



# Készítményfejlesztési kihívások a Richter Gedeon Nyrt. szemszögéből

Dr. Bódis Attila

2022.11.21.



[www.richter.hu](http://www.richter.hu)

„Ipari és egyetemi kapcsolódások”  
Tudományos Nap  
Semmelweis Egyetem – Richter Gedeon Nyrt.  
2022. november. 21.



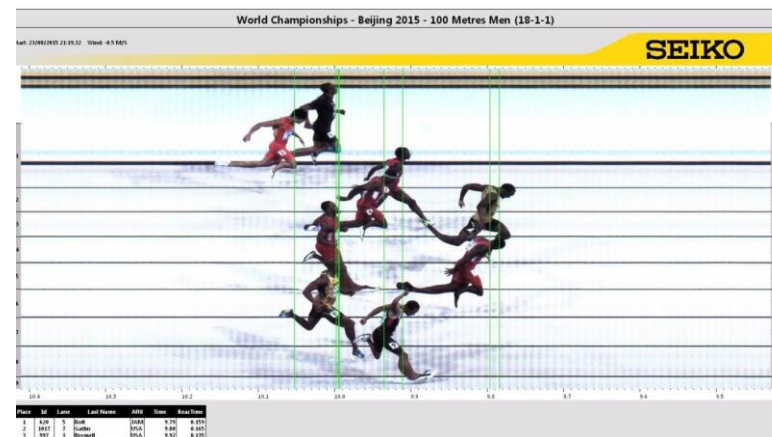
**RICHTER GEDEON**  
Az egészség a küldetésünk

# A stratégiánk felépítése: pillérek és programok



# 1

## Az originális fejlesztés kihívásai



# PHARMA 2020

VIRTUAL R&D SAVES THE DAY

# Milyennek ígérkezett a múltból, előre tekintve a jövő?

**„2020 series, explores how pharma companies could dramatically improve the R&D productivity. It contends that by 2020 the R&D process may be shortened by two-thirds, success rates may dramatically increase, and clinical trial costs could be cut substantially. New computer based technologies will create a greater understanding of the biology of disease and the evolution of "Virtual man" to enable researchers to predict the effects of new drug candidates before they enter human beings.”**

Global Pharmaceutical and Life Sciences Industry Advisory Leader, PwC, comments: "Plummeting productivity of effective novel treatments in the lab means incremental improvements to R&D are

cells systems and musculoskeletal architecture are already being developed by academics around the world. Such technologies can be used to simulate the physiological effects of interacting with specific drugs and identify which drugs have a bearing on the course of a disease. Some companies using virtual technology have reduced clinical trial times by 40% and reduced the number of patients required by two thirds.

Of course, virtually-modelled molecules will still have to be tested on real human beings. However, as a complete picture is developed of human biology, and reliable biomarkers for identifying and monitoring patients become widely available, pharmaceutical companies will be able to optimise their trial designs and minimise the number of patients on whom new medicines are tested. They will develop treatments that have value in the eyes of patients, healthcare payers and for the companies themselves.

The necessary in-depth knowledge about the human body and the pathophysiology of disease will be generated through a collaborative research network of pharmaceutical companies, academia, independent research houses, IT providers, industry regulators, payers and providers. For the first time pharma will have to consider sharing IP (intellectual property) with other research bodies and potentially new entrants, such as IT providers.

By 2020, decisions about reimbursement and licensing will fall within the remit of regulatory bodies that are much more aligned. By 2020 the

PwC, concludes: "New technologies can play a major role in helping pharma move forward — enhancing its ability to produce treatments which deliver measurable improvements in safety, efficacy and ease of compliance — treatments which have value in the eyes of healthcare payers as well as those of the companies making them. They will also deliver substantial savings; they could collectively halve development times and attrition rates, thereby reducing costs per drug dramatically."

