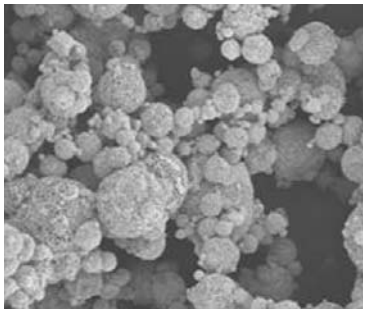
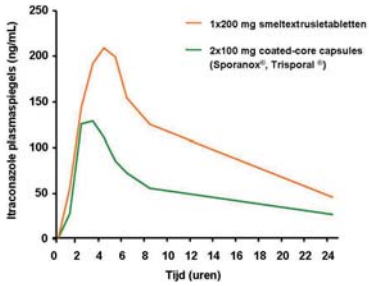
FOLIA PHARMACEUTICA

TOEDIENINGSVORMEN

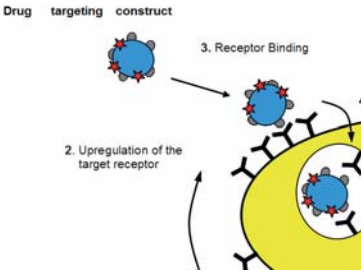
22 SUIKERGLAZEN VOOR DE STABILISATIE VAN BIOFARMACEUTICA EN DE ONTWIKKELING VAN NIET-PARENTERALE TOEDIENINGSVORMEN
WOUTER HINRICHS & JEAN PIERRE AMORIJ



28 ONTWIKKELING VAN TOEDIENINGSVORMEN BIJ SLECHT OPLOSBARE GENEESMIDDELEN
LIEVEN BAERT & GERBEN VAN 'T KLOOSTER



38 HET ADRESSEREN VAN GENEESMIDDELEN: EEN GEAVANCEERDE VORM VAN THERAPIE
MARLIES SCHIPPERS, LEONIE BELJAARS & KLAAS POELSTRA



OVERIGE RUBRIEKEN

05 VOORWOORD JUDITH BORST
06 VOORWOORDEN
08 EDITORIAL PROF. DR. H.W. FRIJLINK
11 AGENDA'S
12 K.N.P.S.V.-LIED
13 PERSBERICHT K.N.P.S.V.-BESTUUR
14 SECRETARIEEL VERSLAG CONGRES AV
15 VERSLAG 29STE SPORTDAG DER K.N.P.S.V.
16 VERSLAG EPSA CONGRES 2008
18 VERSLAG LUSTRUMCONGRES DER K.N.P.S.V.
36 INTERVIEW MET DHR. K.C. CHEUNG

REDACTIE

JUDITH BORST	VOORZITTER/HOOFDREDACTEUR
JASPER LODDER	SECRETARIS
ELINE STOUTJESDIJK	PENNINGMEESTER
ANNE VAN HEES	REDACTEUR I/PENNINGMEESTER II
MARTIN POOL	REDACTEUR II/DESIGN
SVEN DE KROU	REDACTEUR III

DRUKKERIJ
HEGADRUK BV
DEN HAAG

OPLAGE
2500 STUKS

SOFTWARE
QUARKXPRESS 6.1

KOPIJ
REDACTIE FOLIA PHARMACEUTICA
TAV. JASPER LODDER
HELPER KERKSTRAAT 51
9722 DA GRONINGEN
06-41747008
FOLIA@KNPSV.NL
CEDE MAIORI, FOLIA!

BESTELLEN VAN DE INGEBONDEN FOLIA KAN DOOR VOOR 1 AUGUSTUS CONTACT OP TE NEMEN VIA FOLIA0708@GMAIL.COM

Copyright 2007/2008 - Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of welke andere wijze dan ookzonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de commissie ter redactie van de Folia Pharmaceutica

'Nihil Novum Sub Sola'
FOLIA PHARMACEUTICA

WAARDE LEZERS,

Voor u ligt alweer de laatste Folia Pharmaceutica die wij als redactiecommissie '07-'08 uitbrengen. Na een jaar vol gezellige vergaderingen, stressende deadlines en ongeduldige blikken op de brievenbus, geven wij het stokje door aan onze opvolgers. We wensen hen, maar zeker ook alle nieuwe afdelingsbesturen veel succes voor het komende jaar.

Een onderwerp, dat zeker de belangstelling verdient, is 'Toedieningsvormen'. Daarom hebben we dit laatste nummer geheel gewijd aan dit thema.
Veel farmaceutische bedrijven blijven op zoek naar nieuwe leads, in de hoop een blockbuster te vinden. Zonder een geschikte toedieningsvorm echter, kan een farmacon zijn werk moeilijk verrichten. Het is dan ook begrijpelijk dat er steeds meer aandacht komt voor de verschillende toedieningsvormen.

Prof. Dr. Frijlink zal in een editorial duidelijk maken welke aspecten een rol spelen in het ontwikkelen van een geschikte toedieningsvorm.
Slecht oplosbare stoffen kunnen met behulp van verschillende technieken, zoals micronisatie, complexatie en het maken van vaste dispersies, toch worden toegediend. Lieven Baert en Gerben van 't Klooster vertellen u over deze technieken, die bijdragen aan een hogere beschikbaarheid.

Met behulp van 'drug targeting' kunnen reeds ontdekte farmaca, die aan de kant werden gelegd omdat ze te toxisch waren, een nieuw leven worden ingeblazen. Ze komen immers alleen nog aan op de plaats van bestemming, waardoor de dosering verlaagd kan worden en andere weefsels gespaard blijven.

Biofarmaceutica, die voorheen niet goed toepasbaar waren vanwege hun instabiliteit en korte houdbaarheid, zullen wellicht dankzij de suikerglastechnologie over enkele jaren zelfs in tabletvorm verkrijgbaar zijn. In het artikel van Wouter Hinrichs van de afdeling Farmaceutische Technologie en Biofarmacie van de RUG, wordt uitgelegd hoe deze technologie ontwikkeld is.

Dan rest mij slechts u voor de laatste maal veel leesplezier te wensen,
Met vriendelijk groet,

Judith Borst (hoofdredacteur)
h.t. voorzitter van de commissie ter redactie van
de Folia Pharmaceutica 2007-2008 "Focus"

K.N.P.S.V.

Waarde leden der K.N.P.S.V., beste lezers,

Het einde van het studiejaar is in zicht. De laatste tentamens moeten nog gemaakt worden, de laatste practica worden nog gelopen en de gelukkigen onder ons die al klaar zijn, kunnen nu lekker van de zon genieten.

De K.N.P.S.V. heeft ook niet stil gezeten. Na overleg met de KNMP is besloten een persbericht uit te zenden. Dit gaat over de gevolgen die het transitie-accoord en het preferentiebeleid hebben voor de studenten. Het stuk staat ook in deze Folia.

Verder was er afgelopen maand ook de eerstejaarsactiviteit, waarbij er met bootjes op de Loosdrechtse plassen werd gezeild. Dit was een groot succes. Op zaterdag 21 juni was de Sportdag. Studenten uit de drie steden kwamen bij elkaar om te kanoën en daarna te barbecuen.

Dit is dan nu ook alweer het laatste nummer van de Folia en het boeiende onderwerp dat dit keer aan bod komt is 'toedieningsvormen'. Het is een essentieel onderdeel van de medicatie en het is dan ook niet verwonderlijk dat er veel aandacht aan besteed moet worden. Het bepaald de manier waarop het geneesmiddel wordt afgegeven en daardoor ook de farmaceutische en biologische beschikbaarheid. Ik ben dan ook erg benieuwd naar welke onderwerpen de schrijvers aansnijden.
In ieder geval, succes met de laatste loodjes, geniet van de vakantie en tot

na de zomer!

Groetjes Eveline Richert
h.t. voorzitter der K.N.P.S.V.

PHARMACIAE SACRUM

Waarde leden der K.N.P.S.V.,

Dit is alweer het laatste nummer van de Commissie ter Redactie van de Folia Pharmaceutica 2007-2008 "Focus". De commissie heeft ons het afgelopen jaar voorzien van interessante nummers gehuld in een aantrekkelijk nieuw jasje. Evenals er een eind komt aan een commissiejaar, komt er ook een eind aan een bestuursjaar. Wanneer deze Folia u heeft bereikt, heeft de bestuursoverdracht van Pharmaciae Sacrum plaatsgevonden. Vandaar dat ik in deze Folia samen met mijn opvolger Maarten Boon het woord tot u richt. Ik kijk terug op een prachtig jaar en ik wil u namens het 126e bestuur hiervoor bedanken.

Namens het 127e bestuur der G.F.S.V. "Pharmaciae Sacrum" kan ik u mededelen dat we veel zin hebben in het komende jaar! We gaan weer uit van een grote groep eerstejaars die we met de vele activiteiten hopen enthousiast te maken voor onze mooie vereniging.

De laatste Folia van deze jaargang staat in het teken van 'Toedieningsvormen'. Een geneesmiddel is weinig waard zonder een goede toedieningsvorm. De ontwikkelingen op dit gebied hebben ervoor gezorgd dat de patiënt het geneesmiddel op een comfortabele en veilige manier kan gebruiken. Wij zijn zeer benieuwd hoe de commissie invulling heeft gegeven aan dit thema.

De zomervakantie nadert en dat betekent dat u waarschijnlijk ook weer een studiejaar verder bent. Wij wensen u alvast een goede, welverdiende zomervakantie toe. Tot slot willen wij u veel plezier toewensen met het lezen van deze Folia en hopen wij u binnenkort weer te mogen ontmoeten tijdens één

van de activiteiten in het Hoge Noorden of van de K.N.P.S.V.

Met vriendelijke groet,

Namens het 126e en het 127e bestuur der G.F.S.V. "Pharmaciae Sacrum",

Wai-Ping Choo en Maarten Boon
e.t. praeses en h.t. praeses

„AESCULAPIUS"

Waerde leden der K.N.P.S.V.,

Het is zover, bestuursjaar 2008-2009 is officieel begonnen. Inmiddels hebben zowel de KNPSV als de afdelingen allemaal een nieuw, fris en fruitig bestuur en wij zijn e.t.-bestuur geworden. Om bestuursjaar 2007-2008 goed af te sluiten, is er traditiegetrouw nog een DOEI-dag voor alle besturen '07-'08.
Een jaar lang een vereniging besturen, het is iets waarvan je van te voren niet weet wat het zal gaan inhouden. Als we er dan achteraf op terugkijken, kunnen we zeggen dat het een geweldig jaar is geweest. Als bestuur hebben wij alles eruit gehaald wat erin zat en we hebben absoluut geen spijt dat we dingen niet gedaan hebben. Toch is het na een jaar ook wel weer mooi geweest. Nu is er weer een tijd aangebroken dat je zelf je agenda kunt beheren en dus weer tijd hebt voor je eigen dingen.
De besturen '08-'09 wil ik allemaal heel veel plezier wensen en op het hart drukken dat ze overal van moeten genieten.
Voor ons als leden, betekent het weer een heel jaar boordevol mooie activiteiten en maar eerst allemaal nog een hele fijne zomer met mooi weer!

Juni is bijna afgelopen en dit betekent dat er drie nieuwe bestuurderen zijn aangeschoven bij de K.N.P.S.V.. Ik heb de eer om te vertellen dat ik de leiding heb gekregen over de afdeling in Leiden. Na kandidaat-bestuur voor een paar maanden geweest te zijn ondervinden we nu wat het inhoudt om huidig bestuur te zijn. Vijf andere mensen met een andere optiek die "Aesculapius" nog groter willen laten groeien. Een andere toedieningsvorm zou je kunnen zeggen. Of wij een tablet zijn of een intraveneuze toedieningsvorm is nog afwachten. Over een jaar kunnen we pas vertellen of we een

snelle start hebben gemaakt of eerst moesten warm lopen. De inzet en grootse plannen zijn in ieder geval aanwezig. Maar eerst krijgen wijzelf een ander plekje binnen de Universiteit van Leiden. Ons hok gaat verhuizen, wat enerzijds betekent dat we ruimte moeten inleveren. Anderzijds kunnen wij ons bestuursjaar fris beginnen en de locatie helemaal ons eigen maken.
En als gekeken wordt naar de HOI-dag van dit bestuursjaar dan kan verwacht worden dat ook dit jaar de band tussen de afdelingen hecht zal zijn.
Wens ik iedereen een fijne zomer en verwacht ik u allen terug te zien op de vele activiteiten!
Vivat, Crescat, Floreat, "Aesculapius"!

Met vriendelijke groeten,
namens het 122ste bestuur der L.P.S.V. "Aesculapius" 'Alet it be?'
Alette Ouwerling
e.t. praeses aesculapii 07-08

Namens het 123e bestuur der L.P.S.V. "Aesculapius" 'Zwaanzinnig',
Tatjana Zwaans
h.t. praeses aesculapii

UNITAS PHARMACEUTICORUM

Waarde leden der K.N.P.S.V.,

De seizoenen wisselen, dat is altijd een goed begin van een voorwoord. Niet alleen kan het in vier edities worden geschreven omdat het feitelijk zo is, daarnaast is het een metafoor waar je daadwerkelijk alles voor kunt gebruiken. Het wordt dus aan het einde van dit foliaseizoen tijd om te wisselen en een keer te beginnen met een serieus voorwoord.
Want zelfs het Pharmaceutisch Weekblad begon met een serieuze aanhef, zonder grappige kwinkslag. Het wordt een serieuze tijd in apothekersland en de enige die lacht om alle grappen en grollen is de zorgverzekeraar. Er wordt op dit moment belangrijke regelgeving gemaakt door de overheid, alleen de belangrijkste partij zie of hoor ik nooit. Dat zijn namelijk de farmaciestudenten, die binnen een aantal jaar in deze sector gaan werken en daarmee vanaf het begin van hun carrière met deze regelgeving te maken krijgen.
Het wordt dus tijd dat de seizoenen wisselen en de farmaciestudent van zich laat horen. Daarom heeft U.P. een nieuw en mondig bestuur gevormd, die na een zware inwerkperiode er klaar voor is om een jaar lang hun leven op te geven voor de vereniging.
Serieus, gedreven en met een grappige kwinkslag zullen zij het komende academisch jaar tegemoet gaan en zullen zij de seizoenen zien wisselen.
Serieus, gedreven en altijd klaar om gezellig een praatje te maken zitten wij op het U.P.-hol. Nog even onverbiddelijk aan de studie, om ook de laatste vakken met succes af te ronden. Zodat wij ons een jaar lang kunnen inzetten voor de vereniging en de studie even laten voor wat het is.
De wereld van de farmacie is in beweging, maar sommige dingen veranderen niet. Zo ook de toedieningsvormen, al tijden bereiden wij capsules, crèmes, drankjes en dergelijke. In de verschillende blokken leren wij deze bereidingen te maken, met aan het einde van het blok een gezellige bereidingstoets. Om mettertijd in de apotheek te staan en alle bereidingen door te sturen naar een centrale bereidingsapotheek. Sommige veranderingen in de farmaceutische wereld zijn wel positief, indien je bereiding uiteraard niet apprecieert.
Een tijd van rust ligt voor ons, een tijd waarin wij kunnen wennen aan onze nieuwe functie. Wij hopen iedereen snel weer fit en vol energie op een van de activiteiten van de K.N.P.S.V. of van U.P.S.V. "Unitas Pharmaceuticorum" te zien.

Met vriendelijke groet,
Rick Henderik
h.t. praeses der U.P.S.V. "Unitas Pharmaceuticorum"

Johan de Raad
e.t. praeses der U.P.S.V. "Unitas Pharmaceuticorum"

Toedieningsvormen: jes van de moderne

Zolang als de mensheid probeert om farmacotherapie te bedrijven, worden er toedieningsvormen gebruikt om de therapeutisch actieve verbinding op een zo optimaal mogelijke wijze aan de patiënt toe te dienen. Al voor onze jaartelling werden drankjes (bijvoorbeeld aftreksels van bladeren), tabletten en inhalatievormen (het inhaleren van rook) toegepast. Daarnaast worden er al eeuwenlang allerlei smeersels voor op de huid bereid. De traditionele rol van toedieningsvormen was (en is) om op een effectieve en zo nauwkeurig mogelijke wijze de therapeutisch actieve verbindingen aan de patiënt toe te dienen. Aspecten zoals de doseernauwkeurigheid, de gewenste toedieningsroute, het gebruiksgemak en de technische mogelijkheden zijn altijd bepalend geweest voor de keuzes die gemaakt werden betreffende het type toedieningsvorm of haar productieproces.

TEKST: H.W. FRIJLINK

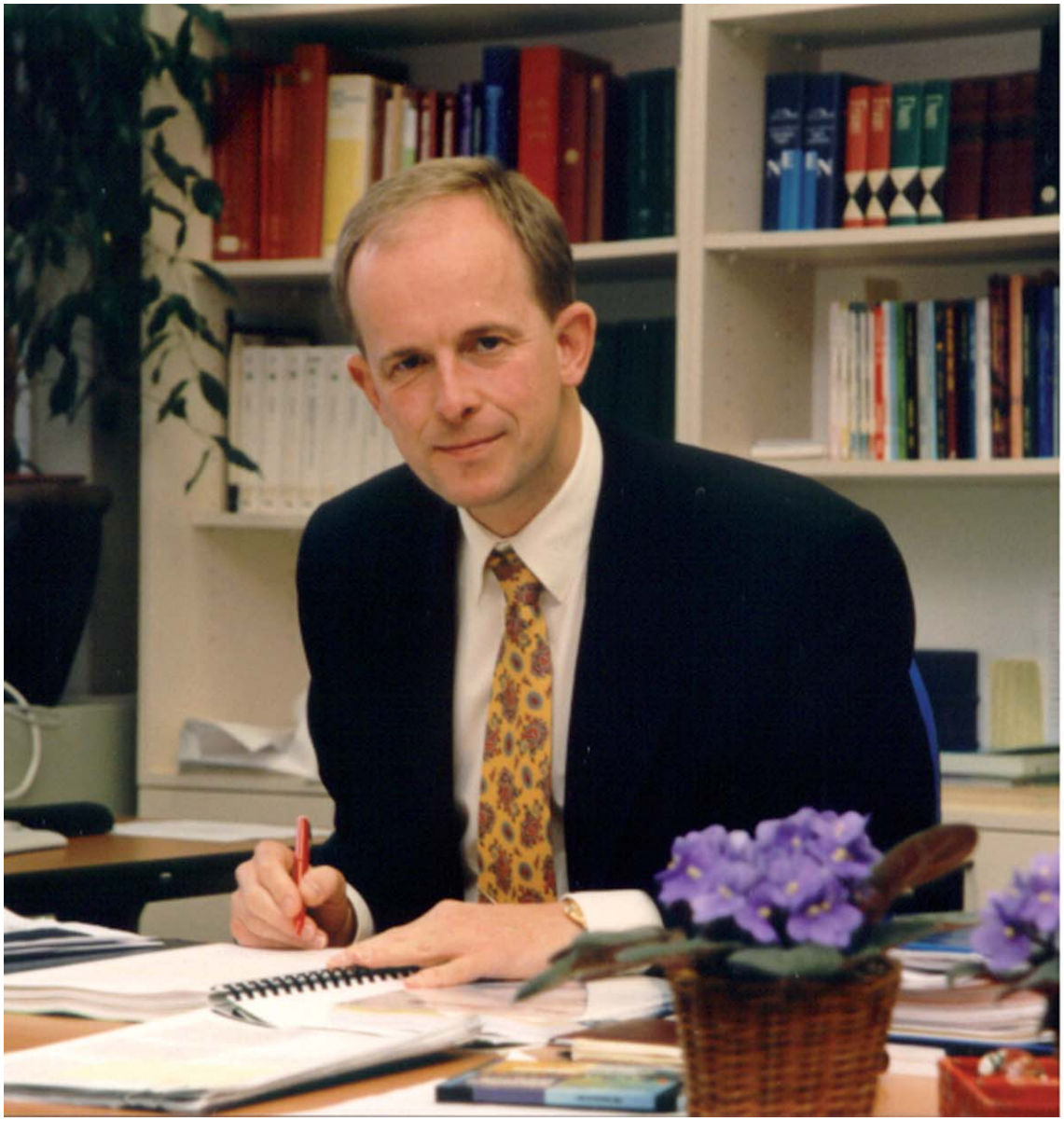
De toedieningsvormenleer is een brede discipline die veel verschillende invalshoeken kent. De grote variatie aan toedieningswegen en de daarbijbehorende routespecifieke toedieningsvormen (men maakt een astmapatiënt immers niet beter door hem een zetpil te laten inhaleren) die inmiddels standaard tot het therapeutische arsenaal behoren zijn daarvan slechts één voorbeeld. Een andere factor die het vakgebied breed maakt is dat men niet alleen met de therapeutisch actieve verbinding te maken heeft, maar ook met de hulpstoffen en de structuur die men in de uiteindelijke toedieningsvorm aanbrengt. Dat laatste is vooral belangrijk omdat het vaak de structuur van het product is die bepalend is voor de uiteindelijke eigenschappen (bijvoorbeeld het afgifteprofiel) van de toedieningsvormen. Tenslotte moet men bij het ontwerpen en ontwikkelen van toedieningsvormen natuurlijk ook rekening houden met de grote verschillen die er bestaan in de therapeutisch actieve verbindingen die toegediend moeten worden. Wanneer men een goed wateroplosbaar molecuul met een molecuulgewicht van 200 Da vergelijkt met een vrijwel onoplosbaar cyclisch decapeptide of een instabiel subunit vaccin met een molecuulgewicht van meer dan 225.000 Da, dan wordt al snel duidelijk dat deze drie verbindingen totaal verschillende toedieningsvormen nodig hebben om een optimaal therapeutisch effect te bereiken.

