

# Gyógyszerek kutatása és fejlesztése

## 1/2



PTE Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet

2020. március 12.

## Luxemburgi deklaráció, 2005.

A magas színvonalú egészségügyi ellátáshoz való hozzáférés joga egyik alapjog az Európai Unióban.

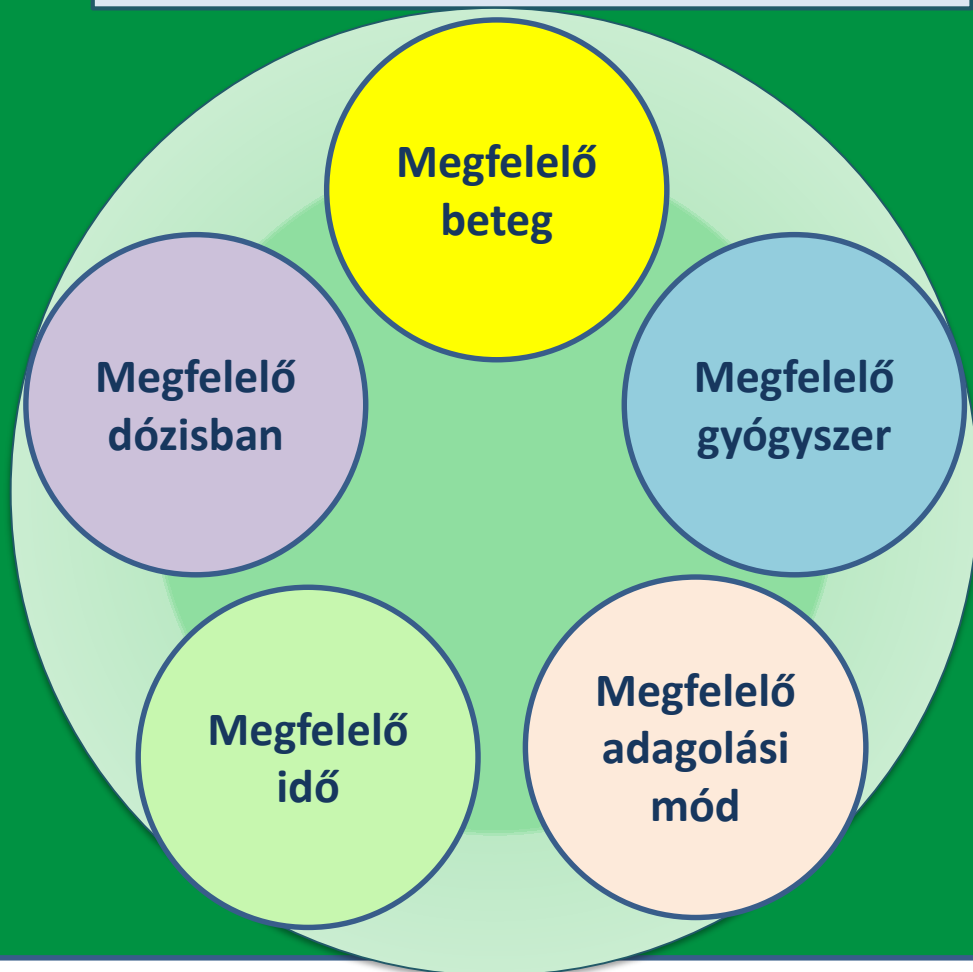
Ennek megfelelően a betegek - mint az egészségügyi szolgáltatások igénybevevői - jogosan várják el, hogy a szolgáltatók minden erőfeszítést megtegyenek biztonságukért.

### **Bármilyen gyógyszer alkalmazása előtt emlékezzünk az 5 M-re**

1. megfelelő beteg,
2. megfelelő gyógyszer,
3. megfelelő adagolás,
4. megfelelő időben,
5. megfelelő dózisban

## BETEGEK ÉRDEKE

**Patient Safety – Making it Happen!**  
**Betegbiztonság – Tegyük érte!**



# Érdekek a gyógyszerellátásban

## 1. Betegek érdekei

- egészségmegőrzés (prevenció)
- gyógyulás/tünetek enyhítése
- betegre (betegcsoportra) szabott terápia

## 2. Társadalmi érdek

- munkaerő fenntartása,
- egészségügyi költségek minimalizálása (racionalizálás, költséghatékony terápia, ágyszám csökkentés, gyógyszerárak)
- szakszemélyzet megtartása

## 3. Ipari érdekek

- profit szerzés (K+F, piacszerzés)

A gyógyszeripar profitorientált, az egyik legerősebben kutatásigényes iparág.



A gyógyszeripari K+F gazdasági versenyképességének fontos tényezője a hozzáadott szellemi érték.





hatóanyag  
(originális vagy  
generikus)

gyógyszerkészítmény  
technológiai kutatása  
(új gyógyszerformában)



gyógyszerkészítmény  
technológiai fejlesztése  
(alkalmazás meglevő  
gyógyszerformában)

# K+F

## Kutatás - Fejlesztés

*Gyógyszerkutatás* alatt a

- gyógyszerhatóanyagokkal és
- gyógyszerkészítményekkel kapcsolatos

tudományos ismeretek bővítését célzó tevékenységet értjük, amelynek célja, hogy a korábbiaknál hatékonyabb gyógyszereket tudjunk előállítani.

# K+F

## Kutatás - Fejlesztés

### *Gyógyszerfejlesztés:*

- célirányos,
- ütemezett tevékenységek összessége, melynek célja
- a kutatásból származó felismerés hasznosítása,
- a gyógyszer piacra jutása.

# K+F

## Kutatás - Fejlesztés

### A kutatás-fejlesztés főbb összetevői

*Főbb összetevői:*

1. az alapkutatás és az
2. ipari vagy alkalmazott kutatás.

A két kutatási-fejlesztési tevékenység szorosan összefügg egymással, feltételezi egymást.

Hatékony alkalmazott kutatás nem képzelhető el a sikeres alapkutatás eredményei nélkül, ami fordítva is igaz.



# K+F

## Kutatás - Fejlesztés

A kutatás-fejlesztés főbb összetevői

**Alapkutatás** - elsősorban az általános tudományos és technikai **tudásanyag bővítését** célozza, és közvetlenül nem kapcsolódik valamely ipari vagy kereskedelmi célkitűzéshez.



# K+F

## Kutatás - Fejlesztés

A kutatás-fejlesztés főbb összetevői

*Ipari vagy alkalmazott kutatás* - olyan **új tudásanyag** megszerzésére irányuló kutatási tevékenység, amelynek alapján megszerzett tudásanyag felhasználható új termékek, eljárások kifejlesztésére, illetve jelentős javulást eredményezzen a már meglévő termékekben, eljárásokban.



# K+F

## Kutatás - Fejlesztés

### A kutatás-fejlesztés további lehetőségei

***Kísérleti fejlesztés:*** az alkalmazott kutatás eredményének tervekbe foglalása, azaz új vagy tovább-fejlesztett termékek, eljárások tervezése.

*Nem minősül kísérleti fejlesztésnek a termékeken, termelési eljárásokban, folyamatokban, létező szolgáltatásokon végzett rutinszerű változtatás, még ha az az adott termék, eljárás, folyamat vagy szolgáltatás fejlődését is eredményezi.*

# K+F

## Kutatás - Fejlesztés

### A kutatás-fejlesztés további lehetőségei

A vállalkozások piaci pozícióinak erősítéséhez, illetve megtartásához nélkülözhetetlen, hogy termékeiket vagy az azok előállítása során alkalmazott eljárásokat korszerűsítsék, megújítsák, ezért a versenyképesség megmaradásához folyamatos kutatásra, fejlesztésre, megújulásra van szükségük.

*Technológiai innováció:* minden olyan tudományos, technológiai jellegű tevékenység, beleértve az új ismeretanyagba történő befektetéseket is, amely ténylegesen vagy szándék szerint új vagy továbbfejlesztett termékek, eljárások megvalósításához vezet.

# K+F

## Kutatás - Fejlesztés

### Találmány:

A feltalálás eredményeként előálló, az addigi ismereteket (technika állását) valamiképp (pozitívan) meghaladó, műszaki megoldás.



### Szabadalom:

A találmánnyal létrehozott műszaki megoldás jogi védelme. kizárólagos hasznosítási jog.

# K+F

## Kutatás - Fejlesztés

### A találmány védhető

- szabadalmaztatással és
- titokban tartással

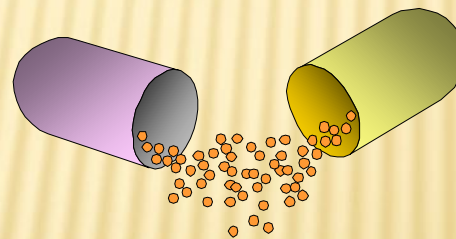
### Szabadalmaztatás

- előnye
  - más nem hasznosíthatja a védettség idejére
  - időkorlátos
- hátránya
  - pénzbe kerül

### Titokban tartás:

- előnye:
  - nem időkorlátos
  - ingyen van
- hátránya:
  - csak addig tartható, amíg más nem szabadalmaztatja (tovább nem hasznosítható jogi következmények nélkül)

# Hatóanyagok kutatása és fejlesztése

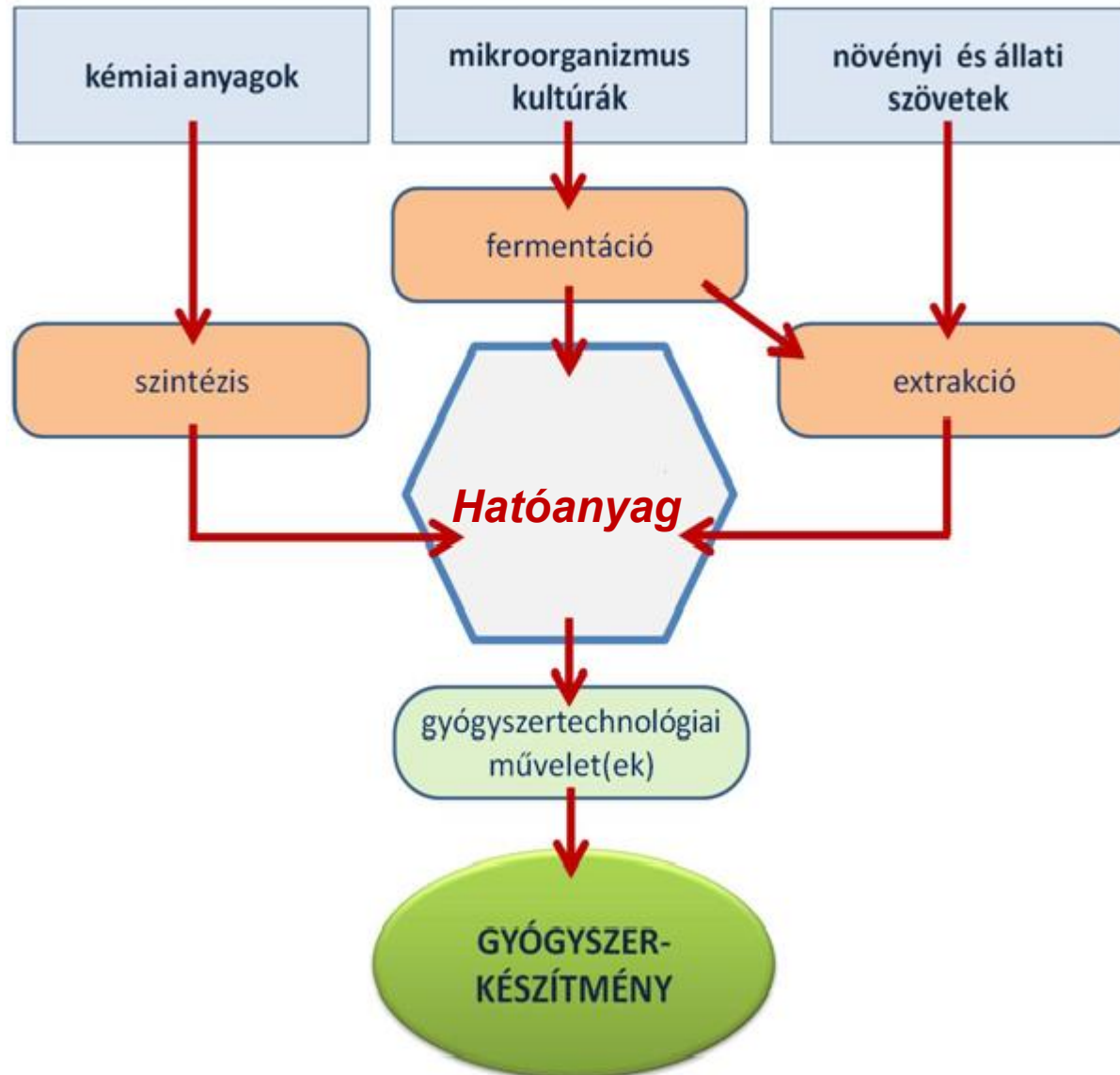


PTE Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet

2020. március 12.

K+F

## Hatóanyagok előállítása és felhasználása

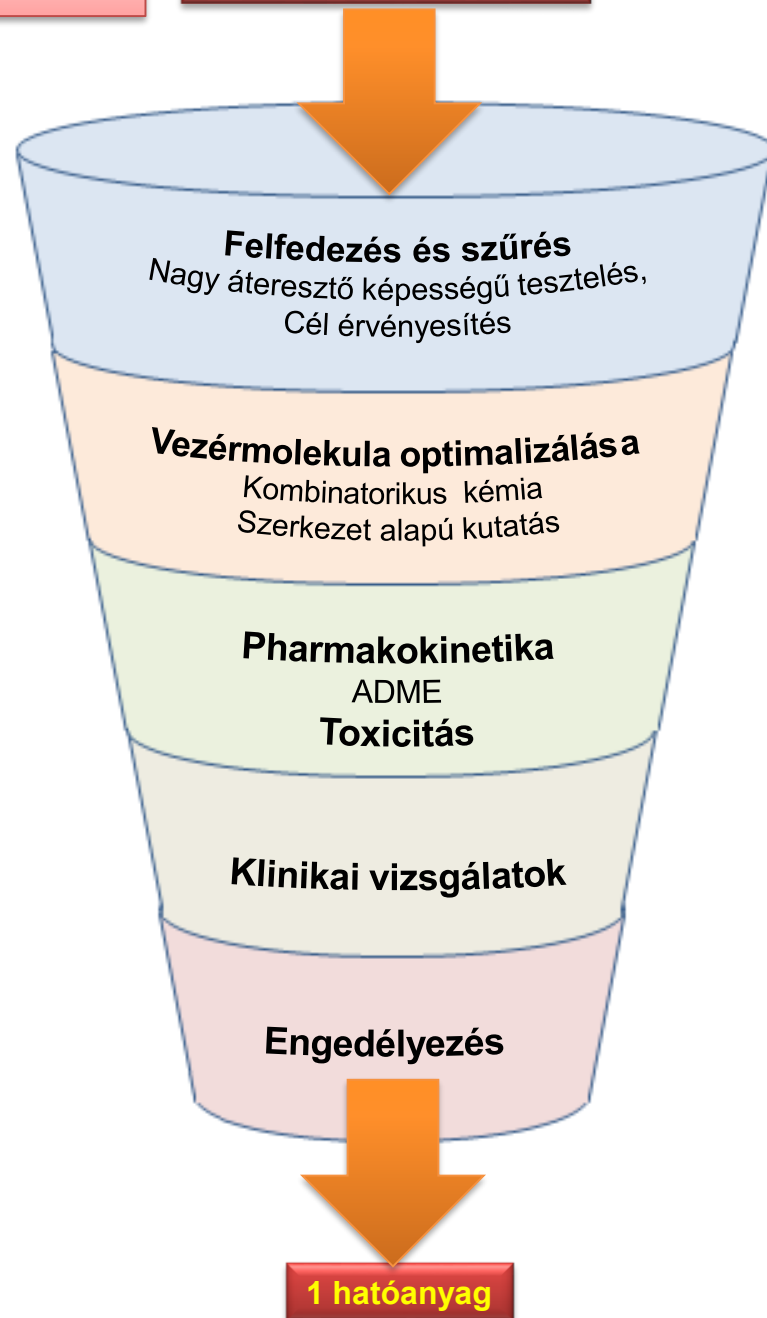
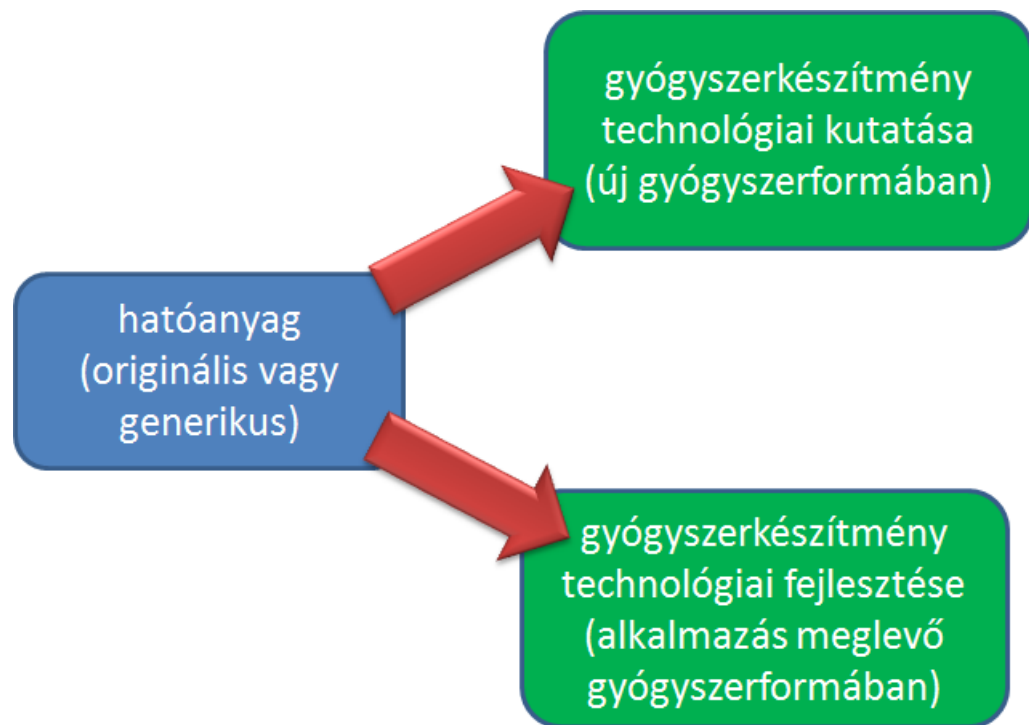




