

Panadol Novum – technologie Optizorb



Doc. PharmDr. Mgr. David Vetchý, Ph.D.
Ústav technologie léků,
FaF, VFU Brno

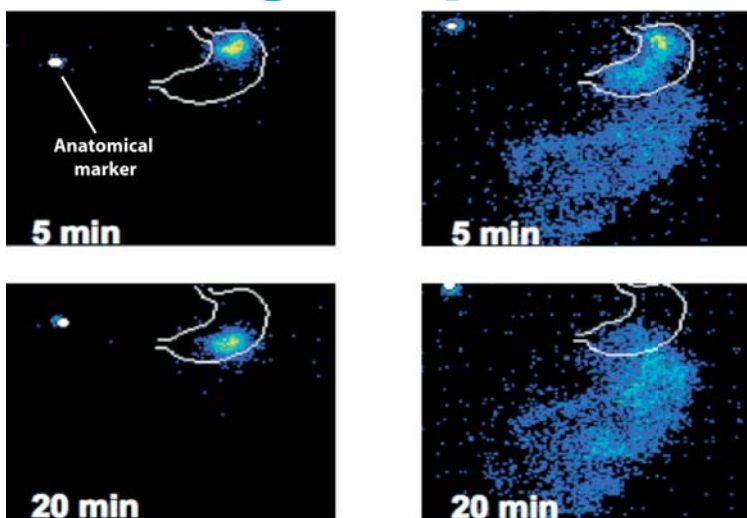
Tablety jsou nejužívanější lékovou formou, protože nabízejí pacientovi vysoký aplikační komfort a zároveň jsou oblíbené i pro výrobce. Jsou nejlevnější lékovou formou, umožňují vysokou přesnost dávkování, jsou dlouhodobě stabilní a mají řadu dalších výhod, např. lze jimi maskovat nepříjemnou chuť léčiva.

Literatura

- Okáčková, L., Vetchý, D., Franc, A., Rabišková, M., Kratochvíl, B.: Zvýšení biodostupnosti těžce rozpustných léčivých látek jejich modifikací. *Chem. listy*, 2010, 104 (1), 21-26.
- Okáčková, L., Vetchý, D., Franc, A., Rabišková: Zvýšení biodostupnosti těžce rozpustných léčivých látek technologickými postupy usnadňujícími jejich rozpouštění. *Chem. listy*, 2011, 105 (1), 34-40.
- Fast release paracetamol tablets, patent WO2007118063A1
- Schiermeier, S., Schmidt, P.C.: Fast dispersible ibuprofen tablets. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2002, 15 (3), 295-305.
- Wilson Cet al, Disintegration and Gastric Emptying of a New Fast-Dissolving Formulation of Paracetamol (Panadol Novum) versus Standard Paracetamol Tablets, Abstract PH 217, International Association for the Study of Pain 12th World Congress Pain, Glasgow 17-22 August 2008.
- Clarke Cet al, A New Fast Dissolving Tablet Formulation of Paracetamol (® Advance) Reduces Variability of Absorption – Results of a Repeat Dose Pharmacokinetics Study. Abstract PH 218, International Association for the Study of Pain 12th World Congress on Pain, Glasgow 17-22 August 2008.
- A pivotal pharmacokinetic study to investigate bioequivalence of fast-dissolving paracetamol tablet. *Data on file, GSK.*

Nevýhodou je, že se léčivá látka stává biologicky dostupnou až po rozpadu či rozpuštění tablety a nástup účinku je tak pomalejší oproti již solubilizovaným léčivým látkám např. v roztocích. Rychlost nástupu účinku je však pro pacienta významným faktorem při výběru volně prodejného léku s očekávaným analgetickým nebo antipyretickým účinkem.

V současnosti lze použít řadu postupů vedoucích ke zrychlené disoluci léčivých látek z tablet, a tím ke zrychlení nástupu jejich účinku^{1,2}. Lze převést léčivou látku na rozpustnější sůl, ester, ether, hydrát, glykosylovaný derivát, proléčivo, připravit rychleji se rozpouštějící molekulární komplex léčiva a vhodné pomocné látky (kokrystal) nebo specifickou pevnou fázi léčiva (případně léčiva a pomocných látek) s částicemi o dané velikosti, tvaru nebo i krystalické modifikaci. Rychlost disoluce lze zvýšit tvorbou komplexů léčiva s bivalentními a trivalentními kovovými ionty (cheláty), komplexů léčiva s cykloextriny nebo přípravou lyofilizovaných tablet. Uvedené postupy jsou ale často komplikované a vyžadují nákladná specifická zařízení.

