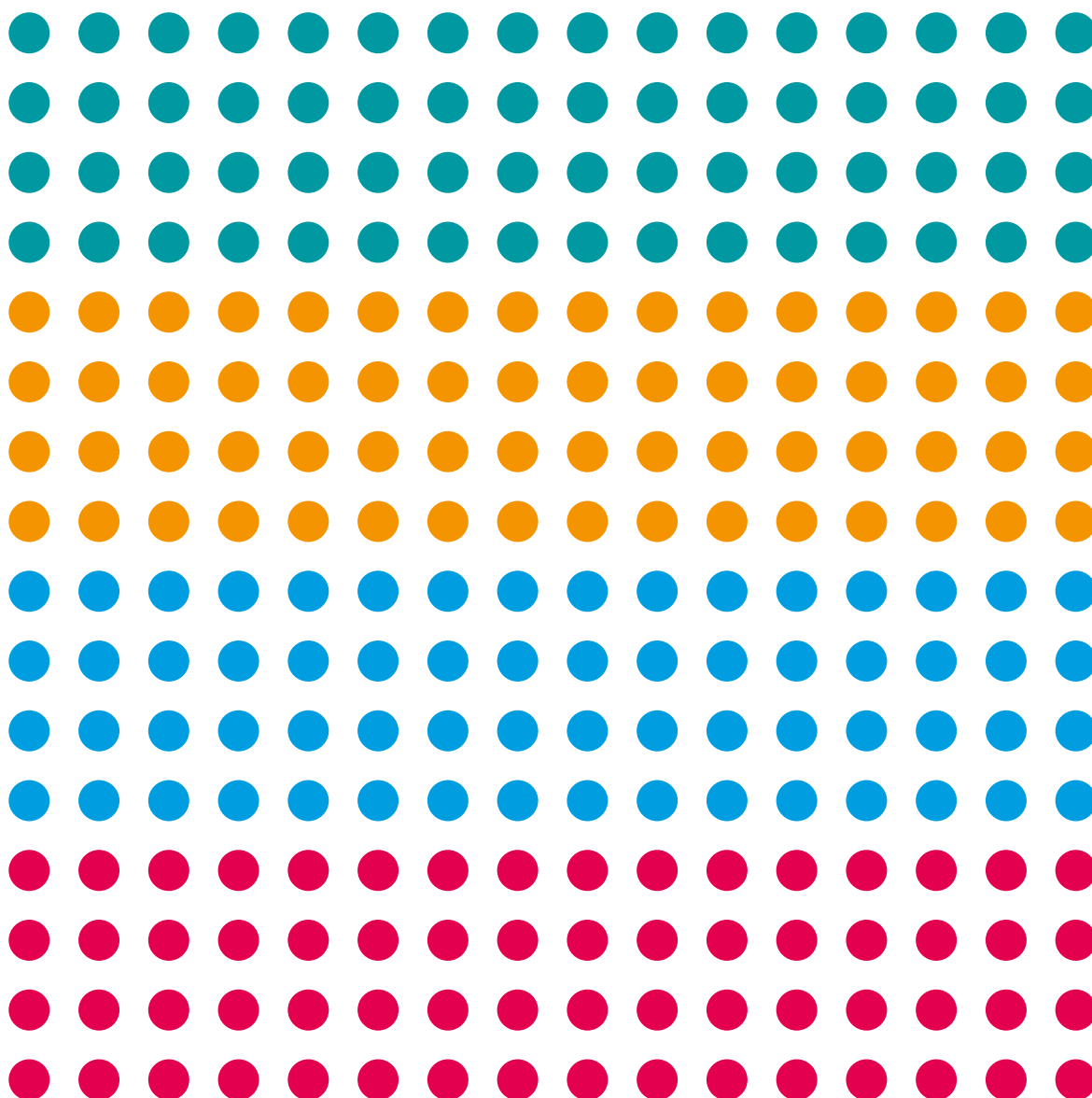


**Minitabletki jako nowa postać leku doustnego**





## **Minitabletki jako nowa postać leku doustnego**

Projekt badawczy finansowany przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju  
realizowany w Katedrze i Zakładzie Farmacji Stosowanej  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego



 Ministerstwo Nauki  
i Szkolnictwa Wyższego

**KNO** 

---

## Krajowy Naukowy Ośrodek Wiodący

2012 - 2017

*Leading National Research Centre*



Narodowe Centrum  
Badań i Rozwoju

**„Minitabletki  
jako nowa postać leku doustnego  
- opracowanie warunków  
wytwarzania, powlekania i dozowania  
oraz optymalizacja właściwości  
fizycznych w zależności od zastosowania”**