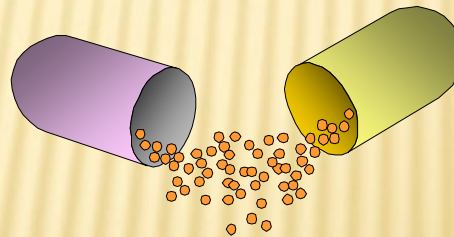
K+F

100 000 gyógyszer jelölt

## A gyógyszerfejlesztés főbb szakaszai



# Gyógyszertechnológiai kutatás és fejlesztés



PTE Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet

2020. március 12.

**Készítmények kutatásának és fejlesztésének** célja és feladata, a terápia igényeinek kielégítése érdekében gyógyszerek kifejlesztése, gyógyszer technológiai eljárások és speciális vizsgáló módszerek alkalmazásával, biofarmáciai szempontok alapján.

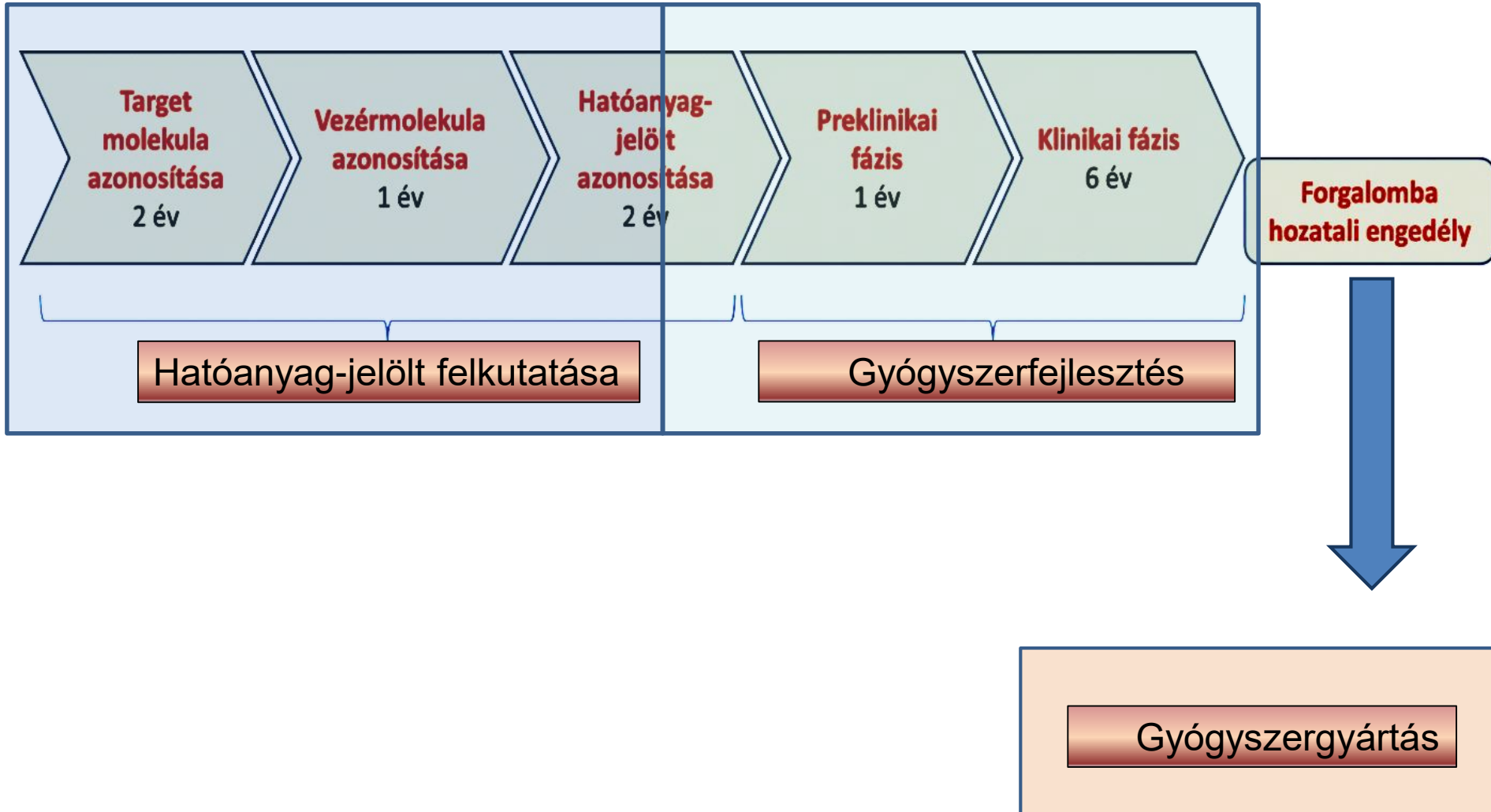
Készítménytervezésre van szükség:

1. új hatóanyag formulálásakor,
2. már korábban is alkalmazott farmakont tartalmazó készítmény korszerűsítése esetén,
3. új gyógyszerforma kialakításához.

A **gyógyszerkészítmények** nemcsak a pontos adagolást, az eltarthatóságot, és a biztonságos gyógyszerbevittet szolgálják, hanem a hatóanyag-leadás szabályozásában is meghatározó szerepük van, ezért a gyógyszerészeti, gyógyszer technológiai és biofarmáciai fejlesztés a teljes kutatási, fejlesztési (K+F) tevékenység korai, preklinika szakaszában megkezdődik.

A hatóanyagot ettől kezdve valamilyen készítmény formájában juttatjuk a szervezetbe.

# K+F főbb lépései



## K+F főbb lépései

A hatóanyag  
fizikai,  
kémia  
farmakológiai-  
farmakokinetikai-  
biofarmáciai  
paraméterei

terápiás cél



a terápiás célnak megfelelő  
adagolási mód kiválasztása  
(biofarmácia, gyógyszer technológia)



preformuláció  
gyógyszerkészítmény tervezés  
(biofarmácia, gyógyszer technológia)

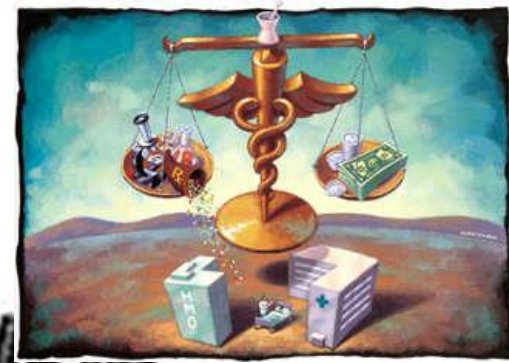


formuláció  
gyógyszerkészítmény tervezés  
(biofarmácia, gyógyszer technológia)



gyártás  
(biofarmácia, gyógyszer technológia)

K+F



First we discover the the drug and identify the market,  
then we invent the disease.

## K+F főbb lépései

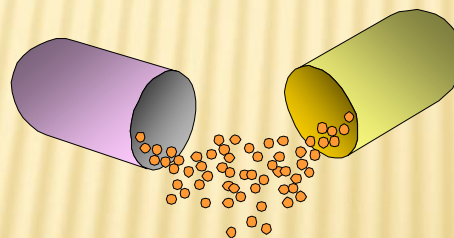
Gyógyszerkészítmények kutatási fejlesztési tevékenysége két részre bontható:

**1. preformuláció és**

**2. formuláció**



# Preformuláció



PTE Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet

2020. március 12.

# Preformuláció



A gyógyszergyárak, az 1960-as években kezdték bevezetni a preformulációs a vizsgálatokat.

Ezek általában olyan **elővizsgálatok**, amelynek célja, annak tisztázása, hogy várhatóan nincsenek jelentős akadályai a gyógyszer gyártásának és forgalomba hozásának.

## Definíció

A **preformuláció**, a gyógyszerek kutatásának-fejlesztésének részeként azoknak a tevékenységeknek az összessége, amelyeket abból a célból végzünk, hogy előkészítsük a minőségi követelményeknek megfelelő paraméterekkel rendelkező készítmény reprodukálható gyárthatóságát.

## A preformulációs vizsgálatok célja

- 1.) A készítmény hatóanyagának fizikai-kémiai megismerése.
- 2.) A referens készítmény minőségi paramétereinek feltárása.
- 3.) A készítmény ideális összetételének (kompozíció) kialakítása megfelelő segédanyagok kiválasztásával, aminek alapján a formulálási szakaszban optimalizálhatók a készítmény gyógyszer technológiai és biofarmáciai paramétere.

# Preformuláció

A **preformuláció** egy gyógyszerjelölt multidiszciplináris fejlesztése.



# Preformuláció

A hatóanyag legfontosabb **fizikai és kémiai** paraméterei

- kristallográfiai tulajdonságok,
- olvadáspont,
- oldhatóság különböző oldószerekben,
- oldhatóság pH-függése,
- ionizációs állandó ( $pK_a$ ),
- megoszlási koefficiens,
- oldódási sebesség,
- reakciókészség, inkompatibilitás,
- stabilitás,
- szilárd állapotú anyagok tulajdonságai
  - szemcseméret, eloszlás,
  - kristályszerkezeti tulajdonságok,
  - polimorfia,
  - folyási tulajdonságok,
  - víz szorpció,
  - nedvesedési készség,
- íz,
- szín,
- szag.

## ***Előzetes vizsgálatok***

### **1. Kompatibilitás vizsgálatok**

- hatóanyag és potenciális segédanyagok duál keverékei →  
forszírozott stabilitásvizsgálat (50 °C, 70 °C / 1 hó)

### **2. Challenge tesztek**

- fény, hő, páratartalom, oxidáció, sav, lúg hatása? → hatóanyag szennyezések?

### **3. Preformulációs kísérletek**

- szilárd gyógyszerformáknál: megfelelő gyógyszerforma, összetétel, művelet kiválasztása
- folyékony gyógyszerformáknál: segédanyagok és kiserelő anyagok kiválasztása

## *Vizsgáló módszerek kifejlesztése*

### **Vizsgálati módszerek kidolgozása**

- kémiai (ha. tartalom, szennyezés, stabilitás),
- fizikai (krisztallográfia, szemcseméret)
- mikrobiológiai,
- bioanalitikai (anyavegyület, metabolitok)
- biofarmáciai vizsgálati módszerek (kioldódás, abszorpció előrejelzés)

### **Vizsgálati módszerek validálása**



## Stabilitás

### Folyadék fázisú stabilitás

- pH hatás
- hőmérséklet hatás

### Szilárd fázisú stabilitás

- nedvesség hatás
- hő hatás
- fény hatás

### Bomlási mechanizmus

- hidrolízis
- oxidáció
- aktiválási energia
- folyamat rendűsége, kinetikája
- lejárati idő

### Kristályos anyag

- fizikai-kémiai paraméterek

### Amorf anyag

- visszaalakulás
- fizikai-kémiai paraméterek

### Hidrátok/szolvátok

- fizikai-kémiai paraméterek

## Kompatibilitás

- hatóanyagok közötti
- ható-és segédanyagok közötti
- tároló edény

# Preformuláció

## ***Preformulációban alkalmazott gyakoribb vizsgáló módszerek***

Vizsgálat	Jellemzés
<b>1. UV spektroszkópia, TLC, HPLC, GC...</b>	általános módszerek
<b>2. Oldhatóság</b>	biológiai közegekben is - UV, HPLC,GC
vizes	intrinsik és pH-hatás
$pK_a$	oldhatóság javítása pl. sóforma létrehozásával
só	oldhatóság, higroszkopicitás és stabilitás
oldószer	hordozók vagy kivonatok
megoszlási állandó ( $k_{o/v}$ )	lipofilitás, strukturális aktivitás
kioldódás	biofarmácia
<b>3. Oldódási sebesség</b>	Forgó korong módszer
<b>4. Olvadáspont</b>	DSC
<b>5. Szemcseméret, és eloszlása</b>	szitaanalízis, mikroszkópia, lézer diffrakció
<b>6. Krisztallográfia</b>	DSC, RTG diffrakció,elektronmikroszkópia
<b>7. Stabilitás</b>	UV, HPLC,GC
folyadék fázisú (oldott állapotban)	pH változás, hőhatás, hidrolízis – UV, HPLC,GC
szilárd fázisú	környezeti hatások (fény, oxigén, hő)- UV,HPLC,GC
<b>8. Halmazsűrűség</b>	Stamph voluméter
<b>9. Folyási tulajdonságok</b>	ASTM tölcsér...
<b>10. Préselhetőség</b>	műszerezett tablettázógép,préselési szimulátor
<b>11. Kompatibilitás (ható-és segédanyag)</b>	DSC, TLC

# Preformuláció

## *Hőenergia alkalmazása a preformulációs analízisben*

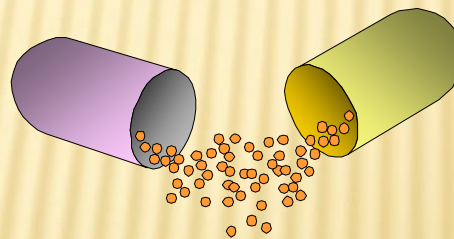
Módszer	Mérés elve	Alkalmazás
Differential Scanning Calorimetry (DSC)	hőáramlás/hőkapacitás energiaátadás a hőmérséklet függvényében	kristályosítás polimorfizmus/pszeudopolimorfizmus üvegesedés hőbomlás olvadáspont h.a.-segédanyag kompatibilitás
Termogravimetriás analízis	tömegváltozás a hőmérséklet és/vagy idő függvényében	szolvatált/hidratált állapot jellemzése szárítási veszteség hőbomlás szublimáció
Módosított DSC	hőáramlás/hőkapacitás változása a szinusz program szerinti hőmérsékletváltozás függvényében	üvegesedési pont elkülönítése a reverzibilis-irreverzibilis hőáramnak az átfedő tartományban nyugalmi állapotba való visszatéréskor az entalpia (stabilitás) változás mérése

