

## TOVÁBBKÉPZŐ KÖZLEMÉNYEK

Gyógyszerészet 52. 14-22. 2008.

### Biogógyszerészet ma és holnap I. rész

*Dr. Dévay Attila*

A biológia és a biológia alapú ún. élő tudományágak rohamos fejlődése jelentős módon hat a természettudomány nem biológia alapú ágaira, amelyekkel atomok és molekulák szintjén is képesek összekapcsolódni. A biológiai tudománynak ez a „forradalmi” változása a molekuláris biológia, a biokémia, a biofizika, a genomika, a proteomika látványos tudományos eredményeivel, előrehaladásával jár együtt.

Ennek hatása szinte közvetlen, magától értetődő módon érzékelhető az orvos- és gyógyszerészeti tudomány területén. A gyógyszerek fogalma, alkalmazási lehetősége jelentősen megváltozott, kibővült, ma is változik, ami a gyógyszerészet szakterületein is nyilvánvaló fejlődéssel jár együtt.

A fenti változások jól követhetők a gyógyszerészet egyik fontos tudományterülete, a biofarmácia fejlődésében is. A biogógyszerészet sajátos szemléletmódjával összefüggéseket keres a gyógyszerformában hordozott hatóanyag fizikai, kémiai tulajdonságai és az alkalmazását követő farmakológiai, toxikológiai illetve klinikai válasz között (*Gibaldi, 1971*).

A biogógyszerészet (biofarmácia), mint önálló tudományterület viszonylag fiatal. Fő vonalaiban a múlt század második felében fejlődött ki. Kialakulásának előfeltétele volt, hogy megfelelő tudás halmozódjon fel a hatóanyagok és az élő szervezet kölcsönhatásairól. A biogógyszerészet helyének, szerepének, feladatainak meghatározásakor, a gyógyszerészethez és más tudományokhoz fűződő kapcsolatának értelmezésekor számos félreértés, vitatható, esetleg téves megközelítés is tapasztalható. Ez elsősorban interdiszciplinaritásával, gyors fejlődésével és térhódításával hozható összefüggésbe.

Néhányan nem ismerik el illetve fel a biofarmácia önálló létezését, gyógyszerészetben elfoglalt helyét, szerepét, mások leszűkítik mindkettő határait. Egy vasaló tervezéséhez nem szükségesek például gyógyszerészeti, biofarmáciai ismeretek, eladásához felesleges a kvalifikált szakember jelenléte, de a gyógyszerkutatáshoz és a gyógyszerellátáshoz elengedhetetlen, mivel a két termékbe felhalmozott specifikus szakmai tudás, innováció szignifikánsan különbözik egymástól.

Hagyományosan a biofarmácia elsősorban a hatóanyag felszívódás és az azt megelőző hatóanyag-felszabadulás folyamataival foglalkozik. Ugyanakkor a tudomány fejlődésével, a hatóanyagok kutatása, a készítmények fejlesztése jelentősen megváltozott, közelebb kerültek a biológiai tudományágakhoz. A nanotechnológia fejlődésének és alkalmazásának eredményeként új típusú hatóanyagleadó rendszerek jelentek meg (pl. liposzó-

**Dr. Nyiredy Szabolcs professzor,  
akadémikus emlékére**

*Az intelligencia képesség mesterséges objektumok  
létrehozására,  
legfőképpen eszköz új eszközök készítéséhez.  
Henri Bergson*

mák, polimerrel konjugált fehérjék, nano- és molekuláris rendszerek), amelyek a felszívódási folyamat mellőzésével közvetlenül az érpályába juttathatók. Az új hatóanyagleadó rendszereknek a szervezet szöveteivel, sejtjeivel való kapcsolatát a biogógyszerészet alapján érthetjük meg. Így napjainkban a hatóanyag felszabadításának illetve célzott szállításának új lehetőségei szélesebb körben terjesztik ki a biofarmáciai szemlélet alkalmazását a farmakon megoszlásának, metabolizmusának illetve eliminációjának befolyásolására is. A biogógyszerészet ezért lényegesen több, gazdagabb, mint korábban volt.

A biofarmácia fejlődésével összhangban, a gyógyszerkészítmény helyett ma már egyre gyakrabban a *gyógyszerhordozó rendszer* (*drug delivery system, DDS*) kifejezést használjuk. Az utóbbi évtizedekben kifejlesztett újabb gyógyszerformák (pl. mikro rendszerek, sajátos felépítésű hatóanyag-leadó eszközök) jelentős mértékben kitágították az adagolás lehetőségeit, ami már nemcsak a hatóanyag szervezetbe juttatását biztosítja, hanem a hatóanyag-felszabadulás helyének és sebességének szabályozásával, önszabályozó rendszerek alkalmazásával alapvetően befolyásolni képesek a gyógyszer sorsát a szervezetben.

Szükséges ezért a biofarmácia helyét, helyzetét, kapcsolódási lehetőségeit, hatásait, ezek jelenlegi és várható eredményeit áttekintenünk a hatóanyagok és a hordozó rendszerek kutatása, fejlesztése, a minőségbiztosítás, a gyógyszerellátás és az oktatás területén.

#### **1. Gyógyszerkutatás és fejlesztés**

A gyógyszerek kutatása rendszerint 3 fő lépésből áll:

- a) a hatóanyag molekula felfedezése, szerkezetének azonosítása, tökéletesítése,
- b) preklinikai vizsgálatok,
- c) humán vizsgálatok (I., II., III., IV fázis).

##### *1.1. Hatóanyagok kutatása*

A gyógyszerkutatás mai fejlettségi szintjén is, az eddigi ismeretanyag, tapasztalat ellenére viszonylag

alacsony a gyógyszerkutatás hatékonysága. Egy új gyógyszer kifejlesztése nagyszámú vegyület előállítását teszi szükségessé, ami ma már új utak keresését, például valamilyen automatizálást, modern informatikai eljárás(ok) bevezetését követeli meg.

Az ígéretesnek látszó *vezérmolekula* felfedezése (*lead discovery*) után az esélyes molekulák szerkezetének módosításával (*lead optimization*) lehet a *szerkezet-hatás összefüggést (structure-activity relationships, SAR)* megállapítani, abból a célból, hogy a molekula

- a) aktivitását növeljük a vizsgált célponton,
- b) más célpontokon csökkentjük az aktivitását,
- c) javítsuk a molekula tulajdonságait.

A tudományos fejlődés adta lehetőségek alapján elsősorban a *kombinatorikus kémia (combinatorial chemistry, CC)*, a molekulák szelektálását gyorsítani képes *nagy áteresztőképességű tesztelés (high throughput screening, HTS)* és a *számítógépes molekulatervezés (computer aided drug design, CADD)* alkalmazásával jelentősen meggyorsulhat a kutatás folyamata. Ezekkel a módszerekkel a molekulák tulajdonságai (szerkezet, hatás, hatásmechanizmus, kinetika, metabolizmus stb.) adatbázisokba gyűjthetők és az összefüggések analízisét követően szisztematikusan rendszerezhetők. Az adatok feldolgozása után előre jelezhetők, valószínűsíthetők eddig még nem szintetizált farmakonok várható szerkezete és tulajdonságai is. A kutatás hatékonysága így jelentősen növelhető és a számítógépes modellvizsgálatokat követően a várhatóan hatásos molekulák alapján lehet a további kutatást végezni.

