

Pillen smakelijker maken kost industrie te veel tijd

MSD: simpele coating om pil duurt drie à vier jaar extra

PW24 - 17-06-2016 | door Frits Baltesen

Pillen worden vermalen of niet ingenomen omdat ze te vies of te groot zijn. Waarom doen farmaceutische bedrijven zo weinig om hun tabletten, capsules en drankjes lekkerder te maken? Is het te moeilijk of zijn de regels te rigide? Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen zegt dat het meestal hooguit een maand extra kost. “Waar een wil is, is een weg.”

Veel patiënten vinden geneesmiddelen vies. Zoals paracetamol en ibuprofen, zelfs al zit daar een zoet filmlaagje omheen. Bekend zijn ook levothyroxinenatrium, het eveneens filmomhulde metformine en enkele antibiotica. “Ik hoor dat antibiotica voor kinderen soms een probleem zijn”, zegt Shiwai Ng, apotheker bij het LNA (KNMP). “Bijvoorbeeld flucloxacilline. Ondanks de smaakstoffen schijnt dat erg vies te zijn.”

Therapietrouw

Voorals chronisch zieken en ouderen die veel medicatie gebruiken, hebben problemen met het innemen van geneesmiddelen. De pillen zijn te groot, te vies en te moeilijk weg te krijgen. Zeker als patiënten er tien of twintig per dag moeten slikken, verlaagt dat de therapietrouw. In veel verzorgingshuizen worden pillen voor de bewoners met speciale machines standaard vermalen en roert het personeel dit mengsel door yoghurt, vla, siroop of appelmoes. Met de inhoud van capsules gebeurt hetzelfde.

Apothekers en artsen horen het vaak, toch lijkt het probleem dat patiënten met de smaak, geur en grootte van pillen en capsules hebben, niet veel aandacht te krijgen van de farmaceutische industrie. Verzoeken om een gesprek hierover met GSK, Pfizer, AstraZeneca, Aurobindo en Janssen Pharmaceuticals leveren weinig op. Alleen MSD en het kleine Roter willen praten.

“Ik denk dat het te maken heeft met geld”, zegt apotheker en KNMP-productmanager Oralia Susanne Tesink. “Farmaceutische bedrijven gaan ervan uit dat als een arts iets voorschrijft de patiënt het wel slikt. Of in ieder geval dat patiënten het ophalen bij de apotheek.” Maar ophalen is niet hetzelfde als gebruiken. “Je ziet vaak dat als iemand is overleden zakken vol niet-gebruikte medicijnen worden gevonden.”

Zij vermoedt dat farmaceutische bedrijven de kosten voor het verbeteren van hun producten te hoog vindt. “Het is toch een extra stap die ze moeten maken in hun onderzoeken. Je moet kijken of een laagje zoetstof of een toegevoegde smaak iets doet met de afgifte van een middel of opname van de werkzame stof. Of met de houdbaarheid van het product.”



Bovendien betekent toevoeging van een smaak, geur of een verandering van de grootte van de pil of een minder ruwe oppervlakte een extra stap in het productieproces en wellicht een extra productielijn. Dat kost tijd en geld, zegt Tesink. “Geld speelt vaker een rol dan vroeger, omdat de meeste geneesmiddelen nu generiek zijn. Zelfs als een dun laagje zoetstof of de toevoeging van een smaakje een kwart cent per tablet kost, is dat nu een belangrijk deel van de winstmarge.”

Gebruiksgemak

Binnen MSD in Haarlem en Oss is wel aandacht voor het gebruiksgemak van geneesmiddelen. “We denken er telkens over na, maar aan de andere kant willen we nieuwe medicijnen ook snel beschikbaar stellen voor patiënten”, zegt Marcel te Booy, manager Global Technical Operations. Hij ziet vooral mogelijkheden voor de coating van pillen: “Dat lijkt een betere oplossing voor slik-problemen dan bijvoorbeeld het verkleinen van het formaat. Bij elk nieuw product bekijken we of we een coating aanbrenen.”

