

Minitabletki jako nowa postać leku doustnego

Minitabletki (ang. *minitables, microtablets, small tablets*) to tabletki o średnicy 1-3 mm i masie ok. 5-25 mg. Są dużo mniejsze niż klasyczne tabletki (średnica 5-20 mm). Na ryc. 1 porównano wielkość minitabletek i tabletki tradycyjnej. Minitabletki zostały stworzone jako postać leku przeznaczona dla pacjentów mających kłopot z połykaniem większych tabletek lub jako postać stwarzająca możliwość doboru dawki „przez mnożenie” (np. dzieci w różnym wieku przyjmą różną liczbę minitabletek jako jedną dawkę). Wytwarzane są tak jak tradycyjne tabletki – przez prasowanie proszków lub granulatów. Produkowane są z wykorzystaniem standardowych, obecnie stosowanych tabletkarek, wyposażonych w specjalne matryce i stemple, w których na trzpieniu może być osadzony jeden lub wiele np. 5-35 ministempli (ryc. 2). Możliwość użycia typowych tabletkarek to duża zaleta tej technologii.

W ostatnich latach nastąpił bardzo duży rozwój badań nad minitabletkami, co ilustruje liczba ponad 150 prac naukowych publikowanych w latach 2010-2016. Przyznano w ostatnim dziesięcioleciu około 40 patentów dotyczących zarówno technologii minitabletek, jak i urządzeń dozujących. W Polsce jeszcze żadna firma farmaceutyczna nie produkuje minitabletek. Na rynku światowym rośnie ciągle liczba produktów w tej formie. Na rynku amerykańskim lub europejskim są już obecne kapsułki zawierające minitabletki dojelitowe (z enzymami trawiennymi, fumaranem dimetylu, fenofibratem) lub o przedłużonym uwalnianiu (z wenflaksyną, propafenonem). W saszetkach występują minitabletki z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu), chlorowodorkiem terbinafiny i z iwakaftorem. Są to minitabletki przeznaczone tylko dla dorosłych lub starszych dzieci. W najbliższym czasie przewidywane jest jednak wprowadzenie do lecznictwa pierwszych minitabletek jako formy pediatrycznej. Forma minitabletek jako nowoczesnej i potrzebnej postaci pediatrycznej wskazywana jest w wytycz-

nych WHO i EMA (*European Medicines Agency*) oraz uwzględniana w wymaganym planie rozwoju form pediatrycznych dla nowych leków (PIP – *Pediatric Investigation Plan*).

Podawanie minitabletek pacjentowi może odbywać się poprzez (ryc. 3):

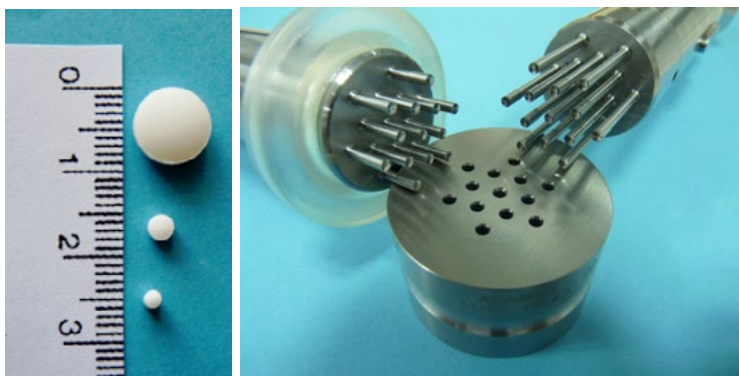
- bezpośrednie połykanie minitabletek dozowanych z dyspensera lub saszetek,
- połykanie kapsułek wypełnionych minitabletkami,
- wysypywanie minitabletek na łyżkę, dodawanie do pożywienia lub specjalnych żeli doustnych ułatwiających połykanie⁹ (tzw. forma *sprinkle*),
- dyspergowanie minitabletek w wodzie.

Można również zaproponować minitabletki szybko rozpadające się lub rozpuszczające się na języku, niewymagające połykania w całości.

