



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ  
ΚΑΙ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ



ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ  
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ,  
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ ΚΑΙ  
ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

# «Ανάπτυξη φαρμάκου για το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2»

---



Τράκα Ελένη

Αθήνα, Ιανουάριος 2019

## Ευχαριστίες

Η παρούσα ερευνητική εργασία πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του Διδρυματικού Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Βιοεπιχειρείν», το οποίο συνδιοργανώνεται από το Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και του Ινστιτούτου Χημικής Βιολογίας του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών.

Ολοκληρώθηκε στο Τμήμα Έρευνας και Ανάπτυξης της φαρμακευτικής εταιρείας Pharmathen SA υπό την επίβλεψη της κυρίας Βασιλικής Σαμαρά, ως επικεφαλής του Τμήματος, την οποία και ευχαριστώ για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε στην ανάθεση του θέματος, καθώς και για την ευκαιρία που μου έδωσε να εργαστώ στην ερευνητική ομάδα της σύνθεσης των Φαρμάκων (Formulation Department). Ιδιαίτερως σημαντική ήταν η συμβολή, των συνεργατών μου στο Τμήμα με τους οποίους είχα άφογη συνεργασία. Κυρίως όμως, θέλω να ευχαριστήσω τον Βασίλη Μπενέκη (Senior Research Scientist) για την πολύτιμη βοήθειά του κατά τη διεξαγωγή των πειραμάτων.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τα μέλη της τριμελούς επιτροπής κάθε έναν ξεχωριστά: κ. Πίντζα Αλέξανδρο, κα Πλέτσα Βασιλική, κ. Ζωγράφο Σπυρίδων, καθώς και τον διευθυντή του προγράμματος κ. Λεωνίδα Δημήτριο για την καθοδήγηση και τη βοήθειά τους.

## Περίληψη

Στα πλαίσια της παρούσας εργασίας πραγματοποιήθηκε μελέτη για τον καθορισμό βέλτιστης σύνθεσης φαρμάκου για το διαβήτη τύπου 2. Ως δραστική ουσία χρησιμοποιήθηκε ένας αναστολέας του ενζύμου DPP-4 (διπέπτουλ-πεπτιδάση 4). Το DPP-4 αναστέλλει τη δράση των ινκρετινών, οι οποίες είναι μεταβολικές ορμόνες που εκκρίνονται στο λεπτό έντερο και οδηγούν στη μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Μέσω της προσέγγισης του Πειραματικού Σχεδιασμού (DOE) και την εφαρμογή φαρμακοτεχνικών μεθόδων, επιλέχθηκε μια βέλτιστη σύνθεση (formulation) η οποία τηρεί τις προδιαγραφές της φαρμακοποιίας για την εν λόγω κατηγορία φαρμάκου (άμεσης αποδέσμευσης). Η βέλτιστη σύνθεση θα χρησιμοποιηθεί στην πορεία για την παραγωγή του τελικού δισκίου του φαρμάκου. Εφόσον πραγματοποιηθούν περεταίρω μελέτες και αναλύσεις στο τελικό προϊόν, θα είναι εφικτή η παραγωγή του και σε βιομηχανική κλίμακα.

## **Abstract**

In the context of this work, a study was carried out to determine the optimal drug composition for type 2 diabetes. A DPP-4 inhibitor (dipeptyl peptidase 4) was used as the active substance. DPP-4 inhibits the action of incretins, which are metabolic hormones secreted in the small intestine that lead to a decrease in blood glucose levels. Through the Experimental Design (DOE) approach and the application of pharmacotechnical methods, an optimum formulation was selected that adheres to the pharmaceutical industry specifications for this drug category (immediate release). The optimum composition will be used to produce the final drug tablet. If further studies and analyzes are carried out on the finished product, it will be possible to produce it on an industrial scale.

## Σκοπός της διπλωματικής εργασίας

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η ανάπτυξη μια βέλτιστης σύνθεσης φαρμάκου, υπό τη μορφή δισκίου, για το διαβήτη τύπου 2, χρησιμοποιώντας ως δραστική ουσία έναν αναστολέα της DPP-4. Η κατάληξη σε μια βέλτιστη σύνθεση έγινε με τη βοήθεια του προγράμματος Minitab και την προσέγγιση factorial DOE (Design of Experiment).

## Περιεχόμενα

### A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

#### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 - Ιστορική αναδρομή στην ανάπτυξη της φαρμακολογίας, ορισμοί και ταξινόμηση των φαρμάκων

|   |    |
|---|----|
| 1.1. Ιστορική αναδρομή.....   | 8  |
| 1.2. Ορισμοί για τα φάρμακα.....  | 10 |
| 1.3. Ταξινόμηση φαρμάκων.....   | 10 |
| 1.4. Τα πρωτότυπα, τα γενόσημα, τα βιοπαρόμοια και τα ορφανά φάρμακα..... | 12 |

#### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 - Γενικές έννοιες της φαρμακολογίας

|  |    |
|--|----|
| 2.1. Απορρόφηση και μεταφορά φαρμάκων στον θεραπευτικό τους στόχο... | 14 |
| 2.2 Βιοδιαθεσιμότητα φαρμάκου.....                                   | 15 |
| 2.3. Μεταβολισμός και απέκκριση φαρμάκων.....                        | 15 |
| 2.4. Τρόποι χορήγησης φαρμάκων.....                                  | 15 |
| 2.4.1. Χορήγηση μέσω του γαστρεντερικού σωλήνα.....                  | 16 |
| 2.4.2. Παρεντερική χορήγηση.....                                     | 17 |

#### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 - Φαρμακοτεχνικές μορφές – Φαρμακευτική τεχνολογία

|   |    |
|---|----|
| 3.1 Δισκία.....   | 19 |
| 3.2 Παραγωγή των δισκίων.....                           | 21 |
| 3.2.1 Μέθοδοι κοκκοποίησης.....                         | 21 |
| 3.2.2. Παραγωγή δισκίων μετά από υγρή κοκκοποίηση ..... | 24 |
| 3.2.3 Παραγωγή δισκίων με απευθείας συμπύεση.....       | 27 |
| 3.3 Έκδοχα – Βοηθητικά δισκιοποίησης .....              | 28 |
| 3.3.1 Κατηγορίες εκδόχων.....                           | 28 |

|  |    |
|--|----|
| 3.4 Έλεγχος ποιότητας δισκίων.....                 | 31 |
| 3.4.1 Γενική εμφάνιση.....                         | 32 |
| 3.4.2 Δοκιμασία σκληρότητας .....                  | 32 |
| 3.4.3 Έλεγχος ομοιομορφίας βάρους .....            | 33 |
| 3.4.4 Δοκιμασία αποσάρθρωσης (disintegration)..... | 35 |
| 3.4.5 Δοκιμασία διάλυσης (dissolution).....        | 36 |

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 - Διαβήτης τύπου 2**

|   |    |
|---|----|
| 4.1 Μεταβολισμός γλυκόζης και διαβήτης.....   | 38 |
| 4.2 Ινκρετίνες, αναστολείς διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 - Ο ρόλος τους στην νόσο του διαβήτη |    |
| 4.2.1. Το φαινόμενο των ινκρετινών.....   | 39 |
| 4.2.2 Δράσεις του GIP.....  | 40 |
| 4.2.3 Δράσεις του GLP-1.....  | 41 |
| 4.2.4 Φαινόμενο των ινκρετινών και διαβήτης τύπου 2.....                                    | 42 |
| 4.2.5 Αναστολείς διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4).....                                   | 43 |

## **Β. ΥΛΙΚΑ – ΜΕΘΟΔΟΙ**

|   |    |
|---|----|
| 1. Υλικά.....   | 44 |
| 2. Παραγοντικός Σχεδιασμός Πειράματος (Factorial Design of Experiment – DOE)..... | 44 |
| 3. Παραγωγή δισκίων.....  | 45 |
| 4. Φαρμακοτεχνικές μέθοδοι.....   | 47 |

## **Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ..... 48**

## **Δ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ..... 52**

## A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 - Ιστορική αναδρομή στην εξέλιξη της φαρμακολογίας, ορισμοί και ταξινόμηση των φαρμάκων

#### 1.1. Ιστορική αναδρομή

Η ανακάλυψη και ανάπτυξη φαρμάκων έχει μια μακρά ιστορία και χρονολογείται από τις αρχές του ανθρώπινου πολιτισμού. Τα πρώτα φάρμακα προήλθαν κυρίως από φυτά, όπως βότανα που στη συνέχεια συμπληρώθηκαν από ζωικά υλικά καθώς και ανόργανες ουσίες. Αυτά τα φάρμακα πιθανότατα ανακαλύφθηκαν μέσω ενός συνδυασμού δοκιμών και παρατήρησης των αντιδράσεων σε ανθρώπους. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η χρήση φλοιού ιτιάς για την παρασκευή φαρμάκου με αναλγητικές και αντιπυρετικές ιδιότητες.

Η χρήση φυτικών σκευασμάτων για φαρμακευτικούς σκοπούς που υπάρχει και στις μέρες μας, αναπτύχθηκε ανεξάρτητα σε διάφορους πολιτισμούς, παρόλο που υπάρχουν ομοιότητες ως προς τη χρήση όμοιων βοτάνων για τη θεραπεία των ίδιων ασθενειών. Για παράδειγμα στην Αίγυπτο χρησιμοποιήθηκαν ως φάρμακα φυτικά προϊόντα όπως θυμάρι, μάραθος, μύρο, λιβάνι, καστορέλαιο, το λιναρόσπορο, αλόη και το σκόρδο. Ομοίως και στην Ινδία χρησιμοποιήθηκαν φυτικά προϊόντα για θεραπευτικούς σκοπούς, όπως το κάρδαμο και η κανέλα, λόγω των αντισηπτικών ιδιοτήτων τους. Στην αρχαία Ελλάδα χρησιμοποιούσαν για θεραπευτικούς σκοπούς κυρίως μέρη φυτών (ρίζες, φύλλα, άνθη, καρποί κ.λπ.). Η μεγαλύτερη ελληνική συμβολή ήταν η ιδέα ότι οι ασθένειες οφείλονταν σε φυσικά και όχι σε υπερφυσικά αίτια. Κατά τη ρωμαϊκή εποχή ο Διοσκουρίδης που ήταν ιατρός και βοτανολόγος κατέγραψε περισσότερες από 1000 φαρμακευτικές ουσίες, η πλειοψηφία των οποίων ήταν φυτικής προέλευσης. Η επίδραση του έργου του εκτείνεται χρονικά τουλάχιστον μέχρι την περίοδο της Αναγέννησης και εν γένει εκτιμάται πως οι μέθοδοι παρατήρησης του Διοσκουρίδη πρόσφεραν ισχυρές βάσεις για την εξέλιξη της επιστήμης της φαρμακολογίας.

Η φαρμακολογία εξελίχθηκε με αργούς ρυθμούς, καθώς μέχρι τις αρχές του 19<sup>ου</sup> αιώνα μερικές μόνο φαρμακευτικές ουσίες ήταν γνωστές. Η επιστήμη



της φαρμακολογίας γεννήθηκε στα μέσα του 19<sup>ου</sup> αιώνα, μαζί με πληθώρα άλλων βιοϊατρικών επιστημών που βασίζονται στις αρχές του πειραματισμού, αντί στις δογματικές απόψεις. Πολύ πριν από αυτό χρησιμοποιούσαν ευρέως θεραπείες βασισμένες σε βότανα, συγγράφονταν φαρμακοποιίες και ανθούσε το επάγγελμα του φαρμακοποιού, αλλά κανενός είδους επιστημονική αρχή δεν εφαρμοζόταν στην θεραπευτική. Η ώθηση για την ανάπτυξη της φαρμακολογίας ήρθε από την ανάγκη να βελτιωθούν τα αποτελέσματα των θεραπευτικών παρεμβάσεων των ιατρών, οι οποίοι κατά την εποχή εκείνη είχαν πλέον αναπτύξει τις δεξιότητες της κλινικής παρατήρησης και της διάγνωσης, αλλά ήταν κατά κανόνα αναποτελεσματικοί στην θεραπεία.

Στα πρώτα της βήματα, πριν από την έλευση της συνθετικής οργανικής χημείας, η φαρμακολογία ασχολείτο αποκλειστικά με την κατανόηση των επιδράσεων των φυσικών ουσιών (κυρίως φυτικών εκχυλισμάτων). Μια από τις πρώτες εξελίξεις στη χημεία ήταν η απομόνωση δραστικών ενώσεων από τα φυτά. Ο Friedrich Sertürner, ένας Γερμανός φαρμακοποιός, απομόνωσε τη μορφίνη από το όπιο το 1805. Γρήγορα ακολούθησαν και άλλες ουσίες. Αν και η δομή τους ήταν άγνωστη, αυτές οι ενώσεις απέδειξαν ότι χημικές ουσίες, και όχι μαγικές δυνάμεις είναι υπεύθυνες για τις επιδράσεις των φυτικών εκχυλισμάτων στους ζωντανούς οργανισμούς. Οι πρώτοι φαρμακολόγοι εστίαζαν κυρίως σε τέτοια φάρμακα.

Κατά τον 20<sup>ο</sup> αιώνα, η συνθετική χημεία έφερε επανάσταση στη φαρμακοβιομηχανία και μαζί με αυτήν και στην επιστήμη της φαρμακολογίας. Άρχισαν να εμφανίζονται νέα συνθετικά φάρμακα, π.χ., βαρβιτουρικά και τοπικά αναισθητικά. Στη διάρκεια του 20<sup>ου</sup> αιώνα σημειώθηκε σημαντική πρόοδος και στην επιστήμη της φυσιολογία, και κυρίως σε ό,τι αφορούσε χημικούς διαμεσολαβητές. Ανακαλύφθηκαν αρκετές ορμόνες και νευροδιαβιβαστές και αυτό οδήγησε στη διαπίστωση ότι η χημική επικοινωνία κατέχει βασικό ρόλο σε όλους σχεδόν τους ρυθμιστικούς μηχανισμούς που διαθέτει ο οργανισμός μας έδειξε ότι υπάρχει μεγάλη αλληλοκάλυψη μεταξύ της φυσιολογίας και της φαρμακολογίας, καθώς οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ χημικών ουσιών και ζωντανών συστημάτων ήταν αυτό ακριβώς που απασχολούσε τους φαρμακολόγους από την αρχή.

## 1.2. Ορισμοί για τα φάρμακα

Φάρμακο είναι οποιαδήποτε ουσία που προκαλεί μια αλλαγή στη φυσιολογία ή την ψυχολογία ενός οργανισμού. Στη φαρμακολογία, ένα φάρμακο είναι μια χημική ουσία, τυπικά γνωστής δομής, η οποία, όταν χορηγείται σε έναν ζωντανό οργανισμό, προάγει μια βιολογική απόκριση. Φάρμακο ονομάζεται επίσης, μια χημική ουσία που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία, την πρόληψη ή τη διάγνωση μιας ασθένειας.

