

Minitabletki rozpadające się w jamie ustnej (ODMT) – innowacja pełna wyzwań



Arkadiusz Hejduk

Dyrektor ds. Badań i Rozwoju, Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM, Ul. Ostrzykowińska 14A, 05-170 Zakroczym, arkadiuszhejduk@lekam.pl



Prof. dr hab. Janina Lulek

Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań

Wstęp

Minitabletki rozpadające się w jamie ustnej (ODMT – ang. *oro-dispersible minitables*) stanowią relatywnie nową doustną postać leku, dedykowaną głównie pacjentom pediatrycznym i geriatrycznym, a także wszystkim innym osobom cierpiącym na problemy z przetykaniem (dysfagia). Po raz pierwszy możliwość otrzymania takiej formy leku opisano w 2011 roku, a więc nieco ponad 10 lat temu [1]. ODMT to postać tabletki o niewielkiej średnicy (1–4 mm, zazwyczaj 2–3 mm) wykazująca zdolność do bardzo szybkiego rozpadu w jamie ustnej, nie przekraczającego 30 sekund.

Dzięki połączeniu tych obu cech, nowa postać jest idealnym rozwiązaniem, nie tylko ułatwiającym przyjęcie leku, ale także personalizację terapii poprzez dostarczenie pacjentowi indywidualnie dobranej dawki leku wynikającej z masy jego ciała, wieku i/lub innych czynników fizjologicznych. Docelową dawkę substancji czynnej uzyskuje się poprzez podanie odpowiedniej ilości pojedynczych minitabletek (MT), np. 1, 3 lub 10 jednostek. Tym samym znacząco zwiększa się elastyczność terapii i eliminuje konieczność manipulacji przy leku, np. dzielenie lub kruszenie tabletki. Minitabletki wpisują się zatem doskonale w aktualny kierunek dyskusji nad indywidualizacją farmakoterapii, a także poprawą jej efektywności [2–5].

Minitabletki stanowią alternatywę do płynnych postaci leku, np. syropów, kropli. Przeprowadzone liczne badania kliniczne jednoznacznie wykazały, że minitabletki mogą być bezpiecznie i skutecznie

podawane w całej grupie pediatrycznej [2,6–7]. W jednym z opublikowanych badań opisano, że szybko rozpadające się minitabletki o masie ok. 7 mg i średnicy 2 mm podawano nawet noworodkom (wiek testowanej grupy wynosił 2–28 dni) i wykazano, że dzieci łatwiej połykały tę postać niż syrop [8].

Aspekty technologiczne przy opracowywaniu formułacji minitabletek ODMT

Proces wytwarzania minitabletek ODMT wymaga spełnienia kilku istotnych warunków. Pierwszym i najważniejszym z nich jest ilość substancji czynnej, którą można podać w pojedynczej minitabletce. Zakładając, że średnica może wahać się w granicach 1–3 mm, końcowa masa MT będzie oscylować w granicach ok. 3–15 mg. A zatem ilość substancji czynnej stanowiącej przykładowo 50% masy tabletki będzie wahać się w zakresie 1,5–8 mg. W zależności od wielkości dawki terapeutycznej, ilość i średnica minitabletek przewidzianych do jednorazowego podania może się zmieniać. W sytuacji gdy dawka terapeutyczna stanowi np. 50 mg, dozowanie pojedynczych minitabletek przestaje być możliwe. W tym przypadku jednorazowa dawka leku zawarta w większej ilości MT umieszczana jest w saszetkach. Mogą one zawierać większą liczbę minitabletek stanowiących jednostkową dawkę leku, jednakże elastyczność dawkowania jest wówczas ograniczona jedynie do kilku prezentacji (**rysunek 1**).



Rysunek 1. Saszetki z różnymi jednorazowymi dawkami produktu leczniczego Desitin® (lewetyracetam) 250, 500, 750, 1000, 1500 mg. Każda saszetka zawiera inną porcję minitabletek

Drugim istotnym wymaganiem stawianym ODMT są parametry organoleptyczne substancji czynnej. Podanie leku o gorzkim smaku zazwyczaj jest problematyczne w grupie pediatrycznej. Tym bardziej więc forma leku rozpadająca się w jamie ustnej nie może zawierać substancji o wyraźnie gorzkim lub charakterystycznym, nieprzyjemnym smaku, ponieważ szybko doprowadzi do wzrostu niechęci wobec tego leku, a w efekcie do zaburzeń lub nawet przerwania terapii. W przypadku ODMT zastosowanie substancji smakowych i słodzików będzie nieskuteczne. Tak więc, przed podjęciem decyzji o wyborze technologii ODMT należy ocenić, czy wybrana substancja aktywna może być zastosowana, m.in. oceniając jej poziom goryczy. Poziom goryczy można zbadać np. stosując tzw. sztuczny, elektroniczny język [9,10].

