

17 Ontwerpen

Herman Vromans en Reinout Schellekens

Dit hoofdstuk gaat over het ontwerpen van geneesmiddelen. We bespreken eerst de achtergronden van ontwerpen en de plaats van het ontwerp in de productlevenscyclus. Dan beschrijven we hoe we alle aspecten van toepassing, kwaliteit, bereiding en controle in de ontwerpfase moeten integreren om een product van technologisch en therapeutisch goede kwaliteit te verkrijgen. Hierbij volgen we de filosofie van het zogenaamde Quality by design. Deze denkwijze passen we toe op het ontwerpen van een industrieel bereid geneesmiddel en op apotheekbereidingen. De verschillen hiertussen maken we in elke fase zichtbaar.

Aan het ontwerpproces gaat een oriëntatie op haalbaarheid van een bereiding of productie vooraf. Dit proces behandelen we in 1.2.6.

Dit hoofdstuk geeft de achtergrond van de opbouw van de hoofdstukken 26 tot en met 36 (deel IV van dit boek). Die hoofdstukken behandelen elk een specifieke toedieningsroute of -vorm.

17.1 Ontwerpfase (Quality by design)

De ontwerpfase houdt in dat we een behoefte of een idee uitwerken in een ontwerp van de samenstelling en bereidingswijze van een geneesmiddel. Onder ontwerp kwaliteit verstaan we de kwaliteit van samenstelling en bereidingswijze. Met de ontwerpfase begint de productlevenscyclus van een geneesmiddel. Deze bestaat uit de ontwerpfase, de productie, het gebruik en het verwijderen van het geneesmiddel. Met verwijderen bedoelen we dat het geneesmiddel niet meer wordt bereid, vanwege economische redenen of onvoldoende therapeutisch nut ten opzichte van risico's.

Ontwerpen volgens Quality by design is een ontwikkeling van de laatste jaren in het kwaliteitsdenken die het belang benadrukt van een goed ontwerp. We moeten de kwaliteit inbouwen in het

ontwerp. De CHMP/ICH richtlijn Q8 geeft hiervoor richting.^[1] De CHMP is het Committee for Medicinal Products for Human Use en ICH betekent International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; zie ook 6.3.8.

In deze richtlijn wordt beschreven dat het gaat om een systematische benadering van het ontwerp. Deze begint met het vastleggen van doelen. Quality by design legt de nadruk op het begrijpen van het product en het proces, en op procesbeheersing die is gebaseerd op wetenschappelijke gegevens en een risicoanalyse van het productieproces. Als we bij het ontwerp van een product alle bekende relevante factoren in kaart kunnen brengen met hun interacties, krijgen we de bandbreedte (design space) voor de in te stellen parameters (deeltjesgrootte, pH, mengtijd, etc.). Zo kunnen we een product verkrijgen dat aan de gestelde kwaliteitseisen voldoet. Dit is een beschrijving van een ideale situatie. We verbeteren de kwaliteit al als we het ontwikkelingsonderzoek naar samenstelling en bereiding daadwerkelijk gebruiken. Dit betekent concreet dat we onze kennis over de bereiding vergroten en de grenzen van diverse parameters onderbouwen die tijdens de productie gelden. Een goede documentatie van het ontwikkelingswerk bijvoorbeeld scheelt later veel werk bij het verklaren van procesafwijkingen of bij het aanbrengen van wijzigingen.

Quality by design stopt niet bij het ontwerpen van de samenstelling van een nieuw product. Het houdt ook in dat we alle processen die te maken hebben met bereiding en aflevering zodanig bewaken of veranderen dat het resultaat steeds een goed product is (zie ook hoofdstuk 6).

Quality by design betekent een koerswijziging bij de industriële productie van geneesmiddelen. Tal van zeer complexe producten zoals auto's en computers worden tijdens de productie wel intensief maar na de productie nauwelijks meer gecontroleerd. In de farmaceutische productiepraktijk realiseert men zich al vele jaren dat alleen de controle van het eindproduct onvoldoende zekerheden biedt om de kwaliteit te garanderen. Het is bekend dat in de farmaceutisch industriële productie bij ongeveer 20% van de batches achteraf een correctieve stap noodzakelijk is.^[2] Meestal gaat het om onbetekende afwijkingen zoals het uit een batch verwijderen van flacons met een enigszins scheef geplaatst etiket. Dit hoge percentage is echter wel een aanwijzing dat het ontwerpproces van geneesmiddelen in de farmaceutische industrie relatief conservatief is en in opzet en aanpak zelfs ouderwets. Deze situatie is mede ontstaan door de eis van autoriteiten dat de fabrikant bij de geringste verandering van product of proces data moet aanleveren over het behoud van de vastgelegde kwaliteit. Een door conservatisme gedomineerde situatie is natuurlijk ongewenst. Dat is de reden dat autoriteiten in regelgeving en inspecties deze verandering in aanpak nastreven.

Voor de apotheekbereiding houdt Quality by design een minder grote koerswijziging in dan voor de industrie. Het inbouwen van de kwaliteit in het bereidingsproces was lange tijd de enige mogelijkheid om vertrouwen te hebben in het eindproduct. Vanwege de beperkte analysemiddelen of zelfs het ontbreken daarvan is het achteraf vaststellen van de kwaliteit immers nauwelijks mogelijk. Het hele traject vanaf de aanvraag door de arts, ontwerp en bereiding lag lange tijd in één - deskundige - hand: die van de apotheker die lege artis werkte. Deze ondervond geen belemmeringen om noodzakelijke procesverbeteringen direct door te voeren. Later werd het begrip lege artis meer en meer uitgebouwd tot kwaliteitsdenken. Nog altijd ligt bij apotheekbereiding veel nadruk op in-procescontroles.