A mennyiségi szerkezet-hatás összefüggés (*Quantitative Structure-Activity Relationship, QSAR*) módszer gyógyszer-molekulák kémiai szerkezete és farma-

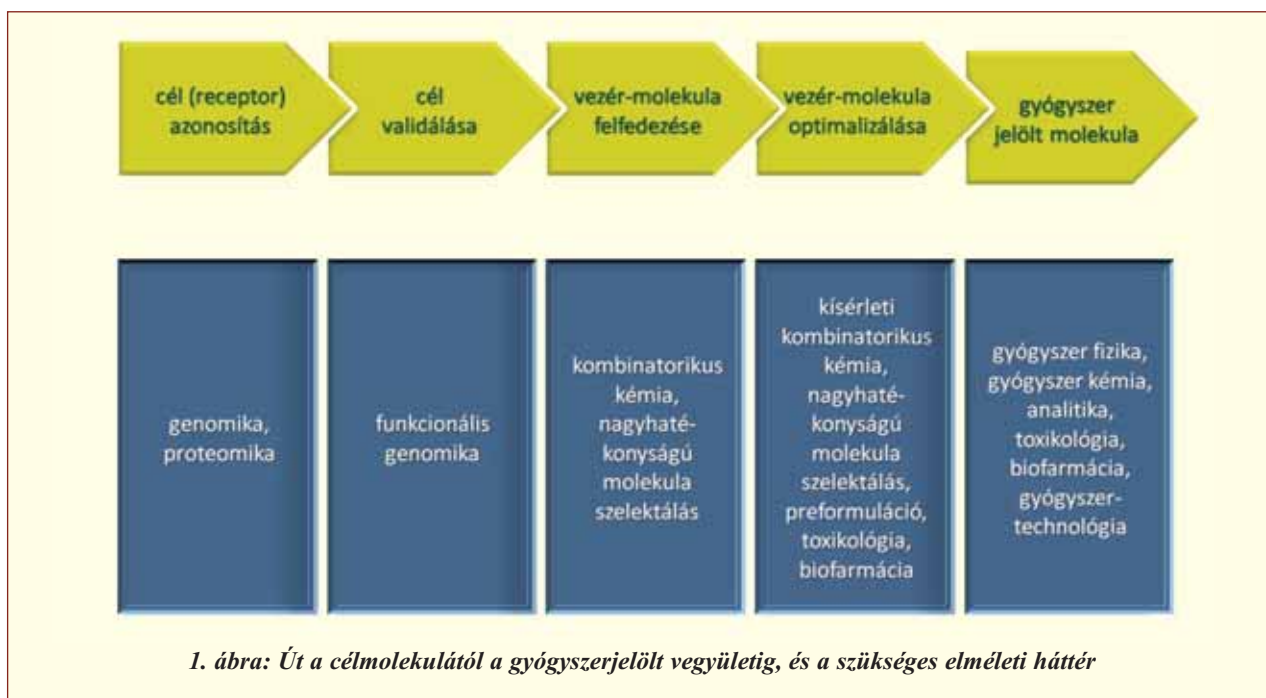
kológiai hatásai közötti kvantitatív összefüggéseket vizsgálja és lehetővé teszi egy szerkezetileg rokon molekula hatékonyságának matematikai és statisztikai módszerekkel való előrejelzését. A molekulák 3D szerkezetét (konformációját), térbeli kapcsolódási lehetőségeiket *háromdimenziós szerkezet-hatás összefüggések* módszerével (*3D-QSAR*) vizsgálhatjuk.

A receptor alapú *gyógyszertervezés (drug design, DD)* további lehetőséget nyújt a kutatás hatékonyabbá tételére. Kiindulópontja a biológiai *célmolekula (target)*, fehérje, nukleinsav azonosítása és előállítása. Ezt követően tudjuk vizsgálni a potenciális molekulák receptorral alkotott komplexének térszerkezetét. A receptor és a ligandum bioaktív konformációjának ismeretében az analóg molekulákat az affinitásnövekedés irányában lehet optimalizálni (**1. ábra**).

A biofarmáciai szemléletmód egyre jobban érvényesül a molekuláris gyógyszerhordozó rendszerek (pl. *molekuláris kapszula, fullerén, kvantum dot*) kutatása-fejlesztése esetén is, a hatóanyag-molekula és az azokat hordozók kutatása, a molekuláris nagyságrend következtében az eddigieknél is közelebb kerül egymáshoz.

### 1.2. Preklinikai és klinikai vizsgálatok

A hatóanyagok sorsát a szervezetben különböző fizikai kémiai, biokémiai, élettani, valamint mikrobiológiai folyamatok kísérik, amelyeket a *liberáció (L)* és az *abszorpció (A)* vezet be, követi az eloszlás, a *disztribúció (D)*, majd a folyamatot *metabolizmus (M)* és *exkréció (E)* zárja (*LADME rendszer*). A gyógyszerkutatásnak ezekre a folyamatokra is ki kell terjedniük, mert olyan fontos terápiás jellemzőket képesek befo-





lyásolni, mint a felszívódás helye, módja, a plazmaszint-maximum elérésének várható ideje, a gyógyszerhatás kialakulásának, a hatás tartamának ideje, a gyógyszerhatást kiváltó ágens (eredeti farmakon, vagy annak metabolitja), a kiürülés sebessége.

A gyógyszerhatás elérésének előfeltétele, hogy a hatóanyag eljusson a hatás helyére (receptor), ahol megfelelő koncentrációt kell elérnie. A preklinikai vizsgálatok során farmakológiai módszerekkel lehet feltérképezni a vegyület állatokra gyakorolt hatását, a hatás kialakulásának helyét, esetleges mellékhatásait, dózis-hatás összefüggéseit. Toxikológiai vizsgálatokkal határozhatjuk meg a dózis és az adagolás gyakoriságának hatására a kísérleti állatok rövid vagy hosszú távú túlélését. A vizsgálatokat rendszerint sejt- és/vagy szövetkultúrákon, továbbá állatokon, először rágszálókön (egér, patkány), majd más állatokon (pl. kutya, majom) végezhetjük.

A laboratóriumi vizsgálatok és állatkísérletek eredményei alapján dönthetők el a gyógyszerre fejlesztés további alapkérdései. A vegyületvizsgálat további folytatásának elvileg három lehetséges útja van:

1. A humán vizsgálatok megkezdése az eddigi sikeres vizsgálatok és hatósági engedély alapján.
2. A preklinikai vizsgálatok folytatása, kiegészítése, a molekula további tökéletesítése és az esélyes molekulák szerkezetének módosítása (*Lead Optimization*, *LO*) például toxicitás, mellékhatások csökkentése céljából.

