

**UNIVERSITETET I TROMSØ UiT**



## Nye legemiddelformer for barn – er minitabletter løsningen?

Ingunn Tho  
Institutt for Farmasi, Universitetet i Tromsø

Nettverksseminar Solstrand 12.11.12

---

---

---

---

---

---

---

---

### Disposisjon



[www.ritter-pharma-technik.de](http://www.ritter-pharma-technik.de)

- Minitabletter
  - Hva er det?
  - Hvorfor minitabletter?
  - Viktig parametere ved formulering av minitabletter
  - Hvordan tolereres de av små barn?
- Andre nye alternativer
  - Smeltetabletter (ODT)
  - Multipartikulære systemer
  - *Orodispersible* filmer / buccale «wafers»

2 12.11.2012 UNIVERSITETET I TROMSØ UiT

---

---

---

---

---

---

---

---

### Grunnleggende kriterier for legemidler til barn



- Biotilgjengelighet
- Trygge hjelpestoffer
- Akseptabel smak
- God doseringsnøyaktighet
- Enkel og trygg administrering
- Sosiokulturelt akseptable
- Presis og klar produktinformasjon
- Ofte også ønske om **fleksibel doseringsmulighet**
  - dosering etter kroppsvekt/overflate – behov for dosejusteringer underveis

*Breitkreutz and Boos, Exp. Opin. Drug Deliv. 4 (2007) 37-45*

3 12.11.2012 UNIVERSITETET I TROMSØ UiT

---

---

---

---

---

---

---

---

### Hva er minitabletter?

- «Mikro»-tabletter
- Tabletter med en diameter på < 3 mm\*

minitabletter Ø 2 mm

ved siden av tablett Ø 11 mm

\* Lennartz and Melck, Int. J. Pharm. 173 (1998) 75-83

UNIVERSITETET I TROMSØ UIT

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Hva er minitabletter?

Fremstilles ved komprimering med multiple stempler

Eksempel) 15-tip 2 mm konkave stempler m/matrise

2 mm konkave minitabletter

UNIVERSITETET I TROMSØ UIT

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Hvorfor minitabletter?

- EMA Reflection Paper, Formulations of choice for the paediatric population (2006)
  - Solid dosage forms
  - Multiparticulates (granules, pellets, mini-tablets)
- EMA Draft: Guidelines on pharmaceutical development of medicines for paediatric use (2011)
  - Acceptability of tablets as a function of children's age and tablet size
  - Tablets 3-5 mm diameter for children 2-5 years => single mini-tablets
- WHO campaign "Make medicines child size" (2008)
- WHO report on the informal expert meeting on dosage forms of medicines for children (2009)

UNIVERSITETET I TROMSØ UIT

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Hvorfor minitabletter?

- Fast legemiddelform
  - God stabilitet
  - God doseringsnøyaktighet
- Kan brukes på flere måter ⇒ fleksibilitet
  - Enkeltvis
  - Som multipartikulært system
- Egner seg godt til film coating
  - Maskering av smak
  - Modifisert frigjøring av virkestoff

7 12.11.2012 UNIVERSITETET I TROMSØ UIT

---

---

---

---

---

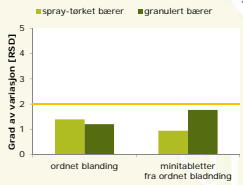
---

---

---

### Viktige parametere ved formulering av minitabletter

- Doseringsnøyaktighet
  - God pulverflyt  
→ jevn fylling under fremstilling
- Økt doseringsnøyaktighet i lavdoserte preparater
  - ⇒ Ordnete blandinger
  - Bærerpartikkel: 200 µm
  - Mikronisert virkestoff: 10 µm



Grand av variasjon (RSD)

■ spray-tørket bærer ■ granulert bærer

ordnet blanding minitabletter fra ordnet blanding

Bærer: mannitol (180 – 250 µm)  
Mikronisert virkestoff: Na-salicylate (5-10 µm)  
2 mm minitabletter – tablettvekt 6 mg

Sandberg Leding, Mattsson, Tho, in preparation (2012)