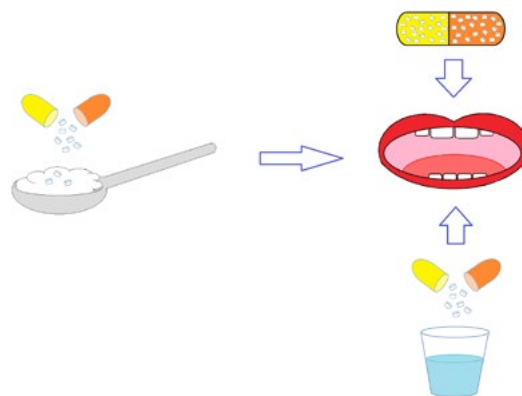
Minitabletki dla dorosłych

Dawka leku dla pacjenta dorosłego zawiera się zazwyczaj w kilkunastu-kilkudziesięciu minitabletkach, które mogą być umieszczone w saszetce lub w kapsułce. Minitabletki w saszetce mogą być podawane po wymieszaniu z pożywieniem lub po rozpuszczeniu w płynie. Użycie minitabletek eliminuje konieczność kruszenia tabletek, co często bywa niezbędne (pacjenci leżący, żywienie sondą). Dla pacjentów z dysfagią zalecane są szczególnie minitabletki w formach szybko rozpadających się w jamie ustnej (ODT), które są łatwiejsze w produkcji niż inne formy rozpuszczalne na języku, jak liofilizaty (tabletki liofilizowane) i lamelki (filmy polimerowe).

Różne minitabletki, uwalniające substancję czynną z różną szybkością, w różnych odcinkach przewodu pokarmowego, można umieszczać w kapsułkach, otrzymując w ten sposób tzw. wielozbiornikowe postacie leku o modyfikowanym uwalnianiu (np. kapsułki dojelitowe lub o przedłużonym uwalnianiu). Do tej pory uzyskuje się taki efekt zamykając



Ryc. 1. Minitabletki porównywane z tabletką tradycyjną
Ryc. 2. Matryce i stemple do produkcji minitabletek



Ryc. 3. Sposoby podawania minitabletek pacjentowi

w kapsułkach mikrokulki, tzw. peletki, które jednak wymagają do wytwarzania specjalnych linii produkcyjnych (firmy farmaceutyczne w Polsce nie posiadają takich linii). W jednej kapsułce, w zależności od rozmiaru, mieści się 8-50 minitabletek o średnicy 2,5 mm (ryc. 4).

Minitabletki dla dzieci

W ostatnich latach udowodniono w badaniach klinicznych, że nawet 6-miesięczne dzieci nie mają trudności z przyjęciem pojedynczej minitabletki. Dzieci 2- i 3-letnie bez trudu potrafią połykać po kilka i kilkadziesiąt minitabletek wymieszanych z pożywieniem lub specjalnym żelem doustnym. Minitabletki rozpadające się w jamie ustnej rozszerzają jeszcze bardziej możliwości aplikacyjne eliminując ryzyko zakrzepienia.

Powlekanie minitabletek pozwala otrzymać lek o zamaskowanym smaku i zapachu lub nadać kolor aprobowany przez dzieci. Jest to więc forma korzystniejsza niż stosowane obecnie formy płynne (syropy). Dodatkowo minitabletki pozwalają na tworzenie pierwszych pediatrycznych leków o modyfikowanym uwalnianiu.

Ogromną zaletą minitabletek jest możliwość zastosowania jednego produktu dla całej populacji wiekowej, gdyż odpowiednia dawka warunkowana jest liczbą podawanych minitabletek (dawkowanie „przez mnożenie”). Na przykład dziecko jednoroczne będzie wymagało 6 minitabletek, a 4-letnie 10. Obecnie dostosowanie dawki standardowych tabletek do potrzeb pacjenta odbywa się często poprzez dzielenie tabletek, co wiąże się z ryzykiem niedokładności dozowania i zmniejszeniem trwałości podzielonej tabletki, a nawet z niebezpiecznymi modyfikacjami farmakokinetyki. Warunkiem wykorzystania minitabletek w celu doboru odpowiedniej dawki jest jednak wprowadzenie dozowników liczących.