3. A nem megfelelő vizsgálati eredmények és/vagy a túl magas K+F költségek illetve a ráfordítások bizonytalan megtérülése esetén a további ilyen irányú kutatások leállítása.

Fontos a megfelelő analitikai módszerek kidolgozása is, ami lehetővé teszi a hatóanyag megfelelő érzékenységgű, szelektív kvalitatív és kvantitatív vizsgálatát *in vitro* és *in vivo* körülmények között vett mintákból.

A vizsgálatok humán szakaszában még nagyobb körültekintéssel kell eljárni, mert nem zárható ki, hogy az emberi szervezet másképpen reagál a vizsgált vegyületre, jelentős toxicitási különbségek lehetnek.

A *humán vizsgálatokat* a vizsgálat jellege alapján három fő csoportba oszthatjuk:

- a) feltáró, fázis I-II vizsgálatok,
- b) bizonyító, fázis III vizsgálatok,
- c) követő, fázis IV vizsgálatok.

A klinikai vizsgálatok során a tervezés, kivitelezés, dokumentálás fázisaiban különös gondossággal kell eljárni. Az elfogadott nemzetközi követelményrendszer célja, hogy a vizsgálatokból származó adatok kezelése egységes szempontok alapján történjen, és a jelentésekben szereplő eredmények megbízhatóak, pontosak, reprodukálhatóak legyenek (**2. ábra**).

### 1.3. Preformulációs vizsgálatok

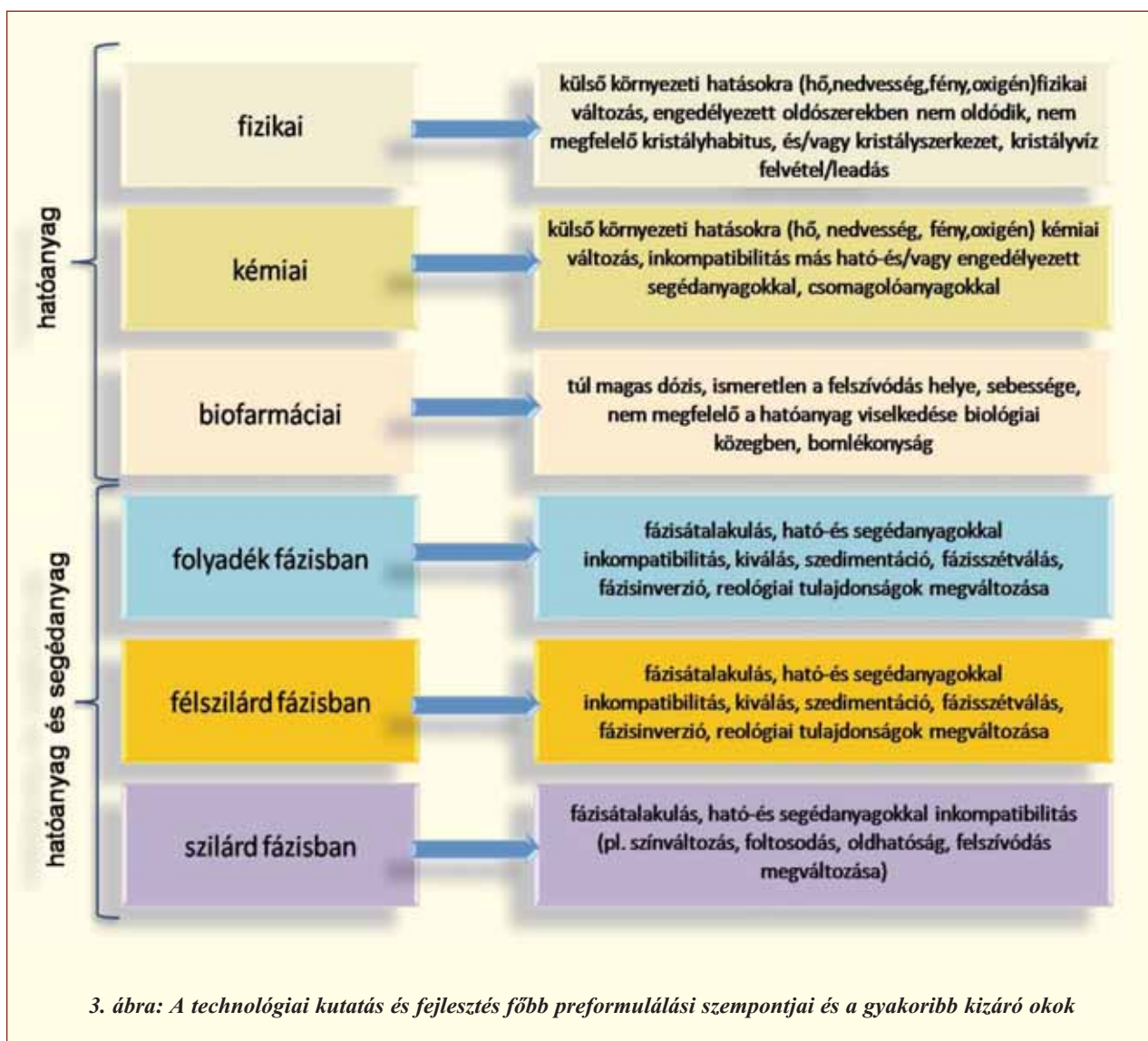
Az utóbbi évtizedekben a gyógyszerkészítmény már nemcsak a pontos adagolást, eltarthatóságot, gyógyszerbevitelt szolgálja, hanem a hatóanyag-leadás szabályozásában is meghatározó szerepe van. A kutatásnak gyakran már a preklinikai szintjén, de a humán vizsgálatokban minden esetben a hatóanyagot valamilyen készítmény formájában juttatjuk a szervezetbe, tehát a gyógyszer technológiai, biofarmáciai kutatás is megkezdődik.

Minden esetben a hatóanyag főbb fizikai és kémiai tulajdonságaiból kell kiindulni, mint

- a) olvadáspont,
- b) oldékonyság különböző oldószerekben,
- c) oldékonyság pH függése,
- d) pK érték,
- e) megoszlási tulajdonságok,
- f) reakciókészség,
- g) stabilitás,
- h) krisztallográfiai tulajdonságok,
- i) íz,
- j) szín,
- k) szag.

A preformulációs vizsgálatok, a biofarmáciai, gyógyszer technológiai szempontok figyelembe vétele döntő módon befolyásolja a kutatás további lehetőségeit, az adagolás és a készítmény tervezését, de ki is zárhatja az egyébként ígéretes molekulát. Ezért ezeket a vizsgálatokat célszerű a kutatásnak már ebben a szakaszában megkezdni. A tervezett adási mód ismeretében válik lehetővé a megfelelő minőségű ható-





és segédanyagokkal a gyógyszerkészítmény tervezése és kísérleti, laboratóriumi szintű előállítása (3. ábra).

