*Anna Kluk*

# *Pediatryczne wielozbiornikowe postacie leku dla walsartanu i kandesartanu*

*Praca wykonana*
***w Katedrze i Zakładzie Farmacji Stosowanej***
***Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego***
*i przedstawiona*
***Radzie Wydziału Farmaceutycznego***
*w celu uzyskania stopnia*
*doktora nauk farmaceutycznych*

*Promotor pracy:*
***Prof. dr hab. Małgorzata Sznitowska***

*Badania częściowo finansowane przez:*
*MNiSW,* ***grant N N405 624638***
*oraz* ***MN 01-00092/08***
*NCBiR,* ***grant PBS1/A7/3/2012***

# Spis treści

**Współpraca** ..... **5**
**Streszczenie** ..... **6**
**Abstract** ..... **9**
**Publikacje z wyników pracy** ..... **12**
**Wykaz używanych skrótów** ..... **13**

I. ***WSTĘP*** ..... 15

**Charakterystyka populacji pediatrycznej** ..... **15**
**Problemy farmakoterapii dziecięcej** ..... **16**

Odpowiednia postać leku ..... 17
Procedury przygotowawcze ..... 18
Uregulowania prawne ..... 19

**Pediatryczna postać leku doustnego – wymagania i oczekiwania** ..... **22**

Dawkowanie ..... 23
Połykanie ..... 25
Akceptowalność ..... 27

**Tradycyjne postacie leku doustnego dla dzieci** ..... **33**

Roztwory ..... 33
Krople doustne ..... 34
Syropy ..... 35
Zawiesiny ..... 35
Płynne postacie leku otrzymywane *ex tempore* ..... 36
Proszki i granulaty doustne ..... 37
Tabletki i kapsułki ..... 38

**Nowoczesne formy leku dla dzieci** ..... **39**

Pastylki i lizaki ..... 39
Tabletki do rozgryzania i żucia oraz gumy do żucia ..... 41
Tabletki rozpadające się w jamie ustnej (ODT) ..... 42
Lamelki ..... 42
Minitabletki ..... 43

II. ***CEL I ZAŁOŻENIA PRACY*** ..... 47

III. ***METODYKA*** ..... 49

**1. Aparatura, odczynniki, materiały** ..... **49**

1.1. Aparatura ..... 49
1.2. Odczynniki ..... 51
1.3. Materiały ..... 52

**2. Minitabletki** ..... **54**

2.1. Schematy dawkowania minitabletek ..... 54
2.2. Otrzymywanie minitabletek niepowlekanych ..... 55
2.3. Otrzymywanie minitabletek powlekanych ..... 57
2.4. Właściwości fizyczne minitabletek ..... 59

2.5. Zawartość i uwalnianie substancji leczniczych z minitabletek ..... 61
2.6. Badanie trwałości ..... 62

**3. Minitabletki szybko rozpadające się w jamie ustnej ..... 63**

3.1. Otrzymywanie minitabletek ..... 63
3.2. Badania ..... 64

**4. Peletki ..... 66**

4.1. Schematy dawkowania peletek ..... 66
4.2. Peletki otrzymywane metoda ekstruzji i sferonizacji ..... 66
4.3. Peletki otrzymywane metodą natryskiwania ..... 67
4.4. Zawartość i uwalnianie substancji leczniczych z peletek ..... 68
4.5. Ocena właściwości fizycznych peletek ..... 69

**5. Analiza ilościowa walsartanu i kandesartanu cyleksetylu ..... 70**

5.1. Warunki analizy HPLC ..... 70
5.2. Krzywe wzorcowe ..... 71

**6. Smakowe żele doustne ..... 72**

6.1. Otrzymywanie ..... 72
6.2. Ocena właściwości fizycznych ..... 73
6.3. Ocena właściwości organoleptycznych i zdolności żeli do maskowania cząstek stałych – badanie kliniczne na dorosłych ..... 75

**7. Badanie zdolności połykania minitabletek przez dzieci w wieku przedszkolnym ..... 78**

7.1. Sporządzanie minitabletek ..... 78
7.2. Otrzymywanie żelu rozpraszającego ..... 79
7.3. Procedura badania ..... 80
7.4. Opracowanie wyników ..... 81

**8. Badanie smaku ..... 82**

8.1. Badanie organoleptyczne na dorosłych ..... 82
8.2. Badanie z wykorzystaniem elektronicznego języka ..... 83

IV. ***WYNIKI*** ..... 85

**1. Minitabletki ..... 85**

1.1. Schematy dawkowania minitabletek ..... 85
1.2. Otrzymywanie minitabletek ..... 85
1.3. Otrzymywanie minitabletek powlekanych ..... 87
1.4. Charakterystyka minitabletek z substancjami leczniczymi ..... 92
1.5. Zawartość i uwalnianie substancji leczniczych ..... 94
1.6. Badania trwałości ..... 102

**2. Minitabletki szybko rozpadające się w jamie ustnej ..... 106**
**3. Peletki ..... 109**

3.1. Schematy dawkowania peletek ..... 109
3.2. Otrzymywanie peletek ..... 110
3.3. Właściwości peletek z substancjami leczniczymi ..... 112
3.4. Zawartość i szybkość uwalniania substancji leczniczych ..... 115

**4. Smakowe żele doustne ..... 118**
**5. Połykanie minitabletek przez dzieci w wieku przedszkolnym ..... 125**

**6. Badanie smaku..... 130**

V. ***DYSKUSJA WYNIKÓW*** ..... 134

VI. ***WNIOSKI*** ..... 151

VII. ***SPIS RYCIN*** ..... 153

VIII. ***SPIS TABEL*** ..... 156

IX. ***PIŚMIENNICTWO*** ..... 158

X. ***ZAŁĄCZNIKI*** ..... 167

# Współpraca

Składam serdeczne podziękowania

***Pani prof. dr hab. med. Małgorzacie Myśliwiec*** *i* ***Pani dr n. med. Agnieszce Brandt*** *z Katedry i Kliniki Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii, Oddziału Diabetologii Dziecięcej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego*

*oraz* ***Pani prof. dr hab. Barbarze Kamińskiej, Pani dr n. med. Katarzynie Plata-Nazar*** *i* ***Pani dr n. med. Katarzynie Sznurkowskiej*** *z Katedry i Kliniki Pediatrii, Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego*

za współpracę w badaniach klinicznych z udziałem dzieci.

Chciałabym podziękować również

***Panu prof. Stanowi Srčičowi*** *oraz Jego współpracownikom z Uniwersytetu w Ljubljanie*

za pomoc w optymalizacji procesu powlekania minitabletek.

Dziękuję także

***Panu prof. dr hab. inż. Wojciechowi Wróblewskiemu, Pani dr hab. inż. Patrycji Ciosek-Skibińskiej*** *oraz* ***Pani dr inż. Małgorzacie Wesoły*** *z Zakładu Mikrobioanalityki Politechniki Warszawskiej*

za współpracę w badaniach smaku z użyciem elektronicznego języka.

Podziękowania kieruję również do

***Pani mgr farm. Anny Madaneckiej*** *z Działu Badań i Rozwoju Zakładów Farmaceutycznych Polpharma S.A.*

za pomoc w realizacji wstępnych badań nad tabletkowaniem.

# Streszczenie

Pediatryczna forma leku doustnego jest dla technologii farmaceutycznej szczególnym wyzwaniem, gdyż poza standardowymi wymaganiami skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, powinna spełniać dodatkowe kryteria, wynikające ze specyfiki populacji dziecięcej. Najpopularniejsze formy leku dla dzieci to postacie płynne. Barierą w ich stosowaniu jest jednak problem ze skutecznym maskowaniem smaku, a także często mała stabilność fizyczna i chemiczna, a także mikrobiologiczna produktu leczniczego. Stała postać jest także nieodpowiednia, ponieważ małe dzieci nie połykają tradycyjnych tabletek i kapsułek, a ponadto indywidualne dobranie dawki wymaga kruszenia lub dzielenia tabletek i mieszania leku z pożywieniem lub płynem, co zwiększa ryzyko interakcji i często nie maskuje przykrego smaku.

Przedmiotem niniejszej pracy była próba sporządzenia pediatrycznych postaci leku w formie stałej, która dzięki redukcji rozmiaru łączyłaby zalety postaci płynnej (elastyczność dawkowania, łatwość połykania) z zaletami postaci stałej (maskowanie smaku, modyfikacja uwalniania). Koncepcja ta zakładała stworzenie małych „zbiorników", zawierających substancję leczniczą – peletek i minitabletek, które podawane w ilości zależnej od wieku dziecka, samodzielnie lub zawieszone w odpowiednim nośniku, tworzyłyby tzw. wielozbiornikową postać leku.

Celem pracy było zaprojektowanie i sporządzenie minitabletek o niemodyfikowanym uwalnianiu oraz szybko rozpadających się w jamie ustnej, a także peletek o szybkim uwalnianiu, w tym form powlekanych otoczką maskującą smak. Dodatkowo zaplanowano stworzenie uniwersalnego żelu smakowego, będącego nośnikiem ułatwiającym połykanie cząstek. Wytypowano dwie modelowe substancje lecznicze – walsartan (Val) i kandesartan cyleksetylu (CC) – obie stosowane w farmakoterapii nadciśnienia u dzieci, odpowiednio w dawkach 0,9 – 2,0 mg/kg m.c. oraz 0,23 – 0,35 mg/kg m.c.

Badania koncentrowały się na opracowaniu technologii otrzymywania zaprojektowanych postaci leku oraz ocenie ich właściwości fizycznych, dostępności farmaceutycznej i stabilności. Szczególną uwagę zwracano na wybór warunków procesów wytwarzania i kontroli jakości, krytycznych przy wdrażaniu do produkcji. Dla minitabletek zaprojektowano dodatkowo dwa badania kliniczne, testujące celowość ich zastosowania u dzieci pod względem łatwości połykania i akceptowalności smaku.

Zaproponowano arkusze obliczeniowe, pozwalające na dobór ilości minitabletek i peletek w zależności od wieku dziecka, z uwzględnieniem zawartości substancji leczniczej w formulacji. W ten sposób stworzono uniwersalne narzędzie, pozwalające zaplanować podstawowe parametry minitabletek i peletek już w początkowym etapie ich rozwoju jako formy pediatrycznej.

Minitabletki o średnicy 2,5 mm z Val (dawka 5 mg) i CC (dawka 0,9 mg) sporządzano tradycyjną techniką mokrej granulacji i tabletkowania z użyciem stempli jedno- i wielotrzpieniowych. Val stanowił 40% (w/w) masy tabletkowej, natomiast CC – 5% (w/w). Przeprowadzone badania dowiodły, że o ile do produkcji minitabletek można zastosować tradycyjne substancje pomocnicze, znane technologie i powszechnie używane linie produkcyjne oraz urządzenia, to niektóre etapy ich wytwarzania (np. powlekanie), a także kontrola jakości gotowych minitabletek (np. czas rozpadu, twardość, dostępność farmaceutyczna) stwarzają pewne trudności związane z niedostosowaniem standardowych urządzeń do tak małego rozmiaru minitabletek. W ramach niniejszej pracy zaproponowano zmodyfikowane metody badania czasu rozpadu, twardości i dostępności farmaceutycznej, dedykowane minitabletkom.