Projekt badawczy finansowany w ramach  
Programu Badań Stosowanych (PBS1/A7/3/2012)  
Narodowego Centrum Badań i Rozwoju  
(NCBiR)

**Realizowany w latach 2012-2016  
w Katedrze i Zakładzie Farmacji Stosowanej  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego  
(GUMed, Wydział Farmaceutyczny)**



**GŁÓWNI WYKONAWCY:**

**Prof. dr hab. Małgorzata Sznitowska**

kierownik projektu

**Dr hab. Krzysztof Cał, prof. nzw.**

**Mgr Hanna Kotłowska**

**Mgr Magdalena Czajkowska**

**Mgr Anna Kluk**

**oraz**

**Prof. dr hab. Edmund Wittbrodt**

Katedra Mechaniki i Mechatroniki

Politechnika Gdańska

**Mgr Anna Madanecka i mgr Szymon Przerada**

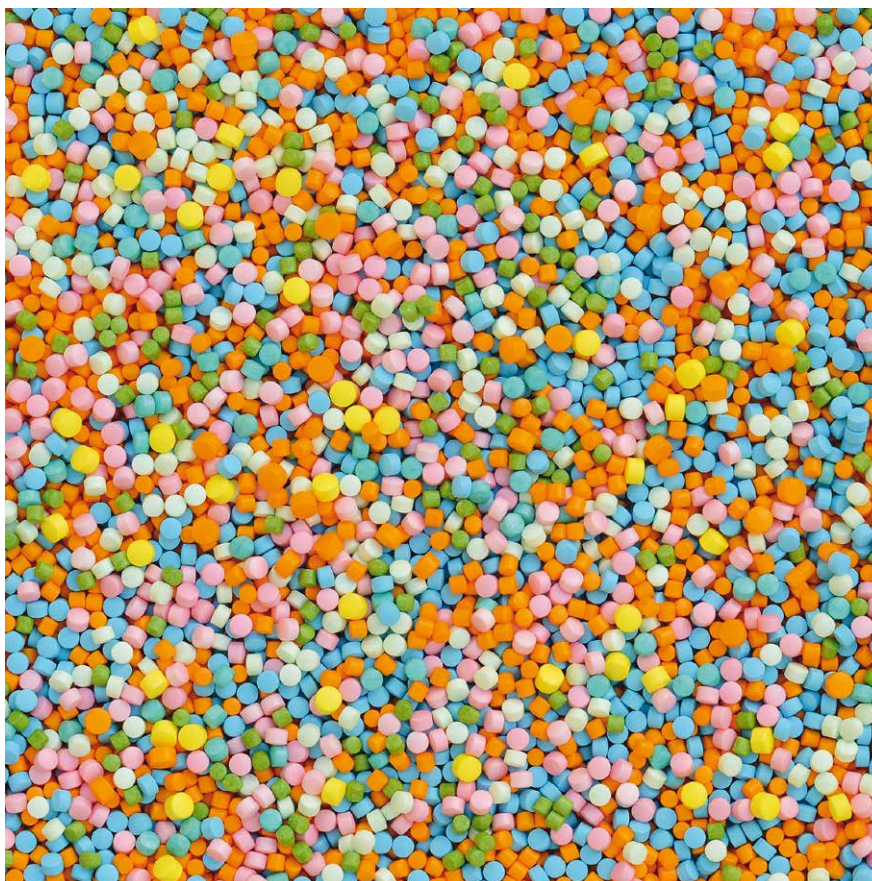
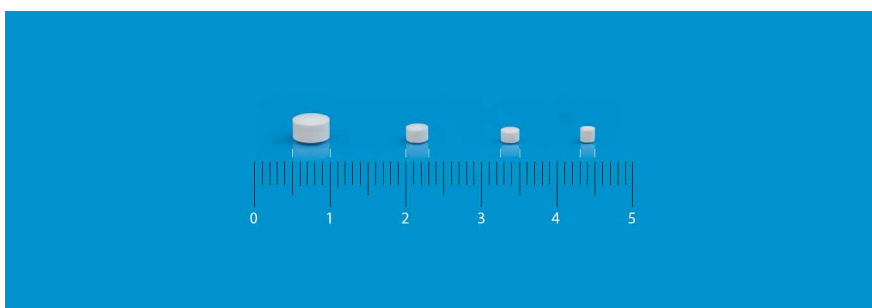
Polpharma SA, Starogard Gd.