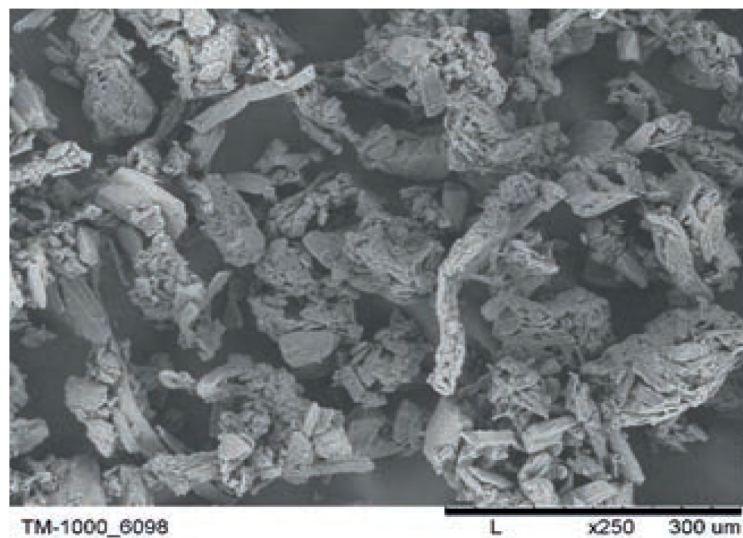
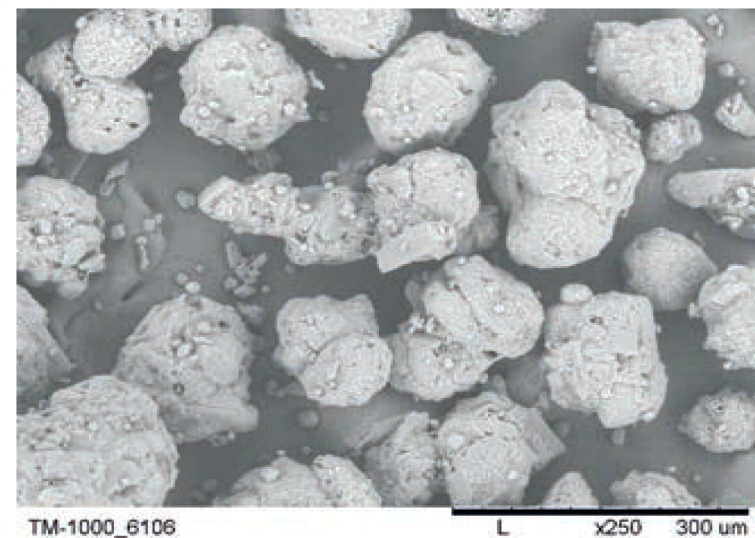
Krytyczną cechą jakościową minitabletek ODMT jest czas rozpadu. Zgodnie z wymaganiami Farmakopei Europejskiej, nie powinien on przekraczać 3 minut [11], natomiast według Farmakopei Amerykańskiej – 30 sekund. [12]. Praktyka wskazuje jednak, że uzyskanie czasu rozpadu w granicach 15 sekund jest optymalnym rozwiązaniem. Minitabletki po podaniu na język powinny się całkowicie rozpaść w kontakcie ze śliną pacjenta, nie pozostawiając większych drobin powodujących uczucie ziarnistości (ang. *fineness of dispersion*) [13]. Z tego powodu istotne jest zastosowanie odpowiednich substancji pomocniczych, które zapewnią nie tylko natychmiastową i całkowitą dezintegrację końcowej postaci leku, ale także korzystny wpływ na jej parametry mechaniczne, takie jak twardość i ścieralność. Obecnie na rynku dostępnych jest wiele surowców dedykowanych do otrzymywania formulacji typu ODT techniką bezpośredniego tabletkowania (ang. *direct compression*). Należą one do grupy złożonych substancji pomocniczych, które otrzymywane są w procesie współprzetwarzania (ang. *co-processing*) [13,14,15]. Stanowią one funkcjonalne połączenie kilku składników (najczęściej 2–5), wśród których zazwyczaj główną substancją wypełniającą jest D-mannitol. Ponadto zawierają substancje wiążące, rozsadzające, inne wypełniacze oraz związki poprawiające sypkość. Informacje o składzie jakościowym oraz specyfikacjach i wytwórcach wybranych złożonych substancji pomocniczych przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Skład jakościowy, specyfikacja i wytwórcy wybranych złożonych substancji pomocniczych