Industriële ontwikkeling

Toen aan het einde van de negentiende eeuw en het begin van de twintigste eeuw de grootschalige farmaceutische industrie opkwam betekende dit ook dat er nieuwe eisen aan de toedieningsvormen gesteld gingen worden. Het gewenste grootschalige gebruik kon alleen dan gerealiseerd worden wanneer de toedieningsvorm op een verantwoorde en reproduceerbare manier op grote schaal geproduceerd kon worden en het geneesmiddel dan bovendien ook nog eens stabiel was. In dit verband kunnen ontwikkelingen zoals die van de tabletteermachine, de ampulleermachine en de stoomsterilisator als een doorbraak beschouwd worden.
Tot op de dag van vandaag is een adequate kwaliteitsbeheersing tijdens het productieproces en van het eindproduct de dominante factor wanneer men keuzes maakt betreffende het type toedieningsvorm. De samenstelling (formulering) van een toedieningsvorm en de technologie waarmee en condities waaronder men de toedieningsvorm produceert. Binnen de farmaceutische industrie zijn de uiteindelijke kwaliteitseisen die men stelt aan toedieningsvormen een belangrijk startpunt voor het formuleren. De keuze voor de hulpstoffen en de fysische kwaliteit van de actieve verbinding en de hulpstoffen wordt daarnaast voor een belangrijk deel bepaald door procestechnologische overwegingen. Een poedermengsel waarvan tabletten geslagen moeten worden moet een smeermiddel bevatten anders zal de tabletteermachine vastlopen.

De kwaliteitsbeheersing van de geproduceerde toedieningsvormen was tot ongeveer 10 jaar geleden vrijwel volledig een zaak van het uitvoeren van de productie volgens een gevalideerd productieproces gevolgd door een reeks analytische controles op de toedieningsvorm. De laatste jaren is men echter steeds meer tot het inzicht gekomen dat daarmee de kwaliteit van het eindproduct slechts in beperkte mate

De onmisbare jas-
geneesmiddelen



Prof. dr. H.W. Frijlink

wordt gewaarborgd. Het feit dat men in eindcontroles nooit meer dan een kleine steekproef van een volledige batch kan controleren en de onmogelijkheid om procescondities tijdens een productieproces te variëren (om zodoende altijd een eindproduct met een constante kwaliteit te produceerden) resulteerden in het vastlopen van het kwaliteitsborgingsysteem in de farmaceutische productie en remde de innovatie in de farmaceutische procestechnologie. Dat heeft geleid tot een drietal internationale initiatieven: in het zogenaamde "Quality by Design" initiatief wordt sterk de nadruk gelegd op het tijdens de ontwikkeling van de toedieningsvorm verzamelen van relevante wetenschappelijke kennis over de effecten van kritische formulerings- en procesparameters op de eigenschappen van de toedieningsvorm. Deze kennis kan vervolgens weer gebruikt worden in de productie van de toedieningsvorm. Het "Process Analytical Technology" initiatief maakt het namelijk mogelijk om tijdens de productie procescondities te wijzigen om er voor te zorgen dat het eindproduct van constante kwaliteit is. Uiteraard moet er dan wel kennis aanwezig zijn betreffende de relatie tussen de te variëren procescondities en de kwaliteit van het eindproduct. Tenslotte maakt de "Risk Management" initiatief het mogelijk dat bedrijven op een veel rationelere wijze keuzes gaan maken

over de controles die ze op hun producten gaan uitvoeren. Moderne strategieën en kennis over risicobeheersing worden bepalend en niet meer dat wat men toevallig ooit eens aan controlemethoden in een registratiedossier gestopt heeft. Door deze nieuwe benadering zal de productie van toedieningsvormen de komende decennia vergaand veranderen. Waardoor innovatie en modernisering een nog belangrijker rol zullen gaan spelen dan ze tot nu toe gedaan hebben.

Biofarmacie

Alhoewel het concept van de "magic bullet" (het effectief afleveren van een geneesmiddel op de plaats van werking in het lichaam) van Paul Ehrlich al stamt uit de negentiende eeuw, werd tot het midden van de vorige eeuw de toedieningsvorm alleen gezien als een passief medium wat geschikt was voor de grootschalige industriële productie en het bovendien een geschikt hulpmiddel was om de juiste dosering van de actieve stof in de patiënt te krijgen. Wanneer het gehalte en de stabiliteit van de therapeutische verbinding in de toedieningsvorm goed waren, dan ging men er voetstoots vanuit dat vanuit de ingenomen tablet of het opgesmeerde zalfje het geneesmiddel vanzelf zijn werking ging doen. De biofarmacie speelde dus hoegenaamd nog geen rol. Halfweg de vorige eeuw veranderde dat inzicht snel. Niet alleen ging men zich realiseren dat het vrijkomen uit de toedieningsvorm van de actieve verbinding, gevolgd door absorptie essentieel was voor de therapeutische effectiviteit, ook begon men de mogelijkheden te zien die de toedieningsvorm bood om de therapie te optimaliseren en het gebruiksgemak te vergroten. De ontwikkeling van producten met een gecontroleerde afgifte, en het ontsluiten van nieuwe toedieningsroutes nam een hoge vlucht. Producten met een gecontroleerde afgifte en de daaraan gekoppelde reductie in toedieningsfrequentie en afname van bijwerkingen waren grote verbeteringen, die tot een verbeterde therapietrouw leidden. Maar daarmee waren de ontwikkelingen rondom de biofarmaceutische aspecten van de toedieningsvorm bepaald nog niet uitgeput. Onderzoekers ontwierpen systemen die de geneesmiddelen specifiek aan de organen waar de actieve verbinding werkzaam was afleverde. Door middel van nieuwe hulpstoffen en geavanceerde systemen bleken ook (meer comfortabele) toedieningsroutes (bijvoorbeeld een inhalatie in plaats van een injectie) die in principe ongeschikt waren voor bepaalde actieve verbindingen toch ontsloten te kunnen worden voor de toediening van die verbindingen. Complexe systemen zoals liposomen, virale vectoren of eiwit carriers werden ontwikkeld en de ontwikkeling van toedieningsvormen werd een vakgebied wat zich uitstrekte van de nano-technologie en moleculaire wetenschappen via micronaalden voor transdermale toediening tot de volledig gekwalificeerde productie van tientallen miljoenen tabletten per uur.
Deze ontwikkelingen stonden uiteraard niet op zichzelf. De eigenschappen van de moderne actieve verbindingen vragen meer en meer om dit type geavanceerde toedieningsvormen. De opkomst van biofarmaceutica zoals therapeutische eiwitten en DNA en RNA gebaseerde geneesmiddelen, het grote aantal vrijwel onoplosbare verbindingen dat uit de "high throughput screening" voortkomt en de nieuwe verbindingen waarvoor de risk/benefit ratio alleen acceptabel is wanneer het middel specifiek naar de plaats van werking getarget wordt, hebben de wetenschap rondom de toedieningsvormen de afgelopen drie decades sterk gestimuleerd.

Waren de oorspronkelijke biofarmaceutisch geïnspireerde toedieningsvormen er nog voornamelijk op gericht om een al bestaand therapeutisch effect te optimaliseren. In de echt moderne geneesmiddelen zijn de toedieningsvorm en de actieve verbinding onlosmakelijk met elkaar verbonden. Wanneer de actieve verbinding niet in de juiste structuur in de toedieningsvorm wordt verwerkt en dit geheel in het lichaam adequaat zijn werk kan doen dan is er helemaal geen sprake meer van enig therapeutisch effect.

Conclusie

Het bovenstaande maakt duidelijk dat de toedieningsvorm het centrum is van een veelzijdig universum: procestechnologie, biofarmacie, materiaalkunde, therapietrouw, chemische reactiviteit, toxicologie en biochemie zijn slechts een beperkte opsomming van de verschillende aspecten die een belangrijke rol spelen in de moderne ontwikkeling van toedieningsvormen. De redactie van de Folia Pharmaceutica heeft er dan ook verstandig aan gedaan om toedieningsvormen als thema te nemen van het laatste nummer dat dit studiejaar verschijnt.

AGENDA'S

K.N.P.S.V.

20-26 juli	Summer University, Manchester
1-10 augustus	IPSF congres, Roemenië
29 augustus	Mediq apotheek hockeytoernooi
26-28 september	Functionarissenweekend
28 september	AV der K.N.P.S.V.
7-8 oktober	KNMP congres
8 oktober	FIGON geneesmiddeldagen
17 oktober	Wetenschapsavond Leiden
21 -24 oktober	Autumn assembly, Kroatië

.

Pharmaciae Sacrum

1 juli	P.S.-borrel
7 juli	STOF-vergadering
25 augustus	EIK Introdag
25 augustus	EIK Introfeest
26-27 augustus	Binnenlands Bedrijven Bezoek
29 augustus	Mediq Apotheek hockeytoernooi
1 september	STOF-vergadering
1 september	Opening academisch jaar
2 september	P.S.-borrel
6 september	Alumnidag
12-14 september	EIK-weekend
6 oktober	STOF-vergadering
7 oktober	P.S.-borrel
21 oktober	ALV

,,Aesculapius"

9 juni	Wisselings ALV "Aesculapius"
11 juni	Panacea BBQ
13-15 juni	Ouderejaarsweekend
17 juni	'Zwaanzinnig' DDB,
15 juli	DDB
12 augustus	Faculteitenmiddag El-Cid
12 augustus	El-Cid tweede dinsdagborrel
12-14 september	Aesculapius
16 september	DDB
14 oktober	DDB
20 oktober	Inaugurele ALV "Aesculapius"

Unitas Pharmaceuticorum

29 augustus	OPG-Hockeytoernooi
1 t/m 3 september	Introkamp
8 september	U.P.-borrel
10 september	EFC feest
6 oktober	U.P.-borrel
9 oktober	Mastermiddag
15 oktober	ALV U.P.
22 oktober	Dies onthullingsfeest
3 november	U.P.-borrel
11 t/m 14 november	Dies Natalis

K.N.P.S.V.-LIED

Wij allen farmaceuten
Door 't zelfde doel vereend
Gaan samen in ons streven
Gaan saam' in lief en leed
Steeds hechter wordt de band toch
Die ons reeds vroeg verbindt
Dank 't schoon vereen'gingsleven
Waar elk zijn steun bij vindt.

Vier universiteiten
Tot een geheel gemaakt
Dat door zo vele krachten
Gewis tot bloei geraakt
Amsterdam, Utrecht, Leiden
En Groningen telt mee
Waar 't geldt de samenstelling
Van de K.N.P.S.V.

Nu zijn wij nog studenten
Van alle zorgen vrij
Vergeten wij de toekomst
En zetten leed opzij
Komt laat ons allen vieren
Ons jaarfeest blij tevree
't Heden van ons allen
De K.N.P.S.V.

D. van Os, 1910

Persbericht van het bestuur der K.N.P.S.V.

'FARMACIESTUDENT ZIET TOEKOMST IN DUIGEN VALLEN'

Doordat zorgverzekeraars alleen nog de goedkoopste variant van bepaalde geneesmiddelen willen vergoeden hebben de farmaceutische bedrijven hun prijzen enorm verlaagd. Op zich zijn prijsverlagingen prima. Maar bijna de helft van de apotheken komt in grote financiële problemen omdat de overheid de weggevallen inkomsten niet compenseert. Diezelfde overheid besloot twintig jaar geleden dat apothekers zelf via inkoopvoordelen voor een groot deel van hun inkomen moesten zorgen. Doordat die nu wegvallen zit er voor de apothekers nu geen cent meer in.

Dit conflict tussen zorgverzekeraars en apothekers is voor de farmaciestudent zeer verontrustend. Niet alleen de apothekers komen in de problemen. De toekomst van de farmaciestudenten vergaat hier ook mee. Zij zijn begonnen met hun studie met het doel om mensen te verzorgen. Als het zo doorgaat wordt er een generatie apothekers opgeleid die werkeloos zal blijven. Of ze kunnen wel werk vinden maar dan zal het vak van apotheker zodanig worden uitgehold dat de aangeleerde expertise niet meer ingezet zal worden ten behoeve van de Nederlandse patiënt. Het vak van apotheker vraagt meer dan slechts het afleveren van geneesmiddelen. Het gaat er ook om dat ze patiënten begeleiden, de werking van geneesmiddelen weten en deze kennis kunnen toepassen in de vorm van geneesmiddelbewaking- en voorlichting.

Wat moeten nu ook de studenten farmacie doen die nu afstuderen? Er zijn drie gebieden waar farmaceuten werk kunnen vinden: de apotheek, het ziekenhuis en de industrie. Beherende apothekers durven door de huidige gang van zaken geen 2de apothekers meer in dienst te nemen en de opleidingsplaatsen voor ziekenhuisapothekers is ook mondjesmaat. De industrie heeft ook maar een beperkt aantal vacatures.

Het zou doodzonde zijn om zoveel talent en potentieel verloren te laten gaan. Farmacie is een lastige studie. Studenten maken lange dagen, de stof is moeilijk en de eisen zijn hoog. Het vraagt dan ook veel motivatie en studenten hebben dan ook weinig tijd voor andere dingen. Ze zijn bereid hard te werken en het is dan ook zonde om alle vergaarde kennis te verkwanselen. Dit talent had beter ergens anders aan besteed kunnen worden. Farmacie studenten voelen zich miskend en in een hoekje gedrukt. Hun toekomst staat op het spel en in deze roerige tijden mag hun geluid ook gehoord worden. Ze willen graag het werk verrichten waar ze zo hard voor gestudeerd hebben, maar dan moeten ze hier ook de kans voor krijgen.

Het zogenaamde fortuin dat apothekers verdienen bestaat niet. Het is een luchtkasteel. Op een gegeven moment zijn de apothekers genoeg leeggezogen en valt er niets meer te halen. Dit is nu het geval en helaas moeten niet alleen de apothekers het ontzien, maar ook de patiënten en de studenten farmacie.

In conclusie, de overkoepelende farmaceutische studentenvereniging, de Koninklijke Nederlandse Pharmaceutische Studenten Vereniging, wil dan ook minister Klink oproepen om zijn verantwoordelijkheid te nemen en tot een kostendekkend tarief te komen. Anders gaat de kwaliteit van zorg van dit land verloren.

Eveline Richert,
voorzitter Koninklijke Nederlandse Pharmaceutische Studenten Vereniging

Kijk voor meer actualiteiten op www.knpsv.nl

SECRETARIEEL VERSLAG CONGRES AV DER K.N.P.S.V.

gehouden op 1 mei te Ysselsteyn

Er is besloten dat er een nieuwe printer aangeschaft wordt van het type Lexmark C500n. Deze staat inmiddels op het K.N.P.S.V.-hok.

Daarnaast is besloten dat de reservering die de K.N.P.S.V. elk jaar voor de Sportcommissie maakt, niet meer aan de Sportcommissie uitgedeeld zal worden. Deze zal door het bestuur gebruikt worden om de reiskosten van de Sportdag op te vangen. Hiermee komen de posten "reservering" en "reiskosten" te vervallen op de begroting van de Sportcommissie.

Het bestuur heeft haar cadeau aan de vereniging onthuld, het vaandel heeft nu weer een stevige en mooie vaandelzak.

De secretaris heeft het Vijfjarenverslag voorgelezen en het secretarieel verslag over het bestuursjaar 2007-2008.

De commissaris buitenland vertelt dat er negen buitenlandse studenten zijn geplaatst voor het Student Exchange Programme en dat het dit jaar gelukt is om een student in de industrie te plaatsen. Ze zegt dat het Patient Counselling Event dit jaar weer heeft plaatsgevonden. Helaas was de opkomst voor de competitie niet zo groot als gehoopt.
De commissaris buitenland vertelt dat er een nieuw project is gestart binnen IPSF: Moving on III. Dit is een enquête, waarbij het onderwijs en gerelateerde zaken worden geëvalueerd. Tot slot nodigt ze iedereen uit voor het IPSF congress in Roemenie van 1-11 augustus.

De commissaris algemene zaken vertelt dat hij twaalf studenten aan een snuffelstage heeft geholpen. Hij zegt dat er een kopje 'actualiteiten' op de site is toegevoegd.
De commissaris algemene zaken vertelt dat er statuten en reglementen zijn goedgekeurd tijdens de General Assembly op het EPSA Congress in Servië. Er is besloten een financiële audit over de jaren 2006-2008 uit te laten voeren, zodat alle financiële stukken goed de boeken ingaan. Tevens heeft de wisseling van het EPSA-bestuur plaatsgevonden.

De bestuursoverdracht heeft plaatsgevonden. Het bestuur 2007-2008 uit Utrecht, bestaande uit Emilie Gieling (voorzitter), Christel Zuidberg (secretaris), Laurent Favié (penningmeester), Iris Beerthuis (commissaris buitenland) en Boris Tyndall (commissaris algemene zaken), heeft plaatsgemaakt voor een bestuur uit Groningen, bestaande uit Eveline Richert, Linda Labberton, Stefan Ottenbros, Merel van der Flier en Sander van Rijn.

Tot slot zijn er zijn diverse commissies gedechargeerd en geïnstalleerd.

Aldus naar waarheid opgemaakt,

Utrecht, mei 2008

Christel Zuidberg
e.t. secretaris

SPORTDAG SPIERAAT

VERSLAG VAN DE 29STE SPORTDAG DER K.N.P.S.V.

De functionarissenborrel was mooi en de wekker ging zaterdag 21 juni te vroeg af om te vertrekken richting het mooie Tiel om daar te gaan kanovaren. Na een reis die voor ons gevoel 24 uur duurde kwamen we daar eindelijk aan. We moesten nog 777 meter lopen om op de plaats van bestemming te bereiken en daar aangekomen werden we vriendelijk ontvangen door de Spoco 2008. We schreven ons in, kregen onze consumptiebonnen en het kanovaren kon beginnen!

Het werd niet zomaar op en neer kanovaren, er was een spel aan verbonden. Dit spel werd uitgelegd door Mark, iedere kano zou een knuffelbeertje krijgen, deze waren allemaal 1 punt waard. Bij de molen, die ik overigens nooit heb gezien, lag de opperbeer die 10 punten waard was. De boot die terug zou komen met de meeste punten zou de Amalia bokaal mee naar huis nemen.