## 1.3. Ταξινόμηση φαρμάκων

Τα φάρμακα ταξινομούνται σε κατηγορίες – ομάδες ουσιών που έχουν παρόμοιες χημικές δομές, τον ίδιο μηχανισμό δράσης και που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ίδιας νόσου. Το σύστημα ανατομικής θεραπευτικής χημικής ταξινόμησης (ATC), αποτελεί το πλέον διαδεδομένο σύστημα ταξινόμησης φαρμάκων και δίνει στα φάρμακα έναν μοναδικό κωδικό ATC. Οι δραστικές ουσίες διαιρούνται σε διαφορετικές ομάδες ανάλογα με το όργανο ή το σύστημα στο οποίο ενεργούν και τις θεραπευτικές, φαρμακολογικές και χημικές τους ιδιότητες. Τα φάρμακα ταξινομούνται σε ομάδες σε πέντε διαφορετικά επίπεδα. Το 1<sup>ο</sup> επίπεδο χωρίζει τα φάρμακα σε 14 κατηγορίες (εικόνα 1.). Στο 2<sup>ο</sup> επίπεδο τα φάρμακα χωρίζονται σε θεραπευτικές υποομάδες, στο 3<sup>ο</sup> και 4<sup>ο</sup> σε χημικές ή θεραπευτικές υποομάδες, και στο 5<sup>ο</sup> σε χημικές ουσίες. Στην εικόνα 2. δίνεται η ταξινόμηση της δραστικής ουσίας μετορμίνη (αντι-διαβητικό φάρμακο) με το σύστημα ATC.

|  |
|--|
| A: Alimentary tract and metabolism                                     |
| B: Blood and blood forming organs                                      |
| C: Cardiovascular system   |
| D: Dermatologicals   |
| G: Genito urinary system and sex hormones                              |
| H: Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones and insulins |
| J: Antiinfective for systemic use                                      |
| L: Antineoplastic and immunomodulating agents                          |
| M: Musculo-skeletal system   |
| N: Nervous system  |
| P: Antiparasitic products, insecticides and repellents                 |
| R: Respiratory system  |
| S: Sensory organs  |
| V: Various   |

**Εικόνα Α1.** 1<sup>ο</sup> επίπεδο ταξινόμησης ATC

|                |   |
|----------------|---|
| <b>A</b>       | Alimentary tract and metabolism<br>(1 <sup>st</sup> level, anatomical main group)                 |
| <b>A10</b>     | Drugs used in diabetes<br>(2 <sup>nd</sup> level, therapeutic subgroup)                           |
| <b>A10B</b>    | Blood glucose lowering drugs, excl. insulins<br>(3 <sup>rd</sup> level, pharmacological subgroup) |
| <b>A10BA</b>   | Biguanides<br>(4 <sup>th</sup> level, chemical subgroup)  |
| <b>A10BA02</b> | Metformin<br>(5 <sup>th</sup> level, chemical substance)  |

[https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit\\_atc/en/](https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit_atc/en/)

**Εικόνα Α2.** Ταξινόμηση της μετφορμίνης με το σύστημα ATC.

Ένα άλλο σημαντικό σύστημα ταξινόμησης είναι το σύστημα ταξινόμησης βιοφαρμακευτικών προϊόντων, το οποίο κατηγοριοποιεί τα φάρμακα με βάση τη διαλυτότητα και την απορρόφησή τους.

#### **1.4. Τα πρωτότυπα, τα γενόσημα, τα βιοπαρόμοια και τα ορφανά φάρμακα**

Για να κατανοήσει κανείς το διαχωρισμό των φαρμάκων σε πρωτότυπα, γενόσημα και ορφανά θα πρέπει να κατανοήσει τον κύκλο ζωής του φαρμάκου, δηλαδή την πορεία που ακολουθεί ένα φάρμακο από την ανακάλυψη της δραστικής ουσίας έως και τη διάθεση του στην αγορά.

Στην πρώτη φάση, υπάρχει η έρευνα, η οποία περνά από διάφορα στάδια ελέγχου. Σε αυτή τη φάση γίνονται εντατικές προ κλινικές και κλινικές δοκιμές. Η έρευνα για τα φάρμακα γίνεται είτε από τις ίδιες τις φαρμακευτικές εταιρείες, είτε από τρίτους (όπως τα ερευνητικά κέντρα) και οι κατοχυρωμένες πατέντες αγοράζονται από τις εταιρείες (Μανιαδάκης, 2012).

**Πρωτότυπο** είναι ένα καινοτόμο φάρμακο το οποίο πήρε την αρχική έγκριση για εμπορία. Συνήθως είναι το προϊόν για το οποίο έχει αποδειχθεί πλήρως η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η ποιότητα. Ένα πρωτότυπο φάρμακο κατοχυρώνεται συνήθως με διπλώματα ευρεσιτεχνίας, για την εταιρεία που το παράγει. Κατά τη διάρκεια ισχύος της πατέντας, άλλες εταιρείες δεν μπορούν να παράγουν ή να πουλήσουν το ίδιο φάρμακο παρά μόνο όταν αυτή λήξει. Η προστασία της πνευματικής ιδιοκτησίας μέσω των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της καινοτομίας, γεγονός που συνεπάγεται χρηματοδότηση της φαρμακοβιομηχανίας στην έρευνα.

**Γενόσημο** (generics) είναι ένα φάρμακο που περιέχει την ίδια δραστική χημική ουσία με ένα πρωτότυπο φάρμακο. Η πώληση των γενοσήμων επιτρέπεται μετά τη λήξη των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας των αρχικών φαρμάκων. Ένα γενόσημο φάρμακο έχει το ίδιο δραστικό φαρμακευτικό συστατικό (API) με το πρωτότυπο, αλλά μπορεί να διαφέρει σε ορισμένα χαρακτηριστικά όπως στη διαδικασία παρασκευής, σύνθεσης, στα έκδοχα, στο χρώμα, στη γεύση και στη συσκευασία.

**Βιοπαρόμοιο** (biosimilar) είναι ένα φάρμακο παρόμοιο με ένα άλλο ήδη εγκεκριμένο (το «φάρμακο αναφοράς»), έχει τις ίδιες ενδείξεις με αυτό και χρησιμοποιείται για τους ίδιους θεραπευτικούς σκοπούς. Τα βιοπαρόμοια εγκρίνονται σύμφωνα με τα ίδια πρότυπα ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας που ισχύουν για όλα τα υπόλοιπα φάρμακα. Η κατηγορία αυτή φαρμάκων είναι επίσημα εγκεκριμένες εναλλακτικές των πρωτοτύπων προϊόντων ("καινοτόμων") και μπορούν να παραχθούν όταν λήξει το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας του αρχικού προϊόντος. Η αναφορά στο καινοτόμο προϊόν αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της έγκρισής τους.

Σε αντίθεση με τα γενόσημα, τα βιοπαρόμοια εμφανίζουν γενικά υψηλή μοριακή πολυπλοκότητα και μπορεί να είναι αρκετά ευαίσθητα στις αλλαγές των διαδικασιών παραγωγής. Επίσης, έχουν υψηλότερο μοριακό βάρος. Μία επιπλέον σημαντική τους διαφορά σε σχέση με τα γενόσημα είναι η χαμηλότερη τιμή τους στην αγορά.

**Ορφανό** είναι ένα φάρμακο που αναπτύχθηκε για τη θεραπεία ιατρικών καταστάσεων οι οποίες, επειδή είναι τόσο σπάνιες, δεν θα ήταν επικερδείς για παραγωγή χωρίς κρατική βοήθεια. Σύμφωνα με τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA), ένα ορφανό φάρμακο ορίζεται ως ένα "προοριζόμενο για τη θεραπεία, την πρόληψη ή τη διάγνωση μιας σπάνιας νόσου ή πάθησης, η οποία επηρεάζει λιγότερα από 200.000 άτομα στις Ηνωμένες Πολιτείες". Στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ), ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) όρισε ένα φάρμακο ως "ορφανό" εάν προορίζεται για τη διάγνωση, την πρόληψη ή τη θεραπεία μιας απειλητικής για τη ζωή πάθησης επηρεάζοντας όχι περισσότερο από 10.000 κατοίκους της ΕΕ.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 - Γενικές έννοιες της φαρμακολογίας**

Φάρμακο καλείται οποιαδήποτε ουσία που όταν χορηγηθεί σε ζωντανό οργανισμό έχει θεραπευτική επίδραση. Τα φάρμακα χορηγούνται από το πεπτικό δηλαδή από το στόμα ή τον πρωκτό, χορηγούνται παρεντερικά δηλαδή ενδοφλεβίως, ενδομυϊκά, υποδόρια ή ενδοδερμικά. Επίσης χορηγούνται σε εισπνοές από το αναπνευστικό, τοπικά στο δέρμα για

παράδειγμα όπως είναι κάποιες κρέμες ή διαδερμικά με αυτοκόλλητα. Χορήγηση από τον ρινικό βλεννογόνο και χορήγηση από τον οφθαλμό.

## **2.1. Απορρόφηση και μεταφορά φαρμάκων στον θεραπευτικό τους στόχο**

Απορρόφηση είναι η μεταφορά ενός φαρμάκου από την θέση χορήγησης στην κυκλοφορία του αίματος. Η ταχύτητα της απορρόφησης εξαρτάται από τον τρόπο χορήγησης. Στην ενδοφλέβια χορήγηση η απορρόφηση είναι άμεση και πλήρης δηλαδή το σύνολο της δόσεως του φαρμάκου φθάνει στην κυκλοφορία. Η χορήγηση όμως του φαρμάκου από άλλες οδούς έχει σαν αποτέλεσμα μερική μόνο απορρόφηση, για παράδειγμα εάν χορηγήσουμε ένα φάρμακο από το στόμα πρέπει να διαλυθεί στο γαστρεντερικό υγρό, στην συνέχεια να περάσει μέσα από τον εντερικό βλεννογόνο, να περάσει από το ήπαρ και μετά να φθάσει στην κυκλοφορία, οπότε ένα μέρος μόνο της δόσης του φαρμάκου φθάνει στη συστηματική κυκλοφορία.

Η μεταφορά των φαρμάκων γίνεται με παθητική διάχυση ή με ενεργητική μεταφορά. Η παθητική διάχυση γίνεται όταν υπάρχει διαφορά συγκεντρώσεως μεταξύ των δύο επιφανειών μιας μεμβράνης η οποία χωρίζει δύο διαμερίσματα του σώματος. Το φάρμακο μετακινείται από μια περιοχή που υπάρχει υψηλή συγκέντρωση σε μια περιοχή με χαμηλή συγκέντρωση. Η παθητική διάχυση δεν έχει ανάγκη μεταφορέων. Η συντριπτική πλειοψηφία των φαρμάκων απορροφώνται με αυτόν τον τρόπο. Τα λιποδιαλυτά φάρμακα μετακινούνται εύκολα και πιο γρήγορα μέσα από τις περισσότερες βιολογικές μεμβράνες ενώ τα υδατοδιαλυτά περνούν την κυτταρική μεμβράνη μέσα από διαύλους.

Η ενεργητική μεταφορά των φαρμάκων βασίζεται στην ύπαρξη συγκεκριμένων πρωτεϊνών-φορέων. Η ενεργητική μεταφορά απαιτεί ενέργεια που της παρέχεται με την υδρόλυση του ΑΡΤ, έχει την δυνατότητα να μετακινεί τα φάρμακα αντίθετα προς την κλίση συγκέντρωσής τους δηλαδή από μια περιοχή χαμηλής συγκέντρωσης σε μια περιοχή υψηλής συγκέντρωσης. Η απορρόφηση των φαρμάκων εξαρτάται από πολλά πράγματα, ένα από αυτά είναι το pH, η αιματική ροή στην θέση

απορρόφησης, η συνολική έκταση της απορροφητικής επιφάνειας και ο χρόνος επαφής με την επιφάνεια απορρόφησης.

## **2.2 Βιοδιαθεσιμότητα φαρμάκου**

Στη φαρμακολογία η βιοδιαθεσιμότητα είναι ο λόγος της χορηγούμενης δόσης φαρμάκου προς αυτή που φτάνει στη συστηματική κυκλοφορία. Εξ ορισμού, όταν ένα φάρμακο χορηγείται ενδοφλέβια, η βιοδιαθεσιμότητά του είναι 100%. Ωστόσο, όταν μια φαρμακευτική ουσία χορηγείται μέσω άλλων οδών (όπως από το στόμα), η βιοδιαθεσιμότητα γενικά μειώνεται (λόγω ατελούς απορρόφησης και μεταβολισμού πρώτης διέλευσης) και μπορεί να διαφέρει από ασθενή σε ασθενή. Η βιοδιαθεσιμότητα είναι ένα από τα βασικά εργαλεία στη φαρμακοκινητική και πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τον υπολογισμό των δοσολογιών για μη ενδοφλέβιες οδούς χορήγησης.

## **2.3. Μεταβολισμός και απέκκριση φαρμάκων**

Τα κυριότερο σημείο μεταβολισμού για ένα φάρμακο είναι το ήπαρ. Ένα φάρμακο μπορεί να ενεργοποιηθεί, να μείνει αμετάβλητο ή να αδρανοποιηθεί μετά τον μεταβολισμό του στο ήπαρ. Τα περισσότερα όμως φάρμακα μετά τον μεταβολισμό τους από το ήπαρ απενεργοποιούνται και στη συνέχεια απεκκρίνονται.

Η απέκκρισή τους πραγματοποιείται μέσω των νεφρών και η ταχύτητα με την οποία απεκκρίνονται μας δίνει τον **χρόνο ημίσειας ζωής** τους. Ο χρόνος ημίσειας ζωής ενός φαρμάκου είναι ο χρόνος κατά τον οποίο η συγκέντρωση του ελαττώνεται στο μισό. Ο χρόνος ημίσειας ζωής μπορεί να επηρεαστεί από τη συγχορήγηση άλλων φαρμάκων, τα οποία μπορούν να επιταχύνουν ή να επιβραδύνουν την απέκκριση. Επίσης, η απέκκριση μπορεί να μειωθεί από παθολογικά αίτια όπως την περιορισμένη νεφρική λειτουργία και την ηπατική νόσο.

## **2.4. Τρόποι χορήγησης φαρμάκων**

Φάρμακο, είναι η τελική φαρμακοτεχνική μορφή κάθε θεραπευτικού προϊόντος, καθορισμένης περιεκτικότητας σε δραστικό συστατικό, όπως ακριβώς αυτό χορηγείται στον ασθενή. Αποτελείται από το δραστικό ή τα

δραστικά συστατικά και από διάφορες άλλες βοηθητικές ουσίες οι οποίες λέγονται έκδοχα.

Ο συνηθέστερος τρόπος χορήγησης είναι από το πεπτικό σύστημα με σκοπό την εντερική απορρόφηση (από του στόματος, per os, p.o) ή την είσοδο στην κυκλοφορία του αίματος από το βλεννογόνο του στόματος (υπογλώσσια δισκία) ή το βλεννογόνο του ορθού (υπόθετα).

Η παρεντερική χορήγηση φαρμάκων αφορά συνήθως την ενδομυϊκή, την ενδοφλέβια και την υποδόρια ένεση. Σπανίως, υπάρχει ανάγκη ενδοδερμικής, ενδορραχιαίας, ενδοπλευρικής, ενδοαρθρικής ή ενδαρτηριακής ένεσης. Ως παρεντερική χορήγηση θεωρείται και η τοπική εφαρμογή φαρμάκων στο δέρμα και τους βλεννογόνους (πλην του πεπτικού συστήματος). Ειδική περίπτωση χορήγησης αποτελούν οι εισπνοές, που αφορούν συνήθως φάρμακα προοριζόμενα για τοπική δράση στο πνευμονικό παρέγχυμα. Τέλος, ορισμένα φάρμακα χορηγούνται με ειδική επικολλητική ταινία, με σκοπό να δράσουν στους εν βάθει ιστούς.