Nazwa	Skład jakościowy	Specyfikacja	Wytwórca
Ludiflash®	D-mannitol, krospowidon, powidon octan poliwinylu	Ph. Eur., USP-NF, JP	BASF Group
Prosolv® ODT G2	D-mannitol, fruktoza celuloza mikrokrystaliczna, krospowidon dwutlenek krzemienia koloidalny	Ph. Eur., USP, NF, JP	JRS Pharma
Pharmaburst® 500	D-mannitol, krospowidon krzemionka koloidalna, sorbitol	Ph. Eur., USP, NF, JP	SPI Pharma, Inc
Parteck® ODT	D-mannitol, kroscarmeloza sodowa	Ph. Eur.	Merck KGaA
PEARLITOL® Flash	D-mannitol, skrobia kukurydziana	Ph. Eur., USP, JP	Roquette Freres
SmartEX™ QD 50, SmartEX™ QD 100	D-mannitol, nisko podstawiona hydroksypropyloceluloza, alkohol poliwinylowy	Ph. Eur., USP-NF, J.P.	Shin-Etsu Chemical Co., Ltd
F-MELT® TYPE C	D-mannitol, ksylitol, celuloza mikrokrystaliczna, krospowidon dwuzasadowy fosforan wapnia bezwodny	Ph. Eur., USP-NF, J.P.	Fuji Chemical Industry Co., Ltd
F-MELT® TYPE M	D-mannitol, ksylitol, celuloza mikrokrystaliczna, krospowidon metakrzemian magnezowo-glinowy	USP-NF, J.P.	Fuji Chemical Industry Co., Ltd
Granfiller-D™ 211, Granfiller-D™ 215	D-mannitol, celuloza mikrokrystaliczna karmeloza, krospowidon	Ph. Eur., USP, JP	Daicel Corporation

Zaawansowany sposób wytwarzania złożonych substancji pomocniczych oraz ich skład jakościowy i ilościowy pozwalają na osiągnięcie natychmiastowego rozpadu minitabletek przy zachowaniu ich pożądanej twardości i niskiej ścieralności. Zastosowanie D-mannitolu jako głównego związku poprawia także walory smakowe gotowej formy.

Inną zaletą ww. substancji jest korzystny wpływ na sypkość masy tabletkowej. Technologia ODMT wymaga w szczególności dobrej sypkości mieszaniny proszków ze względu na niewielką średnicę matrycy (1–4 mm) i konieczność ich równomiernego zasypywania w trakcie procesu tabletkowania. Jest to warunek uzyskania powtarzalności masy minitabletek oraz stabilności procesu. Nawet niewielkie zaburzenia w napełnianiu matrycy mogą doprowadzić do otrzymania produktu niespełniającego podstawowych wymagań specyfikacji (np. jednolitości masy minitabletek, zawartości substancji czynnej oraz jednolitości jednostek preparatów dawkowanych). Równomierne napełnianie matrycy jest także istotne z punktu widzenia zapewnienia odpowiedniej wydajności procesu technologicznego. Podczas wyboru złożonej substancji pomocniczej należy także zwrócić uwagę na jej zdolność do tworzenia homogennych mieszanin z wybraną substancją czynną. Różnice w procesie wytwarzania oraz różne składy jakościowe (tabela 1) powodują, że poszczególne substancje dość mocno różnią się pod względem morfologicznym. Niektóre, jak np. F-Melt M, posiadają bardzo regularny, sferyczny kształt, z zachowaniem dość gładkiej powierzchni, inne natomiast – np. Granfiller-D 211, charakteryzują się nieregularnym, wydłużonym kształtem, o rozbudowanej powierzchni (rysunek 2).



Rysunek 2. Kształt i struktura powierzchni cząstek wybranych złożonych substancji pomocniczych: F-Melt M (lewa strona) i Granfiller-D 211 (prawa strona). Zdjęcia uzyskane w elektronowym mikroskopie skaningowym, przy powiększeniu 250-krotnym

Te różnice wpływają na stopień zdolności surowca do tworzenia homogennych i stabilnych mieszanin. Stąd też istnieje konieczność wyboru takiej substancji pomocniczej (lub ich kombinacji), której użycie doprowadzi do otrzymania mieszanki o bardzo dobrej sypkości i jednocześnie pozwoli na uzyskanie jednolitości zawartości substancji czynnej [16].