Eén koerswijziging is wel noodzakelijk bij apotheekbereiding, namelijk het explicieter nemen van de verantwoordelijkheid voor de verschillende stappen van het ontwerpproces. Er

is immers weinig onafhankelijk toezicht. Het zwakke punt van het ontwerp van de apotheekbereiding is de beperkte onderbouwing van de farmacotherapie en van de ontwerp kwaliteit van samenstelling en bereidingsvoorschrift. Deze gaat nog niet met een expliciete risicoanalyse gepaard.

Het ontwerpproces volgens Quality by design kent volgens^[3] de volgende fasen:

- doel van het geneesmiddel vaststellen, met specificaties (target product quality profile);
- ontwerp van de samenstelling en bereiding (product and process design development);
- vaststellen kritische procesparameters (identify critical quality attributes, process parameters and sources of variability);
- bewaken van de processen (control manufacturing processes to produce consistent quality over time).

We bespreken deze fasen achtereenvolgens, waarbij we om praktische redenen het kiezen van de toedieningsroute en het onderzoek naar de biologische beschikbaarheid als aparte fase hebben benoemd.

17.2 Doel van het geneesmiddel en specificaties

Voordat we een geneesmiddel kunnen ontwerpen moet er duidelijkheid zijn over de beoogde medische behandeling. Wat wil de arts bereiken, wat is de omvang van de te behandelen populatie, wat is de situatie van de patiënt, waar moet het geneesmiddel werken en hoe lang en waar vindt de toediening plaats (ziekenhuis of thuis)?

▼ Bipolaire depressie 1

De ontwerp specificatie voor de onderhoudstherapie voor patiënten met bipolaire depressie luidt als volgt. Gewenst is een tablet met x mg stof Y die werkzaam is in het centraal zenuwstelsel. Gezien de sederende werking en het ontbreken van een direct verband tussen farmacokinetiek en farmacodynamiek (PK/PD) wordt de stof bij voorkeur 's avonds voor het slapen ingenomen. De stof heeft een slechte smaak, zodat smaakmaskering gewenst is. Betreffende patiënten hebben (neuroti-

sche) problemen met het innemen van geneesmiddelen. De tablet moet een neutrale kleur hebben en bijzonder gemakkelijk in te nemen zijn. Omdat snelle absorptie leidt tot duizeligheid is een enigszins vertraagde afgifte gewenst.

Voor het toetsen van de farmacotherapeutische rationaliteit van apotheekbereidingen verwijzen we naar hoofdstuk 2. Bij het ontwerpen van geneesmiddelen voor kinderen moeten we zowel rekening houden met het aanpassen van de dosis aan de leeftijd en lichaamsgrootte als met het gebrek aan vaardigheid of de onwil van kinderen om tabletten of capsules in te nemen.

17.3 Toedieningsroute en biologische beschikbaarheid

De fysisch-chemische eigenschappen van het farmacon bepalen in belangrijke mate welke toedieningsroutes en -vormen mogelijk zijn. We denken hier aan eigenschappen als oplosbaarheid, partiticoëfficiënt ($\log P$), pK_a , membraanpassage, metabole stabiliteit en halfwaardetijd. Omgekeerd kunnen de toedieningsroute en -vorm de effectiviteit en toxiciteit van het farmacon beïnvloeden. De ene toedieningsroute en formulering is daarom

niet uitwisselbaar met de andere. Een farmacon dat in een orale vorm systemisch wordt toegepast, is wellicht nooit getest op lokale effecten.^[4] Hulpstoffen die we gebruiken in tabletformuleringen kunnen we niet zonder meer gebruiken in parenterale formuleringen. Wanneer we een andere toedieningsroute kiezen, zullen we het gebruik van hulpstoffen opnieuw moeten evalueren. In veel gevallen zal een bepaling van de toxiciteit opnieuw noodzakelijk zijn.

De toedieningsroute ligt bij een aanvraag voor apotheekbereiding meestal vast. Als onderdeel van de beoordeling van het recept, zal de apotheker ook de biofarmaceutische haalbaarheid moeten toetsen. Het zogenaamde biofarmaceutische classificatiesysteem (BCS; Biopharmaceutical Classification System) (figuur 17.1) is hierbij een nuttig model. Het BCS brengt farmaca onder in 4 klassen:

- Klasse I: hoge oplosbaarheid - hoge permeabiliteit;
- Klasse II: lage oplosbaarheid - hoge permeabiliteit;
- Klasse III: hoge oplosbaarheid - lage permeabiliteit;
- Klasse IV: lage oplosbaarheid - lage permeabiliteit.

Zie verder 18.12.1.

Bij het zoeken naar alternatieven voor orale medicatie (bijvoorbeeld bij patiënten die sondevoeding krijgen, kinderen of misselijke patiënten)

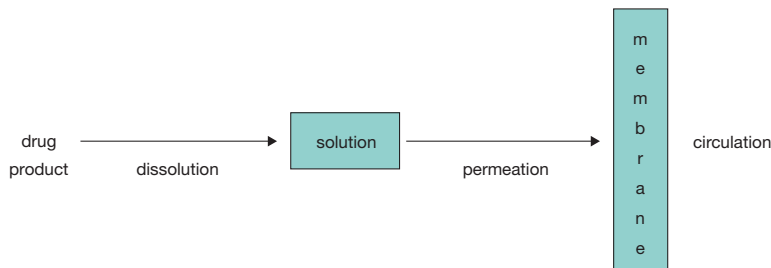
	HP	LP
HS	I	III
LS	II	IV

HP = high permeability

LP = low permeability

HS = high solubility

LS = low solubility



Figuur 17.1

Biopharmaceutical Classification System.