Wat MSD ook probeert, is pillen samenvoegen, waardoor patiënten met twee aandoeningen maar één pil hoeven in te nemen. Het bedrijf hoopt dit type middelen snel op de markt te brengen, maar weet nog niet wanneer. Ondertussen is het bezig de techniek te verfijnen.

In de zoektocht naar logische combinaties van pillen kijkt MSD niet alleen naar medicatie van eigen makelij, maar werkt het ook samen met andere fabrikanten. Manager kwaliteit Bart van Osch: “Andere farmaceutische bedrijven staan niet stil, maar wij lopen voorop als het gaat om slikproblemen. Bij MSD staat het Goed Gebruik Geneesmiddelen heel hoog op de agenda.”

Strikte regelgeving

Groot obstakel voor snelle verbeteringen van pillen en capsules is de strikte regelgeving, vindt Van Osch. “Een kleine wijziging aanbrenen in je pil duurt jaren, ook als je alleen een coating aanbrenen kost dat drie à vier jaar extra. Als je een modificatie aanbrenen op een geregistreerd product, moeten we namelijk opnieuw aantonen dat het product dezelfde werking heeft.”

Volgens Van Osch staat het gebruiksgemak van geneesmiddelen niet hoog genoeg op de agenda van de European Medicines Agency (EMA). “Jammer, want het zou de patiënt veel goeds brengen. Die extra tijd en geld die je erin moet steken, maakt het voor veel farmaceutische bedrijven niet aantrekkelijk. Het is een belangrijke reden waarom op dat front weinig gebeurt.”

Niet alleen farmaceutische bedrijven hebben last van die bureaucratie. Een bedrijf dat smaak- en geurstoffen maakt voor de voedingsindustrie is in het verleden enkele malen benaderd door geneesmiddelen-fabrikanten met de vraag of ze aroma's konden leveren om hun pillen een aardbeien-, frambozen- of sinaasappelsmaak te geven. Echter, een samenwerking kwam nooit tot stand. Vanwege de papieren rompslomp, laat de onderneming, die liever anoniem wil blijven, weten.

“Die farmaceutische bedrijven willen altijd heel veel papieren zien”, zegt een woordvoerder van de aromaproducerende firma. “Ze willen veel weten, zoals de samenstelling van onze aroma's en waar en hoe ze worden gemaakt. Ze wilden zelfs onze boekhouding inzien, om te kijken hoe we er financieel voor stonden. Dat ging ons te ver. De kosten wogen niet op tegen de baten.”

Nooit een probleem

Inderdaad, de EMA wil wel enige informatie over de kleur-, smaak-, geur- en zoetstoffen van toeleveringsbedrijven, zegt Diana van Riet, senior beoordelaar van de afdeling kwaliteit bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). “Maar ze gaat er pragmatisch mee om. Voor een nieuwe aanvraag voor toelating is het nooit een groot probleem geweest.”



Van Riet bestrijdt dat EMA-regels de oorzaak zijn van lange vertragingen voor de industrie. Aanbrengen van een simpele coating kan nooit louter en alleen vanwege de EMA-regels drie à vier jaar extra kosten, vertelt Van Riet. Ze wijst op de EMA-procedures type 1a, type 1b en type 2. Een simpele coating is type 1a. “De doorlooptijd van die aanvraag is een maand. De grootste wijziging (type 2) duurt langer, maar moet binnen een jaar haalbaar zijn.” Voor een wijziging van hulpstoffen die invloed hebben op de afgifte is nieuw houdbaarheidsonderzoek nodig en mogelijk nieuw bio-equivalentie-onderzoek. Van Riet:

“Dat is misschien wat werk voor de firma. Maar ook dit hoeft de wijziging geen drie à vier jaar op te houden.”

