

Nowe doustne formy leków

New pharmaceutical dosage forms

Karolina Skoczyńska, Aleksandra Baran

PDF FULL-TEXT
www.lekwpolsce.pl

Oddano do publikacji: 07.10.2013

Słowa kluczowe: postać farmaceutyczna leku, tabletki ODT, film rozpadający się w ustach, tabletki szybko rozpadające się, granulaty musujące, niesteroidowy lek przeciwzapalny (NLPZ).

Streszczenie

Idealna postać farmaceutyczna dla większości pacjentów to najczęściej tabletki lub kapsułki. Jednak nawet najpopularniejsze postaci leku niejednokrotnie sprawiają trudności w aplikacji, szczególnie wśród specyficznych grup pacjentów. Aby wyjść im naprzeciw, technologia postaci leku poszukuje wciąż nowych rozwiązań. Innowacyjne formy leku dążą do zapewnienia bezpieczeństwa, komfortu i ułatwienia aplikacji medykamentu. Odpowiednio zastosowany proces technologiczny umożliwia modyfikację czasu działania leku, powodując szybkie uwalnianie substancji leczniczej lub przeciwnie, uwalniając ją stopniowo, redukuje konieczność częstego przyjmowania kolejnych dawek leku. Do nowych postaci o szybkim działaniu należą: tabletki ODT (ang. Oral Disintegrating Tablet), film rozpadający się w ustach ODF (Oral Dispersible Film), tabletki szybko rozpadające się (FDT – Fast Dissolving Tablets). Zalety odpowiedniego wykorzystania drogi podania leku z uwzględnieniem jego właściwości farmakokinetycznych w celu optymalizacji standardowej terapii bólu zostały przedstawione na przykładach niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ): meloksykamu i nimesulidu.

Key words: pharmaceutical dosage form, oral disintegrating tablet, oral dispersible film, fast dissolving tablets, effervescent granules, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Abstract

The most convenient dosage form for majority patients is usually a tablet or capsule. However, it should be noted that even those forms of the drug can cause difficulties in application, particularly among specific groups of patients. To meet their expectations, pharmaceutical technology is still seeking for new solutions. Currently, there are available formulations with controlled, prolonged and sustained release and prolonged pharmacotherapeutic effect. The innovative forms of drugs are designed to ensure the safety of use, and provide easy and comfortable application. Properly applied technological process allows to modify the duration of action of the drug, resulting in a rapid release of active substance from the dosage form or the opposite, releasing it gradually the frequency of use of another dose can be reduced. The innovative forms characterized by fast action include Oral Disintegrating Tablet (ODT), a film disintegrating in the mouth (ODF – Oral Dispersible Film), Fast Dissolving Tablets (FDT). Advantages coming from the use of a suitable route of administration in the reference to the pharmacokinetic properties reveal optimization of the standard therapy. A proper example can be treatment of pain with use of common non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): meloxicam and nimesulide.

Wprowadzenie

Najpopularniejsze postaci leków, tzn. tabletki i kapsułki, niejednokrotnie sprawiają trudności w aplikacji wśród specyficznych grup pacjentów. Aby wyjść naprzeciw ich oczeki-

waniom, technologia postaci leku poszukuje wciąż nowych rozwiązań, które zapewnią bezpieczeństwo i komfort stosowania preparatów. Poza wymienionymi czynnikami, innowacyjne formy farmaceutyczne mogą

znacząco wpływać na czas działania leku, powodując szybkie uwalnianie substancji leczniczej lub przeciwnie, uwalniając ją stopniowo, redukują konieczność częstego przyjmowania kolejnych dawek leku [1].

Szybkość działania leku jest w dużej mierze zależna od drogi podania oraz postaci, w jakiej zostanie on wprowadzony do organizmu. Aby osiągnąć określony efekt farmakologiczny, lek musi przejść szereg procesów, takich jak uwalnianie, wchłanianie, dystrybucja, a następnie metabolizm i eliminacja. Wyjątek stanowią leki podawane dożylnie oraz niektóre o działaniu miejscowym; te, które po podaniu na skórę lub błonę śluzową nie ulegają wchłanianiu do układu krwionośnego [2].

