

GYÓGYSZER – ÉTEL INTERAKCIÓK ÉS AZOK JELENTŐSÉGE GYÓGYSZEREK ALKALMAZHATÓSÁGÁBAN



KLEBOVICH IMRE

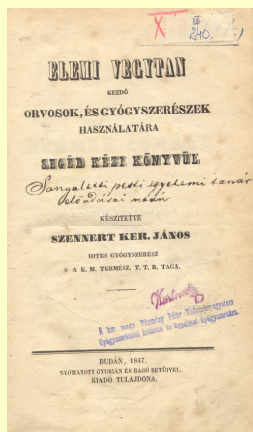
*Semmelweis Egyetem
Gyógyszerészeti Intézet*

Szeged, 2013. február 19.

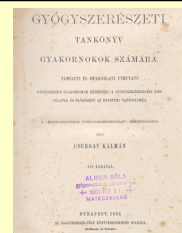
"Az SZTE Kutatóegyetemi Kiválósági Központ tudásbázisának kiszélesítése és hosszú távú szakmai fenntarthatóságának megalapozása a kiváló tudományos utánpótlás biztosításával"
TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0012 projekt támogatásával



**Semmelweis Egyetem
Gyógyszerészeti Intézet**



A GYÓGYSZER FOGALMÁNAK MEGHATÁROZÁSA 1883-ban



A „gyógyszer” meghatározása.

Azon anyagok, melyek képesek a rendellenes (beteg) emberi vagy állati szervezetben gyógyulást előidézni, vagy is azt a rendes állapotra visszavezetni, *gyógyszereknek* nevezetnek.

A gyógyszereket származásuk, minőségük, állományuk, hatásuk és használatuk módja szerint osztályozhatjuk.

Származásukra nézve, minthogy a természet mindhárom országa szolgáltatja őket, lehetnek a gyógyszerek növényi, állati és ásványországi anyagok.

A GYÓGYSZERÉSZETI TUDOMÁNYOK FELOSZTÁSA 1883-ban

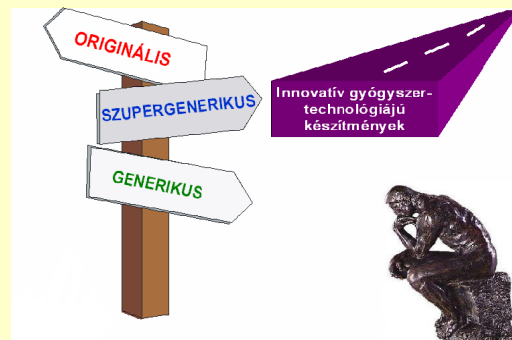
II. Tulajdonképeni gyógyszerészeti tudományok. 1. *Elméletiek*: *Gyógyszer-tan*, mely általában a gyógyszerek sajátosságainak felismerését tanítja. Felosztatik:

- a) *a gyógyszer-tan* (pharmakognosia), mely a gyógyszerek származását, használatát, leírásukat, sajátosságait, a rokon fajoknak egymástól való helyes megkülönböztetését, valódiságuk megismerését, hamisítványok kiderítését, vegyi alkotórészeiket, begyűjtésük és célszerű eltarthatásuk módját tanítja;
- b) *a tulajdonképeni gyógyszer-tan* (pharmakologia), mely megismerteti a gyógyszerek hatásával és célszerű alkalmazásával;
- c) *mérgeztan* (toxikologia), mely a kis adagban is erős hatású, *mérgeknek* nevezett, anyagok ismertetését és kimutatásuk módjait foglalja magában.

2. *Gyakorlatiak*: *Gyógyszerészeti műtan* (technologia pharmaceutica). Tanítja általában a gyógyszerek elkészítése és kiszolgáltatása módját; ismerteti a használt műszereket s az előforduló műtéteket. Felosztlik:

- a) *a szerkezeti (laboratoriumi) műtéteket* tárgyaló részre (defectura), mely a gyógyszerek nagyobb mennyiségben való elkészítését, az előforduló műtéteket s az ezekhez szükséges készülékeket, edényeket s ezeknek kezelését ismerteti;
- b) *a végkészítési műtanra* (receptura), mely a belső és külső használatra rendelt gyógyszereknek az orvosi előírás (vény) által kívánt alakban való szabályszerű elkészítését s kiszolgáltatásuk módját adja elő.

IRÁNYOK A GYÓGYSZERIPAR "K+F ÚTVESZTŐJÉBEN"



GYÓGYSZER INTERAKCIÓK FŐBB TÍPUSAI



HATÓSÁGI IRÁNYELVEK A GYÓGYSZERINTERAKCIÓK VIZSGÁLATÁHOZ

CPMP/EWP/560/95/Rev, 1 – Corr.

Guideline on the Investigation of Drug Interactions

FDA (1997 and 1999)

¹ Guidance for Industry Drug Metabolism/Drug Interaction Studies in the Drug Development Process: Studies **In Vitro**

² Guidance for Industry **In Vivo** Drug Metabolism/Drug Interaction Studies — Study Design, Data Analysis, and Recommendations for Dosing and Labeling

Health Canada (2000)

1 Drug-Drug Interactions: Studies **In Vitro** and **In Vivo**

Japán (2001)

1 Clinical Pharmacokinetic Studies of Pharmaceuticals

2 Methods of Drug Interaction Studies

Guidance for Industry Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies

"We recommend that food-effect BA and fed BE studies be conducted using meal conditions that are expected to provide the greatest effects on GI physiology so that systemic drug availability is maximally affected. A **high-fat** (approximately **50 percent of total caloric content of the meal**) and **high-calorie** (approximately **800 to 1000 calories**) meal is recommended as a test meal for food-effect BA and fed BE studies. This test meal should derive approximately **150, 250, and 500-600 calories** from **protein, carbohydrate, and fat**, respectively. An example test meal would be **two eggs fried in butter, two strips of bacon, two slices of toast with butter, four ounces of hash brown potatoes and eight ounces of whole milk**. Substitutions in this test meal can be made as long as the meal provides a similar amount of calories from protein, carbohydrate, and fat and has comparable meal volume and viscosity."