Powlekanie minitabletek *Eudragitem E* – polimerem maskującym smak substancji leczniczych, prowadzono w złożu fluidalnym. Z powodu trudności z uzyskaniem właściwej dyspersji zmodyfikowano sposób jej przygotowywania, proponowany przez producenta polimeru. Optymalizacja parametrów powlekania minitabletek pozwoliła na prowadzenie procesu z satysfakcjonującą wydajnością i uzyskanie otoczki dobrej jakości. Wyniki badania czasu rozpadu dowiodły, że otoczka grubości 100 µm była wystarczająco odporna na rozpad w proponowanym żelu doustnym i zapewniała szybki rozpad minitabletek w środowisku żołądka.

Badanie dostępności farmaceutycznej (uwalnianie w buforze fosforanowym pH 6,5) potwierdziło uzyskanie minitabletek niepowlekanych o szybkim uwalnianiu substancji leczniczych (80 % dawki deklarowanej dawki uwolnione po 20 i 30 min, odpowiednio dla Val i CC). Nie udało się jednak uzyskać szybkiego uwalniania z minitabletek powlekanych (w obu przypadkach 80% dawki uwolniło się po 40 min), ponieważ *Eudragit E* w tym środowisku charakteryzuje się niską rozpuszczalnością. Ze względu na trwałość substancji leczniczych nie można było prowadzić badania uwalniania w 0,1 mol/L kwasie solnym. W środowisku buforu o pH 6,5 uwalnianie z minitabletek zawieszonych w żelu doustnym było także znacząco spowolnione.

Do produkcji minitabletek szybko rozpadających się w jamie ustnej - ODMT (z ang. *orodispersable minitablets*) wykorzystano handlowe substancje pomocnicze, dedykowane formom szybko rozpadającym się w jamie ustnej (*Parteck, Prosolv, Ludiflash, Pearlitol*). Wszystkie uzyskane minitabletki z CC charakteryzowały się szybkim uwalnianiem (80% dawki deklarowanej uwolnione po 30 s), natomiast dla Val odpowiedni okazał się tylko *Parteck*.

Przeprowadzono testy kliniczne nad umiejętnością połykania minitabletek u dzieci w wieku 2-3 lat. Akceptowalność minitabletek zarejestrowano u 83% badanych dzieci. Nie zaobserwowano znaczących różnic pomiędzy 2- i 3- latkami. Jednak tylko 50% dwulatków i 64% trzylatków było w stanie połknąć minitabletki bez pogryzienia.

Pomimo gorzkiego smaku Val, wyniki badania przeprowadzonego z udziałem dorosłych ochotników udowodniły wysoką akceptowalność smaku minitabletek szybko rozpadających się w jamie ustnej, a w przypadku minitabletek konwencjonalnych potwierdziły skuteczność otoczki w maskowaniu smaku Val, niezależnie od zastosowanego polimeru (*Eudragit E*/ HPMC). Istotnie odczuwalna różnica smaku pomiędzy minitabletkami powlekanymi i niepowlekanymi została także potwierdzona instrumentalnie z zastosowaniem elektronicznego języka.

Wielozbiornikową postać leku otrzymano również sporządzając peletki. Optymalizując proces ekstruzji i sferonizacji, uzyskano peletki z CC inkorporowanym w rdzeniu (315 - 500 µm). Zastosowana otoczka z *Eudragitu E* (20 µm) znacząco spowolniła uwalnianie CC i z tego względu peletki otrzymywano także metodą powlekania rdzeni placebo otoczką z *Eudragitu E*, zawierającą 5% CC. Uzyskano uwalnianie 80% dawki po 75 min. Dla Val zaprojektowano peletki z rdzeniem pęczniejącym z karagenu, z których obserwowano szybkie uwalnianie (80% dawki po 20 min).

W celu łatwego połykania minitabletek lub peletek, zaprojektowano uniwersalny nośnik żelowy, w którym można byłoby zawieszać odmierzoną ilość jednostek przed podaniem dziecku. Hydrożele z karmelozy sodu lub karbomeru wytwarzano z dodatkiem substancji pomocniczych, tj. sacharozy, gliceryny, sorbinianu potasu i parabenów. Oceniano właściwości aplikacyjne żeli standardowymi testami (lepkość, sedymentacja) oraz zaprojektowanymi badaniami dodatkowymi – wytrząsania żelu z łyżki, ciągliwości, zdolności do rozpraszania cząstek stałych oraz czasu rozpadu minitabletek w żelu. Ustalono, że 1,0 – 1,5% żele z karmelozy sodu i 0,25 – 0,5% żele z karbomeru mogą być odpowiednimi nośnikami do podawania doustnego minitabletek i peletek. Wyniki badania *in vivo* w jamie ustnej nie potwierdziły większej skuteczności żeli w porównaniu z syropem OraSweet, pod względem stopnia maskowania obecności minitabletek i peletek placebo w jamie ustnej.

# Abstract

Oral pediatric drug forms is a challenge for pharmaceutical technology since beyond the standard requirements of safety and efficacy, it should meet additional criteria, resulting from the specificity of the pediatric population. Liquid forms like drops, syrups, solutions are still considered as the most suitable for children. However, a significant barrier in their usage is the common problem with effective taste masking, as well as poor physical, chemical and microbiological stability of the final drug product. The solid form is also inadequate, since small children cannot swallow the conventional tablets and capsules. Moreover, individual dose adjustment requires crushing or dividing tablets and mixing with food or beverages, which increases the risk of interactions and often does not mask unpleasant taste.

The main objective of this study was to design an oral solid dosage form for pediatrics, which due to reduced size of the particles can combine the advantages of the liquid forms (dosing flexibility, easy swallowing) with the advantages of solids (taste masking, modified release). The intention was to create small "reservoirs" containing drug substance - pellets and minitablets, which could be administered in an age-dependent dose, alone or suspended in a suitable carrier, and would create a “multicompartment oral drug form”.

The particular aims included design and preparation of three types of the formulations: pellets, immediate release minitablets (as coated and uncoated units) and orodispersable minitablets (ODMTs), as well as designing oral flavoured gel as a standard vehicle that can facilitate ingestion of the solid multiparticulate units. Candesartan cilexetil (CC) and valsartan (Val) were chosen as model drugs. Both are successfully used in the pharmacotherapy of hypertension in children, at doses of 0.23 - 0.35 mg / kg b.w. and 0.9 - 2.0 mg / kg b.w., respectively.

The study focused on technology development to obtain minitablets and pellets as well as on evaluation of their physical properties, dissolution and stability. Particular attention was paid to the choice of the conditions of manufacturing process and quality control, critical in the implementation for the production. Additionally, for minitablets two clinical studies were performed to test the suitability of the use of minitablets as pediatric dosage forms. They were tested in terms of the taste acceptability and the children’s ability to swallow several units at a time.

The quantitative and volumetric dosage schemes for minitablets and pellets were designed in order to select the required amount of minitablets and pellets, depending on the children age, and to choose the proper concentration of drug substance in the formulation.

The proposed spreadsheets could be an universal tool that allows to plan the basic parameters of minitablets and pellet at an early stage of their development as a pediatric dosage forms.

Minitablets with a diameter of 2.5 mm, containing Val (dose 5 mg) and CC (dose 0.9 mg) were prepared with the traditional techiques of wet granulation and tabletting with single and multiple minipunches. The granulated mass contained 40% w/w of Val and 5% w/w of CC. The results allowed to confirm, that minitablets can be produced with standard excipients, known technologies and commonly used equipment, however the small size of minitablets can cause some difficulties at certain stages of their production (eg. coating) as well as in quality control tests (eg. disintegration time, hardness, dissolution). In the framework of these studies some adaptations of standard devices and modified methods were proposed for testing disintegration time, hardness and dissolution rate of minitablets.

In order to mask unpleasant taste of the active substances, minitablet cores were coated with *Eudragit E* in a fluid bed system. Due to difficulties in obtaining a proper dispersion of the polymer the method of its preparation, proposed by the manufacturer, needed to be modified. The coating proces was also optimized on a laboratory scale with regard to the selection of process conditions. It allowed to perform the process with a satisfactory yield and to obtain good quality of the final coating. The results of disintegration test have shown that the film thickness of 100 μm was sufficiently resistant to disintegration in the pH of proposed oral gel and could provide rapid disintegration of the minitablet in stomach.

Dissolution tests (phosphate buffer pH 6,5) confirmed that uncoated minitablets with both CC and Val were characterized by fast dissolution (80% of the declared dose dissolved within 20 and 30 min, respectively, for Val and CC). However, obtaining the fast dissolution for coated minitablets has been failed (in both cases, 80% of the dose was released only after 40 min), as *Eudragit E* has a low solubility in pH of the dissolution medium. Due to the limited stability of CC and Val in acidic environment, it was impossible to perform dissolution test in 0,1 mol/L HCl. In the standard test conditions *in vitro* (pH 6.5) further retardation was observed, when minitablets were suspended in the oral gel.

Orodispersable minitablets (ODMTs) were prepared using a commercial mixtures of excipients dedicated to fast disintegrating oral forms (*Parteck, Prosolv, Ludiflash, Pearlitol*). All minitablets with CC were characterized by fast dissolution profile (80% of the declared dose released after 30 s), whereas for Val, minitabletting was successful only with *Parteck*.

The acceptability of minitablets as pediatric drug forms was tested during clinical trials, when the ability to swallow minitablets (dose of 5 or 10 units) by children aged 2-3 years was explored. The swallowing of minitablets has been registered for 83% of children. None signifficant

difference between 2-yrs and 3-yrs was observed. However, only 50-60% of children were fully capable of swallowing all units without chewing.

Inspite of the bitter taste of Val, the results of a clinical trial in adult volunteers demonstrated a high taste acceptability of ODMTs. Moreover, the taste of coated minitablets was assessed as more acceptable than the taste of uncoated cores. These results confirmed the effectiveness of coating in the taste masking for Val, regardless of the polymer used (*Eudragit E* / HPMC). This significant difference in taste perception between coated and uncoated minitablets was also confirmed instrumentally using an electronic tongue.

Multicompartment drug form was also obtained, preparing pellets. Optimization of extrusion and spheronization processes resulted in preparation of pellets with CC in the core (315 - 500 µm). However, *Eudragit E* coating (20 µm) has significantly slowed down the dissolution rate (approx. 30% of the dose released after 2h). Therefore, 500 µm placebo cellets were coated using a standard coating mixture of *Eudragit E* with 5% of CC. From this formulation 80% of the dose dissolved after 75 min. The immediate drug release was finally achieved for Val pellets, when swellable carrageenan cores were produced (80% of the dose released after 20 min).

In order to facilitate the swallowing of minitablets and pellets a universal semisolid oral gel was designed, which could be an appropriate dispensing medium to suspend a precisely measured dose of units prior to administration to the child. The hydrogels were prepared with high viscosity sodium carmellose or carbomer, with addition of sucrose, glycerol, and potassium sorbate or parabens. The application properties of the gels were evaluated with standard methods (viscosity, sedimentation), but also with specially designed tests, like gel ductility, mass of the gel removed from a spoon under shaking, ability of the gels to disperse solid particles and disintegration of minitablets in the gels. It was found that oral hydrogels prepared either with 1.0% and 1.5% carmellose or 0.25% and 0.5% (w/w) carbomer were suitable for dispersing and delivery of minitablets or pellets, however, the *in vivo* perceptibility test for pellets and minitablets did not confirm that gels were more advantageous than syrup OraSweet.