Zadaniem nowoczesnej farmakoterapii jest zoptymalizowanie czasu działania substancji czynnej oraz wybór najkorzystniejszej drogi podania leku, uzależnionej od osobistych preferencji pacjenta, przy zachowaniu najwyższego poziomu bezpieczeństwa oraz skuteczności. Warto podkreślić, iż współpraca z pacjentem jest kluczowym czynnikiem w sukcesie terapeutycznym, ważne jest więc, aby przyjmowanie leku było czynnością jak najprostszą, a jeśli lek stosowany jest przewlekle – częstotliwość podawania powinna być ograniczona do niezbędnego minimum [3].

Z punktu widzenia szybkości działania leku decydującym procesem jest wchłanianie substancji czynnej z miejsca podania do kompartmentu centralnego. Dla stałych postaci wchłanianie wymaga najpierw rozpuszczenia, np. tabletki lub kapsułki, a następnie uwolnienia leku, przez co proces ten jest dość czasochłonny.

Dla klinicystów większe znaczenie ma biodostępność niż wchłanianie. Parametr ten określa stopień oraz szybkość wchłaniania produktu leczniczego przez organizm do

miejsca działania lub do płynu biologicznego, z którego lek będzie miał dostęp do swojego miejsca docelowego działania.

Biodostępność jest uzależniona od:

- właściwości substancji leczniczej
- charakterystyki postaci leku
- czynników fizykochemicznych (pH)
- procesów zachodzących w wątrobie, takich jak: metabolizm, wydalanie żółciowe (efekt pierwszego przejścia) oraz trafienie do krążenia ogólnego [4].

Do grupy najczęściej stosowanych substancji zarówno z przepisu lekarza, jak i wykorzystywanych w samoleczeniu należą niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Powszechność stosowania tej grupy leków wiąże się z dużą potrzebą leczenia bólów różnego pochodzenia, stanów zapalnych, także w przebiegu hiperurururii i dny moczanowej.

Większość obecnie dostępnych leków z grupy NLPZ działa poprzez hamowanie aktywności enzymów, potocznie nazywanych cyklooksygenazami, syntetyzujących prostaglandyny G oraz H [5].

Hamowaniu cyklooksygenazy-2 (COX-2) w znacznej części przypisuje się działanie dobroczynne: przeciwgorączkowe, przeciwbólowe i przeciwzapalne, podczas gdy zahamowaniu aktywności cyklooksygenazy-1 (COX-1) w dużej mierze, chociaż nie wyłącznie, przypisuje się występowanie działań niepożądanych leków (ndl):

- (1) przewodu pokarmowego (zapalenia i owrzodzenia, zwłaszcza górnego odcinka przewodu pokarmowego)
- (2) układu sercowo-naczyniowego (większa częstotliwość występowania chorób naczyniowych serca i OUN)
- (3) układu wydalniczego (nefropatie analgetyczne).

Ad 1. Do najczęściej występujących ndl przewodu pokarmowego należą: utrata łaknienia, nudności, dyspepsje, bóle brzucha i biegunka. Objawy te mogą być objawami owrządzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego, które jak się szacuje, dotyczą 15-30% osób stale przyjmujących NLPZ. Substancje wykazujące przewagę hamowania COX-2 stanowią podgrupę NLPZ o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa na układ pokarmowy. Należą do nich m.in. nimesulid i meloksykam.