Tabel 17.1 Fysiologisch beschikbare volumina.		
toedieningsroute	vloeistof	volume (ml)
oraal	intestinale volume/glas water	250
rectaal	volume rectum	3
transdermaal	pleistermateriaal	0,2
buccaal/sublinguaal	speeksel	0,9
vaginaal	vaginale mucus	1,2
nasaal	neusdruppels	0,2

kunnen we nagaan of de parenterale, rectale of enterale route een geschikt alternatief is. Zie verder 27.4. Bij het wijzigen van de toedieningsvorm moet de apotheker onderkennen dat deze handeling invloed kan hebben op de biologische beschikbaarheid en op het metabolietenprofiel en dus op de werking en de veiligheid.

Rectale absorptie van oxcarbazepine

Een verstandelijk gehandicapte jonge vrouw met status epilepticus wordt het ziekenhuis binnengebracht. De ouders dachten dat de oxcarbazepine per os (1600 mg/dag) gestopt moest worden, waarna de aanval optrad. De klinische situatie maakt het onmogelijk om de patiënte per oraal of per sonde oxcarbazepine toe te dienen. Daarom wordt besloten om rectaal oxcarbazepine als vette zetpillen te geven (3 maal daags 400 mg). Na 40 uur is nog geen therapeutische bloedspiegel bereikt, zodat alsnog een sonde wordt ingebracht en enterale therapie wordt gestart. Adequate spiegels worden nu binnen 1 tot 2 dagen bereikt. Met deze casus illustreren we de technologische en biofarmaceutische problematiek bij het wijzigen van de toedieningsroute en -vorm.^[5]

Voor vrijwel alle toedieningsroutes bepalen dezelfde opeenvolgende stappen de biologische beschikbaarheid:

- het farmacon moet vrijkomen uit de toedieningsvorm via de stappen desintegratie van de toedieningsvorm en oplossen (= farmaceutische beschikbaarheid);

- daarna volgen de presystemische eliminatie, membraanpassage, eventueel first-pass metabolisme en entree in de systemische circulatie (= biologische beschikbaarheid).

Leerboeken leggen de nadruk veelal op de orale toediening. Toch gelden deze stappen principieel ook voor de meeste andere toedieningsroutes. Een geneesmiddel werkt bijvoorbeeld door moleculaire interactie met een receptor. De stof moet dus opgelost zijn en uiteindelijk bij de receptor terechtkomen. Als lokale werking gewenst is moet de stof zo min mogelijk penetreren in de lichaamsweefsels. Is systemische werking gewenst dan moet de stof, na oplossen, membranen passeren. Vervolgens zal mogelijk een eerste metabole stap (first-pass) volgen voordat de stof de systemische circulatie bereikt. Zie verder hoofdstuk 18.

Voor de stap ‘oplossen’ is de hoeveelheid beschikbare vloeistof van belang. Deze verschilt sterk per toedieningsroute (zie tabel 17.1).

Een lage dosis van een slecht oplosbaar farmacon kan in het intestinale volume (250 ml) nog wel oplossen terwijl een nasale formulering in de regel slechts de beschikbaarheid heeft over ongeveer 200 microliter. Na het oplossen volgt membraanpassage. Het is duidelijk dat de intestinale membraan zich onderscheidt van de andere barrières. Denk bijvoorbeeld aan de huid, een orgaan bedoelt om ons te beschermen, niet om stoffen te absorberen. Alleen zeer lipofiele stoffen kunnen de huid passief passeren. De absorptiekenmerken kunnen tussen de diverse toedieningsroutes aanzienlijk verschillen.

▼ **Bipolaire depressie 2: verandering toedieningsroute**

Voor de acute fase is een snelwerkend sedatief preparaat nodig. We kunnen hierbij denken aan een injectie of een snelwerkende mondspray. Deze kunnen echter niet alleen een ander absorptieprofiel, maar ook een ander metabolieprofiel hebben. Aanvullend klinisch onderzoek is daarom nodig.

We geven aan hoe we de biofarmaceutische principes kunnen toepassen bij het ontwerp van een orale toedieningsvorm.^[6] We gaan ervan uit dat het farmacon in de systemische circulatie terecht moet komen. Na orale toediening moet opname in de darm plaats vinden. Daarbij zijn er drie barrières te nemen: oplossen, membraanpassage en leverpassage.

Oplossen

Of de oplosbaarheid en oplosnelheid van het farmacon adequaat zijn, hangt af van de dosis en van het volume dat beschikbaar is voor het oplossen. Dit verband brengen we tot uitdrukking in het 'dose number', een dimensieloze grootheid.

$$\frac{D}{V \times C_s}$$

Waarin:

- D = dosis;
- V = (waterig) volume dat beschikbaar is voor oplossen;
- C_s = oplosbaarheid in water.

Bij een dose number < 0,1 is de oplosbaarheid van het farmacon niet de snelheidsbepalende stap.

Bij een dose number > 10 vormt de geringe oplosbaarheid wel een probleem voor de beschikbaarheid van het farmacon. Als de dosis van het farmacon niet oplost in de ongeveer 250 ml vloeistof die aanwezig is in de darm (een hoog dose number) kan de oplosbaarheid beperkend worden voor de opname in de darm. Een relevant deel van de dosis wordt dan niet geabsorbeerd en met de feces uitgescheiden. Moderne farmaca zijn veelal zeer slecht wateroplosbaar en dat stelt hoge eisen aan de formulering. In^[7] is een voorbeeld beschreven van de selectie van formuleringen voor stoffen met een lage wateroplosbaarheid.

Membraanpassage

De membraanpassage is afhankelijk van een aantal fysisch-chemische eigenschappen die samengebracht zijn in de regel van Lipinski (Lipinski's rule-of-5). De regel van Lipinski voorspelt slechte absorptie van een oraal toegediend farmacon als:

- het farmacon een molecuulgewicht heeft groter dan 500 Da;
- het farmacon lipofiel is (een octanol-water verdeelingscoëfficiënt, log P > 5);
- het farmacon het vermogen heeft om meerdere waterstofbruggen te vormen.

Deze regel van Lipinski geldt voor passieve diffusie over een membraan. Het is een vuistregel waarop natuurlijk uitzonderingen bestaan.