## Publikacje z wyników pracy

1. Kluk A., Sznitowska M.: ***Preparing a coating mixture with Eudragit E PO – technological problems and suggested solutions***, Świat Przem. Farm. (2012), 1: 16–7.
2. Kluk A., Sznitowska M.: ***Application properties of oral gels as media for administration of minitablets and pellets for paediatric patients***, Int. J. Pharm. (2014), 460 (1-2): 228-233.
3. Kluk A., Sznitowska M., Brandt A., Myśliwiec M., Sznurkowska K., Plata-Nazar K., Kamińska B., Kotłowska H.: ***Can preschool-aged children swallow several minitablets at a time? Results from a clinical pilot study***, Int. J. Pharm. (2015), 485: 1-6.
4. Wesoły M., Kluk A., Sznitowska M., Ciosek P., Wróblewski W.: ***Dissolution tests of valsartan minitablets with an electronic tongue – studies on the influence of experimental conditions on the obtained results*** (2016) – praca wysłana do druku.

## Wykaz używanych skrótów

**CC** – kandesartan cyleksetylu lub formulacja z kandesartanem cyleksetylu:

**CC1N** – peletki laktozowe z CC w rdzeniu, niepowlekane

**CC1P** – peletki laktozowe z CC w rdzeniu, powlekane Eudragitem E

**CC2P** – celetki placebo powlekane Eudragitem E, z CC w otoczce

**CC3N** – peletki karagenowe z CC w rdzeniu, niepowlekane

**CC3P** – peletki karagenowe z CC w rdzeniu, powlekane Eudragitem E

**CMC** – karboksymetyloceluloza sodu lub żel z karmelozy sodu:

**CMC-N** – żel bez środków konserwujących

**CMC-P** – żel z parabenami

**CMC-S** – żel z sorbinianem potasu

**CMC-W** – wodny roztwór karmelozy sodu

**cz.** – część

**HPLC** – wysokosprawna chromatografia cieczowa

**HPMC** – hypromeloza

**Kan** – minitabletki z CC:

**Kan1N –** formulacja I, rdzenie niepowlekane

**Kan1P** – formulacja I, rdzenie Kan1N powlekane Eudragiem E

**Kan2N-1** – formulacja II, rdzenie niepowlekane, seria próbna 50 g

**Kan2N-2** – formulacja II, rdzenie niepowlekane, seria laboratoryjna 300 g

**Kan2P** –formulacja II, rdzenie Kan2N-2 powlekane Eudragiem E

**Lud –** Ludiflash

**m.c.** – masa ciała

**MeOH** – metanol

**nb** – nie badano

**ODMT** – *orodispersible minitablets* – minitabletki szybko rozpadające się w jamie ustnej

**PAA** – kwas poliakrylowy lub żel z kwasu poliakrylowego

**PAA-N** – żel bez konserwantów

**PAA-P** – żel z parabenami

**PAA-S** – żel z sorbinianem potasu

**PAA-W** – wodny roztwór karbomeru

**Par –** Parteck ODT

**Pea** – Pearlitol Flash

**Pro** – Prosolv ODT G2

**PVP** – poliwinylopirolidon, powidon

**rż** – rok życia

**(R)SD** – *(relative) standard devation* – (względne) odchylenie standardowe

**SLS** – laurylosiarczan sodu

**T20** – Tween 20

**temp.** – temperatura

**Val** – walsartan lub formulacje minitabletek z walsartanem

- **Val1N** – rdzenie niepowlekane
- **Val1P** – rdzenie Val1N powlekane Eudragitem E
- **Val1HPMC** – rdzenie Val1N powlekane hypromelozą (Vivacoat M)

**Vln** – formulacje peletek z walsartanem:

- **Vln1N** – rdzenie niepowlekane
- **Vln1P** – rdzenie Vln1N powlekane Eudragitem

# I. Wstęp

## Charakterystyka populacji pediatrycznej

Dzieci są szczególną grupą pacjentów, znacznie różniącą się od populacji dorosłych, a ich farmakoterapia powinna brać pod uwagę szereg dodatkowych kryteriów, wynikających ze specyfiki populacji pediatrycznej [1,2]. Zasadnicze różnice pomiędzy dorosłym a dzieckiem przejawiają się głównie w niedojrzałości czynnościowej większości organów i tkanek. Odmienność funkcjonowania wielu szlaków metabolicznych i enzymatycznych, szczególnie na wczesnym etapie rozwoju, wpływa na procesy absorpcji, dystrybucji, metabolizmu oraz eliminacji leków [1–5], co zobrazowano przykładami w *Tab. 1*. W konsekwencji dzieci są bardziej wrażliwe na podawane leki i bardziej narażone na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Z tego względu dawki substancji leczniczych podawanych dzieciom są obliczane indywidualnie – w odniesieniu do masy ciała (w jednostkach mg/kg) lub jego powierzchni (mg/m$^2$).

*Tab. 1 Odmienności fizjologiczne u dzieci wpływające na losy leku w organizmie [1,3,5].*

| Różnica fizjologiczna | Wpływ na farmakokinetykę i działanie substancji leczniczych |
|---|---|
| ***Wchłanianie*** | |
| **Zmienne pH soku żołądkowego** pH 6-8 w momencie urodzenia, pH 1-2 od 1-3 rż | Lepsze wchłanianie leków nietrwałych w środowisku kwaśnym (penicylina); zmniejszone leków o charakterze słabych kwasów (fenobarbital);zwiększone słabych zasad; |
| **Wydłużony czas opróżniania żołądka i przedłużony tranzyt jelitowy** | Opóźnienie transportu do jelita i opóźnienie wchłaniania (leki peptydowe, amoksycylina, chloramfenikol) |
| ***Dystrybucja*** | |
| **Mała objętość dystrybucji** | Szybsza u noworodków i małych dzieci |
| Zwiększona **przenikalność błon komórkowych i barier** | Szybsze wchłanianie, większe przenikanie bariery krew-mózg, potencjalna toksyczność dla CUN, szczególnie leków lipofilowych |
| **Mniejsze stężenie albuminy i α-glikoproteiny we krwi** | Słabsze wiązanie leku z białkami, wyższe ryzyko toksyczności |
| **Większa zawartość wody w organizmie** 80-90% u noworodków, wraz z wiekiem zmniejsza się do 55-60% | Większa objętość dystrybucji dla leków hydrofilowych (gentamycyna) |
| ***Metabolizm*** | |
| **Niedojrzałość szlaków enzymatycznych,** Niska aktywność cytochromu P-450 | Inne metabolity lub w innej proporcji ilościowej niż u dorosłych (teofilina, paracetamol, chloramfenikol) |
| **Słaby efekt pierwszego przejścia** | Wyższe stężenia leku macierzystego we krwi (zidowudyna) |
| Wolniejsze **reakcje I i II fazy** Upośledzenie sprzęgania | Upośledzone reakcje metabolizmu i inaktywacji leków, w tym utleniania i sprzęgania z kwasem glukuronowym |
| Inna **flora bakteryjna jelita** | Zmienność reakcji hydrolizy i redukcji |
| ***Wydalanie*** | |
| Zmniejszona **filtracja kłębuszkowa** | Kumulacja leku we krwi |
| Zwiększona **szybkość eliminacji leków** | Konieczność podania wyższej dawki |
| Inne **pH moczu** | Reabsorpcja leków w kanalikach nerkowych |

Dzieci różnią się także stopniem rozwoju psychoruchowego i umiejętnościami. Te czynniki z kolei decydują o właściwym doborze postaci leku, szczególnie doustnego. Odpowiednia forma powinna być akceptowalna przez dziecko i łatwa do połknięcia.

Ze względu na brak możliwości stworzenia uniwersalnej postaci leku, odpowiedniej na każdym z etapów rozwoju dziecka, populacja pediatryczna została podzielona na podgrupy wiekowe, zbliżone pod względem etapu rozwoju oraz wymagań (*Tab. 2*).

*Tab. 2 Charakterystyka grup wiekowych dzieci pod względem wymagań farmakoterapii [4,6].*

| Grupa wiekowa | Charakterystyka | Wskazana postać leku doustnego |
|---|---|---|
| Wcześniaki | Grupa charakteryzująca się największą niedojrzałością organizmu, wymagają precyzyjnych małych dawek substancji leczniczych i małych objętości | Krople |
| Noworodki **0 – 27 dni** | Dzieci akceptujące leki w formie płynnej, wymagają precyzyjnych małych dawek substancji leczniczych i małych objętości. Są niezdolne do przyjmowania leków w formie stałej | Krople i roztwory (małe objętości) |
| Niemowlęta **28 dni – 23 miesiące** | Dzieci akceptujące leki w formie płynnej, niezdolne do przyjmowania leków w formie stałej | Krople, roztwory, syropy |
| Dzieci przedszkolne **2 – 5 lat** | Grupa akceptująca płynną postać leku, pod warunkiem odpowiedniego smaku i objętości. W tej grupie stwierdza się utrudnione połykanie stałych form leku, ryzyko gryzienia i żucia. Ze stałych postaci leku akceptowane tylko formy o małych rozmiarach, dyspergowalne w pożywieniu lub formy uwalniające w jamie ustnej | Płynne postacie leku o obj. dawki do 5 mL, stałe formy leku: proszki, granulaty, peletki, ODT, lamelki, lizaki, tabletki do rozgryzania i żucia |
| Dzieci szkolne **6 – 11 lat** | Zdolne do przyjmowania płynnych (do 10 mL) i stałych form leku, chociaż umiejętność połykania tradycyjnych tabletek szacuje się na wiek > 6 lat | Płynne postacie leku o obj. dawki do 10 mL, mniejsze kapsułki i tabletki |
| Młodzież **12 – 16 lat** | Grupa podobna do pacjentów dorosłych | Wszystkie doustne postacie leku |

## Problemy farmakoterapii dziecięcej

Farmakoterapia pacjentów pediatrycznych bywa prowadzona nieprawidłowo, głównie ze względu na fakt, że wiele substancji leczniczych, stosowanych w leczeniu dzieci, nadal nie posiada odpowiedniej formy leku, spełniającej wymagania tej grupy pacjentów. Oszacowano, że w Australii 70–80% produktów leczniczych przeznaczonych dla dzieci nie zawiera w Charakterystyce Produktu Leczniczego (*SPC – Summary of Product Characterization*) żadnych instrukcji albo jedynie częściowe lub ogólne informacje na temat podawania czy dawkowania leku w pediatrii. Dodatkowo 25% leków, zarejestrowanych jako pediatryczne, występuje jedynie w formie tabletek lub kapsułek [7]. Szacuje się, że w Europie 30-90% leków stosowanych w szpitalnym leczeniu dzieci stanowią leki użyte poza wskazaniem (jako „*off-label*”) lub

specjalistyczne preparaty tworzone na potrzeby indywidualnych pacjentów (jako „*specials*") [8]. Takie stosowanie leków wiąże się z wysokim ryzykiem działań niepożądanych [9,10]. Większość doustnych produktów leczniczych stosowanych w pediatrii występuje tylko w postaci stałej – tabletek lub kapsułek, których dzieci nie potrafią połknąć [10,11]. Brakuje także pediatrycznych form o modyfikowanym uwalnianiu [10]. Niewystarczająca dostępność produktów leczniczych dla dzieci i brak odpowiednich form leku, spełniających wymagania tej grupy pacjentów, stały się poważnym problemem współczesnej pediatrii i na konieczność poprawy tej alarmującej sytuacji wskazują wszystkie organizacje medyczne na świecie [6,11–14].