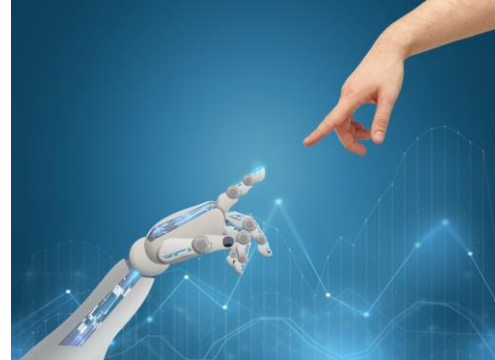
"Connectivity — technological, intellectual and social — will ultimately enable us to make sense of ourselves and the diseases from which we suffer." Pharma

#### For further information

Steve Arlington, Global Pharmaceutical and Life Sciences Industry Advisory Leader, PricewaterhouseCoopers.  
T. +44 (0)20 780 43997  
M. +44 (0)7802 232959  
E. steve.arlington@uk.pwc.com

Kate Moss, Pharmaceutical and Life Sciences Industry Director, PricewaterhouseCoopers.  
T. +44 (0)20 780 42268  
M. +44 (0)7730 733850  
E. kate.p.moss@uk.pwc.com

July/August 2008



2008.08.

PRICEWATERHOUSECOOPERS

2022.12.20.



RICHTER GEDEON

Az egészség a küldetésünk



**Mechanistic enhancements  
from FDA collaboration:**

- Convective terms between tissues



Ocular



Oral Cavity



Nasal

**New particle deposition model**

Pulmonary



**Default *in vitro* skin penetration  
model for easy IVIVE**

Dermal

IV

Oral

**Suspension formulations and  
precipitation kinetics now incorporated**

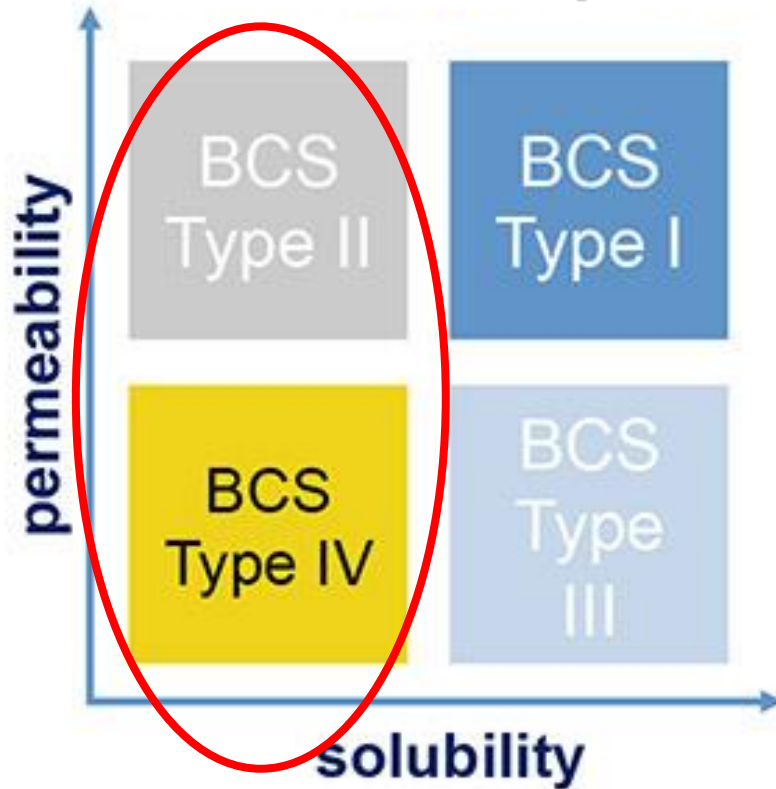
IM & SC Injections



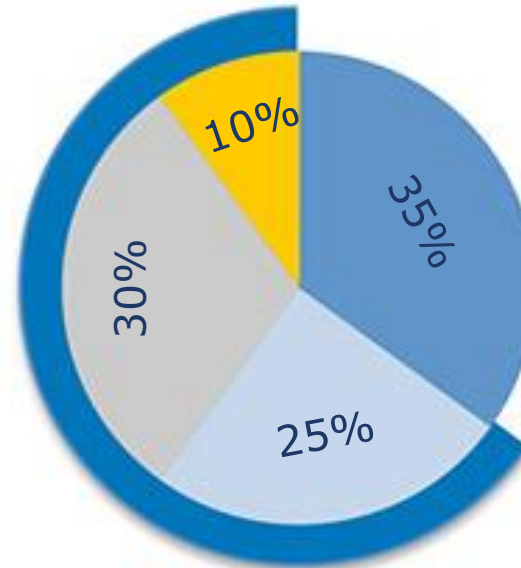
**S+ SimulationsPlus**  
SCIENCE • SOFTWARE • SUCCESS