FDA Center for Drug Evaluation & Research, December 2002

ÉTEL-INTERAKCIÓS VIZSGÁLATI STANDARDOK (EMA)

•Standardizált nagy zsírtartalmú étel

Nagy zsírtartalmú étel **800-1000 kcal**, ebből **500-600 kcal zsírból, 250 kcal szénhidrátból** származik. Tipikus standard teszt-étel 2 vajon sült tojás, két csík bacon szalonna, két szelet vajás pirítós, 120 ml barnára sült krumpli, 240 ml tej. Helyettesítés: egyes komponensekből (fehérje, szénhidrát, zsír) hasonló kalóriaérték, térfogat és viszkozitás mellett.

•Könnyű étel

Könnyű étel kb. **400-500 kcal**, ebből a zsírtartalom kb. **250-300 kcal**.

PROBLÉMÁK A KÜLÖNBÖZŐ ÉTKEZÉSI HABITUSOKKAL

Nem lehet standardizálni

- Geográfiai elhelyezkedés szerint különböző
- Különböző étkezési szokások (tengeri étel, zsíros, csípős ételek, zöldségek, gyümölcsök)
- Különböző klímaviszonyok mellett eltérő folyadékbevitel

Gyógyszer-étel interakció
farmakológiai áttekintése...

GYÓGYSZER-ÉTEL INTERAKCIÓ



Mechanizmusának típusai:

- Gyógyszerformuláció, hatóanyag, segédanyag
- Fizikai tényezők
- Fiziológiai tényezők
- Gyógyszermetabolizmus befolyásolása (P-450 indukció, gátlás)
- Farmakodinámiás

GYÓGYSZER-ÉTEL INTERAKCIÓK MECHANIZMUSA

•Farmakokinetikai interakció

az étel befolyásolja a hatóanyag felszívódását, eloszlását, metabolizmusát és kiürülését (**ADME**)

Biológiai hasznosíthatóságra kifejtett hatás (F_{rel})

- felszívódás
- first-pass metabolizmus

•Farmakodinámiás interakció

az étel a hatóanyag hatását **receptorális** szinten befolyásolja

LEGFONTOSABB ÉTELINTERAKCIÓT BEFOLYÁSOLÓ MECHANIZMUSOK ÖSSZEFOGLALÁSA

Étel-interakciós mechanizmusok	Relatív biológiai hasznosíthatóság változása	Példák
I. Gyógyszerformuláció, hatóanyag		
• Formuláció függő	↑ ↓	teofillin, diltiazem retard, morfinum retard, számos retard készítmény
• Segédanyag függő	↑ ↓	teofillin, propranolol, számos retard készítmény
• Hatóanyag sajátosága	↑ ↓	nifedipin, mefenaminsav, verapamil

Étel-interakciós mechanizmusok	Relatív biológiai hasznosíthatóság változása	Példák
II. Fizikokémiai aspektusok		
• Mechanikai barrier	↓	Captopril, domperidon
• Abszorbeálódás, komplexképzés	↓	tetraciklinek, kinolonok, tiludronic sav, didanosin
• pH-módosítás	↑ ↓	eritromicin, sotalol
• Nagyobb volumenű folyadékbevitel	↑	
• Kémiai reakció (pl. -SH csoport kötődése)	↓	captopril
• Savban instabil vegyületek	↓	penicillin G, didanosin, digoxin, omeprazol, deramciclane

Ételinterakciós mechanizmusok	Relatív biológiai hasznosíthatóság változása	Példák
III. Fiziológiai aspektus		
• Epe elválasztás fokozás	↑	danazol, atorvaquon
• Béltraktus motilitás fokozás (abszorpciós ablak)	↑	levodopa
• Planchnik terület véráramlás fokozása	↑	propranolol, metoprolol (magas hepatikus klirenszel rendelkező vegyületek)
IV. Gyógyszermetabolizmus befolyásolása (P450 enzimek)		
• Enzim indukció	↓	alkohol, dohányzás, zsírdús étkezés, faszénen sült hús, káposztafélék, zöldségek
• Enzimgátlás	↑	grapefruit lé, vashiányos-, szénhidrátdús étkezés, éhezés, tacrolimus, cispridon
• Genetikai polimorfizmust mutató vegyületeknél (gyors, lassú metabolizálók)	↑ ↓	propafenon (egyéneként változhat)

KÖRNYEZETI TÉNYEZŐK HATÁSAI A BÉL GYÓGYSZERMETABOLIZÁLÓ ENZIMEIRE

Környezeti tényező	Hatás
Koleszterin	↑↑
Zöldségek	↑↑
Faszénparázson sült hús	↑↑↑
Dohányzás	↑↑
Vashiány	↓↓↓
Éhezés	↓↓
Félszintetikus diéta	↓↓

Jelölés: ↑: aktivitásfokozódás
↓: aktivitáscsökkenés

Fekete tea



- Koffein ✗ → ■ Neuroleptikumok:
 - flufenazin (99%)
 - prometazin (90%)
- Cserzőanyag ✗ → ■ H₂-antagonisták:
 - famotidin
 - ranitidin
- K-vitamin ✗ → ■ warfarin

Fekete bors

Kapszaicin és piperin tartalma gátolja a CYP1A, CYP2B izoenzimeket.