#### 1.4. Hatóanyag-hordozó rendszerek kutatása és fejlesztése

A hatóanyag-hordozó rendszerek kutatásában alapvető szemléletváltozás következett be, eddig el sem képzelhető hordozók kifejlesztésére került sor. A biofarmácia alapú gyógyszer technológia a gyógyszeres terápia számos új lehetőségét nyitotta meg.

A gyógyszer technológiai kutatások eredményei a biofarmácia fejlődésére is hatottak. A reális biofarmáciai szemlélet kialakítására, különösen a módosított hatóanyag-leadású rendszerek megjelenésével, az ADME rendszert a hatóanyag-leadással, vagyis a liberációval (L) kellett kiegészíteni, így LADME rendszerré alakítani. A liberáció meghatározó módon képes a szervezeten belüli folyamatokat irányítani, a készítmény és a szervezet kapcsolatának lényeges jellemzője.

A LADME rendszer lényegében egy olyan modell,

amely alkalmas a gyógyszerkészítmény, hatóanyag, szervezet kapcsolatrendszer fő folyamatainak kezelésére. Ez a rendszer a biofarmáciai szemlélet nemzetközileg elfogadott alaprendszere, amely a hatóanyag útját írja le a készítményből való felszabadulástól, a felszívódáson, eloszláson és a metabolizáción át a kiürülésig. Ennek a rendszernek a szemléletén keresztül érthetjük meg a gyógyszerkészítmény szerepének jelentőségét a hatékonyság, hatásidőtartam és mellékhatások kialakulásának vonatkozásában is.

Természetesen ezt a modellt sem lehet mechanikusan alkalmazni, egyes gyógyszerkészítmények az adagolási módoctól függően lényegesen eltérhetnek, különböző biofarmáciai modellek lehetségesek (4. ábra).

A biofarmáciai modelleket tehát az adagolás módja is befolyásolja, ezért a hatóanyag intravénás vagy perorális adásakor DME, vagy ADME modellekről beszélhetünk. Ezeket a preklinikai vizsgálatok esetében is lehet alkalmazni. Az ADME modell általában olyan ún. hagyományos hatóanyag-leadású készítmények esetén lehet érvényes, ahol

$$k \geq k_a$$

$k$  = a hatóanyag felszabadulási sebesség,  
 $k_a$  = az abszorpció sebességi állandója.

A kutatás-fejlesztés gyógyszer technológiai-biofarmáciai szakaszában olyan gyógyszerkészítményt kell kifejlesztenünk, amely

- lehetővé teszi, hogy a hatóanyag kifejtse előnyös tulajdonságait,
- pontos, egyszerű és biztonságos adagolást tesz lehetővé,
- a hatóanyag felszabadulásáig képes megőrizni a hatóanyag fizikai, kémiai és farmakológiai tulajdonságait,
- a hatóanyag-leadás módosításával előnyös felszívódást tesz lehetővé és a farmakokinetikai, biofarmáciai folyamatokat a terápia hatékonysága érdekében képes szabályozni.

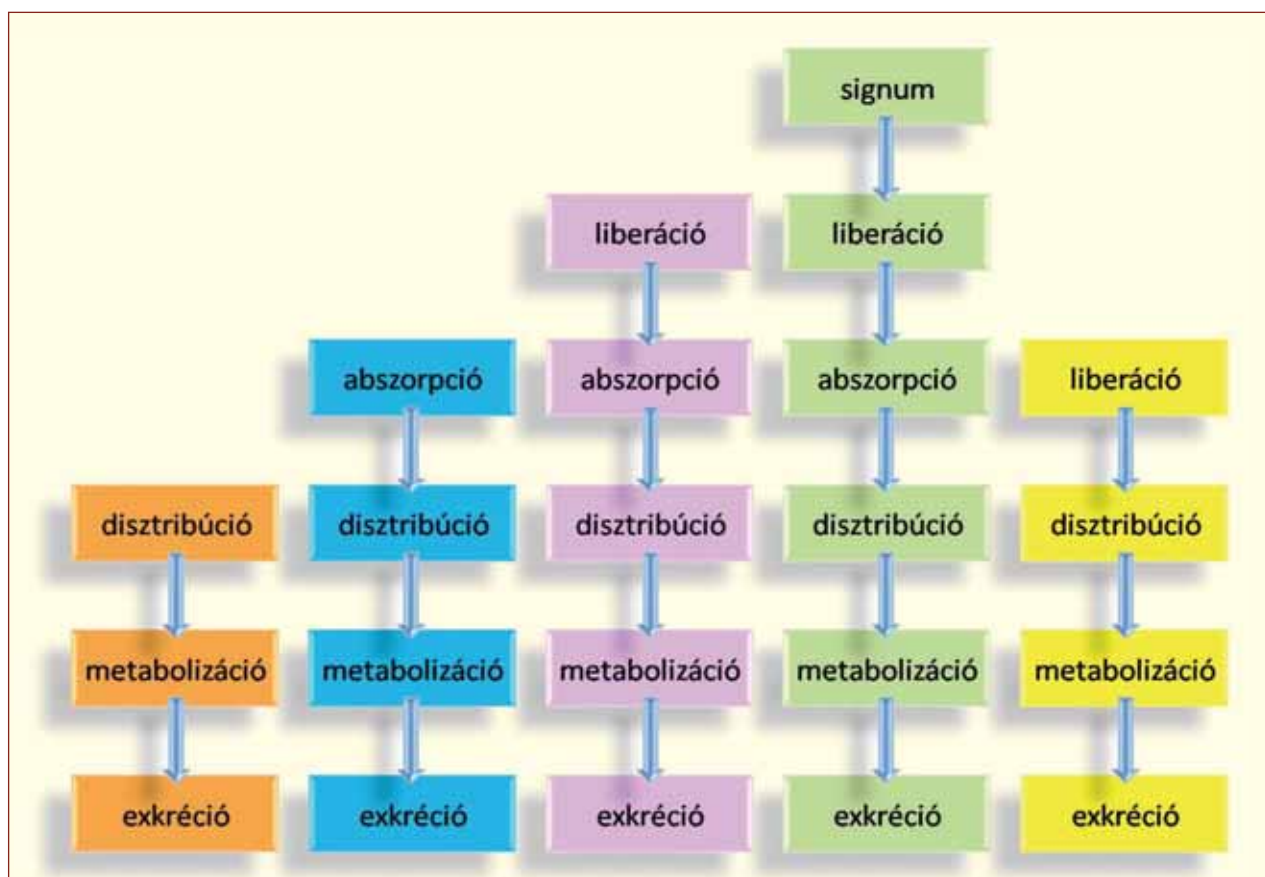
Az adott hatóanyaggal a lehető legjobb hatás elérésének biztosítása érdekében ismerni kell többek között a dózist, az adagolás várható módját, a gyógyszer alkalmazásának célját és lehetőségeit, a hatóanyag felszívódásának helyét, sebességét, eloszlását, metaboli-

(1) zációját, eliminációját, a nemkívánatos mellékhatásokat (és ezek plazmaszinttől való függőségét), bomlékonyságát biológiai közegekben, esetleges irritációját. Ezeknek a farmakológiai, toxikológiai, farmakokinetikai és biofarmáciai adatoknak az ismerete teszi lehetővé a készítmény technológiai optimalizálását.