# MINITABLETKI

Minitabletki to tabletki o średnicy 1-3 mm i masie ok. 5-25 mg.<sup>1</sup> Są dużo mniejsze niż klasyczne tabletki (5-20 mm), ale tak jak one mogą być płaskie lub obustronnie wypukłe, niepowlekane lub powlekane.

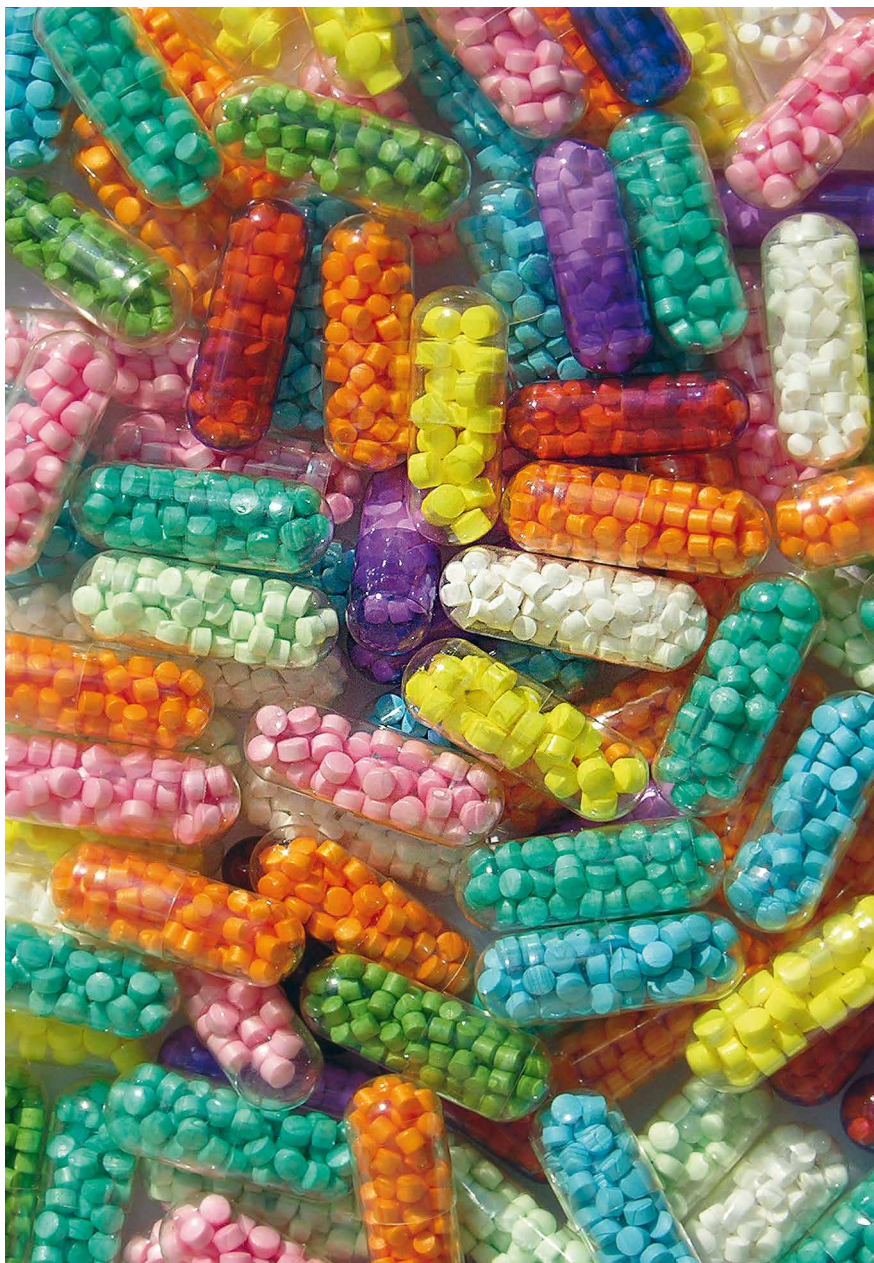
Minitabletki zostały stworzone jako postać leku przeznaczona dla pacjentów mających kłopot z połykaniem większych tabletek lub jako postać stwarzająca możliwość doboru dawki „przez mnożenie” (np. dzieci w różnym wieku przyjmą różną liczbę minitabletek jako jedną dawkę).<sup>2</sup> Jest to doskonała platforma technologiczna, którą można zastosować dla dowolnej substancji leczniczej. Europejska Agencja Leków (EMA) nie wyróżnia aktualnie minitabletek jako postaci leku odmiennej od tabletek, co ułatwia proces rejestracji.