- propranolol
- teofilin
- fenitoin



**Biológiai
hasznosíthatóságuk
100%-kal
emelkedhet.**

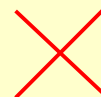
Faszénen sült húsok

Keletkezett policiklusos vegyület
(para-amino-hippursav)
CYP1A1 és CYP1A2 induktor



- ✗ ■ fenacetin (80%)
- ✗ ■ koffein (35%)
- ✗ ■ teofilin (15-20%)

Tej



Csökkenti a hatást

kompleképzéssel:

- fluorokinolonok
- tetraciklinek (doxiciklin kivétel)
- flukonazol
- ketokonazol
- sotalol



Fokozza a hatást

- ✓ • nitrofurantoin
- bizakodil

Folyadék

**Rosszul oldódó
vegyületek:**

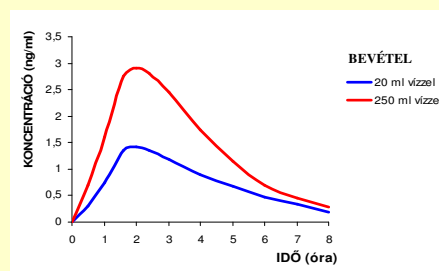


- eritromicin
- alendronát
- sotalol
- danazol

Nagyobb folyadékbevitel →

magasabb F_{rel}

A FOLYADÉK MENNYISÉGÉNEK BEFOLYÁSA AZ ERYTHROMYCIN BEVÉTELÉNEK A BIOLÓGIAI HASZNOSÍTHATÓSÁGÁRA



Étel-interakció és polimerek gyógyszer technológiai alkalmazásának vonatkozásai

A táplálék összetevők jelenlétének lehetséges befolyásoló szerepe a polimer által szabályozott hatóanyagleadás sebességére és mértékére

- pH változás
- viszkozitás változás
- ionösszetétel és -erősség változik (pl. Ca^{2+} tejből)

környezeti feltételek változása

polimer oldódása v. duzzadása, viszkozitás változik

a hatóanyagleadás sebessége vagy mértéke változhat

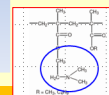
hatékonysági vagy toxicitási problémák

A bevonó polimerek jelentős része pH függő oldódással vagy duzzadással rendelkezik:

Típus Jelleg Oldódás

pH-függő tulajdonság (kritikus kérdés)

Eudragit L100	anionos	>pH=6
Eudragit L30D-55	anionos	>pH=5,5
Eudragit S	anionos	>pH=7
Eudragit FS30D	anionos	>pH=7 (vastagbél!)
Eudragit E	kationos	<pH=5 !!!!!!!



pH-független tulajdonság (nem kritikus)

Eudragit NE	neutrális	duzzadó, permeábilis
Eudragit RL	neutrális	igen permeábilis
Eudragit RS	neutrális	gyengén permeábilis

Cardiovasculáris rendszere ható gyógyszerek interakciója élelmiszerekkel

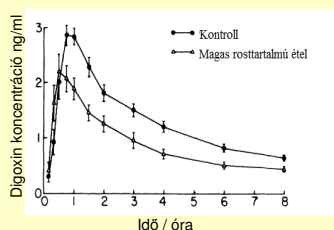


Antiarritmia elleni szerek

Hatóanyag	Specialitás név	Kölcsönhatás
digoxin	Lanoxine®	standard reggelinek nem volt hatása a digoxin AUC értékére, a C_{max} értéke csökkent
kinidin	Quinaglute®	standard reggeli fél órával késleltette az abszorpciót, C_{max} értékét, $t_{1/2}$ időt nem befolyásolta
verapamil	Verapamil®	Grépfrútlé nem volt hatással a verapamil farmakokinetikájára

Digoxin farmakokinetikai paramétereinek változása magas rosttartalmú étkezés hatására

Digoxin szérumszint koncentráció- idő függvénye



- 0,75 mg digoxin (Lanoxine®)
- rostban gazdag étkezés csökkenti a maximális plazmakoncentráció értékét
- biológiaihasznosulása 16%-kal csökkent

Decreased bioavailability of digoxin due to hypocholesterolemic interventions. Brown DD, Juhi RP, Warner SL. ; Circulation. 1978 Jul;58(1):164-72.

SAVRA ÉRZÉKENY HATÓANYAGOK:

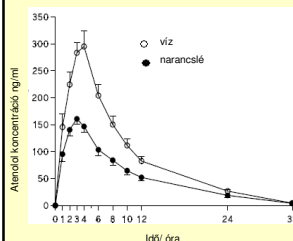
- amoxicillin
- penicillin-G
- didanozin
- **digoxin**
- lanzoprazol
- omeprazol
- deramciclanc

Antiadrenerg szerek: alfa1 antagonisták és béta blokkolók

hatóanyag	speci név	kölcsönhatás
doxazosin	Cardura XL®	Étkezés csökkenti a t_{max} értékét az AUC nem változott szignifikánsan
atebutolol	Atenolol®	Narancslé csökkenti a biohasznosulását
propranolol	Propranolol®	- Maltooligoszaharidok csökkentik a propranolol permeációját - Fehérjében gazdag étkezés növeli a biohasznosulását, mert csökken az oxidatív metabolizmus

Atenolol farmakokinetikai paramétereinek változása narancslé hatására

Atenolol plazmakoncentráció-idő függvénye

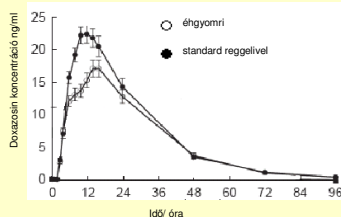


- C_{max} értéke csökkent majdnem 50%-kal
- AUC értéke csökkent 40%-kal
- t_{max} értéke nem változott jelentős mértékben
- Narancslé befolyásolja a farmakon felszívódását
- Klinikailag jelentős lehet

Effects of orange juice on the pharmacokinetics of atenolol. Lijsa JJ, Raaska K, Neuvonen PJ. Eur J Clin Pharmacol. 2005 Jul;61(5-6):337-40. Epub 2005 Jun 26.

