

Gyógyszerek kutatása és fejlesztése

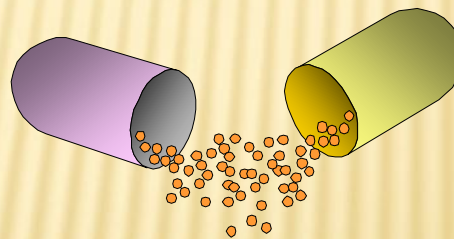
2/2



PTE Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet

2021. május 7.

Formuláció (formulálás)



PTE Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet

2021. május 7.

Preformuláció-formuláció

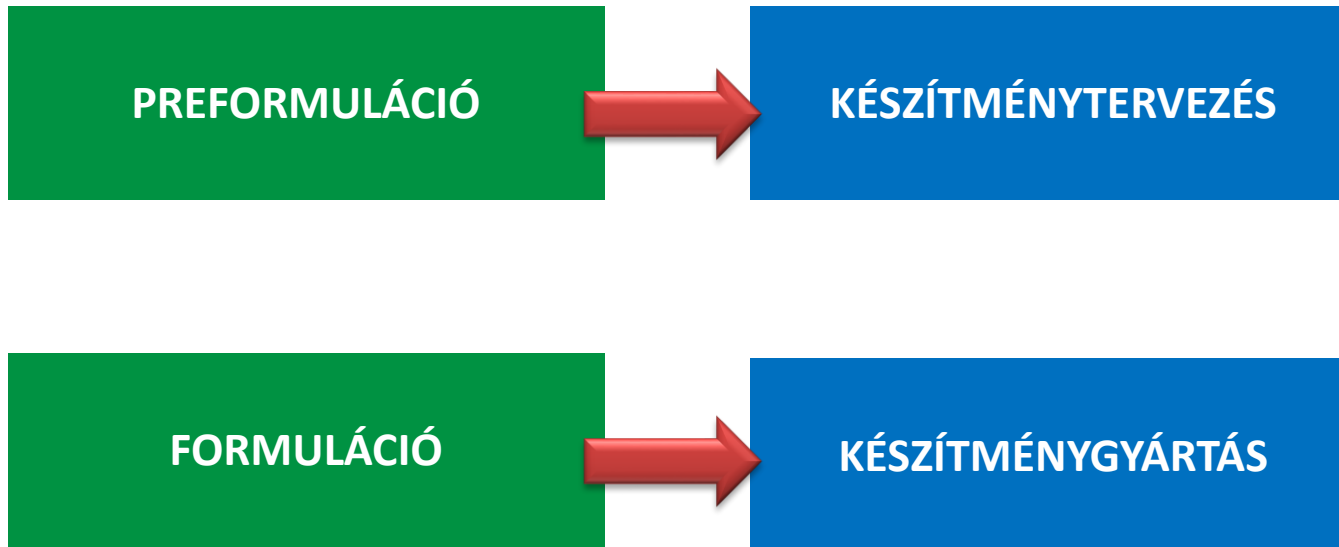
Formulálás: megfelelő gyógyszer technológiai eljárással a gyógyszerkészítmény kialakítása (kapszulázás, tablettázás).



Preformuláció - formuláció

GYÓGYSZERTECHNOLÓGIA

GYÓGYSZERIPAR



Preformuláció - formuláció

Terápiás cél

Adagolási mód

KÉSZÍTMÉNYTERVEZÉS

**Folyékony
DDS**

oldat

szuszpenzió

emulzió

**Félszilárd
DDS**

oldatos

szuszpenziós

emulziós

**Szilárd
DDS**

granulátum

kapszula

tabletta

Preformuláció-formuláció

cél, ötlet, koncepció



preformuláció



formuláció
(készítmény fejlesztés)



értékelés és
optimalizálás



méretnövelés,
GMP gyártás



klinikai vizsgálatok



A kezdeti lépés, minél előbb

**A készítmény optimalizációja
(gyógyszerforma, összetétel)**

Nem GMP körülmények

GMP körülmények

**A készítmény összetétele
lehetőleg végleges legyen**

- vegyület szintézise,
- fizikai-kémiai, vizsgálatok,
- analitikai vizsgálatok (azonosíthatóság, hatóanyag-tartalom),
- hatóanyag laboratóriumi **preformulációs vizsgálata**
- farmakológiai és toxicitás vizsgálatok,
- gyógyszerforma kiválasztása,
- készítmény laboratóriumi **preformulációs vizsgálatai** (segédanyag mennyisége, összetétele).

- **farmakodinámiás hatás vizsgálata** 20-30 fő egészséges önkéntesen vagy a relatív ártalmatlanság szempontjából kedvezőtlen vizsgálati készítmény esetében a készítményre feltehetőleg jól reagáló betegeken,
- **hatóanyag tolerálhatóságának vizsgálata** (a tolerálható dózis meghatározása),
- **hatóanyag farmakokinetikájának vizsgálata** (k_a , k_e), a gyógyszer **metabolizmusának** tanulmányozása,
- **toxicitási vizsgálatok** (mutagén, teratogén, karcinogén),
- **gyógyszerkészítmény preformulációja** kísérleti üzemi szinten (összetétel-optimalizálás, kompatibilitás),
- **gyógyszerkészítmény stabilizálás vizsgálata** (bomlásspecifikus módszer), stabilizálás,
- **forgalomba hozatali terv** elkészítése,
- **méretnövelés** a készítmény kísérleti üzemi sarzs gyártásához.

- a vizsgálati készítménynek a **farmakológiai hatás alapján kiválasztott indikációban végzett vizsgálata**, melynek célja a vizsgálati készítmény **terápiás hatásának igazolása**, 100-300 fős, önként vállalkozó betegcsoporton,
- **dózis-hatás** összefüggés vizsgálata,
- az optimálisnak tartható **egyszeri és napi dózis** meghatározása,
- **mellékhatások** megállapítása, és tanulmányozása,
- **végleges gyógyszerforma** kiválasztása,
- **biohasznosíthatóság** meghatározása,
- **csomagolás-technológia** előkísérletek,
- **klinikai minták** gyártása középüzemi szinten,
- gyógyszerkészítmény **analitikai vizsgálata**,
- **méretnövelés a készítmény üzemi szintű gyártásához**,
- **előzetes piackutatás** (marketing).



- széleskörű önként vállalkozó betegen, több helyen végrehajtott (ún. multicentrikus) statisztikailag tervezett, randomizált és kontrollált vizsgálati elrendezésben, melyeknek célja a **gyógyszerjelölt hatásosságának** nagyobb beteganyagon történő demonstrálása, **mellékhatások megfigyelése** a vizsgálati készítmény biztonságos alkalmazhatóságának igazolására,
- törzskönyvezett, hasonló indikációban alkalmazott gyógyszerekkel történő összehasonlító vizsgálat,
- **Formuláció**, gyógyszerkészítmény **üzemi méretű gyártása** (összetétel optimalizálás),
- gyógyszerkészítmény **csomagolás-technológiájának** üzemi szintű megvalósítása,
- gyógyszerkészítmény **lejárati idejének** meghatározása,
- minőségi szabvány elkészítése, forgalomba hozatali engedélyezési eljárás és a készítmény törzskönyvezési folyamatának megindítása,
- **piackutatás.**



Készítmények K+F

Formuláció

PTE Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet

2021. május 7.

1.) **Preformulációs vizsgálatok**

2.) **Formuláció és formulációs vizsgálatok**

a.) laborméretű gyártás,

b.) a készítmény összetételének optimalálása és véglegesítése,

c.) pilot méretű gyártás,

d.) a készítmény stabilitási vizsgálata,

e.) validálások – beleértve a gyártási folyamat validálást és az analitikai módszer validálását,

f.) dokumentációs anyagok összeállítása.

Formuláció

Méretnövelés

Sarzs-méret

- **Laboratóriumi szint:** max. 1 kg
(Nagylaboratóriumi szint: 3 – 5 kg)
- **Félüzemi (pilot) szint:** 15 – 30 kg
- **Üzemi szint:** 100 – 300kg

Készítményfejlesztés szakaszai I.

Laboratóriumi fázis

Cél: a gyógyszerterápiás célkitűzésnek megfelelő adagolási mód, továbbá a készítmény összetételének meghatározása. (Segédanyagok kiválasztása a hatóanyag tulajdonságainak, a megfelelő terápiás hatás és a reprodukálható gyárthatóság elérése céljából.)

Tevékenységek: labor-szintű sarzsok gyártása, összetétel és gyártási paraméterek optimalizálása, a minőségi paraméterek reprodukálhatóságának biztosítása. A termék minőségi követelményeinek megadása és a megfelelő analitikai módszerek kidolgozása.

Dokumentáció: preformulációs terv és jelentés, laboratóriumi fejlesztési terv, stabilitási terv és jelentés, laboratóriumi előírat.



Formuláció

Pilot üzemi fázis

Cél: méretnövelés, reprodukálhatóság és a gyártás véglegesítése, az analitikai módszerek validálása. Az adott gyártóberendezésekre az optimális gyártási technológia kidolgozása.

Tevékenységek: gyártástechnológia optimalizálása, optimalizált sarzsok vizsgálata, analitikai módszerek validálása, dokumentatív sarzsok legyártása, dokumentatív sarzsok stabilitási vizsgálata.

A termék minőségi követelményeinek megadása és a megfelelő analitikai módszerek kidolgozása. A gyártás és az analitikai módszerek validálása.

Dokumentáció: optimalizálási terv és jelentés, gyártási lap, analitikai módszerek validálási terveit és jelentéseit, stabilitási terv és jelentés, fejlesztési jelentés



Formuláció

Üzemi fázis

Cél: üzemi gyártás véglegesítése, az adott gyártóberendezésekre az optimális gyártási technológia kidolgozása.
a gyártás validálása

Tevékenységek: gyártástechnológia optimalizálása, optimalizálási sarzsok mérése, validálási sarzsok legyártása, validálási sarzsok analitikai vizsgálata

Dokumentáció: optimalizálási terv és jelentés, üzemi validálási terv és jelentés, üzemi gyártási lap, üzemesítési záró jegyzőkönyv.



Formuláció

Sarzs: egy adott gyártásból származó, jellemzőiben azonos termék, gyártási tétel.

Egy sarzs „felszabadítási” feltétele: a termék minőségi követelménye alapján, megvizsgálva és megfelelőnek minősítve

Fontosabb minőségi paraméterek:

- külső megjelenés (szín, alak, felület...)
- tömegszórás
- hatóanyag-tartalom szórása
(azonos hatóanyag esetén)
- kioldódási adatok szórása
-

a
megengedhetőség
határain belül

Gyógyszeripar

K+F hajtóereje

1. **A beteg ember** (terápia tökéletesítése, új terápiás eljárások)
2. **Tudományos megismerés** (alap- és alkalmazott kutatás)
3. **Gazdasági siker** (gazdasági haszon, K+F)



anyagi szempontok



szakmai szempontok

Gyógyszeripar

Engedélyezési szempontok

hatósági szempontok

- a biztonságosság (**safety**),
- a minőség (**quality**),
- a hatásosság, eredményesség (**efficacy**),

finanszírozási szempontok

- a költséghatékonyság (**cost effectiveness**), és
- a megengedhetőség (**affordability**), vagy más néven finanszírozói költségvetési korlát (**budget impact**).

