

**Eurand Minitabs®
– innowacyjna formuła aplikacji
kompleksu enzymatycznego
pankreatyny
(Pangrol® 10 000, 25 000)**

MICHAŁ KRZYSZTOF KOŁODZIEJCZYK,
MARIAN MIKOŁAJ ZGODA

Zakład Technologii Postaci Leku,
Katedra Farmacji Stosowanej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Nowoczesna technologia stałych dostawnych postaci leku, poprzez zastosowanie wielkocząsteczkowych polimerów generuje cały szereg nowych rozwiązań formułacyjnych. Nowe technologie zapewniają optymalne parametry uwalniania substancji biologicznie czynnych, zwiększając w ten sposób efektywność farmakoterapeutyczną gotowego produktu leczniczego.

Omówiono podstawowe właściwości innowacyjnej technologii Eurand Minitabs®, dającej możliwość tabletkowania substancji labilnych technologicznie i aplikacyjnie, takich jak kompleks enzymatyczny pankreatyny. Zastosowanie kapsułkowanych minitabletek powlekanych kopolimerem kwasu metakrylowego, gwarantuje optymalny zakres działania farmakologicznego lipazy.

Słowa kluczowe: tabletkowanie, polimery, Eurand Minitabs®, kopolimery kwasu metakrylowego, Pangrol®, Eudragit®, minitabletki, lipaza, pankreatyna, dostępność farmaceutyczna

**Eurand Minitabs®
– the innovative application
formula of a pancreatic
enzyme complex
(Pangrol® 10 000, 25 000)**

Summary

Modern technology of solid oral drug forms, through the application of macromolecular polymers, generates a number of new formulation solutions. New technologies provide optimal parameters for the release of biologically active substances, increasing by these means pharmacotherapeutic effectiveness of a medicinal product.

Basic properties of the innovative Eurand Minitabs® technology, making possible the tableting of technologically and applicatively labile substances such as a pancreatic enzyme complex were discussed. The application of encapsulated minitablets coated with a methacrylic acid copolymer guarantees an optimal range of lipase pharmacological activity.

Key words: tableting, polymers, Eurand Minitabs®, methacrylic acid copolymers, Pangrol®, Eudragit®, minitablets, lipase, pancreatin, pharmaceutical availability

**WSTĘP – TECHNOLOGIA POSTACI
LEKU A EFEKT KLINICZNY**

Efektywna farmakoterapia to nie tylko substancja biologicznie czynna i jej dawka, ale również właściwa postać farmaceutyczna, uwzględniająca wymogi nowoczesnej technologii wytwarzania produktu leczniczego [1–3].

Zadaniem nowoczesnej technologii farmaceutycznej jest opracowanie formy leku spełniającej następujące uwarunkowania:

- uzyskanie maksymalnego efektu leczniczego;
- wytworzenie postaci leku o komfortowej i bezpiecznej aplikacji;
- uzyskanie odpowiedniego czasu, miejsca i szybkości działania;
- maksymalne zniwelowanie działań niepożądanych;
- zabezpieczenie właściwej trwałości postaci leku [4, 5].

Jest to możliwe do osiągnięcia tylko w przypadku zastosowania odpowiednich substancji pomocniczych, dzięki którym substancja czynna przestaje być tylko fizycznym stanem skupienia: stałym, płynnym lub gazowym, ale przetworzona w postać leku nabiera cech aplikacyjnych. Z kolei aplikacyjność postaci leku jest rezultatem zapotrzebowania farmakoterapeutycznego [6].

W procesie tworzenia nowej postaci leku wyróżniamy dwie podstawowe fazy: faza badań preformulacyjnych i faza badań formulacyjnych. Ta pierwsza obejmuje badania fizykochemiczne substancji biologicznie czynnej i substancji pomocniczych pod kątem teorii rozpuszczalności, budowy krystalograficznej, wielkości ziarna i wzajemnych interakcji. Faza badań formulacyjnych dotyczy problemów związanych z wytworzeniem właściwej postaci leku (postaci, fazy farmaceutycznej), spełniającej określone wymagania formalne obowiązujących aktów normatywnych m. in. Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej, Normy Producenta, itp.) [7]. Efektem tych wysiłków – niejednokrotnie nastroczających duże trudności – jest otrzymanie efektywnej klinicznie postaci leku, która staje się w ręku lekarza specjalisty jakby narzędziem niezbędnym w walce o zdrowie i dobro pacjenta, w myśl łacińskiej sekwencji Cyserona „Salus aegroti suprema lex esto – zdrowie chorego najwyższym prawem” [6, 8].