A hatóanyag dózisa meghatározza a választható gyógyszerformát is. Egy-egy gyógyszerforma hatóanyag-hordozó kapacitása az adagolhatóság érdekében elméletileg is korlátozott. A tabletta mérete például nem növelhető egy határon túl, mert nem lehet lenyelni. Gondolni kell a biofarmáciai és egyéb paramétereket, gyárthatóságot biztosító segédanyagok térfigyelmére is.

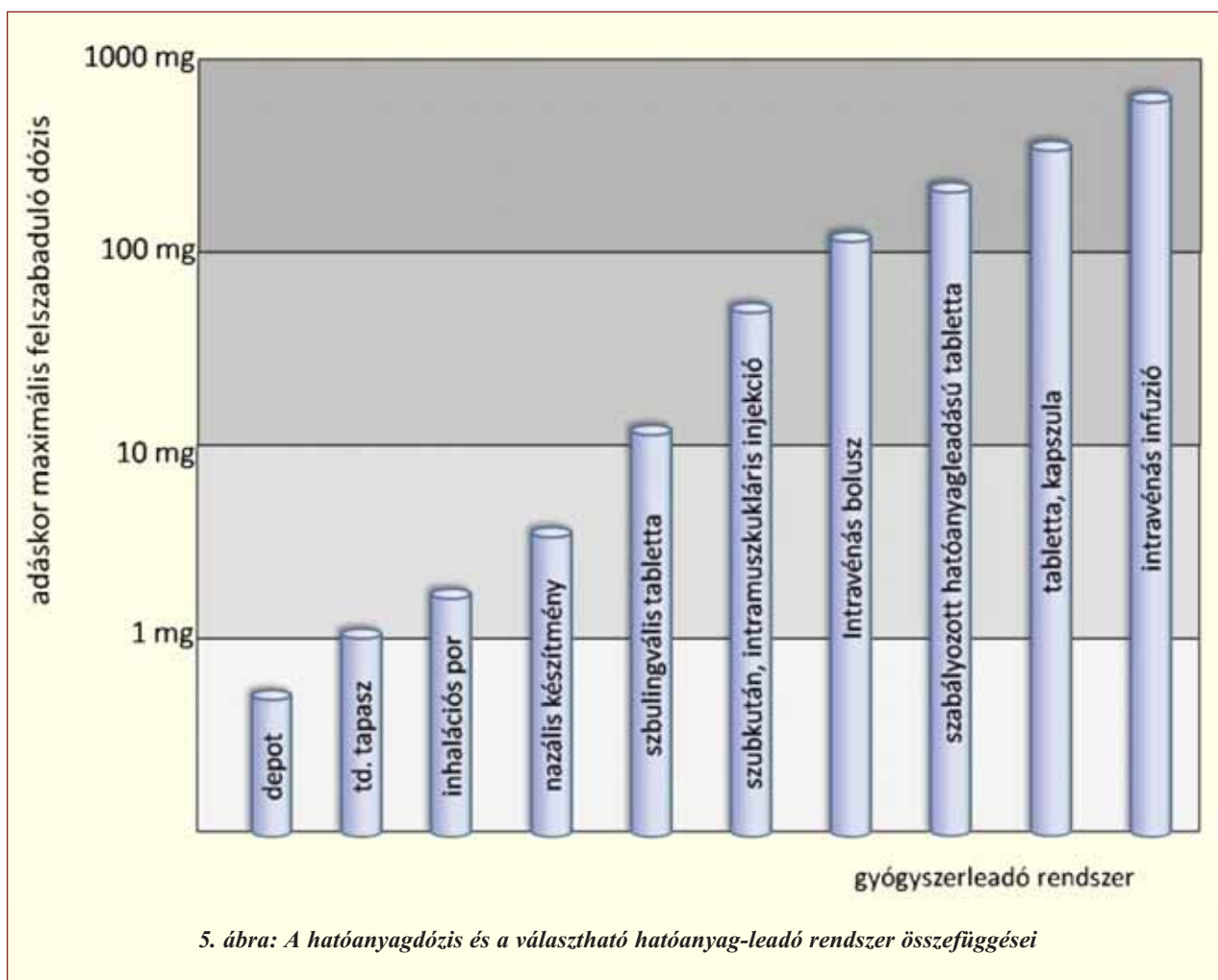
Egyszeri adáskor a legnagyobb hatóanyag-mennyiséget infúzióval lehet bevenni, ennek mennyisége 1 g-nál magasabb is lehet. Az implantált depot készítmények, transzdermális tapaszok hónapokig tartó, folyamatos, lassú hatóanyag-leadást képesek biztosítani, összességében kis mennyiséget tartalmazhatnak (5. ábra).

A megfelelő terápiás hatás kialakításában a hatóanyag leadó rendszer (korábban gyógyszerforma) meghatározó szerepet tölthet be. Ezek a rendszerek meg-



4. ábra. Biofarmáciai rendszerek

Jelmagyarázat: a. intravénás oldat (injekció) adása, b. perorális (pl. hatóanyag oldata, szuszpenzió, gyors kioldódású tabletta) gyógyszerbevitel, c. módosított hatóanyag-leadású rendszerek (pl. mátrix tabletta, mikrokapszula, mikropellet) adása, d. önszabályozó rendszerek alkalmazása, e. nanorendszerek (pl. micellák, liposzómák, dendrimerek, kohleátok) intravénás adása

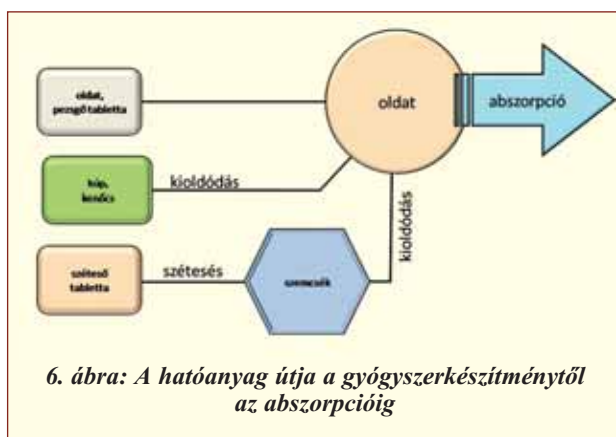


határozott alakkal, mérettel, sajátos szerkezettel rendelkeznek és a hatóanyag-leadás mechanizmusában is különböznek egymástól (6. ábra).