# Napjaink egyik formulációs kihívása

## Biopharmaceutical Classification System



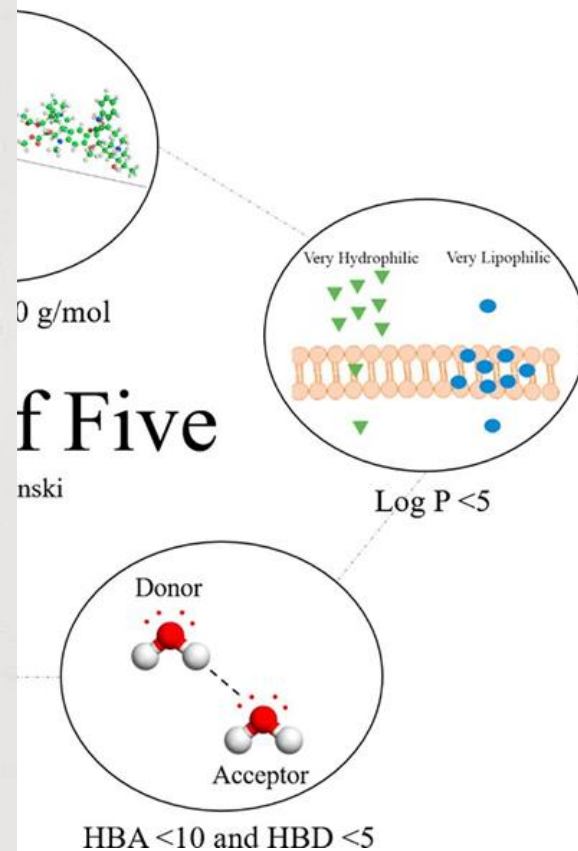
## Forgalomba lévő gyógyszer hatóanyagok





Dr. Christopher A. Lipinski

# A kémiai és biológiai háttér



H-akceptor csoportok száma kevesebb mint 10

H-donor csoportok kevesebb

C. A. Lipinski et al, Adv. Drug. Del. Rev, 23, 3-25 (1997)



# Téglapor vagy zsírgolyó?

Alacsony Log P: ( $<2$ )  
Magas olvadáspont:  
( $>200$  °C)



Magas Log P: ( $>4$ )  
Alacsony olvadáspont:  
( $<200$  °C)



# Oldhatóság és/vagy felszívódás növelésének lehetőségei

Crystal engineering (polimorfok, co-kristályok)

Szemcseméret csökkentés - mikronizálás, nanonizálás

Sóképzés, prodrug

Szilárd diszperzió, amorf forma, 3D nyomtatás

Szolubilizáló szerek alkalmazása

Önemulgeálódó rendszerek

Komplexálás (pl. ciklodextrinek)