Leverpassage

Voordat een farmacon in de systemische circulatie terechtkomt, kan het in de darmwand en (meestal in veel hogere mate) in de lever een eerste metabole omzetting ondergaan. Dit first-pass-effect kan de beschikbaarheid van het farmacon te niet doen, ondanks het feit dat de verdere biofarmaceutische karakteristieken adequaat zijn. Zie verder 18.2.3.

17.4 Ontwerp samenstelling

Voordat we met het ontwerp van samenstelling (product) en bereidingswijze (proces) beginnen, moeten we de fysisch-chemische eigenschappen van het farmacon in kaart brengen: deeltjesgrootte en -verdeling, zoutvorm, polymorfie, oplosbaarheid in water in afhankelijkheid van pH, hygroscopiciteit, smeltpunt, sublimatiegedrag, kristalwater, dehydratatie-temperatuur. Uit specifieke wensen voor de optimale werking volgen eisen aan het afgiftepatroon van toedieningsvormen.

▼ **Bipolaire depressie 3. Ontwerp samenstelling vanuit de specificaties (target product quality profile) voor een tablet**

Het tablet bevat x mg stof Y. Op basis van biofarmaceutische eigenschappen verwachten we een goede opname na orale toediening. De stof heeft 50% first-pass-metabolisme, één van de metabolieten is matig actief. Stof Y heeft een halfwaardetijd van 6 uur en er is geen relatie tussen werking en plasmakinetiek. Er is echter wel een relatie tussen

bijwerkingen en plasmaprofiel. Voor de werkzaamheid moet de receptorbezetting > 75% zijn, gedurende ten minste 5 uur per dag. Vanuit PK/PD modellering kunnen we concluderen dat we een goede balans tussen werkzaamheid en bijwerking krijgen als het tablet een vertraagde afgifte heeft met de volgende specificatie: na 30 minuten is de afgifte < 30% maar > 10%, na 1 uur is de afgifte < 50% maar > 30% enzovoort.

Y is chemisch verenigbaar met de hulpstoffen a, b en c, maar is niet te combineren met d, e, f en g. Eenmaal opgelost in water kristalliseert Y bij drogen niet uit maar vormt een amorfe matrix die in de tijd kan uitkristalliseren. De amorfe fase kristalliseert versneld uit bij een RV (relatieve vochtigheid) van > 75%. Na drogen moet het granulaat daarom 24 uur bewaard blijven bij 20 °C en 90% RV.

De eigenschappen van de grondstof zijn ook relevant voor de fysische en chemische stabiliteit en de verenigbaarheid met de hulpstoffen en de verpakking. We onderzoeken bijvoorbeeld ook de verenigbaarheid met andere geneesmiddelen als we het nieuwe geneesmiddel moeten toedienen via dezelfde infuuslijn.

De toedieningsvorm heeft veel invloed op de fysische en microbiologische stabiliteit, het type verpakking, de verenigbaarheid met toedieningsystemen en de etikettering. Tot besluit van het ontwerp van de samenstelling stellen we de kwaliteitseisen op.

De samenstelling is niet los te zien van de bereidingswijze. Als een farmacon gevaarlijk is voor de persoon die het bereidt, zal de apotheker liever een vloeibare toedieningsvorm dan een vaste toedieningsvorm kiezen.

Het opstellen van de gebruiksinformatie is ook een onderdeel van het ontwerp samenstelling.

17.5 Ontwerp bereidingswijze

Een farmaceutisch productieproces bestaat uit opeenvolgende processtappen (unit operations). Een processtap is een onderscheiden activiteit die fysische veranderingen bewerkstelligt. Deze activiteiten zijn bijvoorbeeld mengen, malen, granuleren, drogen, comprimeren en coaten. De voorziene fysische veranderingen zijn gewenst. Onvoorziene fysische veranderingen zijn vaak ongewenst en/of

zelfs onbekend. De procesparameters die van invloed zijn op de relevante veranderingen noemen we de kritische parameters.

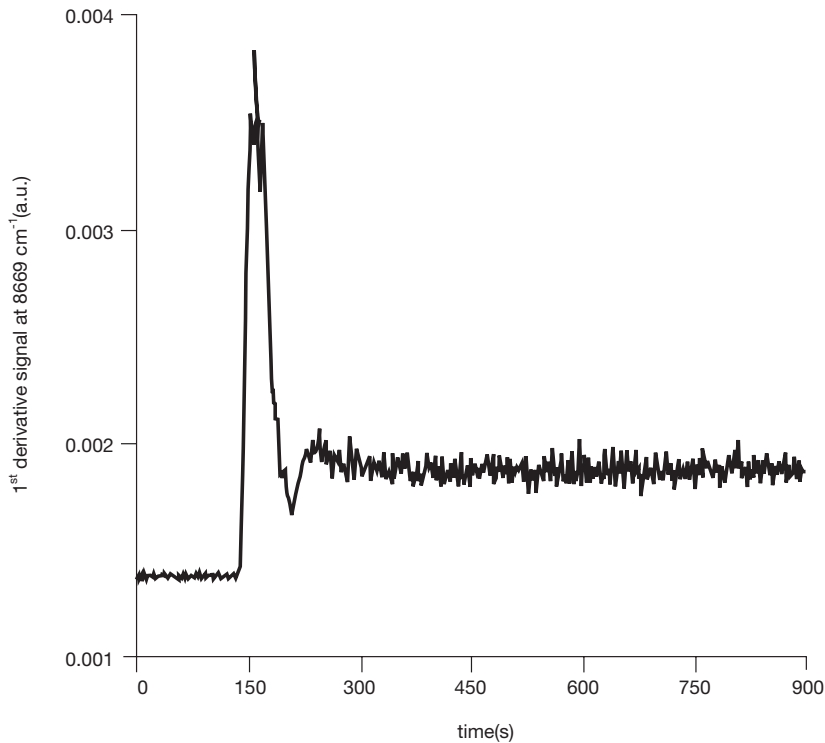
We zullen dus eerst de kenmerken van de procesparameters en de veranderingen die erbij optreden in kaart moeten brengen. Daarna moeten we aan de kritische procesparameters eisen (process window) stellen waarbinnen de procesvoering plaats moet vinden. Hierbij kunnen we denken aan de procescondities tijd, temperatuur, druk, pH, snelheid, maar ook aan omgevingscondities zoals luchtvochtigheid. Als de bandbreedte van de kritische parameters relatief ruim zijn is er sprake van een robuust proces. Afwijkingen en variaties in omstandigheden hebben dan geen direct effect op de productkwaliteit.