Ad 2. Należy jednak pamiętać, iż selektywne inhibitory COX-2 zmniejszają tworzenie prostacykliny PGI₂ przez komórki śródbłonna bez jednoczesnego hamowania płytkowego tromboksanu. U osób z predyspozycjami do zakrzepicy, takimi jak reumatoidalne zapalenie stawów, podanie selektywnych inhibitorów COX-2 nie jest wskazane. Ponadto w tej grupie osób istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia powikłań naczyniowych, w tym zawału serca i udaru mózgu.

Ad 3. Innym ndl, kojarzonym ze stosowaniem NLPZ, jest nefropatia analgetyczna [3].

Warto podkreślić, iż właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne różnią się pomiędzy poszczególnymi substancjami z grupy NLPZ. Z tego powodu obserwujemy wprowadzanie na rynek farmaceutyczny innowacyjnych rozwiązań, mających na celu optymalizację i indywidualizację farmakoterapii. Za pomocą odpowiednio dobranej postaci leku można zredukować ryzyko działań niepożądanych przy spełnieniu zakładanych korzyści terapeutycznych [3].

Różnorodność dróg podania umożliwia wybór najbardziej wygodnej, jak najmniej inwazyjnej formy dostarczenia leku do organizmu oraz dostosowanie do wieku, stanu zdrowia czy właściwości osobniczych pacjenta [4].

Głównym założeniem innowacyjnych form leków jest zmodyfikowanie uwalniania substancji czynnej w celu osiągnięcia optymalizacji działania. Dlatego też producenci nowych form terapeutycznych wpływają na podstawowe parametry farmakokinetyczne leku, determinując dokładnie szybkość oraz miejsce, w którym następuje uwalnianie substancji aktywnej.

Nowoczesne postaci leku wizualnie nie muszą odbiegać od form tradycyjnych, jednak zastosowanie odpowiedniego procesu technologicznego determinuje uzyskanie pożądanych modyfikacji. Wśród najbardziej popularnej drogi podania – doustnej, obecnie na rynku dostępne są postaci o prawie natychmiastowym uwalnianiu leku.

W porównaniu z formami o przedłużonym uwalnianiu, zupełnie odmienny kierunek rozwoju technologii postaci leku stanowią postaci charakteryzujące się przyspieszonym uwalnianiem substancji leczniczej, dzięki czemu można osiągnąć niemalże natychmiastowe działanie [6].

Charakterystyka szybko działających doustnych postaci leku

Podanie doustne stanowi najbardziej rozpowszechnioną formę stosowania produktów leczniczych oraz suplementów diety. W dzisiejszym świecie, w którym panuje kult stuprocentowej sprawności i maksymalnej efektywności, oczekiwanie na działanie leku nie może trwać zbyt długo. Szybkość działania i skuteczność to bez wątpienia najbardziej pożądane cechy leku.

Podanie doustne (w mniejszym stopniu doodbytnicze) determinuje konieczność przejścia leku przez wątrobę, w której ulega metabolizmowi pierwszego przejścia. W przypadku substancji leczniczych, które w dużym stopniu ulegają temu procesowi,

istnieje ryzyko, że nie zostanie uzyskane stężenie terapeutyczne w wyniku inaktywacji znacznej części leku. Z kolei lek w postaci tabletki nie może być niestety stosowany u wszystkich pacjentów.

Wyżej wymienione problemy doprowadziły do modyfikacji postaci doustnych tak, aby wyeliminować konieczność połykania, uniknąć efektu pierwszego przejścia oraz zmniejszyć do minimum ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego [3].

Na szczególną uwagę zasługują innowacyjne formy leku doustnego, określane jako rozpadające się w jamie ustnej (z ang. orodispersible). Wśród nich wyróżnia się tabletki ODT (Oral Disintegrating Tablet) oraz lamelki (oral-films). Ich wspólną charakterystyczną cechą jest bardzo krótki czas rozpadu (dezintegracji). Zgodnie z wymaganiami farmakopealnymi czas rozpadu tych form jest krótszy niż 3 minuty, a dla większości nie przekracza 30 sekund. Szybki rozpad formy leku wiąże się z rozpuszczeniem substancji czynnej, która połykana w formie roztworu jest gotowa do wchłonięcia w dalszej części przewodu pokarmowego [8].

