

## Fehérje hatóanyag-tartalmú gyógyszerek

### 1. rész: Parenterális gyógyszerformák előállítása

Dr. Pintye János

#### Bevezetés

Az utóbbi 25 évben a gyógyszerek egy új családjával gazdagodott gyógyszerkincsünk: megjelentek a biotechnológiai úton előállított fehérje hatóanyag-tartalmú gyógyszerek. Az első biotechnológiai úton előállított gyógyszer a rekombináns humán inzulin volt, amelyet 1982-ben törzskönyveztek. 2006-ig több, mint 250 gyógyszert és vakcinát állítottak elő közel 400 indikációban. Jelenleg több, mint 400 gyógyszer- és vakcinajelölt van klinikai vizsgálat alatt közel 200 betegség kezelésére. Ezt a nagy fejlődést ezen gyógyszerek piaci forgalma is igazolja (**1. ábra**).

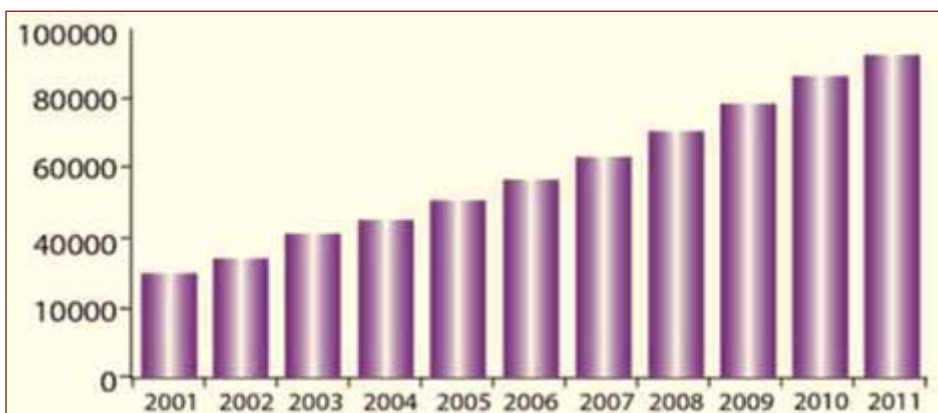
Ezek a gyógyszerek alapjaiban különböznek a hagyományos kémiai készítményektől. A legfontosabb különbségeket az **I. táblázat** mutatja.

A fentiekből következik, hogy a fehérje hatóanyag-tartalmú gyógyszerek készítéséhez, tárolásához és alkalmazásához különleges ismeretek szükségesek. Ezek jelentős részével a betegellátás szereplőinek és így a gyógyszerészeknek is rendelkezniük kell. Ismerni kell a molekuláris biotechnológia alapjait, hiszen ezeket a hatóanyagokat élő szervezetek állítják elő (baktérium, növény, állat). A terápia szempontjából fontos a speciális farmakokinetikai és farmakodinámiai tulajdonságok ismerete. Az egyes gyógyszerek (gyógyszerformák) előállítása is eltér a hagyományostól. A hatóanyag rendkívül érzékeny a környezeti körülményekre, így sajátos ismereteket követel meg a gyógyszerek rendelése, kiadása, kezelése, tárolása és az ezzel kapcsolatos információadás is a gyógyszerészi tevékenység során. Ezen gyógyszerek farmakoökonómiai aspektusai is speciálisak. A jelen időszakban jó néhány innovatív készítmény szabadalma lejár. Törzskönyvezésre kerülnek a hasonló (*biosimilars*) készítmények.

Az említett témáról a Gyógyszerészet következő számaiban szeretnénk beszámolni. Jelen közleményben a parenterális gyógyszerformák előállításával foglalkozunk, ezen belül is különös hangsúllyal az injekciókkal.

#### Parenterális gyógyszerformák előállítása

Elméletileg valamennyi ismert gyógyszerforma előállítható, azonban jelenleg nagy százalékban a parenterális gyógyszerformák közül az injekciós készítmények vannak jelen a terápiában. A fehérje hatóanyag-tartalmú injekciók előállítása eltér a hagyományos injekciók előállításától. Ennek elsődleges oka, hogy a végtermék nem sterilizálható, mivel a fehérjék érzékenyek a hőre. Az előállítás során külön kell kezelni a hatóanyagot és külön kell foglalkozni a berendezéssel, az eszközökkel, a segédanyagokkal, sőt az előállító személyzet öltözködésével szemben is különleges követelmények támaszthatók.