# ZALETY

## Najważniejsze zalety minitabletek to:

- możliwe jest zastosowanie tradycyjnej technologii i składu masy tabletkowej, jak dla tabletek konwencjonalnych
- mogą być łatwiej połykane niż tabletki lub kapsułki; mogą być podawane dzieciom – do połykania bezpośrednio lub zawieszania w płynie lub pożywieniu
- przez powlekanie można uzyskać modyfikację uwalniania lub maskowanie smaku
- powlekane i umieszczane w kapsułkach mogą tworzyć wielozbiornikowe postacie leku o kontrolowanym uwalnianiu
- pozwalają dowolnie dobierać dawkę leku dla indywidualnego pacjenta „przez mnożenie”
- łatwe jest otrzymanie minitabletek szybko rozpadających się w jamie ustnej
- w pediatrii zapewniają większą trwałość niż syropy, przy równoczesnym łatwym doborze dawki i maskowaniu smaku.





## Dorośli

Dawka leku dla pacjenta dorosłego zawiera się zazwyczaj w kilkunastu-kilkudziesięciu minitabletkach, które mogą być umieszczone w saszetce lub w kapsułce. Minitabletki w saszetce mogą być podawane po wymieszaniu z pożywieniem lub po rozpuszczeniu w płynie. Użycie minitabletek eliminuje konieczność kruszenia tabletek, co często bywa niezbędne (pacjenci leżący, żywienie sondą). Dla pacjentów z dysfagią zalecane są szczególnie minitabletki w formach szybko rozpadających się w jamie ustnej (ODT), które są łatwiejsze w produkcji niż liofilizaty i lamelki.<sup>3</sup>

Podobnie jak peletki, minitabletki dają możliwość tworzenia wielozbiornikowych postaci leku o modyfikowanym uwalnianiu (np. kapsułki dojelitowe lub o przedłużonym uwalnianiu), lecz w przeciwieństwie do peletek do produkcji minitabletek nie są potrzebne specjalne linie produkcyjne. W jednej kapsułce, w zależności od rozmiaru, mieści się 8-50 minitabletek o średnicy 2,5 mm. Zastosowanie dozowników odliczających minitabletki pozwoli wprowadzać na rynek produkt tylko w jednej mocy, a dawka będzie odmierzana przez dobór liczby minitabletek.



## Dzieci

W ostatnich latach udowodniono w badaniach klinicznych, że nawet 6-miesięczne dzieci nie mają trudności z przyjęciem pojedynczej minitabletki.<sup>4</sup> Dzieci 2- i 3-letnie bez trudu potrafią połykać 10 minitabletek wymieszanych z pożywieniem lub specjalnym żelem<sup>5-6</sup> (na świecie prowadzone są obecnie badania nawet dla 100 minitabletek). Minitabletki rozpadające się w jamie ustnej rozszerzają jeszcze bardziej możliwości aplikacyjne eliminując ryzyko zakrztuszenia.

Powlekanie minitabletek pozwala otrzymać lek o zamaskowanym smaku i zapachu lub nadać kolor aprobowany przez dzieci. Jest to więc forma korzystniejsza niż stosowane obecnie formy płynne (syropy). Dodatkowo minitabletki pozwalają na tworzenie pierwszych pediatrycznych leków o modyfikowanym uwalnianiu.