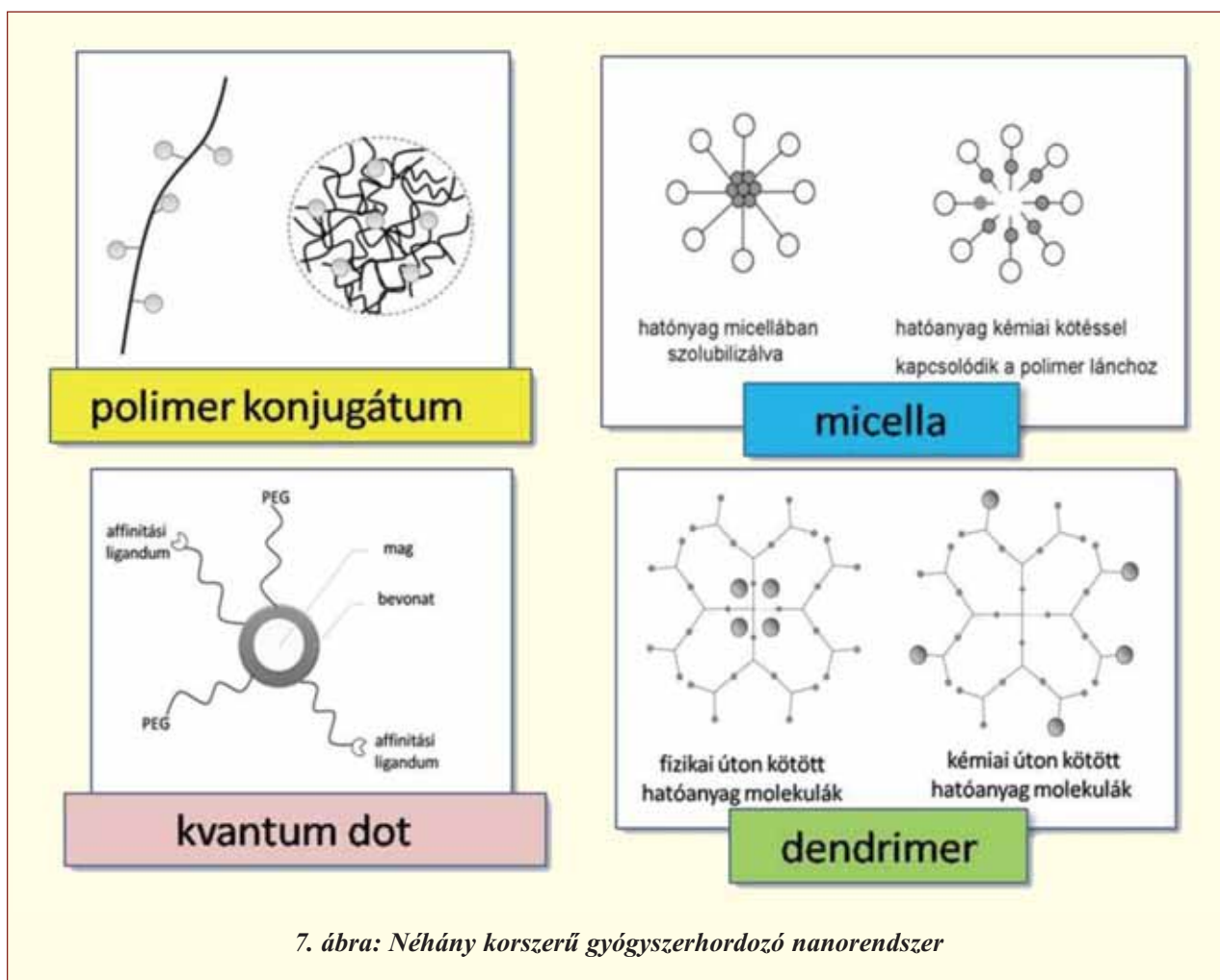
A hatóanyag-hordozó rendszerek fejlődésük során egyre kisebbeké válnak, makro-, mikro- és nanorendszereket különböztetünk meg, amelyek nemcsak méreteikben, hanem szerkezetükben, alkalmazási lehetőségeikben is különböznek egymástól. Lehetővé válik pulzáló, időre szabályozott, sőt a biológiai rendszerekhez hasonló módon önellenőrzésre, önszabályozás-

ra képes rendszerek alkalmazása a terápiában. A célzott gyógyszerhatás a megfelelő receptorokhoz kötést biztosító ligandumok segítségével történik, specifikus nanorendszerek kifejlesztésével (7. ábra).

Eddigi ismereteink szerint a célzott hatású rendszerek mellett az önszabályozó hatóanyag-leadó rendszerek teszik lehetővé a legtokéletesebb gyógyszerbevitelt. Mozgó alkatrészek nélkül, mikrocsipek vezérlésével működnek, a hatóanyag-leadás sebességét és a felszabadított hatóanyag mennyiségét mikroprocesszorokkal, bioszenzorokkal, vagy kívülről, távirányítóval lehet kontrollálni, illetve szabályozni. Energiaellátásukról gondoskodni kell, viszonylag nagy mennyiségű hatóanyag tárolására képesek szilárd, oldat, vagy gél formában. A fiziológiás körülmények változását a bioszenzorok folyamatosan követik és ezt a megadott jelet elektromos impulzussá alakítják át ahhoz, hogy vezérelni tudjuk a hatóanyag-leadást. Hatóanyagraktáraikat különleges membrán borítja és a hatóanyagot az impulzus nagyságával arányos mértékben, elektrokémiai reakcióval lehet felszabadítani. Tekintettel arra, hogy a jel érzékelése, átalakítása és a szükséges hatóanyag mennyiségének felszabadítása igen rövid időt vesz igénybe, a jel érzékelése után szinte azonnal bekövetkezik az „ingerre” adott válasz (8. ábra).







A technológiai és biogyógyszerészeti vizsgálatok eredményei alapján lehet a készítmény tulajdonságait javítani, optimalizálni.

#### 1.5. Hatóanyag felszabadulási vizsgálatok

A DDS rendszerek jellemző, fontos tulajdonsága a hatóanyag-leadás, mivel a liberáció meghatározó módon képes a szervezetbeni folyamatokat irányítani.