Gyógyszeripar

Főbb kutatási és fejlesztési irányok



originális

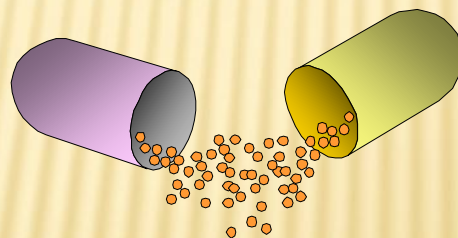


generikus



szupergenerikus

Originális készítmények



PTE Gyógyszer technológiai és Biofarmáciai Intézet

2021. május 7.

Originális készítmények

Mit várunk egy originális gyógyszerhatóanyagtól?

- 1) hatásmechanizmusa legyen lehetőleg új, molekuláris szinten ismert,
- 2) használata legyen biztonságos,
- 3) valós és lehetőleg széleskörű egészségügyi igényekre adjon megoldást,
- 4) a gyógyításban vagy megelőzésben jobb hatékonyságú legyen, és/vagy egy új terápiás területen legyen alkalmazható,
- 5) a piaci értékesítése során megtérüljenek a ráfordítások.

Originális készítmények

Gyógyszeranyagok előállítása és felhasználása

Az originális kutatás egyre költségesebb. Nem sikerült költséghatékony kutatási módszereket kifejleszteni.

A gyógyszeripar egyre több pénzeszköz felhasználásával egyre kevesebb új hatóanyagot fejleszt ki.

Originális készítmények

Originális hatóanyag kutatás

Megváltozik a gyógyszer fogalma is.

A korábban is alkalmazott ásványi, növényi, állati anyagok, illetve azok keverékei, kivonatai mellett, ma már alkalmazhatunk immunbiológiai anyagokat, toxinokat, nyomelemeket, szintetikus, vagy félszintetikus, továbbá biotechnológiai úton előállított termékeket, de ide sorolhatók a radioaktív gyógyszerek is.

Biogyógyszerek

A molekuláris biológia, genetika jelentős fejlődése vezetett el a biogyógyszerek kutatásához és gyártásához.

Megvalósult

- a génexpressziós technika,
- monoklonális ellenanyag termelés üzemesítése.

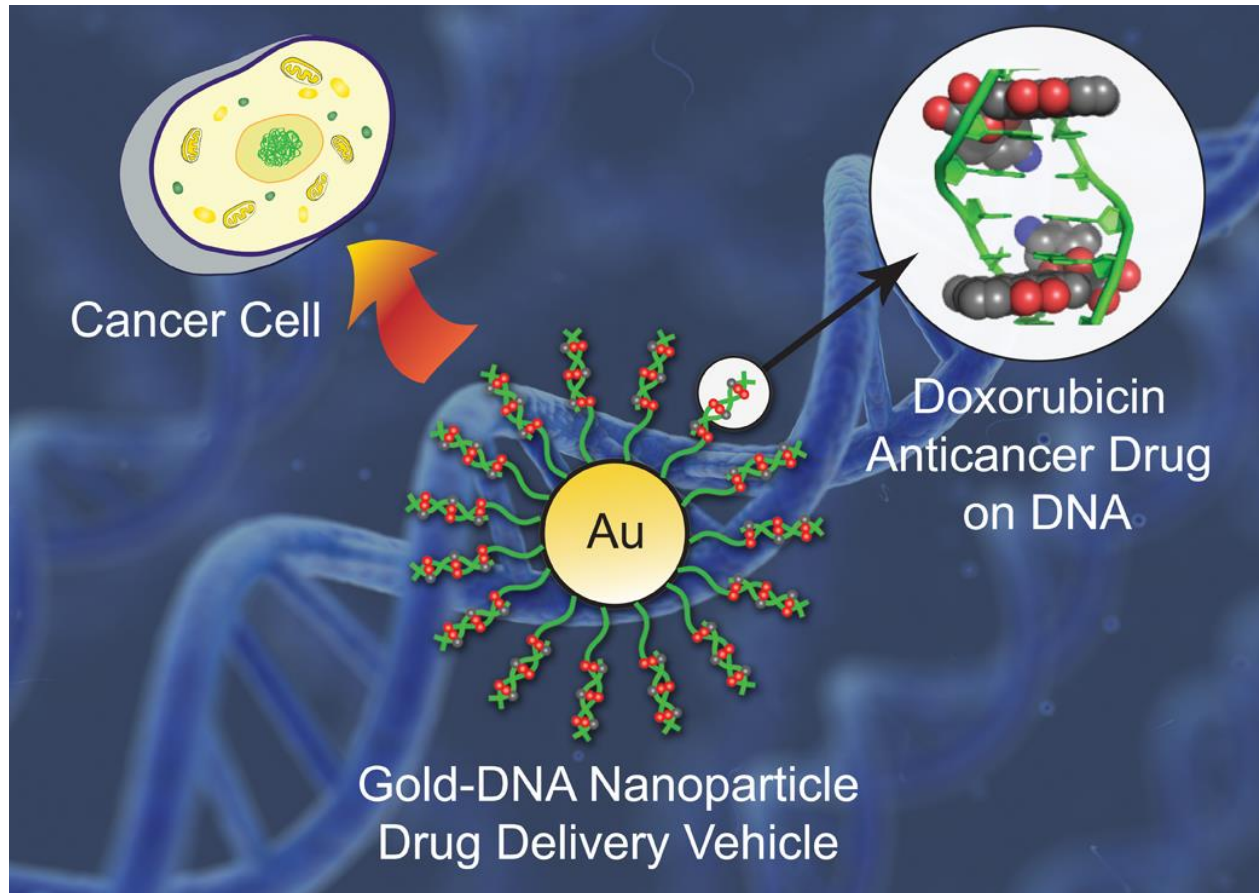
A biológiai terápiához tartozik a

- sejt terápia,
- génterápia.

Új típusú hatásmechanizmus, vizsgálati módszerek, értékelés.

Originális készítmények

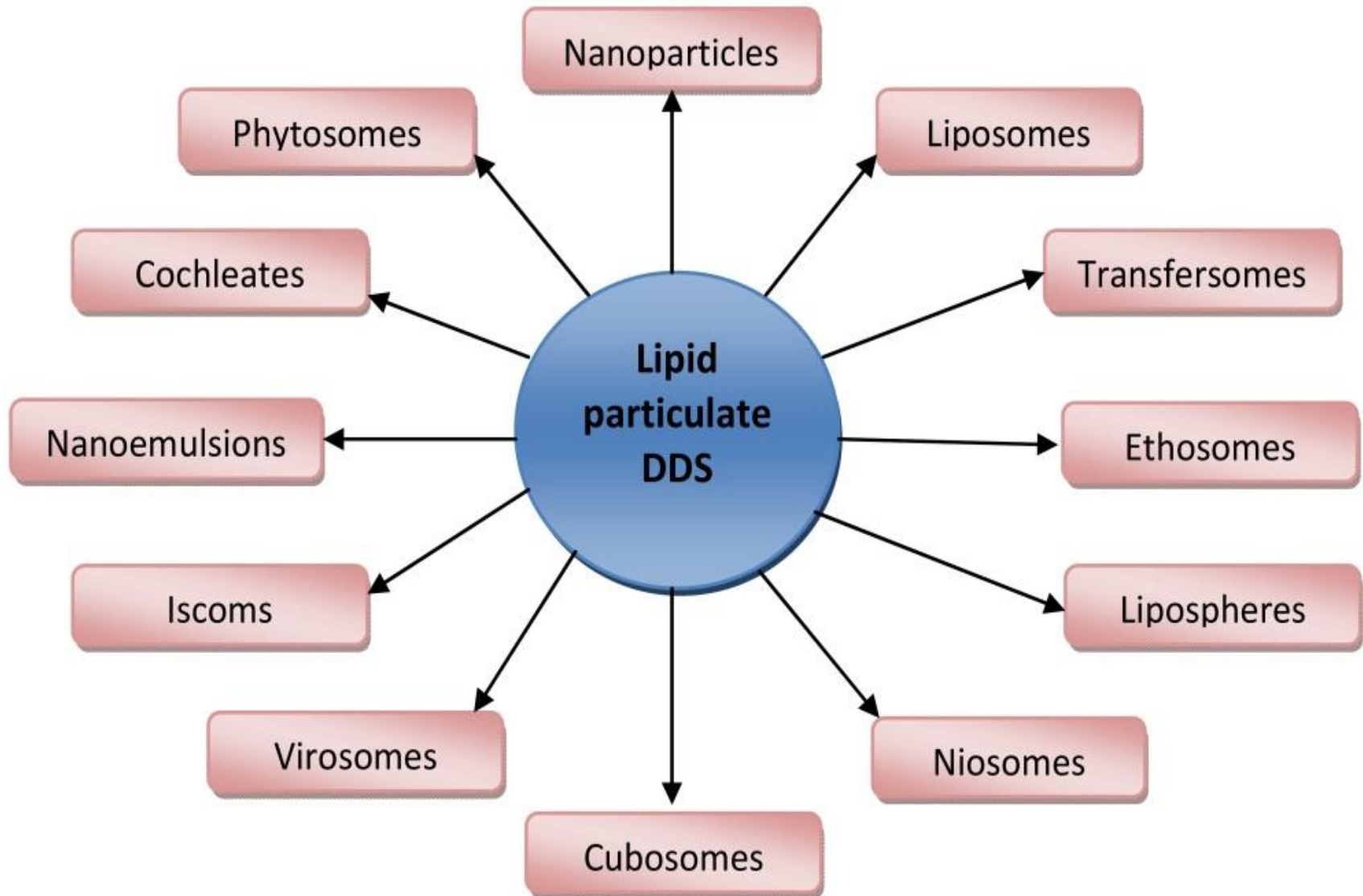
Új hatóanyagleadó rendszerek *Ráktérápia*



To reduce the toxicity of various drugs by changing the biodistribution of the drug away from sensitive organs.