pH beállítás pufferek alkalmazásával

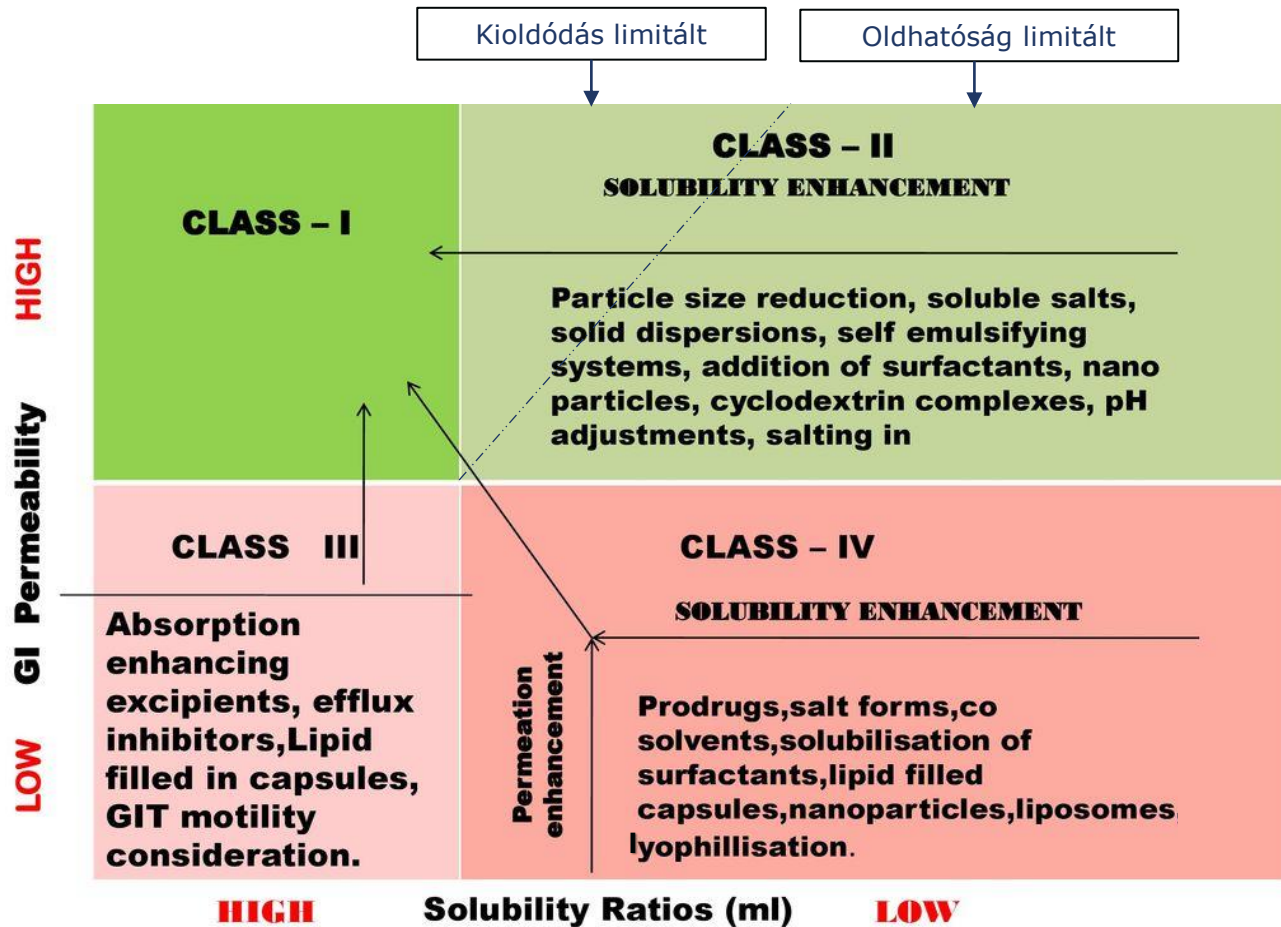
# Oldhatóság növelési stratégiák

## Rosszul oldódó hatóanyagok

- „Zsírgolyók” (grease balls)
- Gyenge intermolekuláris erők (Van der Waals)
- Lipid alapú formulák
- Ciklodextrines komplexképzés
- Koszolvensek, felületaktív anyagok
- „Téglapor” (brick dust)
- Erős intermolekuláris erők (H-kötés, ionos kötés stb.)
- Szemcseméret csökkentés
- Amorf szilárd diszperziók
- Nanoszuszpenzió
- Sóképzés, co-kristályok



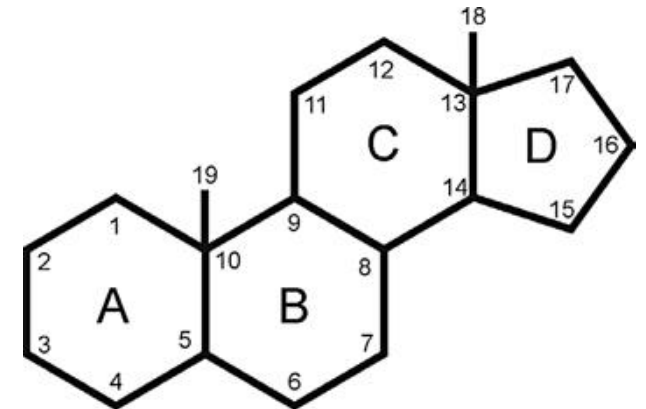
# Felszívódás és oldhatóság javítási lehetőségek