Współcześnie rynek farmaceutyczny postaci leku to duża gama nowoczesnych rozwiązań technologicznych, które możemy usystematyzować przede wszystkim ze względu na stan fizyczny i drogę podania. Stąd podział na postaci leku płynne, stałe i półstałe. Droga podania determinować będzie postaci leku stosowane doustnie i pozajelitowo. Droga pozajelitowa, iniekcji, infuzji, postaci wziewnych, aplikacji dermatologicznych, postaci doodbytniczych, dopochwowych itd. Droga doustna to najczęściej droga aplikacji różnego typu stałych form takich jak granulaty, tabletki i kapsułki. W obrębie tych trzech typów postaci leku możemy wyróżnić oprócz postaci standardowych postaci modyfikowane np. tabletki i kapsułki dojelitowe, bioadhezyjne, o spowolnionym uwalnianiu substancji biologicznie czynnej, o kon-

trolovanym uwalnianiu, o uwalnianiu zgodnym z kinetyką rzędu „0” itp. [6, 9].

Nowoczesna technologia farmaceutyczna to technologia, która tworzy złożone postaci leku, łączące w sobie funkcje tabletek, minitabletek, kapsulek, peletek. Przykładem mogą być prowadzone w USA badania nad doustnymi formami o uwalnianiu substancji czynnej ukierunkowanym w okrężnicy. Na polskim rynku farmaceutycznym również obserwujemy połączenia peletek i kapsulek, czy tabletek i kapsulek. Wszystko po to, aby maksymalnie zwiększyć efektywność i skuteczność terapii, jej bezpieczeństwo oraz zapewnić pacjentowi komfort leczenia [9, 10].

Tworzenie nowoczesnych form farmaceutycznych, niejednokrotnie o złożonym charakterze, determinowane jest właściwościami substancji biologicznie czynnej. W inny sposób formuluje się postaci leku z substancjami biologicznie czynnymi, będącymi związkami syntezy chemicznej o charakterze kwasów, zasad i soli, inaczej wytwarza się postać leku zawierającą substancje o budowie peptydowej np. enzymy czy hormony. Zagwarantowanie ochrony dla substancji biologicznie czynnej przed czynnikami zewnętrznymi, np. zmiany pH środowiska działania, a tym samym determinowanie jej uwalniania w odpowiednim czasie i miejscu przewodu pokarmowego, to rola technologa w zakresie przygotowania postaci leku [4, 5, 9–11].

Formulacja stałych doustnych postaci leku z peptydami jako składnikami czynnymi nastrocza duże trudności, biorąc pod uwagę fizjologiczne przemiany tych substancji. Metaboliczne przemiany o skomplikowanym charakterze, przebiegające w specyficznych warunkach generują problemy technologiczne. Przykładem może być sok trzustkowy, zawierający enzymy atakujące wszystkie główne składniki pokarmowe [12, 13].

PRZEMIANY BIOCHEMICZNO- -FIZJOLOGICZNE ENZYMÓW TRZUSTKOWYCH PANKREATYNY W ASPEKCIE INNOWACYJNEJ FORMULACJI EURAND MINITABS®

Jednym z powszechnie stosowanych w leczeniu kompleksów enzymatycznych jest pankreatyna. Zawiera trzustkowe enzymy trawienne: lipazę odpowiedzialną za trawienie tłuszczów, amylazę hydrolizującą skrobię i proteazy hydrolizujące białka. Fizjologiczną cechą pankreatyny jest jej aktywność w zasadowym pH jelita cienkiego. Oznacza to, iż pankreatyna nie może być zestawiona w stałej doust-

nej postaci leku – tabletki, kapsułki, z której uwalnianie nastąpi w środowisku żołądka, czyli kwaśnym pH. Po rozpadzie postaci leku i uwolnieniu do środowiska żołądka nastąpiłaby inaktywacja enzymów trzustkowych.

Sok trzustkowy jest wodnistym, nielepkim płynem, podobnym do śliny pod względem zawartości wody, zawierającym niewielką ilość białka i inne składniki organiczne i nieorganiczne (tabela 1) [12, 13].

pH soku trzustkowego jest zdecydowanie zasadowe, waha się od 7,5 do 8,0 lub jest nawet wyższe. Sok trzustkowy zawiera liczne enzymy, niektóre z nich wydzielane są jako zymogeny. Aktywność proteolityczna soku trzustkowego, uwarunkowana jest obecnością 3 endopeptydaz: trypsyna, chymotrypsyna i elastaza. Działają one na białka i polipeptydy treści żołądkowej. Wynikiem ich działania są polipeptydy i/lub peptydy [13].