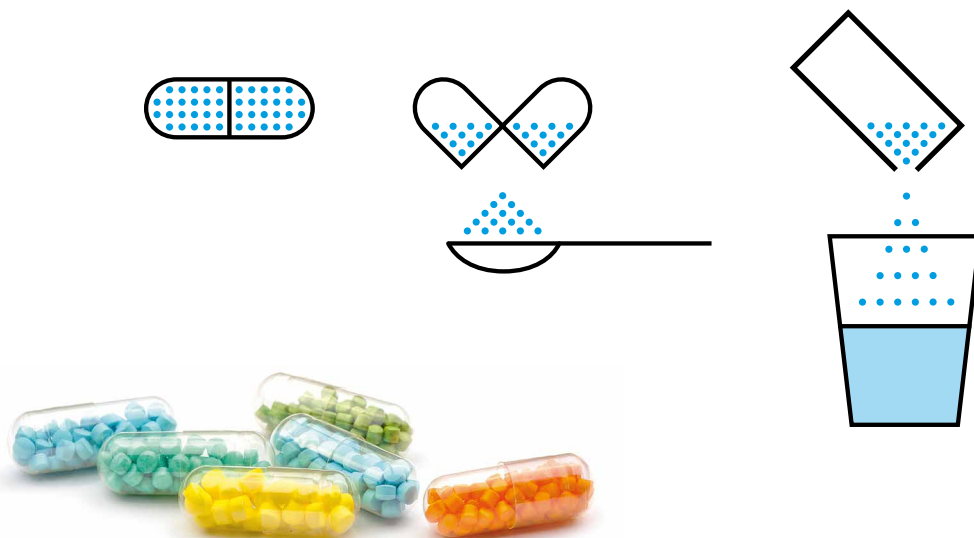
Ogromną zaletą minitabletek jest możliwość zastosowania jednego produktu dla całej populacji wiekowej, gdyż odpowiednia dawka gwarantowana jest liczbą podawanych minitabletek (dawkowanie „przez mnożenie”). Warunkiem wykorzystania tej cechy jest wprowadzenie dozowników liczących, których rozwój już obserwuje się na świecie. Obecnie dostosowanie dawki standardowych tabletek do potrzeb pacjenta odbywa się często poprzez dzielenie tabletek, co wiąże się z ryzykiem niedokładności dozowania i zmniejszeniem trwałości podzielonej tabletki, a nawet z niebezpiecznymi modyfikacjami farmakokinetyki.

Forma minitabletek jako nowoczesnej i potrzebnej postaci pediatrycznej wskazywana jest w wytycznych WHO i EMA oraz uwzględniana w planie rozwoju form pediatrycznych nowych leków (PIP).<sup>7</sup>

# SPOSÓB PODAWANIA MINITABLETEK

Podawanie minitabletek może odbywać się poprzez:

- bezpośrednio połykanie minitabletek dozowanych z dyspensera lub saszetek, a także całych kapsułek wypełnionych minitabletkami,
- wysypywanie minitabletek na łyżkę, dodawanie do pożywienia lub specjalnych żeli doustnych ułatwiających połykanie<sup>o</sup> (tzw. forma „sprinkle”)
- dyspergowanie minitabletek w wodzie.



## PRODUKTY NA RYNKU

Obecnie (rok 2015/2016) minitabletki występują w nielicznych zarejestrowanych produktach leczniczych przeznaczonych tylko dla dorosłych lub starszych dzieci. W najbliższym czasie przewidywane jest wprowadzenie do lecznictwa pierwszych minitabletek jako formy pediatrycznej.

Na rynku amerykańskim lub europejskim są już obecne kapsułki zawierające minitabletki dojelitowe (z enzymami trawiennymi, fumaranem dimetylu, fenofibratem) lub o przedłużonym uwalnianiu (z wenlafaksyną, propafenonem). W saszetkach występują minitabletki z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu), chlorowodorkiem terbinafiny i z iwakaftorem.

W ostatnich latach nastąpił bardzo duży rozwój badań nad minitabletkami, co ilustruje liczba ponad 110 prac naukowych publikowanych w latach 2010-2015. Przyznano w ostatnim dziesięcioleciu około 40 patentów dotyczących zarówno technologii minitabletek jak i urządzeń dozujących.



# PROJEKT BADAWCZY

Z myślą o wprowadzeniu minitabletek do zastosowań klinicznych prowadzono w Katedrze Farmacji Stosowanej GUMed badania, których celem było dostarczenie potencjalnym producentom obszernego materiału doświadczalnego zawierającego krytyczną analizę technologii i wskazanie możliwości nowych zastosowań minitabletek. Powstał wyczerpujący raport technologiczny, stanowiący podstawę dla platformy technologicznej, która może być z powodzeniem zastosowana do wszystkich substancji leczniczych i oferuje ogromne możliwości optymalizacji właściwości (typu) minitabletek, w zależności od wymaganych celów terapeutycznych: szybkie lub przedłużone albo opóźnione uwalnianie, rozpad w ślinie przed połykaniem, a także aplikacja w dowolny sposób: z płynami lub z nośnikami „żelowymi”, po rozpadzie w szklance itp.



