

Forbedring af behandling og livskvalitet for mennesker med kroniske og langvarige sygdomme – muligheder ved lægemiddelformulering

Ph.d.-afhandling: *Characterization of Pharmaceutical Long-Acting Suspensions: Small-Scale Preparation and Stabilization*

Behandling af kroniske, eller langvarige sygdomme, kan sommetider resultere i reduceret livskvalitet grundet konstant og daglig administrering af adskillige lægemidler for at opnå optimal terapeutisk behandling. Denne problemstilling er særligt udtalt for kroniske sygdomme som skizofreni, bipolar lidelse, HIV, eller infektionssygdomme, der kræver langvarig behandling/beskyttelse, såsom tuberkulose eller malaria. Ovenstående sygdommene har alle det tilfælles, at den optimale behandling kræver en cocktail af mange forskellige lægemidler på daglig basis med et strikt doseringsregime for at reducere udsving i symptomer eller hospitalsbesøg for patienter, der lever med skizofreni eller bipolar lidelse, eller for at undgå udvikling af nye multiresistente bakterier, der er immune mod den traditionelle behandling mod tuberkuloses. Dog er der estimeret manglende overholdelse af medicinanvisningerne i en stor andel af disse patientgrupper med risiko for tilbagefald af symptomer og hospitalisering. Behandling af kroniske, eller langvarige sygdomme udgør derfor i dag et stort personligt problem for patienterne, men også et sundhedsmæssigt og samfundsøkonomisk problem grundet øgede sundhedsudgifter forbundet med hyppige hospitalsindlæggelser ved eventuelt tilbagefald. Tidligere studier har også vist en direkte korrelation mellem manglende eller delvis overholdelse af medicinangivelserne og øget risiko for hospitalsindlæggelse ved behandling med antipsykotika med klassisk tabletbehandling. Det kan eksempelvis skyldes pauser i medicinindtagelse under behandling af skizofreni eller bipolar lidelse grundet symptomfrie perioder, der giver patienten fornemmelsen af en manglende nødvendighed i at fortsætte behandlingen, der efterfølgende fører til et sygdomsmæssigt tilbagefald. Ovenstående nødvendiggør derfor alternativer til bedre behandling for at optimere livskvaliteten hos disse patientgrupper. Langtidsvirkende injektionspræparater har netop af denne årsag fået mere opmærksomhed i de seneste år, da formuleringerne har patienten i fokus ved at optimere doseringsfrekvensen. Det blevet klinisk bevist at langtidsvirkende injektionspræparater er med til at forbedre behandlingen af langvarige eller kroniske sygdomme ved at reducere doseringsfrekvensen af lægemidler gennem en enkelt injektion, som kan frigive et aktivt

lægemiddelstof i et sikkert og stabilt niveau i op til flere måneder eller år. Derved kan daglig indtagelse af en tablet eller kapsel erstattes med en enkelt injektion, eksempelvis hver måned. Livskvaliteten hos patienter, der lever med kroniske sygdomme, kan derved forbedres kraftigt ved at reducere doseringsfrekvensen og samtidig reducere risikoen for sygdomsmæssigt tilbagefald.

Antallet af langtidsvirkende injektionspræparater er i dag stigende med øget fokus på fremstilling af nye lægemidler, der kan gives som langtidsvirkende injektionsbehandling frem for en behandling med en daglig tablet. Fremstillingen af nye langtidsvirkende injektionspræparater består blandt andet af at konvertere tidligere godkendte lægemiddelstoffer, der tidligere er blevet brugt i en tabletbehandling, til injektionsformuleringer og derved justere doseringsfrekvensen. Derudover undersøges også nye lægemiddelstoffer, der er under udvikling, som potentielle kandidater til fremstillingen af nye formuleringer. For at imødekomme den øgede interesse i udviklingen af nye langtidsvirkende injektionspræparater, er det derfor nødvendigt at forstå de essentielle parametre, der påvirker opførslen og effektiviteten af formuleringerne under fremstilling og opbevaring for optimal performance. Netop ovenstående har været hovedfokus i mit Ph.d.-projekt med særlig fokus på langtidsvirkende suspensioner for at forstå de grundlæggende interaktioner mellem formuleringselementer gennem interdisciplinære karakteriseringsmetoder for at optimere fremstillingsprocessen af nye langtidsvirkende injektionspræparater.

Hvad er farmaceutiske suspensioner?

Farmaceutiske suspensioner er en velkendt formuleringsteknik inden for lægemiddelformulering. De udgør den største formuleringsstrategi til at fremstille langtidsvirkende injektionspræparater, da formuleringsmetoden muliggør opnåelse af en høj dosis ved samtidig minimering af injektionsvolumen. Det sikrer både muligheden for en lang frigivelse af lægemiddelstoffet efter en injektion samtidig med at minimere injektionssmerten, der ellers kan virke afskrækkende for patienter, der skal opstarte injektionsbehandling. Langtidsvirkende suspensioner består af få hovedelementer, som gør formuleringsteknikken forholdsvis simpel. De kritiske elementer består af et dårligt vandopløseligt lægemiddelstof, som er fordelt i vand sammen med en stabilisator, der sikrer partiklerne, ikke klumper sammen for nøjagtig dosis. Derefter justeres partikelstørrelserne af lægemiddelstoffet gennem mølning ved tilsætning af mølleperler, hvor partikelstørrelserne af stoffet

definerer frigivelsesprofilen for det enkelte stof, dvs. hvor lang tid det virker i kroppen. Dog er stabilisatoren og stabilisatorkoncentrationen, der skal sikre partiklerne, ikke klumper sammen, specifik for det aktive lægemiddelstof, der undersøges i formuleringen, med manglende forståelse for interaktionen uafhængigt af lægemiddelstoffet. På nuværende tidspunkt består udvælgelsen for sammensætningen af nye langtidsvirkende injektionspræparater af en erfaringsbaseret metode, hvor man forsøger sig frem indtil en passende sammensætning opnås, grundet en høj kompleksitet af interaktioner mellem lægemiddelstoffet og stabilisatoren. Det gør dog, at man ikke nødvendigvis opnår den mest optimale formuleringssammensætning, da man ikke kan teste alle stabilisatorer grundet tidsbelastningen og de store mængder af lægemiddelstof, der skal benyttes til screeningsstudier. Af denne årsag er der gennem mit Ph.d.-projekt blevet undersøgt forskellige fremstillingsmetoder til hurtigt at screene langtidsvirkende suspensioner i 1 mL skala ved samtidig at undersøge forskellige formuleringssammensætninger og hvordan de blev påvirket under fremstilling og efterfølgende opbevaring. Der blev blandt andet fundet ud af, hvordan man kunne justere fremstillingsmetoden baseret på stofegenskaberne, som f.eks. hvor møjlbare stofferne er, og hvordan disse egenskaber kan bidrage til stabiliteten af formuleringen. Derudover blev der forsøgt at opsætte metoder til at udlede relevant information vedrørende den passende stabilisator og stabilisator koncentration gennem overflade aktive egenskaber mellem faststof partiklerne og det vandige fordelingsmedie. Al forskning blev foretaget med intentionen om at forbedre den nuværende, eller dele, af den tidskrævende og screeningsbaserede metode for at definere formuleringssammensætningen af langtidsvirkende suspensioner, samt at minimere anvendelse af lægemiddelstof i dette arbejde af hensyn til miljøet.