### Odpowiednia postać leku

Podawanie leków drogą doustną jest uznawane za najbardziej naturalne i bezpieczne, a więc jest szczególnie pożądane, także w pediatrii. Ponad 90% pediatrycznych produktów leczniczych podaje się tą drogą [5]. Spośród doustnych postaci leku dla dzieci, za najodpowiedniejsze uznaje się formy płynne w postaci kropli, roztworów, syropów czy zawiesin. Płynne postacie leku nie stwarzają z reguły problemów z połykaniem oraz gwarantują elastyczne i stosunkowo dokładne dobieranie dawek substancji leczniczych, indywidualnie w zależności od wieku i/lub masy ciała dziecka [5,10].

Barierą w stosowaniu płynnych form jest jednak często nieskuteczne maskowanie nieprzyjemnego smaku substancji leczniczej, zbyt duża objętość pojedynczej dawki, a także kontrowersje dotyczące bezpieczeństwa użytych substancji pomocniczych. Ponadto, dobranie odpowiedniej dawki wymaga stosowania dodatkowych miarek do dozowania leku (łyżeczek, kroplomierzy, strzykawek, kieliszków), których nieodpowiednia konstrukcja lub niestaranne użycie mogą być powodem złego odmierzenia dawki [10,15]. Natomiast z technologicznego punktu widzenia głównym ograniczeniem płynnych form leku jest niestabilność fizyczna i chemiczna substancji leczniczej w środowisku wodnym oraz trudność zachowania trwałości mikrobiologicznej [5].

Z kolei stała postać leku jest nieodpowiednia dla dzieci, szczególnie tych młodszych, gdyż uznaje się, że do 6 roku życia mali pacjenci nie potrafią połykać tradycyjnych tabletek. W przypadku niedostępności odpowiedniego preparatu w dawce pediatrycznej (w formie płynnej), do podania dziecku wykorzystuje się tabletki lub kapsułki dedykowane dorosłym. W tym przypadku jednak prawidłowe dobranie dawki leku stwarza konieczność dzielenia tabletek. Podać dziecku można także proszek uzyskany po otwarciu kapsułki, ale jego dokładne podzielenie na mniejsze porcje jest niemożliwe w warunkach domowych. W Polsce powszechną praktyką jest sporządzanie proszków recepturowych z kapsułek i tabletek, jednak przed podaniem muszą one

być mieszane z dodatkowym nośnikiem np. z pokarmem, co stwarza dodatkowe ryzyko interakcji leku z pożywieniem, a powstała mieszanka ma zwykle nieprzyjemny smak.

### Procedury przygotowawcze

„Manipulacje" lekami dla dorosłych (*ang. drug manipulations*) to zabiegi takie jak łamanie i kruszenie tabletek, mieszanie proszków z pożywieniem lub płynem, czy rozcieńczanie płynnych form, mające na celu dostosowanie postaci leku do podania dziecku. Czynności te są prowadzone zarówno w leczeniu domowym – przez rodziców lub opiekunów dziecka, jaki i w leczeniu szpitalnym – przez pielęgniarki [10,16–18]. Audyt w jednym z londyńskich szpitali dowiódł, że dzielenie i kruszenie tabletek oraz otwieranie kapsułek dotyczyło terapii 26% leczonych tam dzieci [10]. W innym badaniu ankietowym ustalono, że spośród zarejestrowanych 310 manipulacji służących przygotowaniu leku dla dziecka w warunkach szpitalnych, 62% dotyczyło tabletek (dzielenie lub rozpraszanie w płynie), 21% leków do wstrzyknięć (rozcieńczanie) i 10% - saszetek (dzielenie i rozpraszanie w płynie) [18]. Trzeba podkreślić, że takie manipulacje mogą wpływać na działanie podawanego leku i jego biodostępność, powodować pojawienie się efektów niepożądanych lub wpływać na jego stabilność i z tego powodu powinny być ograniczane do minimum [10,16]. I choć EMA wskazuje, że "manipulacja produktami leczniczymi dla dorosłych w celu sporządzenia leku pediatrycznego powinna być stosowana w ostateczności", to jednocześnie również stanowi, że "działanie to w wielu przypadkach jest uznawane za nieuniknione i konieczne "[15].

Mieszanie jakiejkolwiek formy leku z pożywieniem lub płynem często poprawia akceptowalność tak przygotowanego leku u dziecka [16], ale może skutkować poważnymi interakcjami [19], tym bardziej, że stabilność takiego preparatu po wymieszaniu z żywnością jest rzadko kontrolowana [10]. Tylko dla niektórych produktów leczniczych wytwórcy badają stabilność w konkretnych rodzajach pożywienia. Takie badania prowadzono już dla omeprazolu [20] czy imatinibu [21]. Na rynku są także dostępne uniwersalne fazy rozpraszające (np. syropy *Ora*), dla których producent określił stabilność końcowych zawiesin sporządzonych z użyciem dostępnych tabletek i kapsułek dla dorosłych [22–24].

Wszelkie procedury, mające na celu właściwe przygotowanie lub dostosowanie leku do podania dziecku są także często przyczyną błędów w dawkowaniu. Pomyłki te są tym bardziej prawdopodobne, im więcej etapów wymaga przygotowanie leku do podania. Błędy w dawkowaniu mogą na przykład polegać na dodaniu niewłaściwej ilości wody do proszku z antybiotykiem, niedokładnym wymieszaniu zawiesiny przed podaniem czy na błędnym odmierzeniu objętości zawiesiny. Zrozumienie instrukcji przygotowania leku z ulotek lub etykiet jest także utrudnione, nawet w przypadku produktów leczniczych specjalnie przeznaczonych

dla dzieci. By zredukować ryzyko błędu, ulotki płynnych postaci pediatrycznych powinny zawierać schemat dawkowania leku w zależności od wieku bądź masy ciała dziecka. Niestety tę informację większość producentów nadal podaje tylko w mg /kg masy ciała/ dobę, a nie w jednostkach objętości gotowego płynnego preparatu, co zmusza opiekunów dziecka do samodzielnych obliczeń właściwej dawki leku [25]. Powodem błędu może stać się także nieumiejętne stosowanie miarek dozujących lek. Rodzice często szukają w aptekach doustnych strzykawek do płynnych form leku, a w przypadku ich braku (zgubienia, brak dostępności), używają innych nieadekwatnych miarek (kieliszków, łyżek stołowych, strzykawek iniekcyjnych) [26].

Skuteczność i bezpieczeństwo podawania leków w pediatrii zależy w dużej mierze od świadomości i wiedzy rodziców na temat farmakoterapii ich dziecka. Dowiedziono, że wielu rodziców ma problemy z właściwym lub całkowitym rozumieniem instrukcji podawania produktów leczniczych. Zarówno ze strony lekarzy jaki i farmaceutów odpowiednie instrukcje i wyjaśnienia są pobieżne i niekompletne, ze względu na ograniczony czas wizyty w gabinecie lekarskim czy aptece. Według pediatrów to pielęgniarki są uznawane za grupę zawodową najbardziej doświadczoną we właściwym przygotowywaniu i skutecznym podawaniu leków dzieciom, z kolei farmaceuci wskazywani są jako grupa najbardziej świadoma konsekwencji takich manipulacji [26].

### Uregulowania prawne

Na konieczność poprawy jakości farmakoterapii u dzieci i zwiększenia dostępności dedykowanych im form leku, po raz pierwszy zwrócono uwagę w Stanach Zjednoczonych w dokumencie „*The Pediatric Rules*", wydanym w 1994 roku. Był on odpowiedzią na raport z badań ankietowych, z którego wynikało że 75% leków przepisanych w 1992 roku miało nieodpowiednie lub niekompletne informacje dotyczące ich stosowania u dzieci. Kolejny dokument - „*The Pediatric Exclusivity Rule*", wydany w 1998 roku, proponował system nagradzania firm farmaceutycznych dodatkowymi 6 miesiącami ochrony patentowej za wprowadzenie na rynek nowego leku w postaci dedykowanej dzieciom lub dostosowania dawkowania i formy preparatów już zarejestrowanych do podawania w pediatrii [4].

W Unii Europejskiej pierwszym dokumentem, opisującym problemy farmakoterapii dzieci, była Regulacja Pediatryczna (*Pediatric Regulation 1901/2006*), która weszła w życie w styczniu 2007 roku [13,27,28]. W akcie tym wskazano na brak produktów leczniczych dedykowanych dzieciom, brak odpowiednich postaci leku, brak danych dotyczących ich skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, a także na brak wytycznych na temat ich dawkowania. Niedługo potem, w grudniu 2007 roku, Światowa Organizacja Zdrowia rozpoczęła inicjatywę „*Make*

*Medicines Child Size*", która miała na celu podniesienie świadomości i przyśpieszenie działań na rzecz poprawy dostępności leków dla dzieci.

Wprowadzenie tego aktu prawnego miało zapoczątkować proces monitorowania rynku leków dla dzieci, zwiększyć wiedzę na temat potrzeb tej grupy pacjentów, poprawić jakość i dostępność pediatrycznych produktów leczniczych oraz umożliwić prowadzenie rzetelnych i etycznych badań klinicznych w pediatrii.

Regulacja Pediatryczna wprowadziła duże zmiany w obszarze rejestracji leków dla dzieci. Główną zmianą było powołanie Komitetu Pediatrycznego (*PDCO*) – grupy ekspertów z zakresu medycyny i farmacji, która ma czuwać nad bezpieczeństwem i rozwojem leków pediatrycznych. Drugą inicjatywą było nałożenie na firmy farmaceutyczne obowiązku uzupełniania strategii rozwoju produktu leczniczego o plan badań w kierunku dostosowania rejestrowanego produktu do użycia u dzieci – tzw. PIP (*Pediatric Investigation Plan*).

Wszystkie wnioski o dopuszczenie do obrotu nowych leków muszą zawierać raport z badań opisanych w PIP - planie rozwoju pediatrycznego. Wymóg ten ma zastosowanie również wtedy, gdy producent chce dodać nowe wskazanie, postać farmaceutyczną lub drogę podania do leku, który już wcześniej został dopuszczony do obrotu [29].

PIP powinien zawierać:

- charakterystykę substancji aktywnej: w tym klasę BCS, smak, wymagane dawki,
- charakterystykę docelowej grupy dzieci – poziom rozwoju fizjologicznego organizmu, barier, dojrzałości przewodu pokarmowego, zdolność połykania, odczuwania smaku,
- charakterystykę wskazanego schorzenia,
- wskazówki i sposób adaptacji formy leku do stosowania u dzieci pod względem drogi i sposóbu podania, substancji pomocniczych, maskowania smaku, zapewnienia optymalnego dawkowania – elastyczności i dokładności, doboru właściwego urządzenia dozującego lub miarki oraz doboru akceptowalnej przez pacjentów formy (rozmiar, objętość dawki, konieczność manipulacji) oraz właściwego poziomu bezpieczeństwa (ocena ryzyka błędu medycznego, bezpieczeństwo substancji pomocniczych),
- opis badań klinicznych z udziałem dzieci oceniających akceptowalność i skuteczność leku [27,29,30].

PIP może być modyfikowany w późniejszych etapach, wraz ze wzrostem rozwoju wiedzy. Możliwe są także modyfikacje planu, jeśli wnioskodawca napotka problemy z realizacją założonej wcześniej strategii lub uzyska odroczenie np. do momentu, kiedy będą dostępne dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa leku u dorosłych. Z obowiązku składania PIP mogą zostać

zwolnione jedynie leki, dla których opracowanie formy dla dzieci nie jest konieczne np. stosowane w chorobach występujących tylko u dorosłych [27,29,31].