1. ábra: Fehérje hatóanyag-tartalmú gyógyszerek piaci forgalma 2001 és 2011 között, millió USD-ben

(Forrás: Knaeplein, J.: Improving protein production. EUFPS Workshop, München, 2007. január 11-12.)

#### I. táblázat

A hagyományos és a fehérje hatóanyagú készítmények közötti legjellemzőbb különbségek

|                         | Kis molekulatömegű készítmények | Fehérje hatóanyag-tartalmú készítmények |
|-------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>Molekulatömeg</b>    | kicsi                           | nagy                                    |
| <b>Szerkezet</b>        | egyszerű                        | komplex                                 |
| <b>Előállítás</b>       | jellemzően szintetikus          | élő szervezet állítja elő               |
| <b>Jellemzés</b>        | könnyebb                        | nagyon bonyolult                        |
| <b>Kémiai tisztaság</b> | tiszta                          | gyakran heterogén                       |
| <b>Immunreakció</b>     | ritka                           | hajlamos immunválaszt provokálni        |

### *Az injekció előállításának menete:*

1. Az előállításhoz szükséges berendezéseket, eszközöket és a segédanyagokat külön kezelve autoklávban vagy száraz hővel sterilizzuk.
2. A hatóanyag esetleges baktérium szennyezettségét megfelelő szűrővel eltávolítjuk.
3. Vírus infekciót a hatóanyag nem tartalmazhat. Ennek érdekében az élő szervezetet (baktérium) kell vírusfertőzöttségre vizsgálni, még a fehérje előállítása előtt.
4. Pirogén eltávolítása. A pirogénnek, mint Gram-negatív baktériumok endotoxinjai, szerkezetüket tekintve lipopoliszacharidok, amfifil tulajdonsággal. Hajlamosak nagy aggregátumok képzésére. Amfifil tulajdonságuknál fogva nagyon jól adszorbeálódnak különböző felületekre, így a hatóanyag pirogén-mentesítése ioncserélő kromatográfiával történik.
5. A segédanyagok sem tartalmazhatnak pirogént.
6. Az injekciós oldat (a végtermék) előállítása a vírusmentes, baktériumszegény hatóanyagból és a sterilizett segédanyagokból, sterilizett eszközökkel, aszeptikus körülmények között, laminár boxban történik.

### ***A parenterális gyógyszerformáknál használt segédanyagok***

A segédanyagok széles skáláját használjuk a gyógyszerforma előállítására annak érdekében, hogy a hatóanyag terápiás hatása minél kifejezettebb és a végtermék stabilitása garantált legyen. A használatos segédanyagokat a **II. táblázatban** mutatjuk be.

| <b>II. táblázat</b><br><b>Parenterális készítmények segédanyagai</b> |
|----------------------------------------------------------------------|
| oldékonyságot növelő                                                 |
| adszorpciót és aggregációt akadályozók                               |
| puffer segédanyagok                                                  |
| konzerválók és antioxidánsok                                         |
| ozmotikus sajátságú segédanyagok                                     |

#### *Oldékonyságot növelő segédanyagok*

A fehérjék hajlamosak aggregációra és precipitációra. Az aggregációnak két fajtája is elképzelhető. Fizikai aggregáció kapcsán a fehérjemolekulák hidrofób illetve elektrosztatikus tulajdonságuknál fogva tömörülnek. Elképzelhető kémiai aggregáció is, amelynek kapcsán a molekulák között kovalens hidak jönnek létre (diszulfid-, észter-, savamidkötések). Oldékonyság növelésére használnak lizint, arginint és felületaktív anyagokat.

### *Adszorpciót és aggregáció gátló segédanyagok*

A fehérjék hajlamosak különböző felületeken adszorbeálódni és az injekció előállítása során a hatóanyag sok felülettel érintkezhet. Adszorpciógátló segédanyag az albumin. Mivel az albumin gyorsabban adszorbeálódik a felületeken, megakadályozza a hatóanyag adszorpcióját. Az adszorpció veszélyes következménye nemcsak a terápiás hatáscsökkenés, hanem az adszorbeált mennyiség egy idő után leválik és veszélyes rögzítőket képezve, kicsapódik.