Dozowniki liczące

Minitabletki pozwalają na indywidualizację terapii, jednak potrzebny jest do tego odpowiedni dozownik, ponieważ trudno jest pobrać tak małe tabletki ze słoiczka lub blistra, do tego odliczając je na przykład w ilości 10 sztuk. Dyspensery do minitabletek powinny pozwalać na dozowanie minitabletek pojedynczo lub po kilka (po 3-5 sztuk), aby umożliwić elastyczne dobieranie dawki w zależności od potrzeb pacjenta. Obecnie jest kilka firm zajmujących się tworzeniem i upowszechnianiem dozowników, które są jednak drogie i nie znalazły powszechnego zastosowania w lecznictwie. Problem braku odpowiedniego dozownika opóźnia wprowadzenie do lecznictwa minitabletek jako postaci leku umożliwiającej elastyczne dobieranie dawki „przez mnożenie”.

Projekt naukowy

Z myślą o wprowadzeniu minitabletek do zastosowań klinicznych prowadzono w latach 2012-2016 w Katedrze Farmacji Stosowanej GUMed badania w ramach projektu finansowanego przez NCBiR pt. *Minitabletki jako nowa postać leku doustnego – opracowanie warunków wytwarzania, po-*

wlekania i dozowania oraz optymalizacja właściwości fizycznych w zależności od zastosowania. Celem prac było dostarczenie dla potencjalnych producentów obszernego materiału doświadczalnego zawierającego krytyczną analizę technologii i wskazanie możliwości nowych zastosowań minitabletek. Powstał wyczerpujący raport technologiczny, stanowiący podstawę dla platformy technologicznej, która może być z powodzeniem zastosowana do wszystkich substancji leczniczych i oferuje ogromne możliwości optymalizacji właściwości (typu) minitabletek, w zależności od wymaganych celów terapeutycznych: szybkie lub przedłużone albo opóźnione uwalnianie, rozpad w ślinie przed połykaniem, a także aplikacja w dowolny sposób: z płynami lub z nośnikami „żelowymi”, po rozpadzie w szklance itp.

W badaniach uczestniczyli również pracownicy działu badawczego w Zakładów Farmaceutycznych Polpharma. Metodę powlekania minitabletek opracowano we współpracy z prof. Bożenną Kawalec-Pietrenko z Politechniki Gdańskiej (Katedra Inżynierii Chemicznej i Procesowej). W ramach Projektu wspólnie z Katedrą Mechaniki i Mechatroniki Politechniki Gdańskiej, kierowaną przez prof. Edmunda Wittbrodta, opracowano prototyp prostego i taniego dozownika, który może być dołączany do pojemnika z minitabletkami.

Bardzo ważne były wyniki akceptowalności minitabletek przez dzieci. Były to pierwsze na świecie publikowane badania, które dowiodły, że dzieci 2- i 3-letnie potrafią połknąć jednocześnie 5 i 10 minitabletek. Eksperymenty prowadzono we współpracy z Katedrą i Kliniką Pediatrii, Diabetologii i Endokrynologii, którą kieruje prof. Małgorzata Myśliwiec oraz Katedrą i Kliniką Pediatrii, Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci UCK, kierowaną przez prof. Barbarę Kamińską. Do badania zakwalifikowano 60 dzieci. Procedura polegała na podaniu doustnym 5 lub 10 sztuk minitabletek placebo o średnicy 2 lub 3 mm, wymieszanych na łyżeczce ze smacowym kislelem spożywczym, który miał ułatwić połknięcie kilku jednostek na raz. Identyfikacja pogryzienia cząstek była możliwa dzięki dodaniu do rdzenia minitabletek niebieskiego barwnika, który barwił jamę ustną dziecka jedynie w przypadku zniszczenia otoczki. Akceptowalność minitabletek (połknięcie z pogryzieniem lub bez) zarejestrowano u 75% dwulatków



Ryc. 4. Minitabletki w kapsułkach

i aż u 93% trzylatków. Wyniki dotyczące akceptowalności i polykania bez pogryzienia nie odbiegały od wyników używanych przez innych badaczy oceniających podanie pojedynczej minitabletki z popiciem. Warto dodać, że w ślad za naszymi wynikami, w badaniach prowadzonych w Niemczech we współpracy z firmą farmaceutyczną, udowodniono, że możliwe jest połknięcie przez dziecko nawet 50 minitabletek.