A felszabadulási mechanizmusok törvényszerűségeinek, összefüggéseinek elméleti, tapasztalati leírására számos modell ismerünk. *Higuchi* 1961-ben közölte az egyik legismertebb és leggyakrabban alkalmazott matematikai egyenletet a hatóanyag-leadás leírására mátrix rendszerekből:

$$\frac{M_t}{A} = \sqrt{D(2c_0 - c_s)} x_s t \quad (2)$$

ahol

$M_t$  = a t ideig felszabadult hatóanyag a kumulatív abszolút mennyisége,

$A$  = a felület,

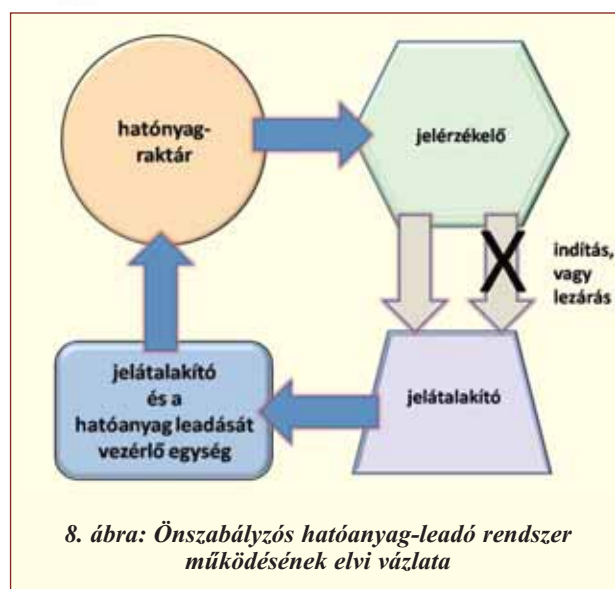
$D$  = a hatóanyag diffúziós együtthatója,

$c_0$  = a hatóanyag kezdeti koncentrációja,

$c_s$  = a hatóanyag oldhatósága a polimerben.

Membránkontrollált típusú hatóanyag-leadásnál a felszabadult hatóanyag mennyiségét a következő egyenlettel számíthatjuk:

$$M_t = \frac{K_{m/r} K_{vd/m} D_{vd} D_m}{K_{m/r} D_m h_{vd} + K_{vd/m} D_{vd} h_m} C_r t \quad (3)$$



ahol

$K_{m/r}$  = a rezervoár és a membrán közötti megoszlási állandó,  
 $K_{vd/m}$  = a membrán és a külső víztér közötti megoszlási állandó,

$D_m$  = a diffúziós együttható a membránban,  
 $D_{vd}$  = a diffúziós együttható a vizes diffúziós rétegben,  
 $h_m$  = a membrán rétegvastagsága,  
 $h_{vd}$  = a diffúziós burk vastagsága,  
 $C_r$  = a hatóanyag koncentrációja a rezervoárban.

Felületi eróziót szenvedő rendszerek vizsgálatakor *Hopfenberg modelljét* használhatjuk. Az alak, mint befolyásoló tényező szerepének figyelembevételével lemezes, henger és gömb alakú rendszerek esetében a következő függvény alkalmazható:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left[ 1 - \frac{k_0 t}{c_0 r_0} \right]^n \quad (4)$$

ahol

$k_0$  = az erózió sebességi állandója,  
 $c_0$  = a hatóanyag kezdeti koncentrációja a mátrixban, és  
 $r_0$  = a kezdeti sugara a gömbnek vagy hengernek, illetve tábla esetében a magasság fele.

A geometriai alaktól függően:

$n = 1$  lemezes,

$n = 2$  henger,

$n = 3$  gömb esetében.

A gyakorlati munkában különböző rendszerek vizsgálatára, összehasonlítására elsősorban a Weibull összefüggést használjuk, amely jelenlegi ismereteink szerint a legáltalánosabb alkalmazhatósággal rendelkezik:

$$M_t = M_\infty \left( 1 - e^{-\left[ \frac{(t-t_0)}{\tau_d} \right]^\beta} \right) \quad (5)$$

vagy:

$$M_t = M_\infty \left( 1 - e^{-[k(t-t_0)]^\beta} \right) \quad (6)$$

ahol

$M$  = a függvény asszimptotája, a kioldódott hatóanyag mennyisége végtelen időre vonatkoztatva,

$t_0$  = késleltetési idő,

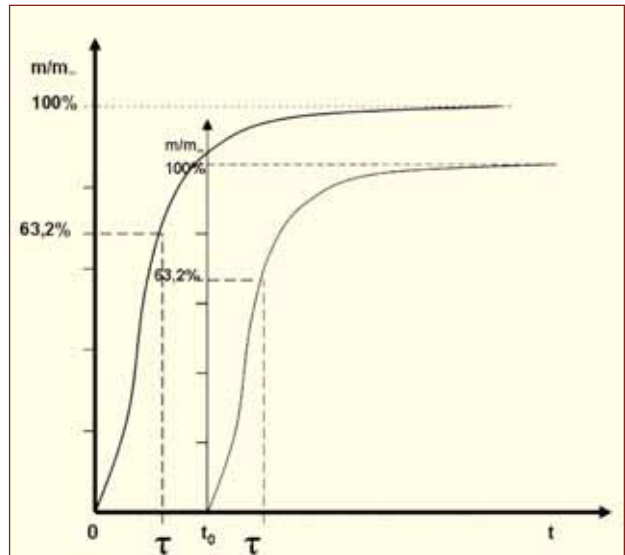
$\beta$  = a függvénygörbe alakú paramétere,

$t_d$  = a 63,2%-os kioldódáshoz tartozó idő,

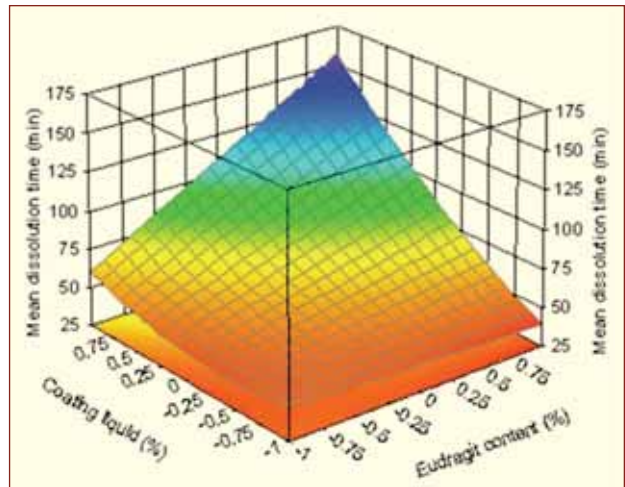
$k$  = sebességi állandó ( $k=1/\tau_d$  dimenziója 1/idő).

