

MUNI
PHARM

1

Transdermální terapeutické systémy

Doc. PharmDr. Růta Mastejková, CSc.
Ústav farmaceutické technologie FaF MUNI

2

Prostup léčiva
do podkožních vrstev

3

Generace transdermálních systémů

- Transdermální přípravky 1. generace
 - léčiva schopná prostupu přes kůži na základě vyhovujících fyzikálně-chemických vlastností
 - molekulová hmotnost (do 500 Da), rozdělovací koeficient ($\log P_{\text{oktanol/voda}}$), teplota tání, rozpustnost ve vodě, denní dávka
 - pro lipofilní léčiva s malou molekulou

4

Generace transdermálních systémů

- Transdermální přípravky 2. generace
 - transport léčiv přes kůži je zvyšován
 - přidáním chemických enhancerů
 - působením zvýšené teploty
 - pro menší molekuly nejen čistě lipofilního charakteru

5

Generace transdermálních systémů

- Transdermální terapeutické systémy 3. generace
 - systémy pro transport velkých molekul
 - prostup léčiva je zvyšován
 - s použitím prvků manipulace s rohovou vrstvou
 - v současné době převažuje
 - uplatněním částicových systémů, hlavně nano-
 - v současné době „v plenkách“

6

Zvýšená teplota jako enhancer penetrace

7

CHADD™

- Controlled Heat-Assisted Drug Delivery
 - penetraci léčiva zvyšuje element produkující teplo – řízená produkce tepla
 - teplo vzniká chemickou reakcí, kterou spouští kyslík po vyndání náplasti z obalu a aplikaci
 - složení elementu: práškové železo, aktivované uhlí, NaCl, dřevěná moučka, voda, filtrační papír
 - rozměry a počet otvorů na povrchu náplasti propouští přesné množství O₂ nutné ke zvýšení teploty o 4-5 °C, max. do 40 °C

8

CHADD™

- Mechanismus působení
 - částečná fluidizace mezibuněčných lipidů rohové vrstvy, mírné rozvolnění rohové vrstvy
 - snazší přístup molekul léčiva
 - zvýšené prokrvení rozšířením drobných cév v pokožce a ve škáře
 - rychlejší účinek

9

CHADD™

- Controlled Heat-Assisted Drug Delivery
 - 1) element produkující teplo jako samostatná náplast, která se přikládá k transdermální náplasti s léčivem
 - zkoumají se možnosti uplatnění, probíhaly klinické zkoušky – náplast s ketaprofenem/CHADD
 - 2) element produkující teplo je již součástí transdermální náplasti s léčivem
 - v klinické praxi

10

CHADD™

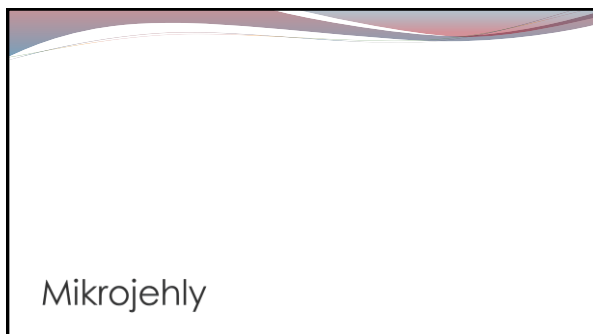
- Na trhu
 - Synera™, Rapydan
 - léčivo: lidokain a tetrakain (aa 70 mg) v podobě eutektické směsi
 - eutektická směs představuje olejovou fázi emulze, kterou je nasycena netkaná textilie; další látky: PVA, sorbitan-monopalmitát (Span), voda, parabeny
 - náplast cca 50 cm², aktivní zóna 10 cm²