Een bereidingsproces zoals tabletteren heeft veel meer procesparameters dan bijvoorbeeld oplossen. Het bereiden van een steriele oplossing kent weer veel meer procesparameters dan het bereiden van een niet-steriele oplossing. Anders gezegd: tabletteren is veel ingewikkelder dan het maken van een oplossing. Wat apotheekbereiding betreft weet iedereen dat het bereiden van zetpillen heel wat meer variabelen kent dan het dispergeren van een farmacon in een crèmebasis.

We illustreren het weergeven van processtappen met de manier waarop dat gebeurt in het FNA. De bereidingswijze bestaat uit een opsomming van de achtereenvolgende processtappen. Die van Sulfadiazinesuspensie 100 mg/ml FNA (bereiding uit de grondstoffen met de rotor-statormenger) luidt bijvoorbeeld:

- oplossen onder koken van het methylparahydroxybenzoaat in 50 ml gezuiverd water;
- dispergeren van het colloïdaal aluminiummagnesiumsilicaat in de hete oplossing;
- dispergeren van de carmellosematrij in de suspensie;
- mengen met de suikerstroop;
- oplossen van citroenzuurmonohydraat en natriumcitraat in ongeveer 15 ml gezuiverd water, eventueel onder verwarmen;
- mengen van deze oplossing met de suspensie;
- dispergeren van de sulfadiazine;
- mengen van de frambozenessence met de suspensie;
- aanvullen met gezuiverd water en mengen.

Dus bestaat het bereidingsproces achtereenvolgens uit de processtappen: oplossen - dispergeren - dispergeren - mengen - oplossen - mengen - dispergeren - mengen - aanvullen/mengen.



Figuur 17.2

In-procescontrole: in-lijn controle van de menging met NIR (overgenomen uit ^[8]). Met NIR wordt het mengen van 15 g citroenzuur in 75 g Avicel PH-101 gemeten. De piek vertegenwoordigt een hoeveelheid niet gemengd citroenzuur die het venster van het NIR systeem passeert. Na 300 s is homogeniteit verkregen.

Als we een bereidingsvoorschrift voor apotheekbe-
reiding opstellen moeten we deze stappen uitge-
breider beschrijven. We moeten precies aangeven
hoe gemengd, gedispergeerd etc. moet worden bij
een gegeven chargegrootte en de gegeven appara-
tuur (zie 11.3.1).

We stellen marges op waarbinnen de charge-
grootte zich kan bevinden. De analyses voor de
eindcontrole zetten we in deze fase op en we vali-
deren deze. Afwijken van de chargegrootte moeten
we als wijziging van een kritische variabele zien en
mogen we alleen via een change control procedure
(zie 6.2.4) doorvoeren. Als voor gelijktijdig houd-
baarheidsonderzoek is gekozen, moeten we de
eerste resultaten van het houdbaarheidsonderzoek
afwachten voor we de charge vrijgeven.

17.6 Kritische product- en procesparameters

Elke processtap heeft kritische proces- en product-
parameters.

▼ Bipolaire depressie 4

Eenmaal opgelost in water kristalliseert
Y bij drogen niet uit maar vormt een
amorphe matrix die in de loop van tijd
kan uitkristalliseren. De amorphe stof is
chemisch instabieler dan de kristallijne
vorm en lost bovendien te snel op. Dit is
een kritische parameter omdat oplos-
snelheid kritisch is voor de bijwerking.
De amorphe fase kristalliseert versneld
uit bij een relatieve vochtigheid van >
75%. Na drogen moet het granulaat dus
24 uur bewaard blijven bij 20 °C en 90%
RV. Deze omzetting moeten we
beschouwen als een kritische processtap

die we logischerwijs moeten valideren en bij voorkeur tijdens het proces moeten controleren.

We moeten de kritische product- en procesparameters controleren, bij voorkeur tijdens het produceren. Aan elke processtap kunnen we in-procescontroles koppelen die ons moeten waarschuwen als we de procesparameters niet binnen de grenzen weten te houden.

Behalve eenvoudige in-procescontroles (kijken, pH meten, wegen, tellen, etcetera) is het ook mogelijk om analyses uit te voeren. Daarvoor gebruiken we in de industrie de term Process Analytical Technology (PAT). Zo passen we bij industriële productie de nabij-infraroodtechnologie (NIR) (figuur 17.2) toe voor in-lijnmeting van vochtgehalte, deeltjesgrootte en homogeniteit. In-procescontroles en PAT maken het mogelijk de productkwaliteit met meer zekerheid op te bouwen. We gebruiken ze ook om het proces bij te sturen (zie 13.5.4).