Tabletki ODT (*Oral Disintegrating Tablet*)

Nową jakością jest tabletki ODT (ang. *Oral Disintegrating Tablet*), która w ciągu kilkunastu (do 30 sekund) od podania ulega pełne-

mu rozpadowi w jamie ustnej i zostaje łatwo połknięta ze śliną.

Dzięki swoim właściwościom, tabletki ODT cechuje się wysokim komfortem stosowania, wynikającym m.in. z braku konieczności połykania nierozpuszczalnej tabletki. Jest szczególnie polecana dla osób z dysfagią lub w przypadkach niedostatecznej subordynacji w przyjmowaniu medykamentów (uważa się, że około 15% pacjentów geriatrycznych ma poważne problemy związane z połykaniem). Innymi jednostkami chorobowymi, w przypadku których tabletki ODT jest dużym udogodnieniem, są np. stany podrażnienia przełyku, refluks żołądkowo-przełykowy, nowotwory przełyku, zespoły neurologiczne, np. zespół Post-Polio (zespół poporażenny, występujący w kilkadziesiąt lat po przebyciu choroby Heinego-Medina), dystrofie mięśniowe, stwardnienie rozsiane i inne. Tabletki ODT mogą być podawane pacjentom pozostającym w pozycji leżącej, podczas gdy podanie tradycyjnej tabletki czy kapsułki jest problematyczne lub wręcz niemożliwe. Dodatkowym atutem jest brak możliwości usunięcia leku po krótkim czasie niezbędnym do dezintegracji tabletki, dzięki czemu jest ona wygodnym sposobem aplikacji leku niesubordynowanym pacjentom.

Do głównych substancji, które stanowią podstawę formulacji ODT należą mannitol, sor-

Farmakopealne normy czasu rozpadu dla doustnych postaci leku [7]

Tabela 1

Postać leku	Farmakopealny czas rozpadu
Tabletka niepowlekana	<15 min
Tabletka powlekana	<30 min
Tabletka do ssania	>15 min, ale <60 min
Tabletka musująca	<5 min
Tabletka do sporządzania zawiesin (dyspersyjna)	<3 min
Tabletka rozpadająca się w ustach	<3 min

bitol oraz dekstrozy. Spełniają one podstawowe kryteria stawiane tej postaci leku, czyli są bardzo szybko rozpuszczalne w wodzie; jednocześnie mogą być stosowane w wysokich dawkach. Dodatkowym atutem wymienionych substancji podstawowych jest ich słodki smak [8].

Przykładem leku w postaci ODT, od 2012 r. dostępnego na półkach polskich aptek, jest meloksykam – lek z grupy oksy-kamów, działający przeciwzapalnie, przeciwgorączkowo i przeciwbólowo. Wykazuje przeciętnie dziesięciokrotnie większą selektywność wobec COX-2 w badaniach ex vivo (Panara i wsp., 1999) [3].

Główną zaletą meloksykamu w formie ODT jest duża szybkość wchłaniania do krwiobiegu bezpośrednio z bogato unaczynionej jamy ustnej, wynikająca z modyfikacji podstawowych parametrów farmakokinetycznych – postać ODT, w porównaniu do tradycyjnych tabletek, cechuje się zwiększeniem Cmax oraz skróceniem Tmax o około 60 minut.

Meloksykam w formie ODT w dużej mierze został pozbawiony niekorzystnych ndl związanych z przewodem pokarmowym. Lek w tej postaci omija także krążenie wrotne, dzięki czemu zostaje znacznie ograniczony efekt pierwszego przejścia (a metabolity meloksykamu nie posiadają aktywności terapeutycznej). Meloksykam jest wskazany (ChPL) w krótkotrwałym leczeniu objawowym zaostrzeń choroby zwyrodnieniowej stawów (początkowa dawka 7,5 mg/dobę może być zwiększona do 15 mg/dobę) oraz w długotrwałym leczeniu objawowym reumatoidalnego zapalenia stawów lub zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (początkową dawkę 15 mg/dobę można zmniejszyć do 7,5 mg/dobę) [9].