De strijd barste los. Boris en Fieke waren er als eerste vandoor en haast niet meer in te halen. Er waren wat dames die hun beertje maar al te graag af gaven omdat ze niet nat wilde worden en er ontstonden wel erg grootte bobbels in de zwembroeken van de heren. Als ware spieraten werd het een spel van list en bedrog. Niemand kon iemand meer vertrouwen, zeker de andere verenigingen niet, want er werd natuurlijk weer onder een hoedje gespeeld. Er ontstonden verschillende tactieken om andere boten te enteren en deze werden dan ook steeds gemener. Uiteindelijk wisten Thomas, Emma en de Rest de opper beer te bemachtigen. Niemand wist dat Thomas zo groot geschapen was, maar wonderbaarlijk geloofde iedereen hem. Ze werden nog omgegooid, maar de opper beer kwam niet te voorschijn, waardoor ze rustig terug konden varen en de beer konden overhandigen aan Mark. De Amalia bokaal werd dan ook verdiend overhandigd aan Thomas, Emma en de Rest. Ook kregen ze nog wat extra consumptiebonnetjes die ze konden besteden aan de bar van de camping. Met maar liefs 7 beertjes waren Sven, Kristian en Rogier geëindigd op een nette tweede plaats en ontvingen ze een pot jam van Flipje.

Na de inspanningen van deze dag was iedereen toe aan een lekkere douche en de barbecue. De barbecue bleek toch echt een mannen ding te zijn. Boris en Laurent ontwikkelde zich al snel tot de chefs van de avond en de vrouwen bleven rustig zitten . De barbecue was heerlijk en ook de nodige biertjes werden genuttigd. Het waren niet zomaar biertjes, maar blikken export bier (1 blik bier voor 3 bonnen van 1 euro). De stemming voor de wedstrijd van die avond werd alvast gemaakt met de trompet van Laurent, waarna de oranjestoet vertrok richting het station van Tiel waar de trein naar Utrecht werd genomen. Linda was nog even vergeten een kaartje te kopen waardoor de conducteur het genoodzaakt vond om aan de noodrem te trekken en Linda een half uurtje later in café Zanzibar aankwam. Hier gingen we met een grote groep farmaceuten de wedstrijd van die avond kijken. Het werd een gezellig avond die helaas een treurig einde gaf aan deze mooie dag

Sportcommissie 2008 bedankt voor deze gezellige sportieve dag!

Elise Smolders
ht secretaris sportcommissie 2008-2009

SERVIE IN DE FARA SPOTLIGHTS

VERSLAG VAN HET EPSA CONGRES 2008 IN NOVI SAD, SERVIE

Tekst: Emilia Sawicki

EPSA (European Pharmaceutical Student's Association) is de internationale vereniging voor Europese farmaciestudenten. EPSA doet er alles voor om de integratie tussen farmaciestudenten uit heel Europa zo intensief en leuk mogelijk te maken. EPSA organiseert hiervoor het hele jaar door verschillende activiteiten, die ook voor alle leden van de KNPSV toegankelijk zijn. Het grootste EPSA evenement is het jaarlijkse congres, dat ieder jaar in een ander Europees land wordt georganiseerd. Het congres duurt een week, waarbij er altijd een actueel farmaceutisch onderwerp centraal staat. Het onderwerp wordt besproken door middel van lezingen, symposia, workshops en discussies. Verder vindt tijdens het EPSA congres de algemene ledenvergadering plaats, waarbij de vorderingen en de toekomst van EPSA besproken worden. Tot slot zijn er genoeg feestjes en andere gezelligheidsactiviteiten, waarbij iedereen zich letterlijk en figuurlijk kan ontladen na een lange dag vol discussies en vergaderingen.

Dit jaar was het de eer van het oud-Joegoslavische land Servië om Europese farmaciestudenten te ontvangen voor het EPSA congres. Van 14 tot en met 20 april 2008 hebben daarom alle deelnemers van het EPSA congres volop kunnen genieten van het Servische studentenleven in de stad Novi Sad.

Ik vertrok samen met mijn reisgenootje Christel Zuidberg twee dagen eerder om wat sightseeing te kunnen doen in Belgrado, de hoofdstad van Servië. Terwijl in Nederland het kwik nog amper boven het vriespunt kwam, was het in Servië al duidelijk lente. Dat maakte het zeer aangenaam om kennis te maken met het land. Belgrado is een mooie stad, hoewel de restanten van het communisme en de burgeroorlog nog merkbaar zijn. De stad heeft enkele mooie orthodoxe kerken, een gezellige hoofdstraat en prachtige parkjes. Helaas spreken veel Serviërs gebrekkig Engels. Als Poolssprekende had ik daarom het voordeel dat ik de Serviërs nog enigszins kon begrijpen, omdat Pools en Servisch allebei Slavische talen zijn. Zo heb ik in, - en uitgecheckt in het hostel in het Servisch-Pools. :

Twee dagen later was het tijd om richting Novi Sad te vertrekken. Na een avontuurlijke reis met het openbaar vervoer terug naar de luchthaven werden de Europese farmaciestudenten onder begeleiding van de Servische studenten naar Novi Sad vervoerd, een busreis van ongeveer een uur. Daar werden we ontvangen in een vijfsterren hotel, met alles erop en eraan: sauna, zwembad, congreszalen en luxe ingerichte lounges. Nadat iedereen een kamer had gekregen, vond de openingsceremonie plaats, dat bestond uit een welkomstdiner en een feestje op het dak van een flat in het centrum van Novi Sad. Het ijs was al snel gebroken, waardoor uiteindelijk alle deelnemers uitbundig stonden te feesten tot diep in de nacht.

Tijd voor uitslapen was er niet, want de volgende ochtend was het tijd voor het wetenschappelijke programma. Verschillende sprekers gaven hun visie op het thema moderne farmacotherapie, waarna er enkele interessante discussies plaatsvonden. In de avond volgde het verkleedfeestje in het kasteelfort van Novi Sad, gelegen aan de voet van de Donau rivier. Heel toepasselijk was het thema van het feest "Angels and Demons". Zodoende stond het kasteel vol van onschuldige engeltjes en angstaanjagende demonen, duivels, orks en spoken. Er was ook een vuurpoi show. De Nederlandse delegatie heeft zijn presentie aangetoond door genomineerd te worden voor de "missverkiezingen" best verklede duivel!

Wederom, na een lange feestnacht gingen we de volgende ochtend vroeg uit

MACEUTISCHE

de veren om op verkenning te gaan door de omgeving van Novi Sad. Allereerst brachten we een bezoek aan het weeshuis van Novi Sad, waar we kennis hebben gemaakt met Servische weeskinderen. We hebben allemaal knuffelbeesten voor ze achtergelaten zodat ze een herinnering hebben aan ons. Het was een indrukwekkende ervaring. Vervolgens hebben we door de omgevingen van Novi Sad gereden (Fruska Gora en Karlovci), waar we een bezoek hebben gebracht aan een wijnproeverij, orthodoxe kerken en kloosters. De dag werd afgesloten door een internationale veiling.

De derde congresdag begon met een vervolgsymposium over moderne farmacotherapie, gevolgd door vurige discussies over de situatie van OTC-geneesmiddelen in verschillende Europese landen. Het was leerzaam en interessant om het standpunt van farmaciestudenten uit andere landen te horen. Ondanks dat Europa verenigd is, verbaasde het mij toch dat farmacie zeer verschillend wordt uitgeoefend in Europa. De dag werd afgesloten door een zeer gezellig internationaal feest, waarbij we kennis konden maken met de verschillende culturen van de deelnemers. Zo waren er veel verschillende hapjes en drankjes, variërend van de Turkse rakiya tot de Noorse zeehond. Natuurlijk was er ook Hollands drop, speculaas, stroopwafels, ontbijtkoek en jenever aanwezig en vielen we nogal op door onze oranje outfit. Ieder land kon ook een korte show geven om zijn/haar land te vertegenwoordigen. Wij hebben een koekhapwedstrijd gehouden en uitbundig gezongen op de muziek van Guus Meeuwis.

In plaats van uit te slapen van de feestjes was het hoogste tijd om serieus te vergaderen over het heden en de toekomst van EPSA. Daarnaast konden we meedoen aan verschillende workshops, waarin we een proefje konden nemen van het werk bij EPSA. Nadat de vergaderingen en workshops waren afgerond, hebben we uitgebreid gedineerd in een traditioneel Servisch restaurant. Servië is een land van carnivoren, dus voor de herbivoren (zoals ik) is er helaas niet veel keus. Maar de pita's -Servisch bladerdeeg met groentevullingen- zijn heerlijk! Tijdens het dineren was het één en al feest, dat vervolgens voortgezet werd in de feesthal van ons hotel.

Op de vijfde congresdag was het zomers weer. Ik heb hier volop van genoten door samen met Finse en Sloveense studenten te genieten van de sfeer in Novi Sad. Daarna heb ik de afsluitende vergadering van EPSA bijgewoond. De avond stond in het teken van de afsluitende ceremonie. In galakleding werden we verwelkomd in de luxe dinerhal met lekkere Servische voorhapjes, gevolgd door het hoofddiner: vers gefrituurde vissticks, frikadellen, kroketten en patat. Farmaceuten zijn natuurlijk heel voedsel-bewust en prefereren daarom eten dat een laag gehalte aan transvetzuren heeft. Na het diner kreeg iedereen zijn deelnamecertificaat en gingen we voor de laatste keer met z'n allen feesten in Novi Sad.

De laatste dag van het EPSA congres was helaas aangebroken. Christel en ik waren uitgenodigd om bij een Servische vriendin pita te eten dat ze speciaal voor ons had gemaakt. De pita was heerlijk en het was heel gezellig. Het maakte het afscheid nemen van Servië heel moeilijk, maar helaas komen aan alle mooie momenten een einde.

Ik ben met veel nieuwe farmaceutische kennis, mooie herinneringen (en natuurlijk een groot slaaptekort!) naar huis gegaan. (Tijdens een EPSA evenement is het namelijk te gezellig voor een beautysleep) Ook heb ik veel nieuwe vriendschappen gesloten met farmaciestudenten uit verschillende landen in Europa. Ik zou alle nieuwsgierigen, reisliefhebbers en cultuurfanaten aanraden om net als ik de EPSA spirit te ervaren!

ХВАЛА, Србија!

LUSTRUMCONGRES DER K.N.P.S.V.

TEKST: MAARTEN BOON

Op 30 april was het dan zo ver: het 21e lustrum van de K.N.P.S.V. zou de komende dagen gevierd gaan worden. Niet alleen ver van Groningen, maar ook ver van Leiden en Utrecht pakte de lustrumcommissie in Ysselstein groots uit met onder andere twee symposiumdagen, een buitendag en een gala.
Na een lange reis kwamen we in de vooravond aan in Ysselstein. Nadat de mensen die in de eerste bus zaten een stuk gewandeld hadden, omdat ze door de buschauffeur verkeerd waren afgezet, kwam iedereen uiteindelijk toch aan op de juiste locatie. De eerste avond met het thema 'Hollandse avond' begon met een workshop klompendansen. Dansvereniging 'De Hakkespits' leerde ons een aantal liedjes waarop we konden dansen. De meeste mensen beheersten al gauw de nodige moves, al waren er ook wat die te weinig oog voor de instructeurs hadden, omdat ze plannen aan het smeden waren om het vaandel van deze vereniging veilig te stellen. Gelukkig, of misschien helaas, verliet het vaandel ongeschonden de zaal, waarna het eerste feest losbarstte. Alle congresgangers leerden elkaar beter kennen en ook zongen we voor de eerste keer het Lustrumlied mee.
De volgende ochtend zou de film 'Alles is liefde' getoond worden. Of dit daadwerkelijk gebeurd is, is mij onbekend, aangezien er de nodige uurtjes slaap gewonnen moesten worden om 's middags fit te verschijnen aan het symposium met als thema 'Lust'. Vier sprekers vertelden vanuit verschillende invalshoeken over het thema 'Lust'. Een interessante eerste symposiumdag werd aan het eind van de middag beëindigd, waarna de inmiddels oudbesturen hun doorzettingsvermogen moesten laten zien tijdens de goodwillactiviteit. Een bio-bak vol met meuk en maden was het centrale element. Na een spannende, maar vooral smerige wedstrijd trok ,,Aesculapius" aan het langste eind.
Nadat de besturen zich weer hadden opgefrist, was daar het diner. Iedereen kon hier een goede bodem leggen. Ditmaal niet voor een feestje, maar voor een lange nacht vergaderen. Over de AV zal verder niet uitgeweid worden, hier heeft u immers de notulen voor. Het enige dat uiteraard wel vermeld moet worden, is dat hier de eerste bestuurswissel plaatshad: het Utrechtse K.N.P.S.V.-bestuur maakte plaats voor een Gronings bestuur.
De vrijdagochtend werd afgezien van vergaderen gebruikt om bij te slapen. Aan het begin van de middag had een brunch plaats, waarna we een dag gingen stunten. Actiefilms met jezelf in de hoofdrol maken, door brandende voorwerpen springen, geschept worden door auto's, het kon allemaal. Iedereen vermaakte zich goed en er kan wel gesteld worden dat deze dag een doorslaand succes was.
Na het stunten werd er touw getrokken om de Faber-bokaal. Weinig verrassend werd het Gronings abonnement op de bokaal weer met een jaar verlengd, aangezien Pharmaciae Sacrum zich andermaal de sterkste van de drie afdelingen toonde.
Vervolgens moest iedereen zich omkleden om netjes te verschijnen op de receptie van het nieuwe bestuur. De bestuursdames in schitterende jurken, de bestuursheren in jacquet en de pedel als piccolo verkleed waren het stralende middelpunt van deze receptie, waar de drank weer rijkelijk vloeide.
Uiteraard kwam het diner dat volgde voor velen te laat. Recipieren op een lege maag is niet verstandig, maar inmiddels lijkt het traditie te zijn geworden dat er eerst gedronken en dan pas gegeten wordt. Wel kon er een bodem gelegd worden voor het 'Lust en Leed'-feest van vrijdagavond. Omdat de volgende ochtend weer vroeg een symposiumdag te wachten stond, zou het feest om 2.00 uur beëindigd worden. De DJ heeft echter anderhalf uur lang steeds weer een laatste nummer gedraaid, waardoor uiteindelijk het licht pas veel later uitging.
Niet helemaal fit verschenen de mensen dan ook aan het symposium met als thema 'Leed'. Dit thema doet een sombere dag vermoeden en helaas zijn veel van de belichte facetten inderdaad veel voorkomende problemen. Dit neemt echter niet weg dat het weer een leerzame dag was.
Aan het eind van deze lange dag wachtte nog een hoogtepunt: het gala. Een onplezierige verrassing waren de statafels waaraan gegeten moest worden, maar het buffet en de verdere avond vergoedden veel, zo niet alles. De bus die om drie uur terug reed, vertrok eigenlijk veel te vroeg.
De zondagochtend werd gebruikt om op te ruimen en op weg te gaan naar huis. Een spectaculair lustrum kwam zo tot een eind. Lustrumcommissie, bedankt!

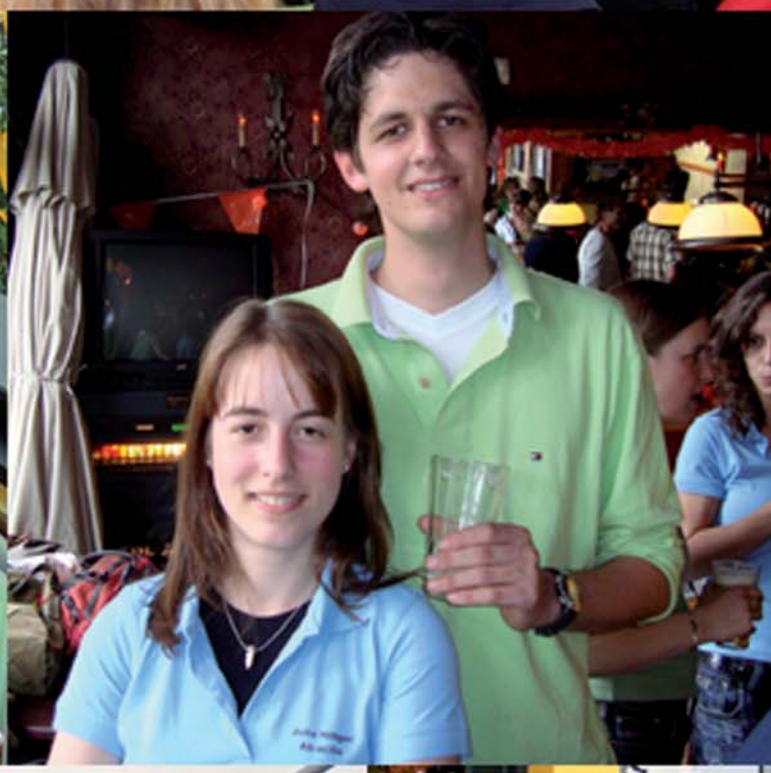
PREFERRED BANKING VOOR MEDICI: UW EIGEN SPECIALIST VOOR AL UW FINANCIËLE ZAKEN

ALSOF UW FINANCIËN EEN BEHANDELING KRIJGEN

Bij medici lopen zakelijk en privé vaak in elkaar over. ABN AMRO biedt daarom persoonlijke dienstverlening die uw zakelijke en privéfinanciën integreert: Preferred Banking voor Medici. Onze gespecialiseerde adviseurs kennen de medische wereld goed en anticiperen daardoor snel op veranderingen. En daar hebt u in alle fasen van uw medische loopbaan voordeel van. Want of u nu een huis koopt, een praktijk start, een samenwerkingsverband aangaat of juist uw praktijk overdraagt, uw persoonlijke Preferred Banker regelt het. Alsof uw financiën een behandeling krijgen. Meer informatie over de services van ABN AMRO Preferred Banking voor Medici vindt u op **www.abnamro.nl/medici.** Voor het maken van een afspraak kunt u contact opnemen met een van onze specialisten op telefoonnummer: 030 - 2327919.

Meer mogelijk maken ABN·AMRO

HOLLA



Suikerglazen voor de stabilis
de ontwikkeling van niet-par

Door de opheldering van het menselijk genoom in de jaren '90 van de vorige eeuw en de stormachtige ontwikkelingen in de biotechnologie hebben we momenteel de beschikking over een groeiend aantal nieuwe produkten van biochemische aard die we kunnen gebruiken voor de bestrijding van uiteenlopende ziekten en aandoeningen. Deze zogenaamde biofarmaceutica kunnen eenvoudige peptiden of eiwitten zijn maar ook ingewikkelde structuren zoals celconstructen, virussen, vaccins en genafgifte systemen.

TEKST: WOUTER HINRICHS & JEAN PIERRE AMORIJ

CORRESPONDENTIE: AFDELING FARMACEUTISCHE TECHNOLOGIE EN BIOFARMACIE, RIJKSUNIVERSITEIT GRONINGEN, ANTONIUS DEUSINGLAAN 1, 9713 AV GRONINGEN

Inherent aan het productieproces, worden biofarmaceutica verkregen als oplossing of dispersie. Hieraan kleven twee grote nadelen. Ten eerste zijn deze producten in een waterige omgeving vaak niet stabiel. Afhankelijk van het type biofarmaceuticum kan bijvoorbeeld oxydatie, hydrolyse, denaturatie of aggregatie optreden. Hierdoor kan de werking van het biofarmaceuticum ernstig worden aangetast. In sommige gevallen kan het beschadigde biofarmaceuticum zelfs ernstige bijwerkingen vertonen. Om dit te voorkomen moeten biofarmaceutica gekoeld worden opgeslagen en getransporteerd, de zogenaamde "cold chain". Maar zelfs dan zijn ze vaak beperkt houdbaar. Vanwege de hoge kosten is de cold chain in de westerse wereld al een probleem maar in derde wereldlanden vrijwel onmogelijk. Een tweede nadeel is dat de mogelijkheden om oplossingen of dispersies aan een patiënt toe te dienen beperkt zijn. Meestal is alleen toediening via een injectie mogelijk. Dit is duur want zo'n injectie moet worden toegediend door medisch opgeleid personeel. Daarnaast vinden veel mensen een injectie niet prettig. In derde wereldlanden is er nog een groter nadeel. Door hergebruik van naalden zijn er grote risico's dat patiënten besmet raken met dodelijke ziekten zoals HIV en hepatitus B.