Mengen is een van de meest voorkomende kritische processtappen. Een homogene menging is kritisch voor bijvoorbeeld de gelijkmatigheid van gehalte (content uniformity) van tabletten of capsules. Poeder is meestal wit en een mengsel van witte poeders dus ook. Het is daarom niet met het oog te zien of menging voldoende is. Het onderzoeken van monsters van het mengsel geeft slechts beperkte informatie over de gelijkmatigheid van gehalte van de volledige charge en zegt nog minder over het gehalte van de individuele doseervorm. Daarom is het beter om het mengproces uitgebreid te onderzoeken. Hoe lang duurt het voordat het mengsel homogeen is? Welke procescondities zijn kritisch? Zijn er plaatsen waar minder intensieve menging optreedt? Koekt het mengsel plaatselijk aan? Wat gebeurt er bij afwijkingen van de instellingen? En wat misschien nog wel het belangrijkste is: zijn er in-procescontroles of zelfs in-lijnanalyses (PAT) te ontwikkelen die aangeven of een mengsel al dan niet homogeen is? Vervolgens zullen we met een validatieprogramma verifiëren of binnen het vastgestelde proces menging inderdaad overal heeft plaatsgevonden en of de gevonden in-procescontroles inderdaad de gewenste informatie geven.

Met productvalidatie testen we of de grenzen waarbinnen de parameters zich moeten bevinden juist zijn. We moeten onderzoeken welke onderdelen van het ontwerp van de samenstelling en bereidingswijze de kwaliteit van het product beïnvloeden. Dit noemen we ook wel onderzoek naar de robuustheid van het ontwerp. Als bijvoorbeeld

een pH wordt ingesteld op een bepaalde waarde moeten we weten buiten welke pH-grenzen de eigenschappen van het product essentieel veranderen. Andere voorbeelden zijn de hoeveelheid verdikkingsmiddel in verband met het uitzakken van een suspensie, of het type mengapparaat en de mengtijd en de invloed ervan op de homogeniteit van het product.

Ook conclusies uit het houdbaarheidsonderzoek maken deel uit van de productvalidatie. Zo kan bijvoorbeeld uit het houdbaarheidsonderzoek blijken of we een oplossing beter in een glazen of in een kunststof flacon kunnen bewaren. Informatie die we verkrijgen tijdens de validatiestudies kunnen we later gebruiken bij het beoordelen van afwijkingen tijdens routineproducties.

De productvalidatie staat los van procesvalidatie, aangezien deze onafhankelijk is van de locatie waar het product wordt gemaakt. Wanneer we een gevalideerd productontwerp hebben, hebben we vervolgens het gevalideerde proces nodig om het ook daadwerkelijk met constante kwaliteit te kunnen maken.

17.7 Bewaken product en proces

Door het verzamelen en bewaken van de gemeten procesparameters (van grondstofeigenschappen tot mengtijd), de resultaten van gehaltebepalingen en alle andere kenmerken van het bereidingsproces, kan de bereider de tolerantie van het ontwerp of design space - achteraf vaststellen.

Design space (ontwerpruimte) is volgens de Q8: de multidimensionale combinatie en interactie van input-variabelen en procesparameters waarvan is aangetoond dat ze de kwaliteit verzekeren. De ontwerpruimte zelf moet door de fabrikant worden vastgesteld en door de registratieautoriteiten worden goedgekeurd. Mocht de fabrikant veranderingen aanbrengen in product en proces die binnen deze ontwerpruimte vallen, dan hoeft hij deze niet ter goedkeuring aan de registratieautoriteiten voor te leggen.

De apotheekbereiding krijgt uiteraard ook te maken met veranderingen in product en proces. Als voorbeeld noemen we wijzigingen in grondstoffen en verpakkingsmateriaal. Het LNA tracht bij het opstellen van FNA-voorschriften de robuustheid van het ontwerp vast te stellen door grondstoffen van verschillende leveranciers te gebruiken en door een tiental apotheken het voorschrift uit te laten voeren en de resultaten te controleren. Via de FNA-preparatencontrole verkrijgt het LNA ook achteraf veel gegevens over de prak-

tijkvariatie die mogelijk is binnen de grenzen van een goed preparaat. Met het bezoeken van grondstof- en verpakkingleveranciers en het voortdurend geven van adviezen schept het LNA zoveel mogelijk waarborgen dat de apotheken zich niet buiten de ontwerpruimte begeven. Het LNA wordt door het College voor zorgverzekeringen (CVZ) gezien als de ‘producent’ van apotheekbereidingen.

De individuele apotheker moet de ontwerpruimte bewaken met een systeem van deskundigheidsbevordering en product- en procesvalidatie.

17.8 Dossiervorming en assortimentsopname

Een productdossier maakt de kwaliteit van het ontwerp van geneesmiddelen aantoonbaar. Een productdossier dat de aanvraag voor registratie begeleidt moet aan de eisen van de European Medicines Agency (EMA) (zie 6.3.8) voldoen. De rubrieken en indeling van dit productdossier - Common Technical Document (CTD) - is samen met de bijbehorende richtlijnen te vinden in^[9]

Voor geneesmiddelen die gebruikt worden voor klinisch onderzoek is een zogenaamd IMPD (investigational medicinal product dossier, zie ook 6.4.3) vereist.^[10] Hierin worden de productie en kwaliteit beschreven van de grondstoffen en het geneesmiddel. Verder staan hier ook de al bekende gegevens van het preklinische en klinische onderzoek in.

Het FNA bevat het ontwerp van de samenstelling en bereidingswijze voor de meest voorkomende apotheekbereidingen in Nederland. Ook voor de preparaten in het FNA is informatie over productkwaliteit, werkzaamheid en veiligheid beschikbaar. Wel is deze informatie vaak verspreid over verschillende bronnen. Dat betekent dat het productdossier van een FNA-preparaat veel groter is dan alleen het FNA-voorschrift. De kwaliteit van het preparaat kan analytisch worden gecontroleerd volgens het LNA-onderzoeksvoorschrift. De klinische en biofarmaceutische onderbouwing is in het FNA te vinden in het hoofdstuk ‘Therapie’, dat ook de therapeutische plaatsbepaling van het preparaat beschrijft: de verantwoording van de klinische behoefte aan het betreffende FNA-voorschrift. Doordat de FNA-preparaten zijn opgenomen in de G-Standaard is medicatiebewaking uitvoerbaar. De voor de patiënt relevante informatie is samengebracht in de FNA-bijsluiters. Hierin wordt aandacht besteed aan werking en bijwerkingen, contra-indicaties en wijze van gebruik.