# Preformuláció

## *Hőenergia alkalmazása a preformulációs analízisben*

Módszer	Mérés elve	Alkalmazás
Termo-mikroszkópia	az anyagok mikro-fényképezése a hőmérséklet függvényében	olvadáspont bomlás polimorfizmus kristályosodás deszolvatáció
Izotermális mikrokalorimetria	nagy érzékenységű hőáramlás mérés a hőmérséklet/idő függvényében	stabilitás polimorfia amorf tartalom mérése
Oldat kalorimetria	hőáramlás mérés a hőmérséklet/idő függvényében	polimorfia amorf tartalom mérése
mikro-termál analízis	topográfia hőáramlás mérés a hőmérséklet függvényében	olvadáspont üvegesedési hőmérséklet amorf állapot jellemzése egy specifikus felületi régióban
Hő-mechanikai analízis	expanziós tényező (lágylás)	üvegesedési hőmérséklet
Dinamikus-mechanikus analízis	mechanikus energiaveszteség a hőmérséklet függvényében	üvegesedési hőmérséklet reológiai tulajdonságok

# Preformulálási példák

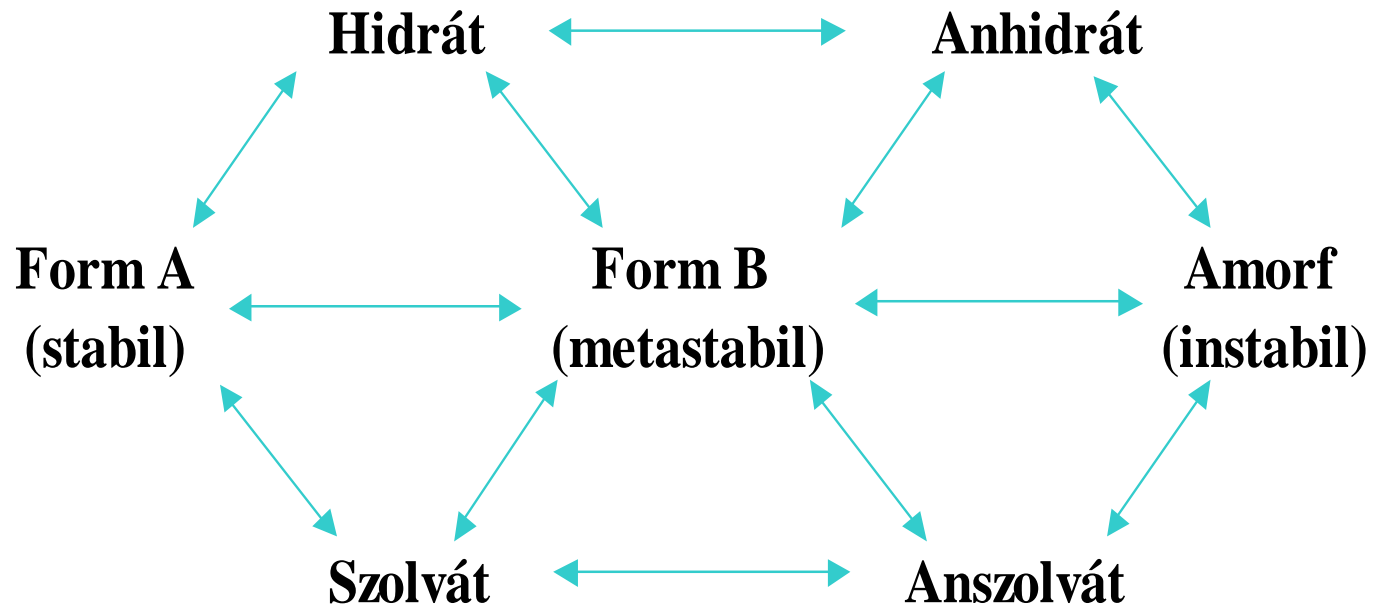


PTE Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet

2020. március 12.

## *A polimorfia jelentősége*

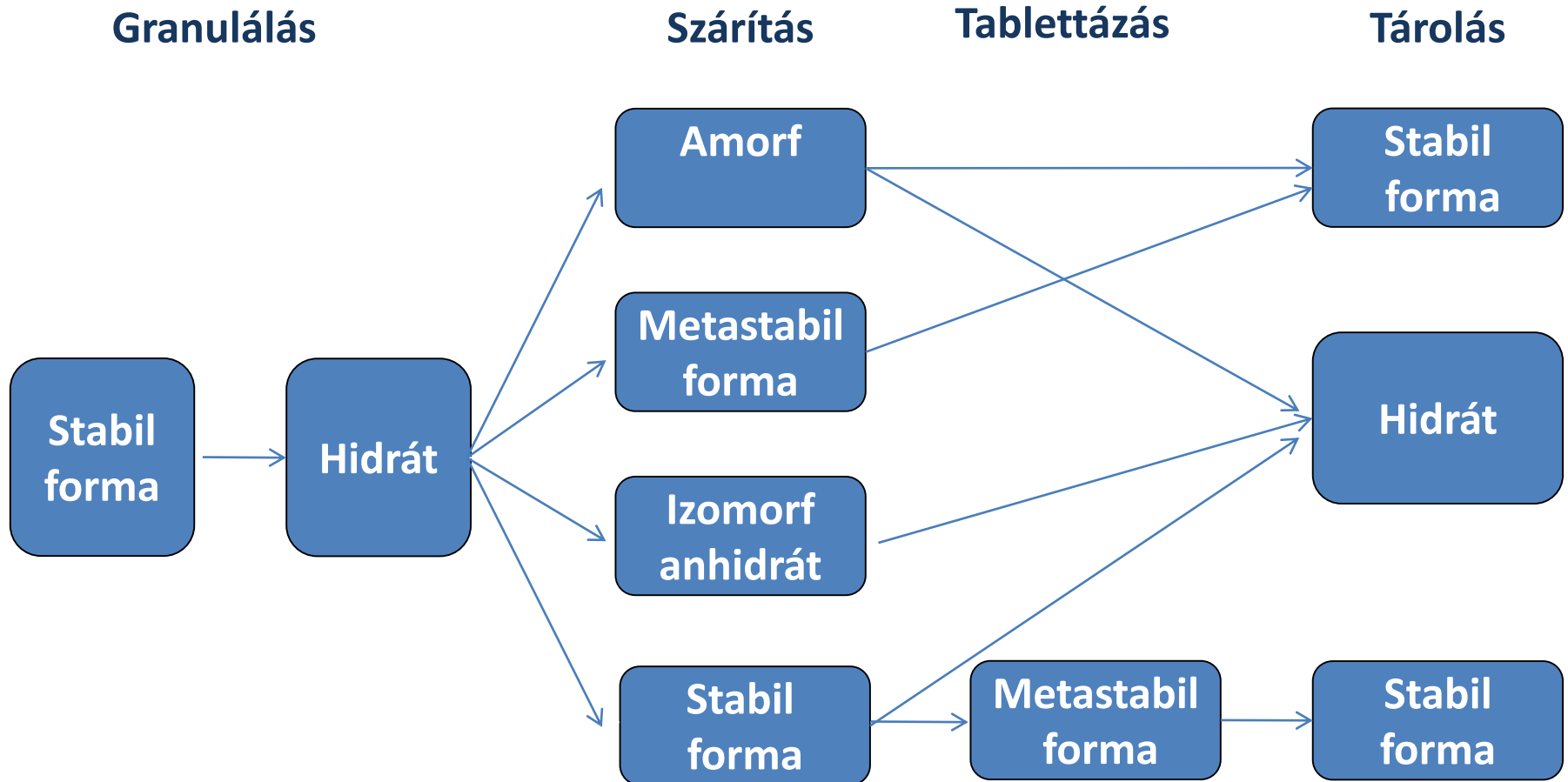
A polimorfia képes anyagok lehetséges megjelenési formái:



# Preformuláció

## *A polimorfia jelentősége*

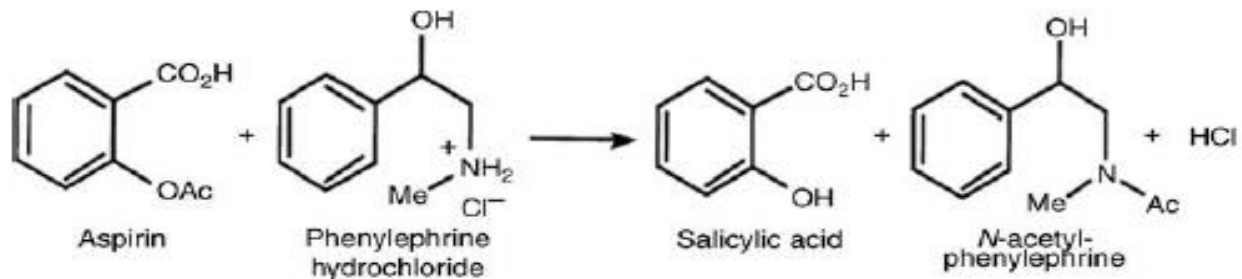
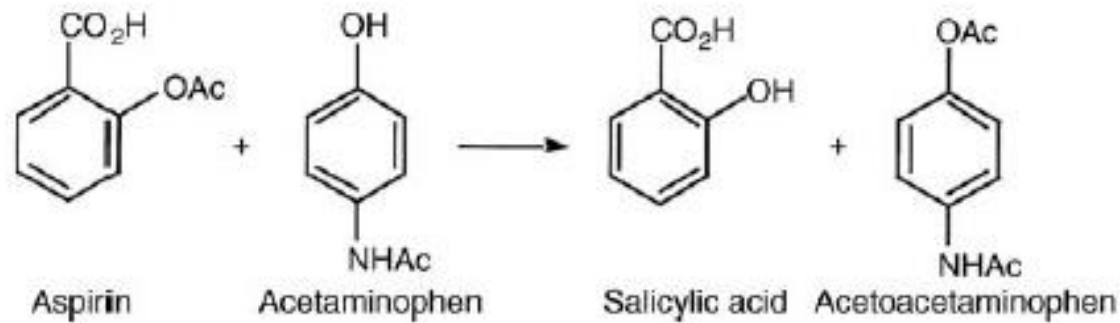
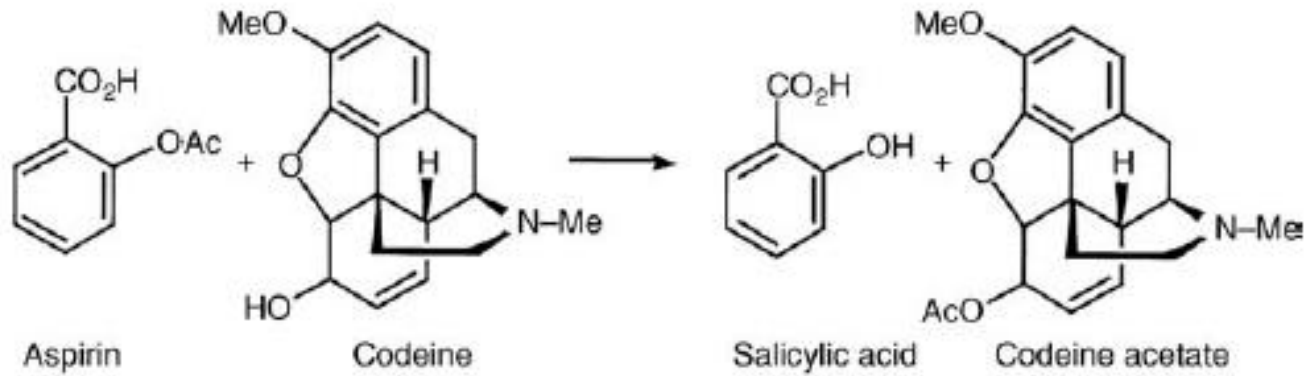
Lehetséges fázisátmenetek a tablettagyártás során:





# Preformuláció

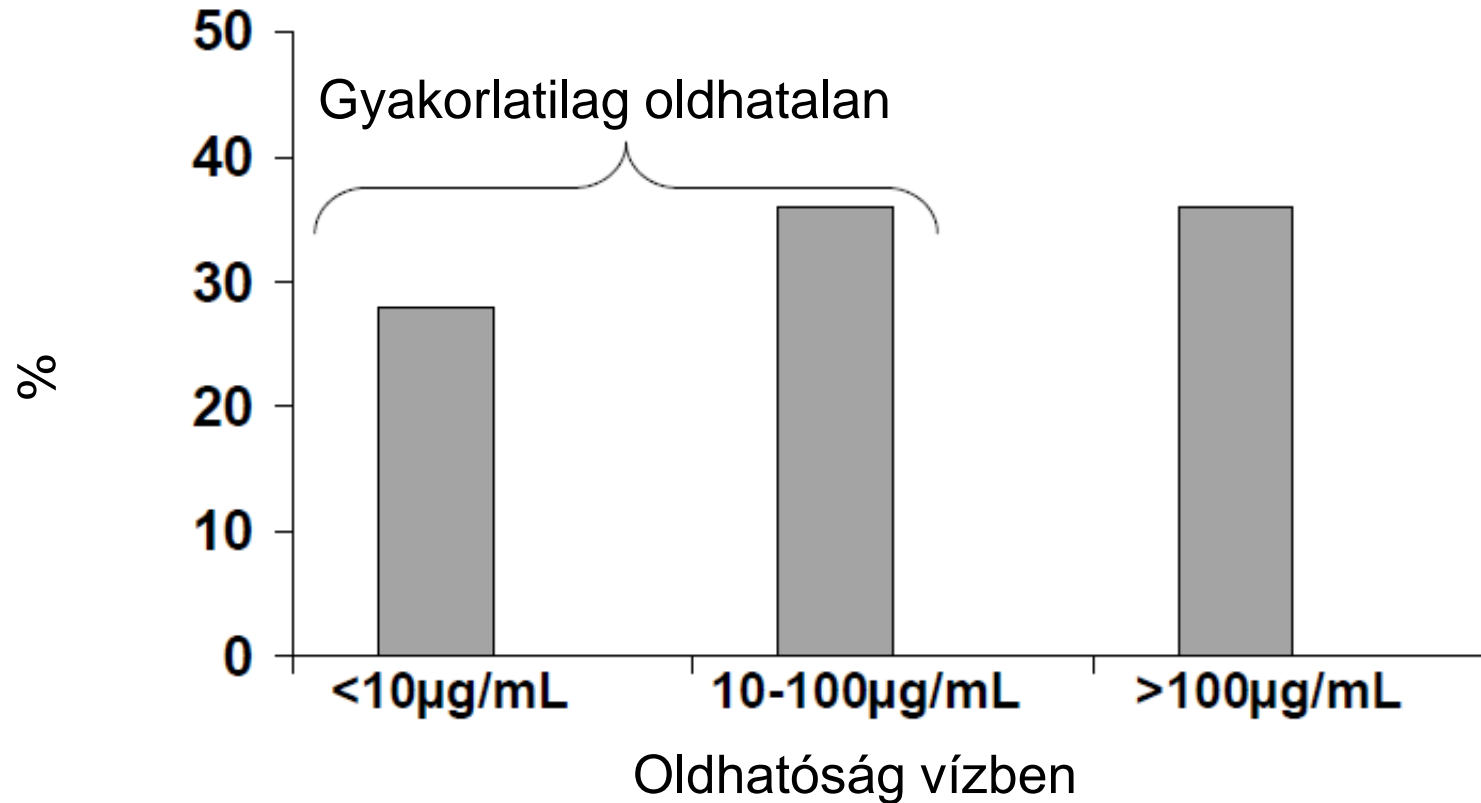
## Hatóanyagok interakciói



# Preformuláció

## Oldhatóság

Jelenlegi trend az új h.a. molekulák oldhatóságában



# Preformuláció

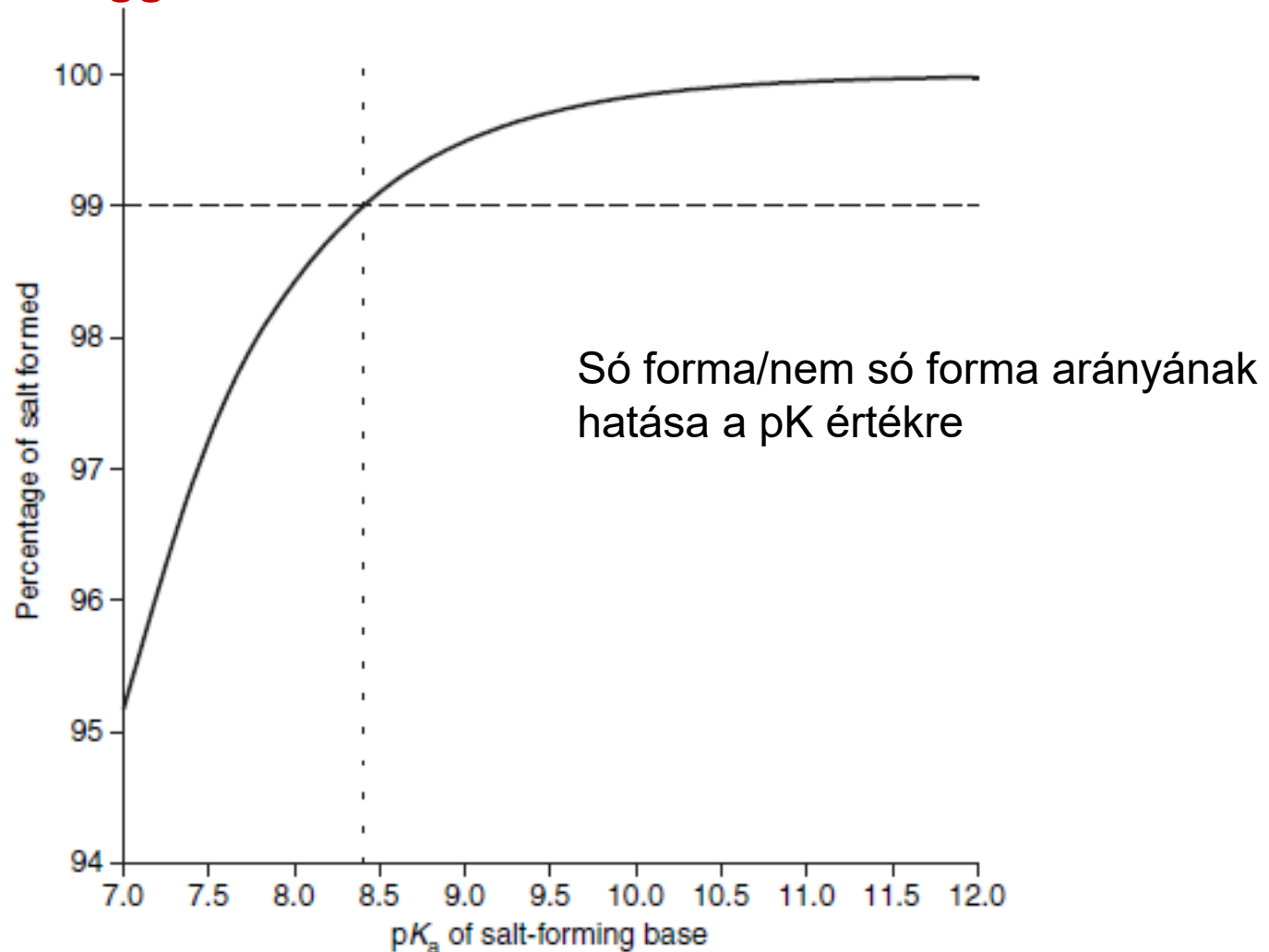
## Sóképzés

hatóanyag típusa	só típusa
bázis	hidroklorid
	metánszulfonát (mezilát)
	hidrobromid
	acetát
	fumarát
	szulfát
	szukcinát
	citrát
	foszfát
	maleát
	nitrát
	tartarát
	benzoát
	karbonát
	pamoát
sav	nátrium
	kalcium
	kálium
	trometamin

## Sóképzéskor megváltozhat az

- olvadáspont,
- oldhatóság,
- stabilitás,
- kristálytani jellemzők,
- pK érték,
- felszívódás,
- dózis,
- farmakokinetikai, biofarmáciai jellemzők,
- toxicitás,
- biológiai felhasználhatóság,
- biológiai egyenértékűség.

## Só forma – pH függése

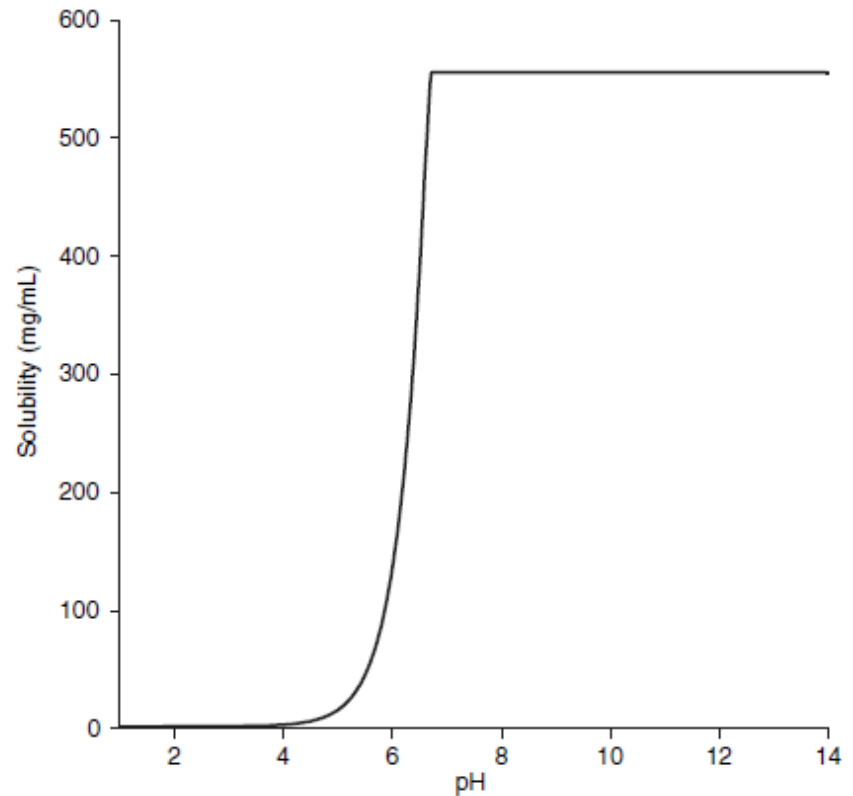
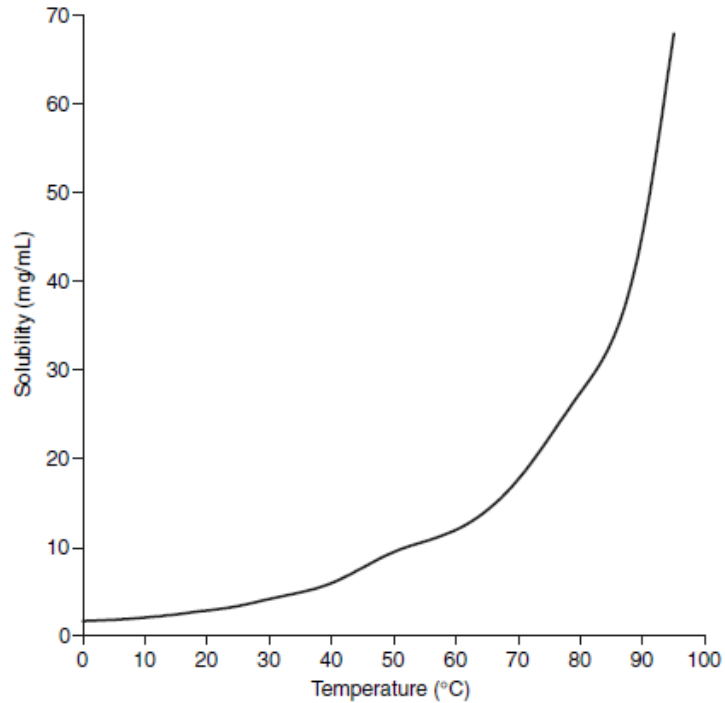


**Figure 3** Degree of salt formation calculated for the reaction of ibuprofen with basic substances of varying pK values; note that the 99% formation criterion interacts with the curve at a pK<sub>a</sub> value of 8.41.