#### *Puffer segédanyagok*

A fehérjék oldékonysága, fizikai és kémiai stabilitása pH függő. A stabilitás szempontjából a pH = 4-6 érték az optimális. Ezért használnak bizonyos puffer oldatokat. A leggyakoribbak a foszfát-, citrát-, glicin-, hisztidin-, szukcinát- illetve acetátpufferek.

#### *Konzerváló segédanyagok*

A fehérje tartalmú parenterális készítmények közül néhány többadagos formában kerül felhasználásra, így az injekcióból többször kell egy-egy adagot kivenni. A kontamináció elkerülésére az alábbi konzerváló anyagokat használják: tiomerzál, p-hidroxibenzoészav, fenol, benzilalkohol, klórbutanol, fenil-higany-nitrát. Ezeket a segédanyagokat bakteriosztatikus koncentrációban alkalmazzák.

#### *Antioxidánsok*

Azok a fehérjék, amelyek metionin, cisztein, triptofán, tirozin és hisztidin aminosavakban gazdagok, hajlamosak az oxidatív elváltozásra. Ezek az aminosavak könnyen és gyorsan oxidálódnak. Inert gázt, aszkorbinsavat illetve acetilciszteint használnak az oxidáció megakadályozására.

#### *Ozmotikus sajátságú segédanyagok*

Fehérjetartalmú oldatoknál igen fontos követelmény az oldat tonicitásának biztosítása. Erre szolgálnak a nátrium-klorid, mono- és diszacharid oldatok. Ezek a segédanyagok stabilizálják a fehérjék szerkezetét is, mivel erősítik a kölcsönhatást a fehérje és az oldószer között, és egy ún. hidrát forma jön létre.

\* \* \*

Természetesen intenzív kutatások folynak a különböző gyógyszerformák előállítására. Az eddigi eredmények azt mutatják, hogy a nazális, bukkális, rektális és transzdermális gyógyszerformáknak kicsi a klinikai

jelentőségük (csakúgy, mint a perorális gyógyszerformáké), mivel a fehérje hatóanyag biohasznosulása alacsony. Valamivel jobb eredményeket értek el a pulmonális gyógyszerforma előállítás területén. 2006-ban a Food and Drug Administration (FDA) Exubera néven regisztrált egy pulmonális inzulin gyógyszerformát. A vizsgálatok azt mutatták, hogy az inzulinfelvétel gyorsabb volt a pulmonális formánál, mint subcutan adagolásnál. A vércukor-válasz azonos volt mindkét gyógyszerformánál.

III. táblázat  
Pulmonális gyógyszerbevitel patkányokba

| Készítmény            | Ms<br>kDa | Aminosav<br>szám | Biohasznosulás<br>% |
|-----------------------|-----------|------------------|---------------------|
| $\alpha$ -Interferon  | 20        | 165              | >56                 |
| PTH-84 <sup>1</sup>   | 9         | 84               | >20                 |
| PTH-34                | 4.2       | 34               | 40                  |
| Kalcitonin<br>(humán) | 3.4       | 32               | 17                  |
| Kalcitonin<br>(lazac) | 3.4       | 32               | 17                  |
| Glukagon              | 3.4       | 29               | <1                  |
| Szomatosztatin        | 3.1       | 28               | <1                  |

<sup>1</sup> PTH: rekombináns humán paratiroid hormon

Állatkísérletben vizsgálták a fehérjemolekula nagysága és a biohasznosulás közötti összefüggést pulmonális gyógyszerbevitel esetén (III. táblázat). Az eredmények azt mutatták, hogy szignifikáns különbség nincs, a biohasznosulás nem függ a fehérje molekula-tömegétől, hanem a fehérje tulajdonsága a döntő faktor.