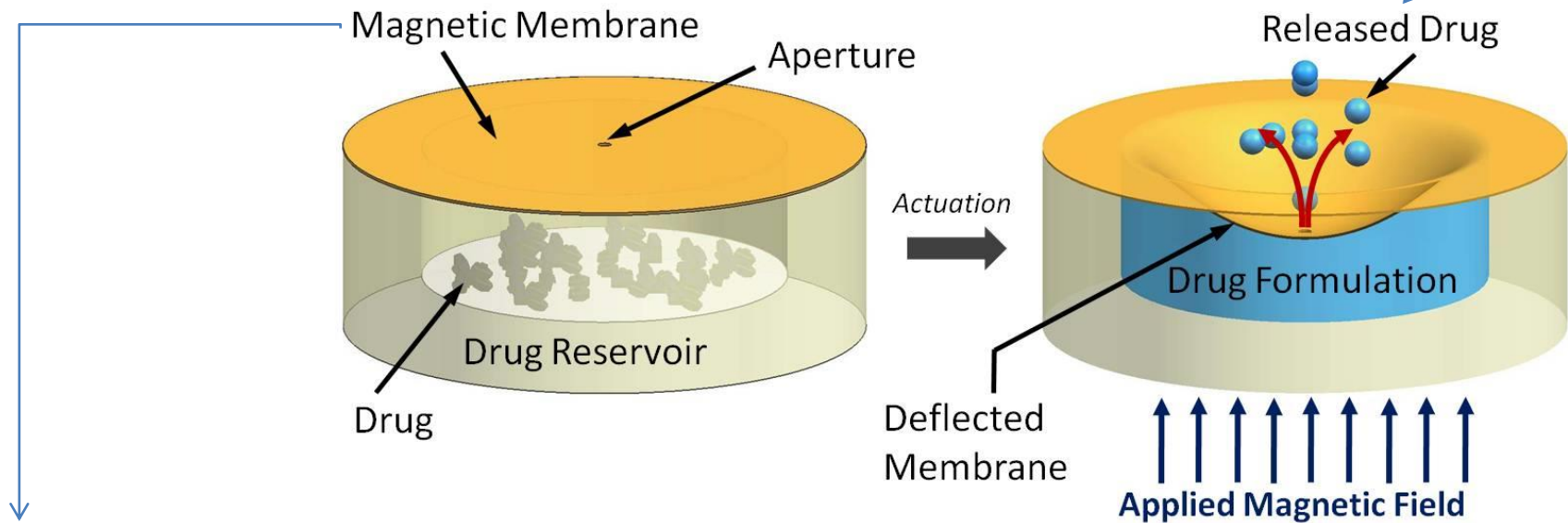
Originális készítmények

Új hatóanyagleadó rendszerek *Nanotechnológia*



Originális készítmények

Új hatóanyagleadó rendszerek Nanotechnológia



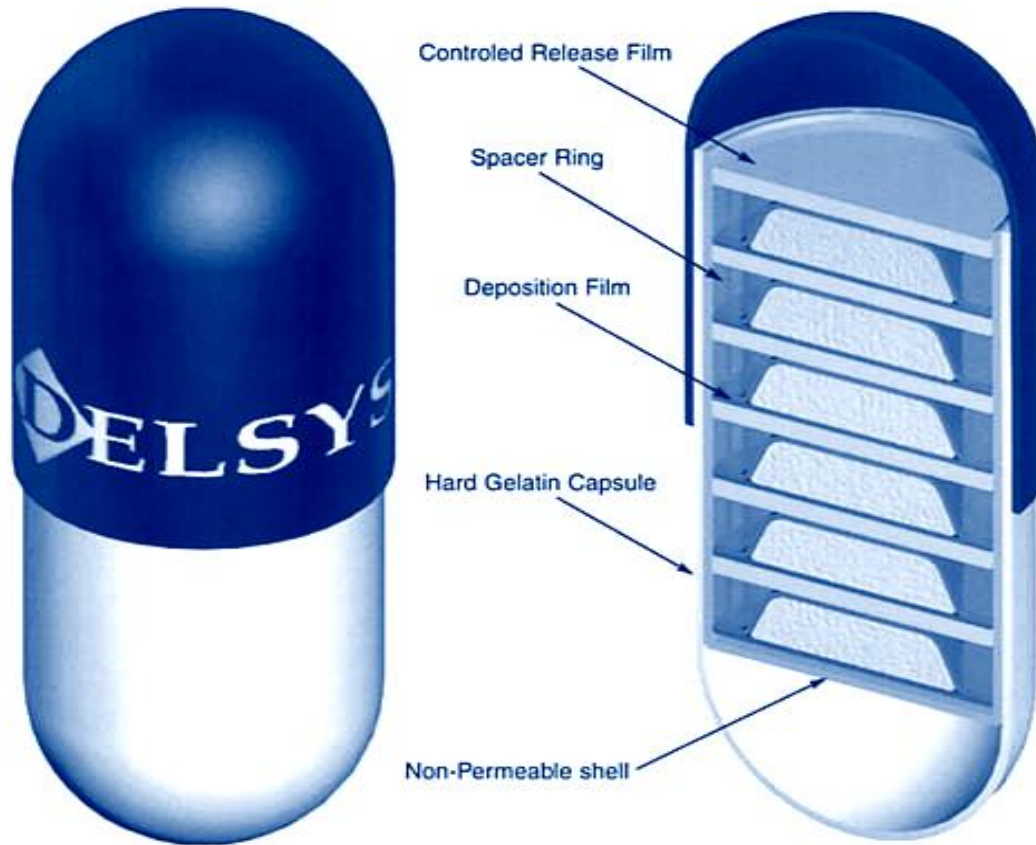
Elastic magnetic polydimethylsiloxane (silicone) membrane. A magnetic field causes the membrane to deform and discharge a specific amount of the drug.

Diabetic retinopathy is the leading cause of vision loss among patients with diabetes. The disease is caused by the unwanted growth of capillary cells in the retina, which in its advanced stages can result in blindness.

A device was developed that can be implanted behind the eye for controlled and on-demand release of drugs to treat retinal damage caused by diabetes.

Originális készítmények

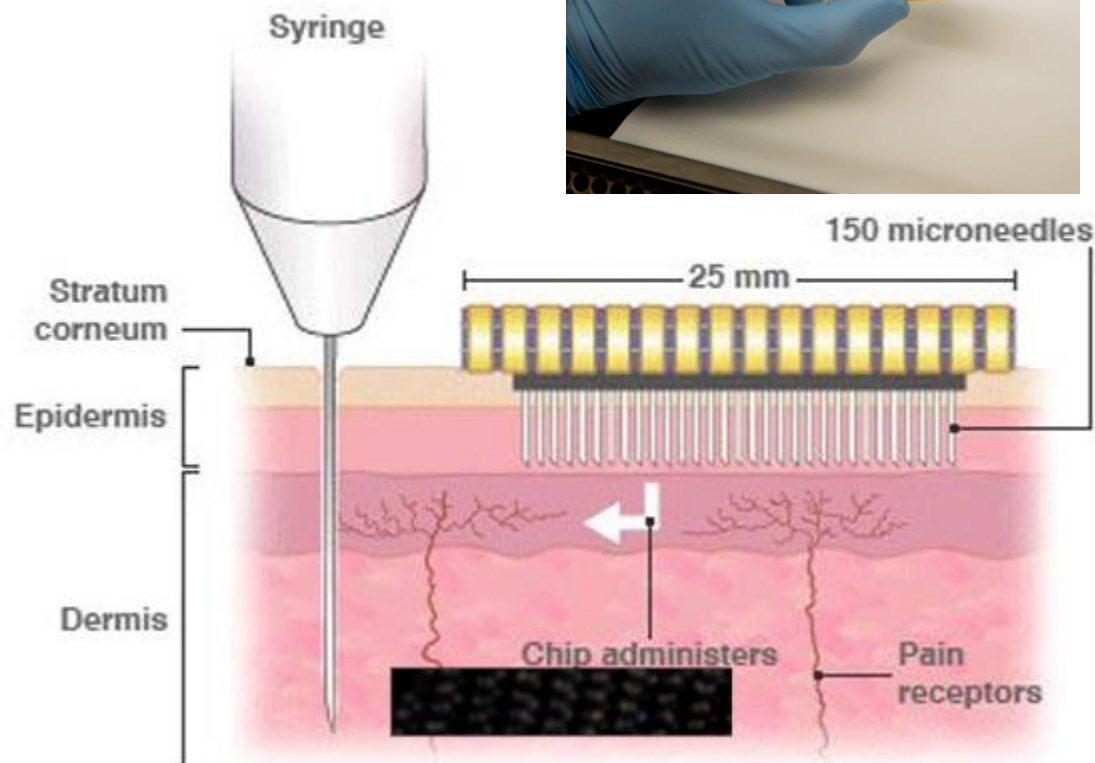
Új hatóanyagleadó rendszerek *Kronoterápia*



Originális készítmények

Új hatóanyagleadó rendszerek *Elektronika*

MICRONEEDLES DRUG PATCH



HP and Crospon have developed a skin patch which uses microneedles that barely penetrate the skin. The microneedles can replace conventional injections and deliver drugs through the skin without causing any pain.

Originális készítmények

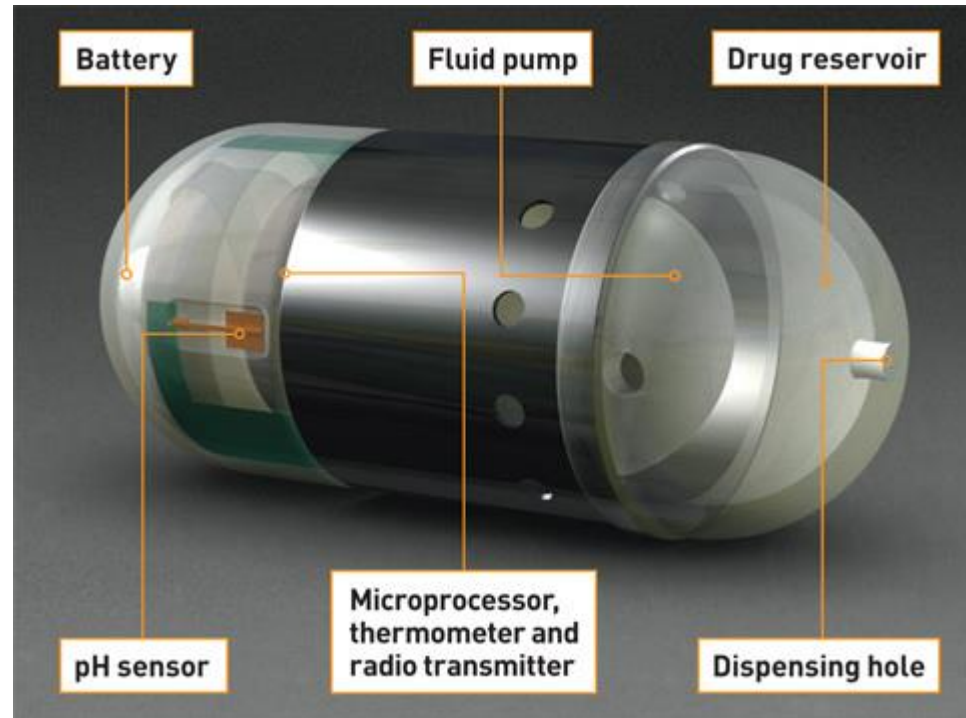
Új hatóanyagleadó rendszerek *Elektronika*



To improve patient compliance, and to prevent overdose an „e-Dose counter” was developed. The e-Dose counter displays the remaining dose inside the container, and allows only a set number of doses over a period time.