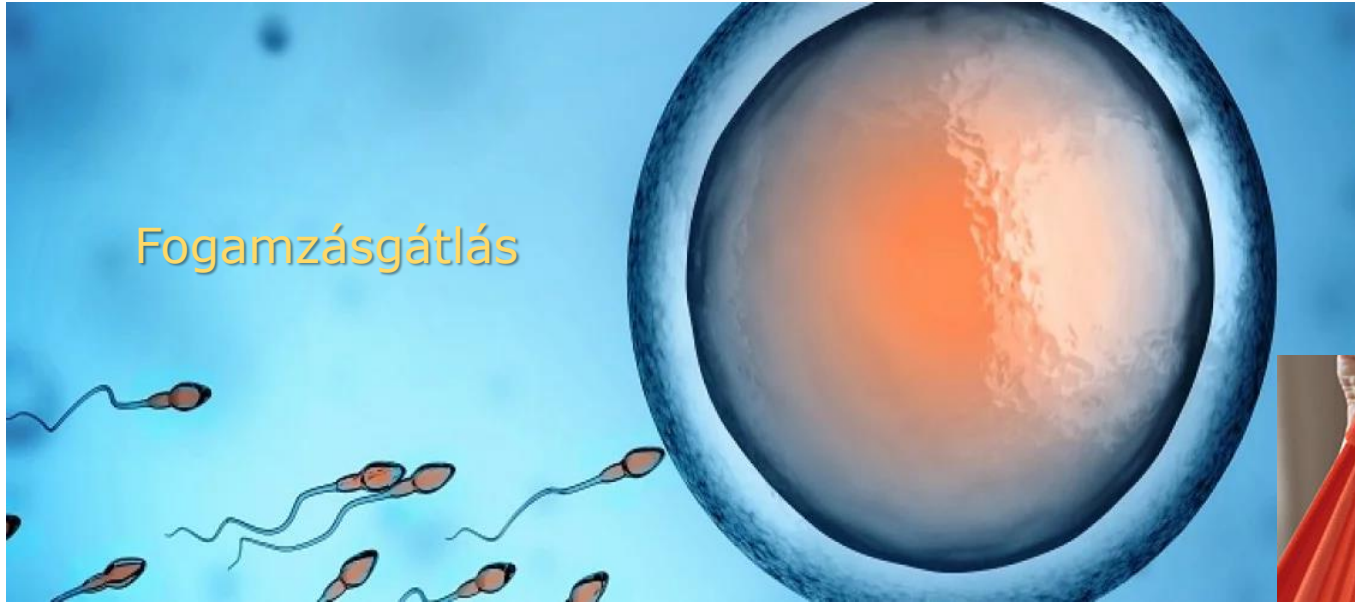


# 2

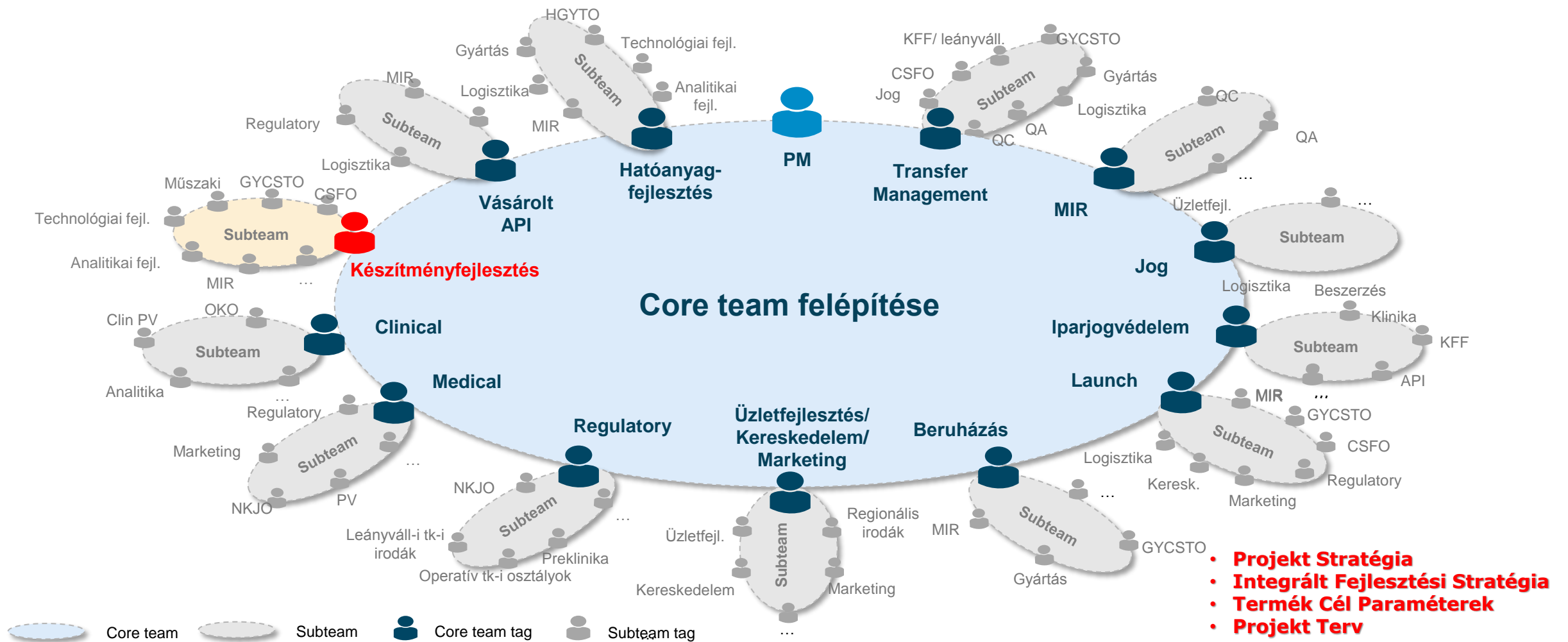
## Nőgyógyászati fejlesztés kihívásai



# Az ideális gyógyszerforma megválasztása (nemi hormonok esetében)



# Core team működés a Richterben

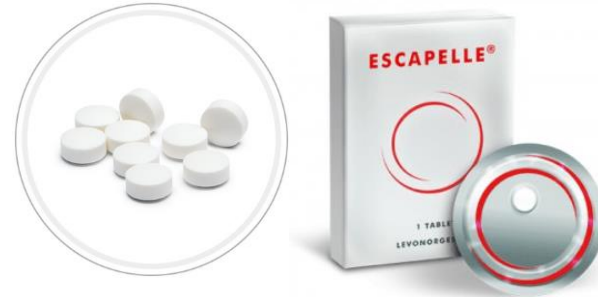


- **Projekt Stratégia**
- **Integrált Fejlesztési Stratégia**
- **Termék Cél Paraméterek**
- **Projekt Terv**