#### **2.4.1. Χορήγηση μέσω του γαστρεντερικού σωλήνα**

Η χορήγηση μέσω του γαστρεντερικού σωλήνα ονομάζεται μερικές φορές και εντερική χορήγηση. Η εντερική χορήγηση συνήθως περιλαμβάνει χορήγηση από το στόμα και από το ορθό. Επιπλέον, ορισμένες θέσεις εφαρμογής που συχνά ταξινομούνται ως εντερικές, όπως υπογλώσσια και υποαγγειακές ή στοματικές (μεταξύ των ούλων), λαμβάνονται στο εγγύς τμήμα της γαστρεντερικής οδού χωρίς να φθάσουν στο έντερο. Η αυστηρή εντερική χορήγηση (απευθείας στο έντερο) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για συστηματική χορήγηση, καθώς και τοπική, όπως σε κλύσμα αντίθεσης, με την οποία διανέμονται μέσα αντίθεσης μέσα στα έντερα για απεικόνιση. Ωστόσο, για τους σκοπούς της ταξινόμησης βάσει της θέσης των αποτελεσμάτων, ο όρος εντερικός προορίζεται για ουσίες με συστηματικές επιδράσεις.

Πολλά φάρμακα όπως δισκία, κάψουλες ή σταγόνες, λαμβάνονται από το στόμα. Οι μέθοδοι χορήγησης απευθείας στο στομάχι περιλαμβάνουν αυτές με γαστρικό σωλήνα ή γαστροστομία. Ουσίες μπορούν επίσης να τοποθετηθούν στο λεπτό έντερο, όπως με δωδεκαδακτυλικό σωλήνα και



εντερική διατροφή. Τα εντερικά επικαλυμμένα δισκία είναι σχεδιασμένα να διαλύονται στο έντερο και στον ανώτερο πεπτικό σωλήνα, επειδή το φάρμακο που υπάρχει στο δισκίο προκαλεί ερεθισμό στο στομάχι.

Η χορήγηση διά μέσου του ορθού είναι μια αποτελεσματική οδός για πολλά φάρμακα, καθώς τα τοιχώματα του απορροφούν πολλά φάρμακα γρήγορα και αποτελεσματικά. Αυτό οφείλεται σε δύο κυρίως παράγοντες: ο ένας είναι ότι ο βλεννογόνος του ορθού έχει μεγάλο αριθμό αγγείων και ο άλλος παράγοντας είναι ότι το φάρμακο αποφεύγει τον μεταβολισμό «πρώτης δόσου» από το στομάχι ή το ήπαρ, γεγονός που επιτρέπει μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα από εκείνη της στοματικής οδού. Ένα υπόθετο είναι μια στερεή μορφή που χορηγείται δια μέσω του ορθού .

Πλεονεκτήματα της εντερικής χορήγησης είναι πως αποτελεί έναν εύκολο τρόπο χορήγησης, καθώς και το χαμηλό κόστος επειδή δεν απαιτούνται στείρες συνθήκες κατά την παρασκευή και τη χορήγηση του φαρμάκου. Ωστόσο, λόγω του μεταβολισμού «πρώτης δόσου» δεν είναι δυνατή η ακριβής δοσολογία. Όταν μια ουσία χορηγείται από το πεπτικό σύστημα, μειώνεται η βιοδιαθεσιμότητά της και μόνον ένα ποσοστό της δόσης θα εισέλθει στην κυκλοφορία του αίματος.

#### **2.4.2. Παρεντερική χορήγηση**

Πρόκειται για μια μέθοδο χορήγησης του φαρμάκου απευθείας στο αίμα χωρίς να χρειάζεται αυτό να διέλθει από το γαστρεντερικό σωλήνα. Αυτό συνεπάγεται πως το φάρμακο θα είναι σε υγρή μορφή και η χορήγησή του γίνεται με τη χρήση βελόνας ή καθετήρα. Πλεονεκτήματα αυτού του τρόπου χορήγησης είναι η άμεση δράση του φαρμάκου στο στόχο του (άμεση είσοδο στην κυκλοφορία), η υψηλή βιοδιαθεσιμότητα της δραστικής ουσίας, καθώς αυτή προσπερνά το μεταβολισμό από τον πεπτικό σωλήνα. Επομένως, δεν «χάνεται» η αρχική δόση του φαρμάκου και αυτό μπορεί να δράσει αποτελεσματικότερα. Κατ' επέκταση, διευκολύνεται και ο ακριβής καθορισμός της δοσολογίας. Ωστόσο, η παρεντερική χορήγηση απαιτεί στείρες συνθήκες τόσο κατά την παραγωγή όσο και για την χορήγηση του φαρμάκου, η οποία πρέπει να γίνεται από νοσηλευτικό προσωπικό και με τη χρήση κατάλληλου εξοπλισμού (χρήση βελόνας ή καθετήρα).

**1. Ενδοφλέβια.** Το φάρμακο εισέρχεται απευθείας στις φλέβες του αίματος. Το σκεύασμα χορηγείται με μια σύριγγα απευθείας ή σταδιακά με χρήση ενδοφλέβιου ορού. Στις περισσότερες περιπτώσεις, επιλέγονται για ένεση οι επιφανειακές φλέβες. Είναι ένας τρόπος χορήγησης κατά τον οποίο το φάρμακο δρα ταχύτερα σε σύγκριση με όλους τους άλλους, για αυτό το λόγο χρησιμοποιείται συχνά σε περιπτώσεις έκτακτης ανάγκης.

**2. Ενδομυϊκή.** Εδώ το φάρμακο χορηγείται με ένεση απευθείας στους μεγάλους σκελετικούς μύες και απελευθερώνεται αργά από τις θέσεις έγχυσης στο αίμα. Οι μύες έχουν μεγαλύτερα και πολυάριθμα αιμοφόρα αγγεία από τον υποδόριο ιστό, για αυτό το λόγο οι ενδομυϊκές ενέσεις συνήθως έχουν ταχύτερους ρυθμούς απορρόφησης από ότι οι υποδόριες ή ενδοδερμικές. Δεδομένου ότι ο μυς έχει λιγότερα αισθητήρια νεύρα, τα φάρμακα μπορούν να χορηγηθούν χωρίς πόνο. Επίσης, το σκεύασμα φαρμάκου μπορεί να είναι σε εναιώρημα ή ελαιώδη μορφή.

**3. Υποδόρια.** Εδώ το φάρμακο εγχέεται κάτω από το δέρμα. Αυτή η οδός χορήγησης χρησιμοποιείται κυρίως για εμβόλια. Το φάρμακο εναποτίθεται στον χαλαρό υποδόριο ιστό που έχει πολλά νεύρα, για αυτό το λόγο πρέπει να αποφεύγεται ένα ερεθιστικό φάρμακο (π.χ. με αλκαλικό pH), καθώς μπορεί να είναι επώδυνο. Ο ρυθμός απορρόφησης φαρμάκου είναι βραδύτερος από αυτόν της ενδομυϊκής ένεσης. Είναι διαφορετικοί τύποι όπως

**4. Διαδερμική.** Είναι μια οδός χορήγησης όπου τα δραστικά συστατικά χορηγούνται δια μέσω του δέρματος για συστηματική κατανομή. Το φάρμακο χορηγείται με τη μορφή ενός έμπλαστρου ή αλοιφής. Ωστόσο, το φάρμακο θα πρέπει να διαπεράσει τον φραγμό της κεράτινης στιβάδας και επιπλέον, θα πρέπει να εισχωρήσει στα δύο στρώματα του δέρματος, την επιδερμίδα και τη δερμίδα. Αυτό καθιστά δύσκολο η δραστική ουσία να φτάσει στην κυκλοφορία του αίματος και για αυτό συνήθως, η διαδερμική χορήγηση έχει τοπική δράση.

**5. Εισπνεόμενη.** Τα φάρμακα που χορηγούνται με εισπνοή πεκάζονται σε μικρά σταγονίδια στο στόμα έτσι ώστε να μπορούν να περάσουν από την τραχεία στους πνεύμονες. Το πόσο βαθιά φτάνουν στους πνεύμονες εξαρτάται από το μέγεθος των σταγονιδίων, όσο μικρότερα τα σταγονίδια τόσο βαθύτερα εισχωρούν στους πνεύμονες και τελικά στη

συστηματική κυκλοφορία. Σχετικά λίγα φάρμακα χορηγούνται με αυτόν τον τρόπο επειδή η εισπνοή πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για να διασφαλιστεί ότι το άτομο λαμβάνει τη σωστή ποσότητα φαρμάκου εντός καθορισμένου χρόνου. Επιπλέον, μπορεί να χρειαστεί εξειδικευμένος εξοπλισμός για την παροχή του φαρμάκου μέσω αυτής της οδού. Συνήθως, αυτή η μέθοδος χρησιμοποιείται για τη χορήγηση φαρμάκων που δρουν ειδικά στους πνεύμονες, όπως αντι-ασματικά και γενικά αναισθητικά.

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 - Φαρμακοτεχνικές μορφές – Φαρμακευτική τεχνολογία**

Τα φάρμακα είναι ένας συνδυασμός αδρανών ουσιών (έκδοχα) και δραστικής ουσίας που μπορεί να βρίσκονται σε διάφορες μορφές. Οι φαρμακομορφές έχουν ως στόχο να διευκολύνουν τη χορήγηση των φαρμάκων, να καθορίσουν με ακρίβεια τη δοσολογία του και να βελτιώσουν τις φυσικοχημικές του ιδιότητες. Κατηγορίες φαρμακομορφών αποτελούν τα δισκία, οι κάψουλες, τα υπόθετα, τα εναιωρήματα, τα διαλύματα (ενέσιμα ή μη), τα σιρόπια, οι αλοιφές, τα εισπνεόμενα και τα εμποτισμένα αυτοκόλλητα.

Τα δισκία, κοινώς χάπια, είναι η πιο κοινή μορφή φαρμάκου, γιατί είναι εύκολη η χορήγηση και η καλή η συμμόρφωση του ασθενούς στο θεραπευτικό. Οι κάψουλες περιέχουν το φάρμακο κλειστό σε μια μεμβράνη που στόχο έχει τη σταδιακή διάλυση του στον πεπτικό σωλήνα. Τα ενέσιμα χορηγούνται πιο δύσκολα και πρέπει να τηρούν άσηπτες συνθήκες. Τα υπόθετα χορηγούνται δια μέσου του ορθού με σκοπό την αποφυγή του φαρμάκου από το ανώτερο γαστρεντερικό. Τα σιρόπια είναι συνήθως ένα παχύρευστο διάλυμα με ευχάριστη γεύση. Οι αλοιφές τοποθετούνται δερματικά και έχουν κυρίως τοπική δράση. Ένα εισπνεόμενο φάρμακο χορηγείται μέσω του αναπνευστικού συστήματος και μπορεί να έχει είτε τοπική είτε συστηματική δράση (π.χ. αναισθητικά). Τέλος, το εμποτισμένο αυτοκόλλητο προσκολλάται στο δέρμα και απελευθερώνει βαθμιαία τη δραστική, με σκοπό αυτή να εισέρθει στη συστηματική κυκλοφορία.

#### **3.1 Δισκία**

Τα δισκία μπορούν να οριστούν ως η στερεή φαρμακομορφή μιας δραστικής ουσίας μαζί με κατάλληλα έκδοχα. Περιλαμβάνουν ένα μείγμα

δραστικών ουσιών και εκδόχων, συνήθως σε μορφή σκόνης, τα οποία έχουν συμπίεσει για να δώσουν τη στερεή αυτή μορφή. Τα έκδοχα μπορούν να περιλαμβάνουν αραιωτικά, συνδετικά ή παράγοντες κοκκοποίησης, παράγοντες ολισθήσεως (βοηθήματα ροής) και λιπαντικά (για να εξασφαλίζεται αποτελεσματική δισκιοποίηση), αποσαθρωτικά για την προώθηση της διάσπασης των δισκίων στην πεπτική οδό, γλυκαντικά ή γευστικές ουσίες για την ενίσχυση της γεύσης και χρωστικές για να κάνουν τα δισκία ελκυστικά οπτικά ή βοηθούν στην οπτική ταυτοποίηση ενός άγνωστου δισκίου. Μια επικάλυψη πολυμερούς εφαρμόζεται συχνά για να καταστήσει το δισκίο πιο ομαλό και ευκολότερο να καταπιεί, να ελέγχει την ταχύτητα απελευθέρωσης του δραστικού συστατικού, να το καταστήσει πιο ανθεκτικό στο περιβάλλον (επεκτείνοντας τη διάρκεια ζωής του) ή να ενισχύσει την εμφάνιση του δισκίου.

Τα δισκία είναι η πιο συνηθισμένη φαρμακοτεχνική μορφή σήμερα. Περίπου τα δύο τρίτα όλων των φαρμακευτικών σκευασμάτων διανέμονται ως στερεές μορφές και τα μισά από αυτά είναι συμπίεσμένα δισκία. Ένα δισκίο παρασκευάζεται με σκοπό να παρέχει μια ακριβή δοσολογία σε ένα συγκεκριμένο σημείο του οργανισμού. Συνήθως λαμβάνεται από το στόμα, αλλά μπορεί να χορηγηθεί υπογλώσσια, ενδοκολπικά ή στο ορθό. Το δισκίο είναι μόνο μία από τις πολλές μορφές που μπορεί να πάρει ένα φάρμακο χορηγούμενο από το στόμα, καθώς υπάρχουν τα σιρόπια, τα εναιωρήματα και τα γαλακτώματα. Τα δισκία αρχικά είχαν αρχικά τη μορφή δίσκου και χρώμα ανάλογο των συστατικών τους, όμως πλέον κατασκευάζονται σε πολλά σχήματα και χρώματα για να επιτευχθεί η διάκριση των διαφόρων φαρμάκων. Τα δισκία σφραγίζονται συχνά με σύμβολα, γράμματα και αριθμούς, τα οποία τους επιτρέπουν να αναγνωρίζονται. Τα μεγέθη των δισκίων κυμαίνονται από μερικά χιλιοστά έως περίπου ένα εκατοστό.

Τα δισκία είναι η συχνότερη δοσολογική μορφή λόγω των προτερημάτων που έχουν. Μερικά από αυτά είναι η ευκολία και το ελάχιστο κόστος παραγωγής τους σε σχέση με άλλες μορφές, ενώ ταυτόχρονα είναι αρκετά σταθερά με μεγάλο χρόνο ζωής. Επίσης, για τον ασθενή τα δισκία είναι μία εύχρηστη μορφή λήψης ενός φαρμάκου.

## 3.2. Παραγωγή των δισκίων

Σημαντικός παράγοντας στη διαδικασία παραγωγής των δισκίων είναι ο καθορισμός της κατάλληλης ποσότητας δραστικού συστατικού ανά δισκίο. Ως εκ τούτου, θα πρέπει όλα τα συστατικά να είναι καλά αναμειγμένα. Εάν δεν είναι δυνατόν να ληφθεί ένα επαρκώς ομοιογενές μίγμα των συστατικών με απλές διαδικασίες ανάμιξης, τα συστατικά πρέπει να κοκκοποιηθούν πριν από τη συμπίεση (δισκιοποίηση) για να εξασφαλιστεί η ομοιόμορφη κατανομή της δραστικής ένωσης στο τελικό προϊόν. Η κοκκοποίηση είναι η διαδικασία κατά την οποία τα σωματίδια σκόνης συγκροτούνται μεταξύ τους σχηματίζοντας μεγαλύτερου μεγέθους σωματίδια, τα οποία καλούνται κόκκοι. Δύο βασικές τεχνικές χρησιμοποιούνται για την κοκκοποίηση σκονών: η υγρή κοκκοποίηση και η ξηρή κοκκοποίηση. Οι κόνεις (σκόνες) που μπορούν να αναμιχθούν καλά δεν απαιτούν περαιτέρω κοκκοποίηση και μπορούν να συμπιεστούν σε δισκία μέσω άμεσης συμπίεσης.