Poza wyzwaniem, jakie stanowi wybór właściwej złożonej substancji pomocniczej, istotne jest, aby na etapie optymalizacji procesu tabletkowania ocenić wpływ siły kompresji głównej na twardość (odporność na zgniatanie), ścieralność i czas rozpadu minitabletek, a więc krytyczne, mechaniczne cechy jakościowe. Zbyt wysoka siła kompresji może bowiem spowodować wydłużenie czasu rozpadu MT powyżej 30 sekund. Z drugiej zaś strony zbyt niska twardość produktu może skutkować zwiększoną ścieralnością i problemami przy pakowaniu i dozowaniu. W celu określenia wzajemnych relacji pomiędzy wartością siły kompresji a krytycznymi cechami jakościowymi minitabletek warto skorzystać ze statystycznych narzędzi planowania eksperymentów (ang. *Design of Experiments*). Zastosowanie znajdują tu np. plany czynnikowe pełne typu 3^2 i frakcyjne typu $3^{(3-1)}$, w których testowany jest wpływ wybranych dwóch zmiennych procesowych (np. kompresja główna i obroty stołu tabletkarki) na wybrane zmienne zależne (wybrane cechy jakościowe minitabletek). W efekcie przeprowadzonych eksperymentów można stworzyć modele matematyczne opisujące z wysokim prawdopodobieństwem zmienną zależną (np. czas rozpadu). Na podstawie wyznaczonych równań można określić tzw. przestrzeń projektową (ang. *Design Space*). Definiuje ona zakres wpływu wybranej zmiennej procesowej, np. siły kompresji głównej na wybrane krytyczne cechy mechaniczne. Mając zdefiniowany akceptowalny przedział wartości badanych cech można wyznaczyć zakres kompresji gwarantujący otrzymanie produktu o pożądanej charakterystyce jakościowej [17].

Proces tabletkowania – zegarmistrzowska precyzja

Wytwarzanie minitabletek może być oparte o technologię bezpośredniego tabletkowania lub inne bardziej złożone procesy, takie

jak granulacja mokra w złożu fluidalnym czy kompaktorowanie. Niezależnie jednak od wybranej drogi otrzymywania mieszanki do tabletkowania, proces jej kompresji prowadzony jest z zastosowaniem klasycznej tabletkarki rotacyjnej. Z uwagi na niewielką średnicę pojedynczej jednostki leku, stosuje się stemple wielokrotne, tj. posiadające od kilku do kilkunastu ministempli – tzw. pinów (**rysunek 3**). W połączeniu z wielokrotną matrycą możliwe jest otrzymanie wielu minitabletek z jednego kompletu (stempel górny, dolny i matryca).



Rysunek 3. Stemple wielokrotne stosowane do produkcji minitabletek. Po lewej stronie przedstawiono narzędzia 13-krotne, po prawej stronie narzędzia 5-krotne. Zdjęcie pochodzi z pracy magisterskiej Pani mgr Magdaleny Olejniczak [18].

Narzędzia te wymagają szczególnej kontroli i precyzji podczas montażu i demontażu na tabletkarce. Ich prawidłowe mycie i konserwacja również wymagają doświadczenia.

Proces kompresji mieszanki do postaci minitabletek musi być poprzedzony odpowiednim przygotowaniem urządzenia. Całkowita wysokość minitabletki o średnicy np. 2 mm waha się w zakresie 1,5–1,7 mm w zależności od przyłożonej siły kompresji oraz właściwości kompresowanego materiału. Oznacza to, że odległość krzywki zgarniającej od powierzchni stołu nie powinna przekraczać 2 mm (biorąc pod uwagę niewielkie wysunięcie pinów stempla dolnego ponad powierzchnię matrycy w trakcie fazy wyrzutu) – **rysunek 4**.



Rysunek 4. Szczelina pomiędzy górną powierzchnią matrycy wielokrotnej a krzywką zgarniającą. Na przedstawionej fotografii krzywkę ustawiono na wysokość 2 mm.

O ile na urządzeniach laboratoryjnych można precyzyjnie ustawić wysokość krzywki zgarniającej, to tabletkarki produkcyjne (te o wysokiej wydajności) mogą nie mieć takiej możliwości, a zakres tolerancji przy montażu podzespołów może być większy niż 2 mm. Z tego powodu należy dokonać weryfikacji stanu technicznego urządzenia, tolerancji spasowania poszczególnych elementów oraz zidentyfikować i ocenić wszelkie potencjalne szczeliny, w które mogą wpadać minitabletki podczas procesu. Może to być np. szczelina pomiędzy stołem tabletkarki a sekcją wyrzutu. Przedostanie się minitabletki pod krzywką zgarniającą do sekcji napełniania matryc może doprowadzić do zaburzeń masy, twardości lub nawet do uszkodzenia stempla. Ponadto, warto zweryfikować, czy stół tabletkarki wyposażono w prowadnice stempla dolnego. Jest to rekomendowane przez producentów stempli wielokrotnych ze względu na naprężenia boczne podczas kompresji i wysokie ryzyko wygięcia i uszkodzenia cienkich pinów. Brak takiej opcji nie wyklucza możliwości przeprowadzenia procesu, ale wiąże się z wysokim ryzykiem uszkodzenia narzędzi i samej tabletkarki.