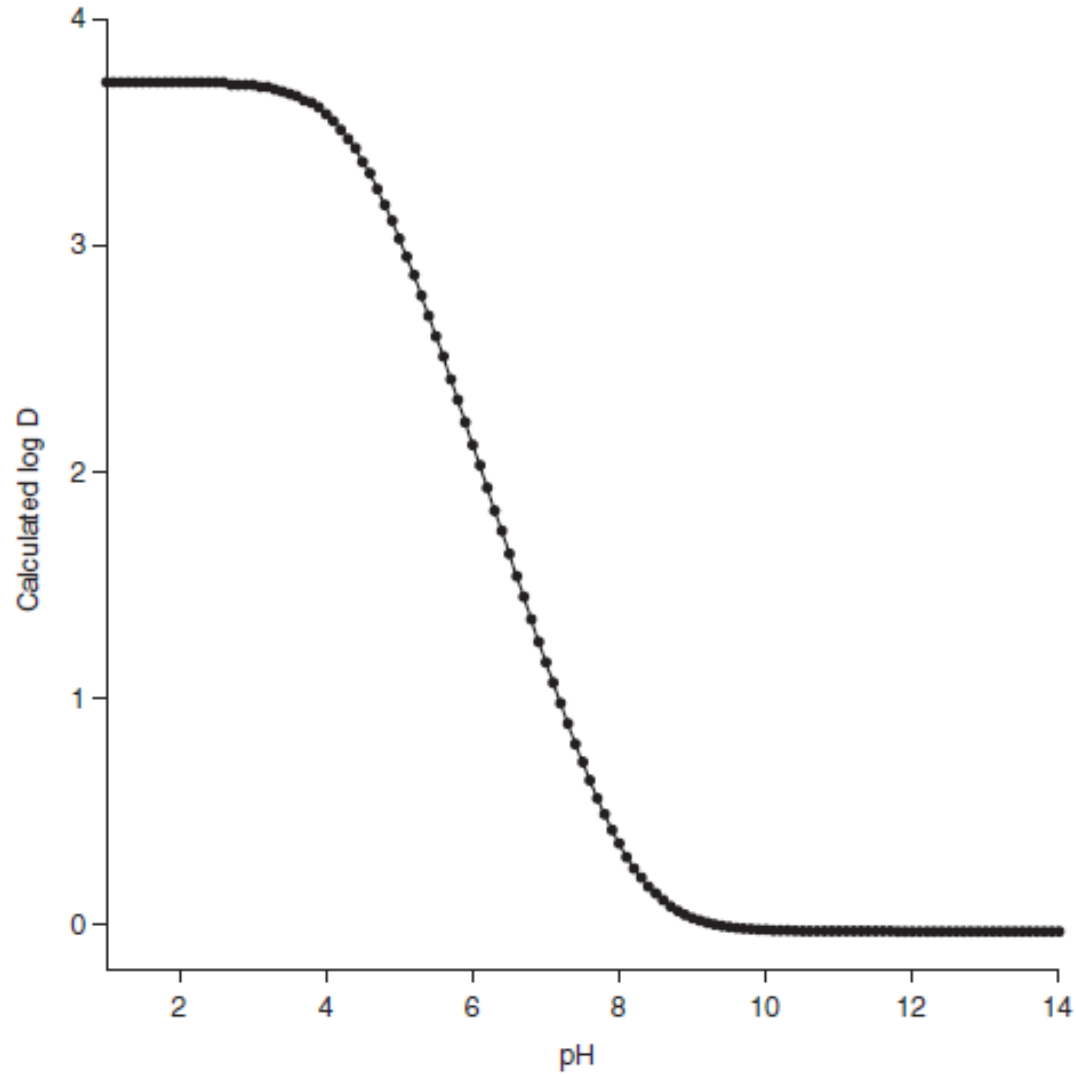
# Preformuláció

## Benzoésav oldhatóságának **hőmérséklet** és **pH** függése



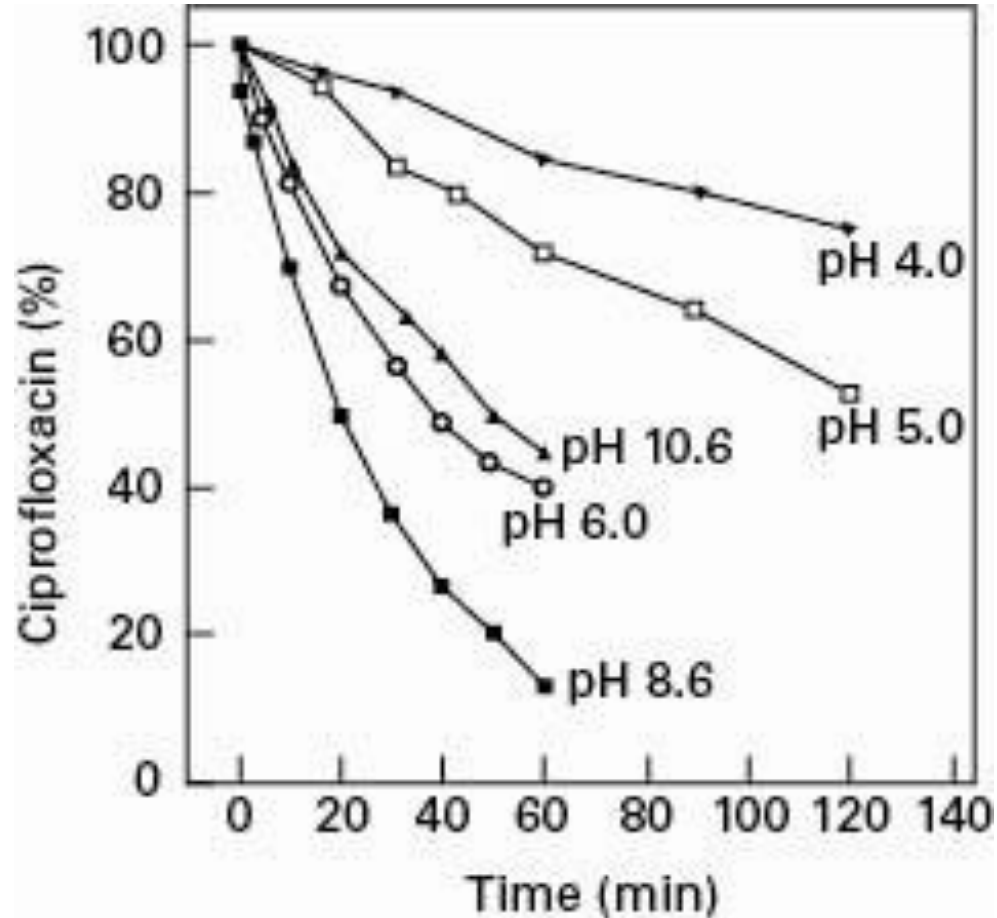
# Preformuláció

## *Ibuprofen megoszlási koefficiensének pH függése*



# Preformuláció

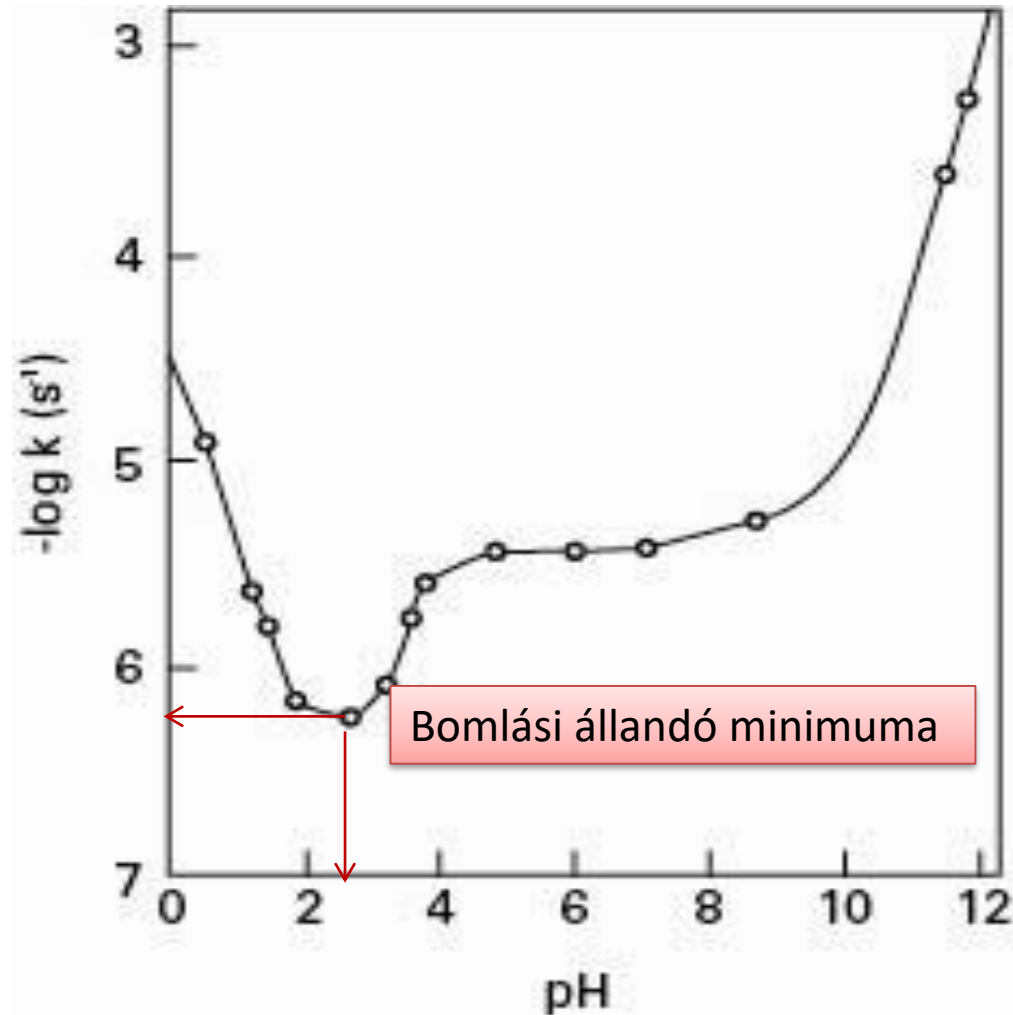
Ciprofoxacin **bomlás** az **idő függvényében** különböző **pH** értéken





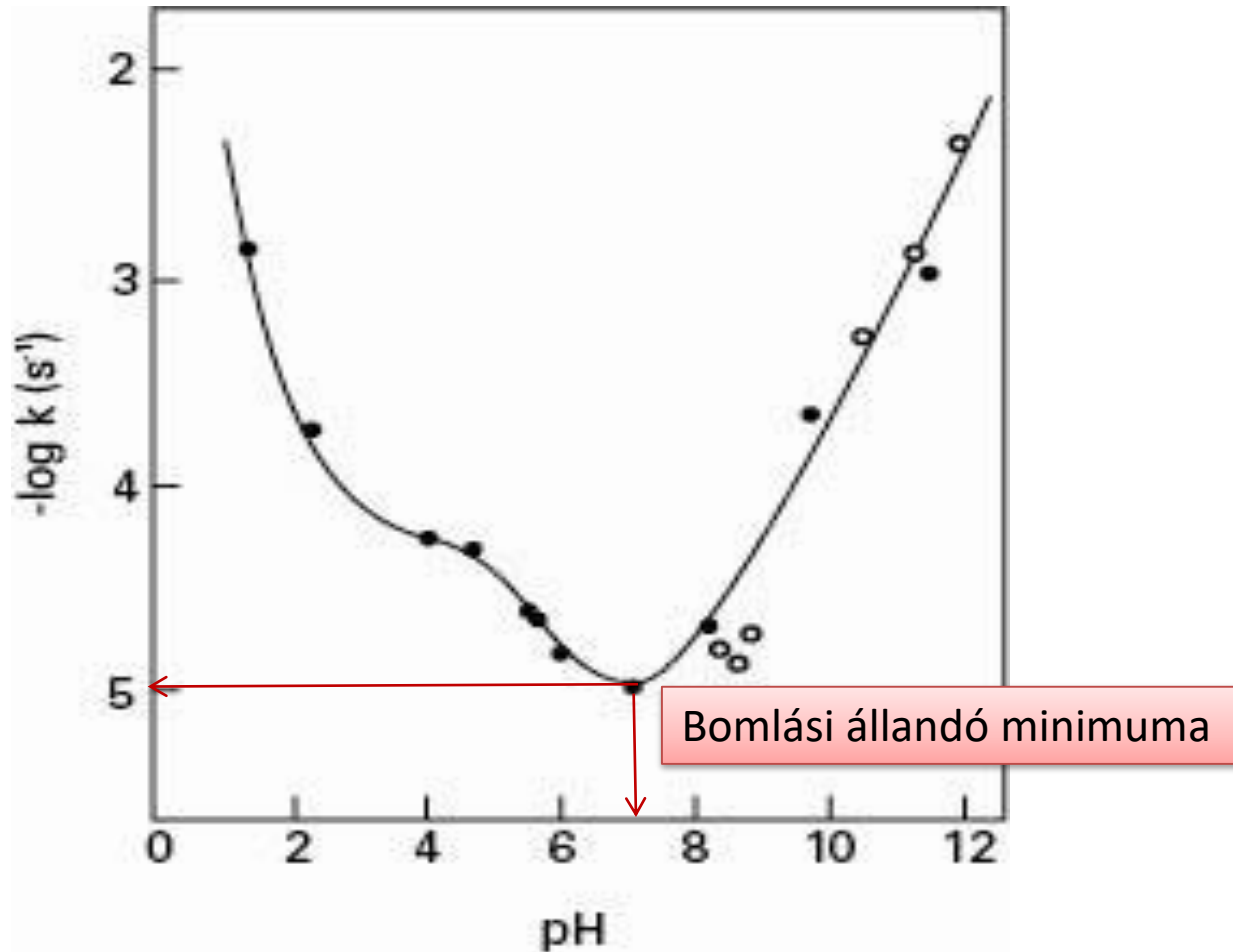
# Preformuláció

## *Aszpirin bomlási állandójának változása a pH függvényében*



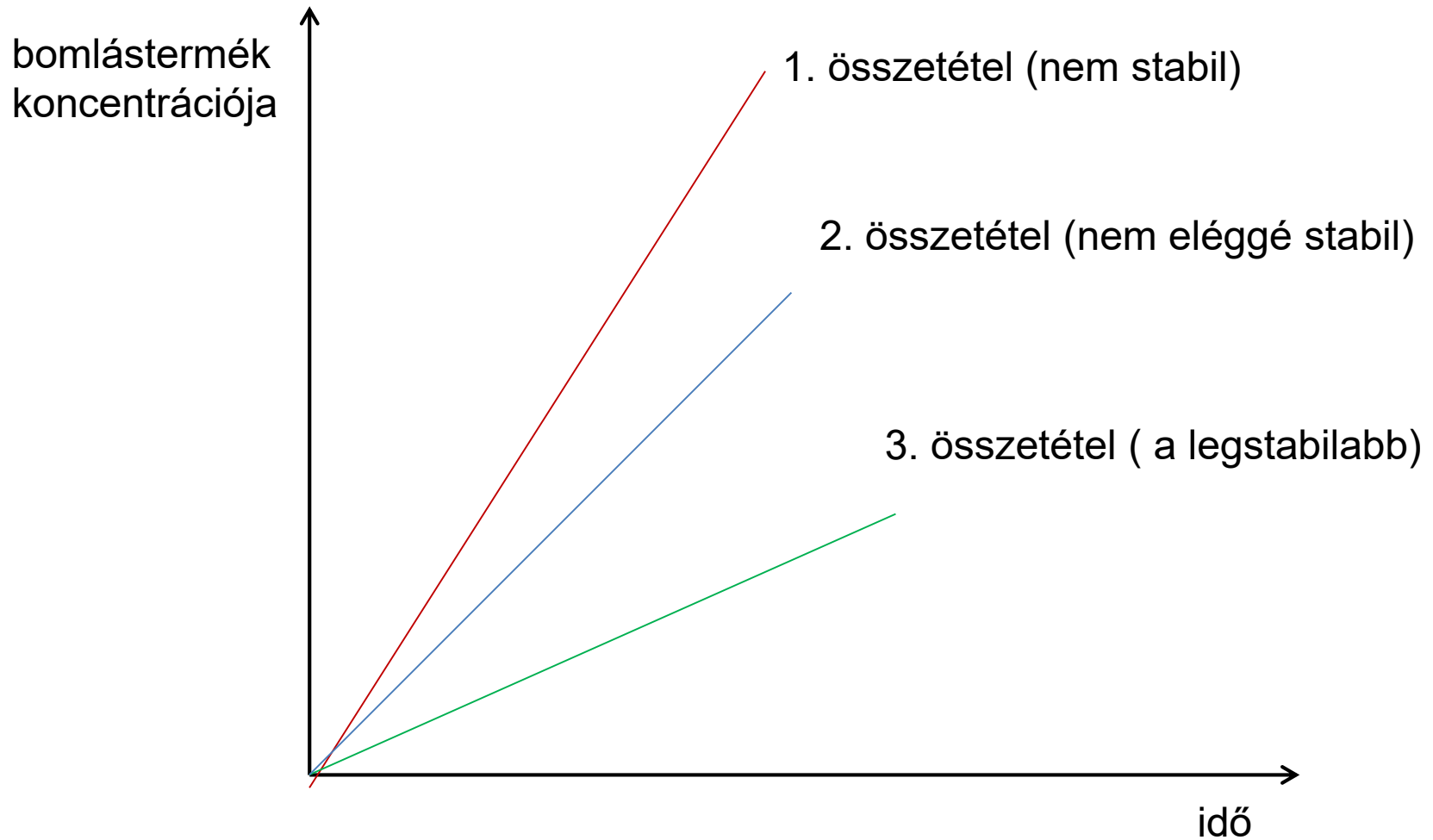
# Preformuláció

***Methotrexat bomlási állandójának változása a pH függvényében***

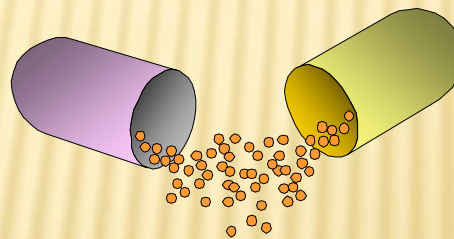


# Preformuláció

## Összetétel optimalizálás a bomlás sebessége alapján



# A preformuláció biofarmácia szempontjai



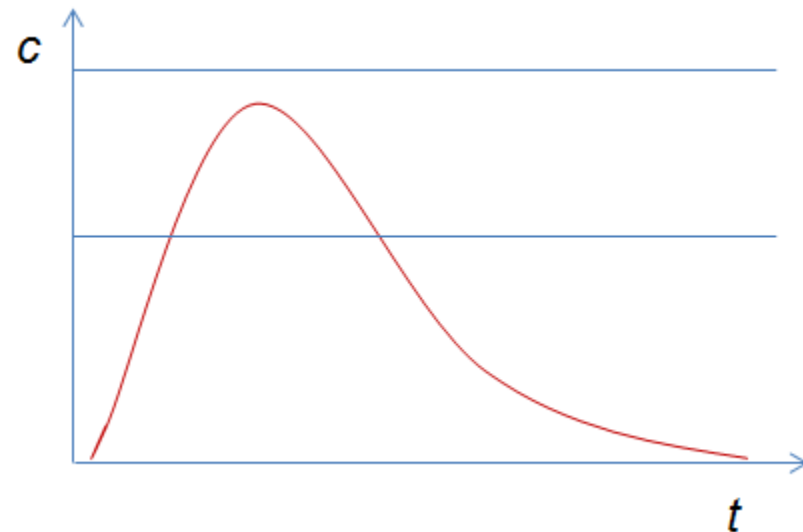
PTE Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet

2020. március 12.

# Preformuláció

A hatóanyag legfontosabb farmakológiai-farmakokinetikai-biofarmáciai paramétereit

- hatás jellege (fő hatások, mellékhatások),
- dózis,
- terápiás cél,
- felszívódás helye,
- abszorpciós sebesség,
- $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ,
- hatástartam,
- biológiai felezési idő,
- megoszlási térfogat,
- kötődés plazma fehérjékhez,
- first pass effect,
- metabolitok,
- elimináció sebessége,
- oldhatóság,
- permeabilitás
- biofarmáciai osztály.



## 1. A preformuláció **biofarmáciai** szempontjai

- rendelkezik-e a hatóanyag a kívánt terápiás hatás eléréséhez szükséges biofarmáciai paraméterekkel (pl. oldhatóság, felszívódás),
- ha szükséges, lehetséges-e a hatóanyag átalakítása a megfelelő terápiás hatás elérésének érdekében,
- milyen gyógyszerforma felel meg legjobban a kívánt terápiás hatás eléréséhez,
- az adott gyógyszerformában, milyen hatóanyag dózis szükséges,
- az adott gyógyszerformában kifejleszthető-e olyan készítmény, amely a kívánt terápiás hatás eléréséhez szükséges biofarmáciai paraméterekkel (pl. kioldódás, felszívódás) rendelkezik.

## 2. A preformuláció **gyógyszertechnológiai** szempontjai

- az adott gyógyszerformában, milyen segédanyagok, milyen összetételben képesek biztosítani a készítmény megfelelő minőségét,
- a műveleti paraméterek szabályozásával lehetséges e a készítmény biztonságos, reprodukálható gyártása,
- képes e a készítmény megfelelő ideig megőrizni a kívánt terápiás hatás eléréséhez szükséges minőségi paraméter-értékeket (pl. kioldódás, stabilitás).