A hatóanyag felszabadulásának sebességét a készítmény segédanyag összetevőivel [(S) például oldékonyság, hidrofilitás, pórusosság], a technológia műveleti paramétereivel [(M) például hőmérséklet, pH, adagolási sebesség] és a készítmény minőségi paramétereivel [(K) például bevonat vastagsága, szemcseméret] lehet befolyásolni:

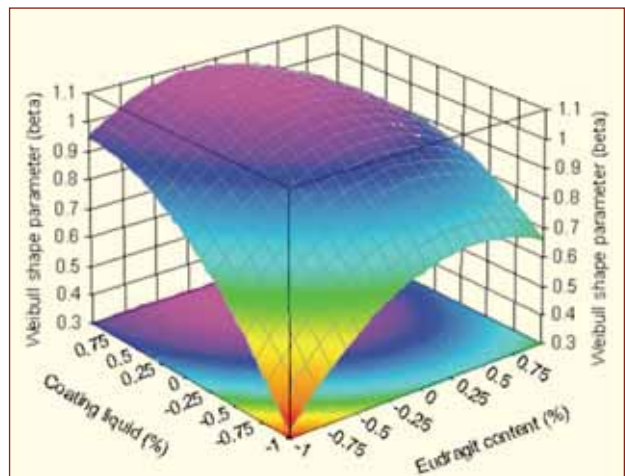
$$k = f(Sx_1, Sx_2 + M_1 + M_2 + K_1 + K_2 \dots) \quad (7)$$



9. ábra: Különböző kioldódási profilok leírása a Weibull-függvény alkalmazásával

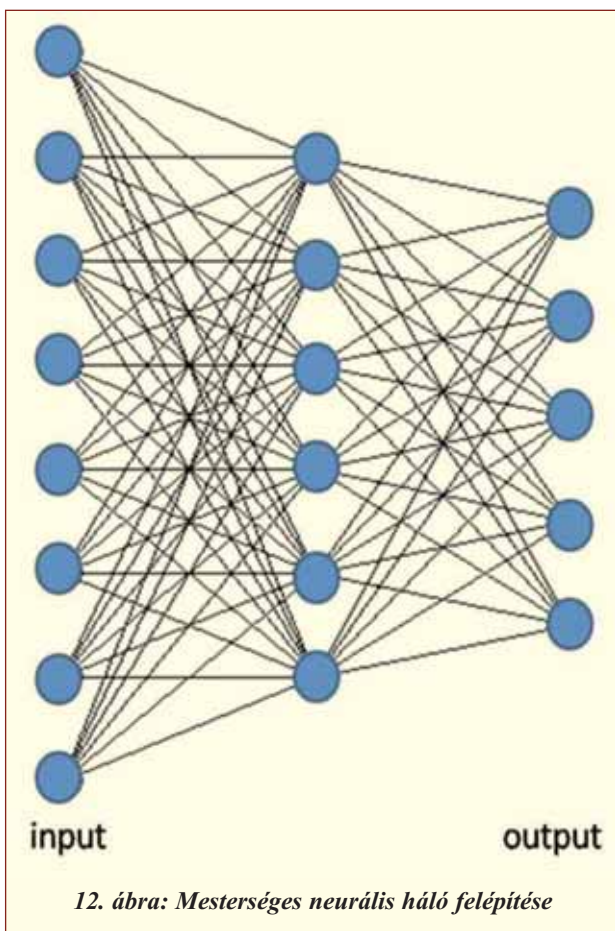


10. ábra: Műveleti paraméterek hatása a kioldódási időre ( $\tau$ )



11. ábra: Műveleti paraméterek hatása a kioldódási időre ( $\beta$ )





A hatóanyag felszabadulását befolyásoló paraméterek hatását az alábbi általános matematikai modellel írhatjuk le:

$$k = \beta_0 + \beta x_1 + \beta x_2 + \beta x_3 + \beta_{12} x_1 x_2 + \beta_{13} x_1 x_3 + \beta_{23} x_2 x_3 + \dots \quad (8)$$

A reprodukálhatóság, optimalizálás alapja a gyártási folyamatok modellezése, az optimalizálandó paramétereket (függő változók) meghatározó független változók ismerete, amiben nagy jelentősége van ún. intelligens módszerek alkalmazásának.

A gyakorlatban a különböző kísérleti tervek alkalmazása jelentős mértékben képes segíteni a paraméterek hatásainak és ezek összefüggéseinek vizsgálatát.

A kísérleti terv során rendszerint az alábbi feladatokat végezzük el:

- a) meghatározzuk a kísérleti terv célját,
- b) meghatározzuk a vizsgált paramétereket (függő és független változók),
- c) megtervezzük a kísérletet,
- d) meghatározzuk az alkalmazandó szignifikancia szintet,

- e) elvégezzük a terv szerinti kísérleteket, vizsgálatokat,
- f) ellenőrizzük az adatok minőségét,
- g) elvégezzük az adatok analízisét,
- h) vizsgáljuk a modellek adekvátságát,
- i) meghatározzuk a paraméterek közötti összefüggéseket.

A sokparaméteres technológiai és biofarmáciai folyamatok vizsgálatára mesterséges neurális hálózatot (*artificial neural network*, ANN) is használhatunk. A neurális hálózatnak annyi bementi neuronja lehetséges, amennyi a bemeneti (input) adatok száma, és annyi kimeneti (output) neuronja, amennyi a kimeneti adatok száma. Úgy is mondhatjuk, hogy egy mesterséges neurális hálózattal az  $n$  dimenziós inputtér és az  $m$  dimenziós outputtér közötti összefüggéseket határozhatjuk meg (12. ábra).

A neuronok működését leíró függvény:

$$E = W_i e_i - a \quad (9)$$

ahol

$E$  = a teljes bemenet  $E = h(e_1, \dots, e_n)$ ,

$W_i$  = az  $i$ -dik bemenet súlyozása,

$a$  = a neuronok közötti negatív jelátviteli tényező.

A sokparaméteres rendszerek vizsgálatának gyakorlati alkalmazására példaként említhetjük a Nistatin tartalmú bevont mikropelletek vizsgálatát. A fluidizációs bevonás műveleti paramétereinek hatását vizsgálva megállapítottuk, hogy a Weibull kioldódási modell szerinti jellemző paraméterek: a 63,2% hatóanyagleadás ideje ( $\tau$ ), az alak paraméter ( $\beta$ ), a mikropelletekre porlasztott bevonó anyag (Eudragit NE 30D) mennyisége ( $x_1$ ) és a bevonó oldat koncentrációja ( $x_2$ ) a 10. és 11. ábrán bemutatott módon befolyásolják a kioldódási időt.

Elfogadható eredmények esetén a készítmény összetételének, gyártási körülményeinek, vizsgálati eredményeinek pontos megadásával kezdődhetnek a laboratóriumi szintet követően, középüzemi és üzemi szinten a léptéknövelési vizsgálatok, amelyek a készítmény nagy volumenű és biztonságos gyárthatóságát, a készítmény paramétereinek ipari szintű reprodukálhatóságát teszik lehetővé. Ezzel és a biofarmácia további lehetőségeinek a bemutatásával a következő részben szeretnénk foglalkozni.

## IRODALOM

Az 1-28 sz. irodalom az MGYT honlapjáról ([www.mgy.hu](http://www.mgy.hu)) letölthető és kérésre a szerkesztőség az érdeklődőknek megküldi.

A. D é v a y: *Biopharmacy today and tomorrow. Part I.*