Interesującym zagadnieniem jest także odpylanie otrzymanych minitabletek. Zastosowanie odpylacza wibracyjnego połączonego z odkurzaczem przemysłowym jest typowym rozwiązaniem przy standardowych wymiarach tabletek. W przypadku minitabletek, zastosowanie identycznego odpylacza nie jest możliwe, ponieważ minitabletki przedostają się przez oczka perforowanych talerzy (średnica otworów w standardowym elemencie do odpylania wynosi 2,5–4 mm) i w efekcie są one wciągane przez odkurzacza jako pył. Konieczne jest zatem zastosowanie specjalnych elementów odpylacza dostosowanych do średnicy wytwarzanych minitabletek. Różnice średnicy otworów w obu rozwiązaniach zaprezentowano na **rysunku 5**. Dla minitabletek o średnicy 2 mm, zastosowanie średnicy oczek 1,5 mm pozwala na prowadzenie efektywnego procesu odpylania, przy czym należy zoptymalizować ilość powietrza zasysanego przez pompę lub odkurzacza.



Rysunek 5. Porównanie średnicy otworów w elementach odpylacza. Standardowy perforowany talerz (po lewej stronie) umieszczono obok elementu dostosowanego do odpylania minitabletek o średnicy 2 mm (po prawej stronie).

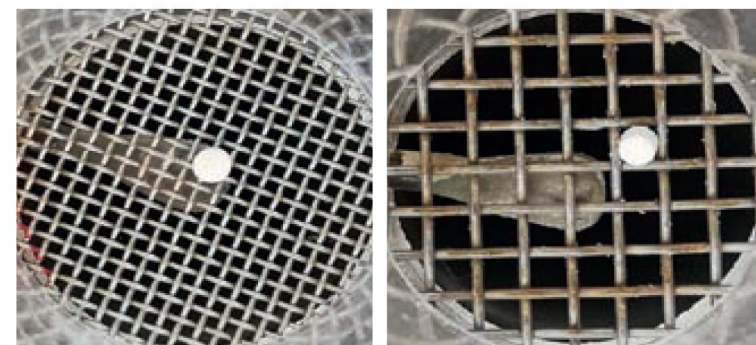
Wydajność procesu tabletkowania

Wydajność procesu może być oceniana jako liczba jednostek leku wyprodukowana w trakcie jednej godziny pracy tabletkarki. Przy zastosowaniu stempli pojedynczych, jednostka leku powstaje na skutek kompresji proszku w pojedynczej matrycy. W przypadku minitabletek, kompresja odbywa się jednocześnie we wszystkich otworach matrycy wielokrotnej, co oznacza, że przy przejściu stempla pod rolką kompresji głównej wytwarzane jest np. 13 jednostek. W zależności od prędkości obrotowej stołu tabletkarki i ilości kompletów stempli otrzymujemy zatem wielokrotność 13 minitabletek w jednostce czasu. Dla przykładu, stół tabletkarki wyposażonej w 40 matryc 13-krotnych, obracający się z prędkością 10 obr./min, generuje w ciągu jednej minuty 5200 minitabletek, co oznacza 312 000 minitabletek/h. Po zwiększeniu prędkości obrotowej do 15 obr./min, otrzymujemy 468 000 minitabletek/h. Należy jednak pamiętać, że w ciągu ułamka sekundy każda matryca wielokrotna musi być napełniona materiałem w powtarzalny sposób, zapewniający utrzymanie masy minitabletek w wąskim akceptowalnym przedziale. W tym przypadku syropkość proszku stanowiącego końcową mieszankę do tabletkowania jest parametrem krytycznym i determinuje zakres prędkości obrotowej stołu tabletkarki, w którym prowadzenie procesu prowadzi do utrzymania jednolitości masy minitabletek zgodnie z założonymi wartościami. Przykładowo, dla minitabletek o masie 6 mg racjonalnym dopuszczalnym zakresem wahań średniej masy jest 3% od wartości nominalnej, czyli $\pm 0,18$ mg (5,82–6,18 mg). Zgodnie z monografią Ph. Eur. (2.9.5), dla tabletek niepowlekanych o średniej masie poniżej 80 mg dopuszczalne jest odchylenie 10%. Należy jednak pamiętać, że ze względu na niską zawartość substancji w każdej minitabletce, odchylenie od średniej masy większe niż 5% może skutkować przekroczeniem zawartości substancji czynnej. Dlatego w trakcie optymalizacji procesu należy przeanalizować wahania średniej masy produktu w zależności od zastosowanej prędkości obrotowej stołu tabletkarki, a także wykonać oznaczenie zawartości substancji czynnej w minitabletkach. Uzyskane dane można łatwo ze sobą skorelować i na podstawie tej korelacji wyznaczyć taki zakres obrotów, przy których wartości zarówno średniej masy minitabletek, jak i zawartości API znajdują się w akceptowalnych zakresach. Na podstawie tych informacji można testować graniczne prędkości obrotowe, a zatem wyznaczyć maksymalną wydajność procesu. Przykładowo, jeśli dla danej formułacji maksymalną prędkością jest 10 rpm, to dla 40 stacji otrzymamy teoretycznie nie więcej niż 312 000 minitabletek/h. Jeśli założymy, że jednostkowe opakowanie będzie zawierało 300 minitabletek, otrzymamy równoważność 1040 opakowań/h.

