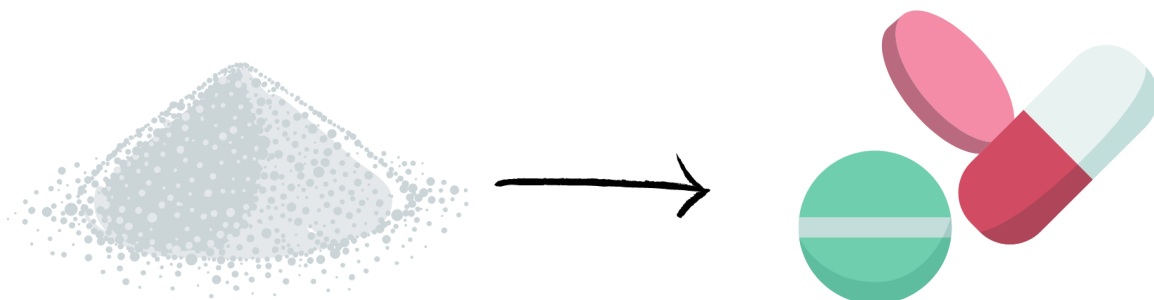


Galenische formulering: Hoe geneesmiddelen worden geformuleerd

Galeniek (galenica) is het proces waarin een werkzaam bestanddeel wordt omgezet in een gebruiksklaar geneesmiddel dat in de gewenste dosering kan worden toegediend. Galenische formulering betreft de beginselen van het bereiden en samenstellen van geneesmiddelen om hun absorptie te optimaliseren, en maakt deel uit van de farmacie, de discipline (of wetenschap) die zich bezighoudt met het ontwerp van de toedieningsvorm.



An **active ingredient** has to be **incorporated into a suitable form of administration** so that it can be **transported** to the part of the **body** where is needed

Medicines are required to:

- Contain an accurate dose
- Make active substance available for absorption
- Be stable
- Be convenient to administer and easy to take
- Be produced economically according to Good Manufacturing Practice (GMP)

Er is een werkzame stof nodig voor de ontwikkeling van formuleringen, onderzoeken op het gebied van veiligheidsbeoordeling en klinische onderzoeken. Van de werkzame stof wordt een toereikende hoeveelheid van goede kwaliteit geproduceerd tijdens de chemische ontwikkeling om te worden gebruikt in veiligheidsonderzoeken en voor wetenschappers om een geneesmiddel te formuleren.

Het geneeskundige product omvat de formulering van de werkzame stof (tablet, zalf, suspensie, oplossing), hulpstoffen (niet werkzame bestanddelen zoals lactose) en verpakkings-/toedieningsmiddel (blisterverpakking, fles, inhalator, flacon, voorgevulde spuit).

Galenische formulering voor niet-klinische onderzoeken

Niet-klinische veiligheidsonderzoeken richten zich op:

- Verkennen van de respons tot een maximaal te verdragen dosis
- Signaleren van mogelijke gevaren
- Genereren van voldoende gegevens om een risicobeoordeling te kunnen uitvoeren
- Helpen bij de dosisselectie voor de eerste klinische onderzoeken
- Aanvoeren van 'markers' om de veiligheid bij mensen te bewaken
- Leggen van een fundament voor gerichte gespecialiseerde onderzoeken

Deze veiligheidsonderzoeken kunnen echter niet altijd de veiligheid bij mensen garanderen, of de reacties bij mensen voorspellen. Veiligheidsonderzoeken beoordelen de veiligheidsmarges in de gegevens bij dieren en mensen. Bij dit soort onderzoeken wordt gekeken naar:

- toegediende dosis,
- mate en duur van systemische blootstelling,
- dagelijkse systemische blootstelling,
- blootstelling aan en identiteit van metabolieten, en
- blootstelling in doelorganen.

Veiligheidsonderzoek wordt uitgevoerd met de werkzame stof, en ook met alle verwante stoffen, oplosmiddelen, afbraakproducten, hulpstoffen en andere werkzame materialen en

afgeleiden die deel uitmaken van de uiteindelijke formulering.