Voor de omvang en diepgang van het productdossier van een apotheekbereiding zijn nog geen strikte regels. Wel moet de apotheker de degelijkheid van de onderbouwing in verband brengen met de grootte van het risico van een verkeerde samenstelling. In 11.7 gaan we daar nader op in.

De degelijkheid van een productdossier voor een apotheekbereiding moet samenhangen met het type bereiding en een risicobeoordeling op grond van de noodzaak van het middel, kwaliteit en aantal blootgestelde patiënten. De onderbouwing van de verschillende typen bereiding is in Nederland min of meer als volgt.

Niet-gestandaardiseerde individuele bereiding

Als de apotheker een niet-gestandaardiseerde individuele bereiding gaat maken, is er in de regel weinig tijd voor het uitvoeren van experimenten en/of proefbereidingen. Wel is voldoende aandacht voor de therapeutische plaatsbepaling en de veiligheid van de bereider nodig. Het bereidingsproces is op het niveau van de toedieningsvorm gevalideerd. Op grond van de controle van het ingevulde bereidingsprotocol en de uitslag van algemene in-procescontroles zal de apotheker het product vrijgegeven voor gebruik door de patiënt.

Bereiden van capsules voor pulstherapie met hoge doses dexamethason

Bij de dermatoloog meldt zich een vrouw van 77 jaar met etterende wonden (pyodermia gangrenosum). Na een eerdere episode werd de conventionele behandeling met prednisolon per os ingezet. Vanwege te weinig effect wordt nu besloten om een pulstherapie met hoge doses dexamethason per oraal te starten (1 maal daags 300 mg dexamethason, gedurende 3 dagen). Uit de literatuur^[11] is bekend dat de biologische beschikbaarheid van 300 mg per oraal ongeveer 60% is. Het dose number van 10 geeft aan dat de oplosbaarheid van dexamethason een beperkende factor kan zijn wat de apotheker aan het twijfelen brengt. Het klinisch bekende alternatief is echter een intraveneuze behandeling, wat de arts niet haalbaar acht voor de patiënte.

In de apothek wordt 300 mg dexamethasoncapsules bereid volgens het FNA-voorschrift. De apotheker besluit op overeenkomstige wijze

< P

de capsules te bereiden uit de grondstof en de dexamethason te mengen met het Primojel-capsulevulmengsel FNA in een mortier. Bij controle blijkt de bereiding te voldoen aan de LNA-eisen van gewichtsspreiding en afwijking van theoretisch gewicht alsmede aan de farmacopee-eisen van gewichtsspreiding. De charge wordt door de apotheker vrijgegeven voor gebruik.

De patiënte knapt op, maar had gezien het dose number wellicht met een lagere dosis toe gekund.

Bereiden van ivabradinecapsules (lage dosis)

Bij de cardioloog meldt zich een vrouw met persistente hartritme stoornissen. De toediening van flecainide, atenolol en metoprolol gedurende enige weken gaf geen verbetering door de sinustachycardie. In afstemming met patiënte besluit de arts te starten met ivabradine (Procoralan[®]). Omdat deze patiënte in het verleden een hypotensieve reactie liet zien na twee doses van 5 mg, wordt besloten om te starten met een zeer lage dosering van tweemaal daags 0,625 mg.

De grondstof is niet verkrijgbaar. De apotheker besluit om capsules te bereiden uit Procoralan[®] tabletten. Deze tabletten bevatten een coating, die echter niet de afgifte reguleert. Gezien de goede oplosbaarheid en absorptie van ivabradine (BCS klasse I stof) vindt de apotheker het verantwoord verder geen rekening meer te houden met de coating. Hij mengt de fijngewreven tabletten met lactosemonohydraat en vult het poedermengsel uit in capsules. Bij controle blijkt dat de charge voldoet aan de LNA-eisen van gewichtsspreiding en afwijking van theoretisch gewicht alsmede aan de farmacopee-eisen van gewichtsspreiding. Analyse achteraf met behulp van HPLC met diode array detectie-(DAD) laat een gemiddeld gehalte zien binnen de toegestane grenzen (90-100%) en een adequate gehaltespreiding.

Gestandaardiseerde individuele bereiding

Als de apotheker regelmatig een bepaalde individuele bereiding maakt, is een nadere onderbouwing van de ontwerp kwaliteit gewenst. Door lite-

atuur- en experimenteel onderzoek kunnen we aanvullende informatie verkrijgen over de farmacotherapie en over farmacologische eigenschappen zoals homogeniteit, stabiliteit^[12,13], microbiologische kwaliteit, verenigbaarheid, verdraagbaarheid en smaak. Daarbij kan de apotheker gebruik maken van de gegevens van een andere apotheek. In het bereidingsproces nemen we specifiekere in-procescontroles op. Een eindcontrole (veelal niet-destructief) door de bereider is bij elke charge nodig evenals een beperkte validatie van het voorschrift.