8 12.11.2012 UNIVERSITETET I TROMSØ UIT

---

---

---

---

---

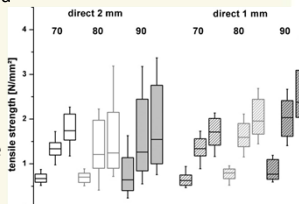
---

---

---

### Viktige parametere ved formulering av minitabletter

- Direkte komprimering eller mikrogranulat
  - Partikkelstørrelse vs matrisediameter
- Ønsker høyt virkestoffinnhold
  - Komprimerbarhet av virkestoffet
  - Hjelpstoffer
- Størrelse
  - Ned til Ø 1 mm (90 % virkestoff)
- Tilstrekkelig mekanisk styrke
  - Problematiske ved høyt virkestoffinnhold



tensile strength [N/mm<sup>2</sup>]

direct 2 mm direct 1 mm

70 80 90 70 80 90

Tissen et al., Int. J. Pharm. 416 (2011) 164-170

9 12.11.2012 UNIVERSITETET I TROMSØ UIT

---

---

---

---

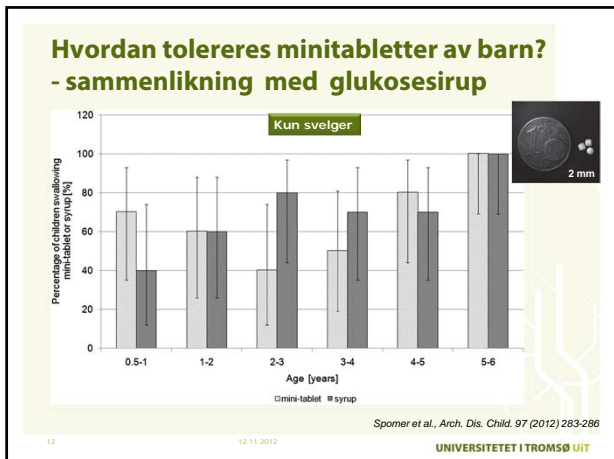
---

---

---

---






---

---

---

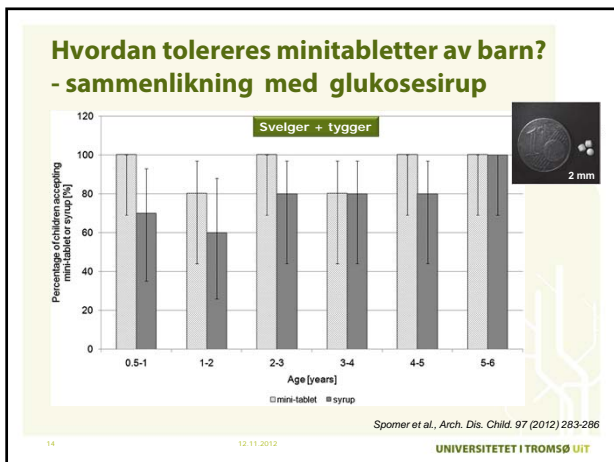
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

- ### Orally disintegrating minitablets (ODTM)
- Smeltetabletter i minitablett størrelse
  - Smelter raskt på tunga
    - Godt egnet til de minste barna (> 6 mnd)
    - Smak og opplevelse i munnen er viktig
  - Formuleringen må
    - Ha god flyt → gi lav dosevariasjon
    - God komprimerbarhet → gi tabletter med tilstrekkelig bruddstyrke
    - Fuktes raskt → løse seg raskt opp i munnen
  - Kommersielle co-prosedyrte bruksferdige hjelpestoffer
    - Mannitol + disintegrant (maistivelse, crospovidone, Na-CMC e.l)
- Stollenberg and Breitkreuz, Eur. J. Pharm. Biopharm. 78 (2011) 462-469
- UNIVERSITETET I TROMSØ UIT

---

---

---

---

---

---

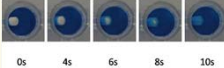
---

---

### Orally disintegrating minitablets (ODTM)

#### Formuleringseksempel

- Hydrochlorothiazide
  - Diuretikum, brukes til barn
  - WHO Model list
    - Essential medicines to children
  - Tabletter – voksne 12,5 mg  
⇒ off-lable
  - Ex tempore tilvirkes til barn (Tyskland)
  - Vanlig dosering 1-5 mg (enkeltdose)
- Mini-tabletter Ø 2 mm
  - 1 mg virkestoff
  - Tablettvekt 6.5mg
  - Sammensetning
    - Hydrochlorothiazide
    - Ludiflash®
    - Sodium stearyl fumarate (Pruv®)