Doxazosin farmakokinetikai paramétereinek változása étkezés hatására

Doxazosin plazmakoncentráció-idő függvénye



- 8 mg módosított hatóanyag-leadású doxazosin tabletta egygyomorra és étkezés közben
- C_{max} értéke 31 %-kal nő
- t_{max} értéke csökken 3 órával étkezés hatására
- AUC értéke (18%-kal nő) klinikailag nem jelentős

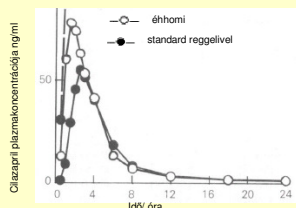
Clinical pharmacokinetics of doxazosin in a controlled-release gastrointestinal therapeutic system (GITS) formulation. Chung M, Vashi V, Puente J, Sweeney M, Meredith P. Br J Clin Pharmacol. 1999 Nov;48(5):678-87.

Renin-angiotenzin rendszert gátló szerek ACE gátlók

hatóanyag	speci név	kölcsönhatás
captopril	Tensiomin®	a biohasznosulása csökken ha étellel együtt veszik be
enalapril	Renitec®	nem volt hatás
perindopril	Coverex®	35 %-kal csökken a biohasznosulás, ami klinikailag releváns
lisinopril	Lisopress®	étel nem befolyásolja
cilazapril	Inhibace®	C_{max} csökkent, t_{max} nőtt

Cilazapril farmakokinetikai paramétereinek változása standard reggeli hatására

Cilazapril plazmakoncentráció-idő függvénye:

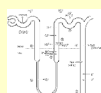


- 5 mg-os cilazapril kapszula standard reggelivel
- C_{max} értéke 30%-kal csökkent
- t_{max} értéke egy órával későbbre tolódott
- AUC nem változott jelentősen

The influence of food on the pharmacokinetics and ACE inhibition of cilazapril. Massarella JW, DeFao TM, Brown AN, Lin A, Wills RJ. Br J Clin Pharmacol. 1989;27 Suppl 2:205S-209S.

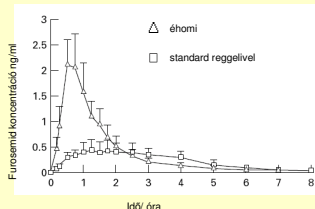
Diuretikumok

hatóanyag	specialitás név	kölcsönhatás
furosemid	Furon®	30 %-os biohasznosulás csökkenés standard reggeli hatására
spironolakton	Verospiron®	K ⁺ megtakarító diuretikumok estén kerülni kell a kálium dús étkezést (pl. banán) → hiperkalémia alakul ki
amilorid	Amilozid-B®	



Furosemid farmakokinetikai paramétereinek változása standard reggeli hatására

Furosemid plazmakoncentráció-idő függvénye



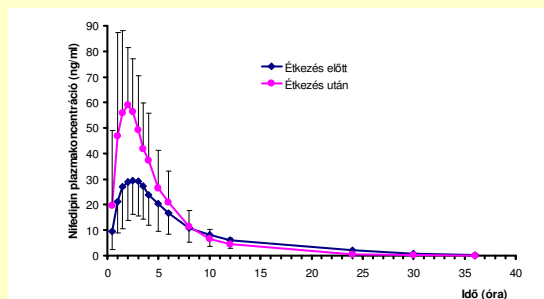
- 40 mg furosemid tabletta standard reggelivel adagolva
- C_{max} értéke csökkent a t_{max} nőtt
- Biohasznosulásában 30%-os csökkenés tapasztalható

Effect of food on the absorption of furosemide and bumetanide in man. McCrindle JL, Li Kam Wa TC, Barron W, Prescott LF. Br J Clin Pharmacol. 1996 Dec;42(6):743-6.

Direkt hatású értágítók

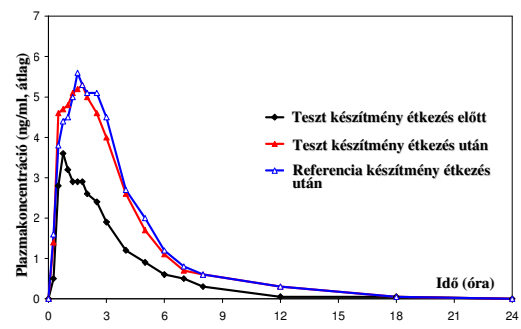
hatóanyag	speci név	kölcsönhatás
nifedipin	Adalat®	•Nifedipin étel interakciója formuláció függő, retard készítményeknél elhanyagolható a kölcsönhatás •Étel csökkent a C_{max} koncentráció értékét, ezáltal a mellékhatások jelentkezésének mértékét is •Étel növeli a biohasznosulás mértékét és így a vérnyomás csökkentő hatás is kifejezőbb
felodipin	Plendil®	Grépfrútlé növeli a biohasznosulását 284%-kal
diltiazem	Dilzem®	Grépfrútlé nem volt hatással az AUC értékére
dihydralazin	Depressan®	Élelmiszer csökkenti a first-pass metabolizmusát ezáltal növeli a farmakon biohasznosulását 40%-kal

NIFEDIPIN 20 MG RETARD TABLETTA FARMAKOKINETIKAI PROFILJÁNAK ÖSSZEHASONLÍTÁSA HUMÁN ÉTELINTERAKCIÓS VIZSGÁLATBAN (N = 12)



K. Balogh-Nemes, I. Klebovich, et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 36 263-269 (1998)

4x10 mg BUSPIRON TABLETTA FARMAKOKINETIKAI PROFILJÁNAK ÖSSZEHASONLÍTÁSA GYÓGYSZER-ÉTEL INTERAKCIÓS VIZSGÁLAT (n=20)



Drabant, Klebovich et al. Acta Pharm. Hung., 68 294-306 (1998)

Grapefruit juice

(táplálkozási modulátor)

Naringin, naringenin és bergapten



Célpontok:

- CYP3A4 izoenzim
- P-glikoprotein



Hatóanyag szint emelkedik!

GRAPEFRUIT JUICE – HATÓANYAG INTERAKCIÓK

DG Bailey et al.
Interactions of citrus juices with felodipine and nifedipine.
Lancet, 337: 268 (1991).