Trypsyna działa swoiście na wiązania peptydowe utworzone przez aminokwasy zasadowe, a chymotrypsyna na wiązania peptydowe utworzone przez aminokwasy pozbawione ładunku elektrycznego (np. aminokwasy aromatyczne), zaś elastaza działa na wiele wiązań peptydowych utworzonych przez małe aminokwasy, np. glicynę, alaninę i serynę.

Konwersja trypsynogenu do trypsyny katalizowana jest przez enzym proteolityczny błony śluzowej jelita – enterokinazę, która odszczepia mały polipeptyd od zymogenu. W wyniku tego działania cząsteczka trypsyny rozprostowuje się, stając aktywną proteolitycznie. Aktywna postać trypsyny działa na dalsze cząsteczki trypsynogenu, jak również na inne zymogeny soku trzustkowego, przekształcając je w aktywne enzymy.

Amylaza rozkłada skrobię i glikogen. Aktywność amylolityczna soku trzustkowego uwarunkowana jest obecnością α -amylazy trzustkowej. Działanie

jej jest podobne do amylazy ślinowej. Rozkłada ona skrobię i glikogen do maltozy, maltotriozy, rozgałęzionych α -dekstryn, nierozgałęzionych oligosacharydów i glukozy.

Lipaza rozkłada pierwszorzędowe wiązanie estrowe triacylogliceroli. Lipaza trzustkowa działa na granicy fazy wodnej i tłuszczowej kropelek tłuszczowych, utworzonych w przewodzie pokarmowym przez mechaniczne wytrząsanie treści pokarmowej w obecności produktów działania lipazy ślinowej i żołądkowej, soli kwasów żółciowych, kolipazy, fosfolipidów i fosfolipazy A₂. W wyniku całkowitej hydrolizy triacyloglicerolu powstają glicerol i kwasy tłuszczowe [13].

Z powyższego zestawienia podstawowych cech fizjologiczno-biochemicznych pankreatyny rysuje się wyrażnie, jak specjalistyczna musi być stała doustna postać leku z tym składnikiem biologicznie czynnym.

Przykładem innowacyjnego podejścia do problemów leczenia pankreatyną schorzeń przewodu pokarmowego, szczególnie trzustki, wątroby i dróg żółciowych (przewlekłe zapalenie trzustki, stany po resekcji pełnej lub częściowej, mukowiscydoza, zwężenie przewodu trzustkowego itp.) jest produkt leczniczy Pangrol®, wytwarzany w oparciu o innowacyjną technologię kapsułkowanych minitabletek Eurand Minitabs® [14–17].

WYBRANE ASPEKTY DEFINIUJĄCE STAŁE DOUSTNE POSTACI LEKU – TABLETKI, KAPSUŁKI

Produkt leczniczy Pangrol® poprzez innowacyjne rozwiązanie galeniczne Eurand Minitabs® jest ciekawym rozwiązaniem technologicznym, dzięki któremu dostępność farmaceutyczna pankreatyny, czyli uwolnienie maksymalnej dawki lipazy jest większa niż w standardowych formulacjach, takich jak zwykle pojedyncze tabletki lub kapsułki z peletkami [14–17]. Oczekiwaną konsekwencją kliniczną takiej formulacji jest jej aktywność biologiczna. Pangrol® to połączenie w jednej postaci leku funkcji dwóch typów stałych form kapsułki twardej oraz tabletki. Przy czym minitabletki stanowiące wypełnienie kapsułki, składają się z rdzenia i otoczki odpornej na działanie kwaśnego soku żołądkowego. Aby w pełni zrozumieć funkcjonowanie takiego podwójnego systemu w jednej postaci leku, należy przypomnieć idee i właściwości poszczególnych jego elementów [14–17].

Tabletki są stałą dozowaną postacią leku, zawierającą w swym składzie jedną lub kilka substancji

TABELA 1. Skład soku trzustkowego

TABLE 1. The composition of pancreatic juice

Składniki mineralne	Składniki enzymatyczne
sód, potas	lipaza
wapń, cynk	amylaza
magnez, chlor	trypsyna
siarka, fosfor	elastaza
wodorowęglany	chymotrypsyna A i B
fosforany	nukleaza
siarczany	karboksypeptydazy A i B
mocznik	fosfolipazy A i B
kwas moczowy	esterazy

lecniczych oraz odpowiednie substancje pomocnicze. W zależności od przeznaczenia wyróżnia się następujące rodzaje tabletek – tabela 2 [4, 7].