W strategii rozwoju nowych pediatrycznych produktów leczniczych lub rozszerzania wskazań istniejących leków na populacje dzieci, mogą pomóc kolejne dokumenty i przewodniki opracowane przez Europejską Agencję Leków [30,32,33].

W zamian za złożenie planu pediatrycznego, EMA gwarantuje przedłużenie okresu ważności dodatkowego świadectwa ochronnego (*SPC – Supplementary Protection Certificate*) o 6 miesięcy, nawet jeśli wyniki badań będą negatywne. Dla leków sierocych przewidziano dodatkowe 2 lata prawa wyłączności na rynku. Ponadto prowadzone jest bezpłatne doradztwo naukowe. Dla leków stworzonych specjalnie dla dzieci, a nie chronionych już żadnym prawem patentowym, możliwa jest rejestracja przez PUMA (*Pediatric-Use Marketed Authorization*), która gwarantuje 10 lat wyłączności produktu na rynku [29].

Od wejścia w życie Regulacji Pediatrycznej liczba składanych wniosków o zopiniowanie PIP stale rośnie. W samym 2009 roku Komisja oceniła 195 wniosków, w których zaproponowano 125 różnych postaci leku dla dzieci, z czego 73% doustnych, najczęściej tabletek (30%). Z farmakologicznego punktu widzenia przeważały leki na infekcje (31%), onkologiczne (20%), na chroby układu krążenia lub pokarmowego (po 18%) [34].

Regulacje prawne w zakresie rozwoju leków dla dzieci pociągnęły za sobą powstanie wielu nowych inicjatyw. Powstały sieci ekspertów i naukowców współpracujących w dziedzinie leków dla dzieci i postaci pediatrycznych, m.in. *European Network on Drug Investigation in Children* (*ENDIC), European Society for Developmental, Perinatal and Paediatric Pharmacology (ESDP), European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI), Global Research in Paediatrics (GRiP), Paedifon, Medicines for Chldren Research Network, German Excelence Initiative on Pediatric Drug Formulations, Finnish Investigators for Pediatric Medicines*. Eksperci EMA pracują nad oceną potrzeb populacji pediatrycznej w zakresie farmakoterapii. Stworzono listę priorytetowych substancji leczniczych, dla których należy jak najszybciej stworzyć postacie dedykowane dzieciom [35]. Na bazie wiedzy i doświadczenia, grupy ekspertów ze środowiska naukowego, firm farmaceutycznych i agencji rejestracyjnych stworzyły dokumenty i wytyczne na temat pediatrycznych form leków, np. „*Reflection Paper on Formulation of Choice for Pediatric Population*" [36] czy „*Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use"* [15]. Opublikowano szereg dokumentów na temat specyfiki leków dla noworodków i niemowląt, organizowano warsztaty i webinaria na temat leczenia bólu, produktów leczniczych dla noworodków czy wymagań dla właściwej postaci leku pediatrycznego [28].

## Pediatryczna postać leku doustnego – wymagania i oczekiwania

Tak jak w przypadku leków dla dorosłych, produkty lecznicze stosowane w pediatrii powinny charakteryzować się odpowiednią skutecznością oraz profilem bezpieczeństwa. Jednak ze względu na specyfikę populacji pediatrycznej, na oba te wymagania wpływa szereg dodatkowych czynników.

Skuteczność farmakoterapii u dzieci jest związana nie tylko z trafnym wyborem substancji leczniczej, ale także z indywidualną dawką leku, dostosowaną do wieku i/lub masy ciała małego pacjenta. Dawkowanie powinny też ułatwić odpowiednie urządzenia dozujące, redukujące ryzyko popełnienia błędu. Skuteczność ta jednak nie będzie wystarczająca, jeśli substancja aktywna nie będzie znajdowała się w odpowiedniej postaci, którą dziecko będzie w stanie i będzie chciało przyjąć, a która nie będzie wymagała specjalnego przygotowania przed podaniem dziecku.

Ważnym aspektem jest także bezpieczeństwo farmakoterapii dla dzieci. Jest ono uzależnione nie tylko od samej substancji leczniczej, ale zależy także od bezpieczeństwa substancji pomocniczych [5,37–44]. Jak pokazano w *Tab. 3,* wiele substancji pomocniczych stosowanych z powodzeniem w lekach dla pacjentów dorosłych może być niebezpiecznych dla pacjentów pediatrycznych. Szczególną uwagę należy zwrócić na takie dodatki jak barwniki, substancje konserwujące, słodzące, aromaty czy rozpuszczalniki. Funkcja każdej z nich powinna być należycie rozważona, z uwzględnieniem konieczności jej zastosowania i profilu bezpieczeństwa w konkretnej grupie wiekowej dzieci, a także stanu małego pacjenta i jego indywidualnej wrażliwości oraz czasu trwania kuracji. W grupie ekspertów *EuPFI* tworzona jest obecnie baza danych, będącą źródłem informacji o substancjach pomocniczych: *Database of Safety Toxicity of Excipients for Paediatrics (STEP database)* [45].

Właściwa forma leku powinna być akceptowalna dla szerokiej grupy wiekowej dzieci, zarówno pod względem wyglądu (kształt, wielkość, a nawet kolor), jak i właściwości organoleptycznych (smak, posmak, zapach, tekstura), aby zapewnić regularne przyjmowanie leku nawet w przypadku długotrwałej terapii. Natomiast z technologicznego punktu widzenia, lek dla dzieci powinien charakteryzować się dostateczną trwałością, ograniczoną ilością substancji pomocniczych oraz nieskomplikowanym i niedrogim procesem wytwarzania, tak aby zapewnić opłacalność jego produkcji [11,15,17,46].

*Tab. 3 Działania niepożądane wybranych substancji pomocniczych w populacji pediatrycznej [5,32,38,44,47,48].*

| Substancja pomocnicza | Działanie niepożądane | Obecność w pediatrycznych produktach leczniczych |
|---|---|---|
| | ***Współrozpuszczalniki*** | |
| **Glikol propylenowy** | Upośledzenie funkcji układu krążenia, wątroby, toksyczny wpływ na centralny układ nerwowy, kontaktowe reakcje alergiczne, pokrzywka | Krople, roztwory doustne, syropy |
| **Etanol** | Działanie depresyjne i toksyczne na centralny układ nerwowy, incydenty hipoglikemii, senność, śpiączka, depresja oddechowa i zapaść sercowo-naczyniowa | Krople, roztwory doustne, syropy |
| **Alkohol benzylowy** | Kwasica metaboliczna, drgawki, problemy z oddychaniem, krwotoki dokomorowe w mózgu | Krople, roztwory doustne, syropy |
| | ***Substancje wypełniające*** | |
| **Laktoza** | W przypadku nietolerancji laktozy ostre działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (wzdęcia, skurcze) | Tabletki i kapsułki, także w proszkach recepturowych, liofilizatach |
| **Skrobia** | Przeciwskazana w celiakii | Tabletki, kapsułki |
| **Mannitol** | Reakcje alergiczne | Tabletki do rozgryzania i żucia, ODT, liofilizaty |
| | ***Słodziki i substancje słodzące*** | |
| **Sacharoza** | Powoduje próchnicę, zapalenie dziąseł i otyłość przy długotrwałej terapii, ostrożnie u dzieci z cukrzycą i nietolerancją fruktozy | Syropy,roztwory, tabletki |
| **Sorbitol** | Biegunka, zaburzenia wchłaniania | Syropy |
| **Aspartam** | Stanowi źródło fenyloalaniny, niewskazany u dzieci z fenyloketonurią, może powodować nadwrażliwość, bóle głowy, reakcje krzyżowe z sulfonamidami | Stałe formy leku rozpadające w jamie ustnej, gumy do żucia |
| **Sacharyna** | Dermatologiczne objawy nadwrażliwości, rekacja krzyżowa z sulfonamidami | Tabletki, do rozgryzania i żucia, ODT, syropy, roztwory |
| | ***Barwniki*** | |
| **Żółcień pomarańczowa, żółcień chinolinowa, azorubina, czerwień Allura, tartrazyna czerwień Ponceau 4R** | Reakcje nadwrażliwości, podejrzenie wywoływania reakcji alergicznych, skurczu oskrzeli i negatywny wpływ na zachowanie dzieci | Syropy, otoczki tabletek |
| | ***Środki konserwujące*** | |
| **Parabeny** | Niewskazane u dzieci< 2 rż ze względu na negatywny wpływ na rozwój męskiego układu rozrodczego | Płynne postacie leku, szczególnie roztwory i krople |
| **Kwas benzoesowy** | Reakcje alergiczne, zwiększone ryzko żółtaczki | Płynne postacie leku, roztwory doustne, syropy, krople |
| **Benzoesan sodu** | Pokrzywka, skórne reakcje alergiczne | Płynne postacie leku, roztwory doustne, syropy, krople |

## Dawkowanie

Podstawową cechą doustnego produktu leczniczego dla dzieci powinna być elastyczność i precyzja dawkowania, indywidualnie dla każdego pacjenta, dla możliwie jak największej grupy

wiekowej dzieci. Niestety takiej elastyczności doboru dawek (poza nielicznymi wyjątkami) nie zapewniają leki w formie stałej, ponieważ ich produkcja zawsze jest ograniczona do określonej liczby dawek. Z tego względu stałe formy leku dla dzieci np. tabletki do rozgryzania i żucia czy tabletki rozpadające się w jamie ustnej są dostępne zwykle tylko w 2-3 dawkach i przeznaczone dla dzieci w wąskiej grupie wiekowej. Możliwe jest uzyskanie odpowiedniej dawki przez podzielenia tabletki, ale zazwyczaj tylko na 2 części. Obecnie poszukuje się nowych rozwiązań technologicznych wśród stałych form o znacznie zmniejszonych rozmiarach (minitabletki, peletki, granulaty, mikrokapsułki), w których dawkę substancji leczniczej będzie można precyzyjnie dobrać objętościowo (np. w mL), albo przez odliczenie właściwej liczby jednostek [49].

Wymaganie elastycznego dawkowania jest spełnione dla płynnych postaci leku, w których dawka oparta na przeliczeniu na masę ciała dziecka (mg/kg m.c.) lub w zależności od wieku może być odmierzana objętościowo (w mL lub kroplach). Dotyczy to syropów, roztworów, zawiesin, kropli doustnych (także tych, które uzyskuje się *ex tempore* z proszków i granulatów).

Precyzja dawkowania takich leków zależy jednak od rodzaju dołączonej miarki – najczęściej są to łyżeczki, strzykawki doustne, zakraplacze czy kieliszki. Właściwa miarka powinna być indywidualnie dobrana do danej postaci leku, ponieważ dokładność odmierzanej dawki zależy przede wszystkim od cech produktu leczniczego, takich jak lepkość płynu czy wymagana objętość dawki [50].

Ze wszystkich wymienionych przyrządów dozujących, najpopularniejszą, a zarazem najmniej odpowiednią miarką jest łyżeczka. W tym przypadku precyzja odmierzania dawki leku bardzo silnie zależy od jej kształtu – mniejsze i głębsze łyżeczki dokładniej odmierzają wymaganą objętość płynu. Niestety pojawiające się na łyżeczkach podziałki, służące do dozowania objętości mniejszej niż 5 mL, nie zapewniają wystarczającej dokładności i często prowadzą do podania zbyt dużej porcji leku [51]. Zapewnienie odpowiedniej łyżeczki dawkującej, indywidualnie dla każdego produktu leczniczego w formie płynnej, zapobiega również stosowaniu do tego celu niewłaściwych miarek, takich jak łyżki deserowe czy stołowe [52].