Dr. David Bailey nyilatkozata a Medical Tribune 1998. szeptember 3-i számában:

- "Sixty percent of drugs that are (commonly) prescribed are metabolized to some extent by this enzyme, CYP3A4 (Cytochrome P450 3A4). Many drugs undergo first-pass metabolism by CYP3A4. Hence, the inhibition of this enzyme in the gut causes plasma concentrations of these drugs to increase markedly after oral administration. The result can be significant. For example, taking one tablet of lovastatin (Mevacor) with a glass of grapefruit juice is the same as taking 12 to 15 tablets with a glass of water. Certain antihistamines, benzodiazepines, cyclosporin, caffeine, calcium antagonists and cisapride are among other drugs with which grapefruit interacts. So this interaction is very important and the list (of drugs) is going to continue to grow".

Grépfrútlé hatása a „statinok” biohasznosulására

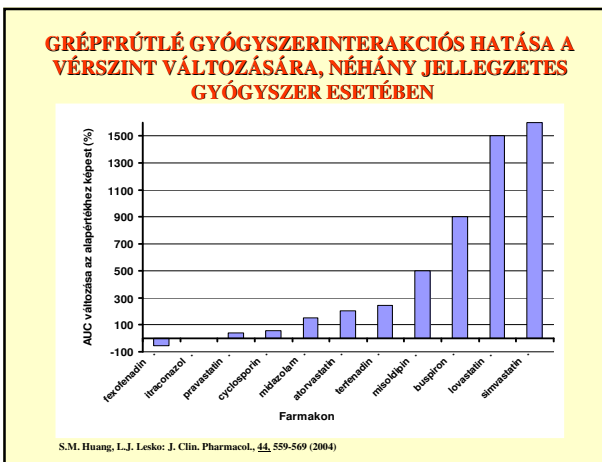
Lovastatin plazmakoncentráció-idő
függvénye:

Idő / óra	Lovastatin koncentráció (ng/ml) - Control	Lovastatin koncentráció (ng/ml) - Grapefruit Juice
0	0	0
1	0	0
2	10	25
3	15	35
4	18	55
6	10	65
8	5	35
12	2	12

- Lovastatin AUC értéke **ÖTSZÖRÖSÉRE** nő
- naringenin tartalma gátolja a CYP3A4 metabolizmusát, ezért nő a statinok biohasznosulása
- Pravastatin és a fluvastatin biohasznosulását grépfrútlé nem befolyásolja (a CYP3A4 nem a fő metabolikus út)

Eur J Clin Nutr. 2004 Jan;58(1):1-9. Food-drug interaction: grapefruit juice augments drug bioavailability—mechanism, extent and relevance. Dahan A, Altman H. Eur J Clin Nutr. 2004 Jan;58(1):1-9.

hatóanyag	speci név	kölcsönhatás
simvastatin	Zocor [®]	Grépfűtél 1500%-os biohasznosulás növekedést idéz elő
atorvastatin	Sortis [®]	• étékés ne befolyásolja • Grépfűtél 200%-os biohasznosulást okoz
lovastatin	Mevacon [®]	• Standard ételmiszer növeli 50%-kal a biohasznosulását • rostban dús étkezés csökkenti az abszorpcióját
pravastatin	Prastin [®]	étkezés 31%-kal csökkenti a biohasznosulást, de terápiás változással nem kell számolni
fluvastatin	Lescol XL [®]	nincs hatással az étkezés a biohasznosulásra



Daganatellenes szerek interakciója élelmiszerekkel

The image consists of two side-by-side photographs. The left photograph shows a microscopic view of several cells that have been stained with a green fluorescent dye, making them glow against a dark background. The cells have a distinct nucleus and a network of fine, radiating processes. The right photograph shows a white plate of food. It contains a serving of white beans in a thick, red tomato-based sauce, topped with several pieces of browned meat and garnished with finely chopped green herbs.

1. ELHÚZÓDÓ HATÓANYAG FELSZÍVÓDÁS

- **Étel-interakció előnye:**
 - Csökken a mellékhatások mértéke és gyakorisága
 - pl. **TAMSULOSIN** (proszтата-megnagyobbodás)
 - » orszotsztatikus hipotenzió
 - » szédülés
 - FADROZOLE** (előrehaladott emlőrák)
 - » hányás
 - » hányinger

2. CSÖKKENT MÉRTÉKŰ HATÓANYAG FELSZÍVÓDÁS

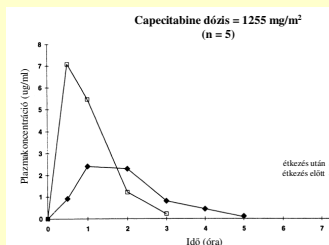
Lehetséges mechanizmusok:

1. A hatóanyag nem stabil a gyomornedvben
pl. **CHLORAMBUCIL** (krónikus mieloid leukémia)
2. A hatóanyag fizikai vagy kémiai módon kötődik az étel részecskéihez
pl. **ESTRAMUSTINE** (tej)
(prosztaták)
3. Étél hatására nő a first-pass metabolizmus és/vagy a clearance
pl. **CAPECITABINE**, **RUBITECAN**
(előrehaladott gyomorrák)

$$C_{\max} \downarrow$$

$$AUC_{0-\infty} \downarrow$$

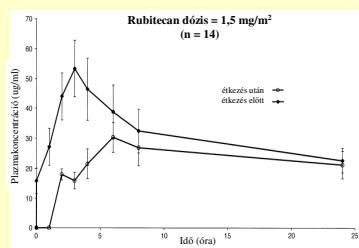
CAPECITABINE – VÉGBÉL DAGANAT



- Étkezés hatására csökkent felszívódás
- $C_{\max}$ és AUC csökken
- $t_{\max}$ nő

Reigner B, Verweij J, Dirix L, Cassidy J, Twelves C, Aliman D, Weidekamm E, Roos B, Banken L, Utoh M, Osterwalder B. Clin Cancer Res. 1998; Apr; 4: 941-948.