Przygotowany w naszej Katedrze szczegółowy raport z badań nad wytwarzaniem i zastosowaniem minitabletek w całości dostępny jest dla firm farmaceutycznych w Polsce. Ponieważ większość producentów leków w Polsce posiada linie do produkcji tabletek, są oni oczywistymi odbiorcami nowej technologii.

prof. Małgorzata Sznitowska,
Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej

Wyróżnienia dla prof. Wiesława Sawickiego

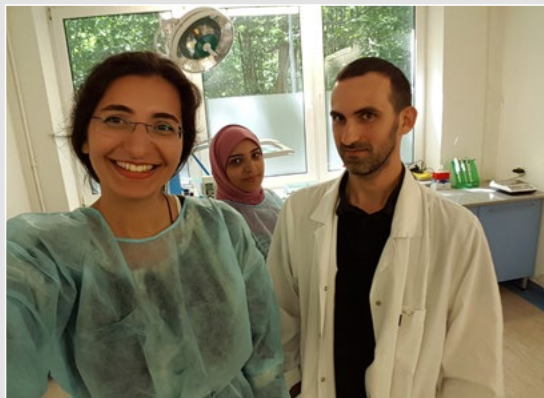
Prof. Wiesław Sawicki, kierownik Katedry i Zakładu Chemii Fizycznej GUMed otrzymał w ostatnich tygodniach dwa wyróżnienia. 26 sierpnia br. decyzją Ministerstwa Rozwoju został powołany do Rady Naukowej Instytutu Farmaceutycznego w Warszawie. Dzień później Naczelna Rada Aptekarska za wieloletnią aktywność na rzecz rozwoju zawodu farmaceuty wyróżniła Profesora najwyższym odznaczeniem samorządu aptekarskiego – medalem im. prof. Bronisława Koskowskiego. Odznaczenie zostało wręczone 11 października br. w Warszawie podczas obchodów Ogólnopolskiego Dnia Aptekarza. ■

Praktykantki z Libanu i ZEA w Katedrze Biofarmacji i Farmakodynamiki

Studentki z Libanu oraz Zjednoczonych Emiratów Arabskich – Cynthia Aoun oraz Rufaida Mahmoud w swoich rodzinnych krajach studiują farmację i obie ukończyły IV rok nauki. W dniach 3-28 lipca br. odbywały praktyki w Katedrze Biofarmacji i Farmakodynamiki GUMed. Praktyki odbyły się w ramach programu Student Exchange Programme koordynowanego przez International Pharmaceutical Students' Federation, ze strony polskiej natomiast przez Polskie Towarzystwo Studentów Farmacji.

W czasie zajęć studentki miały możliwość zapoznania się z aparaturą wykorzystywaną w badaniach prowadzonych przez pracowników Katedry oraz z praktycznymi zasadami doboru warunków analizy z wykorzystaniem wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC). Samodzielna obsługa aparatu stanowiła dla nich ciekawe uzupełnienie teoretycznej wiedzy zdobytej na studiach.

Pomimo krótkiego pobytu w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym, program praktyk pozwolił na zaprezentowanie różnorodności badań prowadzonych przez pracowników Katedry Biofarmacji i Farmakodynamiki oraz umożliwił poznanie podstaw pracy naukowej. ■



Pielęgniarki z GUMed nagrodzone

Gdańskie pielęgniarki zostały docenione na Bliskim Wschodzie. Komitet Naukowy konferencji *23rd World Nurse Practitioner*, która odbyła się w Dubaju w dniach 28-29.09 br. przyznał **dr hab. Aleksandrę Gaworską-Krzemińską** II miejsce za przedstawiony materiał pt. *Importance of application of ICNP® in teaching nursing based on polish experience*. Badania były prowadzone przez pracowników Katedry Pielęgniarstwa GUMed: **dr Hannę Grabowską** oraz dr hab. Aleksandrę Gaworską-Krzemińską we współpracy z Akredytowanym Centrum ICNP z Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Na uwagę zasługuje fakt, że znaczenie nauczania oraz

stosowania Międzynarodowej Klasyfikacji Praktyki Pielęgniarskiej (ICNP®) staje się coraz ważniejszym zagadnieniem w wymiarze praktycznym i naukowym wśród pielęgniarek na całym świecie. ■