Kapsułki (tabela 3) są stałą dozowaną postacią leku, w której jedna lub kilka substancji leczniczych znajduje się w pojemniku z żelatyny, skrobi, pochodnych celulozy lub innych substancji. Kapsułki mają kształt kulisty, owalny lub cylindryczny. Wypełnienie kapsułki może mieć formę stałą, najczęściej proszku lub granulatu, płynną lub stanowić masę o konsystencji pasty [4, 7].

Użyte w procesie wytwarzania tabletek i kapsułek substancje pomocnicze nie mogą wpływać negatywnie na trwałość, dostępność farmaceutyczną i dostępność biologiczną substancji biologicznie czynnej [4, 7, 11].

Z charakterystyki aplikacyjnej wynika, iż kapsułki i tabletki mimo pewnych cech wspólnych mają wiele różnic dotyczących technologii wytwarzania, sposobu formulacji, przeznaczenia oraz efektywności farmakoterapeutycznej. Wydaje się, że w dobie intensywnego rozwoju technologii stałych doustnych postaci leku, jedyna cecha wspólna, niezmienna dla tych postaci farmaceutycznych to fakt, że są to dawkowane postaci leku. Stanowią one system transportujący dla określonej dawki substancji czynnej. Od sposobu formulacji, użytych substancji pomocniczych i procesu produkcyjnego, zależy efekt kliniczny substancji biologicznie czynnej. Zastosowanie tej samej dawki w różnych postaciach leku będzie powodować zmienny efekt leczniczy [4, 7, 11].

TABELA 2. Zasadnicze rodzaje tabletek w nowoczesnej farmakoterapii

TABLE 2. Basic types of tablets in modern pharmacotherapy

Tabletki do podawania doustnego		
Uwalniające substancję leczniczą w jamie ustnej	Tabletki do połykania	Tabletki do celów diagnostycznych
podjęzykowe, do ssania, dopoliczkowe, podpoliczkowe, do rozgryzania i żucia, do zębodołu	uwalniające substancję leczniczą w żołądku, uwalniające substancję leczniczą w jelicie, o niemodyfikowanej szybkości uwalniania, o modyfikowanej szybkości uwalniania (np. tabletki o przedłużonym działaniu)	
Tabletki do wprowadzania do jam ciała		
dopochwowe, doodbytnicze		
Tabletki do stosowania pozajelitowego		
do sporządzania roztworów do wstrzyknięć, do implantacji		
Tabletki do sporządzania płynów		
do sporządzania roztworów, do sporządzania zawiesin, tabletki musujące		

TABELA 3. Przykładowe rodzaje kapsułek

TABLE 3. Exemplary types of capsules

Technologiczne typy kapsułek	Podział kapsułek ze względu na przeznaczenie
twarde, elastyczne (miękkie), dojelitowe, o modyfikowanym uwalnianiu, skrobiowe	doustne, dopochwowe, do inhalacji, doodbytnicze

KOPOLIMERY KWASU METAKRYLOWEGO W TECHNOLOGII TABLETEK POWLEKANYCH O MODYFIKOWANYM UWALNIANIU

Pochodne kwasu metakrylowego o charakterze kopolimerów (polimery typu Eudragit), to substancje syntetyczne. Stanowią kationowe lub anionowe pochodne estrów kwasu akrylowego i metakrylowego. Występują w postaci różnych form chemicznych (granulaty, proszki, ciecze, układy dyspersyjne), dających możliwość uzyskiwania tabletek powlekanych, dojelitowych, jak również stałych doustnych postaci leku o modyfikowanym uwalnianiu substancji czynnych. Nowoczesna technologia powlekanych stałych doustnych postaci leku nie mogłaby istnieć bez poli-metakrylanów [4].

Zastosowanie kopolimerów kwasu metakrylowego jako otoczki rdzenia tabletki daje dużo korzyści. Substancje te zapewniają znaczny stopień zabezpieczenia substancji biologicznie aktywnych przed niekorzystnym dostępem wilgoci, ułatwiają przyjmowanie postaci leku (brak adhezji do błon biologicznych), maskują niekorzystne właściwości organoleptyczne składowych stałej doustnej postaci leku. Wybrane przykłady kopolimerów kwasu metakrylowego i ich właściwości (polimery typu Eudragit) scharakteryzowano w tabeli 4 [18, 19].