Kieliszki miarowe z podziałką mogą być alternatywą dla łyżeczek, szczególnie dla leków, w których wymagane jest odmierzanie dawek o większej objętości (roztwory, syropy). Niestety posiadą one wiele wad. Podanie całej odmierzonej dawki leku jest niemożliwe ze względu na pozostałości płynu na ściankach i dnie kieliszka, co jest szczególnie widoczne dla leków o wysokiej lepkości (syropy) i zawiesin. Badania porównujące dokładność odmierzania płynnych zawiesin za pomocą różnych dostępnych miarek wykazały, że kieliszki są najbardziej preferowane przez opiekunów dzieci, tymczasem ich stosowanie często powoduje znaczne błędy w dawkowaniu [53,54].

Zakraplacze są miarkami służącymi do podawania bardzo małych objętości płynnych leków, najczęściej dedykowanych niemowlętom i małym dzieciom. Mimo, iż w aptekach dostępne są uniwersalne zakraplacze, to jednak ich powszechne stosowanie u dzieci powinno być ograniczone. Dokładność i precyzja dawkowania w tym przypadku zależy bowiem od wielkości pojedynczej kropli, ta zaś z kolei – od lepkości płynu i konstrukcji zakraplacza. Dodatkowo, na zwiększenie precyzji dawkowania wpływa utrzymywanie dozownika w odpowiedniej pozycji, co zapewnia jednolitą wielkość podawanych kropli [55].

Najbardziej odpowiednią i rekomendowaną miarką do płynnych leków pediatrycznych jest strzykawka doustna [51,53]. Jej konstrukcja zapewnia dobranie właściwej objętości leku, z należytą dokładnością i łatwe oraz całkowite podanie doustne dziecku. Ważne jest, by w ulotce leku znajdowała się stosowna i jasna instrukcja napełniania strzykawki doustnej, aby precyzyjnie odmierzyć właściwą objętość płynu bez pęcherzyków powietrza.

### Połykanie

Odpowiednia postać leku doustnego powinna być łatwa do połknięcia dla dziecka. Skuteczność doustnego przyjmowania leku przez dziecko w głównej mierze zależy od formy leku i wielkości (objętości) pojedynczej dawki. Produkty lecznicze w formie płynnej powinny być dawkowane w małych objętościach [15,56,57]. Dla grupy dzieci w wieku 1 - 3,5 roku objętość płynu do połknięcia nie powinna przekraczać 4,5 ml [58].

Powszechnie wiadomo, że dzieci (szczególnie w wieku poniżej 6 lat) nie mogą poradzić sobie z połykaniem tabletek lub kapsułek o konwencjonalnych rozmiarach [33]. Małe dzieci mogą się wprawdzie nauczyć połykania w wyniku nowoczesnych metod treningowych, np. z wykorzystaniem różnych pozycji głowy podczas połykania leku [59] lub ćwiczenia umiejętności połykania cukierków i słodyczy o stopniowo zwiększanej wielkości [59–63], to jednak większość z tych technik jest często trudna do wykonania i wymaga czasu, cierpliwości i chęci zarówno od nauczyciela, jak i od dziecka.

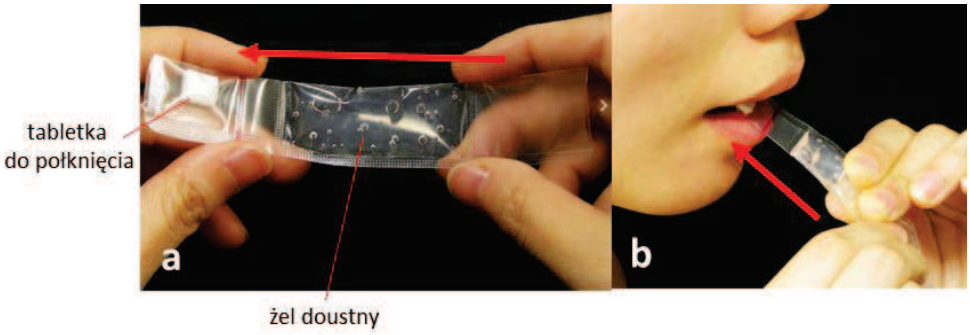
Jeśli chodzi o stałe formy leku, kluczowym elementem decydującym o możliwości ich połknięcia jest wielkość – im mniejsza jednostka, tym dzieci łatwiej ją połykają. Dowiedziono, że małe minitabletki (2 mm) są akceptowalne u małych pacjentów już od 6 miesiąca życia [64], tabletki o średnicy 4 mm mogą są z powodzeniem połykane przez dzieci w wieku 1-3 lata [16], a tabletki wielkości 5-8 mm można podać dzieciom w wieku 6-11 lat [15]. W literaturze nie ma natomiast żadnych danych na temat preferencji dzieci co do kształtu tabletek, ani innych informacji o wyraźnym wpływie kształtu stałej formy leku na umiejętność połykania u dzieci [57].

Uznaje się, że otoczka powinna pomóc w połykaniu stałych form, w literaturze brak jednak doniesień o wyraźnym wpływie powlekania na umiejętność połykania leków u dzieci. Z drugiej

strony, w jednym z badań klinicznych z udziałem dzieci zarejestrowano pojedyncze incydenty zakrztuszenia powlekaną minitabletką [65].

Połykanie z pewnością jest ułatwione dzięki podawaniu stałych form leku jako dyspersji w nośniku, np. pożywieniu lub płynie. Wiele leków w postaci granulatów czy peletek posiada wskazanie do mieszania z pożywieniem [4]. Koncepcję łatwego podawania leku z napojem wykorzystano w produkcie *Clarosip*, firmy *Grunenthal*, w którym małe powlekane peletki z antybiotykiem umieszczono wewnątrz słomki do picia. Tym sposobem dziecko praktycznie niezauważalnie przyjmuje lek, połykając peletki z ulubionym napojem [66].

Aby uniknąć niebezpiecznych interakcji z powszechnie stosowanym do tego celu pożywieniem, wykorzystuje się już uniwersalne nośniki – żele doustne. Przykładem takiego ułatwienia jest technologia *GT™ - Gel Together* (prod. *Morimoto Pharma,* Japonia). W dwukomorowej saszetce znajduje się żel polimerowy, oddzielony od granulatu lub tabletki [67]. Pod wpływem ściśnięcia komory z żelem, przegroda pomiędzy zbiornikami zostaje przerwana, a zawartość obu komór łączy się przed podaniem (*Ryc. 1*).

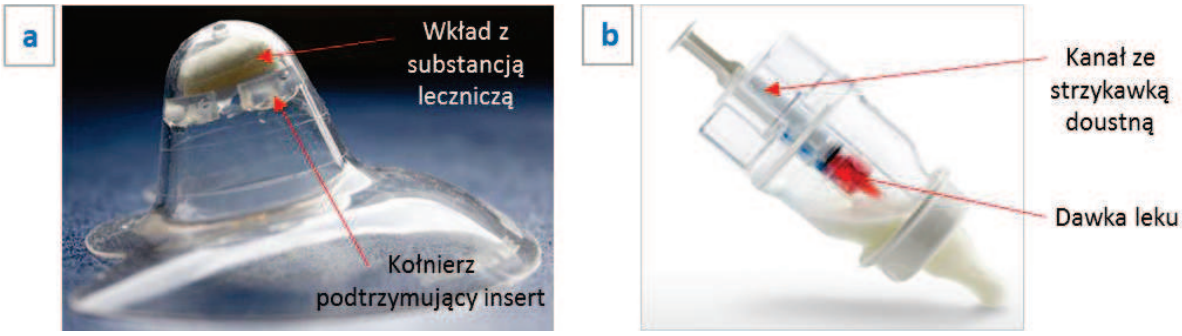



*Ryc. 1 Technologia „Gel Together", wykorzystująca żel doustny do ułatwienia połykania stałych doustnych form leku. a - wygląd saszetki, b - sposób podawania.*
*Strzałka wskazuje sposób wyciskania żelu do jamy ustnej.*

Innym przykładem preparatu ułatwiającego połykanie jest spray doustny *Pill Glide™* (prod. *Flavorx* Inc., USA ). Jest to roztwór wodny, zawierający w swym składzie sorbitol, ksylitol i gumę ksantanową, buforowany buforem cytrynianowym i konserwowany sorbinianem potasu, dostępny w 5 wariantach smakowych. Po aplikacji 2-3 doz preparatu, na błonie śluzowej jamy ustnej i gardła powstaje cienka warstwa polimerowa, która zwiększa poślizg i ułatwia połykanie tabletek i kapsułek. Preparat jest zalecany dla wszystkich pacjentów, mających problem z połykaniem stałych form leku, w tym dzieciom. Producent preparatu nie precyzuje jednak

docelowej grupy wiekowej małych pacjentów, a w skład roztworu wchodzą także niebezpieczne dla dzieci substancje pomocnicze (benzoesan sodu, glikol propylenowy i etanol) [68].

Badania naukowe nad odpowiednim sposobem podawania leków noworodkom i niemowlętom doprowadziły do wykorzystania mleka jako podstawowego nośnika dla substancji leczniczych i stworzenia urządzeń do podawania leku podczas karmienia dziecka. Przykładem takich dyspenserów jest m.in. silikonowa nakładka laktacyjna, która w przestrzeni kapturka zawiera insert z substancją leczniczą, uwalnianą podczas karmienia i połykaną przez dziecko wraz z mlekiem [69]. Podobna koncepcję wykorzystano także w konstruowaniu butelki do karmienia – w jej pionowej osi znajduje się kanał, w który można wsunąć strzykawkę doustną, a odmierzoną przy jej pomocy dozę płynnego leku podawać stopniowo dziecku do mleka [70,71].




*Ryc. 2 Systemy doustnego podawania leków w formie płynnej noworodkom i niemowlętom; a – silikonowa nakładka laktacyjna, b – butelka do karmienia Rx MediBottle.*

### Akceptowalność

Odpowiednia postać leku doustnego dla dzieci to znaczy także „akceptowalna", czyli taka, która nie sprawia trudności z przyjęciem doustnym i połykaniem, ale także nie budzi sprzeciwu dziecka pod względem smaku, zapachu, konsystencji lub struktury, a nawet wyglądu. Cały zestaw właściwości organoleptycznych jest określany z ang. jako *palatability*. Na cechy te wpływają nie tylko właściwości samej substancji leczniczej (wielkość cząstek, rozpuszczalność, smak), ale także odpowiednio dobrane substancje pomocnicze i techniki sporządzania leku [26,31]. Przykłady leków pediatrycznych, dla których stwierdzono problemy z akceptowalnością właściwości organoleptycznych i fizycznych u dzieci, przedstawiono w *Tab. 4*.

### Smak i zapach

Najważniejszym kryterium akceptowalności leku u dziecka jest odpowiedni smak, ponieważ niewystarczające maskowanie przykrego smaku czy zapachu substancji leczniczej jest najczęstszą przyczyną odmowy przyjmowania leku. Zjawisko to stwierdza się w przypadku wielu leków pediatrycznych, zarówno płynnych jak i stałych (*Tab. 4*) [26].