Voorraadbereiding

Voordat een voorraadbereiding in het assortiment wordt opgenomen, moeten we de ontwerp kwaliteit grondig onderbouwen. De farmacotherapie wordt kritisch bekeken en bij de keuze van toedieningsvorm en concentratie is terugkoppeling door de gebruikers zeer gewenst. Opschaling kan gevolgen hebben voor de bereidingswijze. We zetten een strategie op om de productkwaliteit te controleren door een combinatie van in-procescontroles (in het algemeen zullen dit off-line controles zijn), het testen van tussenproducten en het verrichten van een eindcontrole. De analysemethoden voor de eindcontrole zetten we op en valideren we. Gebruiksinformatie wordt opgesteld en eventueel onderbouwd met onderzoek, bijvoorbeeld de verenigbaarheid met andere geneesmiddelen bij contact in de infuuslijn (de zogenaamde Y-site compatibility). De eerste charge die wordt bereid en geanalyseerd, houden we in quarantaine totdat evaluatie van de bereiding en analyse heeft plaatsgevonden. Bij voorkeur is de chargegrootte altijd hetzelfde. De chargegrootte is een kritische variabele en wijziging ervan moet via een change control-procedure verlopen. Als we vermoeden dat het product een korte houdbaarheid heeft, moeten we de resultaten van de eerste analysetijdstoppen van het houdbaarheidsonderzoek afwachten.^[14,15]

17.9 Klinische evaluatie van product en behandeling

In tegenstelling tot geneesmiddelen met een handelsvergunning, onderzoeken we apotheekbereidingen in het algemeen niet eerst op effectiviteit en veiligheid voordat ze in de patiëntenzorg worden toegepast. Het is daarom van belang om de uitkomsten van een behandeling te evalueren (farmacovigilantie) en te betrekken op het al dan niet in assortiment houden of aanpassen van het product.

Het uitkomstenonderzoek zal in het algemeen bestaan uit waarnemingen door betrokken artsen, casuïstiek of retrospectieve analyse van patiëntendossiers. Als gestandaardiseerde apotheekbereidingen opgenomen zijn in de G-standaard maakt dat farmacovigilantie van deze producten beter uitvoerbaar. FNA-preparaten zijn al jarenlang opgenomen zodat daar gebruikscijfers van bekend zijn waarmee het ervaringscriterium^[6] kan worden ingevuld (zie 11.7.1).

Midazolamdrank wordt klysma

Voor pre-operatieve sedatie van kinderen past de anesthesist midazolam toe (0,5–0,8 mg/kg, maximaal 15 mg per os of rectaal). Midazolam heeft een gunstig profiel voor kleine ingrepen omdat het snel begint te werken, retrograde amnesie geeft en een korte halfwaardetijd heeft waardoor de patiënt snel ontwaakt. Echter, de midazolamdrank zoals we die in veel ziekenhuizen gebruiken, smaakt bijzonder onaangenaam. Met name bij de tweede en opvolgende behandelingen wekt de orale toediening daardoor stress op bij de kinderen. Soms weigeren kinderen de drank in te nemen of spugen een deel uit.

De arts verzoekt de ziekenhuisapotheek een klysma te ontwikkelen en te bereiden. Eerst probeert de ziekenhuisapotheker nog de smaak van de midazolamdrank te verbeteren. Na diverse mogelijkheden getest en afgekeurd te hebben, beoordeelt de ziekenhuisapotheker de aanvraag voor een klysma als rationeel. De beschikbaarheid van midazolam in het rectum evalueren we door aan de eerste charge patentblauw toe te voegen. De verpleegkundigen beoordelen de mate van lekkage door pre-operatief de onderbroek van het patiëntje te inspecteren. Ook toediening van het midazolamklysma gevolgd door een zetpil, geeft geen lekkage. De volledige dosis kan worden toegediend en dat lukt met een drank vaak niet. De artsen zijn tevreden over de bereikte sedatie. De ziekenhuisapotheker en de arts besluiten na dit experiment om de behandeling in het hele ziekenhuis te introduceren. Momenteel wordt deze vorm van sedatie in het UMC Groningen bij tientallen ingrepen per jaar toegepast. Met deze casus illustreren we hoe een ontwikkelproces kan lopen als de apotheker een andere toedieningsroute mogelijk wil maken voor een bekend farmacon.

17.10 Hoofdpunten

In Nederland produceren farmaceutische bedrijven, ziekenhuisapotheken en openbare apotheken geneesmiddelen. De schaalgrootte van de bereidingen binnen deze verschillende disciplines verschilt aanzienlijk. De uitgangspunten bij de productontwikkeling zijn vergelijkbaar maar er zijn verschillen bij de uitwerking van het ontwerp. In dit hoofdstuk lichten we de benadering van het ontwerp van een product toe. Een nieuwe ontwikkeling hierbij is het begrip ‘quality by design’. Dit wil zeggen dat de kwaliteit van het ontwerp de kwaliteit van het product bepaalt. Daarom besteden we veel aandacht aan alle onderdelen van het ontwerpproces.

Allereerst leggen we het farmacotherapeutisch doel vast en maken een keuze voor de gewenste toedieningsvorm. De fysisch-chemische eigenschappen van het farmacon bepalen (beperken) de mogelijkheden. Als de gewenste specificaties zijn beschreven ontwerpen we de samenstelling en de bereidingswijze. Wanneer we de kritische producten proceskenmerken kennen, leggen we zoveel mogelijk de bandbreedte vast van de parameters die invloed hebben op de kenmerken. Een ruime bandbreedte betekent dat het proces robuust is voor de betreffende parameter. Het begrip dat we hierbij hebben geïntroduceerd heet ‘design space’. Veranderingen binnen de design space hebben geen invloed op de kwaliteit van het eindproduct. Het gehele ontwerpproces wordt vastgelegd in een dossier. In de industrie is dit het registratiedossier en in de apotheek spreken we over een productdossier

17.11 Literatuur

- 1 CHMP/ICH-richtlijn Q8 Pharmaceutical Development 2008. Te raadplegen op: www.ich.org.
- 2 Macher J, Nickerson J. Pharmaceutical Manufacturing Research Project Final Benchmarking Report. McDonough School of Business. Georgetown University Washington, DC 20057 en John M. Olin School of Business Washington University in St. Louis 2006. Te raadplegen op: <http://faculty.msb.edu/jtm4/PMRP%20results>.
- 3 Yu LX. Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding and control. *Pharm Research* 2007;25:781-91.
- 4 Heijman JA, de Hooge MN, Nijsten MWN, et al. Complicatie: weefselnecrose. Toepassing en