W zależności od typu chemicznego kopolimeru stanowiącego otoczkę rdzenia stałej doustnej postaci leku, można je wielorako zastosować. Kopolimery serii E służą do tworzenia otoczek tabletek, z których substancja aktywna ma uwolnić się już w żołądku. Pochodne L i S znajdują zastosowanie w otrzymywaniu tabletek, uwalniających składniki czynne w jelicie. Zastosowanie Eudragitów nierozpuszczalnych (tabela 4), umożliwia otrzymanie doustnych form tabletek uwalniających substancję czynną w sposób

modyfikowany, spowolniony i niezależny od pH docelowego miejsca aplikacji. W procesie powlekania rdzeni tabletek standardowych, mikropeletek czy mini tabletek, odpowiedni sposób przygotowania i nałożenie warstwy powlekającej oraz jej odpowiedni skład jest zadaniem kluczowym dla właściwości farmaceutycznych postaci leku, ale także dla efektywnej farmakoterapii [4, 18, 19].

NOWOCZESNA TECHNOLOGIA EURAND MINITABS® (PANGROL®) JAKO GWARANCJA WYSOKIEJ DOSTĘPNOŚCI BIOLOGICZNEJ PANKREATYNY

Eurand Minitabs® włoskiego koncernu Eurand International S. p. A z Mediolanu stanowiąca „serce” produktu leczniczego Pangrol®, to połączenie aplikacyjne dwóch stałych doustnych postaci leku w jednej. To kapsułka twarda, zawierająca standaryzowaną ilość minitabletek w przeliczeniu na aktywność enzymatyczną pankreatyny (20–60 minitabletek). Każda z minitabletek jest odporna na działanie kwaśnego pH soku żołądkowego. Jest to możliwe dzięki odpowiednio dobranym substancjom pomocniczym, a szczególnie dzięki pochodnej kwasu metakrylowego, która zabezpiecza minitabletki w produkcie Pangrol® przed działaniem soku żołądkowego (tabela 5) [14–17].

W większości technologii kapsułek twardych (poza nielicznymi wyjątkami) zawartość kapsułki nie powinna być wysypywana. Kapsułkę należy połykać w całości, aby cała jej zawartość znalazła się w przewodzie pokarmowym. W przeciwnym wypadku może dojść do inaktywacji substancji czynnej. Aspekt aplikacyjny produktu leczniczego Pangrol® przewiduje możliwość otwarcia kapsułki przez pa-

TABELA 4. Wybrane przykłady aplikacji kopolimerów kwasu metakrylowego (typu Eudragit) [18, 19]

TABLE 4. Selected examples of the application of methacrylic acid copolymers (Eudragit type) [18, 19]

Odcinek przewodu pokarmowego	Fizjologiczne pH środowiska	Pasaż tabletki [h]	Kopolimery rozpuszczalne i pęczniące	Kopolimery nierozpuszczalne i dyfuzyjne tworzące otoczki
żołądek	1–5	0,5–2,0	E 100, E PO	–
dwunastnica	7,1–8,4	6,0–8,0	L 30 D-55, L100-55	NE30D, RS30D, RL 30D
jelito czcze	5,5–7,5	6,0–8,0	L 100	NE30D, RS30D, RL 30D
jelito kręte	5,5–7,5	6,0–8,0	S 100, FS 30D	NE30D, RS30D, RL 30D
jelito grube	5,0–7,5	10,0–20,0	S 100, FS 30D	–

TABELA 5. Zawartość substancji pomocniczych w produkcie leczniczym Pangrol® (technologia Eurand Minitabs®) [17]

TABLE 5. The content of excipients in the medicinal product Pangrol® (Eurand Minitabs® technology) [17]

	Pangrol 10 000	Pangrol 25 000
Składniki biologicznie czynne	lipaza 10 000 Ph. Eur. amylaza 9 000 Ph. Eur. proteazy 500 Ph. Eur.	lipaza – 25 000 j. Ph. Eur.*, amylaza – 22 500 j. Ph. Eur., proteazy – 1 250 j. Ph. Eur.
Substancje pomocnicze	olej rycynowy utwardzony, dwutlenek krzemu koloidalny, stearynian magnezu, kroskarmeloza sodowa, mikrokrystaliczna celuloza, emulsja simetikon, kopolimer kwasu metakrylowego typ C, talk, cytrynian trietylu, żelatyna, tlenek żelaza czerwony, tlenek żelaza żółty, dwutlenek tytanu, indygotyna, żółcień chinolinowa	olej rycynowy utwardzony, dwutlenek krzemu koloidalny, stearynian magnezu, kroskarmeloza sodowa, mikrokrystaliczna celuloza, emulsja simetikon, kopolimer kwasu metakrylowego typ C, talk, cytrynian trietylu, żelatyna, tlenek żelaza czerwony, tlenek żelaza żółty, dwutlenek tytanu, indygotyna, żółcień chinolinowa