*Tab. 4 Przykłady pediatrycznych doustnych produktów leczniczych o słabej akceptowalności u dzieci [26].*

| Produkt | Postać leku | Substancja lecznicza | Uwagi |
|---|---|---|---|
| ***Gastrografin*** | Roztwór | Diatrizonian sodu/ megluminy | Nieakceptowalny smak |
| ***Oramorph*** | Roztwór | Siarczan morfiny | Nieakceptowalny smak |
| ***Kaletra*** | Roztwór | Lopinawir i ritonawir | Nieakceptowalny smak, wywołuje odczucie „pieczenia” |
| ***Septrin*** | Zawiesina | Trimetoprim i sulfametoksazol | Nieprzyjemny smak |
| ***Rifampicin*** | Zawiesina | Rifampicyna | Nieprzyjemny smak |
| ***Nitrofurantonin Special*** | Zawiesina | Nitrofurantoina | Nieprzyjemny smak |
| ***Clarythomycin*** | Zawiesina | Klarytromycyna | Nieprzyjemny smak |
| ***Ciclosporin solution*** | Roztwór | Cyklosporyna | Konsystencja określana jako olejowa, tłusta |
| ***Lactulose solution*** | Roztwór | Laktuloza | Konsystencja określana jako olejowa, tłusta |
| ***Topamax*** | Granulat/peletki do rozpraszania w pożywienieu | Popiramat | Cząstki wyczuwalne, nawet po zmieszaniu z pożywieniem |
| ***Calcichew*** | Tabletki do żucia | Węglan wapnia | Nieodpowiednia tekstura |
| ***Creon Gastro*** | Granulki do połykania | Pankreatyna | Niewystarczające maskowanie ziarnistości po zawieszeniu w pożywieniu |
| ***Rifampicin liquid*** | Roztwór | Rrifampicyna | Czerwony kolor określany jako odpychający |
| ***Klean-prep*** | Roztwór | Makrogol 3350 | Zapach określany jako okropny |
| ***Abidec*** | Krople | Witaminy | Nieprzyjemny zapach i kolor, brudzący ubranie |
| ***Ethambutol*** | Tabletki | Etambutol | Duży rozmiar utrudniający połykanie |
| ***Slow sodium*** | Tabletki | Chlorek sodu | Utrudnione połykanie, przyklejanie się do błony śluzowej gardła |
| ***Temozolomide*** | Tabletki | Temozolomid | Duże tabletki, trudne do połknięcia |
| ***Leki p/wirusowe*** | | | Duże tabletki, problem z połykaniem |
| ***Chloralhydrat*** | Roztwór | Wodzian chloralu | Duża objętość dawki |
| ***Movicol*** | Proszek | Makrogol | Zawartość saszetki rozpuszczana w 125 mL wody, kłopotliwe sporządzanie, duża objętość dawki |
| ***Prednizolone soluble tablets*** | Tabletki do sporządzania roztworu | Prednizolon | Duża objętość dawki |
| ***Leki p/wirusowe*** | Roztwory, zawiesiny | | Duża objętość dawki |

Spośród pięciu podstawowych smaków (słodki, słony, kwaśny, gorzki i umami) u dzieci najbardziej pożądany jest smak słodki, co więcej, w grupie pediatrycznej odnotowuje się dużo wyższą wrażliwość i tolerancję odczuwania słodkości [4,5]. W projektowaniu leku dla dzieci jednak samo dodanie substancji słodzących nie wystarczy, bowiem smak musi być w pewien sposób atrakcyjny dla dziecka, aby zwiększyć prawdopodobieństwo jego regularnego przyjmowania. Z tego powodu, poza substancjami słodzącymi, w skład leku wchodzą często substancje smakowe i aromatyzujące. Należy jednak pamiętać, że ich akceptowalność zależy od indywidualnych preferencji każdego dziecka i może się znacznie różnić np. w różnych rejonach geograficznych: w USA dzieci preferują aromat gumy balonowej i grapefruita, w Europie zaś wiśniowy i cytrynowy [5].

Te indywidualne preferencje smakowe dzieci wykorzystano w syropie *Tylenol with Flavour Creator,* gdzie podstawowy syrop wyposażono w saszetki, zawierające dodatkowe substancje smakowe i aromaty (guma balonowa, czekolada, truskawka i jabłko). Mogą one być dodane do syropu bezpośrednio przed podaniem [72]. Przykładem podobnego produktu jest *Pediatric System* (prod. *FLAVORx,* USA), składający się z 42 barwników i bezcukrowych słodzików, które mogą być dowolnie mieszane z konkretnym lekiem o potwierdzonej zgodności, w zależności od preferencji smakowych dziecka. Czynność ta może być wykonywana zarówno przez farmaceutę w aptece, jak i w domu przez opiekuna dziecka [73].

Spośród substancji smakowych stosowanych w technologii leku pediatrycznego można wyróżnić naturalne i syntetyczne substancje słodzące (*Tab. 5*) oraz szereg środków smakowych jak chlorek sodu, kwasy organiczne (cytrynowy, jabłkowy, winowy), aminokwasy i białka (taumatyna) [48]. Drugą ważną grupą są naturalne i sztuczne związki aromatyzujące, np. owocowe, gumy balonowej, czekolady, wanilii itp. Uważa się, że odpowiedni aromat powinien być dobrany do charakteru nieprzyjemnego smaku leku, np. smak kwaśny dobrze maskują aromaty owocowe i cytrusowe, gorzki – czekolada, mięta i wiśnia, zaś metaliczny – owoce jagodowe i guarana [48]. Jednak ze względu na profil bezpieczeństwa niektórych z tych dodatków, substancje te powinny być używane jedynie wtedy, gdy jest to niezbędne [4].

Substancje smakowe, słodzące i aromatyzujące często nie są wystarczające i stosuje się je dodatkowo, obok innych technik maskowania lub neutralizacji gorzkiego smaku substancji leczniczej [5].

*Tab. 5 Substancje słodzące, wykorzystywane do maskowania smaku w doustnych postaciach leku dla dzieci [47,48,74].*

| Substancje słodzące | Poziom słodkości* | Zastosowanie, uwagi |
|---|---|---|
| | ***Syntetyczne*** | |
| **Acesulfam potasu** | 180-200x | Proszki, tabletki, postacie płynne; wykazuje gorzki posmak w wysokich stężeniach |
| **Aspartam** | 180-200x | Proszki doustne, tabletki, także do rozgryzania i żucia; rzadko w płynnych postaciach leku ze względu na niestabilność |
| **Neohesperydyny HCl** | 1500-3000x | Inhibitor goryczy, ma silnie słodki smak |
| **Sukraloza** | 300-1000x | Obecna w stałych formach leku; nie wykazuje sztucznego posmaku, wykazuje synergizm działania w skojarzeniu z innymi słodzikami |
| | ***Naturalne*** | |
| **Fruktoza** | 2x | Tabletki, syropy, roztwory; przeciwwskazana u dzieci z nietolerancją fruktozy, cukrzycą; efekt przeczyszczający przy nadmiernym spożyciu |
| **Glicyryzyna** | 50-100x | Substancja słodząca pochodzenia naturalnego (lukrecja), droga |
| **Ksylitol** | 1x | Płynne i stałe formy leku, syropy, tabletki, gumy do żucia, otoczki; powoduje odczucie chłodzenia w ustach; przy nadmiernym spożyciu może powodować biegunki osmotyczne |
| **Laktoza** | 0,16x | Głównie w tabletkach i kapsułkach jako substancja wypełniająca, wspomagająca słodki smak |
| **Mannitol** | 0,60x | Obecny w tabletkach, w tym do rozgryzania i żucia oraz ODT; słodkość równa glukozie, daje przyjemne uczucie chłodzenia, ma przyjemną strukturę |
| **Sacharoza** | 1x | W formach płynnych i stałych, głównie w tabletkach do żucia, pastylkach, stosowania do powlekania |
| **Sorbitol** | 0,6-0,7x | W stałych i płynnych postaciach leku, głównie tabletkach do żucia; słodki smak, odczucie chłodzenia, bezpieczniejszy dla cukrzyków od sacharozy, nie powoduje próchnicy, może wywoływać biegunki osmotyczne |
| **Taumatyna** | 2000-3000x | Obecna głownie w zawiesinach doustnych, gumach do żucia; wykazuje przedłużony słodki smak |

** - poziom słodkości oceniony względem sacharozy.*

Techniki maskowania smaku można podzielić na dwie główne grupy: 1 – modyfikacje chemiczne substancji leczniczej, w celu zmniejszenia jej rozpuszczalności lub przekształcenia w formę o bardziej neutralnym smaku oraz 2 – stworzenie fizycznej bariery pomiędzy cząsteczkami leku a receptorami smaku [48].

Do pierwszej grupy zalicza się przede wszystkim przeprowadzanie w formę proleku (estru, soli), dzięki czemu można zmienić smak substancji leczniczej na bardziej neutralny lub zredukować gorzki smak przez zmniejszenie rozpuszczalności substancji aktywnej [75]. Niepożądany smak można maskować także techniką kompleksowania: z cyklodekstrynami, chitozanem, amylozą, żywicami jonowymiennymi (np. *Amberlite, Indion, Lewatit, Carbomer 934*) [4,5,48,75,76], kwasem tanninowym (*Tannate conversion technology*) [77].

Stworzenie mechanicznej bariery pomiędzy substancją leczniczą a receptorami smaku polega np. na mikrokapsułkowaniu lub powlekaniu polimerami o ograniczonej rozpuszczalności w środowisku jamy ustnej (polimetakrylany, pochodne celulozy) lub lipidami [5,75]. Niekiedy efekt maskowania nieprzyjemnego smaku uzyskuje się metodą ekstruzji na gorąco, polegającą na stopieniu substancji leczniczej z polimerami [75,76]. W literaturze opisuje się także technologię nanohybrydową, polegającą na stworzeniu kompleksu leku z materiałem nieorganicznym na zasadzie wiazań wodorowych lub jonowych. Tą techniką skutecznie zamaskowano przykry smak sildenafilu i aripiprazolu w kompleksie z bentonitem [78]. Efekt maskowania smaku można także osiągnąć podczas granulacji substancji leczniczej z materiałem porowatym [79]. Obecnie próbuje się także wykorzystywać tzw. „inhibitory smaku", czyli substancje chemiczne, blokujące receptory smaku i niwelujące jego odczuwanie [80]. Przedstawione metody stały się podstawą do opracowania różnorodnych technik maskowania smaku, dostępnych dla przemysłu farmaceutycznego i spożywczego (*Tab. 6*).

*Tab. 6 Opatentowane platformy technologiczne maskowania smaku [48,76].*

| Nazwa technologii | Nazwa firmy | Produkt leczniczy | Substancja lecznicza |
|---|---|---|---|
| ***Dodatek substancji smakowych*** | | | |
| **Flavor Creator** | McNeil | | |
| **Paediatric System** | Flavorx | Tylenol | Acetaminofen |
| **Smoothenol 2G** | Sensient | | |
| ***Powlekanie*** | | | |
| **OXP zero** | Oxford Pharmascience | | Ibuprofen |
| **Actimask** | SPI Pharma | Actimask Ibuprofen 92S | Ibuprofen |
| **Formulcoat** | Pierre Fabre Medicament | | |
| ***Mikrokapsułkowanie*** | | | |
| **Fastmelt** | Athena Pharmaceuticals | Cetirizine HCl ODT<br>Domperidone ODT | Cetyryzyna<br>Domperydon |
| **Micromask** | Particle Dynamics Int. | MicroMask Ibuprofen<br>Lamictal ODT | Ibuprofen<br>Lamotrygina<br>Abroksol,<br>Dekstrametorfan |
| **Microcaps** | Aptalis | | |
| **Camouflage** | Cambrex Corp. | | |
| ***Kompleksowanie*** | | | |
| **Kleptose Linecaps**<br>**Kleptose HPCD** | Roquette Freres<br>Roquette Freres | | Paracetamol |
| ***Modyfikacja lepkości z dodatkiem substancji smakowych*** | | | |
| **FlavoRiTe** | ForTe BV | Paracetamol 125 mg powder for suspension Kids, Azithromycin 200 mg/5 mL suspension | Paracetamol, Azytromycyna |
| ***Granulacja/ekstruzja*** | | | |
| **Oralance** | Oralance Pharma | | |

Niestety dobór odpowiednich substancji pomocniczych i technik maskowania smaku jest istotnym wyzwaniem, ponieważ ich skuteczność powinna zostać właściwie zbadana i uzasadniona, a nadal brak jest odpowiednich i uniwersalnych metod badania smaku [48].