11

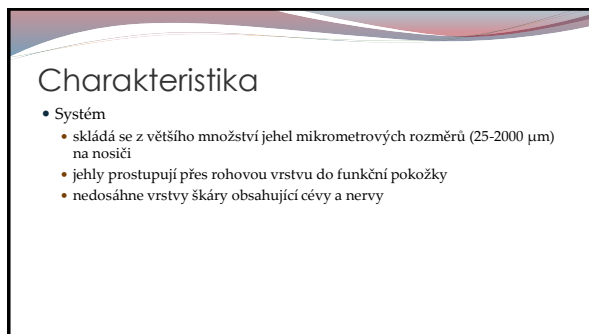
CHADD™

- Synera™, Rapydan
 - základní indikace – pediatrická praxe – znečitlivění místa při drobných zákrocích (aplikace max. na 30 min.)
 - v jednotlivých klinických aplikacích a klinických zkouškách
 - u různých bolestivých stavů
 - tenisový loket, syndrom karpálního tunelu, artritida
 - potlačení bolesti po traumatech

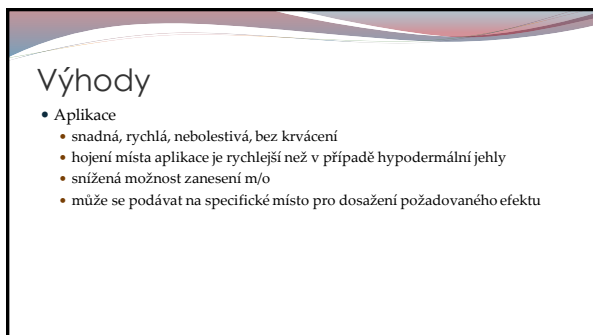
12



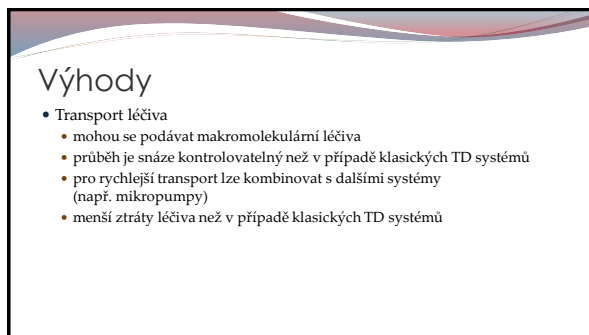
13



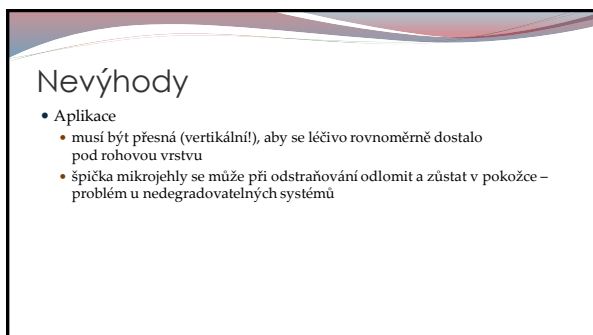
14



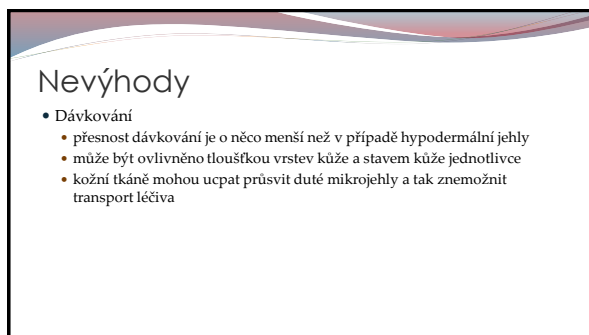
15



16



17



18

Aplikační oblasti

- Imunizace
- Transport bioaktivních makromolekul
 - hormony, peptidy, proteiny
- Transport ostatních léčiv
- Odběry krve a tělních kapalin pro diagnostické účely (duté mikrožehly)
- Kosmetické produkty a procedury