## 3. A preformuláció **biofarmáciai és gyógyszer technológiai és paramétereinek összefüggései**

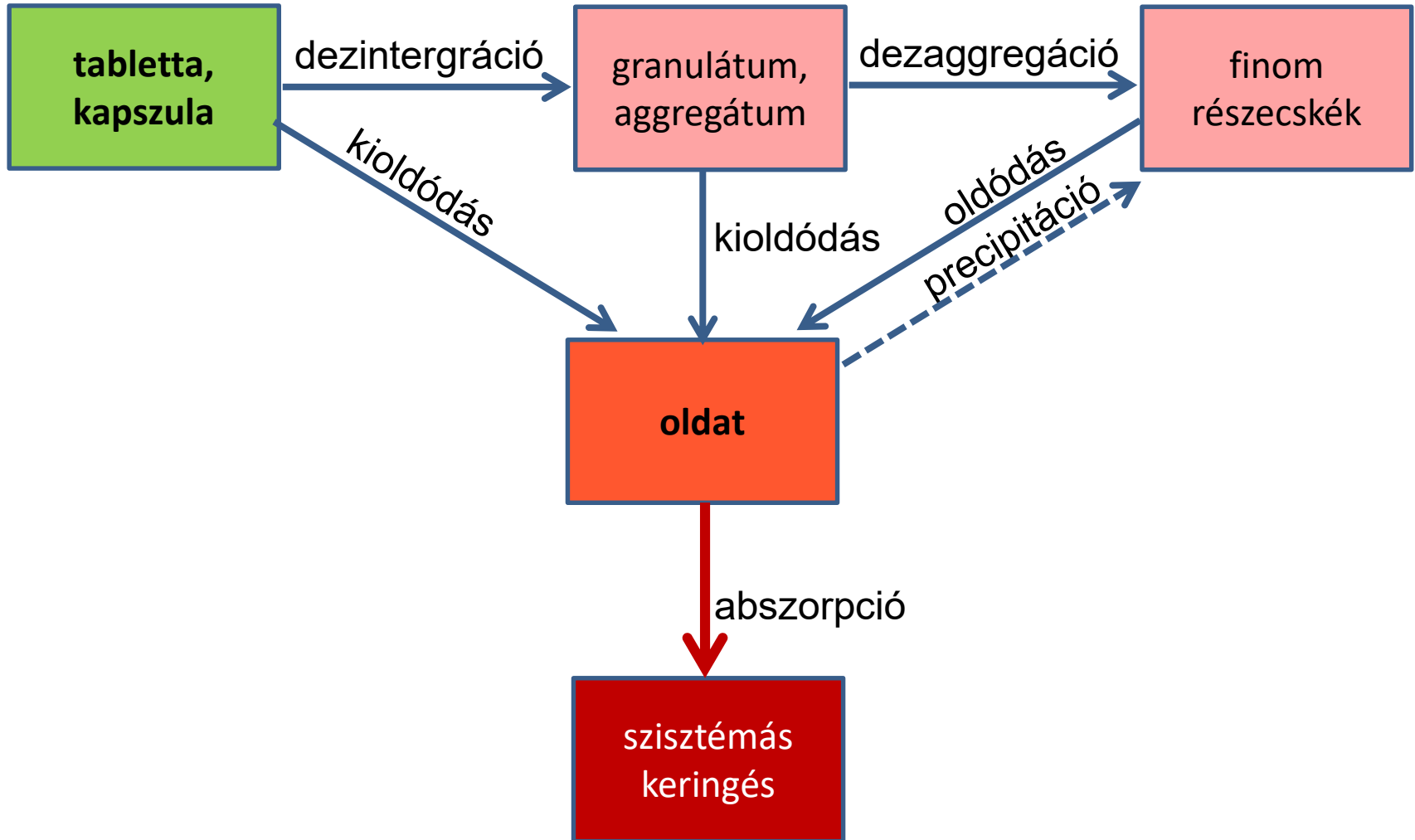
Ugyanannak a hatóanyagnak különböző **kristályformái** befolyásolhatják a

- **hatóanyag felszabadulását** (pl. az eltérő oldhatóság, oldódási sebesség miatt),
- **biohasznosíthatóságát** (kizáró ok lehet, ha az alternatív kristály módosulat referens eltérő kioldódású, vagy biohasznosulású terméket eredményez).
- **stabilitást** (pl. amorfizáció ronthatja a stabilitást)
- a készítmény **gyárthatóságát** (pl. préselési tulajdonságok)



# Preformuláció

## ***Oldhatóság-abszorpció***



## ***Oldhatóság, oldódási sebesség és abszorpció***

### **Oldhatóság által korlátozott abszorpció esetén**

- az abszorbeált h.a. mennyisége **nem** nő, a dózis növeléssel
- az oldódási sebesség növelése **nem** növeli az abszorpciót.

### **Oldódási sebesség által korlátozott abszorpció esetén**

- a dózis növeléssel az abszorbeált h.a. mennyisége **nő**,
- a szemcseméret csökkentés, vagy oldat forma **növelheti** az abszorpciót.

## **Oldhatóság** által korlátozott abszorpció

Rossz oldhatóságú farmakonok

- digoxin,
- penicillin V,
- fenitoin,
- quinidin,
- tetraciklinek.

# Preformuláció

## Készítményfejlesztés főbb biofarmáciai szempontjai

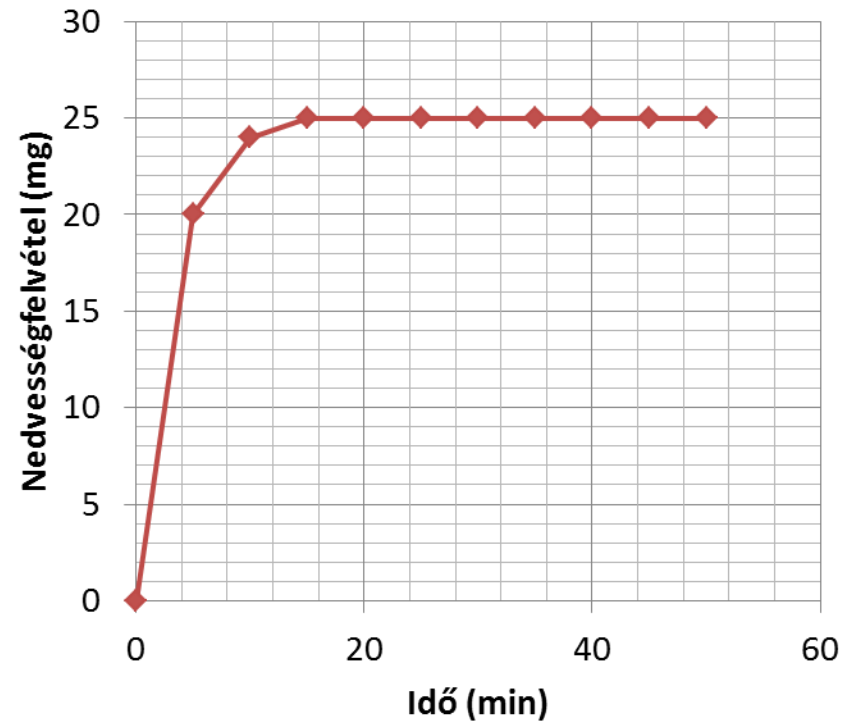
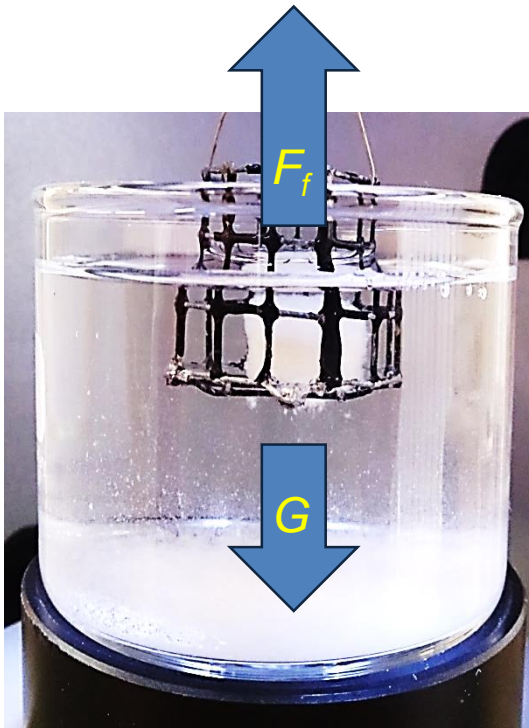
- a gyógyszerkészítmény legyen alkalmas a h.a. bevitelére, és fejthesse ki előnyös tulajdonságait (**biokompatibilitás**)
- pontos, egyszerű és biztonságos adagolást tegyen lehetővé,
- a készítményből a h.a szabaduljon fel (**szabályozott leadás**),
  - megfelelő
    - időben,
    - helyen
    - időben és helyen
  - lehetőleg teljes mennyiségben, maradék nélkül (**biológia felhasználhatóság**)
- a készítmény az optimális terápiás hatásnak megfelelő vérszintet biztosítson
- a készítmény segédanyagai, esetleges szerkezeti elemei maradéktalanul ürüljenek ki a szervezetből

A hatóanyag legfontosabb **biofarmáciai** paramétereit

- **nedvességfelvétel**
- **oldhatóság,**
- **oldódási sebesség**
- **abszorpció**

# Preformuláció

## Nedvességfelvétel



$$F_f = G_{\text{víz}} = m_{\text{víz}} \cdot g$$

*Felhajtó erő*

$$G = m \cdot g$$

*Súly erő*

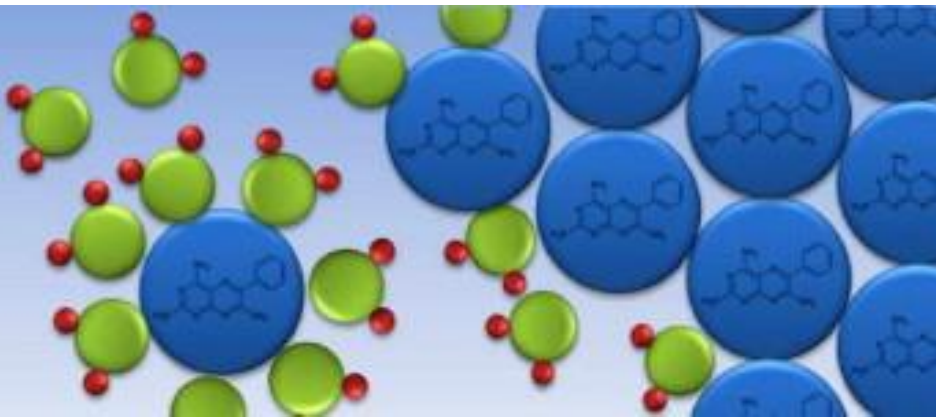
$$F_e = G - G_{\text{víz}}$$

*Eredő erő*

## Oldhatóság

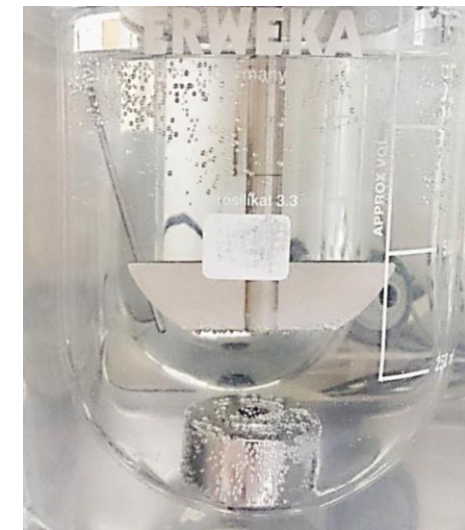
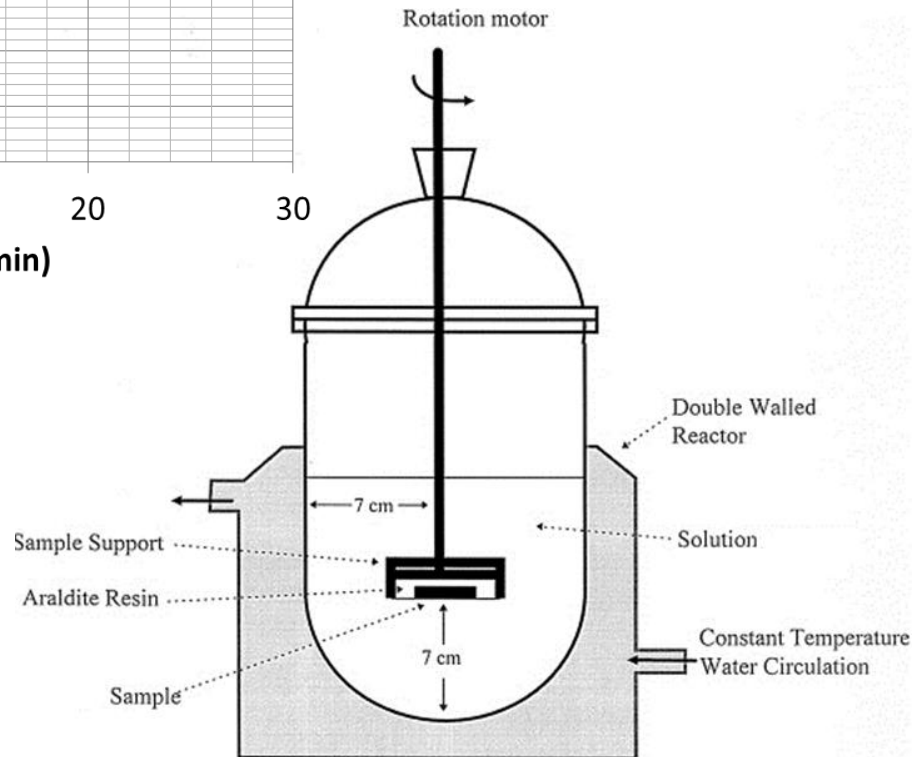
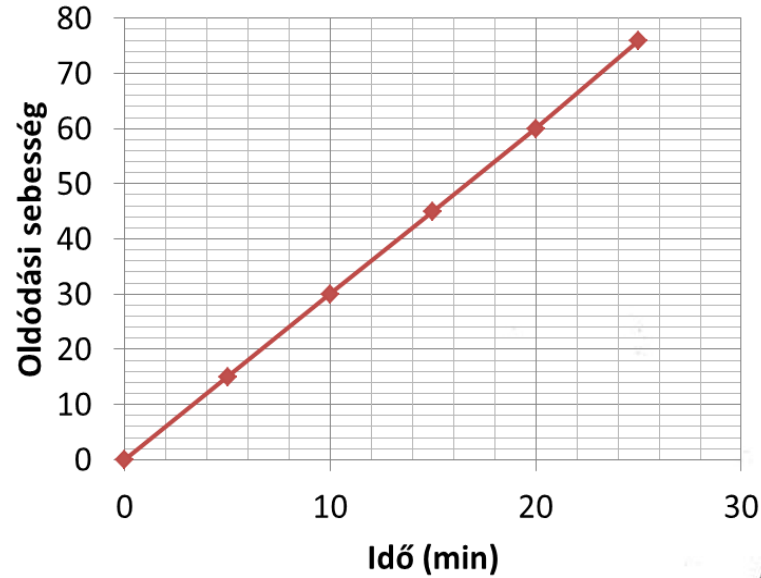
Egy hatóanyagot akkor tekintünk biofarmáciai szempontból **jól oldhatónak**, ha a terápiás hatáshoz szükséges mennyisége 250 ml vagy ennél kevesebb vizes közegben 37°C-on 1-7,5 pH-tartományban feloldódik.

nagyon bőségesen oldódik	1
bőségesen oldódik	1 - 10
oldódik	10 - 30
mérsékelten oldódik	30 - 100
kevésbé oldódik	100 - 1 000
alig oldódik	1 000 - 10 000
gyakorlatilag nem oldódik	10 000