Lamelki (*Oral Dispersible Film*)

Łatwość aplikacji, wynikająca z braku konieczności popijania i połknięcia leku jest

także główną zaletą lamelek, czyli filmu rozpadającego się w ustach (*ODF – Oral Dispersible Film*).

Po umieszczeniu w jamie ustnej, cienki film rozpuszcza się w ciągu kilku sekund. Podstawowy składnik tej innowacyjnej formy farmaceutycznej stanowi substancja żelująca, najczęściej grochowa skrobia modyfikowana lub żelatyna.

Lamelki mogą pomieścić około 10 mg substancji aktywnej przy masie jednego listka około 30-40 mg.

Przykładem praktycznego zastosowania tej postaci leku jest *ondansetron*, silny wybiórczy antagonistą receptorów serotoninowych 5-HT₃ (5-hydroksytryptaminowych), hamujący nudności i wymioty związane z działaniem serotoniny uwalnianej w jelicie cienkim przez leki cytostatyczne i radioterapię. Dzięki zastosowaniu tej formy podania przestrzeganie zaleceń lekarskich staje się dla pacjentów łatwiejsze. Zmniejsza się także uczucie dyskomfortu towarzyszące zażywaniu tradycyjnych preparatów [13].

Tabletki musujące i granulaty musujące

Do szybko działających postaci leku zaliczyć można również *tabletki musujące i granulaty musujące*. Do zalet tych form należą łatwość aplikacji i umiarkowanie szybki czas działania. Efekt ten uzyskuje się przy użyciu wodorowęglanu sodu w połączeniach z kwasem winowym bądź cytrynowym. W wyniku reakcji chemicznej uwalnia się dwutlenek węgla, który umożliwia rozpad postaci leku i uwolnienie substancji czynnej. Tabletki i granulaty rozpuszczają się w czasie 5 minut w szklance wody (ok. 200 ml; taka objętość wody nie zawsze jest akceptowana przez pacjenta).

Tabletki i granulaty musujące często zawierają w swoim składzie substancje poprawiające smak i zapach, np. słodziki, aro-

maty, co może stanowić zaletę, szczególnie w praktyce pediatrycznej [15].

Przykładem leku powszechnie stosowanego w leczeniu ostrych zespołów bólowych i występującego w postaci granulatu jest nimesulid, który jest sulfanilidowym związkiem wykazującym znaczną selektywność wobec COX-2, podobną do celekoksybu. Ze względu na wielokierunkowy profil działania oraz szybki początek działania nimesulid stanowi skuteczną terapię dla pacjentów m.in. z ostrymi zespołami bólowymi, a także w przebiegu układowych schorzeń tkanki łącznej. Wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe; dodatkowo hamuje aktywność neutrofilów, zmniejsza produkcję cytokin i enzymów degradujących. Ryzyko występowania ndl ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego w przypadku nimesulidu jest niższe w porównaniu z innymi NLPZ. Należy jednak pamiętać o niestosowaniu leku przewlekle [10]. Wskazania do leczenia nimesulidem (ChPL) obejmują leczenie ostrego bólu, leczenie dolegliwości bólowych w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów oraz pierwotne bolesne miesiączkowanie. Zalecana dawka dla dorosłych i dzieci >12. r.ż. (ChPL) wynosi dwa razy na dobę po 100 mg, a maksymalny czas trwania leczenia – 14 dni.

Nimesulid w formie granulatu jest przykładem odpowiedniego dostosowania postaci farmaceutycznej leku do jego właściwości farmakokinetycznych, dzięki czemu analgetyk szybko się wchłania i przynosi ulgę w bólu [15].