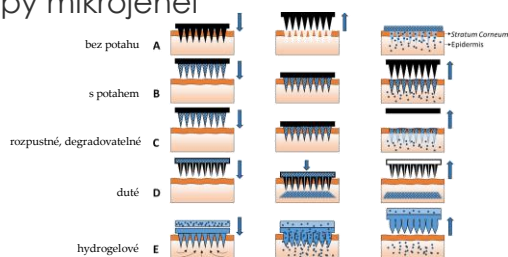
19

Typy mikrožehel

- Tuhé, nedegradovatelné
 - bez potahu
 - s potahem
 - léčivo v potahu
 - duté
 - hydrogelové
- Rozpuštěné nebo degradovatelné

20

Typy mikrožehel



21

Tuhé, nedegradovatelné mikrožehly

- Bez potahu – „poke and patch“ („zabodnout a záplatovat“)
 - bez léčiva
- slouží ke zvýšení prostupnosti rohové vrstvy pro následující aplikaci přípravku (náplast, roztok, polotuhý přípravek)
- nejstarší systém
- léčivo se do kůže dostává difúzí přes vytvořené mikropóry
 - velikost a četnost pórů
 - charakter aplikovaného přípravku

22

Tuhé, nedegradovatelné mikrožehly

- Bez potahu – „poke and patch“
 - výhody
 - relativně jednoduché
 - nevyžadují procesy pro inkorporaci léčiva (např. potahování, enkapsulaci apod.) – to se dodává samostatnou formulací
 - prodloužené uvolňování

23

Tuhé, nedegradovatelné mikrožehly

- Bez potahu – „poke and patch“
 - nevýhody
 - dva kroky při aplikaci
 - vyžadují další aplikační formu pro léčivo
 - často se využije jen část léčiva (obzvlášť v případě náplastí)
 - nepřesné dávkování

24

Tuhé, nedegradovatelné mikrojechly

- Materiály pro výrobu
 - kovy
 - titan, nerez, nikl, měď
 - křemík
 - sklo
 - polymerní látky
 - polymethylmethakryláty, polykarbonáty, polystyren
 - keramické materiály

25

Tuhé, nedegradovatelné mikrojechly

- Bez potahu – „poke and patch“
 - výrobní postupy
 - mikrojechly z křemíku
 - suché leptání
 - kovové mikrojechly
 - laserová ablace
 - laserové řezání
 - suché leptání

26

Tuhé, nedegradovatelné mikrojechly

- Bez potahu – „poke and patch“
 - výrobní postupy
 - polymerní mikrojechly
 - fotolitografické postupy s použitím UV nebo rentgenového záření
 - keramické mikrojechly
 - tvarování ve formách (micromolding)
 - litografie

27

Tuhé, nedegradovatelné mikrojechly

- Bez potahu – „poke and patch“
 - uplatnění
 - kosmetická dermatologie – zvýšení účinnosti topicky aplikovaných přípravků
 - Dermaroller, Dermapen
 - dermatologie – zvýšení účinnosti dermatologických procedur
 - 3M Microchannel Skin System

28

Tuhé, nedegradovatelné mikrojechly

- Bez potahu – „poke and patch“
 - uplatnění
 - aplikace léčiv se systémovým účinkem – zatím se v klinické praxi nepoužívá
 - zkoušky *in vitro*
 - zkoušky *in vivo* na zvířatech
 - zkoušky na lidských dobrovolnících
 - naltrexon (mikrojechly + gel)

29

Tuhé, nedegradovatelné mikrojechly

- S potahem – „coat and poke“ („potáhnout a zabodnout“)
 - s léčivem v potahu mikrojechel
 - potah různého charakteru
 - rychle rozpustný
 - pomalu degradovatelný

30

Tuhé, nedegradovatelné mikrojechly

- S potahem – „coat and poke“
 - lze vytvořit systémy s rychlým nebo pozvolným účinkem
 - rozhoduje charakter potahu
 - rozpustný potah
 - léčivo se uvolní rychle v závislosti na tloušťce a rozpustnosti potahu
 - degradovatelný potah
 - potah zůstává v pokožce a z něj se pak léčivo postupně uvolňuje