*Ph. Eur. – European Pharmacopoeia – Farmakopea Europejska

cjenta, wysypanie minitabletek do naczynia z płynem i popicie szklanką wody. Jest to duże ułatwienie dla tych pacjentów, którzy mają trudności z połykaniem. Jest to również możliwe, ponieważ system Eurand Minitabs® zapewnia pełną niezależność aplikacyjną pojedynczych minitabletek występujących poza kapsułką [14–17].

Proces wytwarzania tabletek standardowych jak i minitabletek przebiega w urządzeniach zwanych tabletkarkami. Elementem odpowiedzialnym za morfologię (kształt, wielkość) tabletek jest komplet dwóch stempli i matrycy. Z kolei w matrycy zachodzi proces zgniatania (kompresji) masy tabletkowej lub granulatu. Proces kompresji przebiega przy zastosowaniu znacznych sił nacisku na tabletkowany materiał. Zjawiska zachodzące podczas tabletkowania są bardzo złożone, należą do nich:

- działanie sił molekularnych;
- działanie energii cieplnej powstałej podczas kompresji;
- deformacja kapilar, wyciśnięcie wody, zwilżającej ziarno granulatu;
- mechaniczne wzajemne wkliniowanie się cząstek.

Na proces tabletkowania i jakość tabletek ma przede wszystkim wpływ skład i sposób przygotowa-

nia masy tabletkowej, właściwości fizyczne masy oraz czynniki mechaniczne (nacisk zastosowany podczas prasowania) [4, 9–11, 14–17].

Dobór parametrów procesu tabletkowania jest niezwykle istotny w przypadku kompresji substancji zawierających enzymy, bo od nich zależy aktywność substancji czynnych po uwolnieniu. Zaobserwowano korelację pomiędzy aktywnością lipazy, a siłą kompresji. Bezpośrednia korelacja pomiędzy siłą kompresji, a spadkiem aktywności lipazy jest oczywista. Im niższa siła kompresji tym mniejszy spadek aktywności lipazy [17]. Z drugiej strony należy wziąć po uwagę, że minitabletki muszą mieć określoną twardość by nie ryzykować rozpadu w czasie procesu powlekania. W związku z tym dla osiągnięcia właściwej równowagi pomiędzy siłą kompresji, a pożądaną twardością tabletek przeprowadzane są badania, aby uzyskać swoisty stan zapewniający odpowiednią aktywność enzymatyczną lipazy oraz wytrzymałość mechaniczną minitabletek przed powlekaniami. Ten opisany powyżej stan równowagi wyznaczony doświadczalnie, został zastosowany przy produkcji minitabletek w kapsułkowanym systemie Eurand Minitabs® w produkcie leczniczym Pangrol®. Proces powstawania kapsułek z minitabletkami można sprowadzić do czterech zasadniczych etapów [4, 14–17]:

- Etap 1 – otrzymywanie mini tabletek;
- Etap 2 – powlekanie mini tabletek;
- Etap 3 – wypełnianie kapsułek twardych minitabletkami powlekanyymi;
- Etap 4 – zamykanie kapsułek.

DLACZEGO MINITABLETKI?

W nowoczesnej technologii stałych doustnych postaci leku, najbardziej oczekiwanym dążeniem jest otrzymanie cząstek o możliwym do uzyskania:

- jednolitym rozmiarze;
- jednakowym kształcie;
- wysokiej jednolitości wagi;
- najniższej możliwej porowatości;
- odtwarzalnej strukturze powierzchni;
- wysokiej zawartości składnika aktywnego [17, 20–27].