Badania minitabletek ODMT

O ile w poszczególnych monografiach opisanych w Ph. Eur. lub USP można znaleźć zapisy dotyczące badania rozpadu tabletek ODT czy liofilizatów doustnych, to dla minitabletek (a w szczególności ODMT) nie powstała jeszcze szczegółowa monografia. Jej brak powoduje, że minitabletki mogą być traktowane bądź jako granulaty (w odróżnieniu od peletek), bądź jako klasyczne tabletki. Stąd też część produktów na rynku w postaci minitabletek opisana została jako granulaty (np. Desitin® (lewetyracetam) 250, 500, 750, 1000, 1500 mg (rysunek 1) [19]; Kalydeco® (iwakator) 25, 50, 75 mg [20], a inne jako minitabletki, np. Orfiril Long® (walproinian sodu) 500, 1000 mg [21]). Wybór kategorii wydaje się więc relatywny i zależy od decyzji podmiotu odpowiedzialnego.

Jeśli przyjmiemy, że minitabletki ODMT mają być opisane jako tabletki, to konieczne jest zaadaptowanie warunków badań niektórych cech jakościowych na potrzeby tej specyficznej postaci leku. Jedną z nich jest czas rozpadu. Zgodnie z monografią Ph. Eur. 2.9.1, czas rozpadu tabletek mierzony jest w aparacie posiadającym ruchomą głowicę ze szklanymi cylindrami, na dnie których znajduje się siatka o średnicy oczek $2,0 \pm 0,2$ mm [11]. Ze względu na średnicę ODMT (np. 2 mm), zastosowanie takiej metody badawczej spowoduje duży błąd pomiarowy, ponieważ pojedyncze jednostki będą przedostawać się przez oczka siatki bezpośrednio po uruchomieniu testu. W efekcie, czas ich rozpadu będzie bliski zeru lub wyniesie kilka sekund. W przypadku MT należy więc zastosować siatkę o mniejszej średnicy oczek, np. $0,9 \text{ mm} \pm 0,2$ mm (grubość drutu $0,36 \pm 0,045$ mm) oraz wykluczyć krążki dociskowe, gdyż ich użycie znacząco przyspiesza rozkład i powoduje dodatkowy błąd pomiarowy (rysunek 6).

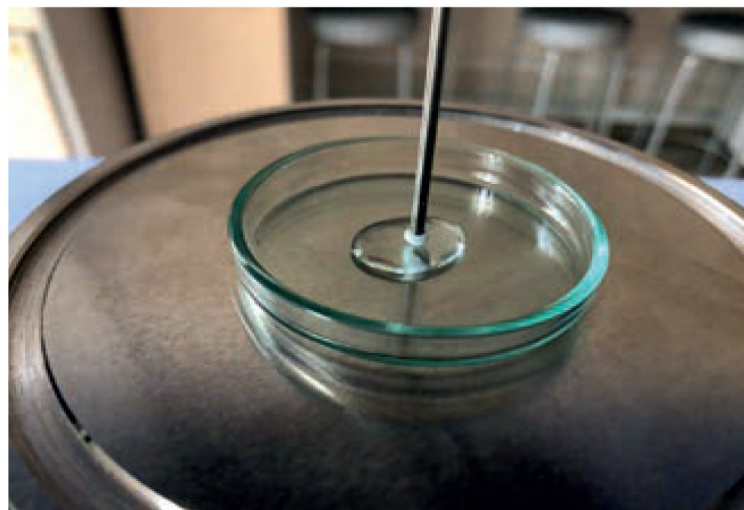


Rysunek 6. Minitabletki o średnicy 2 mm na siatce o oczkach: 1 mm (po lewej stronie) oraz 2 mm (po prawej stronie). Zdjęcie pochodzi z pracy magisterskiej Pani mgr Magdaleny Olejniczak [18].