31

Tuhé, nedegradovatelné mikrojechly

- S potahem – „coat and poke“
 - výhody
 - přesné dávkování
 - není zapotřebí dodatečných opatření
 - pevnost mikrojel potažením zůstává zachovaná

32

Tuhé, nedegradovatelné mikrojechly

- S potahem – „coat and poke“
 - nevýhody
 - malá kapacita pro léčivo
 - vyžadují vytvoření disperze léčiva a účinnou potahovací techniku
 - snížení ostrosti/schopnosti průniku mikrojel kůži

33

Tuhé, nedegradovatelné mikrojechly

- Materiály pro výrobu
 - tělo mikrojechly – stejné jako u jehel bez potahu
 - kovy (titan, nerez, nikl, měď), keramik, sklo, polymerní látky
 - potah
 - léčivo dispergované v nosiči (roztok polymerních či nepolymerních a dalších pomocných látek)

34

Tuhé, nedegradovatelné mikrojechly

- S potahem – „coat and poke“
 - výrobní postupy
 - výroba samotných mikrojel (viz předchozí)
 - design pro snazší a účinnější potahování
 - trojrozměrné struktury
 - „kapsy“ pro zvýšení kapacity pro inkorporaci léčiva

35

Tuhé, nedegradovatelné mikrojechly

- S potahem – „coat and poke“
 - výrobní postupy
 - potahování jednou nebo vícero vrstvami
 - namáčením
 - nastříkáním

36

Tuhé, nedegradovatelné mikrojechly

- S potahem – „coat and poke“
 - výrobní postupy
 - potahování
 - disperze k potahování – vodný roztok obsahující
 - látky upravující smáčivost (tenzidy)
 - látky zvyšující viskozitu
 - deriváty celulosy (NaCMC, MC), PVP, algináty aj.
 - stabilizátory v případě obsahu bioaktivních látek
 - nejčastěji různé cukry (trehalosa, sacharosa, glukosa), inulin, dextran

37

Tuhé, nedegradovatelné mikrojechly

- S potahem – „coat and poke“
 - Zosano Macroflux
 - v klinických zkouškách
 - Qtrypta™
 - zolmitriptan – zastavení záchvatu migrény
 - B104 (ZP-PHT)
 - teriparatid (PTH) – léčba těžkých forem osteoporózy (aplikace 1x/den, 1x/týden)
 - D107 (ZP-Glucagon)
 - glukagon (0,5 a 1,0 mg) – léčba těžké hypoglykémie
 - vakcína proti chřipce (1. fáze), ve vývoji proti covid-19

38

Tuhé, nedegradovatelné mikrojechly

- S potahem – „coat and poke“
 - 3M sMIS (solid microstructured transdermal systém)
 - 300-1500 mikrojechel o výšce 250-700 μm
 - dávka léčiva až 0,5 mg
 - délka aplikace (doba uvolnění léčiva) 30 s až 10 min.
 - v klinických zkouškách
 - 1. a 2. fáze pro vakcinaci
 - abaloparatid pro léčbu osteoporózy

39

Tuhé, nedegradovatelné mikrojechly

- Duté – „poke and flow“ („zabodnout a proudit“)
 - s kapalným léčivem
 - jehly a zásobník tvoří jeden celek
 - mikrojechly (aplikační nástavec) zvlášť, k tomu samostatný zásobník (např. stříkačka) umožňující dávkování
 - léčivo se uvolňuje/dodává průsvitem mikrojechly

40

Tuhé, nedegradovatelné mikrojechly

- Duté – „poke and flow“
 - velmi důležitý design jehly, musí umožnit
 - dobré proudění roztoku
 - zabránit jejímu ucpání při průchodu kůži