Van Riet is als rapporteur betrokken bij het schrijven van een *reflection paper* voor de EMA over het farmaceutisch ontwerp van geneesmiddelen voor ouderen, een onderwerp dat ze zelf vijf jaar geleden op de agenda heeft gezet. Als een product leidt tot slikproblemen, is er vaak meer mogelijk dan herformuleren, vindt ze. “Fabrikanten kunnen in bijsluiters vermelden of een tablet mag worden verkruid en een capsule kan worden geopend. Ze kunnen aangeven of het medicijn mag worden ingenomen met voedsel. Dat zou al een belangrijke stap vooruit zijn.”

“Waar een wil is, is een weg”, kaatst Van Riet de bal terug. “Als bedrijven een klacht hebben over regels, dan kunnen ze die via hun koepelorganisatie bespreken. Ik loop hier al heel wat jaren mee, maar hoor nooit dat er grote problemen zijn.”

Volgens Van Osch (MSD) kan een registratie inderdaad binnen een jaar: “Maar je kunt een wijziging alleen registreren na de complete ontwikkeling en validatie van een nieuw concept. En dat kost veel tijd.”

Meteen meegenomen

MSD probeert de slikbaarheid te verbeteren tijdens de ontwikkeling van nieuwe medicijnen. Dat vergt geen extra tijd. Het bedrijf wil bijvoorbeeld heel poreuze structuren ontwerpen, waardoor pillen sneller uiteenvallen. Ook wordt gekeken of pillen kunnen worden gezoet met mannitol, een suiker met een negatieve oploswarmte, die warmte onttrekt aan de mond. Daardoor proeft de patiënt minder de (vieze) smaak.

MSD denkt verder aan de mogelijkheid de actieve stof te omhullen met een polymere stof en korrels die langzamer oplossen. Of stoffen die niet in de mond of in de maag hoeven op te lossen, maar pas in het darmkanaal.

Als voorbeeld noemt Te Booy astmageneesmiddelen voor kinderen. Zij ervaren deze medicatie vaak als vies en onhandig en vinden het soms moeilijk om het in de juiste dosis in te nemen. “We hebben die medicatie in de vorm van een kauwtabletje en in een afgemeten hoeveelheid korreltjes in een sachet, die makkelijk kunnen worden toegevoegd aan het eten”, zegt Te Booy. “Hiermee kun je het pufje vervangen.” Zo’n kauwtablet hoopt het bedrijf in de toekomst ook te gebruiken voor chronisch zieken.

Waarschijnlijk ligt het aan de oprichters – apothekersechtpaar Rolf van den Baumen en Grietje Terwisscha van Scheltinga – dat het bedrijf Roter aandacht heeft voor het gebruiksgemak van medicatie. Roter heeft een beperkt assortiment: middelen voor blaasontsteking, pijn en koorts, luchtwegen en paracetamol. “We kijken altijd naar innamegemak”, zegt brandmanager Iris van Zwol.

Soms koos Roter voor een smelttablet, een andere keer voor het ideale formaat of werd er een smaak toegevoegd, zoals bij paracetamol: een bessen- en banaansmaak. “Bij Roter nemen we de behoefte van de consument als uitgangspunt”, zegt Van Zwol. “Daar doen we veel onderzoek naar. De patiënt wil van zijn hoofdpijn af, maar wel op een zo prettig mogelijke manier. Dan is smaak belangrijk, maar ook dat hij een middel kan innemen zonder water.”

De eerste oplossing waar apotheker Arwin Ramcharan van Transvaal Apotheek aan denkt als hij een bereiding maakt, is de werkzame stof in een capsule doen. “Bij kinderen hebben we de mogelijkheid een frambozen- of banaanessence toe te voegen aan een drankje”, zegt hij. “Dat doen we niet vaak, want het Formularium der Nederlandse Apothekers (FNA) beperkt de mogelijkheden hiervoor.” Coatings zouden een fors deel van het smaakprobleem oplossen, meent Ramcharan. “Werkzame stoffen zijn nooit lekker, maar ik krijg nooit een klacht over een tablet met een coating.”