## Zadania badawcze w ramach grantu NCBiR realizowano w 9 etapach:

1. Ocena wpływu składu substancji pomocniczych i właściwości fizycznych masy tabletkowej na proces prasowania minitabletek (metoda bezpośredniego tabletkowania)
2. Ocena wpływu parametrów fizycznych granulatu na proces prasowania minitabletek (metoda granulacji)
3. Opracowanie sposobu wytwarzania minitabletek o niemodyfikowanym uwalnianiu z modelowymi substancjami leczniczymi
4. Optymalizacja składu substancji pomocniczych w celu otrzymywania minitabletek o przedłużonym uwalnianiu oraz szybko rozpadających się w jamie ustnej
5. Ocena przebiegu procesu powlekania minitabletek w warstwie fluidalnej i porównanie z przebiegiem procesu dla peletek
6. Modyfikacja uwalniania substancji leczniczych z minitabletek powlekanych (minitabletki dojelitowe i o przedłużonym uwalnianiu)
7. Powlekanie minitabletek polimerami maskującymi smak
8. Opracowanie schematów dawkowania dla wybranych substancji leczniczych i sposobu podawania minitabletek dzieciom i osobom starszym (w tym opracowanie technologii żeli smakowych)
9. Opracowanie dozownika liczącego – odmierzającego dawki minitabletek.

Przygotowany szczegółowy raport z badań w całości będzie udostępniany firmom farmaceutycznym w Polsce (dostępny w GUMed u kierownika projektu). Ponieważ większość producentów leków w Polsce posiada linie do produkcji tabletek, są oni oczywistymi odbiorcami nowej technologii.

# PRODUKCJA MINITABLETEK

## Tabletkowanie

Minitabletki wytwarzane są tak jak tradycyjne tabletki - przez prasowanie proszków lub granulatów. Produkowane są z wykorzystaniem standardowych, obecnie stosowanych tabletekarek, wyposażonych w specjalne matryce i stemple, w których na trzpieniu może być osadzony jeden lub wiele np. 5-35 ministempli<sup>8</sup>.



Masy tabletkowe prasowane są przy podobnym ciśnieniu (oznacza to mniejszy nacisk) jak przy otrzymywaniu tabletek i twardość minitabletek nie stwarza specjalnych problemów. Pomimo małych rozmiarów matryc osiągnięta jest zadowalająca jednolitość masy minitabletek (odchylenia poniżej 5%). Z powodu możliwych problemów z uzyskaniem jednolitości zawartości korzystne jest rozpatrywanie co najmniej 3 minitabletek jako najmniejszej dawki.



## Powlekanie

W celu maskowania smaku, a także tworzenia zróżnicowanych profili uwalniania (spowolnione lub opóźnione uwalnianie), minitabletki mogą być poddawane procesowi powlekania z wykorzystaniem tradycyjnych mieszanin powlekających (wodne lub alkoholowe mieszaniny np. pochodnych celulozy lub kwasu metakrylowego).

Minitabletki, tak jak peletki mogą być powlekane w złożu fluidalnym.<sup>9</sup> Bębny perforowane stosowane do powlekania tabletek o standardowych rozmiarach wymagają modyfikacji przynajmniej wielkości perforacji.

Ze względu na większe wymiary, minitabletki mają lepszy stosunek powierzchnia-objętość, co przekłada się na mniejsze zużycie mieszaniny powlekającej, niż w przypadku powlekania peletek. Przy odpowiednim doborze warunków procesu krawędzie minitabletek są jednolicie powleczone.



## Kontrola jakości

Obecnie brak w farmakopeach wytycznych dotyczących badań minitabletek, a wszystkie testy prowadzi się zgodnie ze wskazaniami dotyczącymi standardowych tabletek, często wprowadzając jedynie pewne modyfikacje umożliwiające dostosowanie testów do rozmiarów minitabletek. Na przykład badanie uwalniania może wymagać użycia kilku minitabletek w zlewce, co odpowiada pojedynczej dawce.



# Minitabletki z substancjami leczniczymi

W ramach projektu opracowano minitabletki z wybranymi substancjami leczniczymi: karbamazepiną, loratadyną, walsartanem, kandesartanem cyksetyłu, pantoprazolem sodowym, bursztynianem metoprololu, chlorowodorkiem werapamilu, hydrochlorotiazylem, lorazepamem.

