194,0 g)

Expedíció: Sötét üvegben, vagy műanyag tartályban, adagolókanállal.

Szignatúra: Naponta 3-4-szer 15 ml-t étkezés után bevenni. Hűvös helyen tartandó.

Felhasználhatósági időtartam 1 hónap.

Expectorans.

Phytotherapeuticum.

Megjegyzés:

- Szükség esetén a készítmény a következő ízesített változatban is elkészíthető:
Tinctura ipecacuanhae 3,0 g
Sirupus aurantii
vel
Sirupus rubi idaei 60,0 g
Solutio conservans 1,0 g
Aqua destillata ad 200,0 g (136,0 g)
Az ízesített változat 36 g szacharózt tartalmaz.
- Szükség esetén az orvos 2,0 g Natrium hydrogencarbonicummal, 3,0-5,0 g Kalium iodatummal, 0,15-0,25 g Ephedrinium chloratummal is rendelheti.
- Efedinium-kloriddal történő rendelés esetén figyelembe kell venni, hogy guanetidin, MAO-bénítók és metidopa a készítmény hatását együttes alkalmazás esetén veszélyes mértékben fokozhatja.

"Hatóanyagok:

Tinctura ipecacuanhae: Expectorans.

Javallat: A légutak fokozott váladékozással járó gyulladásos folyamatai.

Ellenjavallat: Gyermekgyógyászatban e nagyobb koncentrációjú infusum helyett az Infusum ipecacuanhae pro parvulot alkalmazzuk.

Figyelmeztetés: Táplálkozási zavarok esetén akkumulálódik, cardiotoxikus és myopathiás elváltozásokat okozhat. A fennálló cardiovascularis elváltozások súlyosbodásának veszélyét az abszorbeálódott ipekakuána fokozza.

Kölcsönhatás: Az aktív szén adszorbeálja, együttadás esetén az ipekakuána hatástalan.

Mellékhatás: Cardiomyopathia, álomosság, lethargia, hasmenés, myopathia, oesophagus laceratio alakulhat ki."

INFUSUM IPECACUANHAE PRO PARVULO

(Inf. ipecac. pro parvul.)

Tinctura ipecacuanhae	1,0	g
Spiritus anisatus	V	gtt
Sirupus sorbiti FoNo VII.		
vel		
Sirupus simplex	20,0	g
Solutio conservans	1,0	g
Aqua destillata	ad 100,0	g (78,0 g)

Expedíció: Sötét üvegben, vagy műanyag tartályban, adagolókanállal.

Szignatúra: 3 éven felüli gyermeknek naponta 3-4-szer 5-10 ml-t étkezés után beadni. Hűvös helyen tartandó. Gyermekgyógyszer.

Felhasználhatósági időtartam 1 hónap.

Expectorans.

Phytotherapeuticum.

Megjegyzés:

- 14 g szorbitot vagy 13 g szacharózt tartalmaz.
- Szükség esetén a készítmény a következő ízesített változatban is elkészíthető:
Tinctura ipecacuanhae 1,0 g
Sirupus aurantii
vel
Sirupus rubi idaei 40,0 g
Solutio conservans 1,0 g
Aqua destillata ad 100,0 g (58,0 g)
Az ízesített változat 24 g szacharózt tartalmaz.

"Hatóanyagok:

Tinctura ipecacuanhae: Expectorans.

Javallat: A légutak fokozott váladékozással járó megbetegedései.

Ellenjavallat: Fokozott aspiráció veszélye. 3 éves kor alatt alkalmazása nem ajánlatos.

Figyelmeztetés: Táplálkozási zavarok esetén akkumulálódik, cardiotoxikus és myopathiás elváltozásokat okozhat. A cardiovascularis elváltozások veszélyét az abszorbeálódott ipekakuána fokozza.

Kölcsönhatás: Az aktív szén adszorbeálja, együttadás esetén az ipekakuána hatástalan.

Mellékhatás: Cardiomyopathia, álomosság, lethargia, hasmenés, myopathia, oesophagus laceratio alakulhat ki."