Originális készítmények

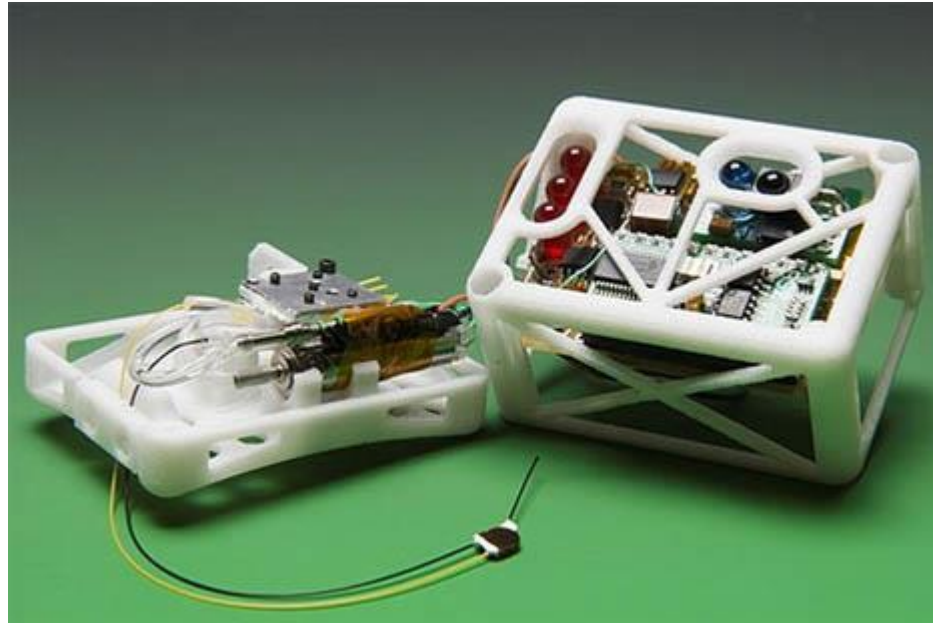
Új hatóanyagleadó rendszerek *Elektronika*



The i Pill, a plastic capsule taken with food or water, is intended to travel through the digestive system naturally, typically within about 24 hours, dispensing its medicine at specific locations along the way.

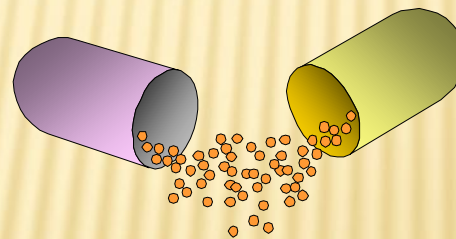
Originális készítmények

Új hatóanyagleadó rendszerek *Elektronika*



The programmable wearable microfluidic drug delivery system consists of a housing with control electronics, battery and pump, and connecting tubing. The pump is implanted in the temporal bone, with the tube leading onto the cochlea, injecting drugs from the tip. Drug dosing can be precisely timed.

Generikus készítmények



PTE Gyógyszer technológiai és Biofarmáciai Intézet

2021. május 7.

Generikus készítmények

Definíció

Az eredeti gyógyszerkészítmények másolatai, az ún. *generikus gyógyszerek* az originális gyógyszerek a termékszabadalmi oltalmának lejárta után más gyártók számára is forgalomba hozhatók.

A generikumok olyan hatóanyagot tartalmaznak, melynek szabadalmi védettsége lejárt.

(1994-től Magyarországon is termékszabadalmi oltalom van érvényben, ami a hatóanyagokra vonatkozik.)

Generikus készítmények

A fejlesztés gyógyszerterápiás szempontjai

- dózis-csökkentés(szervezet igénybe vétele, mellékhatások),
- tökéletes illeszkedés a biológiai környezethez, a felszívódás helyének,körülményeinek figyelembe vételével,
- tökéletes illeszkedés a terápiás elvárásokhoz (pl. szisztémás,helyi,gyors, tartós, célzott hatás),
- a készítmény optimalizált kioldódásának és abszorpciójának reprodukálása a terápiás gyakorlatban,
- a gyógyszer további sorsának tudatos, tervezett szabályozása és reprodukálása (lebomlás,kiürülés).

Generikus készítmények

Fejlesztési lehetőségek 1/2

1. megfelelő gyógyszerformával biztosítjuk a megfelelő **adagolási lehetőséget**,
2. megfelelő **összetételt** alkalmazunk,
3. szükség esetén a **hatóanyagot átalakítjuk**
 - a. az **oldhatóság** szabályozásával (pl. komplex képzés, sóképzés, szolubilizálás,)
 - b. az **oldódási sebesség** szabályozásával (pl. mikronizálás, nanonizálás, molekuláris diszperzió, amorfizáció)
4. szükség esetén szabályozzuk az **abszorpciót** (pl. gyorsítás, lassítás),
5. szabályozzuk a **hatóanyag-leadási profilt** (pl. k_{kiold} , t_{kiold} , t_{lag}),
6. biztosítjuk a kívánt **vérszint-profil kialakulását** (pl. t_{lag} , t_{max} , c_{max} , t_{effect}) érnünk el,
7. csökkentjük vagy növeljük a készítmény szükséges **hatóanyagtartalmát**,
8. csökkentjük a farmakon **nem kívánt hatásait** (pl. lokális irritáció),
9. kiküszöböljük az **inkompatibilitást** (kompatibilitás a gyógyszerkészítmény alkotóival),
10. **biokompatibilis** hatóanyagleadó rendszer kifejlesztésére törekszünk.

Generikus készítmények

Fejlesztési lehetőségek 2/2

11. megfelelő **biohasznosíthatóság** elérésére törekszünk,
12. elősegítjük az adagolás ellenőrizhetőségét, a **terápia biztonságát** (compliance, adherencia, perzisztencia),
13. **stabilizáljuk** a készítményt (az előírt körülmények között tárolva, a lejáratidőn belül a gyógyszerhatás kialakításához szükséges fizikai, kémia, farmakológiai és biofarmáciai minőségi paraméterek megőrzését), optimalizáljuk az eltartási időt,
14. biztosítjuk az új beviteli formának megfelelő **tisztasági fokot**,
15. korszerű **gyártás-technológiát** dolgozunk ki,
16. optimalizáljuk a gyártáshoz szükséges **technológiai paramétereket**,
17. korszerű, tetszetős külsőt, megjelenést (készítmény, csomagolás) biztosítunk a készítmény számára,
18. optimalizáljuk a **gyártási költségeket** a készítmény minőségének biztosítása továbbá,
19. gyártás **költséghatékonysága**, a további ráfordítások megterülése szempontjából is.

Generikus készítmények

referencia

generikum

X_1
 X_2
 X_3
 X_4
 X_5



X_1
 X_2
 X_3
 X_4
 X_5

Hasonlóság \neq azonosság

Egyes paraméterekben eltérés, más paraméterekben különbég mutatkozhat.

Mely paraméterekben engedhető meg az eltérés és
melyekben nem?

Az eltérő paraméterekben mekkora lehet a megengedhető eltérés?

Generikus készítmények

A generikus fejlesztés célja

A fejlesztés célja a referencia (originális vagy generikus) készítménnyel azonos minőségű („essentially similar”) termék kifejlesztése.

Generikus készítmények

A fejlesztés főbb lépései

- főbb paraméterek, jellemzők meghatározása (a gyógyszerterápiás cél megtartása céljából)
 - hatóanyag,
 - gyógyszerforma,
 - segédanyagok vonatkozásában
- a készítmény optimális **segédanyag összetételének meghatározása**
- gyártás technológia optimalizálása (az adott gyártóberendezésekre, kritikus gyártási paraméterek magadása)
- megfelelő vizsgálati módszerek kidolgozása (ill. megtartása)
- a termék minőségi követelményeinek meghatározása (kritikus értékek megadása.)
- a gyártási és az analitikai módszerek validálása

Generikus készítmények

Mit várunk egy nem originális (generikus) gyógyszerhatóanyagtól?

- 1) szabadalmi védettség alá már ne essen,
- 2) hatásmechanizmusa legyen molekuláris szinten ismert,
- 3) használata legyen biztonságos,
- 4) valós és lehetőleg széleskörű egészségügyi igényekre adjon megoldást,
- 5) a gyógyításban vagy megelőzésben megfelelő hatékonyságú legyen, esetleg új terápiás területen legyen alkalmazható (szupergenerikus),
- 6) a piaci értékesítése során megtérüljenek a ráfordítások.

Generikus készítmények

A generikus készítménnyel szemben alapvető követelmény, hogy hasonló gyógyszerformában **az eredeti készítményhez nagymértékben hasonló terápiás hatást fejtsen ki**, azaz a hatóanyag biológiai hozzáférhetősége időbeni ütemében és mértékben hasonló legyen a referencia-készítményéhez.



Generikus készítmények

Generikus gyógyszerek eltérő sajátosságainak lehetséges okai

- azonos hatóanyag, de eltérőek a segédanyagok
- az azonos hatóanyagban eltérő mennyiségű, esetleg eltérő kémiai szerkezetű szennyeződések
- a készítmény eltérő minősége, stabilitása, stb.



Generikus készítmények

Terápiás egyenértékűség

Gyógyszerkészítmények terápiás (in vivo) egyenértékűségének legfontosabb, terápiás kritériuma az, hogy az egyik szerre beállított beteg kezelése bármikor folytatható a másik szerrel, újabb beállítás nélkül.

Ennek feltétele, hogy az azonos hatóanyagot tartalmazó készítmények azonos klinikai hatékonyságot és tolerálhatóságot is mutassanak.

A terápiás egyenértékűség bizonyításához a bioekvivalencia igazolása is szükséges.



Generikus készítmények

Biológiai egyenértékűség

Az európai hatósági irányelv szerint két gyógyszerkészítmény akkor *bioekvivalens*, ha

- azok egymással gyógyszerészetileg egyenértékűek, vagy
- egymásnak gyógyszerészeti alternatívái, és
- azonos dózisban való alkalmazásukat követően biohasznosulásuk olyan mértékben hasonló, hogy hatásuk alapvetően azonos a hatásosság és ártalmatlanság vonatkozásában egyaránt.

Generikus készítmények

Gyógyszerészeti egyenértékűség

- azonos hatóanyag,
- azonos mennyiség,
- azonos gyógyszer-formuláció (gyógyszerforma)
(a segédanyag összetétel lehet különböző).

Ebből nem következik feltétlenül a *biológiai egyenértékűség*, mert a segédanyagokban illetve gyártásban előforduló különbségek eltérő kioldódást illetve felszívódást okozhatnak.



Generikus készítmények

Gyógyszerészeti alternatívák

azonos a hatóanyag, de lehet eltérő

- mennyiségében vagy
- formulációban (tabletta, kapszula) vagy
- a hatóanyag kémiai formájában (só, észter stb.)

Amennyiben a referencia készítmény más só, észter vagy egyéb származék formájában tartalmazza ugyanazt a hatásért felelős anyagot, **az engedélyt kérelmezőnek igazolnia kell, hogy a két forma farmakokinetikai és farmakodinámiás profilja, így hatása és toxicitása azonos.**



Generikus készítmények

Bioegyenértékűség (bioekvivalencia)

Az originális és a generikus készítmény biológiai egyenértékűsége (bioegyenértékűség, bioekvivalencia) lényegében **biofarmáciai egyenértékűség**.

Két termék bioekvivalens, ha

1. azonos dózisu k,
2. biohasznosulásuk olyan mértékben hasonló, hogy
3. a két termék lényegében azonos hatását és toxicitását eredményezi.

(**Biohasznosulás**: az a mérték és sebesség, mellyel valamely készítmény hatóanyaga a hatás helyére ill. a vérkeringésbe jut)



Generikus készítmények

Bioekvivalencia index

A **bioekvivalencia index** a referens és a vizsgált készítmény plazma koncentráció-idő függvényei közötti **különbségét** jellemzi.