Dla 20 substancji leczniczych przygotowano schematy pozwalające na projektowanie zawartości substancji leczniczej w masach tabletkowych i liczby minitabletek w dozie w zależności od dawkowania, wielkości minitabletek i wieku dziecka.

## DOZOWNIKI LICZĄCE

Minitabletki pozwalają na indywidualizację terapii, jednak potrzebny jest do tego odpowiedni dozownik.

Dispensery do minitabletek powinny pozwalać na dozowanie minitabletek pojedynczo lub małymi grupami (po 3-5 sztuk), aby umożliwić elastyczne dobieranie dawki w zależności od potrzeb pacjenta. Obecnie jest kilka firm zajmujących się tworzeniem i upowszechnianiem dozowników (np. Sensidose, Balda Medical).<sup>10</sup>

W ramach projektu wspólnie z Katedrą Mechaniki i Mechatroniki Politechniki Gdańskiej opracowano prosty i tani dozownik, który może być dołączany do pojemnika z minitabletkami. Projekt dozownika jest w fazie dalszego rozwoju produkcyjnego.



Opracowany schemat dawkowania minitabletek z przykładową substancją leczniczą (furosemid) dla dzieci w wieku 1-17 lat.

SUBSTANCJA LECZNICZA		<b>FUROSEMID</b>						
GRUPA WIEKOWA WG WSKAZAŃ		> 1 miesiąca						
DAWKA JEDNORAZOWA [mg/kg m.c.]		1 - 6						
DAWKA ŚREDNIA [mg/kg m.c.]		3.5						
OPTYMALNA ZAWARTOŚĆ API W MASIE TABLETKOWEJ		50.0%						
PARAMETRY MINITABLETEK								
ŚREDNICA TABL [mm]	2		2.5		3			
MASA TABLETKI [mg]	6.0		12.0		18.0			
dawka API/tabl [mg]	3.0		6.0		9.0			
DAWKOWANIE								
WIEK [lata]	średnia masa ciała [kg]	DAWKA API [mg]	liczba [szt]		DAWKA [mg]	liczba [szt]		DAWKA [mg]
			min - <b>medium</b> - max	min - <b>medium</b> - max		min - <b>medium</b> - max	min - <b>medium</b> - max	
6 m-cy	7.9	27.5	3 - <b>9</b> - 16	27	1 - <b>5</b> - 8	30	1 - <b>3</b> - 5	27
7 m-cy	8.3	28.9	3 - <b>10</b> - 17	30	1 - <b>5</b> - 8	30	1 - <b>3</b> - 6	27
8 m-cy	8.6	30.1	3 - <b>10</b> - 17	30	1 - <b>5</b> - 9	30	1 - <b>3</b> - 6	27
9 m-cy	8.9	31.2	3 - <b>10</b> - 18	30	1 - <b>5</b> - 9	30	1 - <b>3</b> - 6	27
10 m-cy	9.3	32.4	3 - <b>11</b> - 19	33	2 - <b>5</b> - 9	30	1 - <b>4</b> - 6	36
11 m-cy	9.6	33.4	3 - <b>11</b> - 19	33	2 - <b>6</b> - 10	36	1 - <b>4</b> - 6	36
12 m-cy	9.9	34.5	3 - <b>11</b> - 20	33	2 - <b>6</b> - 10	36	1 - <b>4</b> - 7	36
2	12.5	43.8	4 - <b>15</b> - 25	45	2 - <b>7</b> - 13	42	1 - <b>5</b> - 8	45
3	15.0	52.5	5 - <b>18</b> - 30	54	3 - <b>9</b> - 15	54	2 - <b>6</b> - 10	54
4	16.8	58.6	6 - <b>20</b> - 34	60	3 - <b>10</b> - 17	60	2 - <b>7</b> - 11	63
5	19.0	66.5	6 - <b>22</b> - 38	66	3 - <b>11</b> - 19	66	2 - <b>7</b> - 13	63
6	21.0	73.5	7 - <b>25</b> - 42	75	4 - <b>12</b> - 21	72	2 - <b>8</b> - 14	72
7	23.8	83.1	8 - <b>28</b> - 48	84	4 - <b>14</b> - 24	84	3 - <b>9</b> - 16	81
8	26.5	92.8	9 - <b>31</b> - 53	93	4 - <b>15</b> - 27	90	3 - <b>10</b> - 18	90
9	29.8	104.1	10 - <b>35</b> - 60	105	5 - <b>17</b> - 30	102	3 - <b>12</b> - 20	108
10	33.5	117.3	11 - <b>39</b> - 67	117	6 - <b>20</b> - 34	120	4 - <b>13</b> - 22	117
11	37.8	132.1	13 - <b>44</b> - 76	132	6 - <b>22</b> - 38	132	4 - <b>15</b> - 25	135
12	42.5	148.8	14 - <b>50</b> - 85	150	7 - <b>25</b> - 43	150	5 - <b>17</b> - 28	153
13	47.3	165.4	16 - <b>55</b> - 95	165	8 - <b>28</b> - 47	168	5 - <b>18</b> - 32	162
14	51.8	181.1	17 - <b>60</b> - 104	180	9 - <b>30</b> - 52	180	6 - <b>20</b> - 35	180
15	56.0	196.0	19 - <b>65</b> - 112	195	9 - <b>33</b> - 56	198	6 - <b>22</b> - 37	198
16	60.0	210.0	20 - <b>70</b> - 120	210	10 - <b>35</b> - 60	210	7 - <b>23</b> - 40	207
17	61.8	216.3	21 - <b>72</b> - 124	216	10 - <b>36</b> - 62	216	7 - <b>24</b> - 41	216