Suikerglastechnologie

Beide problemen zouden opgelost kunnen worden als de biofarmaceutica als droog poeder kunnen worden verkregen bijvoorbeeld door middel van vriesdrogen of sproeidrogen. In droge vorm is de beweeglijkheid van moleculen namelijk sterk verlaagd. Hierdoor zullen degradatieprocessen sterk worden vertraagd waardoor biofarmaceutica mogelijk zonder koeling zouden kunnen worden bewaard en getransporteerd. De droge vorm heeft ook nog eens het voordeel dat we er andere, niet-parenterale, toedieningsvormen voor kunnen ontwikkelen. Je kunt hierbij denken aan bijvoorbeeld een tablet voor orale toediening of een poeder voor pulmonale toediening. We kunnen een oplossing of dispersie echter niet zomaar drogen. Bij vriesdrogen moeten we de oplossing of dispersie eerst bevriezen waarna met behulp van vacuüm het water via sublimatie wordt verwijderd. De vorming van de ijskristallen gaat echter gepaard met grote mechanische krachten die de integriteit van het biofarmaceuticum kunnen aantasten. Bij sproeidrogen wordt de oplossing of dispersie verneveld in een stroom van hete lucht. Het vernevelen leidt tot grote afschuifspanningen die ook hier tot schade aan het biofarmaceuticum kunnen leiden.

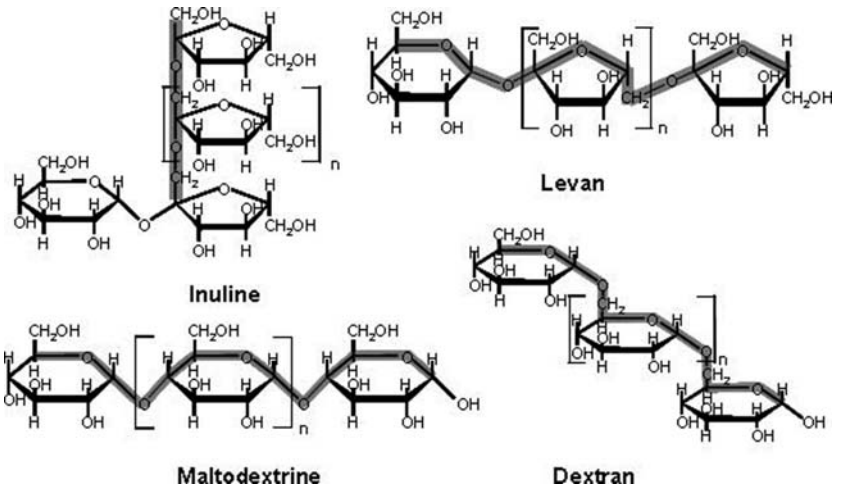
We moeten dus op een of andere manier het biofarmaceuticum tijdens het droogproces beschermen. Dit blijkt heel goed te kunnen door voor het droogproces suikers aan de oplossing of dispersie toe te voegen. Ook blijken suikers het biofarmaceuticum tijdens opslag na het drogen te kunnen stabiliseren. Het is nog niet geheel duidelijk waarom suikers degradatie van het biofarmaceuticum tijdens het droogproces en opslag kunnen voorkomen maar er zijn drie verschillende theoriën over beschreven, namelijk de watervervangingstheorie, de bulktheorie en de verglazingstheorie. Volgens de watervervangingstheorie worden tijdens het drogen de vele waterstofbruggen die tussen het biofarmaceuticum en watermoleculen aanwezig zijn geleidelijk aan vervangen door waterstofbruggen tussen het biofarmaceuticum en de hydroxylgroepen van de suikermoleculen. Hierdoor vormt de suiker als het ware een beschermende coating om het biofarmaceuticum heen en blijft de vaak essentiële driedimensionale structuur van het biofarmaceuticum behouden. Om een goede beschermende coating met veel waterstofbruggen te kunnen vormen moeten de suikermoleculen zich oriënteren naar het oppervlak van het biofarmaceuticum dat meestal nogal onregelmatig is. Dit houdt in dat de suiker na het drogen zich in een amorfe

satie van biofarmaceutica en renterale toedieningsvormen

toestand moet bevinden en niet in een kristallijne toestand. In een kristalrooster zijn de moleculen namelijk op een specifieke manier naar elkaar georiënteerd en dus niet naar het onregelmatige oppervlak van het biofarmaceuticum. Een nadeel van amorf materiaal is dat het thermodynamisch niet stabiel is terwijl kristallijn materiaal dat wel is. Met andere woorden amorf materiaal zal vroeg of laat altijd overgaan in kristallijn materiaal. Echter beneden een specifieke temperatuur, de glasovergangstemperatuur (Tg), is de moleculaire mobiliteit van een amorf materiaal zodanig laag dat kristallisatie op een normale tijdschaal niet zal plaatsvinden. Deze toestand van een amorf materiaal, ook wel de glastoestand genoemd, is dus weliswaar thermodynamisch instabiel maar kinetisch wel stabiel. Wanneer een glas wordt verwarmd tot boven de Tg dan verandert het glas in een rubber. De moleculaire mobiliteit van een rubber is veel hoger dan die van een glas en kristallisatie kan dan makkelijker optreden. Een rubber is dus zowel thermodynamisch als kinetisch instabiel. Omdat voor een goede bescherming de suiker amorf moet zijn en blijven moeten we er dus voor zorgen dat het materiaal onder de Tg wordt opgeslagen. Bij de bulktheorie wordt ervan uitgegaan dat de suiker moleculen tussen de biofarmaceutische moleculen of deeltjes gaan zitten. De suiker moleculen vormen dan een fysische barrière die bescherming biedt omdat de biofarmaceutische moleculen of deeltjes niet met elkaar in contact kunnen komen en dus niet met elkaar kunnen reageren. Tenslotte, volgens de verglazingstheorie biedt een coating van suiker bescherming omdat de moleculaire mobiliteit van het biofarmaceuticum sterk wordt gereduceerd. Aangezien degradatiereacties alleen kunnen optreden wanneer er sprake is van moleculaire mobiliteit zal het biofarmaceuticum worden gestabiliseerd. Om de moleculaire mobiliteit zo veel mogelijk te reduceren moet de coating zo dicht mogelijk om het biofarmaceuticum heen zitten. Dit houdt in dat, net als bij de watervervangingstheorie, de suiker moleculen in de amorfe toestand moeten zijn en vanwege de lage mobiliteit en fysische stabiliteit in de glastoestand. Het stabiliseren van biofarmaceutica met behulp van suikers wordt ook wel suikerglastechnologie genoemd.

Welk suiker?

Voor de stabilisatie van biofarmaceutica kunnen we niet zomaar een willekeurig suiker gebruiken. Zoals hierboven al aangegeven moet de suiker onder de Tg worden opgeslagen. Dit betekent dus dat de suiker een zo hoog mogelijke Tg moet hebben. Veel suikers hebben in volledig droge toestand een vrij hoge Tg. Zo heeft sucrose bijvoorbeeld een Tg van circa 80°C. Op basis hiervan lijkt het dus dat we een ruime keuze hebben. Maar er zit een addertje onder het gras. We kunnen een suiker nooit volledig droog krijgen. Bovendien zijn suikerglazen nogal hygroscopisch waardoor ze makkelijk water opnemen als ze worden blootgesteld aan de lucht. Dit achtergebleven of geabsorbeerde water werkt als een weekmaker die de Tg sterk verlaagd. Als bijvoorbeeld sucroseglas 7 à 8% water opneemt, wat al plaats vindt als het wordt blootgesteld aan lucht met een relatieve vochtigheid van slechts 35%, dan is de Tg al tot kamertemperatuur gedaald. Als we een sucroseglas willen maken moeten we het dus heel goed drogen en zo weinig mogelijk aan de lucht blootstellen. Het ligt voor de hand dat hier nogal wat nadelen aan kleven en we kunnen dus beter een suiker nemen met een zo hoog mogelijke Tg. Daarnaast is er nog een aantal eisen waaraan de suiker moet voldoen. Het kan gebeuren dat de suiker per ongeluk toch even boven de Tg worden opgeslagen waardoor het kan kristalliseren. Het verdient dus de voorkeur om een suiker te gebruiken die in de rubber toestand zo langzaam mogelijk kristalliseert. De suiker mag geen reducerende groepen (aldehyden of ketonen) bevatten. Reducerende groepen kunnen namelijk met amine groepen van het biofarmaceuticum reageren tot een Schiff'se base wat het startpunt van de Maillard reactie is. Deze Maillard reactie leidt vervolgens tot volledige degradatie van het biofarmaceuticum. Tenslotte moet de suiker niet toxisch, goedkoop en gemakkelijk leverbaar zijn.

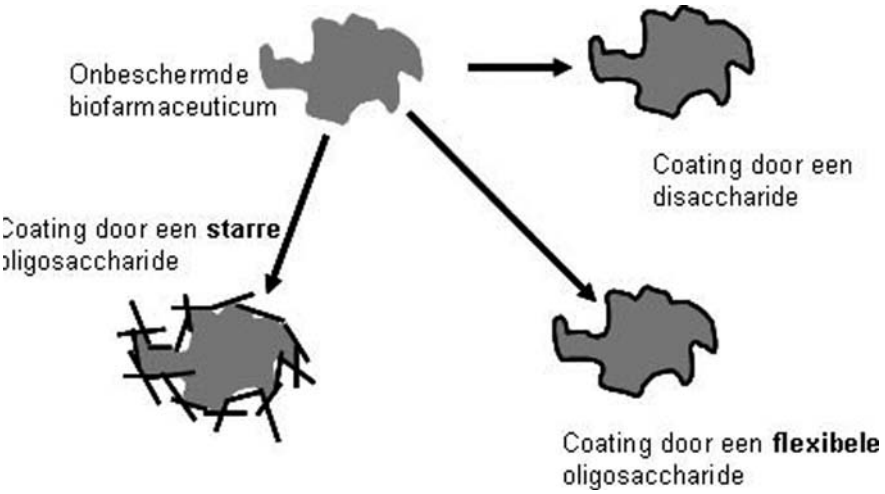


Figuur 1. Moleculaire structuur van twee oligofructoses (inuline en levan) en van twee oligoglucoses (maltodextrine en dextran). De back-bone is geaccentueerd.

Inuline

Als we in de literatuur kijken valt op dat doorgaans kleine suikers (meestal trehalose, een disaccharide) worden gebruikt voor de stabilisatie van biofarmaceutica. Dit is eigenlijk vreemd omdat kleine suikers een veel lagere Tg hebben en ook makkelijker kunnen kristalliseren dan oligo- of

>>



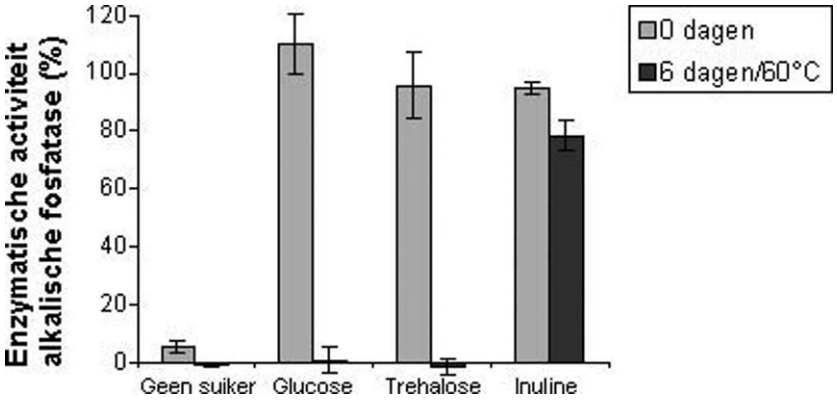
Figuur 2. Coating van een biofarmaceuticum door een disaccharide, een starre en een flexibele oligosaccharide.

polysacchariden. De reden om toch kleine suikers te gebruiken is dat oligo- of polysacchariden bijna altijd een nogal starre moleculaire structuur hebben. Het gevolg hiervan is dat deze moleculen zich niet goed om het onregelmatige oppervlak van een biofarmaceuticum kunnen vouwen. Hierdoor kan er geen compacte coating worden gevormd met een verminderde stabilisatie als gevolg. Er is echter één uitzondering, namelijk inuline. Inuline is een oligosaccharide, bestaande uit -1,2 gebonden fructose-eenheden met een -D-glucopyranose-eenheid aan het reducerende einde van het molecuul. Door de specifieke bindingen tussen de fructose-eenheden heeft dit oligosaccharide een back-bone die buiten de ringstructuur ligt. We kunnen inuline zelfs opvatten als oligoethyleenglycol met fructose eenheden als zijgroepen. Dit is uniek voor oligosacchariden (zie Figuur 1). Bij alle andere oligosacchariden loopt de back-bone namelijk altijd door de ringstructuur heen. Door zijn unieke moleculaire structuur is inuline een veel flexibeler molecuul dan alle andere oligosacchariden. Theoretisch gezien zou inuline daarom tijdens het droogproces een veel betere coating om een biofarmaceuticum moeten kunnen vormen dan andere oligosacchariden (zie Figuur 2). Daarnaast voldoet inuline ook aan de voorwaarde dat de stabilisator geen reducerende groepen mag bevatten. Ook is het bekend dat inuline niet toxisch is. Omdat inuline in het lichaam niet gemetaboliseerd wordt, wordt het al jaren veelvuldig parenteraal bij patiënten toegediend om de nierfunctie te testen. Hierbij zijn nooit toxische effecten waargenomen. Ook kan inuline zonder problemen oraal worden toegediend. Er is zelfs aangetoond dat inuline gezond is want het werkt als een prebioticum (stof die de darmflora stimuleert). Inuline komt in veel voedingsmiddelen voor. Als je 's ochtends een boterham met jam eet krijg je al behoorlijke hoeveelheid inuline binnen. Tenslotte is inuline goedkoop en goed beschikbaar. In Nederland wordt inuline op grote schaal uit chicoreiwortels geïsoleerd door het bedrijf Sensus in Roosendaal.

Omdat inuline op papier in ieder geval een geschikte kandidaat is voor de stabilisatie van biofarmaceutica, zijn wij binnen de onderzoeksgroep Farmaceutische Technologie en Biofarmacie van de Rijksuniversiteit Groningen circa 9 jaar geleden met onderzoek begonnen om te kijken of dit in de praktijk ook zo is. In veel gevallen hebben we aangetoond dat inuline inderdaad een uitstekende stabilisator is. Bovendien konden we met de gestabiliseerde biofarmaceutica niet-parenterale toedieningsvormen ontwikkelen. We zullen hiervan twee voorbeelden geven. Het eerste voorbeeld is de stabilisatie van alkalische fosfatase en de ontwikkeling van een tablet voor afgifte in de darmen. Het tweede voorbeeld is de stabilisatie van het griepvaccin en de ontwikkeling van een poeder voor inhalatie.

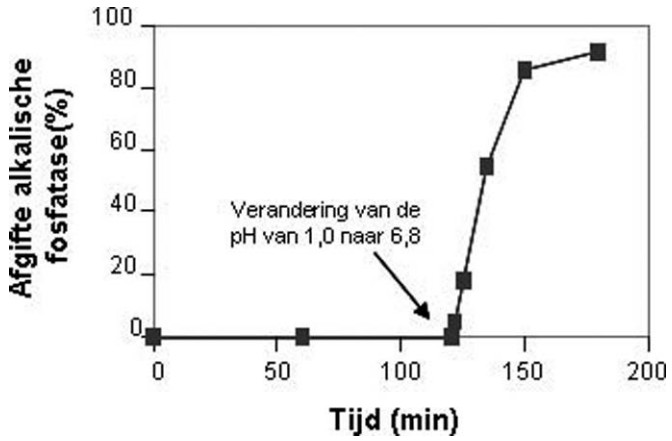
Alkalische fosfatase

Alkalische fosfatase is een instabiel glycoproteine dat bestaat uit een dimeer met elk een molecuulgewicht van 119 kDa. Binnen de afdeling Farmacokinetiek en Drug Delivery van de Rijksuniversiteit Groningen wordt momenteel onderzocht of dit enzym ingezet kan worden als therapeuticum voor de bestrijding van septische shock. Septische shock wordt veroorzaakt door lipopolysacchariden die afkomstig zijn van het buitenmembraan van gram negatieve bacteriën. Alkalische fosfatase is in staat deze stoffen onschadelijk te maken. Dit enzym zou dus parenteraal aan een patiënt kunnen worden toegediend om septische shock te bestrijden. We zouden het enzym echter ook profylactisch kunnen gebruiken. Veel patiënten overlijden na zware operaties, bijvoorbeeld open hart operaties, niet als gevolg van een mislukte operatie maar aan septische shock. Dit wordt veroorzaakt doordat tijdens de operatie ischemie van de darmen plaatsvindt. Als gevolg hiervan wordt de darmwand enigszins doorlatend en kunnen lipopolysacchariden vanuit de darm in de bloedbaan komen en septische shock veroorzaken. De gedachte is nu om alkalische fosfatase voor de operatie in de darm van de patiënt af te geven zodat aldaar de lipopolysacchariden worden afgebroken. We hebben gekeken of we suikerglastechnologie kunnen toepassen om zowel het alkalische fosfatase te stabiliseren als ook om het af te geven in de darm. We hebben een oplossing van alkalische fosfatase met trehalose of inuline als stabilisator en als negatieve controles een oplossing van alkalische fosfatase zonder suiker of met glucose gevriesdroogd. Glucose kan opgevat worden als negatieve con-



Figuur 3. Enzymatische activiteit van alkalische fosfatase direct na vriesdrogen en na 6 dagen opslag bij 60°C.

trole omdat de Tg hiervan rond kamertemperatuur ligt en bovendien een reducerend suiker is. Vervolgens hebben we direct na het vriesdrogen en na 6 dagen opslag bij 60 C (versneld houdbaarheidsonderzoek) het enzym weer in oplossing gebracht en de enzymatische activiteit bepaald. De toepassing van een stabilisator bleek inderdaad noodzakelijk want na vriesdrogen zonder suiker was de activiteit van het enzym grotendeels verdwenen (zie Figuur 3). Na vriesdrogen met de suikers daarentegen bleef de activiteit van het enzym vrijwel volledig behouden. Het bijzondere was dus dat ook de negatieve controle, glucose, een goede stabilisator van het enzym tijdens vriesdrogen bleek te zijn. Met andere woorden, toepassing van een suiker als stabilisator is noodzakelijk om degradatie van alkalische fosfatase tijdens vriesdrogen te voorkomen, maar het maakt niet zoveel uit welk type suiker. Bij het versnelde houdbaarheidsonderzoek vonden we echter wel duidelijke verschillen tussen de suikers. Na 6 dagen opslag bij 60 C was de activiteit van het enzym volledig verdwenen wanneer het was gevriesdroogd in aanwezigheid van glucose en trehalose maar nog altijd 80% van de oorspronkelijk activiteit wanneer inuline werd toegepast. Ook konden we de inulineformulering compacteren tot tabletten zonder dat de activiteit van het enzym verloren ging. Vervolgens hebben we de tabletten voorzien van een maagsapresistente coating. De tablet mag namelijk niet in de maag oplossen want zoals de meeste eiwitten breekt alkalische fosfatase snel af bij de lage pH van de maag. Bij in vitro experimenten bleek de tablet het gewenste oplosgedrag te vertonen. Bij pH 1 (pH van de maag) loste de tablet gedurende een periode van twee uur niet op maar nadat de pH was verhoogd tot 6,8 (pH van de darm) kwam het alkalische fosfatase snel vrij (zie Figuur 4). Bij in vivo experimenten werden vervolgens tabletten toegediend bij ratten. Ook deze experimenten waren succesvol want er werden verhoogde concentraties alkalische fosfatase in de darm aangetroffen. Nadere onderzoek moeten nog volgen om de therapeutische effecten te bestuderen.