Generikus készítmények

Bioegyenértékűség (bioekvivalencia) vizsgálata

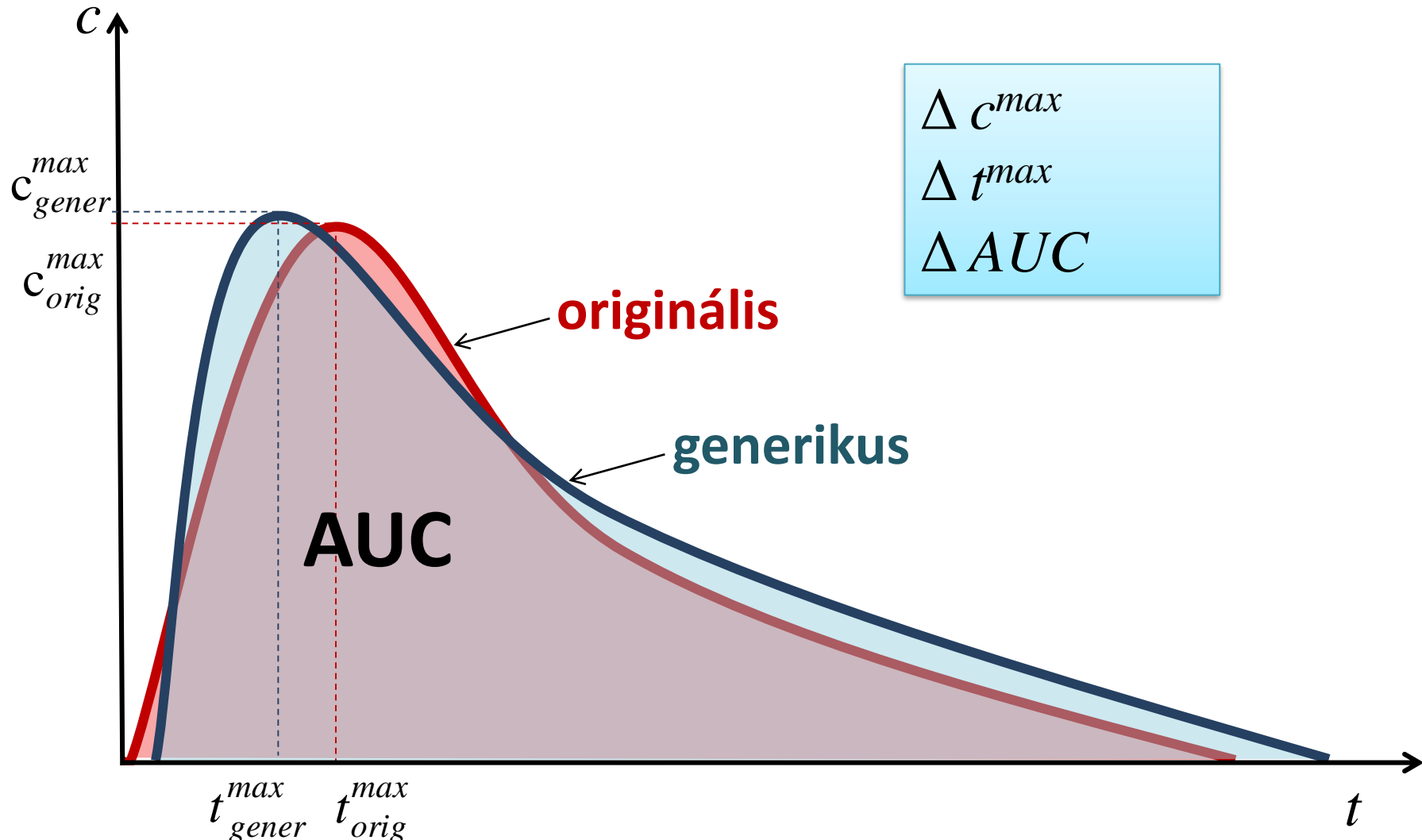
A bioekvivalencia megállapításához a hatóanyag-felszabadulási és a vérszint görbék jellemző értékeit hasonlítjuk össze.

A bioekvivalencia vizsgálat a referenciakészítmény és a generikus készítmény azonos dózisaival nyert összehasonlító biohasznosulás vizsgálat (általában egyszeri, de néha többszöri adag után végzett vérszintmérésor és az eredmények statisztikai kiértékelése).



Generikus készítmények

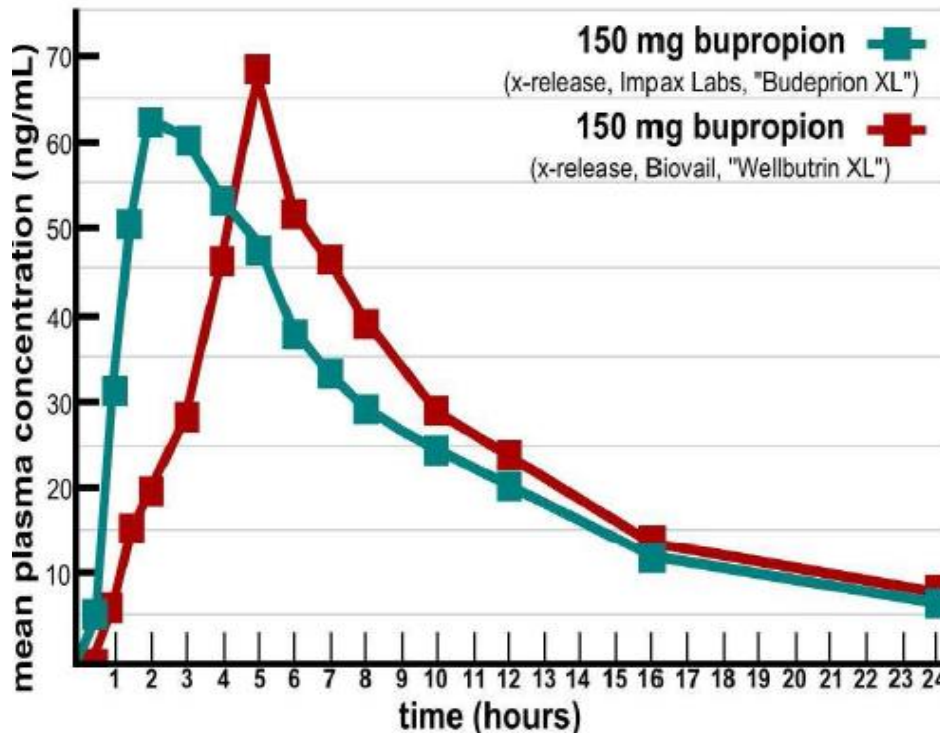
Bioegyenértékűség (bioekvivalencia) vizsgálata



Generikus készítmények

Bioegyenértékűség (bioekvivalencia) vizsgálata

A generikus gyógyszerek bioekvivalencia-vizsgálatát 20, azaz húsz fő egészséges önkéntes emberen végzik, akik először az egyik, majd néhány hét múlva a másik gyógyszert szedik a megadott módon és megadott időn keresztül.



t_{max} azonos

C_{max} azonos

AUC azonos

$p=0,05\%$

Generikus készítmények

Bioegyenértékűség (bioekvivalencia) vizsgálata

Az AUC eltérés engedélyezett mértéke +/- 20%

Nem túl tág az eltérés engedélyezett mértéke?

Pl. : 40mg dózis

alsó határ 80% 32mg ;

felső határ 120% 48mg ;

eltérés 48-32= 16mg.

A forgalomban levő generikus gyógyszerek döntő többsége esetén az eltérés nem nagyobb +/- 3%-nál

Szűk terápiás ablakkal rendelkező gyógyszerek esetén kis méretű plazmaszint emelkedés is jelentős toxicitáshoz vezethet!

Szűk terápiás ablakkal rendelkező gyógyszerek

- Aminophylline/Theophylline
- Antiarrhythmikumok
- Antiepileptikumok (Kivéve benzodiazepineket)
- Citotoxikumok
- Immunoszuppresszív gyógyszerek
- Lithium
- Thyroxine
- Triciklikus antidepresszívumok
- Warfarin

A gyógyszer-helyettesítést fokozott kontroll mellett javasolt végezni, különösen akkor jelenthet problémát, ha az elégtelen vagy túlzott dózis klinikailag vagy gazdaságilag jelentős egészségkárosodáshoz, negatív klinikai eseményhez társulhat (pl.: szervtranszplantáltak, epilepsziás betegek).

Generikus készítmények

Bioegyenértékűség (bioekvivalencia) vizsgálata 1/3

- 1. gyors hatóanyagleadású** (tabletta, kapszula, szuszpenzió) esetében a bioekvivalencia-vizsgálat különböző gyógyszerformájú termékek között is elvégezhető
pl. tablettá-, kapszula,
- 2. jó vízoldhatóságú**, gyors kioldódású perorális készítmény esetén a bioekvivalencia-vizsgálat esetenként el is hagyható,
- 3. orális oldatok** esetében általában nincs szükség bioekvivalencia vizsgálatra,
- 4. szisztémás hatású**, nem perorális gyógyszerformák esetén b.e. vizsgálat kell (pl. transzdermális)



Generikus készítmények

Bioegyenértékűség (bioekvivalencia) vizsgálata 2/3

- 5. módosított hatóanyagleadású és transzdermális** gyógyszerformák: szükséges a b.e.vizsg.
- 6. fix kombináció** esetén a b.e. vizsgálatot mindegyik komponens vonatkozásában el kell végezni
- 7. inhalációs gáz:** nem kell b.e. vizsg
- 8. parenterális oldatok:** ha azonos koncentrációjú, intravénás vizes oldatok, nem kell b.e. vizsg.
9. ha nem iv. hanem más parenterális alkalmazási módú, de azonos oldattípusú készítmények, azonos vagy hasonló segédanyagokkal, nem kell b.e. vizsg.



Generikus készítmények

Bioegyenértékűség (bioekvivalencia) vizsgálata 3/3

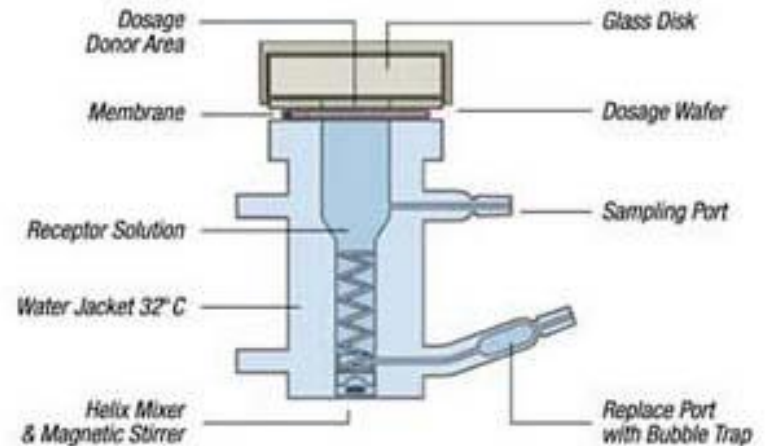
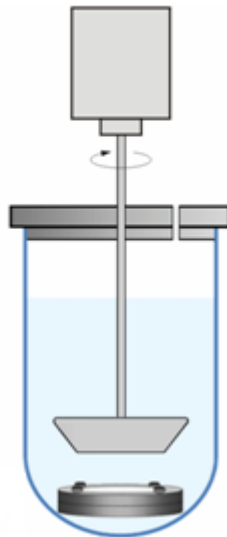
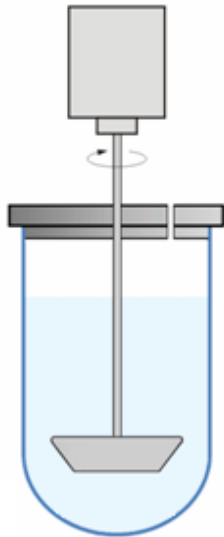
10. **helyi hatású készítmények** (ha a készítmény nem szisztémás hatású, száj-garat, nazális, szemészeti, rektális, vaginális, inhalációs , bőrfelületre szánt stb.) esetén, a vérszint meghatározáson alapuló bioekvivalencia vizsgálat helyett összehasonlító farmakológiai és klinikai vizsgálatokkal terápiás ekvivalenciát kell igazolni



Generikus készítmények

In vitro egyenértékűség

In vitro egyenértékűség esetén a kioldódási és membrántranszport vizsgálatokban a mért készítmények viselkedése azonos.