RUBITECAN– VÉGBÉL DAGANAT



- étkezés hatására a biohasznosíthatóság jelentősen csökkent
- $C_{\max}$ és AUC csökken
- $t_{\max}$ nő

Schöffski P, Herr A, Vermorken JB, Van den Brande J, Beijnen JH, Rosing H, Volk J, Gansser A, Adank S, Botma HJ, Wanders J. Clinical phase II study and pharmacological evaluation of rubitecan in non-pretreated patients with metastatic colorectal cancer-significant effect of food intake on the bioavailability of the oral camptothecin analogue. European Journal of Cancer 38 (2002) 807-813.

3. NÖVEKEDETT MÉRTÉKŰ HATÓANYAG FELSZÍVÓDÁS

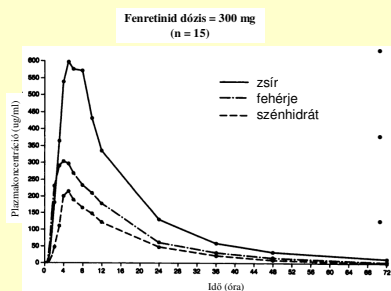
Lehetséges mechanizmus:

1. Növekedhet a micelláris szolubilizáció
2. Csökkenhet a first-pass metabolizmus
3. Lipofil hatóanyag kötődhet a lipoproteinekhez
4. Hidrofil hatóanyag fokozhatja az ionpár transzportot

pl. **FENRETINID** (emlőrák kemoprevenció)

$$C_{\max}, AUC_{0-\infty} \uparrow$$

FENRETINID



- Magas zsírtartalom hatására intenzív növekedés a plazmakoncentrációban
- Zsír esetén AUC **HÁROMSZOR** magasabb, mint a szénhidrátnál
- Fehérje hatása **MÁSFÉLSZERES** a szénhidráthoz képest

Dosse DR, Minn FL, Stellar S, Nayak RK. Effects of meals and meal composition on the bioavailability of fenretinide J Clin Pharmacol 1992 32: 1089-1095.

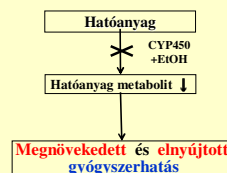
AZ ÉTEL HATÁSA NÉHÁNY DAGANAT- ELLENES SZER $C_{\max}$ ÉS $AUC_{0-\infty}$ ÉRTÉKÉRE

Név	$C_{\max}$ (µg/ml)		Változás mértéke	$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/ml)		Változás mértéke
	éhgyomri	étkezés utáni		éhgyomri	étkezés utáni	
Chlorambucil	1,46	0,56	↓↓↓	1,99	1,57	↓↓
Fadrozol	0,032	0,027	↓	0,336	0,306	↓
Capecitabin	6,63	2,68	↓↓↓	8,65	5,96	↓↓↓
Tamsulosin	0,042	0,029	↓↓	0,557	0,449	↓↓
Fenretinid zsír	0,198	0,669	↑↑↑	2,908	9,382	↑↑↑
fehérje		0,319	↑↑		4,92	↑↑
szénhidrát		0,231	↑		3,23	↑

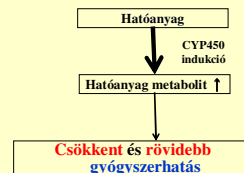
Gyógyszer-alkohol interakció

AKUT ÉS KRÓNIKUS ALKOHOLFOGYASZTÁS HATÁSA A CITOKRÓM P450 ENZIMEKRE ÉS A HATÓANYAG HATÁSÁRA

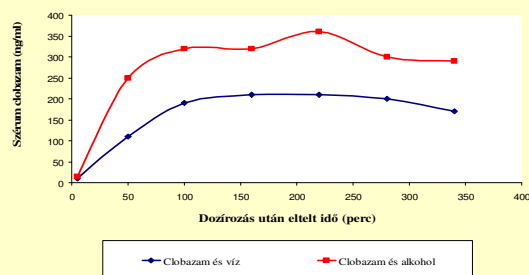
Akut alkoholfogyasztás



Krónikus alkoholfogyasztás

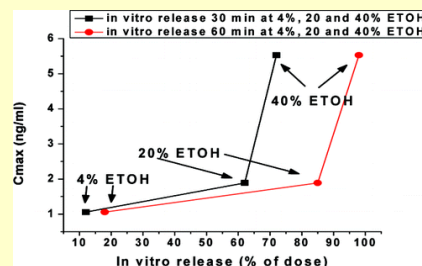


SZÉRUM CLOBAZAM FARMAKOKINETIKAI GÖRBÉI



Tauber K, Badian M, Bretzel HF, Royen TH, Rupp W, Sittig W, Uhllein M, (1979)
Kinetic and dynamic interaction of clobazam and alcohol, British Journal of Clinical Pharmacology, 7: 91S-97S

SZABÁLYOZOTT HATÓANYAG-LEADÁSÚ HYDROMORPHONE IN VITRO KIOLDÓDÁSI PROFILJA KÜLÖNBÖZŐ ALKOHOL- KONCENTRÁCIÓK MELLETT



Lennerhäus H (2009) Ethanol-drug absorption interaction: potential for a significant effect on the plasma pharmacokinetics of ethanol vulnerable formulations, Molecular Pharmacology, 6: 1429-1440.