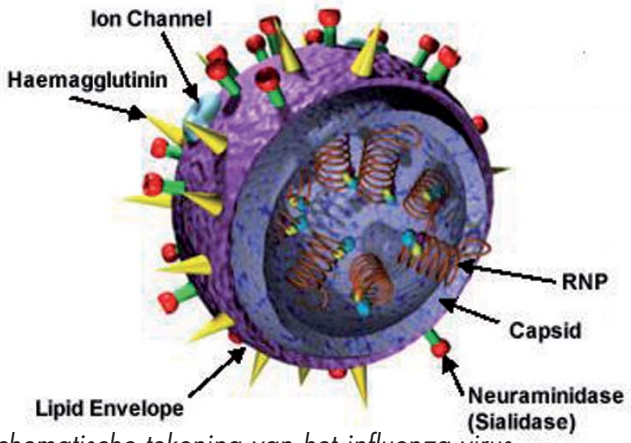


Figuur 4. Oplosgedrag van een alkalische fosfatase/inuline tablet voorzien van een maagsapresistente coating.

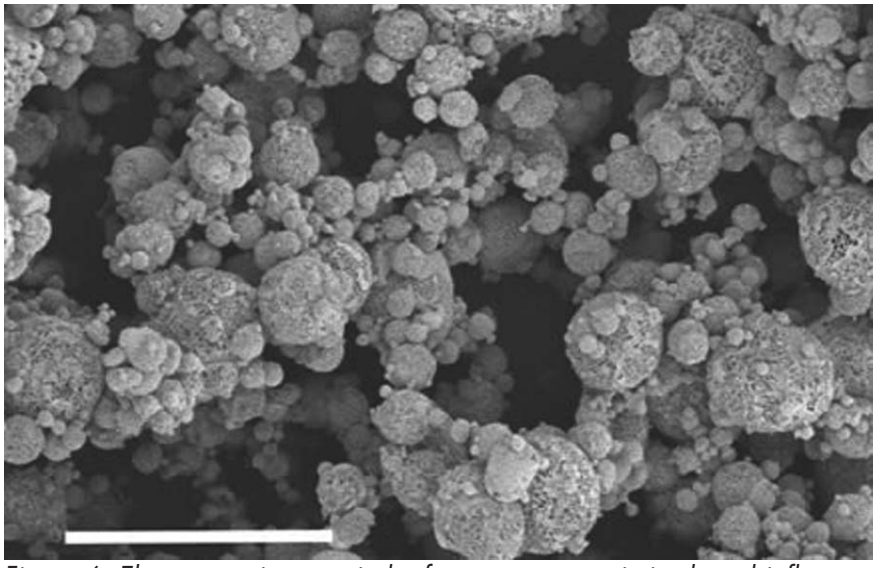
Griepvaccin

Een ander biofarmaceuticum dat onlangs bij de onderzoeksgroep Farmaceutische Technologie en Biofarmacie is gestabiliseerd met behulp van suikerglazen is het griepvaccin. Griep vaccinatie is het fundament voor de controle van de jaarlijks terugkerende griep epidemieën en wordt gezien als het belangrijkste wapen tegen (dreigende) pandemische griep virussen. Het meest gebruikte hedendaagse influenza vaccin bestaat uit een oplossing van gezuiverde eiwitten die in de membraan van het influenza virus voorkomen (zie Figuur 5). Het meest voorkomende eiwit in het vaccin is heamagglutinine (HA), een glycoproteine dat bestaat uit een trimeer met elk een molecuulgewicht van 75 kDa. Dit vaccin wordt influenza subunit vaccin genoemd en moet onder het regiem van de "cold-chain" behandeld worden. Met name vanwege de dreiging van een nieuwe griep pandemie zou een vaccin dat bij kamertemperatuur bewaard en vervoerd kan worden grote voordelen bieden.

We hebben onderzocht of influenza subunit vaccin gestabiliseerd kan worden door middel van vriesdrogen. We hebben gevonden dat HA in het vaccin gevoelig is voor invries- en droogkrachten met name wanneer het langzaam wordt ingevroren. Wanneer het subunit vaccin, opgelost in fosfaat buffer, langzaam werd ingevroren leidde dit tot een sterke verlaging van de pH. Dit wordt veroorzaakt doordat tijdens invriezen de zouten Na2HPO4 of K2HPO4 eerder kristalliseren dan NaH2PO4 of KH2PO4. Deze verlaging van de pH leidde vervolgens tot ongewenste structuurveranderingen van het HA in het vaccin. Deze structuurveranderingen konden worden voorkomen door gebruik te maken van een andere buffer, hepes. Hepes kristalliseert niet tijdens invriezen en geeft daardoor geen sterke pH veranderingen. Het gebruik van trehalose, inulin of dextran als stabilisator beschermde HA gedurende vriesdrogen en voorkwam en/of reduceerde structuurveranderingen van HA, onafhankelijk van de gebruikte buffer. Subunit vaccin gevriesdroogd met trehalose of inuline was minstens 26 weken houdbaar bij kamertemperatuur (20°C). Het vaccin ingebouwd in een glazen matrix van dextran verloor echter sneller zijn activiteit tijdens opslag, waarschijnlijk door de starre moleculaire structuur van dextran. Bij een hogere temperatuur (40°C) was trehalose de beste stabilisator. Geconcludeerd werd dat >>



Figuur 5. Schematische tekening van het influenza virus (bron: http://www.dhs.ca.gov/dcdc/vrdl/html/FLU/Fluintro.htm)



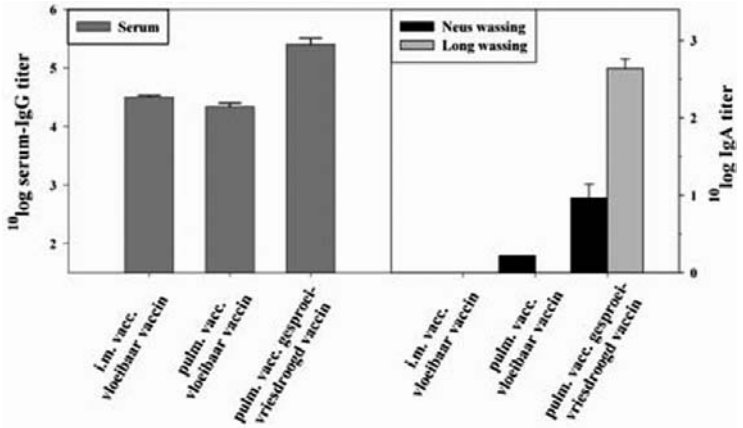
Figuur 6. Electronenmicroscopische foto van gesproeivriesdoogd influenza subunit vaccin/inuline (balkje representeert 50 µm).

we door middel van vriesdrogen een stabiel subunit vaccin poeder kunnen maken dat bij kamertemperatuur bewaard kan worden door toepassing van een hoge invriessnelheid, hepes buffer en een effectieve suiker (trehalose of inulin).

Tegenwoordig wordt het influenza subunit vaccin toegediend via intramusculaire (i.m.) of subcutane (s.c.) injectie. Toediening van het vaccin via inhalatie voorkomt niet alleen de eerder genoemde nadelen van parenterale toedieningvormen maar biedt ook nog eens een immunologisch voordeel. Het vaccin kan namelijk een locale immuunreactie in de luchtwegen opwekken die niet optreedt na toediening via injectie. Als gevolg van deze locale immuun-reactie kunnen antilichamen (voornamelijk IgA) in de luchtwegen be-scherming geven tegen infectie van influenza op de plaats waar het virus het lichaam binnenkomt. Bovendien is aangetoond dat IgA in de luchtwegen een kruisbescherming geeft tegen virussen die antigeen verschillend zijn. Een dergelijke immuunreactie in de luchtwegen kan dus een bredere bescherming geven die ook tegen gemuteerde, veranderde of nauw verwante (heterologe) griep stammen werkt.

Recent hebben we de mogelijkheid van pulmonale vaccinatie met een influenza vaccin poeder onderzocht. We hadden het gevriesdroogde materiaal kunnen vermalen tot deeltjes die geschikt zijn voor inhalatie maar we hebben voor een variant van vriesdrogen gekozen, namelijk sproeivriesdrogen. Bij deze techniek wordt een oplossing met behulp van een sproeikop verneveld tot hele kleine druppeltjes. Deze kleine druppeltjes worden vervolgens ingevroren in vloeibare stikstof waarna ze worden gevriesdroogd. Inuline hebben we hierbij gebruikt als stabilisator. Met het sproeivriesdroogproces waren we in staat om een poeder te maken dat bestond uit poreuze deeltjes met een gemiddelde aerodynamische diameter van 5,3 µm en met een brede grootteverdeling (2-12 µm; zie Figuur 6) die toediening en depositie van het vaccin over het enorm grote inwendige oppervlak van de longen mogelijk maakt. Als gevolg hiervan kunnen de gesproeivriesdroogde deeltjes bij inhalatie in de gehele long terecht te komen, inclusief de lagere luchtwegen. Bovendien bleven de structuur en antigene eigenschappen van HA behouden na sproeivriesdrogen in de aanwezigheid van inuline.

In een in vivo studie hebben we aangetoond dat pulmonale toediening van het influenza subunit poeder bij muizen zowel sterke systemische (IgG) als humorale immuunreacties in de luchtwegen opwekt (zie Figuur 7). Deze immuunreacties waren superieur vergeleken met de immuunreacties geïnduceerd door de conventionele i.m. vaccinatie en de pulmonale vaccinatie met een verneveld vloeibaar subunit vaccin. De superioriteit van de gesproeivriesdroogde formulering ten opzichte van de vloeibare vaccin wordt toegeschreven aan een hogere depositie van het poeder in de lagere luchtwegen en een langere verblijftijd van het vaccin poeder in de longen. Deze langere verblijftijd kan het resultaat zijn van zowel een hogere depositie in de lagere luchtwegen, als verhoogde viscositeit op de plaats van depositie veroorzaakt doordat het inuline ter plekke oplost. Vaccinatie met een gesproeivriesdroogd vaccin poeder door middel van inhalatie zou dus heel goed mogelijk kunnen zijn en als zodanig een alternatief kunnen zijn voor de conventionele parenterale vaccinatie.



Figuur 7. Immunologische reactie na toediening van influenza subunit vaccin.

De toekomst

Op dit moment zijn er nog geen producten op basis van onze inulineglastechnologie op de markt gekomen. De resultaten zijn veelbelovend maar voor een veilige toepassing moeten er nog uitgebreide experimenten worden gedaan, eerst bij proefdieren en daarna bij mensen. Wel hebben verschillende farmaceutische bedrijven al belangstelling voor onze technologie getoond. We hopen dan ook dat er over een paar jaar tabletten voor orale toediening en poeders voor inhalatie op basis van onze inulineglastechnologie bij de apotheek verkrijgbaar zullen zijn.

Referenties

H.J.C. Eriksson, Analytical techniques and formulation strategies for the therapeutic protein alkaline phosphatase, Proefschrift, ISBN: 90-367-2027-3, 2004, http://dissertations.ub.rug.nl/faculties/science/2004/h.j.c.eriksson/

J-P. Amorij, The development of stable influenza vaccine powder formulations for new needle-free dosage forms, Proefschrift, ISBN: 978-90-367-3239-0, 2008, http://dissertations.ub.rug.nl/faculties/science/2008/j.p.amorij/

Zorgverlener en ondernemer tegelijk?

De Stichting Verenigde Nederlandse Apotheken (VNA) stelt als enige onafhankelijke organisatie in Nederland jonge apothekers in staat een apotheek te verwerven om daaruit als zelfstandig ondernemer een reëel inkomen te verkrijgen.

Doordat VNA de financiering van een eventuele overdracht op zich neemt, hoeft de jonge apotheker zich niet in 'wurgcontracten' te storten en kan hij of zij onafhankelijk het bedrijf leiden.

Om een jonge apotheker zowel een uitstekende farmaceutische zorgverlener als een efficiënt manager te laten zijn, is bovendien een uitgekiend opleidings- en cursusplan samengesteld.

Geïnteresseerd? Neem dan contact op met de Stichting VNA,
Postbus 662, 3800 AR Amersfoort, E-mail: vna@vna.nl

VNA

Ontwikkeling van t
bij slecht oplosbare

De laatste 30 jaar van farmaceutische ontwikkeling en de speurtocht naar nieuwe geneesmiddelen werd gekenmerkt door een enorme toename in screening naar actieve stoffen. De grote meerderheid van deze stoffen hebben echter een (zeer) slechte wateroplosbaarheid. In veel gevallen wordt hierdoor slechts een kleine fractie van het potentiële geneesmiddel in het lichaam opgenomen en wordt de opname sterk afhankelijk van fysiologische omstandigheden, zoals aanwezigheid van voedsel in het maag-darmkanaal. Bovendien, als geneesmiddelen zeer langzaam oplossen, zal de concentratie op de plaats van werking te laag zijn voor therapeutisch effect.

TEKST: LIEVEN BAERT & GERBEN VAN 'T KLOOSTER

CORRESPONDENTIE: TIBOTEC BVBA, GEN. DE WITTELAAN L 11B 3, 2800 MECHELEN BELGIE, TEL. +32 15 46 16 00, FAX +32 15 444 337, LBAERT@TIBBE.JNJ.COM

Slecht wateroplosbare geneesmiddelen stellen de farmaceutische industrie dan ook voor een grote uitdaging om toedieningsvormen te ontwikkelen die de vrijstelling en opname van actieve stoffen kunnen bevorderen. Dit heeft geleid tot de ontdekking en toepassing van een brede waaier van nieuwe technologieën in farmaceutische formuleringen. We brengen er hier een aantal kort voor het voetlicht.

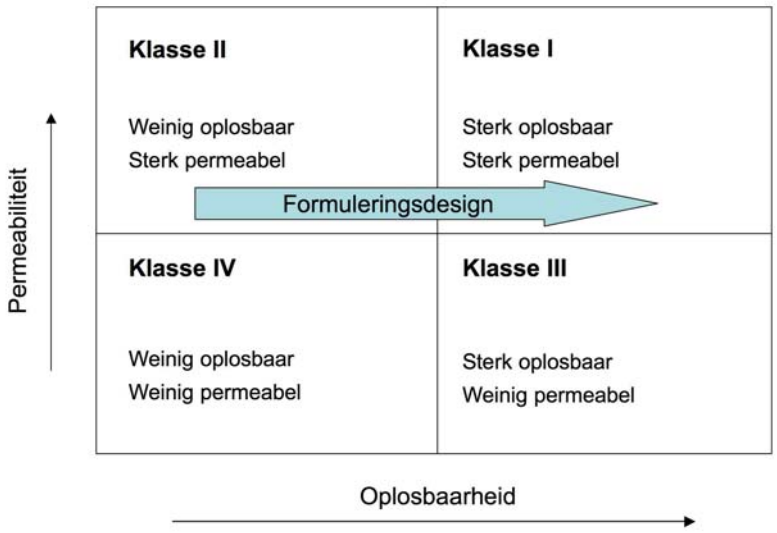
BCS : algemene leidraad bij farmaceutische ontwikkeling

Potentiële nieuwe geneesmiddelen worden in een vroeg ontwikkelingsstadium ingedeeld in het Biopharmaceutics Classification System, afgekort BCS. Dit schema wordt ook gebruikt door de geneesmiddelregistratie-authoriteiten om te bepalen voor welke orale farmaca er geen formele bepaling van farmacokinetische bioequivalentie nodig is (meestal de goed oplosbare geneesmiddelen).[1] Het systeem is schematisch voorgesteld in Figuur 1 en maakt gebruikt van 2 parameters:

- De oplosbaarheid van de stof
- De permeabiliteit van de stof: deze geeft een predictie van haar opname doorheen de darmwand.

Deze parameters bepalen sterk de biologische beschikbaarheid van een oraal geneesmiddel.

Afhankelijk van oplosbaarheid en permeabiliteit worden de stoffen in 4 klassen ingedeeld. Zo kenmerken klasse I stoffen zich door een hoge oplosbaarheid en hoge permeabiliteit: ze hebben in het algemeen een goede absorptie en biologische beschikbaarheid en zijn dus het gemakkelijkste te for-



Figuur 1. BCS schema voor geneesmiddelen. De absorptie van klasse II geneesmiddelen kan sterk bevorderd worden door formulatie (BCS = Biopharmaceutics Classification System, FDA).

toedieningsvormen
e geneesmiddelen

muleren tot een geneesmiddel. Bij klasse III stoffen (met hoge oplosbaarheid en slechte permeabiliteit) gaat het om goed wateroplosbare stoffen die echter niet goed door biologische membranen gaan. Men kan de absorptie van deze stoffen vanuit het maagdarmkanaal in de bloedbaan beïnvloeden door gebruik te maken van zogenaamde "absorption enhancers" of "permeability enhancers". Dergelijke stoffen verhogen de mate van passage ("permeatie") van membranen.

Slecht oplosbare geneesmiddelen zijn in het algemeen apolaire, lipofiele tot sterk hydrofobe stoffen: zij behoren tot klasse II (slecht oplosbaar, goede permeabiliteit) en klasse IV (slecht oplosbaar en slechte permeabiliteit). Bij deze stoffen zijn de oplosbaarheid en oplossnelheid de beperkende factoren voor opname van een geneesmiddel in het lichaam. Het zijn ook vooral deze stoffen, met moeilijke biofarmaceutische eigenschappen, die nog overblijven bij de screening van kandidaat-geneesmiddelen.

Dankzij nieuwe technologieën in formulering kunnen tegenwoordig vooral BCS II stoffen toch tot geneesmiddelen ontwikkeld worden. Bij deze stoffen richt onderzoek naar formuleringen zich meer op het verhogen van de oplosbaarheid dan op een verbetering van de permeatie. De gemiddelde deeltjesgrootte en distributie van de deeltjes van de stof spelen daarbij een belangrijke rol vanwege hun invloed op farmacokinetiek met betrekking tot: [2]

- de orale biobeschikbaarheid
- de snelheid van absorptie en, als gevolg daarvan, de start van werking (onset of action)
- dosis-proportionaliteit
- invloed van voeding
- dosisverlaging in geval van verhoogde biobeschikbaarheid
- de injecteerbaarheid van een stof.