#### Przykład:

Przy zawartości 50% furosemidu w masie do tabletkowania dziecko w wieku 3 lat otrzyma potrzebną średnią dawkę leku w 9 minitabletkach o średnicy 2,5 mm lub w 6 minitabletkach o średnicy 3 mm. Przyjęcie przez dziecko 3-15 minitabletek o średnicy 2,5 mm zawiera się w zalecanej przedziale dawkowania furosemidu (1-6 mg/kg m.c.)

## Bibliografia:

1. Aleksovski A., Dreu R., Gasperlin M. Planinsek O.  
"Mini-tablets: a contemporary system for oral drug delivery in targeted patient groups", *Expert Opinion in Drug Delivery*, 12(1), 65-84, 2015 r.
2. Sznitowska M.  
„Minitabletki- nowe rozwiązania technologiczne i terapeutyczne”, *Świat Przemysłu Farmaceutycznego*, 3, 12-15, 2012 r.
3. Stoltenberg I., Breitkreutz J.  
"Orally disintegrating mini-tablets (ODTMs)- A novel solid oral dosage form for paediatric use" *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 78, 462-469, 2011 r.
4. Klingmann V., Spomer N., Lerch Ch., Stoltenberg I., Fromke C., Bosse H.M., Breitkreutz J., Meissner T.  
"Favorable acceptance of mini-tablets compared with syrup: a randomized controlled trial in infants and preschool children" *The Journal of Pediatrics*, 163, 6, 1728-1732, 2013 r.
5. Kluk A., Sznitowska M.  
„Application properties of oral gels as media for administration of minitables and pellets to paediatric patients" *International Journal of Pharmaceutics*, 460, 1-2, 228-233, 2014 r.
6. Kluk A., Sznitowska M., Brandt A., Sznurkowska K., Plata -Nazar K., Mysliwiec M., Kaminska B., Kotlowska H.  
"Can preschool-aged children swallow several minitables at a time? Results from a clinical pilot study. *International Journal of Pharmaceutics*", 485(1-2), 1-6, 2015 r.
7. European Medicines Agency.  
"Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use", Review 2, 1-24, 2012 r.
8. Tissen C.; Woertz K.; Breitkreutz J.; Kleinebudde P.  
"Development of mini-tablets with 1 mm and 2 mm diameter" *International Journal of Pharmaceutics*, 416(1),164-170, 2011r.
9. Czajkowska M., Sznitowska M., Kleinebudde P.  
"Determination of coating thickness of minitables and pellets by dynamic image analysis". *International Journal of Pharmaceutics*, 495(1), 347-53, 2015 r.
10. Nyholm D., Ehrnebo M., Lewander T., Troolin C. G., Bäckström T., Panagiotidis G., Spira J., Nyström C., Aquilonius S.-M.  
"Frequent administration of levodopa/carbidopa micro-tablets vs levodopa/carbidopa/entacapone in healthy volunteers" *Acta Neurologica Scandinavica*, 127(2), 124-132, 2013 r.

**Katedra Farmacji Stosowanej**  
**Gdański Uniwersytet Medyczny**  
ul. Hallera 107, 80-416 Gdańsk  
tel. 58-349 10 85