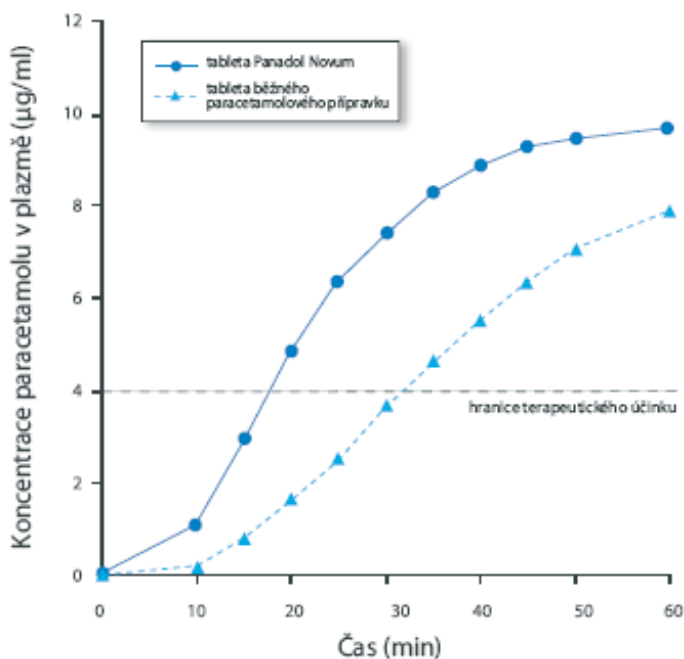


Obr. 1. Ukázky gama scintigrafického zobrazení rozpadu standardní paracetamolové tablety (vlevo) a tablety Panadolu Novum (vpravo) 5 a 20 minut po užití⁴

Elegantním způsobem dosažení významně rychlejšího nástupu účinku je využití optimální kombinace pomocných látek a optimálního postupu jejich zpracování do tablet. Příkladem jsou tablety Panadol Novum s obsahem paracetamolu připravené technologií Optizorb. Technologie Optizorb je založena na intragranulárně zpracovaném uhličitanu vápenatém a tzv. superdesintegrantu krospondonu a extragranulárně přidané kyseliny algi-

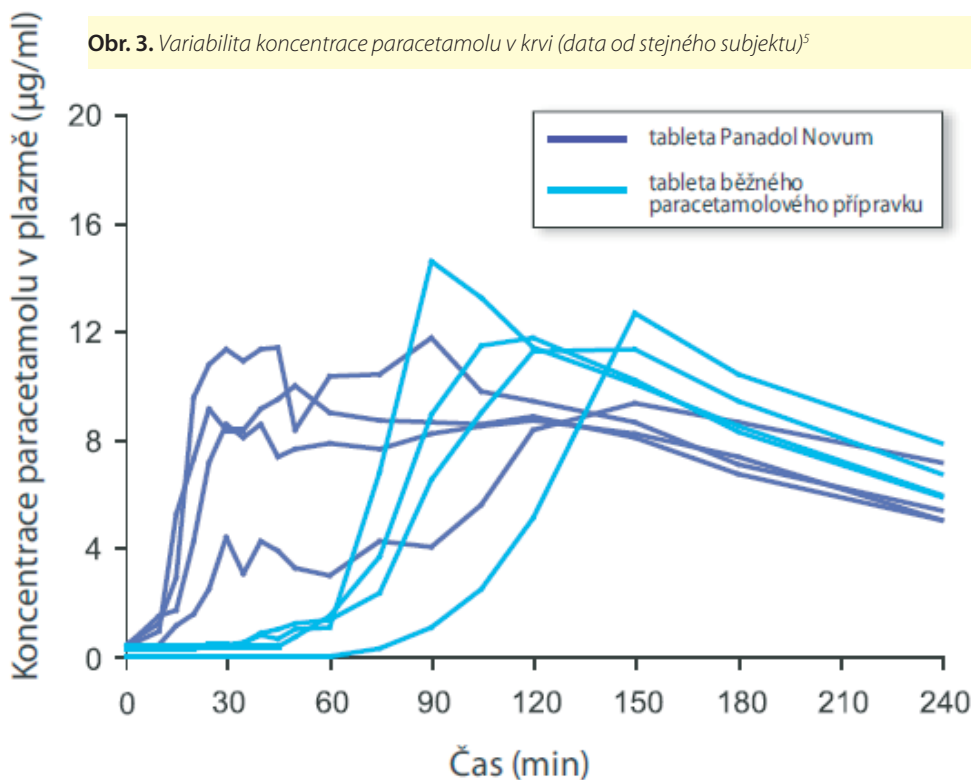
nové³. Kyselina alginová usnadňuje průnik žaludeční tekutiny do tablety (je schopná absorbovat velké množství vody) a bobtná (gelovatí). Uhličitán vápenatý šumivě reaguje s kyselinou chlorovodíkovou v žaludeční tekutině a na zrychleném rozpadu tablety a zrychlené disoluci obsaženého paracetamolu se podílí i superdesintegrant krospondon. Superdesintegrant krospondon je tvořen porézními, vysoce elastickými částicemi, které se při lisování značně deformují. Po kontaktu s vodou pak dochází k rychlé absorpci vody kapilárním mechanismem, deformované částice obnovují svoji normální strukturu a bobtnají, dochází k rychlé objemové expanzi a desintegraci. Krospondon se používá i pro rychle rozpustné a dispergovatelné tablety.⁴ Adsorpcí léčiv na povrch krospondonu se dosahuje jejich zvýšené rychlosti rozpouštění.