Kutatások folynak a fehérjék biohasznosulásának növelésére. A vizsgálatok arra irányulnak, hogy növeljék a barrierek áteresztőképességét, csökkenjen a gasztrointesztinális traktusban a peptidáz enzimek aktivitása, a protein szerkezetének megváltoztatásával növelni lehessen az ellenálló-képességét a denatúrá-lódással szemben. Arra is irányulnak kutatások, hogy a biohasznosulást és a fehérje stabilitásának növelését új gyógyszerformák előállításával érik el. Ilyen gyógyszerformák lehetnek az ellenőrzött hatóanyag-leadá-súak és arra vonatkozóan is vannak kutatások, hogy a fehérje felszabadulását a hatás helyén biztosítsák.

#### AJÁNLOTT IRODALOM

1. Daan J. A. Crommelin, Robert D. Sindelar, Bernd Meibohm: Pharmaceutical Biotechnology Fundamentals and Applications. Third Edition Informa Healthcare USA, Inc. 2008.

J. P i n t y e: *Biopharmaceuticals Formulation of Parenteral Products*

A szerző címe: Szeged, Lugas u. 7/A – 6723  
e-mail: pintye.janos@dioshosp.hu

## Felhívás 50 éves évfolyam-találkozóra

### Kedves Évfolyamtársunk!

Mi, a Szegeden 1959-ben diplomát nyert gyógyszerészek következő, immár 50 éves találkozóunkat **2008. augusztus 30-án, szombaton 15 órától** tartjuk a Gyógyszerésztudományi Kar tantermében (Szeged, Eötvös utca 6, I. emelet). Szeretnénk találkozni az 1954-ben velünk kezdett és Budapesten, vagy később végzett, ill. kimaradt egykori évfolyamtársainkkal, továbbá hozzátartozóikkal. Jó lenne és ezt szintén kérem, ha erről többi nyugdíjas társainkat is értesítenétek.

**Vacsora** mint legutóbb, Karunk *Semmelweis Ignác Kollégiuma* éttermében (Semmelweis utca 4.) svédasztal-szerűen. Előtte: aperitív, kávé, üdítő vagy ásványvíz. Együtt összesen 3500 Ft/fő. Fizetés helyben. Ital (bor és sör) rendelése és fizetése egyénileg, helyben.

**Elszállásolás** ugyanott, mint négy éve a *Semmelweis Ignác Kollégium* 4 ágyas szobáiban (Semmelweis utca 4., telefon: 06 62 545-042)

#### 1 szoba ára *tusoló nélkül*, éjszakánként

- 1 ágyasként 2350 Ft/fő
- 2 ágyasként 3700 Ft/2 fő
- 3 ágyasként 6050 Ft/3 fő
- 4 ágyasként 7400 Ft/4 fő.

#### 1 *tusolós szoba* éjszakánként (6 ilyen szoba van)

- 1 ágyasként 3350 Ft/fő,
- 2 ágyasként 5700 Ft/2 fő,
- 3 ágyasként 7050 Ft/3 fő,
- 4 ágyasként 7400 Ft/4 fő, ugyanez 1 pótágygal 8400 Ft/4 fő.

Fizetés egyénileg, helyben (az árban benne van a 350 Ft/fő idegenforgalmi adó is)!

Ilyen szállásigényeteket, kérem, *írátok meg*. Az *Apáthy István Kollégium* telefonszáma: 06 62 541-756.

A már **pénteken** érkezőkkel este **vacsora a Halászcárdában** (Roosevelt tér) és **szombaton ebéd** (megbeszélés szerint; találkozás délből 12-kor a Dóm téren). **Vasárnap** délelőtt 9 órától **terefere** a Klauzál téren, a *Virág Cukrászdában* a szegedi *Gerbeaudban* a város egyik legszebb terén.

Jelentkezéseket házastársatokkal, gyerekekkel, unokákkal és dédunokákkal etc. együtt, továbbá szokásos személyi adataitokat minél előbb lehetőleg augusztus 8-ig szeretettel kéri és várja.

Dr. Kata Mihály, 6720 Szeged, Eötvös utca 6., telefon: 06 62 545-575, fax: 06 62 545-571, lakásomon: 6723 Szeged, Gáz utca 14/A; telefon: 06 62 477-197, mobil: 06 20 490-6659, e-mail: katam@pharm.u-szeged.hu

Dr. Kata Mihály