### 3.2.1. Μέθοδοι κοκκοποίησης

A) Υγρή κοκκοποίηση («ζύμωμα»): Η υγρή κοκκοποίηση είναι μια διαδικασία χρήσης ενός υγρού συνδετικού μέσου για την ελαφρά συσσωμάτωση του μίγματος σκόνης. Η ποσότητα του υγρού πρέπει να ελέγχεται κατάλληλα, καθώς η υπερβολική διαβροχή θα προκαλέσει την υπερβολική σκληρότητα των κόκκων και η ανεπαρκής διαβροχή θα τους κάνει να είναι πολύ μαλακά και εύθρυπτα.

Στην υγρή κοκκοποίηση σχηματίζονται κόκκοι με την προσθήκη ενός υγρού πάνω σε μία κλίνη κόνεως στην οποία επιδρούν ένα πτερύγιο (σε έναν κοκκοποιητή υψηλής διάτμησης), κοχλίες (σε έναν κοκκοποιητή διπλού κοχλία) ή αέρας (σε έναν κοκκοποιητή ρευστοποιημένης κλίνης). Η ανάδευση που προκύπτει στο σύστημα μαζί με την διαβροχή των συστατικών μέσα στο σκεύασμα έχει ως αποτέλεσμα τη συσσωμάτωση των πρωτογενών σωματιδίων σκόνης για την παραγωγή υγρών κόκκων. Το υγρό κοκκοποίησης περιέχει ένα πτητικό διαλύτη, έτσι ώστε να μπορεί να απομακρυνθεί με ξήρανση και ανάλογα με την προβλεπόμενη εφαρμογή, δεν θα πρέπει να είναι τοξικό. Συνήθως τα υγρά αυτά περιλαμβάνουν νερό, αιθανόλη και ισοπροπανόλη είτε ξεχωριστά είτε σε συνδυασμό.

Το νερό που αναμιγνύεται στις σκόνες μπορεί να σχηματίσει δεσμούς μεταξύ των σωματιδίων που είναι αρκετά ισχυροί. Ωστόσο, μόλις στεγνώσει το νερό, τα συσσωματώματα ενδέχεται να υποχωρήσουν. Ως εκ τούτου, το νερό μπορεί να μην είναι αρκετά ισχυρό για να επιτευχθεί αποτελεσματικά η κοκκοποίηση. Σε τέτοιες περιπτώσεις, απαιτείται ένα υγρό διάλυμα που περιλαμβάνει ένα συνδετικό υλικό. Η ποβιδόνη, η οποία είναι μια πολυβινυλοπυρρολιδόνη (PVP), είναι ένα από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά συνδετικά. Το PVP διαλύεται σε νερό ή διαλύτη και προστίθεται στη διαδικασία. Όταν η PVP και ο διαλύτης/ νερό αναμιγνύονται με σκόνες, η PVP σχηματίζει δεσμό με τις σκόνες κατά τη διάρκεια της διαδικασίας και ο διαλύτης / νερό εξατμίζεται (στεγνώνει). Μόλις ξηραθεί ο διαλύτης / νερό και οι σκόνες σχηματίσουν μια πιο πυκνά διατηρούμενη μάζα, τότε η κοκκοποίηση αλέθεται. Αυτή η διαδικασία έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό κόκκων.

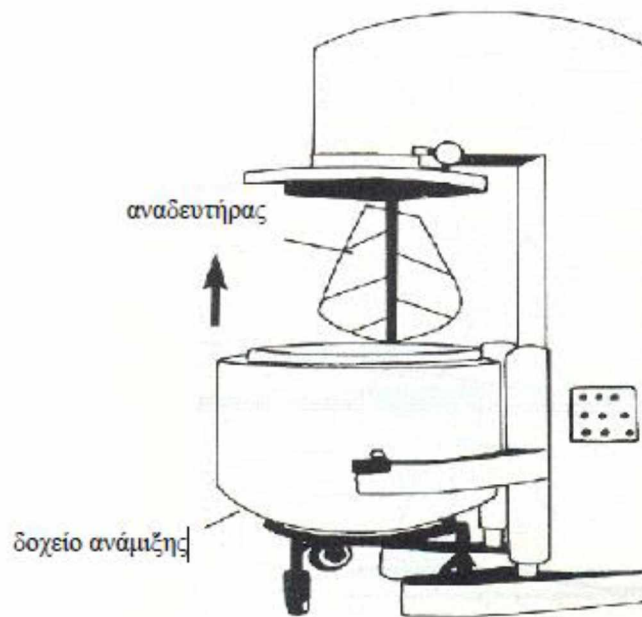
Η διαδικασία μπορεί να είναι πολύ απλή ή πολύ σύνθετη ανάλογα με τα χαρακτηριστικά των κόνεων, τον τελικό στόχο της παρασκευής δισκίων και τον διαθέσιμο εξοπλισμό. Στην παραδοσιακή μέθοδο υγρής κοκκοποίησης, η υγρή μάζα εξαναγκάζεται μέσω ενός κοσκινού για να παράγει υγρά κοκκία που ακολούθως ξηραίνονται.

Η υγρή κοκκοποίηση είναι παραδοσιακά διαδικασία παρτίδας στη φαρμακοβιομηχανία, ωστόσο, αυτό προβλέπεται να αντικατασταθεί όλο και περισσότερο με διαδικασίες συνεχούς υγρής κοκκοποίησης. Αυτή η συνεχής τεχνολογία υγρής κοκκοποίησης μπορεί να διεξαχθεί σε έναν εξωθητή διπλού κοχλία στον οποίο μπορούν να τροφοδοτούνται στερεά υλικά και νερό σε διάφορα μέρη. Στον εξωθητήρα τα υλικά αναμιγνύονται και κοκκοποιούνται λόγω της αλληλεπίδρασης των κοχλιών, ειδικά στα στοιχεία ζύμωσης.

#### Συνοπτικά η διαδικασία:

- Το δραστικό συστατικό και τα έκδοχα ζυγίζονται και αναμιγνύονται.
- Προσθήκη του υγρού «συγκολλητικού» στο μίγμα σκόνης και η ανάμιξη τους.
- Διαλογή της υγρής μάζας διαμέσου ενός πλέγματος για σχηματισμό σφαιριδίων ή κόκκων.

- Ξήρανση των κόκκων. Συνήθως χρησιμοποιείται ένας συμβατικός ξηραντήρας δίσκων ή ξηραντήρας ρευστού στρώματος.
- Αφού ξηραθούν τα κοκκία, διέρχονται μέσω ενός κόσκινου, μικρότερου μεγέθους από αυτόν που χρησιμοποιείται για τη διαλογή της υγρής μάζας, για να δημιουργηθούν κόκκοι ομοιόμορφου μεγέθους.



**Εικόνα Α3.** Αναμικτήρας για υγρή κοκκοποίηση («ζύμωμα»).

B) Ξηρή κοκκοποίηση: Οι διαδικασίες ξηρής κοκκοποίησης δημιουργούν κόκκους με συμπύκνωση του μίγματος σκόνης υπό χαμηλές πιέσεις. Τα συμπαγή συμπιεσμένα τμήματα διασπώνται απαλά για την παραγωγή κόκκων (συσσωματωμάτων). Αυτή η διαδικασία χρησιμοποιείται συχνά όταν το προϊόν που πρόκειται να κοκκοποιηθεί είναι ευαίσθητο στην υγρασία και τη θερμότητα. Η ξηρή κοκκοποίηση μπορεί να διεξαχθεί σε μία ταλαντευόμενη πρέσα δισκίου ή σε μια κυλινδρική πρέσα που ονομάζεται συμπιεστής κυλίνδρων. Ο εξοπλισμός ξηρής κοκκοποίησης προσφέρει ένα ευρύ φάσμα πιέσεων για την επίτευξη της σωστής συμπύκνωσης και του σχηματισμού κόκκων. Η ξηρή κοκκοποίηση είναι απλούστερη από την υγρή κοκκοποίηση, συνεπώς το κόστος μειώνεται. Ωστόσο, η ξηρή κοκκοποίηση συχνά παράγει ένα υψηλότερο ποσοστό λεπτών κόκκων, το οποίο μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την ποιότητα του δισκίου. Η ξηρή κοκκοποίηση απαιτεί φάρμακα ή

έκδοχα με συνεκτικές ιδιότητες και μπορεί να χρειαστεί να προστεθεί ένα «ξηρό συνδετικό» στο σκεύασμα για να διευκολυνθεί ο σχηματισμός κοκκίων.

Η ξηρή κοκκοποίηση μπορεί να διεξαχθεί κάτω από δύο διαδικασίες. Είτε ένα μεγάλο δισκίο παράγεται σε μια πρέσα δισκιοποίησης είτε η σκόνη συμπιέζεται μεταξύ δύο κυλίνδρων αντίθετης. Κατά την πρώτη διαδικασία το μίγμα των κόνεων συμπιέζεται έτσι ώστε να σχηματιστούν μεγάλα δισκία, τα οποία στην συνέχεια, καταθρυματίζονται σε τεμαχίδια επιθυμητού μεγέθους σε κατάλληλο μύλο. Κατά τη δεύτερη διαδικασία οι σκόνες συμπιέζονται σε μια κορδέλα μεταξύ των κυλίνδρων του συμπιεστή και αλέθονται μέσω μύλου χαμηλής διάτμησης. Όταν το προϊόν συμπιέζεται σωστά, τότε μπορεί να περάσει μέσω του μύλου.

### 3.2.2. Παραγωγή δισκίων μετά από υγρή κοκκοποίηση

Είναι η πιο κοινή διαδικασία για την παραγωγή δισκίων παρόλο που είναι περισσότερο πολύπλοκη (έχει πολλά στάδια) και χρονοβόρα σε σχέση με άλλες. Αυτό συμβαίνει γιατί οδηγεί στην παρασκευή συνθέσεων με βελτιωμένη ροή και κατ' επέκταση στην παραγωγή ποιοτικών δισκίων. Τα βασικά στάδια (Εικόνα A4) είναι:





**Εικόνα Α4.** Διαδικασίες κατά την υγρή κοκκοποίηση.

#### *1. Πρώτη ανάμιξη*

Πραγματοποιείται ανάμιξη της δραστικής ουσίας με ένα αραιωτικό έκδοχο, το οποίο θα δώσει στο δισκίο τον απαραίτητο όγκο.

#### *2. Υγρή κοκκοποίηση*

Πραγματοποιείται ύγρανση του μίγματος με κατάλληλο συνδετικό υγρό και στη συνέχεια, κοκκοποίηση του υγρού σκευάσματος.

#### *3. Ξήρανση*

Έπειτα πραγματοποιείται ξήρανση των κόκκων σε ειδικούς ξηραντήρες

#### *4. Κατάτμηση*

Οι κόκκοι που προκύπτουν από τις παραπάνω διαδικασίες έχουν συνήθως μεγαλύτερο μέγεθος από αυτό που απαιτείται για τη δισκιοποίηση, για αυτό το λόγο ακολουθεί ένα στάδιο κοσκίνισματος, ώστε να ληφθούν κόκκοι μικρότερου μεγέθους.

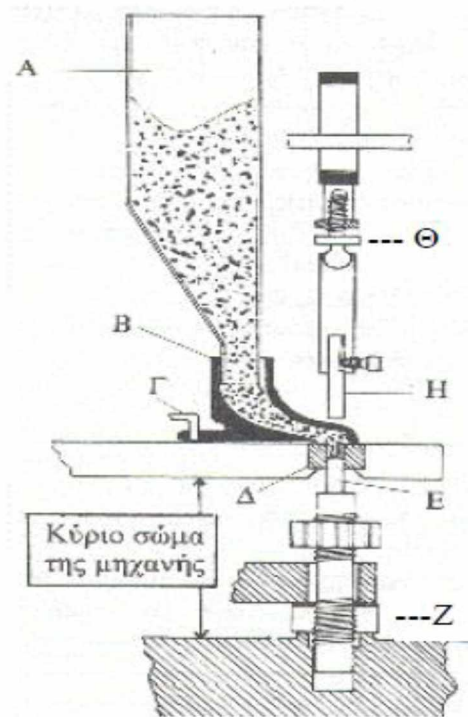
#### *5. Δεύτερη ανάμιξη*

Ακολουθεί ένα στάδιο δεύτερης ανάμιξης στο οποίο προστίθενται επιπλέον έκδοχα (αποσαθρωτικά, λιπαντικά και βελτιωτικά ροής).

#### *6. Δισκιοποίηση*

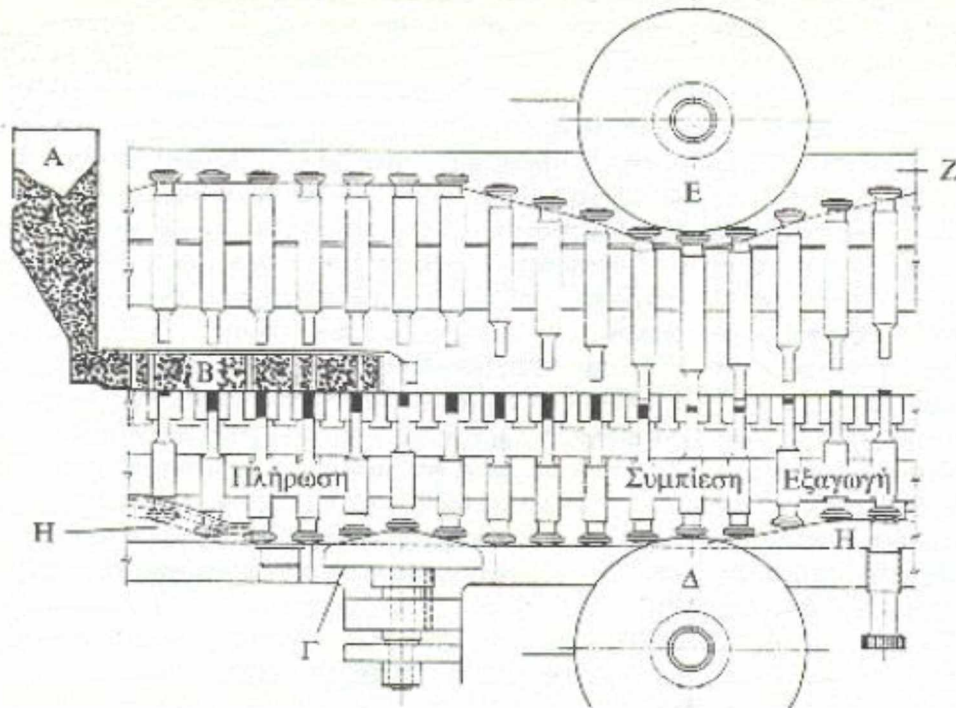
Τέλος, οι κόκκοι συμπιέζονται σε ειδικές μηχανές δισκιοποίησης και παράγονται τα τελικά δισκία. Υπάρχουν δύο είδη δισκιοποιητικών μηχανών: οι έκκεντρες και οι περιστροφικές, οι οποίες διαφέρουν ως προς τα τεχνικά χαρακτηριστικά και την αποδοτικότητα, αλλά αποτελούνται από τα ίδια βασικά μέρη, τα οποία είναι:

- η χοάνη στην οποία εισέρχεται το μίγμα
- το πέλμα που εναποθέτει το μίγμα στη μήτρα
- η μήτρα που καθορίζει τις διαστάσεις του δισκίου
- τα έμβολα που συμπιέζουν το μίγμα εντός της μήτρας



**Εικόνα Α5.** Έκκεντρη μηχανή δισκιοποίησης.

Υπάρχουν δύο κύριες κατηγορίες δισκιοποιητικών μηχανών: οι **περιστρεφόμενες** και οι **έκκεντρες**. Η πρώτη κατηγορία έχει τη δυνατότητα μαζικής παραγωγής δισκίων και έχει εφαρμογή σε βιομηχανική κλίμακα κυρίως, ενώ οι έκκεντρες περιορίζονται σε εργαστηριακή χρήση. Οι περιστρεφόμενες αποτελούνται από πολλαπλά έμβολα τα οποία συμπιέζουν τις σκόνες σε διαδοχικούς κύκλους δισκιοποίησης, ενώ οι έκκεντρες διαθέτουν ένα έμβολο που συμπιέζει ένα δισκίο κάθε φορά. Οι βασικές αρχές είναι ίδιες στα δύο αυτά μηχανήματα: η σκόνη τοποθετείται εντός του εκμαγείου και στη συνέχεια δέχεται την πίεση του εμβόλου για να σχηματιστεί ένα συμπαγές χάπι.