41

Tuhé, nedegradovatelné mikrojechly

- Duté – „poke and flow“
 - výhody
 - umožňují regulovat rychlost dodávání léčiva, např. pomocí pumpy
 - systém s největší kapacitou pro léčivo
 - přesné dávkování
 - umožňují zabudování do MEMS

42

Tuhé, nedegradovatelné mikrojechly

- Duté – „poke and flow“
- nevýhody
 - složitější systémy
 - riziko ucpání jehly
 - nebezpečí úniku určitého množství roztoku

43

Tuhé, nedegradovatelné mikrojechly

- Duté – „poke and flow“
- materiály pro výrobu
 - zpravidla nedegradovatelné
 - kovy
 - keramik
 - sklo
 - polymery

44

Tuhé, nedegradovatelné mikrojechly

- Duté – „poke and flow“
- výrobní postupy
 - zpravidla s použitím mikroelektromechanických technik
 - mikroobrábění (strojní zpracování), hluboké reaktivní iontové leptání keramiky, integrované litografické tvarování do forem aj.

45

Tuhé, nedegradovatelné mikrojechly

- Duté – „poke and flow“
- 3M hMTS (hollow microstructured transdermal system)
 - jednotlivá dávka 0,5-2 ml (12 polymerních jehel)
 - 1. fáze zkoušek
- Debioject™ mikrojechly
 - design jehly
 - otvor/otvory z bočních stran zabraňují ucpání jehly při propichování kůže
 - délka jehly 350-900 μm
 - materiál jehel
 - keramik potažený SiO₂

46

Tuhé, nedegradovatelné mikrojechly

- Duté – „poke and flow“
- Debioject™ mikrojechly
 - systém se skládá z aplikátoru (mikrojehel) a samostatného zásobníku
 - aplikátor může mít různý počet mikrojehel
 - klinické zkoušky – vakcinace
- MicronJet (NanoPass Technologies, Ltd.)
 - mikrojechly z keramiky na nástavci stříkačky
 - klinická zkouška s chřipkovou vakcínou

47

Tuhé, nedegradovatelné mikrojechly

- Hydrogelové
 - nejnovější systém
 - jehly jsou tvořeny hydrogelem, který se nerozpouští, pouze bobtná
 - léčivo se uvolňuje difúzí přes nabobtnalý hydrogel
 - po uvolnění léčiva se hydrogel odstraní

48

Tuhé, nedegradovatelné mikrožehly

- Hydrogelové
 - materiály pro výrobu
 - základní: kopolymer polymethylvinyletheru a kyseliny maleinové vhodně zesíleny
 - další: chitosan, PVA, PLGA (zesílené)
 - výrobní postupy
 - lze uplatnit postupy používané pro výrobu rozpustných mikrožehel

49

Rozpustné, degradovatelné mikrožehly

- „Poke and release“ („zabodnout a uvolnit“)
 - s léčivem
 - dispergovaným v celém materiálu mikrožehly
 - obsaženém jen ve špičce
 - po aplikaci se mikrožehly v závislosti na materiálu
 - rozpouští
 - postupně degradují

50

Rozpustné, degradovatelné mikrožehly

- „Poke and release“
 - lze vytvořit systémy
 - s okamžitým (rychlým) uvolňováním léčiva
 - materiál žehly je snadno rozpustný
 - prodlouženým uvolňováním léčiva
 - materiál žehly časem degradovatelný
 - pro zvýšení kapacity pro léčivo, může systém současně obsahovat náplast, sloužící jako zásobník léčiva

51

Rozpustné, degradovatelné mikrožehly

- „Poke and release“
 - výhody
 - přesné dávkování
 - nehrozí otupění žehly
 - nevyžaduje dodatečné zařízení
 - nízké ztráty léčiva při výrobě

52

Rozpustné, degradovatelné mikrožehly

- „Poke and release“
 - nevýhody
 - nižší mechanická odolnost než v případě nerozpustných žehel
 - často nižší ostrost/schopnost penetrace
 - relativně nízká kapacita pro léčivo
 - vyžadují pečlivou formulaci disperze pro výrobu mikrožehel