# Preformuláció

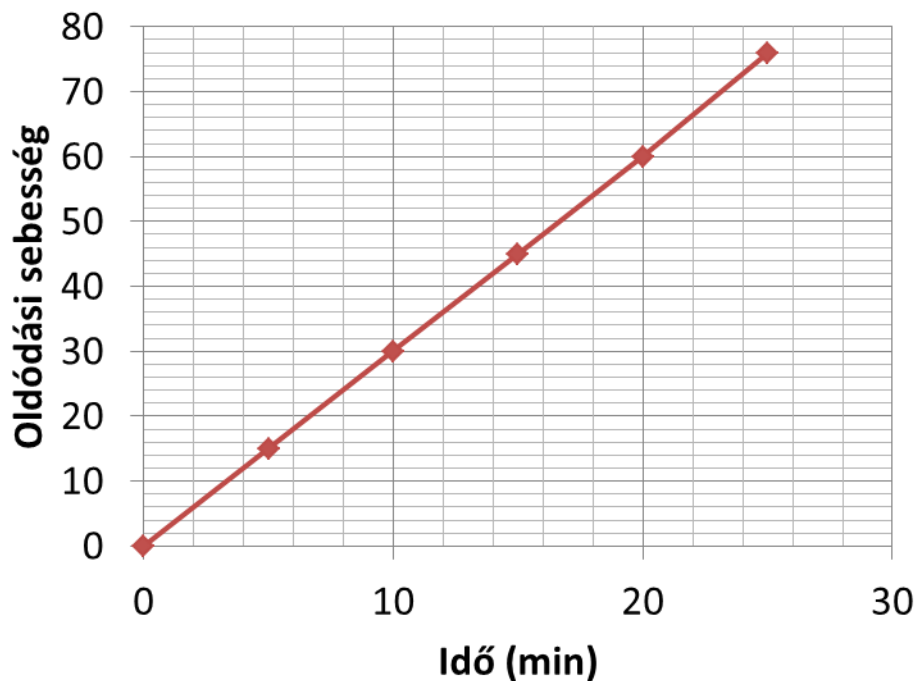
## Oldódási sebesség





# Preformuláció

## Oldódási sebesség



## Noyes-Whitney egyenlet

$$\frac{dm}{dt} = \frac{A\delta}{h} (C_s - C_t)$$

$A$  = a szilárd hatóanyag oldószerrel érintkező felülete

$\delta$  = diffúziós állandó

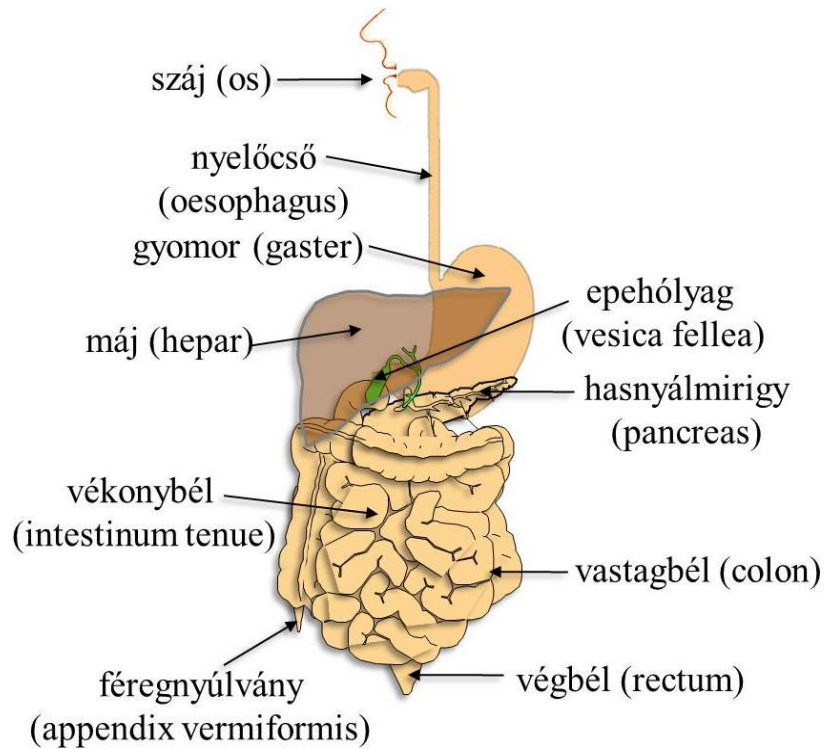
$h$  = diffúziós rétegvastagság

$C_s$  = telítési koncentráció

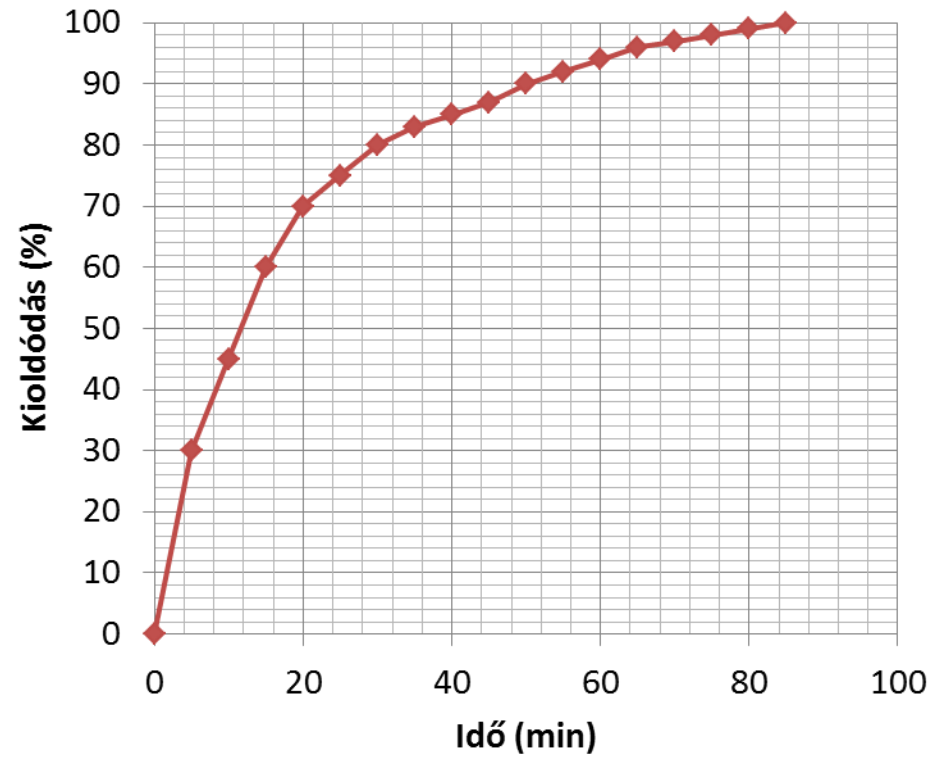
$C_t$  = koncentráció  $t$  időben

Egy gyógyszerhatóanyagot akkor tekintünk biofarmáciai szempontból gyorsan oldódónak, ha a hatóanyag >85%-a 30 percen belül feloldódik.

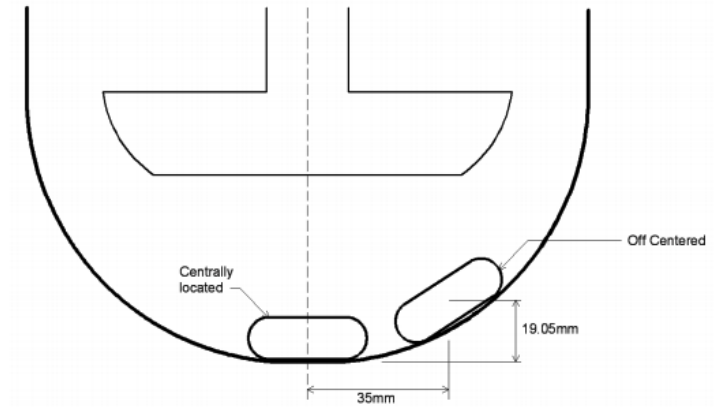
## Kioldódás



## Kioldódás



## Kioldódás



## Vándorlás



## Kioldódás

### Teljesen automatizált kioldódás vizsgáló

- kioldóközeg előmelegítése,
- feltöltés adott térfogatra,
- tabletták elhelyezése,
- kioldódás adott paraméterekkel,
- értékelés,
- öblítés
- újratekésítés



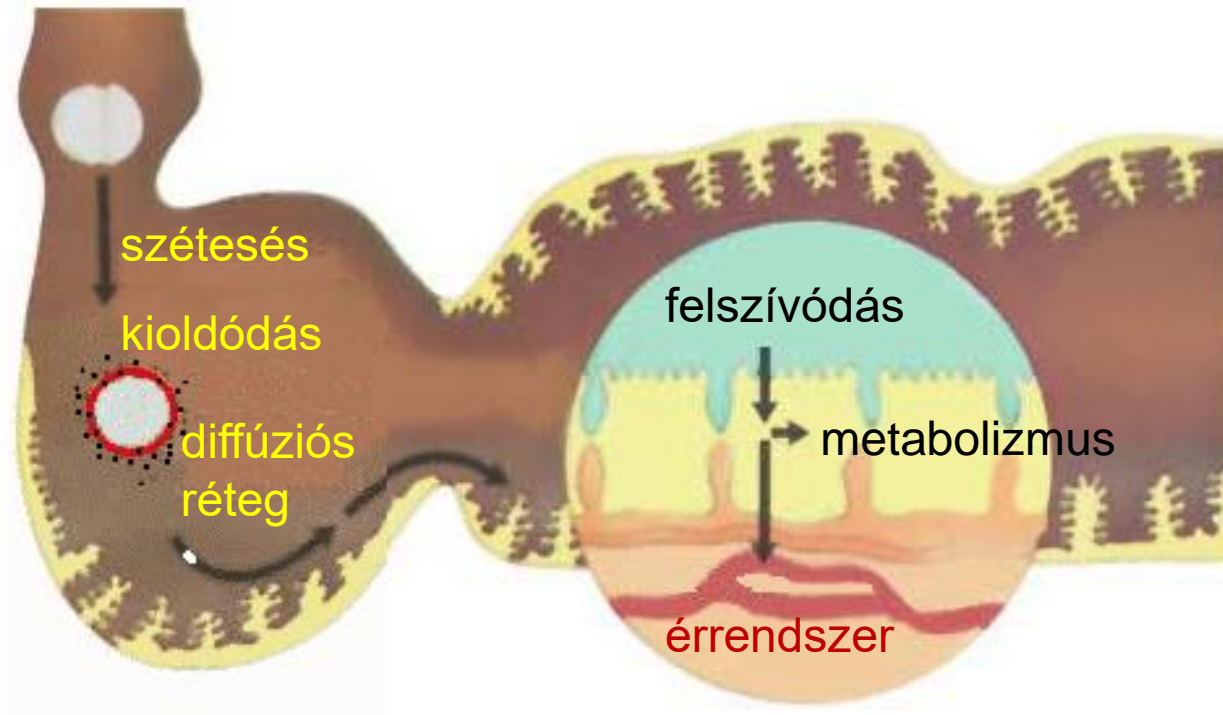
## Kioldódás

A fiziológias körülményeket (kioldódás, felszívódás, membrán- transzport) szimulálni képes, azaz a bioreleváns biofarmáciai vizsgálati módszerek igen fontosak a gyógyszerkészítmény fejlesztése során.

Az élettani viszonyok in vitro modellezése számos nehézségbe ütközik, és csak nehezen közelíthetők meg a valóságos, várható in vivo körülmények.

## Kioldódás

## Hatóanyag-kioldódás és abszorpció



Külső ingerek, táplálék felvétel meghatározza a

- belső keveredési viszonyokat (perisztaltika),
- a GI traktus nedveinek összetételét,
- pH-ját,
- tranzit időket.

## Kioldódás

Gyógyszerkészítmények *hatóanyag-leadás vizsgálatát*, **standardizált körülmények között** végezzük:

1. a vizsgálatot a gyógyszerkönyvben előírt alakú, méretű kioldóedényben,
2. meghatározott és megfelelően elhelyezett keverőkkel (lapátos, forgó kosaras),
3. kontrolált fordulatszámmal ( $n$ ),
4. biológiai közegnek megfelelő térfogatú ( $V$ ), hőmérsékletű ( $T$ ), összetételű, pH-jú kioldó közegben.



## Bioreleváns hatóanyag-kioldódás

- 1.) éheztetett állapotot szimuláló gyomornedv  
(fasted state simulated gastric fluid, FaSSGF),
- 2.) éheztetett állapotot szimuláló intesztinális folyadék  
(fasted state simulated gastric fluid, FaSSIF),
- 3.) jóllakott állapotot szimuláló gyomornedv  
(fed state simulated gastric fluid, FeSSGF)
- 4.) jóllakott állapotot szimuláló intesztinális folyadék  
(fed state simulated intestinal fluid, FeSSIF)

# Készítménytervezés

Éheztetett állapotot szimuláló **gyomornedv**  
(fasted state simulated gastric fluid, FaSSGF)

<b>pH 1.6</b>		
Sodium taurocholate		80 $\mu$ M
Lecithin		20 $\mu$ M
Pepsin		0.1 mg/ml
NaCl		34.2 mM
HCl conc.	qs ad	pH 1.6
Deionized water	ad	1 l
pH		1.6
Osmolality (mOsmol/kg)		120.7 $\pm$ 2.5
Buffer capacity (mEq/pH/L)		–
Surface tension (mN/m)		42.6

# Készítménytervezés

Éheztetett állapotot szimuláló vékonybél-nedv  
(fasted state simulated gastric fluid, FaSSIF)

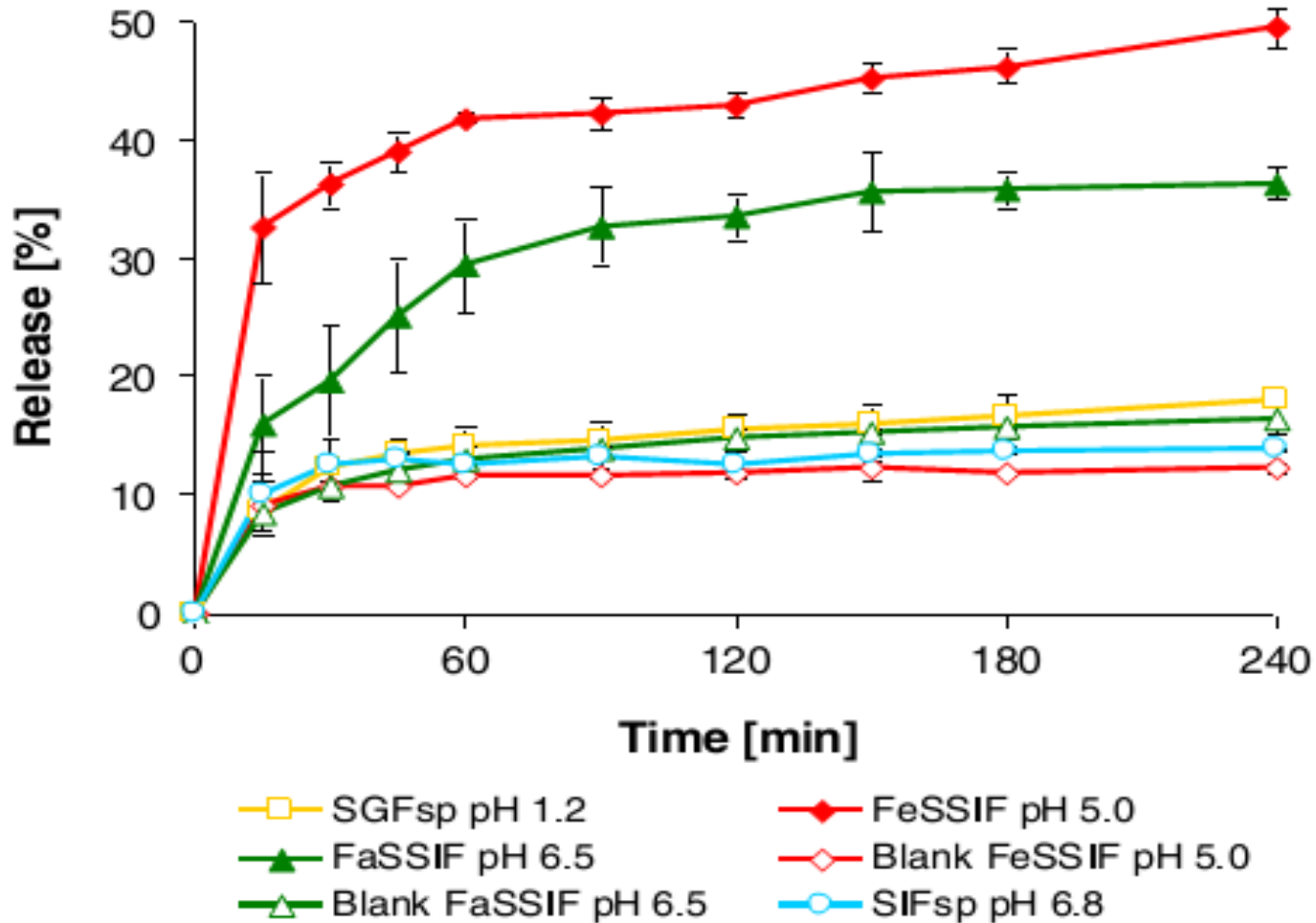
pH 6.5		
Sodium taurocholate		3 mM
Lecithin		0.75 mM
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>		3.438 g
NaCl		6.186 g
NaOH	qs ad	pH 6.5
Deionized water	qs ad	1 l
pH		6.5
Osmolality (mOsmol/kg)		~270
Buffer capacity (mEq/pH/L)		~12
Surface tension (mN/m)		54