**Εικόνα Α6.** Περιστρεφόμενη δισκιοποιητική μηχανή.

### 3.2.3. Παραγωγή δισκίων με απευθείας συμπίεση

Πέρα από την κοκκοποίηση, τα δισκία μπορούν να παραχθούν με μια πιο απλή μέθοδο, αυτή της άμεσης συμπίεσής τους. Υπάρχουν δύο διαδοχικά στάδια: αρχικά αναμιγνύονται οι σκόνες μεταξύ τους και στη συνέχεια, συμπιέζονται κατά τη δισκιοποίηση. Λόγω της απλότητας της μεθόδου, πέφτει το κόστος και ο χρόνος παραγωγής δισκίων. Παρόλο που αποτελεί μια εύκολη μέθοδο, η άμεση συμπίεση απαιτεί τη χρήση ειδικών εκδόχων, τα οποία θα είναι ικανά να συνδέουν τα συστατικά του σκευάσματος που δεν έχει υποστεί κοκκοποίηση. Τα παραγόμενα με αυτή την τεχνική δισκία, είναι αρκετά σταθερά, καθώς δεν έρχονται σε επαφή με υγρασία και θερμότητα. Ένα από τα αρνητικά αυτή της μεθόδου είναι η ευκολότερη αποδόμηση του χαπιού. Επιπλέον, αν η δραστική βρίσκεται σε μεγάλη συγκέντρωση, το σκεύασμα πρέπει να έχει καλές συμπιεστικές ιδιότητες για είναι εφικτή η άμεση δισκιοποίηση.

### **3.3. Έκδοχα – Βοηθητικά δισκιοποίησης**

Τα έκδοχα είναι ουσίες που υπάρχουν σε ένα φαρμακευτικό σκεύασμα χωρίς όμως να έχουν κάποια θεραπευτική δράση. Είναι αδρανείς ουσίες που περιλαμβάνονται σε μια φαρμακομορφή, όχι για την άμεση θεραπευτική τους δράση, αλλά για να βοηθήσουν την παραγωγική διαδικασία, να προστατεύσουν, να υποστηρίξουν ή να ενισχύσουν τη σταθερότητα και τη βιοδιαθεσιμότητα του δραστικού. Μπορούν επίσης, να βοηθήσουν στην αναγνώριση του προϊόντος και να ενισχύσουν τη συνολική ασφάλεια ή λειτουργία του προϊόντος κατά την αποθήκευση ή τη χρήση.

Συνήθως, τα έκδοχα βρίσκονται σε μεγαλύτερη συγκέντρωση από το δραστικό συστατικό και πέρα από τη σταθεροποίηση και τη θεραπευτική ενίσχυση του, αποδίδουν και τα φαρμακοτεχνικά χαρακτηριστικά του φαρμάκου. Αν και τα έκδοχα θεωρούνται "ανενεργά" συστατικά, οι επιδράσεις τους στη φαρμακοδυναμική και στη φαρμακοκινητική είναι σημαντικές και για αυτό το λόγο, οι περισσότερες μελέτες σύνθεσης (formulation) είναι εστιασμένες σε αυτά. Πιο συγκεκριμένα, μπορεί να διευκολύνουν την απορρόφηση του φαρμάκου (π.χ. με μείωση του ιξώδους ή ενίσχυση της διαλυτότητας), να αυξάνουν χρόνο ζωής του και να διευκολύνουν τη διαδικασία παραγωγής. Στην περίπτωση που το φαρμακευτικό σκεύασμα είναι υπό τη μορφή δισκίου, το έκδοχο μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο κατά το στάδιο της δισκιοποίησης, διευκολύνοντας τη ρευστότητα των μιγμάτων κόνεων (βελτιώνοντας τη ρευστότητα και αποτρέποντας τη συσσωμάτωση).

#### **3.3.1. Κατηγορίες εκδόχων**

Χιλιάδες διαφορετικά έκδοχα χρησιμοποιούνται σε φάρμακα και αποτελούν, κατά μέσο όρο, περίπου το 90% του κάθε προϊόντος. Αποτελούν αγοραία αξία 3 δισεκατομμυρίων ευρώ, που αντιπροσωπεύουν το 0,5% της συνολικής φαρμακευτικής αγοράς. Τα έκδοχα, ανάλογα με τις ιδιότητές τους και το σκοπό για τον οποίο χρησιμοποιούνται, χωρίζονται σε κάποιες γενικές κατηγορίες: αραιωτικά, συνδετικά, αποσαθρωτικά, λιπαντικά, βελτιωτικά ροής, ουσίες που χρησιμοποιούνται για τη χρώση και επικάλυψη των δισκίων.

**Αραιωτικά (diluents)**: Τα αραιωτικά δρουν ως πληρωτικά σε φαρμακευτικά δισκία για την αύξηση του βάρους και τη βελτίωση της ομοιομορφίας του περιεχομένου. Τα φυσικά αραιωτικά περιλαμβάνουν άμυλα (υδρολυμένα άμυλα και μερικώς ζελατινοποιημένα). Τα συνήθη αραιωτικά περιλαμβάνουν άνυδρη λακτόζη, μονοϋδρική λακτόζη και αλκοόλες σακχάρων όπως σορβιτόλη, ξυλιτόλη και μαννιτόλη. Η μαννιτόλη είναι ένα από τα πιο ακριβά αραιωτικά, ωστόσο, εξακολουθεί να χρησιμοποιείται συχνά λόγω της ευχάριστης γεύσης που έχει στα μασώμενα χάπια.

**Συνδετικά (binders)**: Ένα συνδετικό μέσο είναι μια χημική ένωση που έχει μια “προσκολλητική” ιδιότητα και είναι ένα από τα σημαντικότερα έκδοχα που περιλαμβάνονται στα σκευάσματα δισκίων. Με απλά λόγια, τα συνδετικά ή αλλιώς συγκολλητικά είναι οι ουσίες που προάγουν τη συνεκτικότητα. Συνεπώς, χρησιμοποιούνται για τη μετατροπή της σκόνης σε κοκκία μέσω της διαδικασίας της κοκκοποίησης. Η κοκκοποίηση είναι η διαδικασία με την οποία μικρά σωματίδια σκόνης συσσωματώνονται σε μεγαλύτερες οντότητες που ονομάζονται κόκκοι. Στην συσσωμάτωση, το δραστικό συστατικό και τα έκδοχα δεσμεύονται μαζί με το συνδετικό που δίνει την αντοχή των κόκκων.

Τα συνδετικά μπορούν επίσης να σχηματίσουν δεσμούς που συνενώνουν τα κοκκία μαζί, σχηματίζοντας γέφυρες μεταξύ γειτονικών κόκκων. Οι γέφυρες μπορεί να προκύψουν από την τήξη ή την αποσκλήρυνση του συνδετικού υλικού κατά τη διάρκεια της διαδικασίας συμπίεσης. Αντί για την προσθήκη του συνδετικού υλικού στη σκόνη πριν από την κοκκοποίηση, μια σχετικά πρόσφατη καινοτομία είναι η ανάμιξη ενός ξηρού συνδετικού απευθείας με τη σκόνη πριν από το βήμα συμπίεσης δισκίου. Αυτή η προσέγγιση είναι γνωστή ως άμεση συμπίεση.

Οι τεχνικές κοκκοποίησης περιλαμβάνουν υγρή κοκκοποίηση στην οποία προστίθεται το συνδετικό υπό μορφή διαλύματος ή εναιωρήματος και ξηρή κοκκοποίηση, στην οποία το συνδετικό προστίθεται ως ξηρή σκόνη. Τόσο στην περίπτωση των διαλυμάτων όσο και των ξηρών συνδετικών, οι ενώσεις προστίθενται σε χαμηλές συγκεντρώσεις - τυπικά περίπου 2-10% κατά βάρος. Ανεπαρκείς ποσότητες συνδετικού έχουν ως αποτέλεσμα την μείωση μηχανικής αντοχής των χαπιών, ενώ μεγαλύτερες από τις

απαιτούμενες ποσότητες δυσχεραίνουν την αποσάθρωση και τη διάλυσή τους. Κοινά παραδοσιακά συνδετικά περιλαμβάνουν σακχαρόζη, ζελατίνη και άμυλο. Τα πιο πρόσφατα χρησιμοποιούμενα συνδετικά περιλαμβάνουν πολυμερή όπως παράγωγα κυτταρίνης και πολυβινυλοπυρρολιδόνη (PVP), τα οποία έχουν βελτιωμένες ιδιότητες προσκόλλησης. Παραδείγματα ξηρών συνδετικών αποτελούν η διασταυρωμένη πολυβινυλοπυρρολιδόνη (Crospovidone) και την μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (MCC).

### **Αποσαθρωτικά (disintegrants):**

Τα μέσα καταθρυμματισμού διευκολύνουν την αποσάθρωση του δισκίου στα αρχικά του τεμαχίδια στον γαστρεντερικό σωλήνα. Όσο πιο εύκολα καταθρυμματίζεται ένα δισκίο τόσο πιο εύκολα επιτυγχάνεται η απορρόφηση του από τον οργανισμό.

Παραδείγματα αποσαθρωτικών είναι ορισμένα πολυμερή, όπως PVP, η νατριούχος κροσκαρμελλόζη (croscarmellose sodium), το τροποποιημένο άμυλο νατριούχο γλυκολικό άμυλο και το καρβοξυ-μεθυλικό άμυλο (Primogel).

**Ολισθητικά (glidants):** Είναι ουσίες που προστίθενται σε μια σκόνη για να βελτιώσουν τη ρευστότητά της και λειτουργούν μόνο σε ένα ορισμένο εύρος συγκεντρώσεων. Πάνω από μια ορισμένη συγκέντρωση, το ολισθητικό έκδοχο θα εμποδίσει την ρευστότητα. Στην παρασκευή δισκίων, συνήθως προστίθενται ακριβώς πριν από το στάδιο της συμπίεσης. Παραδείγματα εκδόχων αυτής της τάξης είναι το στεατικό μαγνήσιο, κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου, άμυλο και τάλκη

**Λιπαντικά (lubricants):** Έχουν παρόμοια δράση με τα ολισθητικά, ωστόσο, μπορεί να επιβραδύνουν την αποσάθρωση και τη διάλυση. Τα λιπαντικά είναι παράγοντες που προστίθενται σε μικρές ποσότητες σε σκευάσματα δισκίων για τη βελτίωση ορισμένων χαρακτηριστικών επεξεργασίας. Ενώ συχνά προστίθενται για να βελτιωθεί η δυνατότητα παρασκευής των φαρμακευτικών προϊόντων, μπορεί επίσης να επηρεάσει αρνητικά την ποιότητα του προϊόντος. Για παράδειγμα, η εκτεταμένη διάρκεια της ανάμειξης λιπαντικού και φαρμακευτικού μίγματος μπορεί να οδηγήσει σε καθυστερημένη διάλυση και μαλακότερα δισκία, η οποία συχνά αναφέρεται ως "υπερ-λίπανση".

Επομένως, η βελτιστοποίηση του χρόνου λίπανσης είναι κρίσιμη κατά τη διάρκεια της φαρμακευτικής ανάπτυξης.

Οι ιδιότητες των βελτιωτικών ροής και των λιπαντικών είναι παρεμφερείς και ορισμένες ενώσεις, όπως το άμυλο (Starch) έχουν και τις δύο δράσεις. Τα λιπαντικά εμποδίζουν την συσσώρευση των συστατικών και την προσκόλληση στις συσκευές συμπίεσης δισκίων ή στο μηχάνημα πλήρωσης καψακίων. Επίσης, εξασφαλίζουν χαμηλή τριβή κατά τη δισκιοποίηση. Ως λιπαντικά μέσα χρησιμοποιούνται ουσίες όπως το διοξείδιο του πυριτίου, το στεατικό μαγνήσιο και το στεατικό οξύ.

**Χρωστικές ουσίες:** Τα χρωστικά έκδοχα προστίθενται για να βελτιώσουν την εμφάνιση των δισκίων. Αυξάνοντας τις οργανοληπτικές ιδιότητες των φαρμάκων, ο ασθενής είναι πιο πιθανό να τηρήσει το πρόγραμμά του και οι θεραπευτικοί στόχοι θα έχουν επίσης καλύτερο αποτέλεσμα για τον ασθενή, ιδιαίτερα για τα παιδιά. Επιπλέον, αυξάνουν τη σταθερότητα των φωτοευαίσθητων φαρμάκων. Συνήθως, το οξείδιο του τιτανίου χρησιμοποιείται ως χρωστικός παράγοντας.

**Επικαλυπτικά μέσα (coating agents):** Είναι τα έκδοχα που χρησιμοποιούνται για την επικάλυψη των δισκίων. Οι επιστρώσεις στα χάπια αποτρέπουν την αλλοίωση λόγω υγρασίας του περιβάλλοντος και καθιστούν τα φάρμακα δυσάρεστης γεύσης ευκολότερα στην κατάποση. Για τα περισσότερα επικαλυμμένα δισκία, χρησιμοποιείται μία επίστρωση μεμβράνης κυτταρίνης αιθέρα υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνης (HPMC) η οποία είναι απαλλαγμένη από ζάχαρη και πιθανά αλλεργιογόνα. Περιστασιακά, χρησιμοποιούνται άλλα υλικά επίστρωσης, για παράδειγμα συνθετικά πολυμερή, όπως σελάκ ή άλλοι πολυσακχαρίτες. Πολυμερή που είναι αδιάλυτα σε οξύ, όπως η φθαλική οξική κυτταρίνη, χρησιμοποιούνται για εντερικές επικαλύψεις με σκοπό την καθυστέρηση της απελευθέρωσης του δραστικού συστατικού.

### **3.4. Έλεγχος ποιότητας δισκίων**

Για τον έλεγχο της ποιότητας των τελικών φαρμακευτικών προϊόντων έχουν αναπτυχθεί διάφορες μέθοδοι ελέγχου. Αυτές οι μέθοδοι ονομάζονται

φαρμακοτεχνικές δοκιμασίες και εφαρμόζονται με σκοπό να διασφαλιστεί η ασφάλεια του παραγόμενου φαρμάκου. Μέσα από τις δοκιμασίες αυτές καθορίζεται μια βέλτιστη σύνθεση ενός σκευάσματος, το οποίο θα πληροί της προδιαγραφές που ορίζει η φαρμακοποιία. Στην περίπτωση που το φάρμακο είναι υπό τη μορφή δισκίου, ακολουθούνται κάποιες βασικές τεχνικές ελέγχου, όπως η αξιολόγηση ως προς τη γενική εμφάνιση, έλεγχος της μηχανικής αντοχής, της ομοιομορφίας βάρους, του χρόνου αποσάθρωσης και της διαλυτότητας.