Generikus készítmények

In vitro egyenértékűség

Bioekvivalens készítmény kioldódása

illeszkedési faktorok (fit factors f_1 , f_2)

A módszer a referens és a minta készítmény adott időpontban mért százalékos kioldódás értékeit hasonlítja össze, és a két kioldódási görbe különbözőségét illetve hasonlóságát jelzik.

f_1 különbözőségi faktor

$$f_1 = \frac{\sum_{i=1}^n (R_i - T_i)}{\sum_{i=1}^n R_i} \times 100$$

f_2 hasonlósági faktor

$$f_2 = 50 \lg \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - T_i) \right]^{-0,5} * 100 \right\}$$

n a mintavételi időpontok száma,

R_i referens készítményből az i -edik időpontban átlagosan kioldódott hatóanyag %-ban kifejezve,

T_i a vizsgált készítményből az i -edik időpontban átlagosan kioldódott hatóanyag %-ban kifejezve.

Generikus készítmények

Modell-független értékelés - Hasonlósági faktor (f_2):

A kioldódási profilok egyenértékűségét f_2 hasonlósági faktor számítással kell igazolni.

Nem kell profil vizsgálat és f_2 számítás ha:

15 perc alatt m>85%-a kioldódik

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n w_i (T_i - R_i)^2 \right]^{-0,5} \right\} \times 100$$

n = a mintavételi időpontok száma,

R_i = a referens készítményből az i -edik időpontban átlagosan kioldódott hatóanyag mennyisége (%),

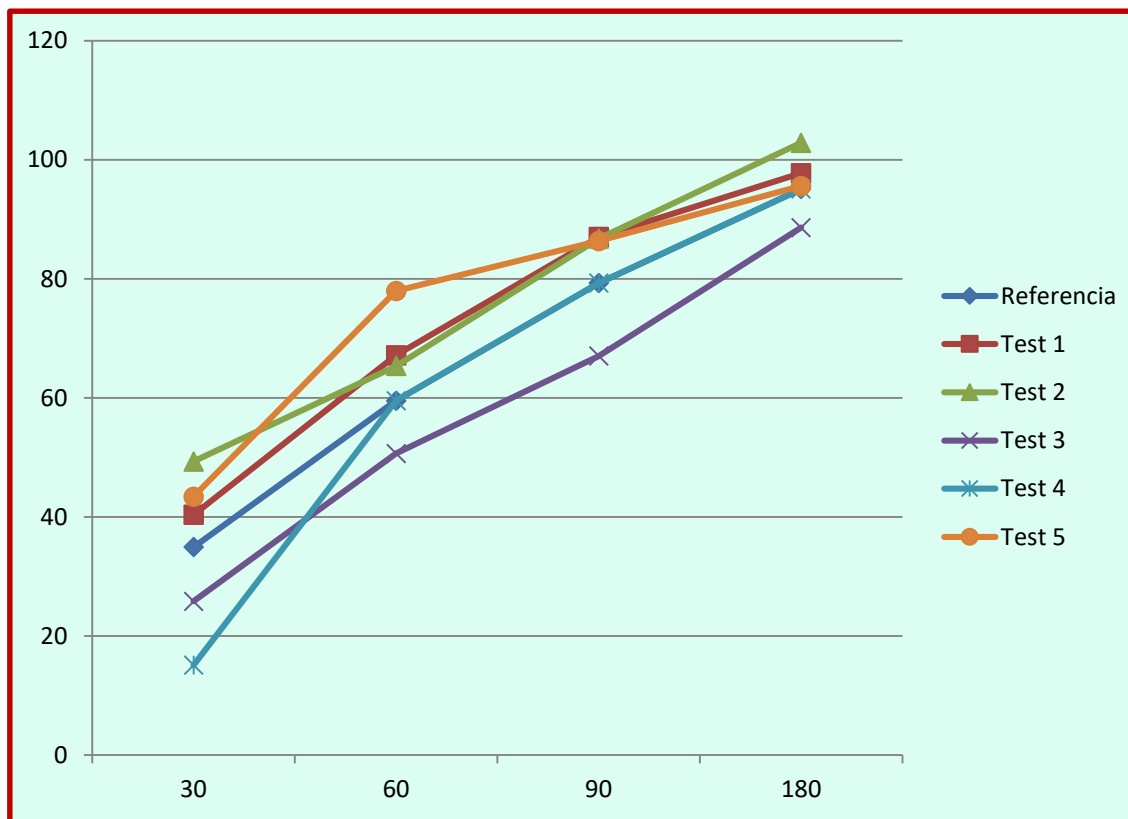
T_i = a vizsgálati készítményből (változtatott összetételű vagy tárolt) az i -edik időpontban átlagosan kioldódott hatóanyag mennyisége (%).

Ha a hasonlósági faktor $f_2 > 50$, akkor a kioldódási profilok hasonlóknak tekinthetők.

Generikus készítmények

In vitro egyenértékűség

	30. perc	60.perc	90.perc	180.perc	f_2
Referencia	34,92	59,5	79,27	95,08	
Test 1	40,34	67,15	87	97,73	60,04
Test 2	49,3	65,33	86,75	102,83	51,08
Test 3	25,8	50,64	67	88,6	51,19
Test 4	15,08	59,5	79,27	95,08	50,07
Test 5	43,39	77,96	86,33	95,58	48,05



Generikus készítmények

In vitro egyenértékűség

Ha a hasonlósági faktor $f_2 > 50$, akkor a kioldódási profilok hasonlóknak tekinthetők.

Table 1. Dissolution data for calculating f_2 values¹¹

Reference			Test 1			Test 2		
Time	Mean	SD	Time	Mean	SD	Time	Mean	SD
30	34.92	2.26	30	40.34	4.1	30	49.33	2.32
60	59.5	3.85	60	67.15	6.34	60	65.33	5.02
90	79.27	5.12	90	87.01	4.76	90	86.75	3.52
180	95.08	6.14	180	97.73	1.48	180	102.83	1.72
			$f_2=60.04$			$f_2=51.08$		
Test 3			Test 4			Test 5		
Time	Mean	SD	Time	Mean	SD	Time	Mean	SD
30	25.8	2.36	30	15.08	5.78	30	43.39	1.29
60	50.64	4.64	60	59.5	3.07	60	77.95	1.43
90	67	6.14	90	79.27	4.32	90	86.33	2.8
180	88.6	8.12	180	95.08	2.68	180	95.58	1.99
$f_2=51.19$			$f_2=50.07$			$f_2=48.05$		

The unit of time is minute, Mean represents mean of 12 observations, SD is standard deviation.
 f_2 was calculated using mean values, weight was equal to one.

IVIVC

Az in vitro és in vivo adatok (IVIVC) közötti korrelációt gyakran használják gyógyszerészeti fejlesztés során annak érdekében, hogy csökkentsék a fejlesztési időt, és optimalizálják a készítményt.

IVIVC a lehető legkevesebb humán vizsgálattal teszi lehetővé a gyógyszerkészítmény optimalizálását, rögzíti a kioldódási kritériumokat, elfogadási kritériumokat és fel lehet használni, mint egy helyettesítő bioekvivalencia vizsgálatot.

Generikus készítmények

IVIVC

BCS és a várható IVIVC kapcsolata

nyújtott hatóanyag leadású készítmények

osztály	oldhatóság	permeabilitás	IVIVC
I/a	jó	jó	IVIVC várható
I/b	jó	szűk abszorpciós ablak	IVIVC várható
II/a	rossz	jó	IVIVC várható
II/b	rossz	szűk abszorpciós ablak	kismértékű, vagy nem várható IVIVC
III.	rossz	jó	IVIVC nem várható
IV.	rossz	rossz	IVIVC nem várható
V/a (bázisos vegyületek)	változó (csak a GI traktus felsőbb szakaszán jó)	változó	IVIVC várható
V/b (savas vegyületek)	változó (csak a GI traktus alsóbb szakaszán jó)	változó	kismértékű, vagy nem várható IVIVC

Generikus készítmények

IVIVC

BCS és a várható IVIVC kapcsolata
gyors hatóanyag leadású készítmények

IVIVC **nem alkalmazható** gyors hatóanyag leadású perorális rendszerekben.

Az azonnali hatóanyag-leadás következtében a felszívódás sebessége a kioldódástól független, csak a gyomor kiürülési sebességtől és/vagy bél permeabilitásától függ.

IVIVC

Az **IVIVC**-t általában akkor **használható**, ha *in vivo* felszívódáskor a **hatóanyag-kioldódás a sebesség meghatározó lépés**.

Az IVIVC használata csak bizonyos hatóanyagokra korlátozott és csak ugyanarra a formulációra alkalmazható. Nem használható különböző gyógyszerformák között, különösen az eltérő hatóanyag leadású termékeknél.