16 12.11.2012 Stoltenberg and Breitkreuz, Eur. J. Pharm. Biopharm. 78 (2011) 462-469 + PBP meeting, Malta (2010) **UNIVERSITETET I TROMSØ UIT**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Orally disintegrating tablets (ODT)

- Smeltetabletter
  - Også i «vanlig» tablettstørrelse
- Samlebetegnelse for tabletter som løses raskt opp i munnen uten tilførsel av ekstra drikke
  - Ph.Eur < 3 min
  - USP < 30 sek
- Fremstilles ved vidt forskjellig teknologier
  - Komprimering
  - Frysetørking (lyophilization) – Zydis® teknologi
  - Smelteteknologier
- Forpakning er viktig → stabilitet



17 12.11.2012 **UNIVERSITETET I TROMSØ UIT**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Multipartikulære systemer

- Multipartikulære systemer basert på
  - Granulat
  - Pellets
  - Minitabletter
- Dosen fordelt på multiple små enheter
- Godt egnet til film-coatet
  - Modifisert frisetting
- Kan pakkes i saches med en dose
- Sprinkles



18 12.11.2012 **UNIVERSITETET I TROMSØ UIT**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Multipartikulære systemer

- Behov for dosedispenser
- Hente fra næringsmiddel-industrien?




Wening and Breikreutz, *Int. J. Pharm.* 395 (2010) 174–181

19 12.11.2012 UNIVERSITETET I TROMSØ UIT

---

---

---

---

---


---

---



---

### Multipartikulære systemer

- Film-coateded partikler på en doseringsskje – tilsetter vann og en «pudding» dannes i løpet av få minutter



Parvulet\* Technology - www.egalet.dk

Tas i bruk av Sandoz (Novartis)

Walsh et al., *Int. J. Pharm.* 415 (2011) 221-231

20 12.11.2012 UNIVERSITETET I TROMSØ UIT

---

---

---

---

---

---

---

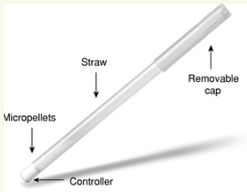

---

### Multipartikulære systemer

Trukket pga kostnader

- Dose-sipping technology
  - Mikropelletts i et sugerør – til bruk i ønsket drikke

Dose-sipping syringe

ClaroSip® (Clarithromycin), Grünenthal, Tyskland

Raumedic / Sandoz, Tyskland

Breikreutz and Boos, *Exp. Opin. Drug Deliv.* 4 (2007) 37-45

21 12.11.2012 UNIVERSITETET I TROMSØ UIT

---

---

---

---

---

---

---

---

### Solid dosage pen

Feeder mechanism    Drug loaded rod    Cutting mechanism  
Adjusting screw    Sample outlet    Sealing cap

Kutter skiver  
 Ø 4.5 mm  
 Ø 3.5 mm  
 Ø 2.7 mm

- En skive kan sammenliknes med en mini-tablett  
 ⇒ økt mulighet for fleksibel dosering

Wening and Breitkreuz, Int. J. Pharm. 395 (2010) 174–181

22    12.11.2012    UNIVERSITETET I TROMSØ UIT

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Orodispersible filmer / buccale wafers

- Klistres på innsiden av kinnet – løses raskt opp
- For lokal eller systemisk effekt

Hoffmann et al., Expert Opin. Drug Deliv. 8 (2011) 299-316

23    12.11.2012    UNIVERSITETET I TROMSØ UIT

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Hva er løsningen til barn?

- Mangler data på gastro-intestinal transit av legemiddel-formuleringer i barn\*
- Fleksible faste legemiddelformer
  - Teknologien finnes
- Behov for flere typer doseringssystemer
  - Minitabletter
  - Smeltetabletter
  - Multipartikulære systemer
  - Orodispersible filmer

\* Bowles et al., Int. J. Pharm. 395 (2010) 37-43

24    12.11.2012    UNIVERSITETET I TROMSØ UIT

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---