#### **3.4.1. Γενική εμφάνιση**

Η γενική εμφάνιση ενός δισκίου, είναι σημαντικός παράγοντας για την αποδοχή του καταναλωτή και τον έλεγχο της ομοιότητας των δισκίων μεταξύ παρτίδων. Για αυτό το σκοπό πραγματοποιείται, έλεγχος γενικών χαρακτηριστικών όπως του μεγέθους, του σχήματος, του χρώματος, παρουσία ή απουσία οσμής, γεύσης κλπ.

Όσον αφορά το μέγεθος και το σχήμα του δισκίου, καθορίζονται από τη διαδικασία της δισκιοποίησης. Πιο συγκεκριμένα, εξαρτώνται από τη μήτρα που θα χρησιμοποιηθεί (διαστάσεις και σχήμα μήτρας), ενώ το πάχος είναι συνάρτηση της πίεσης που ασκείται κατά τη συμπίεση.

#### **3.4.2 Δοκιμασία σκληρότητας**

Ο έλεγχος αυτός είναι μια εργαστηριακή τεχνική που χρησιμοποιείται στη φαρμακοβιομηχανία για τον προσδιορισμό του σημείου θραύσης και της δομικής ακεραιότητας ενός δισκίου. Η δοκιμασία αυτή προσδιορίζει την ανθεκτικότητά του προϊόντος υπό συνθήκες αποθήκευσης, μεταφοράς και συσκευασίας. Ως σκληρότητα ορίζεται το φορτίο (δύναμη) που απαιτείται για τη σύνθλιψη του δισκίου όταν εφαρμόζεται στις άκρες του.

Για να μετρηθεί η σκληρότητα έχουν κατασκευαστεί διάφορα όργανα. Σε αυτό του τύπου Schleuniger (εικόνα Α7) η διαδικασία έχει ως εξής: το δισκίο τοποθετείται στην οριζόντια διάταξης συσκευής, μεταξύ ενός σταθερού και ενός κινητού άξονα, ο οποίος ασκεί σταθερή πίεση στο δισκίο έως ότου αυτό σπάσει.



Η σκληρότητα μπορεί να επηρεάσει την αποσάθρωση. Επομένως, εάν το δισκίο είναι πολύ σκληρό, μπορεί να μην αποσυντεθεί στην απαιτούμενη χρονική περίοδο. Εάν όμως είναι πολύ μαλακό, δεν θα διατηρήσει την ανθεκτικότητά του κατά τη διάρκεια της επακόλουθης επεξεργασίας, όπως είναι η επικάλυψη ή η συσκευασία.

Οι παράγοντες που επηρεάζουν τη σκληρότητα είναι οι ακόλουθοι:

- η δύναμη που ασκείται κατά τη συμπίεση του δισκίου
- η ποσότητα του συνδετικού εκδόχου στη σύνθεση
- η μέθοδος κοκκοποίησης που χρησιμοποιήθηκε. Συνήθως με την υγρή μέθοδο επιτυγχάνεται μεγαλύτερη σκληρότητα.



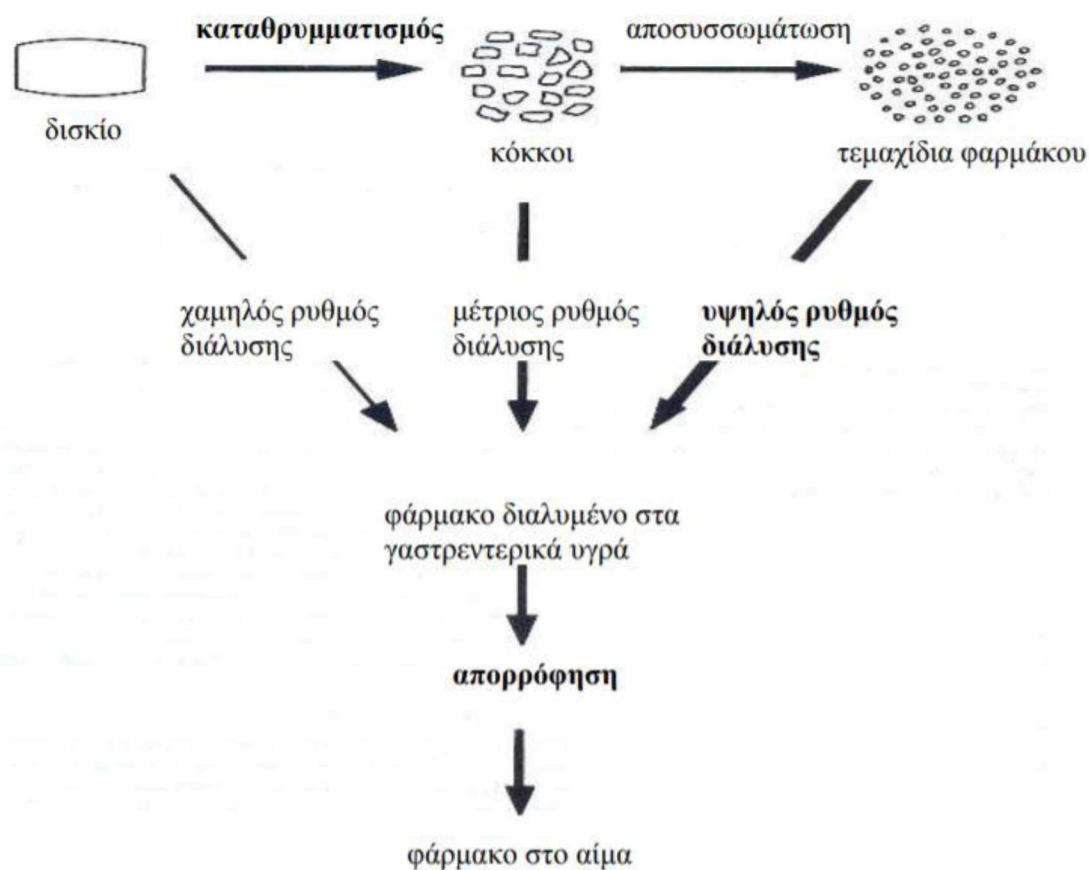
**Εικόνα Α7.** Όργανο μέτρησης σκληρότητας τύπου Schleuniger.

### 3.4.3 Έλεγχος ομοιομορφίας βάρους

Η δοκιμή αυτή χρησιμοποιείται για να εξασφαλιστεί ότι κάθε δισκίο περιέχει την ίδια ποσότητα της φαρμακευτικής ουσίας με μικρή διακύμανση μεταξύ των δισκίων εντός μιας παρτίδας. Η μέθοδος αυτή μπορεί να εφαρμοστεί όταν τα δισκία περιέχουν 50 mg ή περισσότερο δραστικής ουσίας ή όταν αυτή αντιπροσωπεύει τουλάχιστον το 50% (κατά βάρος) του τελικού σκευάσματος.

Η μέθοδος γίνεται ως εξής:

- επιλέγονται τυχαία 20 δισκία
- ακολουθεί ζύγιση
- υπολογίζεται ο μέσος όρος βάρους
- τα μεμονωμένα βάρη συγκρίνονται με τα ανώτερα και κατώτατα όρια
- Το πολύ δύο δισκία θα πρέπει να διαφέρουν από το μέσο βάρος κατά περισσότερο από το % λάθος που αναγράφεται και κανένα δισκίο δεν διαφέρει περισσότερο από το διπλάσιο του ποσοστού αυτού



**Εικόνα A8.** Στάδια χορήγησης φαρμάκου

### 3.4.4. Δοκιμασία αποσάθρωσης (disintegration)

Μέσω της τεχνικής αυτής πραγματοποιείται μέτρηση του χρόνου αποσάθρωσης, δηλαδή του χρόνου που απαιτείται για να θρυμματιστεί ένα δισκίο, υπό συνθήκες όμοιες με αυτές του γαστρικού περιβάλλοντος. Η δοκιμή αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική για τη φαρμακοβιομηχανία, ειδικά στις περιπτώσεις που το αναπτυσσόμενο φάρμακο είναι άμεσης αποδέσμευσης.

Η μέθοδος πραγματοποιείται σε ειδική διάταξη (εικόνα A9), η οποία αποτελείται από γυάλινα δοχεία που φέρουν έξι πλαστικούς σωλήνες οι οποίοι είναι ανοιχτοί στο επάνω μέρος, ενώ στο κάτω έχουν ένα συρμάτινο πλέγμα. Κατά την πλήρη αποσάθρωση θα πρέπει όλα τα θραύσματα του δισκίου να έχουν περάσει από το πλέγμα αυτό. Τα δισκία τοποθετούνται μέσα στους σωλήνες, ενώ το γυάλινο δοχείο που τα περιέχει βυθίζεται σε 1 Lt απεσταγμένου νερού. Η θερμοκρασία του υγρού ρυθμίζεται στους 37°C έτσι ώστε να είναι κοντά σε αυτή του σώματος. Οι σωλήνες ανεβαίνουν και κατεβαίνουν μέσα στο δοχείο με παλμικές κινήσεις και συγκεκριμένη συχνότητα. Όσο μικρότερος ο χρόνος της αποσάθρωσης, τόσο πιο γρήγορα διαλύεται το φάρμακο και άρα τόσο πιο γρήγορη η δράση του.



**Εικόνα A9.** Συσσκευή αποσάθρωσης

### 3.4.5. Δοκιμασία διάλυσης (dissolution)

Είναι η διαδικασία κατά την οποία ένα δισκίο διαλύεται πλήρως, σε καθορισμένες συνθήκες. Ο ρυθμός διάλυσης ορίζεται ως η ποσότητα της ουσίας φαρμάκου που εισέρχεται σε διάλυμα ανά μονάδα χρόνου. Το dissolution είναι μία από τις πιο σημαντικές δοκιμές ελέγχου ποιότητας και θεωρείται ως εργαλείο για την πρόβλεψη της βιοδιαθεσιμότητας του φαρμακευτικού προϊόντος. Σκοπός είναι ο έλεγχος της πλήρους αποδέσμευσης του δραστικού και ο έλεγχος ότι πραγματοποιείται σε κάθε παρτίδα.

Υπάρχουν διάφορα όργανα διαλυτοποίησης που κυμαίνονται από απλό δοχείο έως πολύπλοκο σύστημα όπου μιμείται τα βιολογικά μέσα. Η επιλογή της συσκευής που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό την φαρμακομορφή. Όσον αφορά τα δισκία, χρησιμοποιούνται κυρίως δύο:

**α) Συσκευή περιστρεφόμενου καλαθιού (rotating basket).** Είναι μια διάταξη που αποτελείται από δοχεία χωρητικότητας περίπου ενός λίτρου, στην οποία βυθίζονται 6 συνήθως πλέγματα καλαθιών, που περιστρέφονται. Τα δοχεία περιέχουν το υγρό στο οποίο θα γίνει η διάλυση, ενώ τα δισκία τοποθετούνται στα καλάθια. Επομένως, μόλις ξεκινήσει η περιστροφή των καλαθιών εντός των δοχείων αρχίζει και η διάλυση του φαρμάκου. Ανά καθορισμένα χρονικά σημεία, λαμβάνεται κάποια ποσότητα από το υγρό, το οποίο στη συνέχεια υπόκειται σε χημική ανάλυση με σκοπό τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης της δραστικής ένωσης.

**β) Συσκευή περιστρεφόμενου πτερυγίου (rotating paddle).** Είναι όμοια με αυτή με τα περιστρεφόμενα πλέγματα καλαθιών, αλλά αντί για καλάθια υπάρχουν πτερύγια. Τα πτερύγια περιστρέφονται στο υγρό εντός του δοχείου, ενώ το δισκίο τοποθετείται στον πυθμένα. Πάλι, λαμβάνεται υγρό σε συγκεκριμένους χρόνους, με σκοπό την ανάλυση και τη δημιουργία των καμπυλών διάλυσης.



**Εικόνα A10.** Συσκευή δοκιμασίας διάλυσης (dissolution)

#### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 - Διαβήτη τύπου 2**

Η ινσουλίνη είναι μια ορμόνη που παράγεται φυσικά από τον οργανισμό μας, στο πάγκρεας. Βοηθά στον έλεγχο των επιπέδων σακχάρου (γλυκόζης) στο αίμα. Εάν ο οργανισμός δεν παράγει αρκετή ινσουλίνη ή εάν δεν χρησιμοποιήσει την ινσουλίνη αποτελεσματικά, έχει σαν αποτέλεσμα την κατάσταση που ονομάζεται σακχαρώδης διαβήτης.

Τα άτομα με διαβήτη χρειάζονται θεραπεία για τον έλεγχο της ποσότητας γλυκόζης στο αίμα τους. Μερικοί άνθρωποι μπορούν να ελέγξουν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα τους αλλάζοντας τις διατροφικές τους συνήθειες, για άλλους όμως ανθρώπους, φάρμακα όπως το vildagliptin (βιλνταγλιπτίνη) δίνονται ταυτόχρονα με τις αλλαγές στη διατροφή.

Η βιλνταγλιπτίνη, λειτουργεί αυξάνοντας την ποσότητα ινσουλίνης που παράγεται από τον οργανισμό. Μειώνει επίσης, την ποσότητα μιας ορμόνης που ονομάζεται γλυκαγόνη, η οποία παράγεται από το πάγκρεας. Η γλυκαγόνη διεγείρει το ήπαρ να παράγει περισσότερη γλυκόζη, οπότε μειώνοντας την ποσότητα γλυκαγόνης στον οργανισμό, αυτό βοηθά επίσης να μειωθούν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα.

#### **4.1. Μεταβολισμός γλυκόζης και διαβήτης**

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια μεταβολική ασθένεια στην οποία η γλυκόζη βρίσκεται σε υψηλότερα των φυσιολογικών επίπεδα. Είναι η πιο διαδεδομένη ασθένεια του μεταβολισμού στον κόσμο και προσβάλλει εκατομμύρια ανθρώπους στον πληθυσμό. Ο διαβήτης τύπου 1, ή αλλιώς ινσουλινοεξαρτώμενος, προκαλείται από την αυτοάνοση καταστροφή των β παγκρεατικών κυττάρων που εκκρίνουν ινσουλίνη και συνήθως εμφανίζεται από νεαρή ηλικία. Ο όρος ινσουλινοεξαρτώμενος υποδηλώνει την εξάρτηση του ασθενούς από την ινσουλίνη. Ωστόσο, οι περισσότεροι διαβητικοί έχουν φυσιολογικό ή ακόμη και υψηλό επίπεδο ινσουλίνης στο αίμα τους, δεν είναι όμως ευαίσθητοι στη δράση της. Αυτή η μορφή της νόσου - γνωστή ως διαβήτης τύπου 2, ή μη ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης - συνήθως εμφανίζεται σε μεγαλύτερη ηλικία.

Στο διαβήτη τύπου 1 δεν παράγεται η ινσουλίνη και συνεπώς η γλυκαγόνη βρίσκεται σε υψηλότερη συγκέντρωση από την φυσιολογική. Ουσιαστικά, ο πάσχων βρίσκεται σε κατάσταση βιοχημικής ασιτίας παρά τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης του αίματος. Λόγω της ανεπάρκειας ινσουλίνης, η γλυκόζη δεν μπορεί να εισέρθει στα κύτταρα. Επιπλέον, στο ήπαρ εξακολουθεί να πραγματοποιείται η γλυκονεογένεση, λόγω των υψηλών επιπέδων της γλυκαγόνης και των χαμηλών επιπέδων ινσουλίνης. Με λίγα λόγια αναστέλλεται η γλυκόλυση και επάγεται η γλυκονεογένεση. Επιπλέον,

προάγεται η διάσπαση του γλυκογόνου, ως εκ τούτου η αύξηση της γλυκόζης στο αίμα. Η περίσσεια γλυκόζης απεκκρίνεται μέσω των ούρων για αυτό το λόγο κύριο σύμπτωμα των διαβητικών είναι η συχνή ούρηση και η δίψα.