Alkohol és inzulin interakciója

Inzulin:

- az alkohol fokozhatja és elnyújthatja az inzulin hypoglykaemizáló hatását,
- tehát az alkoholfogyasztás csökkentheti a beteg inzulinigényét

Alkoholfogyasztás hatása a glukóz metabolizmusra

- Inszulin szint ↑ → glukóz szint csökken
- Glukóz szint ↓ → hypoglycemia
- Laktát szint ↑ → laktát acidózis
- β -hidroxi-butyát ↑ → ketoacidózis

Alkohol és orális antidiabetikumok interakciója

• Szulfonamidok:

Glibenclamide (Gilemal®, Glucobene®)

Glimepiride (Amaryl®, Dialosa®)

Gliclazide (Diaprel MR®, Glicada®)

Glipizide (Minidiab®)

Gliquidone (Glurenorm®)

- vércukorcsökkentő hatásuk fokozódhat, mivel az alkohol gátolja a májban a glukoneogenezist és a glycogenolízist

→
együtt hypoglykaemiát okozhatnak

Alkohol és orális antidiabetikumok interakciója

• Biguanidinek:

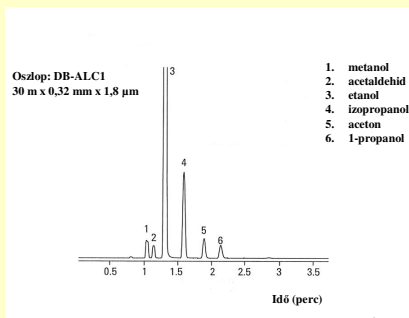
Metformin (Avandamet®)

Buformin (Adebit®)

- Alkoholos intoxikációban a lactacidosis kialakulásának lehetősége fokozott, mivel:
- a metformin és az alkohol egyaránt gátolják a májban a glukoneogenezist

→
romlik a máj tejsavfelvele
→
tejsavas acidózis

VÉRALKOHOLOK MEGHATÁROZÁSA GC-HEADSPACE TECHNIKÁVAL



DOHÁNYZÁS - GYÓGYSZER INTERAKCIÓK

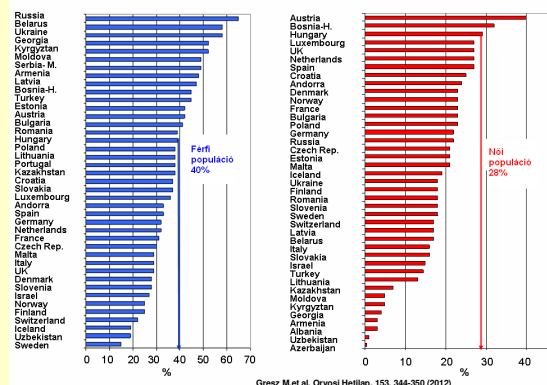
A DOHÁNYZÁS EGÉSZSÉGHÁRÓZÓ HATÁSA



NEMDOHÁNYOS TÜDŐ

DOHÁNYOS TÜDŐ

RENDSZERESEN DOHÁNYZÓK ARÁNYA



GYÓGYSZER-DOHÁNYZÁS INTERAKCIÓK CSOPORTOSÍTÁSA

PK/PD

- **Farmakokinetikai**
 - Felszívódás
 - Megoszlás
 - **Metabolizmus**
 - Kiürülés
 - **Farmakodinámiás interakciók**
 - **Izom-típusú n-Ach** receptor-mediált
 - **Neurális típusú n-Ach** receptor-mediált
- ADME** **Receptorális szintű, nikotin által közvetített interakciók**

A LEGJELENTŐSEBB DOHÁNYZÁS GYÓGYSZER-INTERAKCIÓK

❖ 315 hatóanyag 56%-a elsősorban a CYP enzimek által metabolizálódik (Bertz- Grannemann, 1997)

❖ A **CYP1A2** izoenzim számos hatóanyag biotranszformációját végzi (kb. 7%)

A dohányfüst a CYP1A2 enzim indukciója révén befolyásolja a gyógyszermetabolizmust!



A farmakonok terápiás hatása módosulhat.

A GYÓGYSZER-DOHÁNYZÁS INTERAKCIÓK MECHANIZMUSA

- **Farmakokinetikai**
 - Koffein
 - Klozapin
 - Fluvoxamin
 - Olanzapin
 - Teofilin
 - Kumarinok, warfarin is
 - **Farmakodinámiás**
 - Opioidok
 - Béta-blokkolók
 - Benzodiazepinek (diazepam, klordiazepoxid)
 - Oralás fogamzásgátlók
 - Inhalációs kortikoszteroidok
- Fokozott metabolizmus (CYP1A2 indukciója)**

Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking. Clin Pharmacokinet 1999;36:425–438.

GYÓGYSZER-DOHÁNYZÁS FARMAKOKINETIKAI INTERAKCIÓK

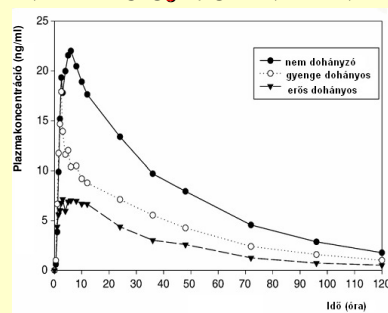
Hatóanyag	Metabolikus út	Megnövekedett clearance (%)	Csökkent AUC (%)
Koffein	1A2	60-70	
Teofilin	1A2, 3A4	60-100	10-szeres
Propranolol	2D6, 2C19, glukuronidáció	77	10-szeres
Tacrin	1A2		10-szeres
Klórpromazine	2D6		36
Klozapin	1A2, 2C19, 3A4		50
Haloperidol	2D6, 3A4	44	
Mexiletin	1A2, 2D6	25	
Olanzapin	1A2, 2C19, 2D6	98	

Forrás: Smoking and Drug Interactions. UKML 2007

INZULIN-DOHÁNYZÁS INTERAKCIÓJA

- **Szubkután**
 - Inzulin felszívódás csökken a perifériás érösszehúzódás miatt,
 - a dohányzás endogén anyagok felszabadulását okozza, amelyek inzulin-rezisztenciát okoznak
 - **Inhalációs (Exubera)**
 - Szisztémás felszívódás dohányosokban lényegesen nagyobb;
 - **C_{max}** magasabb maximális inzulin-koncentráció (3–5x)
 - **t_{max}** gyorsabb (20-30 perc),
 - **AUC** 2–3-szorosára nő
- Dohányosoknak feltehetően nagyobb dózis szükséges**
- Dohányzásban ellenjavallt**