Zastosowanie kompleksu enzymatycznego pankreatyny w formie minitabletek, którymi napełniane są kapsułki twarde jest korzystniejsze, niż zastosowanie standardowych tabletek. Użycie minitabletek pozwala uniknąć bardzo wysoko zlokalizowanej koncentracji składnika aktywnego w układzie pokarmowym, która ma miejsce w przypadku użycia klasycznych tabletek. Powleczenie minitabletek pochodną kwasu metakrylowego, stanowiącą odporną na odczyn kwaśny soku żołądkowego otoczkę stabilizuje kompleks pankreatyny, zapobiega inaktywacji. W systemie technologicznym Eurand Minitabs® w produkcie leczniczym Pangrol®, minitabletki są jednolitego rozmiaru i kształtu, co gwarantuje jednorodne wypełnienie kapsułek [14–17].

Gdy minitabletki są powlekane warstwą odporną na działanie soku żołądkowego, możliwe jest uzyskanie pożądanej odporności na działanie soku żołądkowego przy niskim zużyciu kopolimerów kwasu metakrylowego, jako związku tworzącego otoczkę (około 15–20%). Eurand Minitabs® to nowoczesna technologia zapewniająca lepsze parametry dostępności farmaceutycznej i biologicznej pankreatyny, niż dotychczas aplikowane formy farmaceutyczne. Zastosowanie kapsułek z minitabletkami odpornymi na kwaśne pH soku żołądkowego, to również uporządkowanie procesu uwalniania poprzez rozwinięcie powierzchni dyfuzyjnej.

Stopień rozwinięcia powierzchni uzyskany zastosowaniem minitabletek powoduje, że uwalnianie pankreatyny jest efektywniejsze. Duży stopień rozdrobnienia jest związany z dużą powierzchnią w stosunku do masy. Wpływa to na szybkość rozpuszczania i w konsekwencji na dostępność biologiczną.

Rozwinięcie powierzchni przyczynia się również do wzmożonej sorpcji cząsteczek roztworu (sok żołądkowy, sok jelitowy), w którym znalazła się postać leku [14–17, 22–27].

PODSUMOWANIE

Produkt leczniczy Pangrol wytworzony w oparciu o technologię Eurand Minitabs® to innowacyjna postać leku, dająca maksimum korzyści farmakoterapeutycznych, ponieważ:

- zastosowanie w technologii minitabletek otoczki z odpornego na kwaśne pH kopolimeru kwasu metakrylowego, zapewnia bezpieczeństwo przed inaktywacją kompleksu pankreatyny;
- technologia Eurand Minitabs® minitabletek zapewnia równomierny rozkład stężenia enzymów w miejscu aplikacji;
- uzyskujemy wysoki poziom dostępności farmaceutycznej kompleksu pankreatyny;
- minitabletki uwalniają maksymalną dawkę lipazy;
- efektywna dostępność farmaceutyczna (uwolnienie maksymalnej dawki lipazy) to gwarancja odpowiedniej dostępności biologicznej i efektu klinicznego.

LITERATURA

- [1] COLOMBO I., GRASSI G., GRASSI M.: Drug mechanochemical activation. *J. Pharm Sci.*, (2009), 98 (11), 3961–3986.
- [2] PATRICK K. S., GONZALES M. A., STRAUGHN A. B., MARKOWITZ J. S.: New methylphenidate formulations for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert. Opin. Drug deliv.* (2005), 2 (1), 121–143.
- [3] KOŁODZIEJCZYK M. K., SOBOLEWSKI M.: Modyfikacja chemiczna struktury substancji leczniczej i jej dostępność farmaceutyczna w warunkach „in vitro” z modelowej postaci leku podawanej na skórę, *Pol. J. Cosmetol.* (2004), 3, 177–188.
- [4] JANICKI S., FIEBIG A.: *Farmacja Stosowana*, PZWL, Warszawa 2000.
- [5] BRANDY J., DANEK A., KRASOWSKA H., KRÓWCZYŃSKI L., KRUPIŃSKA J., MACH Z., MELZACKA M.: *Zarys Biofarmacji*. PZWL, Warszawa 1984.
- [6] JANIEC W.: *Kompendium Farmakologii*. PZWL, Warszawa 2006.
- [7] *Farmakopea Polska VIII*. Warszawa 2008.
- [8] REMBIELIŃSKI B., KUŹNICKA B.: *Historia Farmacji*. PZWL, Warszawa 1987.