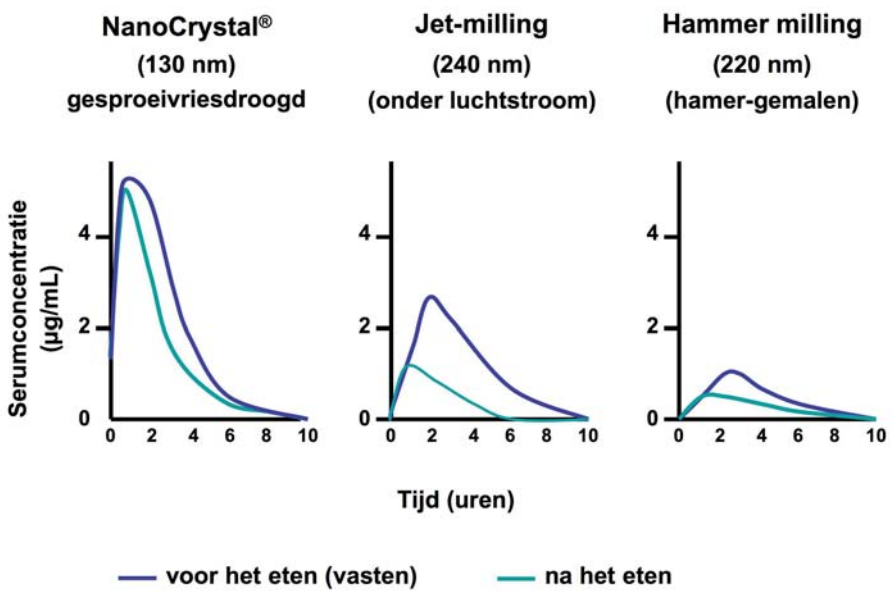
Traditionele methoden om de oplosbaarheid te verhogen zijn vermindering van de deeltjesgrootte, aanpassing van de pH, en toevoegen van hulpoplosmiddelen (co-solventen) zoals oppervlakteactieve stoffen (surfactants) en oplosbevorderende hulpstoffen. Naast de techniek van micronisatie of beter "nanonisatie" om de deeltjesgrootte te verkleinen, bespreken we hier ook "solid dispersion", "complexatie" en andere technieken, zoals opgenomen in Figuur 2.[3],[4] Deze lijst is vanzelfsprekend niet volledig, niet in de laatste plaats omdat steeds nieuwe formuleringstechnologieën worden gevonden en toegepast. We lichten ook toe hoe de slechte oplosbaarheid van een stof een voordeel kan zijn, in dit geval bij het ontwikkelen van een lang werkende (depot) injectie.[4],[5],[6]

I. Deeltjesverkleining (micro- en nanobereik)

Voor geneesmiddelen die uit relatief grote kristallen bestaan leidt het verkleinen van de deeltjesgrootte meestal tot een betere oplosbaarheid. Waar men initieel "microniseren" beoogde, dat wil zeggen door malen van poeder deeltjes in de micron range (ca. 1 tot 100 μm) brengen, verstaat men tegenwoordig onder verkleinen vaak het reduceren van vaste stof tot in de sub-micron range, door "nanonisering" tot in de nano-range. Typische eindproducten hebben een gemiddelde deeltjesgrootte van 100-200 nm. Technieken die daarbij gebruikt worden voor slecht oplosbare stoffen zijn hoge-druk homogenisatie en malen, naast sproeidrogen, sproei-vriesdrogen en de recent-ontwikkelde "supercritical fluid" technologie. Figuur 3 illustreert >>

- **Deeltjesverkleining (micro/nano)**
  - **Malen (milling)**
  - **Hoge druk homogenisering**
  - **Precipitatie, ultrasone kristallisatie**
- **Solid dispersions (Vaste dispersies)**
  - **Polymeerinclusie**
  - **Suikerglasdispersie**
- **Complexatie (inclusion complexes)**
  - **Cyclodextrine inclusie**
- **Andere technieken**
  - **Lipid-based emulsion systems**
  - **Supercritical fluid technologies**
  - **Modificering kristalstructuur & habitat**

Figuur 2. Overzicht van enkele formuleringstechnieken om de biobeschikbaarheid van slecht oplosbare geneesmiddelen te verbeteren



Figuur 3. Invloed van de deeltjesgrootte en nanonisatietechniek op de farmacokinetiek van citazol (Pletal®, afgeleid van Jinno et al. J Contr Release 111 (2006) 56-64). Bij fijne deeltjesgrootte, is er snellere en meer volledige opname, en een verminderd effect van de inname met voedsel.

de invloed van de deeltjesgrootte en formuleringstechniek op de farmacokinetiek van een klasse II stof (weinig oplosbaar, maar hoog permeabel).

Hoge-druk homogenisering

Bij dit proces wordt een suspensie in een al dan niet-waterig of water-arm medium geperst onder hoge druk door een zeef met kleine gaatjes dicht bij de nano-range. Door de hoge wrijvingskrachten breken de grotere deeltjes op tot fijne deeltjes in de nano-range.

Nanonisering door malen

Er worden verschillende maaltechnieken gebruikt, meestal in aanwezigheid van vloeistof met een oppervlak-actieve stof om deeltjesgroei te voorkomen, en de stabilisatie van de nanosuspensie te verhogen ("wet milling").

Bovenstaande twee methodes zijn de eenvoudigste. Desalniettemin moet men er rekening mee houden dat de warmte, die tijdens het maalproces of de hoge-druk homogenisering gevormd wordt, ongunstig is bij thermolabiele stoffen. In afwezigheid van vloeistof zijn de nano-deeltjes vaak moeilijk te verwerken vanwege de statische ladingen die ontstaan op hun oppervlak gedurende het malen. Dit kan leiden tot contaminatie van de lucht met het nanopoeder en van het poeder door stof. De zeer fijne poeders vervliegen immers gemakkelijk in de lucht of kunnen stofdeeltjes uit de lucht aantrekken. Bovendien kan er variatie zijn in de deeltjesgrootte die men door middel van filtratie enigszins kan beperken. Bij malen kan ook de vorm van de deeltjes zelf verschillen, afhankelijk van de maalkracht op het breukvlak, en is het deeltjesoppervlak niet altijd gaaf.

Precipitatie en ultrasone kristallisatie

Bij deze methoden moet het farmacon nog voldoende oplosbaar zijn in een niet-waterig oplosmiddel, en de oplossing vervolgens onder krachtig roeren geïnjecteerd worden in water dat als slecht oplosmiddel (of antisolvent) functioneert. Krachtig roeren wordt toegepast om nanokristallen te kunnen laten neerslaan en deeltjesgroei te voorkomen, alvorens het poeder te filtreren en te laten drogen in de lucht. Het blijft vaak moeilijk het ontstaan en de groei van de kristallen te controleren. Met ultrasone golven, meestal in het 20-100 kHz bereik, kan men enerzijds kristallisatie induceren door de nucleatie te verhogen, en anderzijds de afmetingen van de deeltjes te controleren door het breken van de grotere kristallen te bevorderen.

II.Solid dispersions

Bij solid dispersions (vaste stof dispersies) bevindt een apolair, hydrofoob of slecht water-oplosbaar geneesmiddel zich gedispergeerd en dus fijn verdeeld in een polaire, hydrofiele of goed water-oplosbare drager of matrix. De polaire drager vormt daarbij de vaste stof. De drager of matrix kan zowel kristallijn als amorf zijn. De actieve stof kan moleculair gedispergeerd zijn, ofwel een eutectisch mengsel vormen onder amorfe of kristallijne vorm. Bij het in contact komen met een waterige omgeving, lost de carrier op en wordt de actieve stof vrijgegeven. Afhankelijk van de techniek worden verschillende afgifteprofielen verkregen.

Polymeerinclusie

Er zijn verschillende varianten volgens dit principe ontwikkeld voor de productie van solid dispersions, bijv. smelt-extrusie ("melt extrusion"), sproeidrogen en bead coating.

Smelt-extrusie

Bij "melt extrusion" of smelt-extrusie wordt intens gemengd in een zogenaamde extruder, waarbij van warmte gebruik wordt gemaakt om thermoplastische materialen voldoende plooibaar te maken en gelijktijdig vorm te geven. Tijdens dit proces kan de actieve stof als deeltjes ingesloten worden in een polymeermatrix, en gevormd worden tot orale doseringsvormen, implantaten, en, voor oogheelkundig gebruik, opthamologische inserts.

De toegepaste temperaturen zijn echter lager dan het smeltpunt van de actieve stof en de temperatuur waarbij de drager zacht wordt, wat de stabiliteit van farmacon en hulpstoffen ten goede komt. Bovendien heeft men geen organische oplosmiddelen nodig. Het productieproces kan continue en op brede schaal uitgevoerd worden. Soms kunnen de hoge wrijvingskrachten wel leiden tot hoge lokale temperaturen in de extruder, wat nog wel een probleem voor warmtegevoelige stoffen kan meebrengen.

Voorbeelden van smelt-extrusie zijn ondermeer17ß-estradiol hemihydraat in 50% polyvinylpyrrolidon (Gelucire®), itraconazole in hydroxypropylmethylcellullose (Figuur 4) en Kaletra®, een combinatie van de HIV remmers lopinavir en ritonavir voor behandeling bij AIDS.

Sproeidrogen

Bij sproeidrogen wordt het geneesmiddel samen met het polymeer opgelost in een organisch oplosmiddel. Vervolgens wordt het organische oplosmiddel afgedampt en blijft een mengsel geneesmiddel-polymeer over.

Bead coating

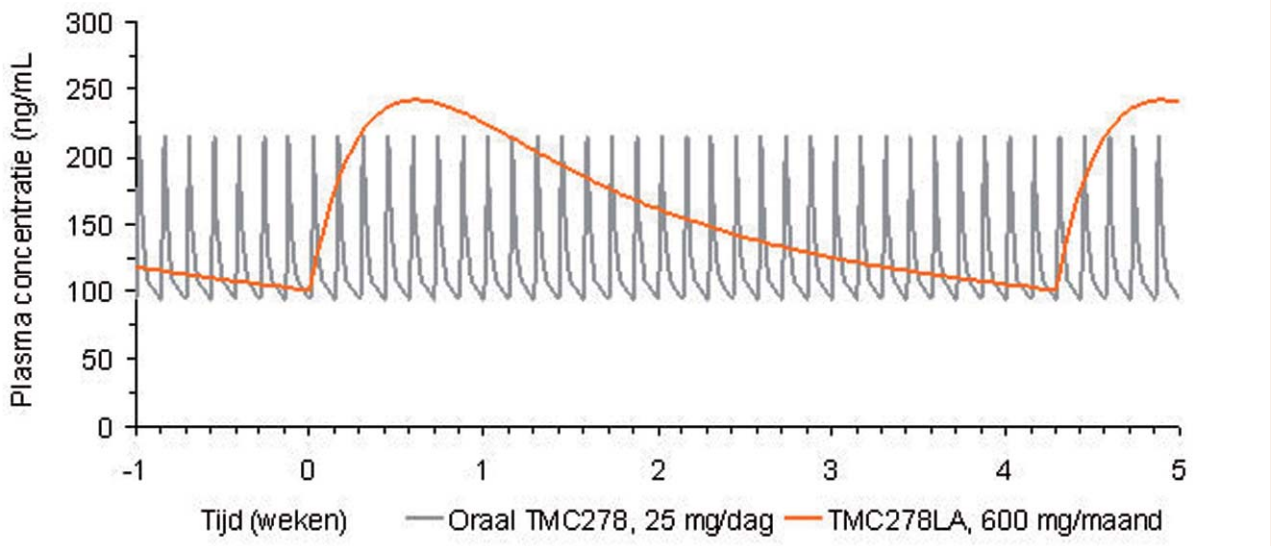
Ook bij bead coating wordt het geneesmiddel samen met het polymeer

NANOSUSPENSIES VOOR LANG-WERKENDE (DEPOT) INJECTIES

KLASSIEKE LANG WERKENDE FORMULERINGEN VERWERKEN DE ACTIEVE STOF IN EEN OLIE (ZOALS HALOPERIDOL DEPOTS), EEN MICROFIJNE WATERIGE SUSPENSIE (ZOALS STEROIDEN DEPOTS) OF EEN MATRIX WAARUIT DE ACTIEVE STOF LANGZAAM WORDT VRIJGEGEVEN (BIJV. RISPERDAL® CONSTA®). BIJ MOEILIJK OPLOSBARE GENEESMIDDELEN WAARVAN DE FORMULERING VEEL HULPOPLOSMIDDELEN BEVAT, ZAL EEN SNELLE VRIJGAVE OPTREDEN, ONMIDDELLIJK NA TOEDIENING. DAAR STAAT TEGENOVER DAT WANNEER DE DEELTJES GROOT ZIJN, DE VRIJGAVE VAN HET FARMACON ONVOLDOENDE OF ONVOLLEDIG KAN ZIJN.

DOOR DE VOORUITGANG IN NANOTECHNOLOGIE IS HET TEGENWOORDIG MOGELIJK HOMOGENE, GOED OPSCHUDBARE EN INJECTEERBARE SUSPENSIES MAKEN, WAARBIJ MEN, DOOR HET MANIPULEREN VAN DE DEELTJESGROOTTE, DE VRIJGAVE EN FARMACOKINETIEK KAN STUREN. NANOSUSPENSIES BIEDEN EEN NIEUWE MOGELIJKHEID OM DE SLECHTE OPLOSBAARHEID VAN EEN STOF TE BENUTTEN BIJ DE ONTWIKKELING VAN EEN LANG WERKENDE INSPUITBARE VORM. MEN KAN EEN GROTERE MASSA (EN DUS HOGERE DOSIS) PER VOLUME EENHEID TOEDIENEN. TOEVOEGEN VAN EEN OF MEERDERE OPPERVLAKTE-ACTIEVE STOFFEN IS NODIG OM DE DEELTJES TE STABILISEREN EN AGGLOMERATIE EN SEDIMENTATIE TEGEN TE GAAN. OMDAT DE DEELTJESGROOTTE OOK MEER HOMOGEEN IS, KAN OSTWALD RIJPING (HET PROCES WAARBIJ KLEINERE DEELTJES IN OPLOSSING GAAN EN ZICH AFZETTEN OP GROTERE) WORDEN TEGENGEGAAN.

DE LANG WERKENDE FORMULERING VAN HET NOG EXPERIMENTELE ANTI-HIV MIDDEL RILPIVIRINE (IN ONTWIKKELING BIJ TIBOTEC) IS HIERVAN EEN RECENT VOORBEELD: MALEN MET ELAN'S NANOCRYSTAL® TECHNOLOGIE GEEFT NANOSUSPENSIES DIE, ALS DEPOT GEINJECTEERD, GEDURENDE 3 MAANDEN RILVIPIRINE KUNNEN AFGEVEN. DIT MAAKT HET IN DE TOEKOMST WELLICHT MOGELIJK OM CHRONISCHE ANTI-HIV/AIDS THERAPIE MET MAANDELIJKSE INJECTIES TE GEVEN, IN PLAATS VAN DAGELIJKSE, VAAK COMPLEXE ORALE THERAPIE.



Farmacokinetische simulatie van de plasmaspiegels bij de mens: behandeling met oraal TMC278 (25 mg 1x per dag), vergeleken met een maandelijkse injectie van één dosis lang werkende TMC278 nanosuspensie (600 mg/maand). Op tijdstip "0" en 30 dagen later wordt een injectie gegeven (oranje curve) terwijl elke dag een tablet moet worden ingenomen (grijze curve).

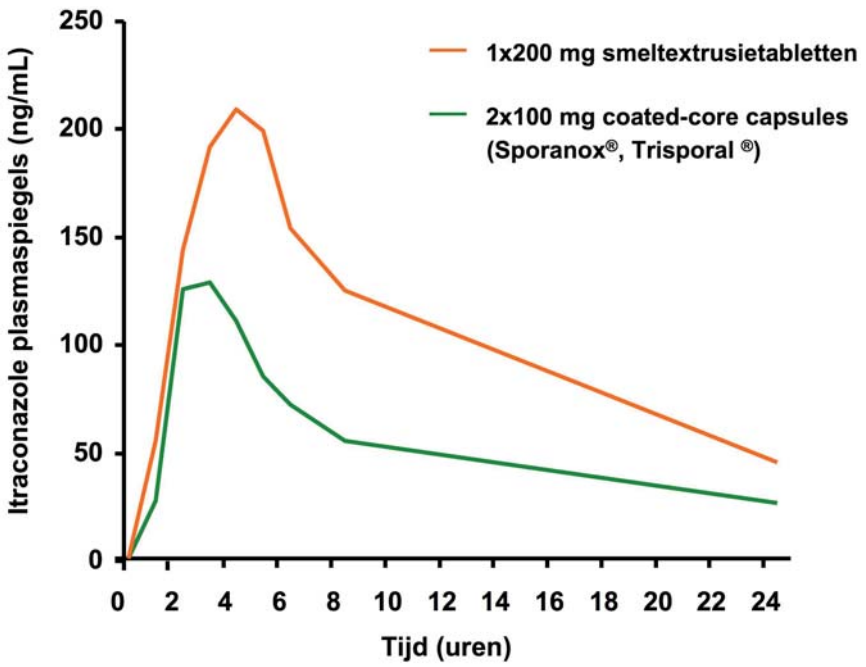
opgelost in een organisch oplosmiddel. De oplossing wordt gesproeid op inerte kernen, meestal suikerkernen. Men spreekt ook van coated cores (bijv. Trisporal® of Sporanox® orale capsules) (Figuur 4).

Suikerglastechnologie

Een techniek waaraan het team van Professor Frijlink aan de Univiversiteit te Groningen werkt is de suikerglastechnologie. Zoals de naam al zegt, maakt deze technologie gebruik van 1) suikers voor de matrix, met name inuline, en van 2) sproei-vriesdrogen tot dispersies van vaste deeltjes, die glasachtig (semi-plastisch) zijn.

Om een zo fijn mogelijke verdeling van het geneesmiddel in de matrix te krijgen moet de vloeistof die gevriesdroogd wordt een oplossing zijn van zowel de hydrofiele matrix als het lipofiele geneesmiddel. Daarom wordt de suiker eerst apart in water opgelost en het geneesmiddel in een organisch oplosmiddel, tertiair-butylalcohol. De twee oplossingen worden dan gemengd in een optimale verhouding die toelaat fasescheiding en het neerslaan van de ingrediënten net lang genoeg uit te stellen zodat ze kunnen worden ingevroren. De oplosmiddelen kunnen dan worden verwijderd door middel van vriesdrogen.

Sproei-vriesdrogen krijgt de voorkeur omdat dit leidt tot een hogere fractie homogeen verdeeld geneesmiddel dan conventioneel vriesdrogen. Als de oplossing bovendien wordt verneveld boven vloeibare stikstof, ontstaan >>



Figuur 4. Humane orale biobeschikbaarheid van 200 mg itraconazole verwerkt als smelt-extrudaat met hydroxypropylmethylcellullose in 1 capsule of ingenomen als twee 100 mg commerciële capsules (itraconazole gesproeid op kernen) (Datapatent WO 97/44014).

bevroren pareltjes die vervolgens kunnen worden gevriesdroogd. Dergelijke gesproei-vriesdroogde vaste dispersies hebben een hogere stabiliteit, omdat de hoge invriessnelheid de kans op fasescheiding tussen de matrix en het geneesmiddel kleiner maakt. Dit leidt tot een betere, meer homogene insluiting van het lipofiele farmacon.

Ook andere suikers zoals sucrose, trehalose en andere oligofructoses kunnen worden gebruikt. De methode is getest met verschillende lipofiele farmaca, zoals diazepam, nifedipine, cyclosporine A en delta-9-tetrahydrocannabinol. De concentratie van het lipofiel geneesmiddel dat in de matrix ingebouwd wordt varieert van 10% w/w tot meer dan 63%. De dispersies hebben een zeer grote porositeit (89 tot 97%). Ze zijn daardoor ook heel geschikt voor pulmonaire toediening: rond 50% van de deeltjes per dosis kunnen met een inhaler in de diepe luchtwegen worden gebracht.
Omdat met hetzelfde proces verschillende matrices en verschillende geneesmiddelen kunnen worden verwerkt tot verschillende toedieningsvormen, lijkt dit een veelbelovende productiemethode voor de toekomst.

III. Inclusion complexes

Bij deze methode wordt een moleculair complex van een lipofiel geneesmiddel met een water-oplosbaar polymeer gevormd. Het farmacon wordt als het ware moleculair verpakt, waardoor het beter in oplossing gaat. De meest bekende polymeren zijn cyclodextrines. Dit zijn cyclische oligosacchariden met een hydrofiele buitenzijde en een enigszins hydrofobe binnenzijde. Om een inclusiecomplex te vormen moet het lipofiele deel van het geneesmiddelmolecuul passen in de hydrofobe cyclo-dextrine holte.

De complex-vorming van een farmacon met cyclodextrine wordt bepaald door elektrostatische interactie, Van der Waals krachten, hydrofobe interactie, waterstofbruggen en het vrijkomen van enthalpierijke water moleculen. De binding is dus niet-covalent.