Pomiar czasu rozpadu MT w zmodyfikowanych warunkach testu jest bardziej miarodajny i umożliwia wykrycie różnic pomiędzy badanymi formułacjami, choć odczyt jest wówczas wizualny. Czas rozpadu może być także zmierzony za pomocą bardziej specyficznych i czułych metod (nie są opisane w monografiach farmakopei), np. z zastosowaniem analizatora tekstury, w aparacie Tricorptester® (Okada Seico Co., Ltd.) [22] bądź poprzez symulowany czas zwilżania (SWG – ang. *Simulated Wetting Test*) [23].

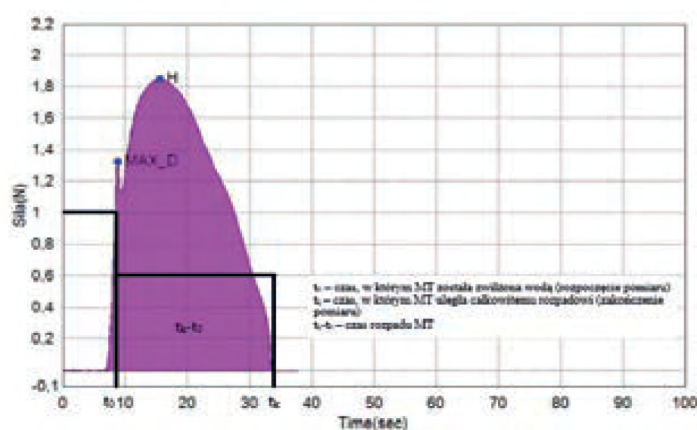
Dla przykładu, pomiar techniką teksturometryczną odbywa się osobno dla każdej jednostki leku, którą umieszcza się na szalce Petriego w pozycji horyzontalnej. Następnie, sondę aparatu (z płaskim zakończeniem) zbliża się maksymalnie do powierzchni tabletki. Po wyzerowaniu położenia sondy, rozpoczyna się test. Sonda porusza się w dół ze stałą prędkością 1 mm/min. Po odczytaniu wartości

nacisku 1 N, aparat rozpoczyna rejestrację zmian siły nacisku sondy w czasie. W tym samym momencie na powierzchnię minitabletki wprowadza się wodę oczyszczoną w objętości $0,5 \text{ cm}^3$ za pomocą pipety automatycznej, tak aby była ona w całości zwilżona (rysunek 7).



Rysunek 7. Położenie testowanej minitabletki ODMT na szalce Petriego w momencie wkroplenia niewielkiej objętości wody. Test wykonywany ma analizatorze tekstury Autograph AGS-X firmy Shimadzu.

Czas rozpadu MT wyznacza się z wykresu zmian siły nacisku sondy w czasie (rysunek 8) jako różnicę czasu (t_1), w którym siła nacisku wynosiła 0 N (całkowita dezintegracja i brak oporu) i czasu (t_0), w którym siła nacisku sondy osiągnęła wartość 1 N (moment dodania wody i rozpoczęcia procesu rozpadu). Sposób opisany powyżej jest bardzo dokładny, ale dość czasochłonny (badanie 6 jednostek może zająć nawet 30 minut), dlatego znajduje zastosowanie w czasie badań i rozwoju formułacji, a nie podczas rutynowej kontroli (np. w trakcie produkcji). Podobnie, inne niefarmakopealne, specyficzne metody analityczne można zastosować do pomiaru twardości i ścieralności minitabletek ODMT.



Rysunek 8. Wykres przedstawiający proces rozpadu losowo wybranej minitabletki ODMT oraz sposób odczytu z krzywej zmian siły do czasu. Schemat pochodzi z pracy magisterskiej Pani mgr Anny Krupy [24].

Pakowanie i dozowanie minitabletek ODMT

W literaturze naukowej znajduje się wiele publikacji dotyczących sposobu otrzymywania minitabletek, analizujących wybrane technologie, surowce, sposoby uwalniania substancji czynnej, za-

stosowania kliniczne etc. Jednakże, bardzo mało uwagi poświęca się kwestii pakowania i dozowania. Ten aspekt jest zazwyczaj pomijany, ponieważ przyjmuje się, że minitabletki można umieścić w kapsułkach twardych, bezpośrednio w opakowaniach blistrowych (Slenyto, melatonin, 1,5 mg prolonged-release tablets, RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL [25]) lub, jak wspomniano wcześniej, w saszetkach. Oba typy opakowania są właściwe, ale tylko w przypadku klasycznych formułacji doustnych o większej twardości i niskiej ścieralności (które zabezpieczają produkt przed pokruszeniem w trakcie wydozowywania). Minitabletki ODMT o znacznie mniejszej twardości uległyby w tych warunkach zniszczeniu. W tym przypadku, pakowaniu w saszetki musi towarzyszyć napełnianie ich gazem (najlepiej obojętnym azotem lub argonem) pod niewielkim ciśnieniem, chroniącym je przed zgnieceniem. Jeżeli jednak dawka terapeutyczna leku zawarta jest w jednej minitabletce, wówczas pakowanie jej w saszetkę nie jest ekonomicznie uzasadnione. Podawanie pojedynczej minitabletki lub niewielkiej ilości minitabletek możliwe jest za pomocą specjalnych, dedykowanych dozowników [26]. Umożliwiają one podanie od jednej do kilkunastu minitabletek, w zależności od wielkości dawki, którą ma przyjąć pacjent. Poprzez różne rozwiązania techniczne, możliwe jest ustawienie żądanej ilości minitabletek i jednoczesne wydozowanie ich na rękę lub do kieliszka. Pozwala to na płynną regulację dawki, a więc i na personalizację terapii. Przykładowy dozownik minitabletek firmy Phillips Medisize przedstawiono na **rysunku 9**.



