



“Nieuwe innovatieve geneesmiddelen vergen nieuwe innovatieve testmethodes”

Tijdens de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen worden vaak meerdere kandidaat-geneesmiddelen geproduceerd. Het doel is om geneesmiddelen te ontwikkelen waarbij de actieve stof zo goed mogelijk vrijkomt en geabsorbeerd kan worden tijdens de maag-darmpassage. Tevens is het zaak om de optimale dosering te bepalen, wat directe implicaties heeft op de innamefrequentie en bijwerkingen voor de patiënt.

Door **Susan Bellmann**

Vroeger vond de evaluatie van geneesmiddelen middels klassieke dissolutietechnieken plaats. Dat zijn bekers met een roerder, waar het oplossingsgedrag en vrijkomen van de makkelijk oplosbare actieve stof in een specifieke buffer gemeten kan worden. Deze klassieke methodes zijn wel bekend en geaccepteerd door regelgevende autoriteiten.

In tegenstelling tot vroeger, worden steeds meer slecht oplosbare geneesmiddelen ontwikkeld. Dit stelt de farmaceutische industrie voor nieuwe uitdagingen omdat daarvoor nieuwe formuleringconcepten nodig zijn. Uiteindelijk vragen innovatieve formuleringconcepten ook nieuwe testen om de kandidaat geneesmiddelen te laten evalueren, omdat de gebruikelijke dissolutietechnieken niet meer voldoende voorspellend zijn voor de menselijke situatie. Een



Susan Bellmann

Afdelingsmanager, TIM - in vitro Gastrointestinal Research

belangrijke oorzaak hiervan is dat de dissolutie de fysiologische samenstelling van de maag-darmsappen en het proces van dynamische transitie door het maag-darmkanaal ontoereikend simuleren.

Dierstudies als model voor de mens

Derhalve maakt men vaak gebruik

van dierstudies als model voor de mens. Maar ook hier laat onderzoek zien dat de uitkomsten van dierstudies onvoldoende voorspellend zijn voor de menselijke situatie. Dat heeft te maken met verschillen in anatomie, eetgedrag en ook de maag-darmfysiologie van de dieren. Als gevolg hiervan kan een kandidaat-geneesmiddel, die in een dierstudie goed lijkt te werken, niet voldoende geschikt zijn voor de mens. Met grote regelmaat moeten kostbare humane studies herhaald worden met een andere kandidaat.

Alternatief

Als alternatief voor dierstudies en dissolutietechnieken kunnen zogenaamde maag-darm-modellen gebruikt worden. Dit zijn apparaten die de menselijke maag-darmprocessen nauwkeurig nabootsen en gebruik maken van fysiologisch samengestelde (echte) maag-darmsappen. Deze modellen, met een accurate nabootsing van de maag-darmcondities, hebben een hoge voorspel-

lende waarde voor het gedrag van geneesmiddelen in het lichaam.

Maag-darm modellen

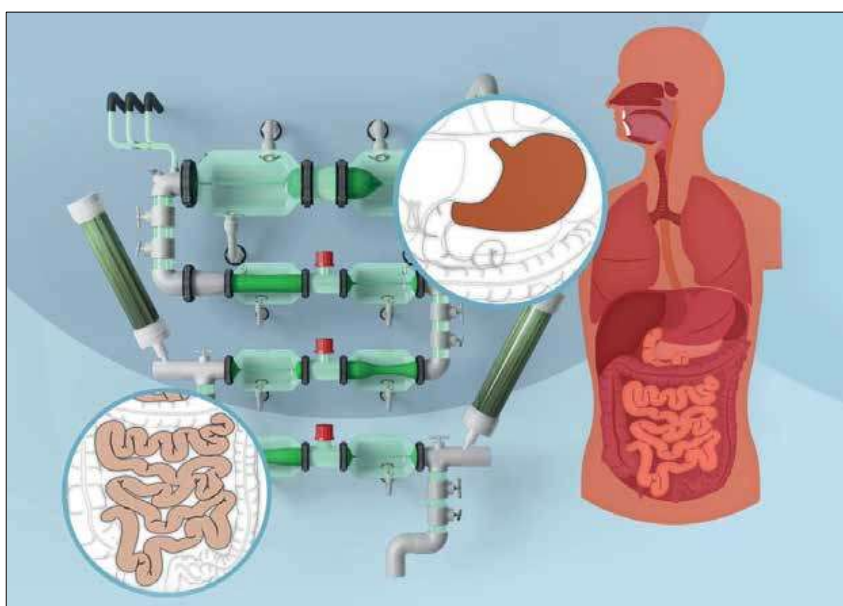
25 jaar geleden is TNO in Zeist begonnen met het ontwikkelen van maag-darm modellen, genaamd TIM Intestinale Modellen. TIM is een computergestuurd apparaat bestaande uit compartimenten die elk de individuele condities van verschillende onderdelen van het maag-darmkanaal simuleren. Ingenomen voedsel of geneesmiddelen worden door het model getransporteerd en gaandeweg vindt de vertering en disintegratie van de formulering plaats. De opname van de opgeloste geneesmiddelfractie wordt door specifieke membranen gesimuleerd. De analyse van deze monsters genereren een opnameprofiel in de tijd en maakt het nauwkeurig vergelijken van verschillende kandidaten mogelijk. Ondertussen maakt het model vast onderdeel uit van de productontwikkeling van geneesmiddelen binnen de marktleaders van de farmaceuti-

sche industrie, omdat de voorspellende waarde van TIM ten opzichte van de humane situatie hoger dan tachtig procent is (Barker et al. 2014, Journal of Pharmaceutical Sciences). Daarmee draagt TIM bij aan een significante afname van dierproeven.

Innovatieve testmethodes

Nu is het zaak om de regelgevende autoriteiten te overtuigen van deze globale trend om orale geneesmiddelen op een fysiologisch relevante manier te testen, in plaats van minder voorspellende modellen en technieken.

Nieuwe innovatieve geneesmiddelen vergen nieuwe innovatieve testmethodes, niet alleen voor het verminderen aan dierproeven, maar ook voor een betere voorselectie van geneesmiddelen voor humane studies. Uiteindelijk leidt dat nu al tot lagere ontwikkelingskosten en een korter ontwikkelingstraject voor nieuwe en verbeterde geneesmiddelen. ■



TRISKELION
RESEARCH FOR BETTER LIVING

**TIM:
NIEUWE INNOVATIEVE
TESTMETHODEN
VOOR ORALE
GENEESMIDDELEN**