# Készítménytervezés

Jóllakott állapotot szimuláló vékonybél-nedv  
(fed state simulated intestinal fluid, FeSSIF)

<b>pH 5.0</b>		
Sodium taurocholate		15 mM
Lecithin		3.75 mM
CH <sub>3</sub> COOH		8.65 g
NaCl		11.874 g
NaOH pellets		4.04 g
Deionized water	qs ad	1 l
pH		5.0
Osmolality (mOsmol/kg)		~670
Buffer capacity (mEq/pH/L)		~72
Surface tension (mN/m)		48

# Készítménytervezés

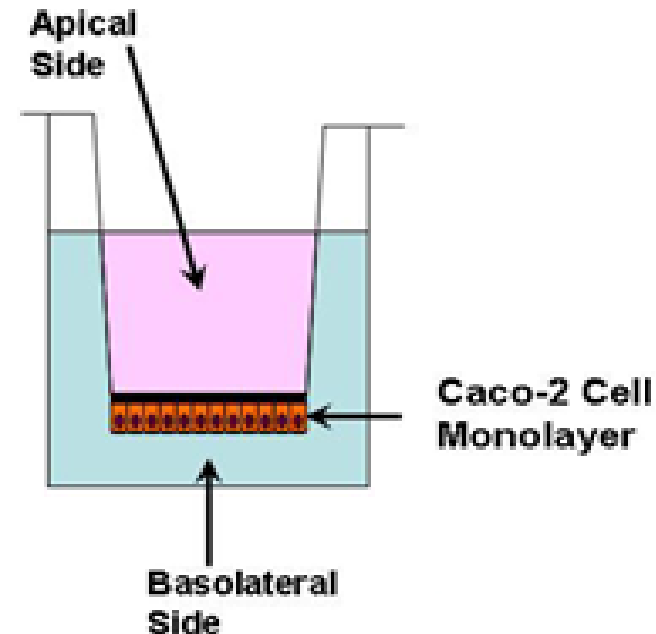


Dissolution profiles of Phenhydantol® tablets obtained in compendial and biorelevant media simulating the intraluminal composition of stomach and small intestine before and after a meal ( $n=3\pm SD$ )

## Abszorpció

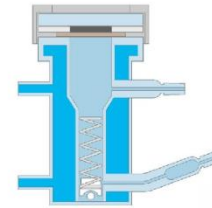
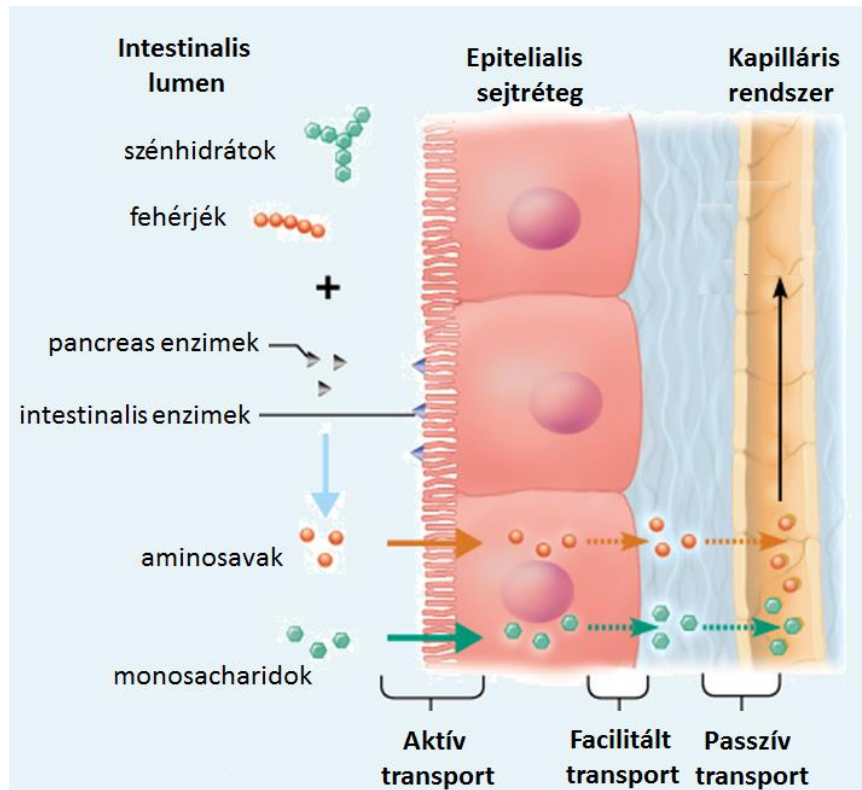
Egy gyógyszerhatóanyag akkor tekinthető **nagyon permeábilisnek**, ha az **abszorpció mértéke** (kiindulási gyógyszer plusz metabolitok) emberekben **beadott dózis  $\geq 90\%$ -a**, a tömeg megmaradás törvénye alapján, vagy egy intravénás referencia vizsgálattal (100% abszorpció) hasonlítva össze.

A permeabilitást meghatározhatjuk számos módon, de leggyakrabban **colorectális adenocarcinoma** (Caco-2) sejtvonalak használatával történik. Ebben a rendszerben egy egyrétegű sejtenyészeten keresztüli **permeációt** vizsgáljuk.

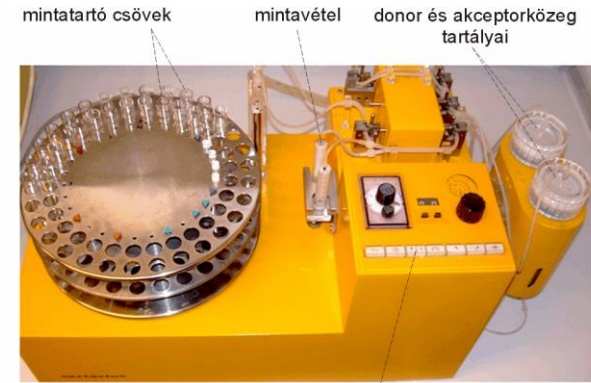


# Preformuláció

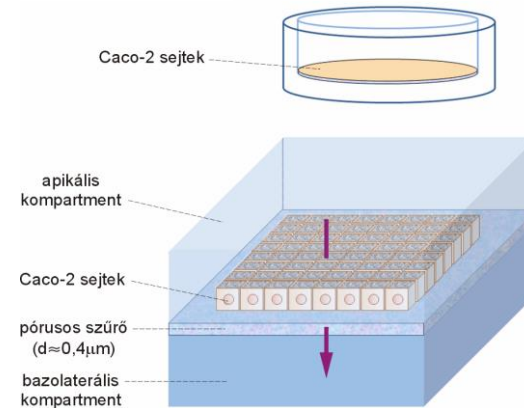
## Abszorpció



Francz cella



mintavétel szabályozása (sampling control)



## **Biofarmáciai Osztályozási Rendszer**

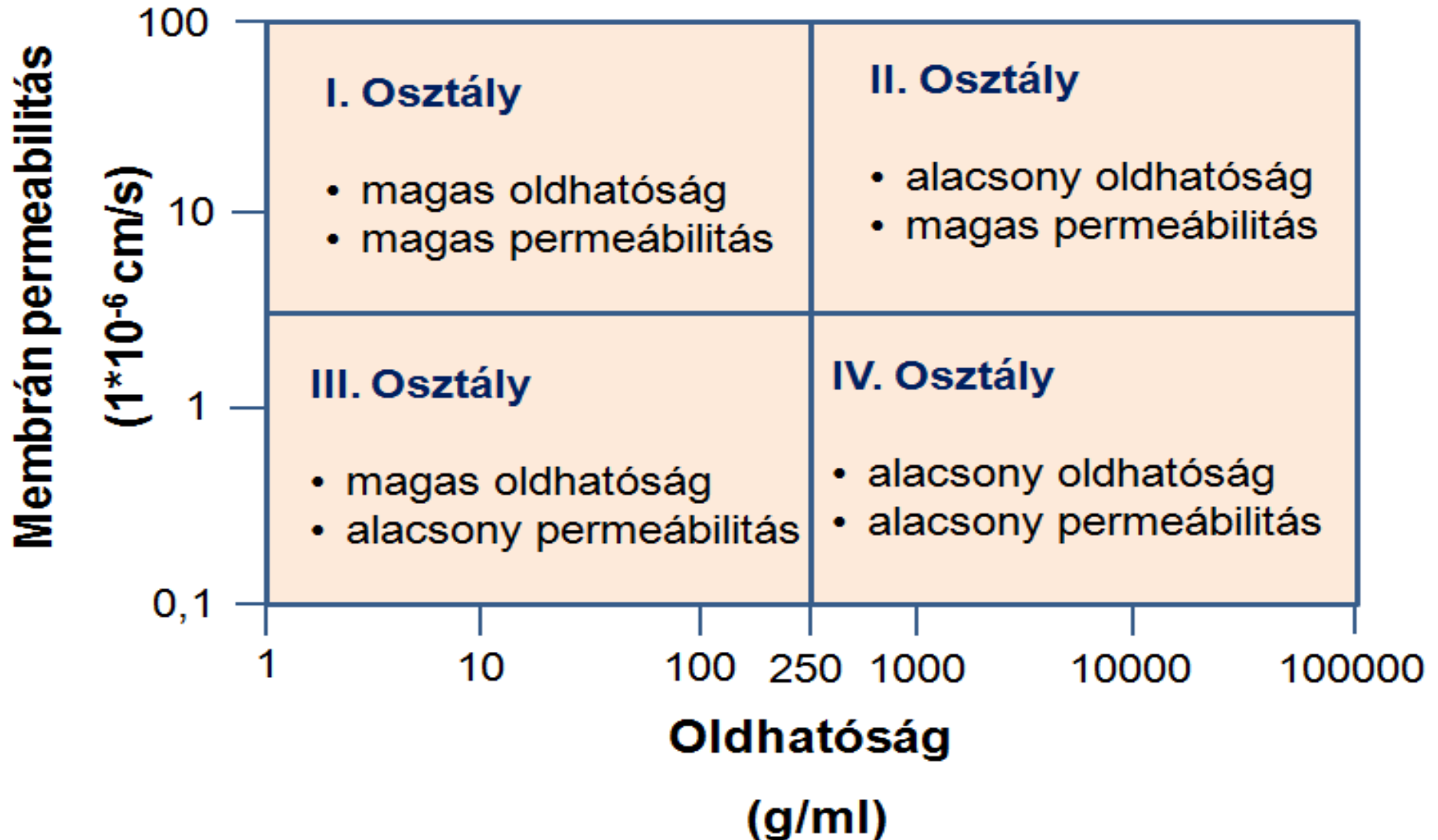
Az oldhatóság és a permeabilitás az anyag szerkezetéből eredő molekuláris tulajdonság, anyagi minőségre jellemző érték.



# Preformuláció

## Biofarmáciai Osztályozási Rendszer

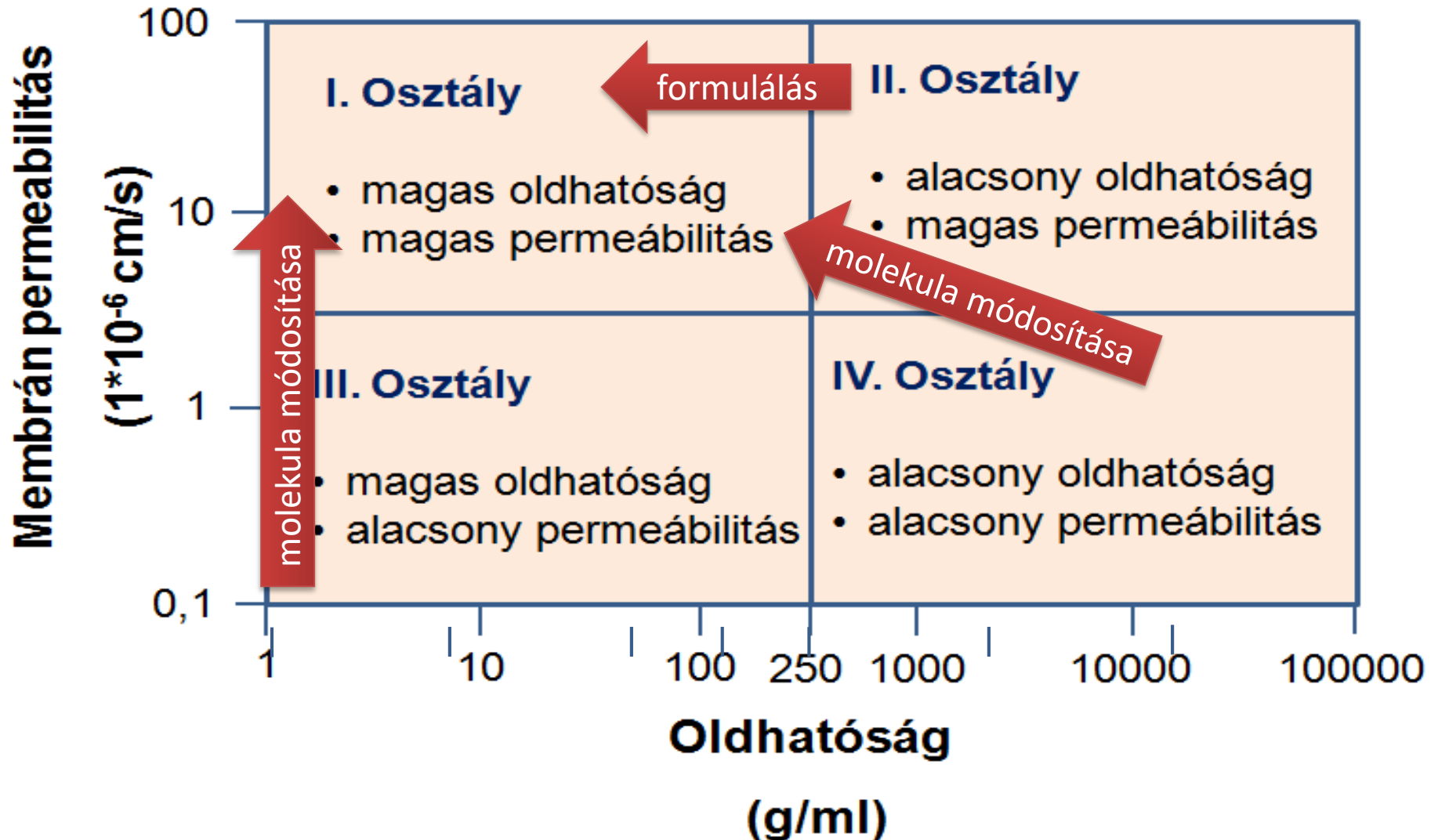
Hatékonyság növelése



# Preformuláció

## Biofarmáciai Osztályozási Rendszer

Hatékonyság növelése



## Biofarmáciai Osztályozási Rendszer

BCS	hatóanyag paraméterei		formulálási lehetőségek		Kioldódás vizsg. IVIVC lehetőség
	oldhatóság	permeabilitás	perorális adás	parenterális adás	
1	magas	magas	+	+	IVIVC csak akkor várható, ha a <b>kioldódási sebesség kisebb</b> , mint a gyomor kiürülési idő
2	alacsony	magas	oldhatóság növelése, oldat forma, szilárd diszperzió, szemcseméret csökkentés	-	IVIVC csak akkor várható, ha az <b>in vitro kioldódási sebesség az in vivoéhoz hasonló</b>
3	magas	alacsony	abszorpció elősegítése	+	A lassú abszorpció a sebesség meghatározó, ezért <b>IVIVC korlátozott</b>
4	alacsony	alacsony	2. és 3. kombinálása	-	<b>IVIVC korlátozott, vagy nincs</b>

**Vége az első résznek!**

**Köszönöm a figyelmet!**