Er zijn de natuurlijke alfa, bèta en gamma-cyclodextrines en (semi)synthetische varianten, ontwikkeld voor het verder verbeteren van de oplosbaarheid. De keuze van cyclodextrine voor een formulering wordt beïnvloed door:

- De afmetingen van de cyclodextrine holte (groter van alfa naar gamma)
- De molaire substitutie van de cyclodextrine; laag molaire complexeren meestal beter
- De intrinsieke oplosbaarheid van het geneesmiddel; farmaca met een slechte oplosbaarheid vanwege een hoge kristalenergie complexeren minder dan die met (primair) een lipofiel karakter
- Mogelijkheid van "ion pairing", waarbij een beter complex ontstaat als farmacon en cyclodextrine tegengesteld geladen zijn.

Men kan de complex-vorming van lipofiele geneesmiddelen met cyclodextrines dan ook bevorderen op verschillende wijzen, zoals:

- Ionisatie van het geneesmiddel door aanpassing van de pH en/of zoutvorming - dit met het oog op het verhogen van de intrinsieke oplosbaarheid van het geneesmiddel
- Vorming van ternaire drug/cyclodextrine complexen door gebruik van een organisch OH-zuur zoals citroenzuur, een organische base of een water-oplosbaar polymeer - dit om de stabiliteit en/of efficiëntie van complexatie te verbeteren.
- Het beter in oplossing brengen van ongeladen beperkt-water-oplosbare cyclodextrine aggregaten met behulp van organische cationen of anionen.

Men kan bovenstaande technieken ook combineren.

Cyclodextrines kunnen een uitkomst zijn voor sommige farmaca, maar er zijn ook beperkingen. De slechte oplosbaarheid van een farmacon is niet altijd te wijten aan het lipofiele karakter van de stof; het kan ook gewoon hydrofoob zijn. Cyclodextrines kunnen dan de vrijgave zelfs verminderen. Bovendien kan het toevoegen van farmaceutische hulpstoffen de capaciteit van cyclodextrines om het geneesmiddel te complexeren verminderen. De efficiëntie van complexatie bij is vrij laag. Daarom is relatief veel cyclodextrine nodig om weinig stof te complexeren. Dat leidt gemakkelijk tot een vervierdvoudiging in bulk materiaal en dan is de toepassing van deze formuleringstechniek beperkt tot sterk-werkende geneesmiddelen.

Er zijn verschillende cyclodextrine formuleringen op de markt. Een typisch voorbeeld is de orale vloeistof en intraveneuze vorm van itraconazole met 40% 2-hydroxypropyl-ß-cyclodextrine (Trispo-ral® of Sporanox®).

IV. Andere belangrijke toedieningsvormen en technieken

Lipid-based (micro-)emusion systems

Terwijl gewone emulsies opaak/melkachtig en thermodynamisch instabiel zijn, zijn microemulsies heldere, stabiele, isotrope, vloeibare colloïdale dispersies van twee niet mengbare fasen, een hydrofiele en een hydrofobe, meestal gestabiliseerd met amphifiele oppervlakte-actieve stoffen (surfactants, co-surfactants). Ze vormen zich spontaan bij mengen, zonder dat extra energie of schudden nodig is zoals dat wel het geval is bij gewone emulsies. Men spreekt ook van "zelf-emulgerende" of "zelf-microemulgerende systemen". Het lipofiele geneesmiddel is gedispergeerd in de oliefase, waardoor het gemakkelijker geabsorbeerd wordt. De hoge concentratie van surfactant verlaagt de oppervlaktespanning en maakt het mogelijk micellen te vormen, in plaats van een twee lagen scheiding. De beschikbare oppervlakte voor absorptie neemt hierdoor aanzienlijk toe. De afmeting van het emulsiedruppeltje is bepalend voor de snelheid van opname in het lichaam. Bovendien kunnen er chylomicronen in de darm worden opgebouwd die transport via Peyer's patches zouden stimuleren. Ook hierdoor wordt het geneesmiddel meer systemisch beschikbaar, zonder passage via de lever.

Als het gaat om parenterale toepassing is de hoge hoeveelheid surfactant/co-surfactant die men nodig heeft een nadeel. De microemulsie kan ook in capsules worden verwerkt voor orale inname. Ook hier kleven bezwaren aan de grotere hoeveelheid surfactants, met name in geval van langdurige behandeling wegens de kans op diarree (bijv. cyclosporine in Neoral®). In recentere toepassingen is de concentratie van surfactants sterk verlaagd door gebruik te maken van homogenisatie en microfluïdisatie van de emulsie onder hoge druk (Diprivan® - Diazemul®) of smeltextrusie voor het vormen van de microemulsies. Figuur 5 illustreert de beduidend hogere en langer aangehouden plasma spiegels van itraconazole na vrijzetting uit een zelf-emulgerend systeem bestaande uit een smelt-extrudaat van oleïnezuur, polysorbaat 80 en citroenzuur, in vergelijking met het commerciële Trisproral® (itraconazole gesproeid op inerte suikerkernen).

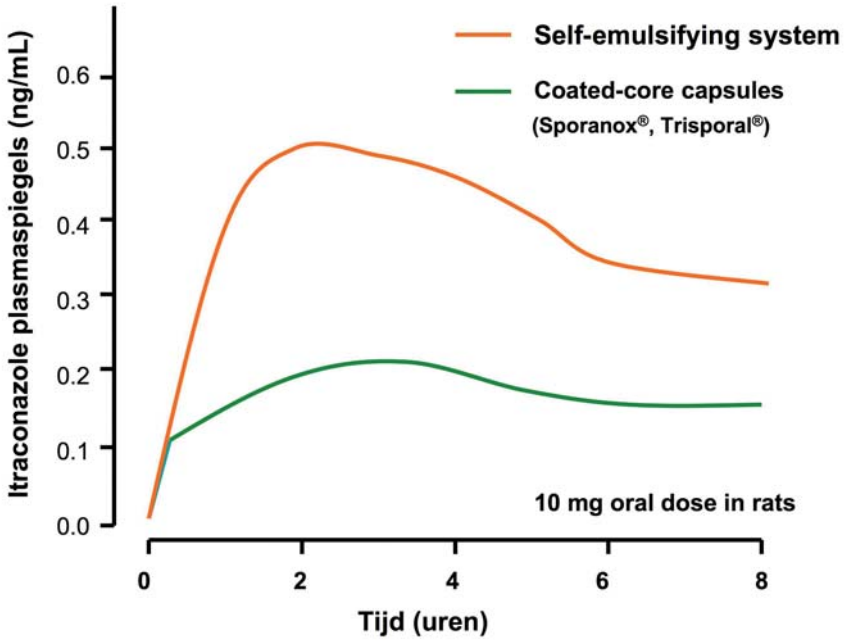
"Supercritical fluid" technologieën

Een moderne methode van micronisatie of nanonisatie maakt gebruik van de zogenaamde "supercritical fluids" in plaats van organische oplosmiddelen. Daarbij wordt een stof bij een temperatuur en druk boven zijn thermodynamisch kritisch punt gebracht, waardoor die kan oplossen als een vloeistof of als gas kan diffunderen door een vaste stof. Kleine veranderingen in druk of temperatuur dicht bij het thermodynamisch kritisch punt beïnvloeden daarbij de dichtheid en transportkarakteristieken. Dit maakt dat er heel wat bijsturing van het oplossend vermogen mogelijk is. Koolstofdioxide is de meest gebruikte supercritical fluid.

Technieken die toegepast worden bij geneesmiddelen zijn RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solutions), GAS (Gas Anti-Solvent) en varianten ervan, zoals PCA (Precipitation with Compressed Antisolvent), SAS (Supercritical Anti-Solvent) en ASES (Aerosol Supercritical Extraction Systems). We lichten hier de eerste 2 methoden toe:

- Bij RESS, is supercritical fluid gebruikt om vast materiaal - het farmacon of een farmacon-polymeermengsel - onder hoge druk en temperatuur op te lossen, waarbij een homogene "supercritical phase" of oververzadigde oplossing gevormd wordt. Bij het forceren van deze oplossing door een gaatje of een capillair in een lage druk omgeving, zal ten gevolge van de plotselinge uitzetting van de supercritical fluid de dichtheid van de oververzadigde oplossing verminderen en slaat het farmacon (of mengsel) neer en herkristalliseert als fijne deeltjes. De kristallen sluiten daarbij een kleine hoeveelheid van het oplosmiddel in dat onder de lage druk plotseling uitzet van supercritical fluid naar zijn normale status (gewoonlijk gas). Hierdoor wordt het kristal als het ware van binnen uit gebroken. Omdat bij het vormen van de kristallen sprake is van onderling botsen en verder breken, wordt de deeltjesgrootte verder verkleind, zelfs tot in de nano-range.
- Bij de GAS methode lost men het vast farmacon (met of zonder andere hulpstoffen) op in een organisch oplosmiddel dat mengbaar is met de supercritical fluid. Vervolgens sproeit men de oplossing in de supercritical fluid, dat vervolgens in het oplosmiddel diffundeert. Bij de snelle expansie van het oplosmiddel ontstaat een fijn neerslag van de vaste stof, met deeltjes van een zeer kleine diameter.

Daar deze processen zeer hoge druk vereisen is de toepassing ervan in de farmaceutische industrie tot op heden beperkt. >>



Figuur 5: Gemiddelde plasmaspiegels van itraconazol na inname van een enkelvoudige orale dosis (10 mg/kg) van een zelfemulgerend systeem in vergelijking met het commerciele geneesmiddel (besproeide kernen; Trisporal® of Sporanox®) in de rat. Figuur afgeleid van Park et al. Biopharm Drug Dispos 28 (2007)199-207

Modificering van de fysisch-chemische vorm (kristalrooster)

Hoewel een aanpassing van de fysisch-chemische vorm, zoals kristalstructuur en kristalrooster van een farmacon, op zichzelf geen toedieningsvorm is, kan dit voor het beter oplosbaar maken van het geneesmiddel bij formulering een belangrijke rol spelen. We noemen een aantal voorbeelden.

- Polymorfie is het verschijnsel waarbij de moleculen van een verbinding in staat zijn om uit te kristalliseren in meer dan één kristalrooster. De eigenschappen van deze roosters zijn echter verschillend. Polymorfie beïnvloedt de dichtheid, oplosbaarheid, smeltpunt en stabiliteit van een stof. Een polymorfe vorm met de hoogste neiging tot kristallisatie zal het meest stabiel zijn en de meeste energie vragen om in oplossing te gaan. Daar staat tegenover dat amorfe of meta-stabiele vormen de meeste vrije energie hebben om in oplossing te gaan. Amorfe stoffen hebben bovendien een groter oppervlak dan kristallijne stoffen, wat het contact met het oplosmiddel vergroot en daarmee de oplossnelheid. Het is mogelijk de oplosbaarheid te verhogen door de kristalvorm te beïnvloeden. Dit kan gebeuren door het manipuleren van het kristallisatieproces.

- De mate van hydratie van een molecuul in kristallen kan de oplosbaarheid beïnvloeden. Niet-gehydrateerde ("anhydrous") vormen hebben meestal een grotere oplosbaarheid dan gehydrateerde kristallen. Omdat deze laatste al interageren met de watermoleculen in hun structuur, hebben gehydrateerde kristallen minder inwendige energie om de kristalstructuur te verbreken.

- Voor geneesmiddelen die in verschillende chemische of fysisch-chemische vormen voorkomen, die bovendien in elkaar kunnen overgaan, is het belangrijk de stabiliteit van amorfe of metastabiele poeders te controleren. Dit geldt voor de ontwikkelingsfase maar blijft kritisch, ook voor geneesmiddelen die al op de markt zijn. Soms gaat het mis. Een voorbeeld is de HIV-remmer ritonavir. Ritonavir capsules (Norvir,® Abbott) werden in 1998 tijdelijk van de markt genomen vanwege polymorfieproblemen.

Slotwoord

Met de komst van nieuwe formuleringstechnieken en het recente gebruik van o.a. nanotechnologie, zijn er steeds meer mogelijkheden voor de ontwikkeling van slecht oplosbare geneesmiddelen. Nieuwe technologieën helpen formuleringen te ontwikkelen met een verbeterde vrijgave en dus betere biologische beschikbaarheid van het geneesmiddel, voor orale en niet-orale toepassingen. Dergelijke technieken kunnen ook een verbetering betekenen voor bestaande geneesmiddelen. Een betere of minder variabele vrijgave verbetert de werkzaamheid en kan zelfs leiden tot een dosisverlaging van het farmacon, met verminderde bijwerkingen. Daarnaast kan de opname minder afhankelijk worden van inname met de maaltijd of zuurtegraad in de maag. Een slechte oplosbaarheid kan ook een voordeel zijn: parenterale nanosuspensies openen de mogelijkheid om nieuwe lang werkende geneesmiddelen te ontwikkelen.

Dankwoord

De auteurs danken Suzy Huijghebaert, B-1300 La Hulpe, voor haar ondersteuning in het tot stand brengen van dit manuscript.

Referenties

1. FDA. Guidance for industry. Waiver of In vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system. (August 2000), online

2. F. Kesisoglou et al. Nanosizing - oral formulation development and biopharmaceutcal evalusation. Adv Drug Deliv 59 (2007) 631-644.

3. N.G. Das, S.K. Das. Formulation of poorly water soluble drugs. Technology Overviews, Drug Delivery Report (2006) 52-55

4. A. Fahr X. Liu. Drug delivery strategies for poorly water-soluble drugs. Expert Opin Drug Deliv 4 (2007) 403-416.

5. B.E. Rabinow. Nanosuspensions in drug delivery, Nature reviews 3 (2004) 785-796.

6. G. van 't Klooster et al. Long-acting TMC278, a parenteral-depot formulation delivering therapeutic NNRTI concentrations in preclinical and clinical settings. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston. (2008) Abstract 134.

7. D.J. Van Drooge , W.L.J. Hinrichs, H.W. Frijlink. Incorporation of lipophilic drugs in sugar glasses by lyophilization using a mixture of water and tertiary butyl alcohol as solvent. J Pharm Sci 93 (2004) 713 - 725.

M.-J. Park, S. Ren, B-J Lee. In vitro and in vivo comparative study of itraconazole bioavailability when formulated in highly soluble self-emulsifying system and in solid dispersion. Drug Dispos 28 (2007)199-207.

brocacef *brengt het*, ook voor studenten.

Een key player zijn in de farma-gezondheidsmarkt op het gebied van handel, logistiek, zorgconcepten en dienstverlening. Dat is onze missie. Een missie die dicht bij onze klanten staat. Een missie die in de toekomst zelfs ook jouw missie kan worden. Dan weten we elkaar vast wel te vinden.

En om elkaar al een beetje te leren kennen, organiseren we tal van activiteiten voor studenten en jonge apothekers. Geïnteresseerd? Stuur een e-mail naar Angelique Nahon, anahon@brocacef.nl.

brocacef *brengt het*

030 – 2452306
brocacef.nl

Interview: FTO

De meeste farmaciestudenten zijn wel bekend met de term FarmacoTherapeutisch Overleg (FTO), maar wat het exact inhoudt is voor de meesten een kwestie van gissen. We vroegen de heer Cheung om het FTO duidelijker uit te leggen voor studenten en de visie van de KNMP te geven over het FTO. Meneer Cheung is sinds een jaar werkzaam bij de KNMP op de afdeling Beroepsontwikkeling. De afdeling beroepsontwikkeling bevordert de wetenschappelijk en maatschappelijk verantwoorde Beroepsuitoefening van apothekers en geeft richting aan ontwikkelingen die bijdragen aan het voor de patiënt best haalbare resultaat van geneesmiddelgebruik.

TEKST: SVEN DE KROU

Sinds een aantal jaren is het FTO door DGV Nederlandse Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik opgedeeld in vier functioneringsniveaus. De niveau indeling biedt de FTO-groep een leidraad hoe een FTO op een gestructureerde manier kan plaatsvinden. De FTO-groep kan van te voren beslissen op welk niveau zij overleg willen voeren. Het is gebleken dat zowel artsen als apothekers enthousiast zijn over de indeling in niveaus. Op welk niveau een FTO-groep functioneert, wordt bepaald aan de hand van de scores op een aantal kwaliteitsindicatoren. Indicatoren die onder te verdelen zijn in structuur, proces en inhoud.

Wanneer FTO plaatsvindt op het eerste niveau is het overleg niet gestructureerd. Bij het tweede niveau is er sprake van regelmatig overleg zonder concrete afspraken. Bij het derde niveau worden er concrete afspraken gemaakt. Het overleg is ook meer gestructureerd doormiddel van jaaragenda, opkomstpercentage, aanwezigheid van een voorzitter, enz. De groep moet voor minimaal 2 medisch inhoudelijke onderwerpen afspraken over de farmacotherapie maken. Deze afspraken gaan bijvoorbeeld over 1e keus, 1e uitgifte of wie de instructies geeft bij het voorschrijven van inhalatiemedicatie. Bij het hoogste niveau, niveau 4, worden de afspraken getoetst. Een voorbeeld hiervan is dat de FTO-groep wil bereiken dat bij de behandeling van hoge cholesterol 80% van de 1e uitgifte simvastatine 40 mg wordt voorgeschreven. Het is de bedoeling dat na een afgesproken periode deze afspraken worden geëvalueerd. Tot nu toe vinden huisartsen en apothekers het prettig om met aflevercijfers te werken. Het geeft namelijk een duidelijk inzicht hoe het voorschrijfbeleid eruit ziet. In het begin is het altijd wennen om per individuele huisarts de prescriptiecijfers te tonen. Maar al gauw willen huisartsen niets anders en dan is mooi dat apothekers aflevercijfers uit de apotheek-informatie-systeem kan halen. De apotheker speelt een grote rol bij het interpreteren en (overzichtelijk) presenteren van cijfers in een FTO.

In 2005 overlegde 48% van de FTO-groepen op niveau 3 en 4. De onderwerpen van het FTO zijn terugkerend. Wanneer standaarden en inzichten veranderen, zullen de onderwerpen opnieuw behandeld moeten worden. Als voorbeeld kan gekeken worden naar patiënten met hoge cholesterol. Bij hen is het cholesterolgehalte gemeten en is begonnen met een dosering van simvastatine 20 mg. Later bleek dat niet het totaal cholesterolgehalte maar het LDL-gehalte moest worden gemeten en dat de dosering simvastatine 40 mg moest zijn. Verscheidene vragen kunnen dan naar boven komen: moeten alle gebruikers over naar de nieuwe dosis? Moet het cholesterolgehalte opnieuw worden gemeten en wie neemt contact op met de gebruikers? Deze vragen kunnen tijdens het FTO worden behandeld.

De KNMP stimuleert apothekers om deel te nemen aan een FTO-groep. Wanneer huisarts en apotheker plaatsnemen in een FTO-groep bevordert dit de samenwerking en het vertrouwen. Verschillen tussen FTO binnen een AHOED en een openbare apotheek zijn niet gemakkelijk aan te tonen, maar het is wel aannemelijk dat de overleglijnen korter zijn, waardoor de samenwerking binnen het FTO wordt bevorderd.

Op de afdeling beroepsontwikkeling, waar meneer Cheung werkzaam is, worden ook de FPZ-handboeken samengesteld. Deze handboeken bevatten veel relevante informatie en ondersteuningsmateriaal voor de apotheker om zorgprojecten in de apotheek te ontwikkelen. Op dit moment zijn er handboeken over diabetes, astma/COPD, cardiovasculair risicomanagement, en reuma. In deze handboeken is een hoofdstuk FTO aanwezig waarin ondersteuningsmateriaal beschikbaar wordt gesteld voor een FTO.