Galenische formulering voor klinische onderzoeken

Factoren die worden meegewogen bij de ontwikkeling van een geschikte toedieningsvorm zijn aanvaardbaarheid voor de patiënt en specifieke vereisten voor het werkzame bestanddeel. Niet werkzame bestanddelen of hulpstoffen kunnen grotendeels het volume van een geneesmiddel bepalen en fungeren als dragers voor het werkzame bestanddeel. Zetmeel of lactose worden bijvoorbeeld in tabletten gebruikt, terwijl emulsies op basis van water en olie in zalf worden gebruikt.

De toedieningsvorm heeft ook invloed op absorptie, de beschikbaarheid van de werkzame stof en dus het therapeutische effect van een geneesmiddel. Het bepaalt hoe het werkzame bestanddeel het lichaam binnenkomt, waar en in welke hoeveelheid het vrijkomt, en hoe snel het wordt geabsorbeerd. Bovendien moet de toedieningswijze ervoor zorgen dat de patiënt het geneesmiddel veilig kan doseren en eenvoudig kan hanteren.

Formuleringswetenschappers zorgen ervoor dat de stof kan worden geabsorbeerd door het lichaam en dat de therapeutische dosis het doelorgaan bereikt. Niet elke werkzame stof is geschikt voor inname als tablet, en speciale eisen met betrekking tot de toedieningsvorm (injectie in het oog, producten voor inhalatie, of tabletten die oplossen in de mond van de patiënt) vormen regelmatig nieuwe uitdagingen voor formuleringswetenschappers.

Good Manufacturing Practice (GMP)

Alle geneesmiddelen, inclusief generieke geneesmiddelen en biosimilars, moeten worden geproduceerd volgens de richtlijnen voor een goede manier van produceren (Good Manufacturing

Practice, GMP) voordat ze worden toegediend aan mensen.

GMP biedt richtlijnen voor de productie, het testen en de kwaliteitswaarborging om er zeker van te zijn dat een geneesmiddel veilig is voor menselijke consumptie. Veel landen hebben specifieke wet- en regelgeving die voorschrijft dat fabrikanten van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen de GMP-procedures volgen. De meeste regelgeving is gebaseerd op internationaal overeengekomen richtlijnen.

De GMP-richtlijnen volgen enkele basisprincipes:

- **Hygiëne:** Farmaceutische productiefaciliteiten moeten een schone en hygiënische ruimte hebben.
- **Gecontroleerde omgevingscondities** ter preventie van kruisbesmetting van een geneesmiddel met een ander bestanddeel of een ongerelateerde stof, wat het geneesmiddel onveilig voor menselijke consumptie kan maken.
- **Helder gedefinieerde en gecontroleerde productieprocessen:**
 - Alle belangrijke processen worden gevalideerd om consequente toepassing en naleving van de specificaties te waarborgen.
 - Wijzigingen in het proces worden geëvalueerd.
 - Wijzigingen die gevolgen hebben voor de kwaliteit van het geneesmiddel worden waar nodig gevalideerd.
 - Instructies en procedures zijn in heldere en ondubbelzinnige taal geschreven. (Good Documentation Practices – GDP).
 - Medewerkers wordt geleerd hoe ze de procedures moeten uitvoeren en documenteren.
- **Rapportages worden handmatig** of met hulpmiddelen gegenereerd gedurende de productie om aan te kunnen tonen dat alle vereiste stappen die in de gedefinieerde procedures en instructies worden genoemd ook daadwerkelijk zijn genomen, en dat de kwantiteit en

kwaliteit van het geneesmiddel is zoals verwacht.

- **Afwijkingen worden onderzocht en gedocumenteerd.**
- **Productierapportages** (inclusief distributie) die mogelijk maken dat de volledige geschiedenis van een partij traceerbaar is en in een begrijpelijke en toegankelijke vorm bewaard blijft.
- **In de distributie** van geneesmiddelen is het kwaliteitsrisico geminimaliseerd.
- Er is een systeem beschikbaar voor **het terughalen van partijen** geneesmiddelen uit de verkoop of leveringsketen.
- **Klachten over verkrijgbare geneesmiddelen worden onderzocht**, de oorzaken van kwaliteitsgebreken worden bestudeerd, en er worden gepaste maatregelen getroffen met betrekking tot de gebrekkige geneesmiddelen en om herhalingen te voorkomen.

Overige informatiebronnen

- EU Good Manufacturing Practices Guidelines
- WHO Good Manufacturing Practices Guidelines

A2-2.06-V1.4