53

Rozpustné, degradovatelné mikrožehly

- Materiály pro výrobu
 - rozpustné mikrožehly
 - karboxymethylcellulosa, PVE, různé cukry (sacharosa, maltosa), amylopektin, dextran, chondroitin-sulfát, chitosan a další
 - degradovatelné mikrožehly
 - kyselina polymléčná (PLA)
 - kyselina polyglykolová (PGA)
 - kopolymery kyselin mléčné a glykolové (PLGA)

54

Rozpuslné, degradovatelné mikrogehly

- Výrobní postupy
 - tvarování s použitím mikroforem (micromolding) – základní metoda
 - odlévání s odpařením rozpouštědla (nejčastěji voda)
 - *in situ* polymerizace ve formě (např. pomocí UV)
 - centrifugace
 - tvarování taveniny
 - „vytahování“ do potřebného tvaru

55

Rozpuslné, degradovatelné mikrogehly

- „Poke and release“
 - rychlorozpuslné mikrogehly vyvinuté Georgia Institute of Technology (GIT) pro imunizaci samotným pacientem
 - 1. fáze klinických zkoušek ve spolupráci s Micron Biomedical, Inc. – chřipková vakcína, následovat by měla polio vakcína (proti dětské obrně)

56

Rozpuslné, degradovatelné mikrogehly

- „Poke and release“
 - rychlorozpuslné mikrogehly GIT
 - materiál PVP
 - směs lyofilizované vakcíny a vinylpyrrolidonu se ve formě polymerizuje působením UV při pokojové teplotě
 - k úplnému rozpuštění jehel dochází do 15 min., zbývající kryt se pak odstraní

57

Hodnocení

- Charakteristika tvaru (elektronová mikroskopie)
- Funkční kapacita pro léčivo
- Síla potřebná k proniknutí do lidské kůže
- Síla potřebná k zlomení mikrogehel

58

Hodnocení

- Bezpečnostní rozmezí
 - poměr mezi silou potřebnou k proniknutí kůže a silou, při které se mikrogehly polámou – musí být <1
- Testy penetrace a difuze
 - *in vitro* a *in vivo*
- Testy biologické bezpečnosti

59

Iontoforéza

60

Iontoforéza

- Metoda určená pro aktivní transport léčiv do tkání organismu pomocí slabého elektrického proudu (0,5 mA/cm² i méně)
 - založená na principu odpuzování stejně nabitých částic, tj. elektroda dopravuje přes kůži léčivo se stejným nábojem

61

Výhody

- Umožňuje transport jak ionizovaných, tak i neionizovaných léčiv
- Zvyšuje transport polárních látek a vysokomolekulárních sloučenin
- V závislosti na druhu aplikovaného proudu, poskytuje nepřetržité nebo pulzní uvolňování léčiva
- Snazší kontrola přívodu léčiva v závislosti na množství aplikovaného proudu
- Hodí se pro lokální a systémový účinek

62

Výhody

- Transport léčiva je méně závislý na vlastnostech rohové vrstvy jednotlivců – rozhoduje hlavně aplikovaný proud
- Snadné ukončení přívodu léčiva
- Bariérové funkce kůže zůstávají neporušené
- Minimální podráždění kůže

63

Nevýhody

- Omezuje se na léčiva s relativně krátkou dobou aplikace
- Hodí se jen pro iontové sloučeniny
- Nejistý výsledek u vysokomolekulárních sloučenin
- Vyšší intenzita/hustota proudu může vyvolat bolest
- Může ovlivňovat činnost implantovaných přístrojů

64

Faktory ovlivňující transport

- Vlastnosti léčiva
 - molekulová hmotnost, velikost molekuly
 - obecně, transport léčiva se zhoršuje se zvyšující se molekulovou hmotností
 - náboj
 - obecně transport kationtů je snazší než aniontů
 - polarita
 - ideální jsou hydrofilní polární sloučeniny
 - koncentrace
 - obecně zvyšuje transport léčiva