Należy zaznaczyć, iż na podstawie zakończonego referatu z artykułu 31 (numer referencyjny EMEA/H/A-31/001261), Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) działający w strukturze Europejskiej Agencji Leków (EMA) wydał decyzję, iż korzyści wynikające z leczenia nimesulidem

stosowanym systemowo nadal przewyższają ryzyko. Jednak ze względu na ryzyko hepatotoksyczności, jego stosowanie powinno być ograniczone do leczenia drugiego rzutu ostrego bólu i bolesnego miesiączkowania. Nie powinien być natomiast stosowany w leczeniu bolesnego zapalenia kości i stawów [11].

Tabletki szybko rozpadające się (FDT – Fast Disintegrating Tablets)

Aby zapewnić pacjentowi swobodę i komfort stosowania leków, w przemyśle farmaceutycznym pojawiły się tzw. *tabletki szybko rozpadające się (FDT – Fast Disintegrating Tablets)*.

Należą one do nowej generacji postaci dawkowania, łączących w sobie zalety tradycyjnych tabletek i postaci płynnych. Zastosowanie odpowiedniego procesu formulacji determinuje szybki rozpad tabletki i uwolnienie substancji czynnej, nawet jeśli posiada warstwę powlekającą. Do standardowych substancji wypełniających w tym rodzaju tabletek należą celuloza mikrokryształiczna oraz skrobia, substancje pęczniejące pod wpływem wody. Dodatkowo niezbędne jest zastosowanie substancji powodujących dezintegrację tabletki [12].

Podanie podjęzykowe

Wchłanianie ze śluzówki jamy ustnej ma szczególne znaczenie dla pewnych leków, mimo iż powierzchnia wchłaniania jest niewielka. Unaczynienie żyłne prowadzi z jamy ustnej do żyły głównej z pominięciem efektu pierwszego przejścia w wątrobie. Nitrogliceryna jako niejonizowana i bardzo dobrze rozpuszczalna w lipidach, ulega szybkiemu wchłanianiu i wykazuje wysoką skuteczność w tym rodzaju podania. Także kaptopril, z uwagi na szybkie działanie i dobre wchłanianie po podaniu podjęzykowym, jest z powodzeniem stosowany w przełomie nadciśnieniowym [3],[16].

Charakterystyka nowoczesnych postaci leku o przedłużonym działaniu

Tabletki

Ostatnie dekady rozwoju technologii postaci leku to głównie postęp w dziedzinie form o przedłużonym działaniu.

Tabletki o podstawowym uwalnianiu zapewniają zazwyczaj szybkie uzyskanie stężenia terapeutycznego leku w ustroju po jednorazowym podaniu oraz utrzymanie go przez określony czas, do 12 godzin [6].

Dzięki nowoczesnym technologiom uzyskanie tabletek o przedłużonym działaniu umożliwia:

- zmniejszenie częstotliwości podania leku w ciągu doby
- stałe utrzymanie stężeń terapeutycznych, a tym samym lepszy efekt terapeutyczny
- zmniejszenie występowania działań niepożądanych
- zmniejszenie ryzyka nieprawidłowego dawkowania przez pacjentów.

Zastosowanie nowych postaci farmaceutycznych o przedłużonym działaniu ma na celu optymalizację procesu uwalniania substancji leczniczej w odpowiednim miejscu przewodu pokarmowego. W celu przedłużenia uwalniania leku w żołądku stosuje się *tabletki i mikrosfery pływające (flotacyjne) oraz peletki o zwiększonej gęstości*.

Zjawisko flotacji utrzymuje tabletkę na powierzchni treści pokarmowej w żołądku i uniemożliwia przemieszczenie do dwunastnicy. Peletki z kolei trudno usunąć ze względu na ich umiejscowienie w najniższej części żołądka [6].