- [9] MÜLLER R. H., HILDEBRAND G. E.: Technologia nowoczesnych postaci leków. PZWL, 1998.
- [10] KOŁODZIEJCZYK M. J., NACHAJSKI M. J., KOŁODZIEJCZYK M. K.: Prediction the technological parameters of market pharmaceutical product based on list of excipients proposed by the manufacturer. *Military Pharmacy and Medicine*, (2009), 2(1–2), 264–270.
- [11] KOŁODZIEJCZYK M. K., ZGODA M. M.: Technologia stałych doustnych postaci leku o regulowanym procesie wymiany masy na granicy faz. Część I. *Kompedium Farmaceuty*, (2008), 4, 8–13.
- [12] KRUPIŃSKA J., JANIEC W.: *Farmakodynamika*. PZWL, Warszawa 1990.
- [13] MURRAY R. K., GRANNER D. K., MAYES P. A., RODWELL V. W.: *Biochemia Harpera*. PZWL, Warszawa 1994.
- [14] MEYER J. H., LAKE R.: Pancreas, Mismatch of Duodenal Deliveries of Dietary Fat and Pancreatin from Enterically Coated Microspheres. (1997), 15 (1), 225–236.
- [15] LANKISCH P. G., LEMBCKE B., KIRCHHOFF S., HILGERS R., CREUTZFELDT W.: Therapie der pankreatogenen Steatorrhoe. (1988), 113 (1), 15–17.
- [16] BRAGA M., ZERBI A., DAL CIN S., DE FRANCHIS R., MALESCI A., DI CARLO V.: Postoperative management of patients with total exocrine pancreatic insufficiency. *Br. J. Surg.*, (1990), 77, 669–672.
- [17] BÖHM R., KOSSOWICZ J., MÜLLER W.: Lipase-Freisetzung aus Pankreatin-Präparaten. (1996), 45 (33), 3–6.
- [18] WYSZOMIERSKI K., SAWICKI W.: Eudragity – rodzaje, zastosowanie, stabilność stałych postaci leku. *Farmacja Polska*, (2010), 66, (3), 221–228.
- [19] MUTHAIAH A., ET AL.: Eudragit Application Guidelines, Evonik. (2008), 06 (10).
- [20] GOHEL M. C., SARVAIYA K. G.: Exploration of cold extrusion for the preparation of enteric minitabets of isoniazid. *Indian J. Pharm. Sci.*, (2008), 70(3), 298–302.
- [21] WEYENBERG W., VERMEIRE A., DHONDT M. M., ADRIAENS E., KESTELYN P., REMON J. P., LUDWIG A.: Ocular bioerodible minitabets as strategy for the management of microbial Keratitis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, (2004), 45 (9), 3229–3233.
- [22] ZGODA M. M., HRECZUCH W., WOSKOWICZ M., NACHAJSKI M., KOŁODZIEJCZYK M.: Związki powierzczeniowo czynne z grupy polioksyetylenowych estrów kwasów tłuszczowych. *Polimery*, (2003), 48, 5, 48–53.
- [23] THOMSON S. A., TULEU C., WONG I. C., KEADY S., PITT K. G., SUTCLIFFE A. G.: Minitabets: new modality to deliver medicines to preschool-aged children. *Pediatrics*, (2009), 123 (2), 235–238.
- [24] GRAF W., FRAUNBERGER B., YANG T., KERLING F., PAULI E., STEFAN H.: Once daily monotherapy with prolonged-release valproate minitabets given in the evening—a chronopharmacological study. *Int. J. Clin. Pharmacol Ther.*, (2009), 47(7), 439–443.
- [25] MEKA L., KESAVAN B., KALAMATA V. N., EAGA C. M., BANDARI S., VOBALABOINA V., YAMSANI M. R.: Design and evaluation of polymeric coated minitabets as multiple unit gastroretentive floating drug delivery systems for furosemide. *J. Pharm. Sci.*, (2009), 98 (6), 2122–2132.
- [26] GOOLE J., VAN GANSBEKE B., PILCER G., DELEUZE P., BLOCKLET D., GOLDMAN S., PANDOLFO M., VANDERBIST F., AMIGHI K.: Pharmacoscintigraphic and pharmacokinetic evaluation on healthy human volunteers of sustained-release floating minitabets containing levodopa and carbidopa. *Int. J. Pharm.*, (2008), 19, 364 (1), 54–63.
- [27] GOOLE J. AMIGHI K., VANDERBIST F.: Evaluation and floating enhancement of levodopa sustained release floating minitabets coated with insoluble acrylic polymer. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, (2008), 34(8), 827–833.

Adres autorów

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Katedra Farmacji Stosowanej

Zakład Technologii Postaci Leku

ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź

tel.(42) 677-92-41, w.241

E-mail: marian.zgoda@umed.lodz.pl