65

Faktory ovlivňující transport

- Vlastnosti přípravku/formulace
 - pH
 - ovlivňuje pH a náboj povrchu kůže i ionizovatelnost léčiva
 - ko-ionty (ionty se stejným nábojem)
 - mohou soupeřit s ionty léčiva a snižovat transport

66

Faktory ovlivňující transport

- Parametry iontoforézy
 - síla/intenzita proudu
 - lineární závislost mezi silou proudu a transportem léčiva
 - nesmí být větší než 1 mA, aby nevyvolala nepříjemné pocity pro pacienta
 - obecně se v humánní praxi omezuje na 0,5 mA/cm²
 - délka působení proudu by neměla být delší než 3 min. – nebezpečí podráždění nebo popálení

67

Faktory ovlivňující transport

- Parametry iontoforézy
 - nepřetržitý vs. pulzní proud
 - pulzní proud je pro transport léčiva efektivnější
 - délka aplikace
 - transport léčiva se s délkou aplikace zvyšuje
 - materiál a konstrukce elektrod

68

Faktory ovlivňující transport

- Biologické faktory
 - vlastnosti jedince
 - menší vliv než u klasických transdermálií
 - stav kůže (rohové vrstvy)
 - menší vliv než u klasických transdermálií

69

Uplatnění v klinické praxi

- Na trhu
 - Zecuity™ – iontoforetická náplast obsahující sumatriptan
 - pro zastavení akutního záchvatu migrény
 - dodává 6,5 mg sumatriptanu během 4 hodin, po které je aplikována
 - max. 2 náplasti během 24 hod., druhá nejdříve po 2 hod.
 - aplikuje se na paži nebo stehno

70

Uplatnění v klinické praxi

- Na trhu
 - LidoSite® – iontoforetický systém, obsahující lidokain a epinefrin
 - k dermální anestezii před drobným zákrokem
 - během 10 min. aplikace se dosáhne znečtivění do hloubky 10 mm, které trvá cca 1 hod.

71

Uplatnění v klinické praxi

- Na trhu
 - IONSYS – iontoforetický, pacientem řízený systém
 - až 80 dávek (40 µg/dávka, doba uvolňování 10 min. po aktivaci tlačítkem), nalepí se na 24 hod.
 - dva hydrogelové rezervoáry, ten s léčivem se nachází pod tlačítkem
 - polyisobutylénové adhezivum
 - indikace: silná, akutní, pooperační bolest; k použití pouze v nemocnici

72

Uplatnění v klinické praxi

- Na trhu
 - IontoPatch – naplnitelné iontoforetické náplasti
 - k naplnění před aplikací
 - k naplnění po aplikaci
 - Hybresis – naplnitelné náplasti
 - před aplikací se polštářky na elektrodách nasytí 1,5 ml roztoku léčiva a roztoku NaCl
 - po aplikaci na kůži se na 3 min. nasadí přístroj řídicí dávkování

73

Uplatnění v klinické praxi

- Ve stádiu klinických zkoušek
 - léčba ženské neplodnosti
 - Smart Patch (Vyteris) (ukončená 2. fáze)
 - obsahuje FDA schválený peptid
 - Lutrepatch (2. fáze)
 - GnRH (gonadotropin uvolňující hormon)

74

Uplatnění v kosmetice

- Na trhu
 - Ionotox – iontoforetická naplnitelná náplast
 - aplikace na 20 min. 1x/týden, 4 týdny

75

Informace o duševním vlastnictví

- Tento materiál je autorským dílem vytvořeným zaměstnanci Masarykovy univerzity
- Studenti kurzu/předmětu mají právo pořídit si kopii materiálu pro potřeby vlastního studia
- Jakékoliv další šíření prezentace nebo její části bez svolení Masarykovy univerzity je v rozporu se zákonem

MUNI Ústav
PHARM farmaceutické
technologie



76