Η γλυκόζη παρόλο που βρίσκεται σε αφθονία δεν μπορεί να μεταβολιστεί και αυτό έχει ως αποτέλεσμα να χρησιμοποιούνται τα λίπη ως κύριο καύσιμο του οργανισμού. Αυτό με τη σειρά του οδηγεί στην αυξημένη παραγωγή κετονικών σωμάτων. Τα κετονικά σώματα είναι το ακετοξικό οξύ, η ακετόνη και το β- υδροξυβουτυρικό οξύ. Όταν η αυξημένη παραγωγή των κετονικών σωμάτων ξεπεράσει την ικανότητα του οργανισμού να τα μεταβολίζει, προκαλείται αύξηση των επιπέδων τους στο αίμα, οδηγώντας σε μια κατάσταση, γνωστή ως διαβητική κετοξέωση. Αυτή είναι μια πολύ επικίνδυνη κατάσταση, καθώς δεν μπορεί να διατηρηθεί η οξεοβασική ισορροπία του αίματος και αν ο διαβητικός δεν υποβληθεί σε θεραπεία μπορεί να πέσει σε κώμα λόγω της μείωσης του pH του αίματος και της αφυδάτωσης.

Ο διαβήτης τύπου 2 ή αλλιώς μη ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης αφορά το μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού και συνήθως σχετίζεται με την παχυσαρκία. Τα ακριβή του αίτια δεν έχουν καθοριστεί, αν και φαίνεται να ενέχεται και η κληρονομικότητα.

## **4.2 Ινκρετίνες, αναστολείς διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 - Ο ρόλος τους στην νόσο του διαβήτη**

### **4.2.1. Το φαινόμενο των ινκρετινών**

Η παραγωγή ινσουλίνης είναι πολύ μεγαλύτερη σε απόκριση της γλυκόζης που προσλαμβάνεται διά του στόματος σε σχέση με την ίδια ποσότητα γλυκόζης που χορηγείται ενδοφλεβίως. Αυτό είναι το λεγόμενο «φαινόμενο των ινκρετινών» και αποδίδεται σε σήματα που προέρχονται από το έντερο μετά από πρόσληψη γλυκόζης με την τροφή και ενισχύει την απελευθέρωση ινσουλίνης από β-παγκρεατικά κύτταρα. Υπάρχουν δύο ορμόνες που απελευθερώνονται από τα ενδοκρινή κύτταρα του εντέρου κατά τη διάρκεια της κατανάλωσης γλυκόζης και ενέχονται στο φαινόμενο των ινκρετινών: το εξαρτώμενο από τη γλυκόζη πολυπεπτιδίο απελευθέρωσης ινσουλίνης (glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP) και το



προσομοιάζον με τη γλυκαγόνη πεπτιδίο-1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1). Τόσο το GIP όσο και το GLP-1 εκκρίνονται σε αναλογία με την ποσότητα της γλυκόζης που προσλαμβάνεται και διεγείρουν ισχυρά την απελευθέρωση ινσουλίνης. Ειδικότερα, η ινσουλινοτροπική δράση σταματάει όταν τα επίπεδα γλυκόζης επιστρέψουν στο βασικό.

Σε άτομα με διαβήτη τύπου 2, το φαινόμενο των ινκρετινών είναι τυπικά μειωμένο ή απουσιάζει, έτσι ώστε η χορηγούμενη δια του στόματος γλυκόζη να μην προκαλεί πλέον μεγαλύτερη απόκριση της ινσουλίνης από την ενδοφλέβια γλυκόζη. Είναι ενδιαφέρον ότι η χορήγηση GIP δεν προάγει την έκκριση ινσουλίνης σε αυτά τα άτομα, ενώ το GLP-1 διατηρεί την ινσουλινοτροπική δράση. Επομένως, ένα πρόβλημα στη σηματοδότηση του GIP μπορεί να συμβάλει στην παθογένεια του διαβήτη τύπου 2, ενώ το GLP-1 μπορεί να είναι χρήσιμο ως θεραπευτικός παράγοντας. Πράγματι, το GLP-1 έχει αρκετές άλλες αντιδιαβητικές δράσεις, συμπεριλαμβανομένης της καταστολής της απελευθέρωσης γλυκαγόνης, της μείωσης της γαστρικής κένωσης, της μείωσης της πρόσληψης τροφής και της ενίσχυσης της βιοσύνθεσης της ινσουλίνης και της μάζας των β-κυττάρων. Η χρησιμότητα του εξωγενούς GLP-1 παρεμποδίζεται από την ταχεία αποικοδόμηση με τη μεσολάβηση της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4 (DPP-4).

#### **4.2.2. Δράσεις του GIP**

Το GIP είναι πεπτιδίο 42 αμινοξέων που απομονώθηκε από εκχυλίσματα εντέρου χοίρου από τον Brown και τους συνεργάτες του το 1970. Αρχικά ονομαζόταν γαστρικό ανασταλτικό πολυπεπτιδίο, καθώς αποδείχθηκε ότι αναστέλλει έκκριση γαστρικού οξέος και πεψίνης. Λίγα χρόνια αργότερα, οι Dupré et al. έδειξε ότι η GIP χοίρου που χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε ανθρώπους σε συνδυασμό με τη γλυκόζη αύξησε σημαντικά την απελευθέρωση ινσουλίνης σε σχέση με τη γλυκόζη μόνη της. Ως αποτέλεσμα αυτής της παρατήρησης, προτάθηκε να δοθεί στο GIP η εναλλακτική ονομασία, ινσουλινοτρόπο πολυπεπτιδίο που εξαρτάται από τη γλυκόζη.

Η GIP απελευθερώνεται από ενδοκρινικά κύτταρα του εντέρου στο βλεννογόνο του δωδεκαδακτύλου και της νήστιδας, που ονομάζονται



«κύτταρα-K». Τα επίπεδα συγκέντρωσης του GIP αυξάνονται αρκετά μετά από γεύματα που περιέχουν γλυκόζη. Η εξαρτώμενη από τη γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης που διεγείρεται με GIP παρέχει προστασία έναντι της ακατάλληλης απελευθέρωσης ινσουλίνης η οποία διαφορετικά θα μπορούσε να συμβεί κατά τη διάρκεια ενός γεύματος με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες.

Η ινσουλινοτροπική δραστηριότητα της GIP φαίνεται να προκύπτει από άμεσες δράσεις της GIP σε παγκρεατικά β-κύτταρα. Ο υποδοχέας GIP εκφράζεται σε βήτα κύτταρα όπου η GIP πρόσδεση προκαλεί την ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης και αύξηση των επιπέδων cAMP. Οι ποντικοί στους οποίους έχει διαταραχθεί η έκφραση του υποδοχέα GIP παρουσιάζουν μειωμένη ανοχή γλυκόζης. Παρομοίως, η παρεμπόδιση της δράσης της GIP με αντιορούς στον υποδοχέα ή στην ίδια την GIP έχει ως αποτέλεσμα την μειωμένη έκκριση ινσουλίνης και την υπεργλυκαιμία, επιβεβαιώνοντας τη σημασία της GIP για την προαγωγή της έντονης έκκρισης ινσουλίνης και της ρύθμισης των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα.

#### **4.2.3. Δράσεις του GLP-1**

Ενώ το γονίδιο του GLP-1 κλωνοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1983 και το πρωτεϊνικό προϊόν του εγκρίθηκε ως θεραπευτικός παράγοντας για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 το 2005, το GLP-1 και οι τρόποι δράσης του, εξακολουθούν να μελετώνται ευρέως. Το GLP-1 δρα μέσω δέσμευσης στον υποδοχέα του (GLP-1R), ενεργοποιώντας έναν καταρράκτη σηματοδότησης που οδηγεί στην εξαρτώμενη από τη γλυκόζη, έκκριση ινσουλίνης στα β-κύτταρα του παγκρέατος, με ταυτόχρονη αναστολή απελευθέρωσης της γλυκαγόνης από τα α-παγκρεατικά κύτταρα.

Το GLP-1 προάγει τον γλυκαιμικό έλεγχο μέσω μιας πληθώρας ευρέως αναγνωρισμένων φυσιολογικών μηχανισμών. Μεταξύ αυτών, η διέγερση της έκκρισης ινσουλίνης και η αναστολή της απελευθέρωσης γλυκαγόνης βελτιώνουν άμεσα την μεταγευματική ομοιόσταση γλυκόζης, ενώ η αναστολή της γαστρικής εκκένωσης αποτελεί μακροπρόθεσμο θετικό αποτέλεσμα στον

έλεγχο του σωματικού βάρους. Λόγω αυτών των ιδιοτήτων, οι θεραπείες GLP-1 έχουν χρησιμοποιηθεί επιτυχώς για τη θεραπεία της του διαβήτη τύπου 2 και της παχυσαρκίας για περισσότερο από μια δεκαετία. Οι πιο πρόσφατες μελέτες αποκάλυψαν ότι ανάλογα GLP-1 δρουν επίσης στο ΚΝΣ και σε διάφορους περιφερειακούς ιστούς για να αποκαταστήσουν και να διατηρήσουν τις φυσιολογικές κυτταρικές λειτουργίες.

Σε αντίθεση με το GIP, το GLP-1 διαδραματίζει έναν δευτερεύοντα ρόλο στο φαινόμενο των ινκρετινών. Παρ' όλα αυτά, οι ισχυρές ινσουλινοτροπικές δράσεις του κατά τη διάρκεια της υπεργλυκαιμίας υποδηλώνουν θεραπευτικό δυναμικό για το GLP-1 στη θεραπεία του διαβήτη. Συνοψίζοντας, το GLP-1 διεγείρει τη βιοσύνθεση της ινσουλίνης και αυξάνει τη μάζα των β-κυττάρων του παγκρέατος διεγείροντας τον πολλαπλασιασμό τους, προάγει την κυτταρική διαφοροποίηση και αναστέλλει την απόπτωση. Επομένως, το GLP-1 παρουσιάζει αρκετά σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι των συμβατικών θεραπειών διαβήτη.

#### **4.2.4. Φαινόμενο των ινκρετινών και διαβήτη τύπου 2**

Σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, το φαινόμενο των ινκρετινών είναι μειωμένο ή απουσιάζει - η έκκριση ινσουλίνης που προκαλείται από γλυκόζη δεν ενισχύεται πλέον όταν παρέχεται από του στόματος η γλυκόζη έναντι ενδοφλεβίως. Αυτό υποδεικνύει πως ανωμαλίες στην έκκριση ή δράση του GIP ή GLP-1 και θα μπορούσαν να εμπλέκονται στην παθογένεια του διαβήτη. Δεν φαίνεται να υπάρχει οποιαδήποτε σταθερή εξασθένηση της έκκρισης GIP σε άτομα με διαβήτη τύπου 2. Ωστόσο, η ινσουλινοτροπική δράση της GIP είναι σημαντικά μειωμένη σε διαβητικά άτομα, σε σύγκριση με υγιή άτομα. Επομένως, ένα ελάττωμα της δράσης της GIP μπορεί να συμβάλει στη μείωση της έκκρισης ινσουλίνης που χαρακτηρίζει τα άτομα με μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη και διαβήτη τύπου 2.

Η έκκριση GLP-1 στα γεύματα είναι ίσως κατά 20% χαμηλότερη σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 σε σχέση με υγιή άτομα. Επιπλέον, σε αντίθεση με την GIP, η ινσουλινοτροπική δράση των εξωγενών GLP-1 διατηρείται

τυπικά σε άτομα με διαβήτη τύπου 2. Πράγματι, η χορήγηση του GLP-1 σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 εξομαλύνει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Δεδομένης της εξαρτώμενης από τη γλυκόζη φύσης του GLP-1 που εξαλείφει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας, υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον για τη χρήση GLP-1 ως μια νέα στρατηγική για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 .

#### **4.2.5. Αναστολείς διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4)**

Με την απόδειξη ότι η DPP-4 είναι το κύριο ένζυμο που είναι υπεύθυνο για την αποικοδόμηση τόσο της GIP όσο και της GLP-1, προτάθηκε ότι η αναστολή της θα μπορούσε να αποτελέσει θεραπεία για τον διαβήτη τύπου 2. Κατά τη διάρκεια ενός γεύματος, τα πεπτιδία αυτά απελευθερώνονται από το λεπτό έντερο στην κυκλοφορία του αίματος και ρυθμίζουν την έκκριση ινσουλίνης με τρόπο εξαρτώμενο από τη γλυκόζη. Ωστόσο, το GLP-1 και το GIP έχουν εξαιρετικά σύντομο χρόνο ημιζωής στο πλάσμα λόγω της ταχείας αποικοδόμησής τους από το ένζυμο DPP-4. Συνεπώς, η αναστολή της DPP-4 επιβραδύνει την αδρανοποίησή τους, ενισχύοντας έτσι τη δράση τους και οδηγώντας σε χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα.

Οι αναστολείς της DPP-4 είναι μια σχετικά νέα τάξη αντι-διαβητικών φαρμάκων που χορηγούνται από το στόμα. Επίσης, γνωστές ως γλιπίνες, συνήθως συνταγογραφούνται σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 που δεν ανταποκρίθηκαν καλά σε φάρμακα όπως η μετφορμίνη και οι σουλφονουλουρίες. Γνωστά φάρμακα της τάξης αυτής είναι η σιταγλιπτίνη, η βινταγλιπτίνη, η σαξαγλιπτίνη, η λιναγλιπτίνη και η αλογλιπτίνη.

Για να μπορούν να χορηγηθούν οι DPP-4 αναστολείς σαν θεραπευτική επιλογή είναι λογικό ότι θα πρέπει να υπάρχει κάποιου βαθμού ινσουλινοέκκριση. Πλεονεκτήματα αυτών των φαρμάκων, πέρα από την ισχυρή αντι-διαβητική τους δράση, είναι πως δεν προκαλούν γαστρεντερικές διαταραχές (όπως τα ανάλογα GLP-1), υπογλυκαιμικά επεισόδια και επιπλέον μπορούν να βοηθήσουν στην απώλεια βάρους του ασθενή. Ωστόσο, αλλά έχουν συνδεθεί με υψηλότερα ποσοστά παγκρεατίτιδας.

## B. ΥΛΙΚΑ – ΜΕΘΟΔΟΙ

### 1. Υλικά

Οι πρώτες ύλες που χρησιμοποιήθηκαν είναι:

- Δραστική ουσία - Αναστολέας της DPP-4
- Έκδοχα: MCC (μικροκρυσταλική κυτταρίνη), λακτόζη άνυδρη, μαννιτόλη, Primojel και Croscarmellose, Starch 1500 και Mg Stearate

Από τα παραπάνω έκδοχα, αραιωτικά (diluent) είναι το MCC, η λακτόζη και η μαννιτόλη, αποσαθρωτικά (disintegrants) είναι το Primojel και το Croscarmellose. Το Starch 1500 έχει τόσο αποσαθρωτικές όσο και αραιωτικές ιδιότητες. Το Mg Stearate είναι λιπαντικό (lubricant)

### 2. Παραγοντικός Σχεδιασμός Πειράματος (Factorial Design of Experiment – DOE)

Η διεξαγωγή του πειραματικού σχεδιασμού (DOE), πραγματοποιήθηκε μέσω του προγράμματος Minitab. Η προσέγγιση DOE μας δίνει τη δυνατότητα να διερευνήσουμε ταυτόχρονα τις επιδράσεις των μεταβλητών εισόδου (παραγόντων) σε κάποιες μεταβλητές εξόδου (αποκρίσεις). Στην τρέχουσα έρευνα ο τύπος σχεδιασμού που ακολουθήθηκε (type of design) είναι full factorial design 2 επιπέδων (2 level).