W innowacyjnej postaci leku stosuje się modele wielokompartментowe, umożliwiające dotarcie substancji leczniczej do odpowiedniego miejsca w odpowiednim czasie i ilości. Lek wielokompartментowy (mikrokompartментowy, wielozbiornikowy)

jest postacią farmaceutyczną, w której substancja lecznicza została rozdzielona na poszczególne dawki w osobnych mikrozbiornikach (nośnikach). Nośniki te mogą mieć postać matryc lub kapsulek.

- Do matrycowych form zaliczamy minitabletki, paletki, mikrokapsułki, mikrosfery, nanosfery, liposfery.
- W postaci zbiornikowej występują mikrokapsułki, nanokapsułki, emulsje submikronowe, liposomy oraz niosomy. Substancja lecznicza związana z odpowiednią matrycą jest zamykana w kapsułkach lub tabletkowana, tworząc nowoczesny lek o modyfikowanej biodostępności i zwiększonym bezpieczeństwie stosowania.

Obecnie na rynku dostępne są preparaty o kontrolowanym, przedłużonym oraz ciągłym uwalnianiu i przedłużonym działaniu [6].

Szybkość wchłaniania leku podanego jako tabletką lub inną stałą postacią jest w znacznej mierze uzależniona od stopnia jego rozpuszczalności w płynach żołądkowo-jelitowych. Tworzenie preparatów farmaceutycznych o kontrolowanym uwalnianiu, przedłużonym uwalnianiu, ciągłym uwalnianiu i przedłużonym działaniu ma na celu umożliwienie powolnego, jednakowego wchłaniania leku przez określony, optymalny z punktu terapeutycznego czas. Takie preparaty są dostępne w większości grup leków.

Do potencjalnych zalet takich preparatów należą: zmniejszenie częstości podawania leków w porównaniu z konwencjonalnymi postaciami (zwiększenie *compliance* farmakoterapii), możliwość utrzymania stężeń terapeutycznych przez całą noc oraz zmniejszenie częstości i/lub intensywności występowania działań niepożądanych (poprzez eliminację wahań stężenia) [2].

Liczne preparaty o kontrolowanym uwalnianiu w zadowalającym stopniu spełniają

powyższe oczekiwania i mogą być z powodzeniem preferowane w określonych sytuacjach terapeutycznych, takich jak leczenie przeciwdepresyjne lub terapia dihidropirydynami = antagonistami wapnia (ACa) [3].

Jednakże formy preparatów o modyfikowanym uwalnianiu w określonych sytuacjach nie są pozbawione niekorzystnego działania. Zasadniczo osobnicza zmienność w obrębie stężeń, które lek osiąga w ustroju, jest większa niż dla postaci szybko uwalniających substancję czynną. Może zdarzyć się sytuacja, iż element dozujący zawiedzie i nastąpi przedawkowanie, a w konsekwencji zatrucie. Czynnikiem, które mogą przyczynić się do przedawkowania niektórych leków w postaciach o kontrolowanym uwalnianiu są nadkwaśność oraz podawanie wraz z posiłkami bogatymi w tłuszcz.

Postaci o kontrolowanym uwalnianiu są najodpowiedniejsze dla substancji leczniczych o krótkim okresie półtrwania (< 4 godzin), w mniejszym stopniu są stosowane w przypadku leków o długim okresie półtrwania (> 12 godzin) [6].

Podanie podpoliczkowe/dopoliczkowe

Leki stosowane w tej formie uwalniają się przez dłuższy czas, mogą występować w postaci tabletki, filmu lub sprayu. Tabletkę przykleja się do błony śluzowej policzka, w okolicy górnego dziąsła. Podobnie jak w tabletkach podjęzykowych, lek dostaje się bezpośrednio do krwioobiegu, co pozwala uniknąć występowania efektu pierwszego przejścia. W praktyce klinicznej ta postać leku jest stosowana na przykład w uśmierzaniu przebijającego bólu u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej [14].