Generikus készítmények

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

IVIVC

Az IVIVC használható:

- nyújtott kioldódású készítmények esetén,
- tablettá segédanyag módosításakor,
- gyártási technológia megváltozásakor

Generikus készítmények

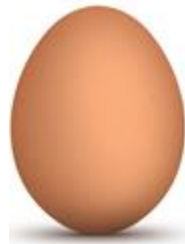
referencia

generikum

Azonos
alapanyagok
előállítás



Azonos
alapanyagok
előállítás



Különbség:

szín,
pszichés hatás (bizalom)

**A fogyasztó számára
zavaró tényezők**

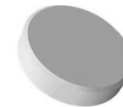
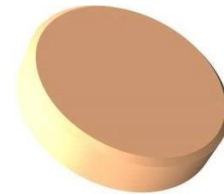
Generikus készítmények

referencia

generikum

Azonos

gyógyszerforma,
hatóanyag,
hatóanyag-tartalom,
GMP,
kioldódás,
bioekvivalencia



Azonos

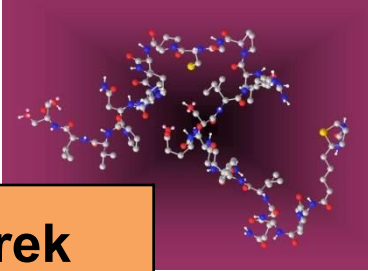
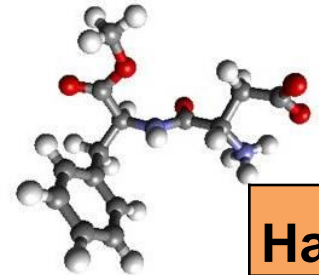
gyógyszerforma,
hatóanyag,
hatóanyag-tartalom,
GMP,
kioldódás,
bioekvivalencia

Különbség:

megjelenés (szín, alak, méret),
pszichés hatás (bizalom),
s.a. összetétel,
csomagolás,
ár

**A beteg számára
zavaró tényezők**

Generikus készítmények



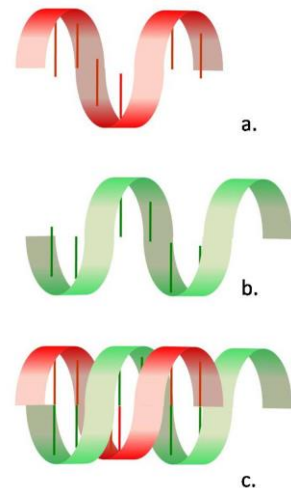
Hagyományos gyógyszerek	Biológiai gyógyszerek
Előállítás	
kémiai szintézissel könnyen másolható	fermentációval (bioszintézissel) nehezen másolható
Fizikai-kémiai tulajdonságok	
kis és közepes molekulák Mt ≤ 800 Dalton azonosítható szerkezet, rendszerint stabilak	makromolekulák, Mt > 800 Dalton teljes pontossággal nem jellemezhető szerkezetűek, instabil (hőérzékeny)
Farmakológiai tulajdonságok	
rövid hatású nem immunogén fajoktól független	hosszú hatású immunogén fajoktól nem független
Biofarmáciai tulajdonságok	
perorális adás, általános gyakorlatban használható	parenterális adás, kórházi kezelésben

Generikus készítmények

Hasonló biológiai (biosimilar) gyógyszerek

A molekulák teljes kémiai azonossága nem bizonyítható.

A referencia gyógyszerrel szemben végzett összehasonlító vizsgálatokra van szükség a hasonló minőség, a klinikai hatásosság és biztonság bizonyítására (immunogenitás!!!)



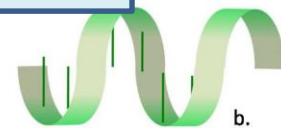
Generikus készítmények

Biohasonlóság

A biológyszerek új lehetőségeket teremtenek a terápiában, azonban a fejlesztésük és engedélyeztetésük új szemléletet követel.

Biológiai jellegű termékek (vakcinák, vérkészítmények) esetében nem lehet bioekvivalencia vizsgálatot végezni, hanem összehasonlító toxikológiai és klinikai adatokkal kell alátámasztani a hasonlóságot.

A bioegyenértékűség fogalmát biológiai készítmények (biológyszerek) esetén a **biohasonlóság** (*biosimilarity*) váltja fel, a „generikus termék” elnevezés helyett pedig a „hasonló biológiai készítmény” (*similar biological medicinal product*) elnevezést szükséges használni.



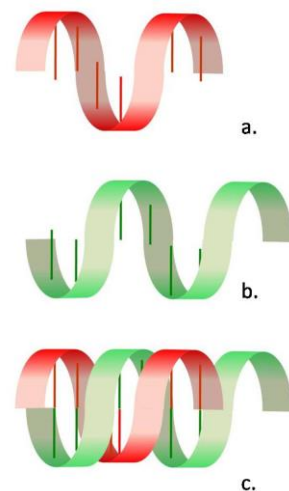
Generikus készítmények

Biohasonlóság

A vizsgálatok célja annak igazolása, hogy a biológiai termék hatása és biztonságossága alapvetően hasonló a referens originális biológiai készítményhez.

Ennek során a gyártó számára a minőséget, hatást, biztonságosságot összehasonlító széleskörű vizsgálatokat írnak elő.

Bár a vizsgálatok a hasonlóság igazolására szolgálnak, elsősorban **az eltérések kimutatására irányulnak.**



Generikus készítmények

Generikumok törzskönyvezése

Amennyiben az egyenértékűség bizonyított – nem szükséges a generikum további klinikai vizsgálatát előírni, azaz egyenértékűség alapján már törzskönyvezhető.

Ha a gyártó esetleg más terápiás alkalmazást is tervez, akkor további klinikai vizsgálatokra van szükség.

Generikus készítmények

A generikus készítmények törzskönyvezésének feltételei

1. a hatóanyag lejárt szabadalma az originális készítmény
8+2+1 éve
2. piacon van Európa valamelyik országában

Generikus készítmények

Generikumok törzskönyvezése

A generikus gyógyszerek esetében ugyanúgy, mint minden más gyógyszernél, a tudományosan ellenőrzött minőség mindennél fontosabb. A generikus gyógyszergyártóknak szigorú szabványoknak és előírásoknak kell megfelelniük ha termékeiket az EU-ban forgalomba kívánják hozni.

Az illetékes hatóságokhoz benyújtott dokumentumoknak tartalmaznia kell az alábbiakat:

- a gyógyszer részletes és pontos összetétele (hatóanyagok és segédanyagok);
- a gyártási folyamat leírása
- a gyártási folyamat során alkalmazott ellenőrzési folyamatok leírása
- a hatóanyag és a késztermék gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei;
- a gyártási engedély és a Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlatnak (GMP: Good Manufacturing Practice) való megfelelést igazoló tanúsítvány.

Generikus készítmények

„Quality means doing it right when
no one looking.”

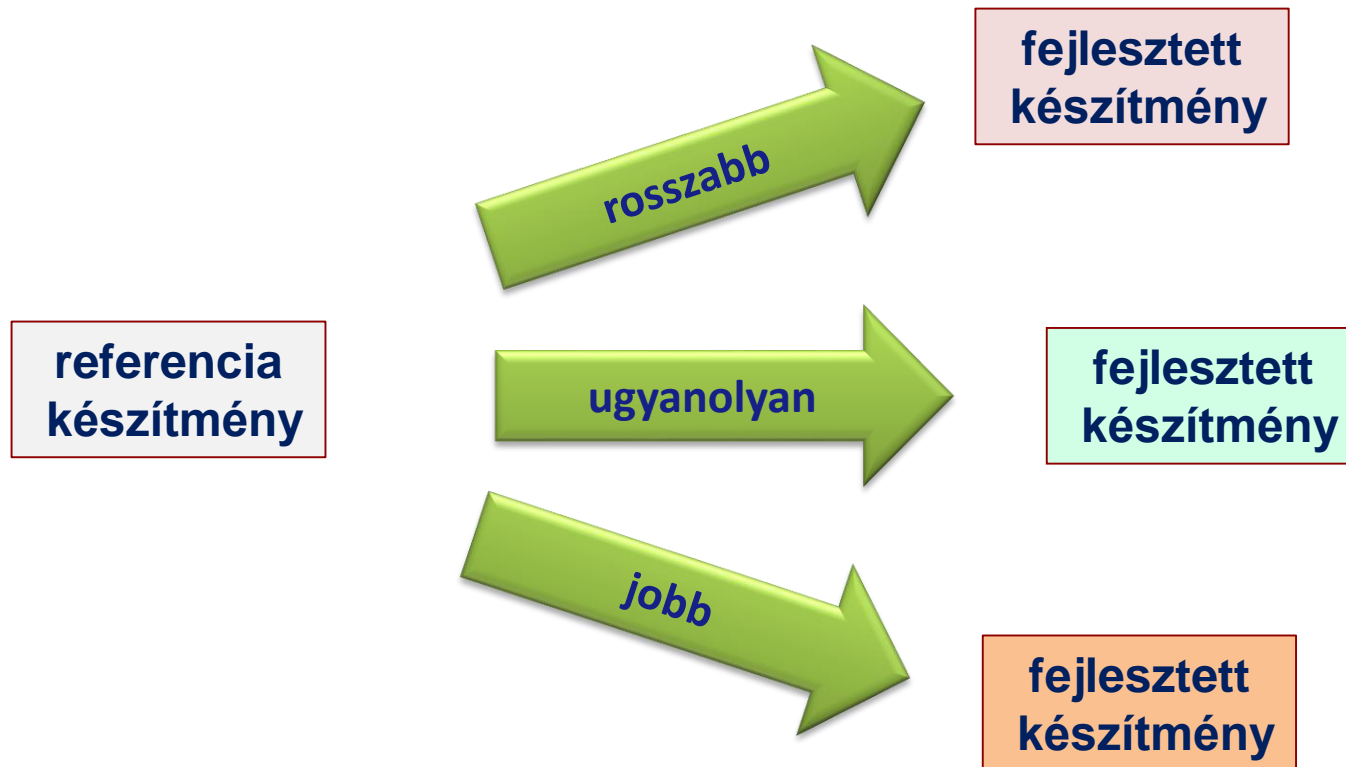
„ A minőség azt jelenti, hogy
akkor is jól dolgozunk,
amikor senki sem látja.”



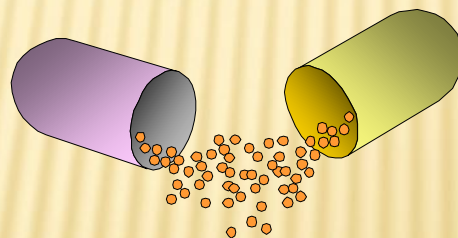
Henry Ford
1863-1947

Generikus készítmények

A generikus fejlesztés lehetőségei



Szupergenerikus készítmények



PTE Gyógyszer technológiai és Biofarmáciai Intézet

2021. május 7.

Szupergenerikus készítmények

A **szupergenerikus gyógyszer** olyan generikus készítmény, amely eredeti (referencia) készítménnyel azonos hatóanyagot tartalmaz, de valamilyen terápiásan **további előnyös tulajdonsággal rendelkezik** pl. biológiailag jobban hasznosul, jobban tolerálható, előnyösebben alkalmazható, hatásosabb, ezáltal pl. javulhat a beteg kezelhetősége, a beteg terápia együttműködése.

Ha a gyártó az originálisához képest esetleg más terápiás alkalmazást is tervez, akkor tudnia kell, hogy további klinikai vizsgálatokra van szükség.

Amennyiben a kifejlesztett készítménynek a referencia készítményhez képest eltérő indikációját is fel kívánják tüntetni, azt megfelelő klinikai vizsgálati vagy szakirodalmi adatokkal alá kell támasztani.

Szupergenerikus készítmények

A gyógyszer szabadalmi védettségének, hosszú, többnyire 20 éve alatt jelentősen fejlődhet a gyógyszer technológia (új gyógyszer-formák, korszerűbb segédanyagok, szabályozási lehetőségek alkalmazhatók).

Változtatási lehetőségek a:

- javallatban,*
- beadási módban,*
- hatáserősségben,*
- gyógyszerformában,*
- segédanyag-összetételben*
- csomagolásban, továbbá ezek valamilyen*
- kombinációja.*

Szupergenerikus készítmények

Az adott hatóanyaggal, a korábbi törzskönyvi bejegyzésre hivatkozva, (azt módosítva áthidaló, „*abridged*” egyszerűsített törzskönyvi bejegyzés előtti értékelési eljárással) bővíthető a készítmény kínálat.

