

HELSINGIN YLIOPISTO - HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto - Fakultet/Sektion Matemaattis-luonnontieteellinen tiedekunta		Laitos - Institution Farmasian laitos	
Tekijä - Författare Kortejärvi, Hanna-Sisko			
Työn nimi - Arbets titel Levosimendaanivalmisteiden in vitro-in vivo korrelaatio			
Oppiaine - Läroämne Biofarmasia			
Työn laji - Arbets art Kokeellinen pro gradu		Alka - Datum Joulukuu 1997	Sivumäärä - Sidoantal 59(2)

Tiivistelmä - Referat

Levosimendaani on Orion-Yhtymä, Orion Lääketeollisuuden kehittämä lääkeaine sydämen vajaatoiminnan hoitoon. Oraaliset levosimendaanivalmisteet ovat kliinisissä lääketutkimuksissa faasi II:ssa. Lääkevalmisteen kehittelytyön aikana on kertynyt runsaasti korrelaatioanalyysiin soveltuvaa materiaalia; in vitro vapautumiskokeiden tuloksia ja in vivo imeytymiskokeiden tuloksia.

Tavoitteena oli löytää korrelaatioanalyysin pohjalta valmisteelle/valmisteille parhaat in vitro vapautumiskoeolosuhteet. Jos in vitro vapautumiskoe pystytään validoimaan in vivo tuloksilla, on löydetty tärkeä työväline valmisteen koostumuksen suunnitteluun. Lääkeaineen vapautumiskäyttäytymistä pystytään tutkimaan perustellusti pelkällä in vitro kokeella, joten imeytymiskokeiden tarve vähenee. Lääkevalmisteen tuotannon aikana validoidulla in vitro vapautumiskokeella voidaan osoittaa eri erien olevan biologisesti samanarvoisia, voidaan tehdä pieniä muutoksia prosessin kriittisiin muuttujiin ja osoittaa muutoksen vaikutus in vitro vapautumiskokeella mikäli menetelmä on herkkä kyseiselle kriittiselle muuttujalle. Lisäksi saadaan tarvittava dokumentaatio korrelaatioanalyysistä myyntilupahakemukseen.

Korrelaatioanalyysi tehtiin USP XXIII 1995 ohjeiden mukaan. Kaikkia korrelaatiotasoja, *a*, *b* ja *c*, etsittiin. Korrelaatioanalyysiin valittiin levosimendaanitabletit D, E ja F, joissa kriittisenä muuttujana oli glyseryyliimonostearaattipitoisuus sekä -kapselit F, G, H ja I, joissa kriittisenä muuttujana olivat algiinihappo ja hypromelloosi pitoisuudet.

Levosimendaanitableteille pystyttiin määrittämään *b*- ja *c*-tason korrelaatio; *c*-taso: $r = 1 - (-)0,975$ eri in vitro ja in vivo parametreille, *b*-taso: $r = 0,97$. Tableteilla in vitro vapautumisnopeuden ja in vivo vapautumisnopeuden sekä biologisen hyväksikäytettävyyden välillä on lineaarista riippuvuutta. Levosimendaanikapseleille G, H ja I löytyi *c*- ja *b*-tason korrelaatio; *c*-taso C_{max} vs $T50\%$ $r = -0,96$, *b*-taso: $r = 0,99$. Kapseleilla on lineaarista riippuvuutta in vitro vapautumisnopeuden ja in vivo vapautumisnopeuden välillä. Levosimendaanikapselille G pystyttiin määrittämään *a*-tason korrelaatio ($r = 0,98-0,96$), kun in vitro vapautumiskokeessa väliaineena oli fosfaattipuskuri pH 7,4. Kapseleilla F, H ja I väliaineena oli käytetty ainoastaan fosfaattipuskuri pH 5,8:aa; sille ei pystytty osoittamaan *a*-tason korrelaatiota. Jatkotutkimuksiin edenneille kapseleille on tärkeää tehdä in vitro vapautumiskokeet fosfaattipuskuri pH 7,4:ssä, koska mahdollisuudet *a*-tason korrelaation löytymiselle ovat hyvät.

Avainsanat - Nyckelord

Levosimendaani, in vitro-in vivo korrelaatio, in vitro vapautumiskokeen kehittäminen korrelaatioanalyysin pohjalta

Säilytyspaikka - Förvaringställe

Farmasian laitos, biofarmasian ja farmakokinetiikan osasto