Výsledkem uvedené optimální kombinace pomocných látek a optimálního postupu jejich zpracování do tablet je výrazně rychlejší rozpad (do 5 min po aplikaci, po 20 minutách je obsah standardní paracetamolové tablety stále v žaludku, zatímco paracetamol zpracovaný technologií Optizorb je rozsáhle distribuován, viz **obr. 1**) a díky vytvoření velmi jemné uniformní suspenze paracetamolu s velkým povrchem, umožňující velmi rychlou absorpci



Obr. 2. Průměrné koncentrace v plazmě během prvních 60 minut po opakovaném podání⁴

léčiva (obr. 2) ve srovnání s jinými tabletami obsahujícími paracetamol⁴. V provedené studii se během prvních 60 min vstřebalo z Panadolu Novum o 32% více paracetamolu než ze standardní tablety paracetamolu. Bylo také vyhodnoceno, že u 75% dobrovolníků, kteří užíli tablety Panadol Novum, bylo dosaženo terapeutických hladin paracetamolu významně rychleji než u dobrovolníků, kterým byly podány standardní paracetamolové tablety⁵. Z vícedávkové farmakokinetické studie se zdravými dobrovolníky vyplynula i snížená variabilita absorpce u přípravku Panadol Novum připraveného technologií Optizorb (tab 1), přičemž délka trvání účinku byla srovnatelná (obr. 3)⁵. Podíl paracetamolu, který vstupoval do krevního řečiště ze standardní paracetamolové tablety, se lišil jak mezi jednotlivci, tak i u jednotlivců v rámci jednotlivých dávek. U tablet Panadol Novum byla tato variabilita statisticky významně nižší ($p < 0,0001$). Nižší variabilita nasvědčuje tomu, že se paracetamol zpracovaný technologií Optizorb bude stejnoměrněji absorbovat a potenciálně tak poskytovat i konzistentnější analgezii.



Otevřená, randomizovaná, dvoucestně zkřížená bioekvivalenční farmakokinetická studie na 40 zdravých dobrovolnících v podmínkách podávání přípravku nalačno prokázala, že celkové množství paracetamolu, které se u dobrovolníků dostalo do krevního řečiště, se signifikantně nelišilo po užití tablety Panadol Novum a standardní paracetamolové tablety. Ačkoliv byla

po užití tablet Panadol Novum zjištěna střední maximální koncentrace paracetamolu v krvi nepatrně vyšší, jednotlivé maximální hodnoty byly v rozmezí hodnot dříve pozorovaných po užití standardních paracetamolových tablet (tab. 2)⁶. Tablety Panadol Novum jsou tedy bioekvivalentní se standardními paracetamolovými tabletami a mají obdobný bezpečnostní profil.

Tab. 1. Snížená variabilita absorpce léčiva z tablet Panadolu Novum ve srovnání s běžnými tabletami paracetamolu⁶

Variabilita (CV%) u časné expozice, farmakokinetické hodnoty				
	Inter-individuálně		Intra-individuálně	
	Běžný paracetamol	Panadol Novum	Běžný paracetamol	Panadol Novum
AUC _{0-30 min}	192,0	84,4*	116,0	60,6*
AUC _{0-60 min}	98,1	52,0*	68,5	36,2*
c _{plasma}	168,1	71,6*	102,4	54,0*

* $p < 0,0001$

Tab. 2. Farmakokinetické parametry z provedené bioekvivalenční studie⁷

Bodové odhady (90% CI) standardní paracetamolové tablety vs. Panadol Novum	
AUC _{0-∞} (µg.h/ml)	1,02 (0,98, 1,05)
c _{max} (µg/ml)	1,15 (0,99, 1,28)
Rozdíly středních hodnot (95% CI) standardní paracetamolové tablety vs. Panadol Novum	
T _{max} (hod)	-0,25 (-0,46, -0,08)*

* $p < 0,0061$