Στην παρούσα μελέτη καθορίστηκαν τέσσερις παράγοντες (μεταβλητές):

1. Η αναλογία MCC (αραιωτικό – diluent 1) / diluent 2 (λακτόζη ή μαννιτόλη) θα έχει εύρος 0,1 – 1
2. Αν το diluent 2 θα είναι λακτόζη ή μαννιτόλη
3. Η αναλογία Starch 1500 (disintegrant & diluent) /disintegrant 1 (Primojel ή Croscarmellose) θα έχει εύρος 0 – 10
4. Αν το disintegrant 1 θα είναι Primojel ή Croscarmellose

Ως αποκρίσεις στους παραπάνω μεταβλητούς παράγοντες καθορίστηκαν η σκληρότητα και ο χρόνος αποσάθρωσης του δισκίου.

Μέσω του προγράμματος καθορίστηκε ο συνολικός αριθμός των πειραμάτων (συνθέσεων), οι οποίες μετά από screening ελαχιστοποιήθηκαν σε 8 βέλτιστες συνθέσεις από τις οποίες επιλέχθηκε μια, η οποία προσέγγιζε τις επιθυμητές τιμές απόκρισης.

### 3. Παραγωγή δισκίων

Για την παραγωγή των δισκίων επιλέχθηκε η μέθοδος της ξηρής κοκκοποίησης. Τα βήματα που ακολουθήθηκαν είναι τα παρακάτω:

- Μίξη της δραστικής ουσίας (αναστολέας της DPP-4) με τα εξής έκδοχα: MCC, Μαννιτόλη, Primojel και Stach 1500 σε ένα περιστρεφόμενο μεταλλικό κύλινδρο (Εικόνα Β1.), που βοηθάει την ομοιόμορφη ανάμιξη των συστατικών, για κάποια λεπτά (~3 min)



**Εικόνα Β1.** Συσσκευή ανάμιξης κόκκων

- Προσθήκη του Mg stearate (lubricant) στο παραπάνω μίγμα
- Τέλος, ακολουθεί δισκιοποίηση της παραπάνω σύνθεσης. Για τη δισκιοποίηση χρησιμοποιήθηκε ημιαυτόματη δισκιοποιητική μηχανή ATLAS POWER T8 (εικόνα B2). Το μίγμα τοποθετείται στη μήτρα επιθυμητού σχήματος και μεγέθους και στη συνέχεια προσαρμόζεται στο έμβολο χειροκίνητα, το οποίο είναι ρυθμισμένο να το συμπιέσει μηχανικά. Έτσι παράγεται το τελικό δισκίο.



**Εικόνα B2.** Ημιαυτόματη δισκιοποιητική μηχανή

#### 4. Φαρμακοτεχνικές μέθοδοι

Το επόμενο βήμα μετά τη δισκιοποίηση είναι οι φαρμακοτεχνικές μέθοδοι για την ανάλυση φυσικών ιδιοτήτων των δισκίων.

##### Μέτρηση της σκληρότητας (hardness test)

Πραγματοποιήθηκε μέτρηση της σκληρότητας των δισκίων με το ειδικό όργανο ERWEKA TBH 220, όπως παρουσιάζεται στην εικόνα B3.



**Εικόνα B3.** Όργανο μέτρησης σκληρότητας δισκίων (hardness tester)

##### Μέτρηση του χρόνου αποσάθρωσης (disintegration)

Ελέγχεται ο χρόνος στον οποίο τα δισκία αποσαθρώνονται, όταν τοποθετηθούν σε υγρό μέσο σε ειδική συσκευή αποσάθρωσης DISTEK.



**Εικόνα Β4.** Συσκευή αποσάθρωσης (disintegration)

Το σύστημα βυθίζεται σε καθορισμένο υγρό, σε δοχείο (ποτήρι ζέσεως) 1L. Το υγρό θερμαίνεται στους 36-38 °C. Το καλάθι ανεβοκατεβαίνει με συχνότητα 28-32 κύκλους ανά min.

## Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο κύριος στόχος της παρούσας μελέτης σύνθεσης φαρμάκου (formulation study) ήταν η επιλογή του βέλτιστου τύπου αραιωτικού (diluent) και αποσαθρωτικού εκδόχου, καθώς και τα αντίστοιχα ποσοστά της περιεκτικότητάς τους στο τελικό δισκίο. Για να μελετηθούν οι εν λόγω παράγοντες, χρησιμοποιήθηκε η προσέγγιση του DOE (Design of



Experiment), όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Πιο συγκεκριμένα εφαρμόστηκε ένα factorial (παραγοντικό) DOE, στο οποίο οι προκαθορισμένοι παράγοντες παίρνουν χαμηλά/υψηλά όρια (πίνακας 1) έτσι ώστε να έχουμε επιθυμητές αποκρίσεις (response) ως προς τη σκληρότητα και το χρόνο αποσάθρωσης. Για τα πειράματα χρησιμοποιήθηκαν τα εξής έκδοχα: MCC, λακτόζη άνυδρη, μαννιτόλη, Primojel και Croscarmellose. Κάποια από αυτά έχουν αραιωτικές ιδιότητες (diluent) και κάποια αποσαθρωτικές (disintegrants), ενώ το Starch 1500 προστέθηκε επιπλέον λόγω του ότι έχει και τις δύο ιδιότητες. Οι αναλογίες των παραπάνω εκδόχων επιλέχθηκαν ως ο κύριος μεταβλητός παράγοντας του factorial design, ενώ η σκληρότητα και ο χρόνος αποσάθρωσης ως οι αντίστοιχες αποκρίσεις στις μεταβλητές.

Το ποσοστό της δραστικής ουσίας στο σκεύασμα καθορίστηκε στο 25% του βάρους του τελικού δισκίου. Στην παρούσα μελέτη, το εξωκοκκικά προστιθέμενο ποσοστό του Mg Stearate, σταθεροποιήθηκε στο 1.25 %. Η μέθοδος της ξηρής κοκκοποίησης επιλέχθηκε για την παρασκευή των καθορισμένων από το DOE συνθέσεων, όπως φαίνεται και στον πίνακα 2. Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των μετρήσεων σκληρότητας και χρόνου αποσάθρωσης ανά σύνθεση.

**Πίνακας 1. Παράγοντες και επιλεγμένα όρια για το σχεδιασμό των συνθέσεων**

| Factors in total internal phase excipients | Level             |                |
|--|-------------------|----------------|
|  | Low               | High           |
| X1 = ratio of diluent/MCC                  | 0.1               | 1.0            |
| X2 = type of diluent                       | Lactose Anhydrous | Mannitol       |
| X3 = ratio of Starch 1500/disintegrant     | 0                 | 10             |
| X4 = type of disintegrant                  | Primojel          | Croscarmellose |
| Response                                   |                   |                |
| Hardness (N)                               | Target            | 120 N          |
| Disintegration time (s)                    | Target            | 180 s (3 min)  |

**Πίνακας 2. Ρυθμίσεις παραμέτρων DOE που περιλαμβάνουν συστατικά και αναλογία στο μείγμα των εκδόχων**

| Run | Composition | X1  | X2                | X3 | X4             |
|-----|-------------|-----|-------------------|----|----------------|
| 1   | Comp 9.1    | 1.0 | Mannitol          | 10 | Croscarmellose |
| 2   | Comp 9.2    | 0.1 | Mannitol          | 10 | Primojel       |
| 3   | Comp 9.3    | 1.0 | Lactose Anhydrous | 0  | Croscarmellose |
| 4   | Comp 9.4    | 0.1 | Mannitol          | 0  | Croscarmellose |
| 5   | Comp 9.5    | 0.1 | Lactose Anhydrous | 10 | Croscarmellose |
| 6   | Comp 9.6    | 1.0 | Lactose Anhydrous | 10 | Primojel       |
| 7   | Comp 9.7    | 1.0 | Mannitol          | 0  | Primojel       |
| 8   | Comp 9.8    | 0.1 | Lactose Anhydrous | 0  | Primojel       |

**Πίνακας 1. Μέση σκληρότητα δισκίου και χρόνος αποσάθρωσης**

| Formulation | Disintegration (s) | Hardness (N) |
|-------------|--------------------|--------------|
| Comp 9.1    | 38                 | 91           |
| Comp 9.2    | 256                | 160          |
| Comp 9.3    | 450                | 169          |
| Comp 9.4    | 230                | 244          |
| Comp 9.5    | 272                | 175          |
| Comp 9.6    | 466                | 112          |
| Comp 9.7    | 48                 | 122          |
| Comp 9.8    | 539                | 256          |

Κατόπιν, μια Ανάλυση Διασποράς (ANOVA) και μια βελτιστοποίηση απόκρισης με βάση τα αποτελέσματα, έδειξαν ότι η βέλτιστη σύνθεση θα πρέπει να περιλαμβάνει τις ακόλουθες τιμές X1, X2, X3 και X4.

| X1   | X2       | X3 | X4       |
|------|----------|----|----------|
| 0.43 | Mannitol | 10 | Primojel |

Μια σύνθεση βασισμένη στις βέλτιστες τιμές των μεταβλητών έχει την παρακάτω σύνθεση:

**Πίνακας 2. Βέλτιστη σύνθεση του τελικού δισκίου του φαρμάκου**

| <b>Ingredient</b>       | <b>Function</b>      | <b>Composition(% w/w)</b> |
|-------------------------|----------------------|---------------------------|
| <b>DPP-IV Inhibitor</b> | Active               | 25.00                     |
| MCC                     | Diluent              | 36.25                     |
| Mannitol                | Diluent              | 15.50                     |
| Primojel                | Disintegrant         | 2.00                      |
| Starch 1500             | Diluent/Disintegrant | 20.00                     |
| Magnesium Stearate      | Lubricant            | 1.25                      |
| <b>Total Weight</b>     |                      | <b>100</b>                |

Τα μετρούμενα φυσικά χαρακτηριστικά (Hardness και Disintegration time) της βελτιστοποιημένης σύνθεσης είναι τα ακόλουθα και βρέθηκαν να είναι κοντά στις τιμές – στόχους (target) που καθορίστηκαν στον Πίνακα 1. Τα φυσικά χαρακτηριστικά δείχνουν ότι το τελικό συμπιεσμένο δισκίο είναι εντός των προκαθορισμένων ορίων - στόχων και παρέχει μια ισχυρή διαδικασία παραγωγής.

|                         |                 |
|-------------------------|-----------------|
| Hardness (N)            | 114 N           |
| Disintegration time (s) | 153 s ( 2'33'') |

Με την κατάληξη σε βέλτιστη σύνθεση, δεν τελειώνει η μελέτη του τελικού δισκίου. Θα πρέπει να γίνουν και οι απαραίτητες αναλύσεις, όπως δοκιμασία διάλυσης (dissolution), μελέτες σταθερότητας, βιοδιαθεσιμότητας και γενικότερα ένας αριθμός από δοκιμασίες ποιοτικού ελέγχου, οι οποίες θα διασφαλίζουν πως το τελικό προϊόν θα τηρεί τις απαραίτητες προδιαγραφές που ορίζει η φαρμακοβιομηχανία.

## Δ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Carolyn F. Deacon, Peptide degradation and the role of DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes, *Peptides* 100 (2018) 150–157.

Cornell, J.A., 1990. How to Run Mixture Experiments for Product Quality (The ASQC Basic References in Quality Control, vol. 5). ASQC, Milwaukee, p. 96.

E.E. Mulvihill, D.J. Drucker, Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, *Endocr. Rev.* 35 (2014) 992–1019.

Gooding, O.W., 2004. Process optimization using combinatorial design principles: parallel synthesis and design of experiment methods. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 8, 297–304.

loyd V. Allen, jr, Nicholas G Popovich and Howard C. Ansel Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. 2005. 8th Edition. Baltimore, Md: Lippincott Williams & Wilkins.

*Jax T.* Treatment of patients with diabetes with GLP-1 analogues or DPP-4-inhibitors: a hot topic for cardiologists? *Clin Res Cardiol* 2008.

J.R. Willard 1, B.M. Barrow 1, S. Zraika, Improved glycaemia in high-fat-fed neprilysin- deficient mice is associated with reduced DPP-4 activity and increased active GLP-1 levels, *Diabetologia* 60 (2017) 701–708.

K. Aaboe, S. Akram, C.F. Deacon, J.J. Holst, S. Madsbad, T. Krarup, Restoration of the insulinotropic effect of glucose-dependent insulinotropic polypeptide contributes to the antidiabetic effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, *Diabetes Obes. Metab.* 17 (2015) 74–81.

Katzung BG (ed.). *Basic & Clinical Pharmacology* (12th ed.). New York: McGraw-Hill, 2012.

Kincl, M., Turk, S., Vrečer, F., 2005. Application of experimental design methodology (DOE) in development and optimization of drug release method. *Int.J. Pharm.* 291, 39–49.

Kyriakos Kazakos, Incretin effect: GLP-1, GIP, DPP4, *Diabetes Research and Clinical Practice* 93S (2011) S32–S36.

M.A. Nauck, J. Kind, L.D. Köthe, J.J. Holst, C.F. Deacon, M. Broschag, Y.L. He, L. Kjems, J. Foley, Quantification of the contribution of GLP-1 to mediating insulinotropic effects of DPP-4 inhibition with vildagliptin in healthy subjects and patients with type 2 diabetes using exendin [9–39] as a GLP-1 receptor antagonist, *Diabetes* 65 (2016) 2440–2447.

Mari A, Bagger JI, Ferrannini E, Holst JJ, Knop FK, Vilsboll T. Mechanisms of the incretin effect in subjects with normal glucose tolerance and patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2013;8:e73154.

Michael A Nauck, Juris J Meier, The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions, *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4: 525–36.

Norio Harada<sup>1</sup>, Nobuya Inagaki, Role of GIP receptor signaling in b-cell survival, *Diabetol Int* (2017) 8:137–138.

Joel P. Berger, Ranabir SinhaRoy, Alessandro Poci, et al. A comparative study of the binding properties, dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitory activity and glucose-lowering efficacy of the DPP-4 inhibitors alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin and vildagliptin in mice, *Endocrinol Diab Metab*. 2018;1:e00002.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM & Gardner P. *Pharmacology* (7th ed.). New York: Churchill Livingstone, 2011.

Tura A, Bagger JI, Ferrannini E, Holst JJ, Knop FK, Vilsbøll T, Mari A, Impaired beta cell sensitivity to incretins in type 2 diabetes is insufficiently compensated by higher incretin response, *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* (2017), doi: 10.1016/j.numecd.2017.10.006.

Tura A, Muscelli E, Gastaldelli A, Ferrannini E, Mari A. Altered pattern of the incretin effect as assessed by modelling in individuals with glucose tolerance ranging from normal to diabetic. *Diabetologia*. 2014 ; 57:1199–203.

Xiang Yu, Lawrence X. Yu, Yue Teng, Dhaval K. Gaglani, Bhagwant D. Rege, Susan Rosencrance, *Handbook of Pharmaceutical Granulation - 2019*, Pages 703-733.

M. Μαρσέλος, *Βιοχημική Φαρμακολογία - Μηχανισμοί δράσης των φαρμάκων*, 2015.