Ezeket a gyógyszereket „*szupergenerikus*” vagy „*generikus plusz*” készítményeknek nevezzük.

Szemlélet

**„A minőség sohasem létezik véletlenül,
az mindig intelligens törekvés eredménye.”**



John Ruskin
1819-1900

Generikus készítmények

Helyettesíthetőség

Nem ajánlott az originális szer helyettesítése (nem teljes lista)

Kis terápiás szélességű gyógyszerek (pl. : görcsgátlók, pl. a fenitoin, karbamazepin és valproát, digoxin, warfarin)

Vérnyomáscsökkentők (pl.: hidralazin, rezerpin és hidroklorotiazid kombinációja, rezerpin és hidroflumetiazid kombinációja)

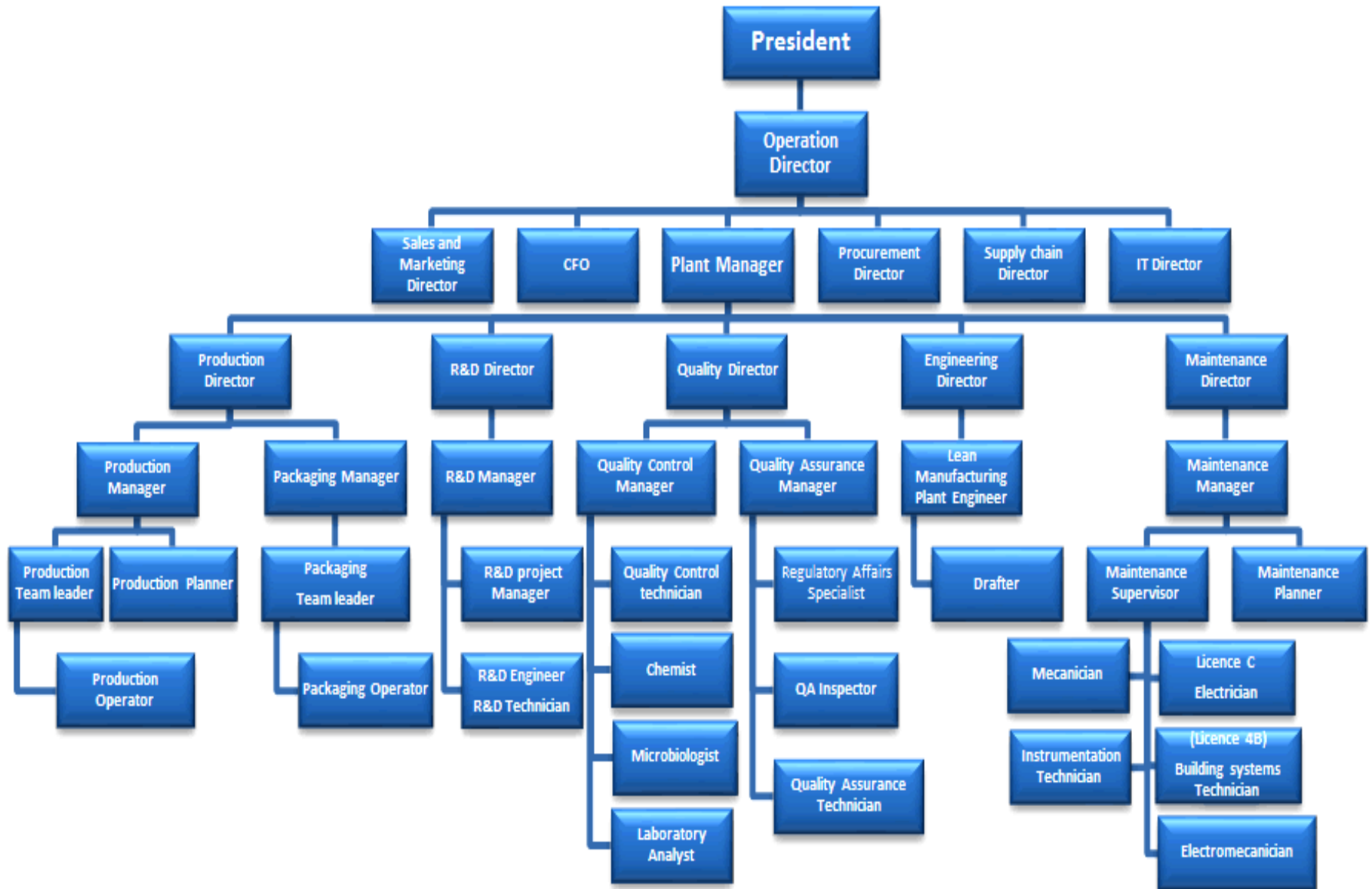
Inhalációs aeroszolos készítmények, különösen az asztmaellenes szerek
(pl.: metaproterenol és terbutalin, néhány inhalációs kortikoszteroid készítmény)

Hormonok (pl. észterezett ösztrogén készítmények)

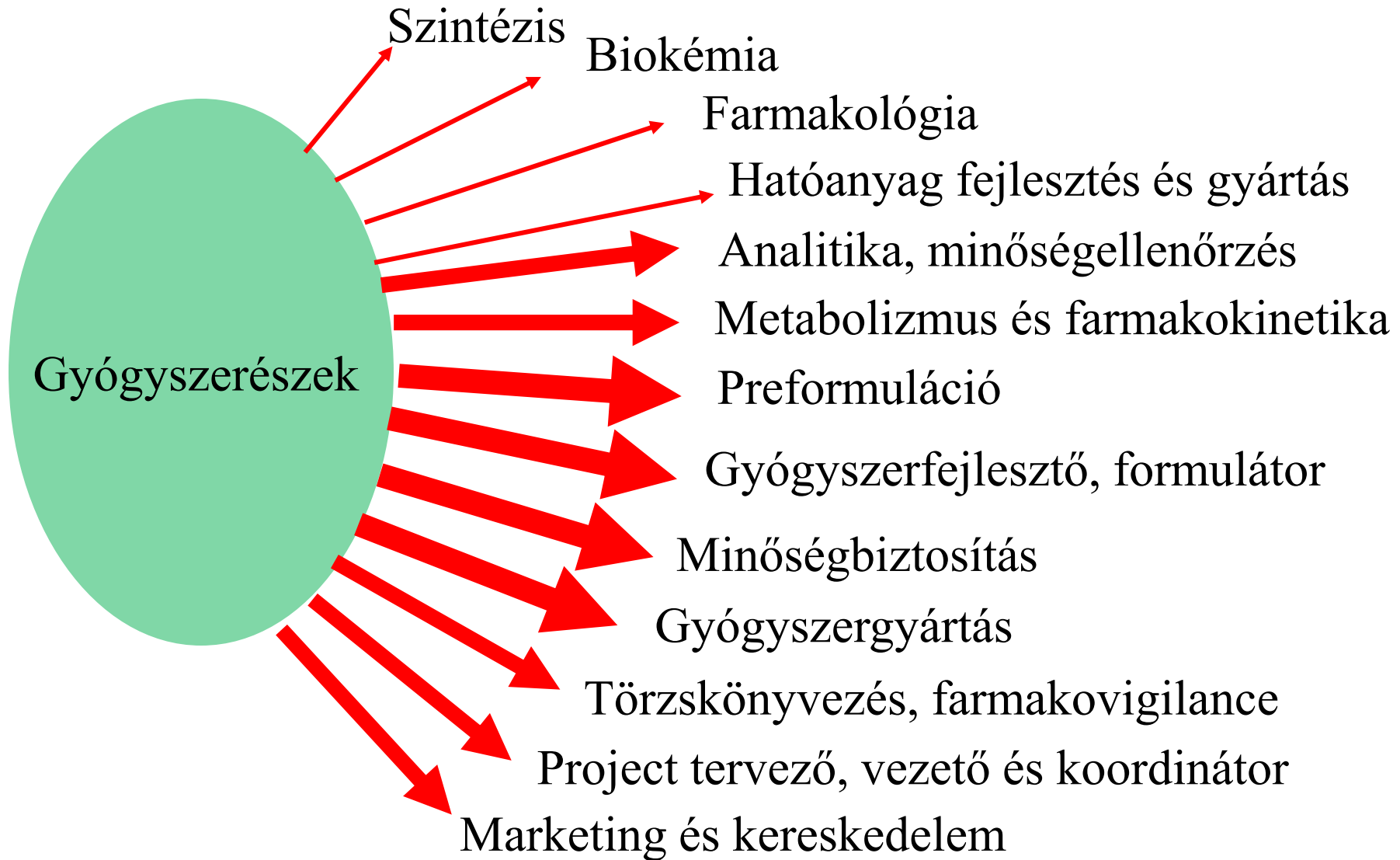
Egyéb készítmények

(pl.: diszulfiram, fluoximeszteron, mazindol, nikotin tapaszok, fenitoin (gyors hatású), prometazin tabletták és kúpok, rauwolfia serpentina és triklórmetiazid).

Gyógyszerészek helye, szerepe



Gyógyszerészek helye, szerepe



Gyógyszerészek helye, szerepe

Gyógyszerész helye szerepe

Felfedező kutatás	Preklinikai fejlesztés	Klinikai fejlesztés	Törzskönyvezés	Készítmény fejlesztés	Gyártás	Forgalmazás
Szintetikus vegyész Gyógyszer-vegyész Tervező-gyógyszerész (Farmakokinetikai/Biofarmáciai Gyógyszer-analitikus Molekuláris biológus Biokémikus Farmakológus Informatikus (orvos) (közgazdász) (szabadalmi ügyvivő)	Szintetikus vegyész Analitikus Fejlesztő-gyógyszerész (Farmakokinetikai/ Biofarmáciai Szakember) Toxikológus Minőség-biztosító Informatikus	Klinikus (orvos) Analitikus Fejlesztő-gyógyszerész (Farmakokinetikai/ Biofarmáciai Szakember) Informatikus	Minden korábbi fázis szakmai Képviselői Törzskönyv-vezési szakember Gyógyszer-technológus Informatikus	Gyógyszer-technológus Mérnök Analitikus Minőség-biztosító	Gyógyszerbiztonsági szakember Gyógyszer-gyártó (gyógyszerész) Logisztikai szakember - gyógyszerész Analitikus Minőség-biztosító	Gyógyszer-biztonsági szakember Logisztikai szakember Marketing szakember Informatikus Orvos Gyógyszerész

Gyógyszerkutatás multidiszciplináris tevékenység

Gyógyszerészek helye, szerepe

Szemlélet



Beteg

Forduljon orvosához, gyógyszerészéhez !
(ne csak szomszédjához, vagy az internethez)



Gyógyszerészek helye, szerepe

Szemlélet



Orvosszemlélet

farmakológiai + klinikai szemlélet

Gyógyszerészszemlélet

farmakológiai + biofarmáciai + gyógyszerterápiás szemlélet

Gyógyszerészek helye, szerepe

Gyógyszerészi szemlélet

A gyógyszerész legyen a **gyógyszer** szakértője.



A gyógyszerész legyen a **gyógyszeres terápia** szakértője.

- a biofarmáciai ismeretek felértékelődése
- képzésben, továbbképzésben az orvos-biológiai tárgyak oktatásának erősítése

Köszönöm figyelmüket