Rysunek 9. Dozownik minitabletek Mini-tablet dispenser, Phillips Medisize, Molex Company.

(źródło: <https://www.phillipsmedisize.com/products/mini-tablet-dispenser> [27]).

Dozowniki minitabletek nie są jednak rozpowszechnione na rynku, a te, które wprowadzono do obrotu należą do zaawansowanych i drogich rozwiązań, stosowanych w wyjątkowych przypadkach klinicznych (Zalviso®, sufentanil 15 µg, minitabletki podjęzykowe, FGK Representative Service GmbH [28] wraz z dozownikiem opracowanym przez AcelRx Pharmaceuticals, Inc.) [29]. Pomimo że wiele różnych urządzeń opisano już w literaturze naukowej i patentowej, to na rynku nie są one dostępne. Komerccjalizacja wymaga bowiem przeprowadzenia kosztownych badań, których kosztów nie jest skłonny pokryć ani producent dozownika, ani

producent leku, ponieważ ułatwiłoby to konkurencji rejestrację podobnych produktów. Wytyczna EMA pt. *Guideline on quality documentation for medicinal products when used with a medical device* (EMA/CHMP/QWP/BWP/259165/2019) wskazuje na konieczność przedstawienia danych dotyczących kompatybilności produktu leczniczego z wybranym (wskazanym) dozownikiem, dokładności dozowania, funkcjonalności, obsługi, manipulacji oraz danych ze stabilności *in-use* [30]. Z kolei wymagania dla wyrobów medycznych zostały niedawno znacząco zmienione poprzez wytyczną MDR 2017/745, która zaczęła obowiązywać od maja 2021 roku (z okresem przejściowym do maja 2024 roku) [31].

”

Wytwarzanie minitabletek może być oparte o technologię bezpośredniego tabletkowania lub inne bardziej złożone procesy, takie jak granulacja mokra w złożu fluidalnym czy kompaktowanie

Podsumowanie

Minitabletki rozpadające się w jamie ustnej (ODMT) stanowią hybrydowe połączenie dwóch różnych form leku, tj. tabletek o bardzo małej średnicy oraz form rozpadających się w jamie ustnej. Dzięki unikalnej kombinacji cech stanowią innowację technologiczną, ukierunkowaną na ułatwienie przyjęcia leku pacjentom mającym problemy z przełykaniem, dzieciom, a nawet noworodkom oraz osobom starszym. Co więcej, wnoszą nowe możliwości personalizacji terapii polegającej na indywidualnym i elastycznym doborze dawki substancji czynnej. Rozwój formułacji ODMT wiąże się jednak z koniecznością opracowania mieszaniny proszków o bardzo dobrej sypkości i homogenności, dostosowania urządzeń technologicznych oraz do zapewnienia odpowiednich, specyficznych metod analitycznych, pozwalających na ocenę krytycznych parametrów jakościowych produktu końcowego. Wnikliwe poznanie charakterystyki procesu, w tym m.in. zależności pomiędzy kompresją w trakcie tabletkowania a twardością minitabletek, czasem ich rozpadu i ścieralnością jest kluczowe dla otrzymania odpowiedniego produktu końcowego. Wyzwaniem jest także sposób pakowania i dozowania minitabletek o niewielkiej twardości. Obiecującym kierunkiem w personalizacji terapii jest wprowadzenie na rynek dedykowanych dozowników do minitabletek, choć ich konstrukcja wymaga nadal pewnej optymalizacji. Ze względu na szereg wymagań rejestracyjnych, konieczne jest przeprowadzenie wielu testów i badań z udziałem ochotników, które mogą stanowić barierę finansową dla wytwórców. Działania te wydają się być warte wysiłku, w celu zapewnienia pacjentom dogodnej formy podania oraz dostosowanej do ich potrzeb terapii farmakologicznej. ■



Zeskanuj **kod QR**,
aby pobrać literaturę