Schamen

Als apotheker heb je niet altijd vrije keus, zegt Tesink (Oralia/KNMP): “De zorgverzekeraar bepaalt vaak het middel. De patiënt denkt dat klagen weinig zin heeft, omdat een ander middel toch niet wordt vergoed en de apotheker heeft weinig mogelijkheden om te switchen. Dan moet je de medische noodzaak bewijzen en dat duurt een paar weken.”

Als de patiënt vaker in actie komt, kan dat helpen. Veel mensen denken dat wat hun arts voorschrijft en de apotheker geeft, het beste en enige middel is voor hen. Ze weten niet dat ze naar hun apotheek kunnen gaan om te vragen om hulp of een alternatief middel. Tesink: “De patiënt schaamt zich; het staat toch een beetje gek als je zegt dat je een pil vies vindt. Alsof dat belangrijker is dan je ziekte.”



Speciale slikweek

Apotheker Miriam Panis van de Bohemenwijk Apotheek in Den Haag vindt dat er meer aandacht moet komen voor slikbaarheid van geneesmiddelen. Daarom organiseerde ze deze maand met zorg- instelling Florence een week waarin dit probleem centraal stond. De apotheek levert medicatie aan meer dan duizend bewoners. “Belangrijk doel van de week was om medewerkers in de verpleging en verzorging slikproblemen te laten bespreken met arts en apotheker.”

Voor verpleeg- en verzorgingshuizen en thuiszorg is het goed stil te staan bij het vermalen van medicatie. Niet alles kun je vermalen, dus adviseert Panis medewerkers om te kijken op de toedienlijst: “Overleg met de apotheker. Soms kun je beter een ander preparaat gebruiken of een tablet langer laten oplossen.” Malen vereist ook de juiste hygiëne en zorg voor eigen veiligheid.

Aan de balie van Panis zijn veel vragen over slikbaarheid. “Vanochtend was er nog iemand met slokdarmkanker. Ze had veel moeite met de pillen, terwijl ze ook al heel moe was.” Panis gaat bij slikproblemen altijd op zoek naar andere toedieningsvormen: ze kijkt of er een drankje is of maakt een capsule open.

Big Pharma schakelt driesterrenkok in

Om pillen lekkerder te maken, heeft een van de Big Pharma-bedrijven hulp gevraagd van driesterrenkok Jacob Jan Boerma. De chefkok van restaurant De Leest in Vaassen mag niet zeggen om welk concern het gaat, maar de belangstelling is serieus. “Een groep van 25 mensen, onder wie koks en scheikundigen, komt zes keer per jaar bij elkaar in Barcelona.”

Het farmaconcern kwam hem op het spoor toen Boerma een botkankermiddel voor de dochter van een klant bewerkte, zodat zij het innam. “Dat spul was echt smerig.” Eerder dit jaar is, mede dankzij zijn medewerking, een medicijn door de FDA goedgekeurd, zegt hij.

Boerma: “Het is moeilijk medicijnen minder vies te maken. Je kunt er niet zomaar suiker in stoppen. Dat gaat vaak oxideren. Aardbeienpulp in een pil of capsule doen, werkt niet omdat het zuur van de aardbei de werking van het middel aantast.”

Hij bespreekt in Barcelona nieuwe manieren om uit plantaardige producten zoetstof te halen die de werkzame stoffen niet beïnvloeden. Hij ziet de beste mogelijkheden in het

extraheren van inheemse kruiden, zoals ijzerkruid en mint. “Door mint onder hoge druk te stomen, komt er een zoete extractie uit.”

Het Barcelonagroepje heeft besloten palatinose te bewerken, een afval-product bij de productie van suiker. “Palatinose heeft dubbel zoveel zoetkracht als vruchten, dus ook de helft minder calorieën. Ook onderzoeken we of je zoetstof kunt halen uit herfstbladeren en dennennaalden.”