Binnen de KNMP verzamelt de Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK) aflevergegevens van ongeveer 90% van alle apotheken. Via een website en inlogcodes kunnen apothekers hun eigen gegevens weer inzien. De SFK en

en FTTO

Dhr. K.C. Cheung

Beroepsontwikkeling heeft speciale programma's ontwikkeld rond een farmacotherapeutisch thema waarmee de apotheker op een eenvoudige wijze cijfers kan verkrijgen over patiënten die mogelijk extra zorg nodig hebben. Voorbeelden zijn patiënten die mogelijk therapieontrouw zijn of patiënten die mogelijk onderbehandeld zijn. Op deze manier scheelt dit de apothekers veel tijd aangezien zij niet zelf deze getallen uit de apotheek-informatie-systemen hoeven te genereren. Bovendien bevatten deze programma's de meeste aandachtspunten die voor een FTO relevant zijn.

De zorginhoudelijk gerelateerde voordelen van het FTO zijn vooral van toepassing op het farmacotherapeutisch beleid. Zo kunnen er afspraken gemaakt worden over het voorschrijfgedrag van de voorschrijver en kan ervoor gezorgd worden dat de patiënt geen tegenstrijdige informatie ontvangt van de arts en de apotheker.

Naast het FTO stimuleert de KNMP ook het farmacotherapeutisch transmuraal overleg (FTTO). Bij dit overleg neemt ook de tweede lijn deel aan en het overleg binnen een grotere regio. Hoofdpunt van dit overleg is het verbeteren van de communicatie tussen de eerste en de tweede lijn. Ook in het FTTO gaat over de eerder genoemde aandachtspunten. Op dit moment zijn er verschillende FTTO's die het aandachtspunt ontslagmedicatie behandelen.

Alom stimuleert de KNMP het FTO en FTTO. Al heeft de KNMP geen inkijk in het overleg zelf, zij krijgt uiteraard wel feedback van haar leden. Bovendien helpt zij haar leden door hen te voorzien van ondersteuningsmaterialen, informatie en SFK-programma's om het FTO te verbeteren.

Het adresseren van een geavanceerde

Al eeuwen lang doen mensen onderzoek naar het op de juiste manier toedienen en doseren van medicijnen. Paracelsus beschreef in de 15e eeuw de relatie tussen dosis, werking en vergiftigverschijnselen. Met de gedachte dat alle stoffen giftig konden zijn als de toegediende dosis maar hoog genoeg was legde hij de fundamenten van de huidige toxicologie. Nu nog steeds worstelen we met het evenwicht tussen de werkzame dosis van een geneesmiddel en de toxiciteit die hiermee gepaard gaat.

TEKST: MARLIES SCHIPPERS, LEONIE BELJAARS & KLAAS POELSTRA

In de afgelopen eeuw zijn er veel geneesmiddelen op de markt gekomen. Al deze geneesmiddelen worden zonder meer toegediend aan de mens. Vaak gaat dat goed, maar soms leidt het tot (ernstige) problemen. De problemen ontstaan omdat geneesmiddelen na toediening overal in het lichaam terecht komen en zij dus naast hun effect op de gewenste plaats ook effecten uitoefenen op plaatsen waar dit liever niet gewenst is, wat leidt tot bijwerkingen. Deze bijwerkingen kunnen variëren van lastig tot levensbedreigend. Welbekend zijn de bijwerkingen bij het gebruik van cytostatica, zoals haaruitval, diarree en overgeven.

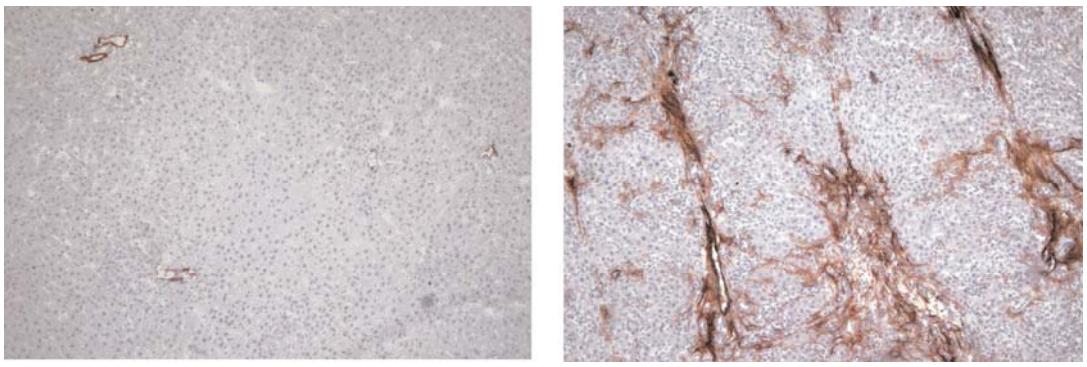
Een tegenwoordige trend in de farmaceutische industrie is er op gericht om selectiever werkende middelen te ontwikkelen. Zo krijgen monoclonale antilichamen bijvoorbeeld steeds meer een plek in de farmacotherapie bij de behandeling van kanker, inflammatoire en hematologische aandoeningen. De therapie wordt daarmee zeer selectief gemaakt en deze aanpak heeft al voor enkele doorbraken gezorgd met name bij een aantal tumoren (mammacarcinomen, darmtumoren en sommige vormen van leukemie) en chronische ontstekingen zoals reuma en colitis. Deze potente en veelbelovende antilichamen hebben echter als nadeel dat ze een immuunreactie kunnen veroorzaken en toch ook voor ernstige bijwerkingen kunnen zorgen (o.a. cardiotoxiciteit) door hun lange circulatietijd in het bloed. Ook individuele variabiliteit in eliminatiesnelheid maakt het doseren van deze geneesmiddelen erg moeilijk.

Een andere strategie om geneesmiddelen specifieker te maken is door gebruik te maken van geneesmiddeldragers ('carriers'). Deze strategie heet drug targeting. Voorbeelden van veelgebruikte carriers zijn virussen, liposomen, polymeren en eiwitten. Deze carriers zijn zodanig ontworpen dat ze selectief door een bepaalde receptor in het lichaam worden herkent en dus in die cel worden opgenomen. Door nu een geneesmiddel aan deze drager te koppelen wordt dit geneesmiddel voornamelijk in de betreffende cel opgenomen.

Bij de vakgroep Farmacokinetiek en Drug Delivery wordt onderzoek verricht naar het specifiek afleveren van geneesmiddelen aan de hepatische stellaatcel. Hepatische stellaatcellen spelen namelijk een sleutelrol in de pathogenese van leverfibrose, een ernstige ziekte met als hoofdkenmerk verbindweefseling van de lever. Wanneer hepatocyten beschadigd worden door prikkels van buitenaf (virale hepatitis infecties, alcohol of verschillende geneesmiddelen), dan activeren zij de Kupffer- en endotheelcellen in die lever. De ontstekingsmediatoren die deze cellen uitscheiden zorgen vervolgens voor activatie van de hepatische stellaatcellen. Deze stellaatcellen transformeren dan van een vitamine A opslagcel tot een myofibroblastische cel en zijn verantwoordelijk voor de excessieve productie van collageen, wat een van de belangrijkste bestanddelen van bindweefsel is. De depositie van grote hoeveelheden collageen in de lever kan uiteindelijk leiden tot een verslechtering of falen van de leverfunctie (figuur 1).

Leverfibrose staat in de top 5 van doodsoorzaken door ziekten in de Westerse wereld. In de toekomst zal de incidentie van lever ziekten alleen maar toenemen in verband met een verhoogd voorkomen van hepatitis B/C infecties en vervetting van de levers. Op dit moment is er nog geen geneesmiddel therapie beschikbaar. De experimentele middelen hebben zeer weinig tot geen effect of vertonen teveel bijwerkingen, vooral omdat collageen vorming een algemeen voorkomend proces is in het lichaam. Dit heeft tot gevolg dat de enige oplossing nu een levertransplantatie is. Dit is echter een risicovolle en zeer kostbare ingreep. De ontwikkeling van nieuwe therapeutische middelen die leverfibrose kunnen remmen is dan ook een belangrijke medische vraagstelling.

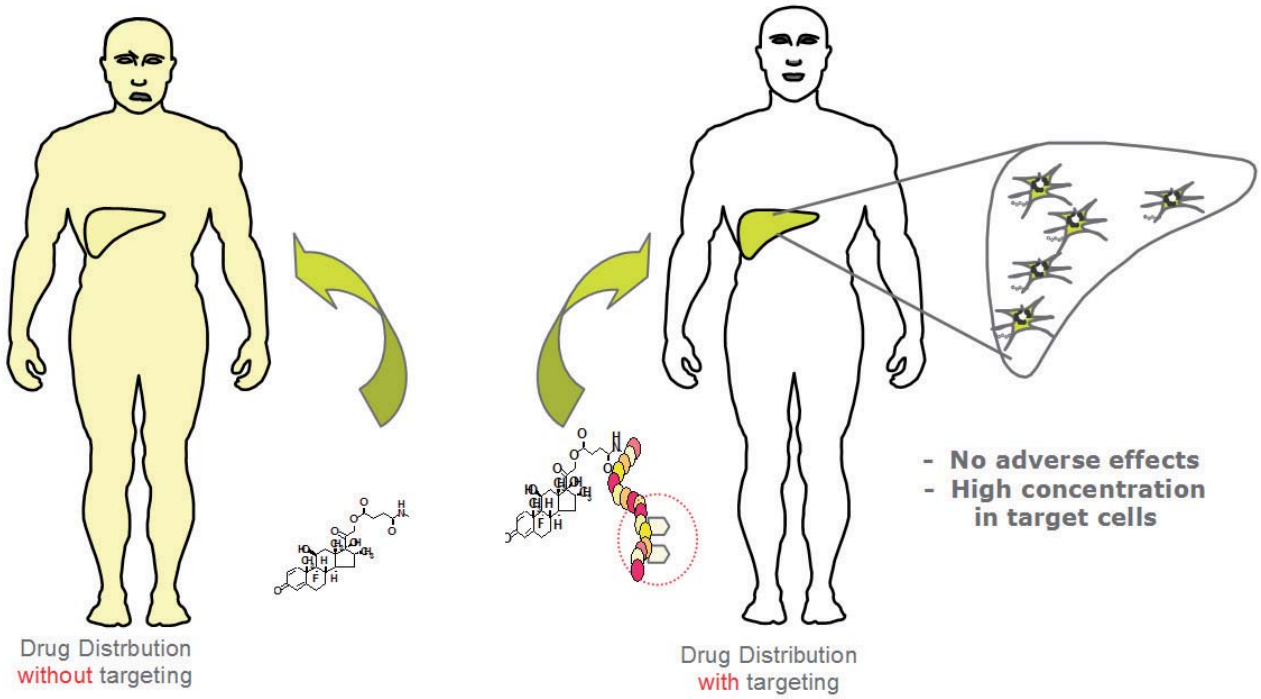
geneesmiddelen: vorm van therapie



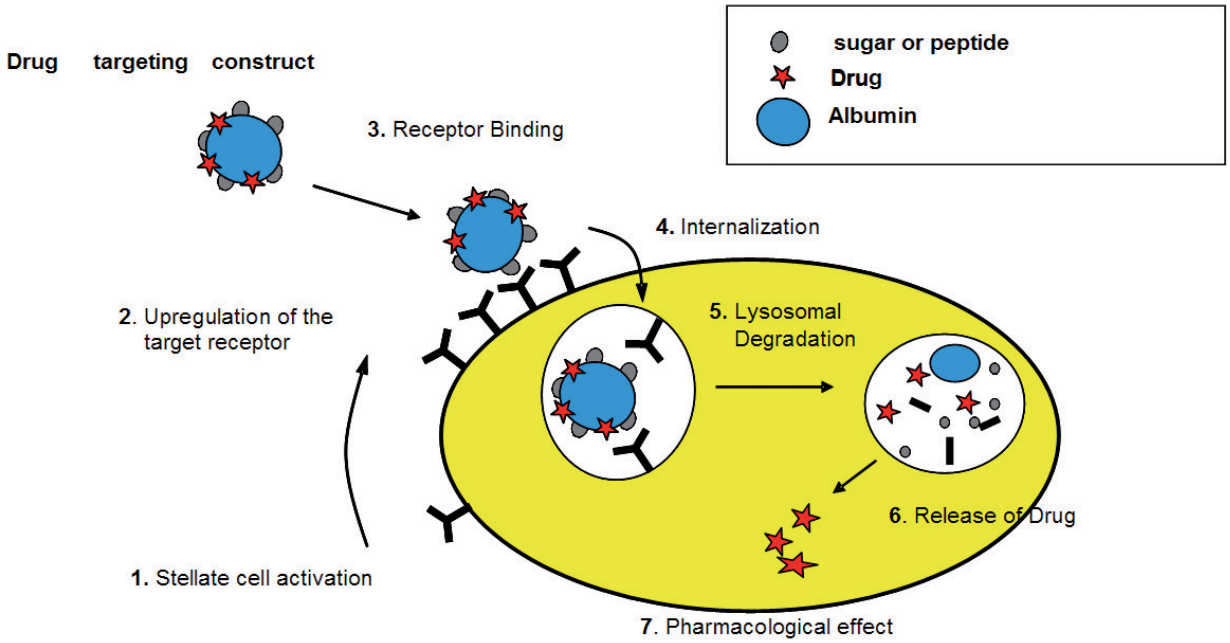
Figuur 1. Histochemische bindweefsel kleuring van een normale lever (links) en fibrotische lever (rechts) van de rat. Er is een duidelijk toename in bindweefsel (bruine kleur) zichtbaar in de fibrotische lever, wat uiteindelijk kan leiden tot een verslechtering of falen van de leverfunctie.

Zoals hierboven beschreven speelt de geactiveerde hepatische stellaatcel een cruciale rol in het fibrose proces, maar geneesmiddelen bereiken deze cel in onvoldoende mate. Door nu anti-fibrotische geneesmiddelen te koppelen aan een carrier kunnen zij specifiek afgeleverd worden in de stellaatcel. In de afgelopen jaren zijn deze cel-specifieke carriers in Groningen ontwikkeld. Een groot voordeel hiervan is dat door hogere concentraties geneesmiddel in de stellaatcel er mogelijk een anti-fibrotisch effect bereikt kan worden. Daarnaast zullen bijwerkingen worden beperkt omdat er minder geneesmiddel in andere weefsels terecht komt. De carriers waar geneesmiddelen aan gekoppeld worden zijn eiwitten (albumine) waaraan een suiker of peptide als adreslabel gekoppeld is. (figuur 2 en 3)

Naast de klassieke 'chemische' geneesmiddelen, zijn tegenwoordig >>



Figuur 2. Lichaamsverdeling van een ongekoppeld geneesmiddel (links) en een geneesmiddel gekoppeld aan een stellaatcel specifieke carrier (rechts). Het vrije geneesmiddel zal zich overhele hele lichaam verdelen terwijl het getargete geneesmiddel zich specifiek ophoopt in de stellaatcel in de lever.



Figuur 3. De carrier waar geneesmiddelen aan gekoppeld worden is Humaan Serum Albumine (HSA) gemodificeerd met mannose-6-fosfaat (M6P-HSA) of met Platelet-derived growth factor (PDGF)-receptor herkennende peptides (pPB-HSA). Mannose-6- fosfaat is een suikergroep die herkend wordt door receptoren welke verhoogd tot expressie komen gedurende activatie van hepatische stellaatcellen. De PDGF-receptor komt eveneens hoog tot expressie op geactiveerde stellaatcellen.

de biologicals veelbelovend als mogelijke therapeutische middelen vanwege hun zeer potente werking. De prostaglandines (o.a. 15dPGJ2, PGE2 en PGI2) zijn een groep veelbelovende biologicals in het onderzoek naar leverfibrose vanwege hun antifibrotische eigenschappen zoals aangetoond in in vitro experimenten. Het zijn zeer potente mediatoren, die ter plekke geproduceerd worden voor een lokale werking op naburige cellen. Indien zij terechtkomen in het bloed, worden zij razendsnel geïnactiveerd of geëlimineerd. Prostaglandines worden snel uitgescheiden door de nier (binnen enkele minuten), binden zeer effectief aan plasma eiwitten of worden anderzijds snel gemetaboliseerd. Dit resulteert in een zeer korte plasma halfwaardetijd, en dit komt de inzet van prostaglandines als therapeutisch middel niet ten goede. Om de positieve effecten van prostaglandines in het fibrose proces te benutten is het toedienen ervan in hoge concentraties noodzakelijk maar dit zal uiteindelijk wel resulteren in veel bijwerkingen. Een celspecifieke aflevering van deze mediatoren is dus essentieel om de effectiviteit te verhogen en de bijwerkingen te reduceren en ons onderzoek in de komende jaren zal uitwijzen of een stellaat cel-specifieke prostaglandine het nieuwe antifibrotische middel is.

In de toekomst zal een therapie dus mogelijk veel vaker cel-specifiek zijn doordat tegenwoordig hard gewerkt wordt aan allerlei soorten carriers. De recente komst van een aantal nieuwe cel-specifieke antilichamen in de kliniek is een voorbode hiervan. Mogelijk zal ook onze groep in Groningen aan deze ontwikkeling een bijdrage leveren en een cel-specifieke therapie ontwikkelen voor een ziekte waarbij het juiste evenwicht tussen therapeutisch effect en toxische bijwerking tot op heden nog niet gevonden was.

FEDAp

Financieel Economische Dienstverlening Apothekers
Onderdeel van VVAA groep bv

Alexanderstraat 14
Postbus 30460
2500 GL Den Haag

Telefoon 070 - 375 45 00
Telefax 070 - 346 71 16
E-mail info@fedap.nl

Wij zoeken studenten!

Apotheker m/v

Ziekenhuis-apotheker m/v

FEDAp is een adviesorganisatie welke is voortgekomen uit de Afdeling Financiele Adviezen van de Stichting Dienstverlening van de beroepsorganisatie KNMP. FEDAp adviseert haar cliënten op financieel, juridisch, economisch en fiscaal gebied.

Wij kunnen je een studentenpakket adviseren met daarin verzekeringen die voor studenten tegen een aantrekkelijke premie een uiterst goede dekking bieden tegen risico's als brand, inbraak, aansprakelijkheid en ongevallen. Daarnaast kunnen we je aan het einde van je studie uitgebreid informeren over belangrijke zaken die geregeld moeten worden wanneer je aan het werk gaat als apotheker, zoals de arbeidsovereenkomst, verzekeringen en een hypotheek indien je een huis gaat kopen.

Je kunt ons bereiken op onderstaand telefoonnummer!

FEDAp b.v. 070 375 45 00
FEDAp b.v. 070 375 45 00
FEDAp b.v. 070 375 45 00
FEDAp b.v. 070 375 45 00
FEDAp b.v. 070 375 45 00
FEDAp b.v. 070 375 45 00
FEDAp b.v. 070 375 45 00
FEDAp b.v. 070 375 45 00
FEDAp b.v. 070 375 45 00
FEDAp b.v. 070 375 45 00
FEDAp b.v. 070 375 45 00

Alliance Apotheek is een sterke groep van 78 apotheken. Samen met meer dan 240 zelfstandige apotheken zijn we voor de consument herkenbaar als Kring-apotheek. Gezamenlijk garanderen we de beste zorg voor de consument. Alliance Apotheek koestert ondernemers. Niet in de laatste plaats omdat we zelf ondernemers zijn maar ook omdat ondernemers gedreven zijn en de passie hebben die we zoeken.

Alliance Apotheek is altijd op zoek naar ondernemende apothekers (m/v) die carrière willen maken

Ben je ondernemend en vind je dat zorg meer is dan medicijnen? Houd je van samenwerking en heb je plezier in de dynamiek van de openbare apotheek? Dan nodigen we je van harte uit te reageren. Je schriftelijke reactie, bestaande uit CV en motivatie, kun je sturen naar elly.van.hellemondt@alliance-healthcare.nl. Meer informatie lees je op www.alliance-apotheek.nl.

KRING APOTHEEK
ZORG IS MEER DAN MEDICIJNEN

Alliance Apotheek

Alliance Apotheek, Hambakenwetering 5A, 5231 DD 's-Hertogenbosch, telefoon +31 (0)73 628 29 00, e-mail: elly.van.hellemondt@alliance-healthcare.nl, www.alliance-apotheek.nl