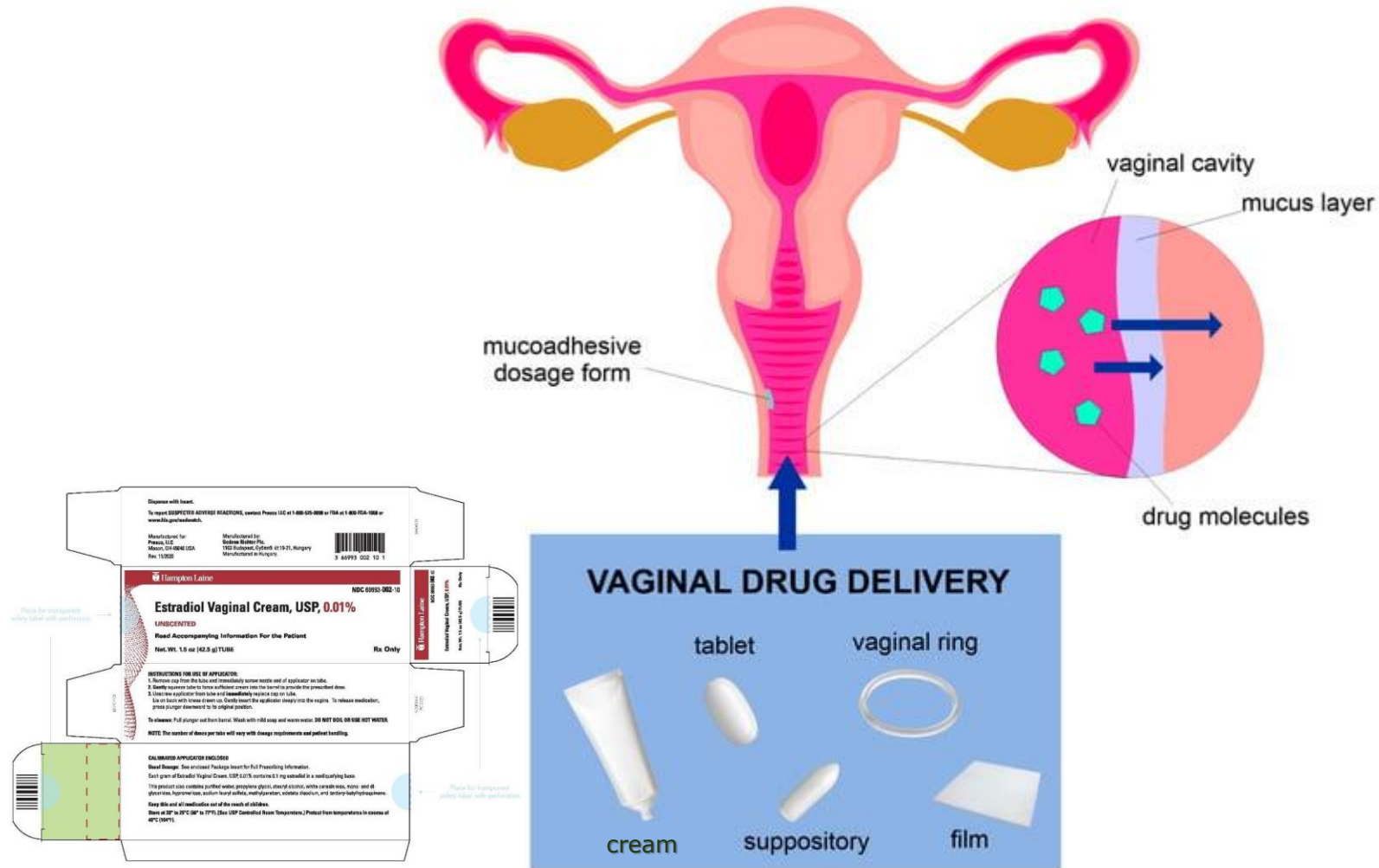


# Orális szisztémás hormon tartalmú gyógyszerformák

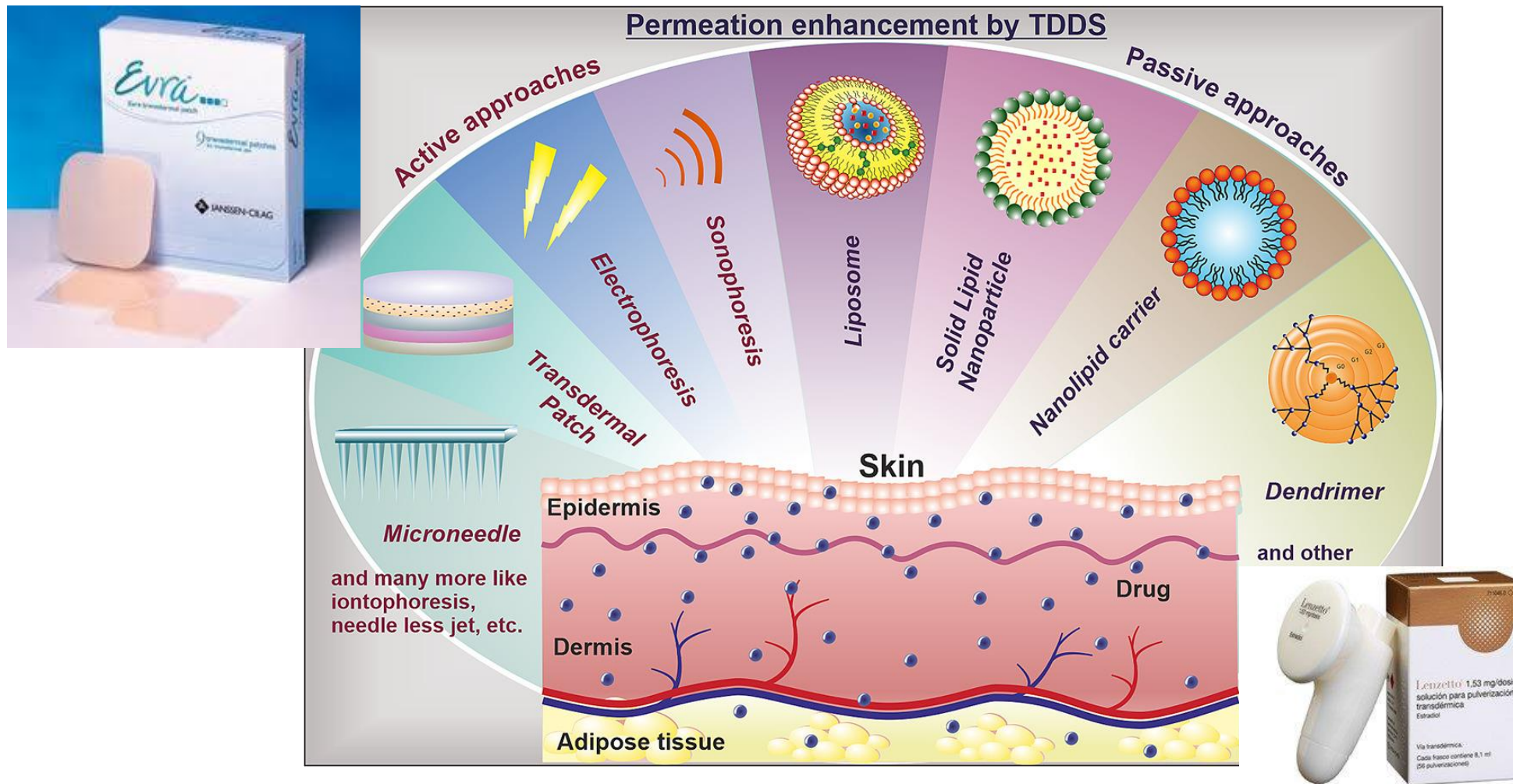
- Bevonatlan tabletták
- Filmbevonatos tabletták
- Cukros drázsék
- ODT tabletták
- Lágyszelatin kapszulák