Podsumowanie

Badania rozwojowe przemysłu farmaceutycznego, poza poszukiwaniami nowych substancji leczniczych i nowych zastosowań dla dotychczas znanych leków, skupiają się także na tworzeniu nowych postaci leków i sposobów ich aplikacji. W dzisiejszym świecie, w którym panuje kult stuprocentowej sprawności i maksymalnej efektywności, oczekiwanie na działanie leku nie może trwać zbyt długo. Szybkość działania i skuteczność to bez wątpienia najbardziej pożądane cechy leku. Uwalnianie substancji leczniczej z postaci farmaceutycznej jest kluczowym etapem dla jego wchłaniania do krwi i osiągnięcia stężenia terapeutycznego. Firmy farmaceutyczne, wychodząc naprzeciw oczekiwaniom pacjentów i lekarzy, wprowadzają na rynek formy, które uwalniają substancję czynną w sposób kontrolowany, ściśle określony przez zamierzony efekt terapeutyczny.

Piśmiennictwo:

1. Janicki S., Fiebig A., Sznitowska M. (red.) Farmacja stosowana. Podręcznik dla studentów farmacji. Wydawnictwo Lekarskie PZWL Warszawa 2003.
2. Hermann T.W. Farmakokinetyka. Teoria i praktyka. Wydawnictwo Lekarskie PZWL Warszawa 2002.
3. Laurence L., Brunton, John S., Lazo, Keith L., Parker. Farmakologia Goodman & Gilmana, Czelej, Lublin. 2007, wyd. 1.
4. Janicki S., Sznitowska M., Zieliński W. Dostępność farmaceutyczna i dostępność biologiczna. Ośrodek Informacji Naukowej „Poffa” Sp. z o.o. Warszawa 2001.
5. Lewis J.H. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and leukotriene receptor antagonists: pathology and clinical presentation of hepatotoxicity. In: Kaplowitz N, DeLeve LD, eds. Drug-induced liver disease. 2nd ed. New York: Informa Healthcare USA, 2007, pp. 440-64.
6. Sieradzki E., Żebrowska-Szulić A., Zagrodzki J., Ćwiczenia z technologii postaci leku, tabletki. Warszawski Uniwersytet Medyczny.
7. Źródło tabeli: http://www.aptekarzpolski.pl/index.php?option=com_content&task=view&id=299&Itemid=108
8. Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Chemistry December 2008.
9. Rheum., 35(suppl. 1): 4-12 Busch u. & engelhardt G. 1990., Drugs exp. Clin. Res., 17:49-52.
10. Drugs 63 (Suppl 1): 37-46 Bianchi m. iwsp., 2006, J. Int. Med. Res., 34:348-54.
11. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Nimesulide_31/WC500125574.pdf
12. Ved Parkash, Saurabh Maan, Deepika, Shiv Kumar Yadav, Hemlata, and Vikas Jangal Fast disintegrating tablets: Opportunity in drug delivery system. J Adv Pharm Technol Res. 2011 Oct-Dec; 2(4): 223-235.
13. Bala R, Pawar P, Khanna S, Arora S. Orally dissolving strips: A new approach to oral drug delivery system. Int J Pharm Investig. 2013 Apr;3(2):67-76.
14. Chinn Reddy P, Chaitanya KS, Madhusudan Rao Y A review on bioadhesive buccal drug delivery systems: current status of formulation and evaluation methods. Daru. 2011;19(6):385-403.
15. Ansel H. C., Popovich N. G., Allen L. V. Jr., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6, 469-471, B. I. Waverly Pvt. Ltd., New Delhi, 1999.
16. <http://www.drugs.com/pro/nitroglycerin-bilingual-tablet.html>

Adresy Autorów:

mgr farm. Karolina Skoczylńska

e-mail: karola.skoczylska@gmail.com

mgr farm. Aleksandra Baran

e-mail: aleksandra.baran@gmail.com