ATÍPUSOS ANTIPSZICHOTIKUMOK-DOHÁNYZÁS INTERAKCIÓJA: OLANZAPIN

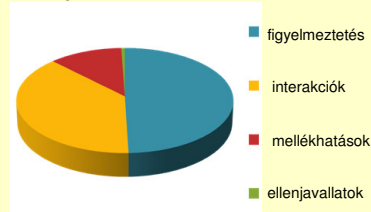


DOHÁNYOSOKNÁL FOKOZOTT FIGYELMET IGÉNYELŐ GYÓGYSZERES TERÁPIÁK

- teofillin
- olanzapin
- klozapin
- koffein
- warfarin

A DOHÁNYZÁS MÓDOSÍTÓ HATÁSÁT FELTÜNTETŐ OGYI ALKALMAZÁSI ELŐIRATOK (SmPC) STATISZTIKAI ELEMZÉSE

Alkalmazási előiratok (SmPC): 693 (7.14%)
Vizsgált SmPC: 9712



Forrás: HC Pointer Ltd, Pécs

ÖSSZEFOGLALÁS

EMA IRÁNYELV A GYÓGYSZER-INTERAKCIÓK VIZSGÁLATÁHOZ

„Interactions with **specific foods and herbal medicinal products** may occur and **should be included in the labeling if clinically relevant interactions are expected**”



ÉTKEZÉS ELŐTT / KÖZBEN / UTÁN ADAGOLHATÓ HATÓANYAGOK I.

Étkezés előtt	Étkezés közben	Étkezés után
atenolol magnézium aspartam budenosid diclofenac ciprofloxacín loratadin pantoprasol cisaprid paracetamol nifedipin amoxicillin metildopa theophillin eritromicin loratadin glibenclamid piracetam trandolapril Fosfomycin medasepam drotaverin ampicillin omeprazol rifampicin famotidin	calcium amoxicillin enalapril glibenclamid moxonidium lisinopril ibuprofen verapamil + trandolapril orlistat	bisoprololam amoxicillin enalapril erytromicin vas lisinopril penamocillin drotaverin + coffein trypsinum tracrolimus oxacillin rifampicin izoniazid ibuprofen verapamil + azithromicin pseudoephedrin

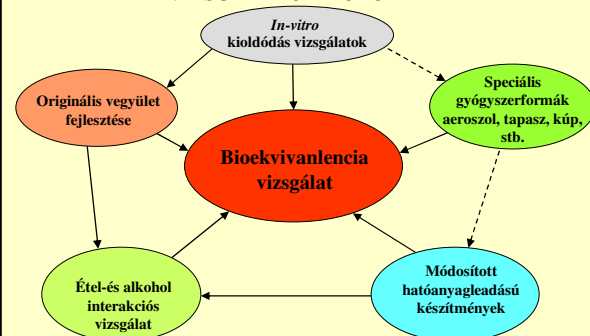
Nincs ismert étel-interakció

azitromicin
cetirizin
finaszterid
carvedilol
indapamid
lanzoprazol
mirtazapin
pantoprazol
pramipexol
sertralin
tamsulozin
venlafaxin

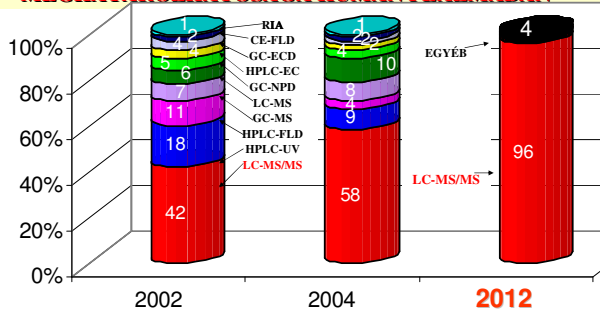
BETEGTÁJÉKOZTATÓKBAN TALÁLHATÓ ÉTKEZÉSHEZ KAPCSOLÓDÓ UTASÍTÁSOK

- [Gyógyszert] étellel vagy anélkül kell bevenni
- [Gyógyszert] üres gyomorral kell bevenni, étkezés előtt legalább X órával vagy étkezés után X órával
- [Gyógyszert] üres gyomorral kell bevenni 1 órával reggeli előtt
- [Gyógyszert] étkezés közben kell bevenni
- [Gyógyszert] könnyű étellel kell bevenni
- [Gyógyszert] és alkohol interakció feltüntetése
- [Gyógyszert] és dohányzás interakció feltüntetése

ÖSSZEFÜGGÉSEK A GYÓGYSZERFEJLESZTÉS ÉS A BIOEKVIVALENCIA, ÉTEL-ÉS ALKOHOL INTERAKCIÓS VIZSGÁLATOK KÖZÖTT



A VILÁGON TÖRZSKÖNYVEZETT LEGJELENTŐSEBB 500 GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY MEGHATÁROZHATÓSÁGA HUMÁN PLAZMÁBAN*



* CRO-k adatai alapján

VISSZA A MÚLTBA....

Magyarországon... az analitikai gyakorlat a patikában kezdődött...

A XIX. század kezdetekor alig 200, a század végére 1500, jelenleg több mint 2500 gyógyszertár működik...



Sopron Patikamúzeum
1968 - 2013



IN-VIVO PREKLINIKAI VIZSGÁLAT...



IN-VIVO KLINIKAI VIZSGÁLAT...



**”A MÁR MEGLÉVŐ TUDÁSUNK
A LEGNAGYOBB AKADÁLYA,
HOGY MEGISMERJÜK,
AMIT MÉG NEM ISMERÜNK”**

Claude Bernard
(1813-1878)



KÖSZÖNÖM MEGTISZTELŐ FIGYELMÜKET!