# Hüvelyi hormon terápia's lehetőségek



# Transzdermális hormon terápia's lehetőségek





# Mérlegelendő kérdések a fejlesztés során

Dedikált gyártóhely? (légtechnika, PDE érték)

Hormonokkal való munkavégzés (védőfelszerelések)

Alacsony hatóanyag tartalom (homogenitás, BUA, CU)

Stabilitási nehézségek (feldolgozási mód, gyártási eljárás)

Segédanyagok funkciói (antioxidáns, védőgáz)

Segédanyagok tisztasága (reaktív szennyezők)

Méretnövelés, validálás, regisztráció (2%-nál alacsonyabb h.a. tartalom, tisztítás ellenőrzés)

Latin-Amerika: analitikai kihívás (FDS)

Oldószer regenerálás és veszélyes hulladék valamint szennyvízkezelés

Bevonat (TiO<sub>2</sub> mentesség)

# SE-Richter kutatási együttműködés: $\text{TiO}_2$ pigment helyettesíthetősége filmbevonásnál

Vizsgálatok a GYTK „Richter Gedeon” Ipari Gyógyszertechnológiai Laborban

## Tablettamagok



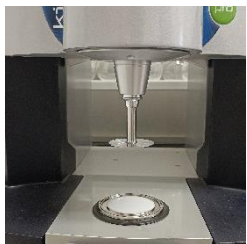
Filmbevonó  
polimer  
diszperziók



## Filmbevonás



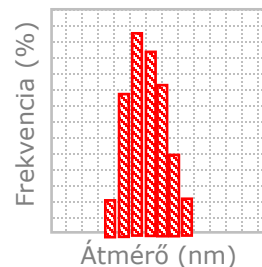
Reológiai  
tulajdonságok



NIR  
Reflektancia  
vizsgálatok



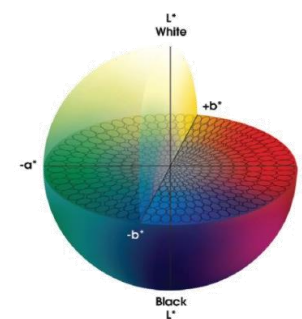
Szemcseméret  
eloszlások



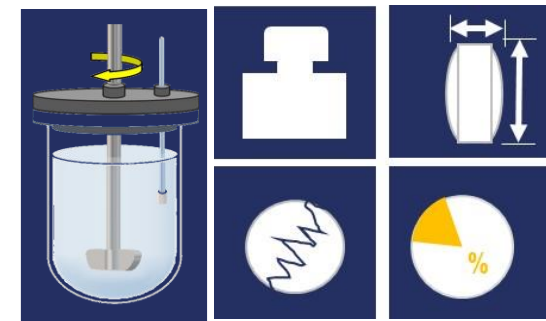
Mikroszkópos  
vizsgálatok



Színmérések



Gyógyszerforma vizsgálatok



Köszönöm a  
megtisztelő  
figyelmet!