Udział dzieci w badaniach smaku leków uznaje się za nieetyczny, a wyniki uzyskiwane w badaniach na dorosłych trudno ekstrapolować na populację pediatryczną ze względu na odmienne odczuwanie wrażeń smakowych, szczególnie u dzieci chorych [5,81,82]. W przypadku niektórych leków o znanym profilu bezpieczeństwa dopuszcza się badania z udziałem dzieci techniką „przepłucz i wypluj" [5,83].

Obecnie rozwijają się badania nad zastosowaniem w tym celu elektronicznego języka jako uniwersalnego narzędzia oceniającego akceptowalność smaku leków pediatrycznych [84]. Elektroniczny język jest nowoczesnym urządzeniem do automatycznej analizy i klasyfikacji próbek o złożonym składzie, stosowanym do tej pory głównie w przemyśle spożywczym. Zasadniczym elementem elektronicznego języka jest matryca sensorowa, czyli zestaw wielu czujników – elektrod chemicznych o zróżnicowanej selektywności wobec różnych ugrupowań. Sygnały potencjometryczne rejestrowane w badanej próbce nie dostarczają bezpośrednich informacji o składzie próbki, ale tworzą jej swoisty „cyfrowy obraz chemiczny", którego interpretacja umożliwia identyfikację próbki lub określenie zawartości poszczególnych jej składników, w tym odpowiedzialnych za generowanie smaku [85].

### *Tekstura i wygląd*

Poza właściwym smakiem produktu leczniczego, ważna jest także akceptowalna konsystencja i tekstura podawanego leku. Badania akceptowalności różnych pediatrycznych form leku pokazują, że niejednolita konsystencja lub duża wyczuwalność struktury mogą być przyczyną odmowy przyjęcia leki i wpływają na stopień uczenia się połykania u dzieci [26]. Jednolita i niewyczuwalna struktura jest szczególnie istotna dla płynnych zawiesin, a także form stałych mieszanych z pożywieniem (proszki, granulaty, kruszone tabletki itp.) oraz leków rozpadających się w jamie ustnej i gum do żucia [5]. Wyczuwalny jest stopień ziarnistości, a więc wielkość zawieszonych cząstek [57]. Dla płynnych postaci (roztworów, syropów, kropli) ważna jest zwiększona lepkość, ułatwiająca zazwyczaj połykanie leku.

W postaciach farmaceutycznych, dla których tekstura jest istotnym czynnikiem akceptacji u dzieci, korzysta się z mikronizowanych substancji czynnych i odpowiednich substancji pomocniczych, modyfikujących lepkość i konsystencję, takich jak polimery, mannitol, celuloza mikrokrystaliczna.

Akceptowalność postaci leku zależy nie tylko od skutecznego nadania odpowiedniego smaku czy tekstury, ale także od jej wyglądu. Wpływa na to kilka składowych czynników, takich jak

wielkość i kształt, kolor, a nawet obecność wzorów czy tłoczeń, które sprawiają, że podawany lek jest dla dziecka atrakcyjny i poprawia akceptację samej procedury jego podawania. Warto zauważyć jednak, że zbyt duża atrakcyjność wyglądu czy smaku może prowokować dziecko do nadmiernego zainteresowania lekiem, prowadząc do chęci jego częstszego przyjmowania bez kontroli rodziców i ryzyka przedawkowania [15,46].

## Tradycyjne postacie leku doustnego dla dzieci

Wśród występujących obecnie na rynku doustnych produktów leczniczych dla dzieci można wyróżnić aż 17 różnych postaci leku [4], które można podzielić na dwie główne grupy: preparatów gotowych do użycia oraz leków wymagających dalszej „manipulacji", tzn. przygotowania leku przed podaniem (*ex tempore*).

Największą grupę stanowią postacie płynne, zarówno jako formy gotowe do użycia (syropy, roztwory, krople, zawiesiny), jak i uzyskiwane *ex tempore* (z proszków, koncentratów i kropli do sporządzania roztworów lub zawiesin) [5]. W grupie stałych form leku pojawiają się tabletki do połykania, do ssania i szybko rozpadające się w jamie ustnej (ODT), w tym liofilizaty oraz tabletki do rozgryzania i żucia. Wyróżnić można też proszki i granulaty dawkowane (gotowe lub jako lek recepturowy, sporządzony z tabletek lub kapsułek dla dorosłych), które przed podaniem wymagają wymieszania z odpowiednim nośnikiem, zazwyczaj pożywieniem.

### Roztwory

Pod względem fizykochemicznym są wodno-organicznymi roztworami rzeczywistymi lub koloidalnymi, zawierającymi często substancje pomocnicze, wspomagające słabą rozpuszczalność substancji leczniczych (etanol, glikol propylenowy, makrogole) oraz środki konserwujące, zapewniające trwałość mikrobiologiczną preparatu (parabeny, benzoesan sodu). Mogą być końcową formą leku lub powstawać na skutek dodatku wody do rozpuszczanych proszków, granulatów lub koncentratów.

Roztwory są odpowiednią formą leku dla dzieci już od urodzenia, pod warunkiem, że dziecko jest w stanie połknąć wymaganą objętość leku, a smak jest akceptowalny. Zapewniają elastyczny i precyzyjny dobór dawki dla szerokiej grupy wiekowej dzieci, poprzez odmierzanie dozy przy pomocy załączonych miarek. W tej postaci najczęściej występują substancje lecznicze o działaniu przeciwbólowym (paracetamol), przeciwalergicznym (lewocetyryzyna, desloratadyna) [86], przeciwirusowym (emticitabina, efavirenz, amprenawir, ritonawir), a także przeciwpadaczkowym (gabapentyna, lewetyracetam) i przeciwwymiotnym (ondasetron, granisetron) (*Tab. 7*).

*Tab. 7 Przykłady pediatrycznych produktów leczniczych w formie płynnej (roztwory, zawiesiny, krople) [4,87–92].*

| Produkt leczniczy | Substancja lecznicza | Stężenie/dawka | Producent |
|---|---|---|---|
| | ***Roztwory doustne*** | | |
| ***Ziagen*** | Abacawir | 20 mg/mL | *ViiV Healthcare* |
| ***Agenerase*** | Amprenawir | 15 mg/mL | *GSK* |
| ***Neurontin*** | Gabapentyna | 50 mg/mL | *Pfizer* |
| ***Pedicetamol*** | Paracetamol | 100 mg/mL | *Sequoia* |
| ***Kytril*** | Granisetron | 2 mg/10 mL | *Roche Laboratories* |
| | ***Krople doustne*** | | |
| ***Espumisan*** | Symetykon | 100 mg/mL | *Berlin-Chemie AG* |
| ***Fenistil*** | Maleinian dimetindenu | 1 mg/mL | *Novartis* |
| ***Sinecod*** | Cytrynian butamiratu | 5 mg/mL | *Novartis* |
| ***Juvit C*** | Kwas askorbowy | 100 mg/mL | *Hasco-Lek* |
| ***Pulneo*** | Fenspiryd | 25 mg/mL | *Aflofarm* |
| | ***Syropy*** | | |
| ***Symmetrel*** | Amantadyna | 10 mg/mL | *Endo* |
| ***Zyrtec*** | Cetyryzyna | 1 mg/mL | *Pfizer* |
| ***Zantac*** | Ranitydyna | 15 mg/mL | *GSK* |
| ***Clarinex*** | Desloratadyna | 0,5 mg/mL | *Schering* |
| ***Depakine*** | Kwas walproinowy | 50 mg/mL | *Abbott* |
| | ***Zawiesiny doustne*** | | |
| ***Zovirax*** | Acyklowir | 40 mg/mL | *GSK* |
| ***Tegretol*** | Karbamazepina | 20 mg/mL | *Novartis* |
| ***Delsym*** | Dekstrometorfan | 6 mg/mL | *Celltech* |
| ***Trileptal*** | Oksykarbazepina | 60 mg/mL | *Novartis* |

### Krople doustne

Krople doustne są płynnymi formami leku dla dzieci, dostępnymi w małych objętościach, zwykle nie większych niż 10 – 20 mL, w których ze względu na stężenie substancji leczniczej i precyzję dawkowania, odpowiednią dozę leku odmierza się kroplami. Pod względem fizycznym są najczęściej roztworami, ale mogą to być również emulsje. Ze względu na małą objętość pojedynczej dawki oraz łatwość podania dedykowane są najmłodszym pacjentom, zazwyczaj do 3 roku życia. Często mają nieprzyjemny smak, który jest akceptowalny z powodu aplikowania małej objętości lub przy specjalnym sposobie podawania (np. po zmieszaniu z napojem).

Przy projektowaniu kropli doustnych jako leku pediatrycznego powinno być ocenione ryzyko podania nieprawidłowej liczby kropli, a więc dokładności i precyzji dawkowania w stosunku do krytyczności dawki. Objętość dozowania (tj. wielkość kropli) jest bowiem uzależniona od konstrukcji i cech fizycznych zakraplacza, a także właściwości fizykochemicznych dozowanego płynu. EMA radzi, aby ze względu na ryzyko łatwego popełnienia błędu dawkowania, w kroplach podawać tylko substancje lecznicze o wysokim indeksie terapeutycznym, a w przypadku

konieczności odmierzania dawki większej niż 10 kropli, rozważyć zastosowanie miarki innej niż zakraplacz [15]. Niektóre zarejestrowane dla dzieci produkty lecznicze w tej formie przedstawiono w *Tab. 7.*

### Syropy

Syrop to roztwór o zwiększonej lepkości, zawierający wysokie stężenie cukru lub alkoholi cukrowych, oraz bardzo często dodatek substancji smakowych i środków konserwujących. Wysoka lepkość syropu może być także wynikiem dodatku substancji żelujących (polimery hydrofilowe). Duża lepkość wspomaga maskowanie nieprzyjemnego smaku wielu substancji leczniczych, ponieważ tylko część leku wchodzi w kontakt z receptorami smaku podczas połykania. Wysokie stężenie cukru powoduje podwyższenie ciśnienia osmotycznego, co sprawia, że syropy są odporne na wzrost mikroorganizmów. W ten sposób część syropów nie wymaga dodatku środków konserwujących, jeżeli syrop po pierwszym otwarciu jest zużywany w krótkim czasie. W większości preparatów tego typu zachowanie środków przeciwbakteryjnych jest jednak wymagane.

Wyzwania w produkcji syropów są podobne do wymagań dotyczących roztworów i obejmują rozpuszczalność, chemiczną stabilność substancji leczniczej w środowisku wodnym, zgodność z substancjami pomocniczymi, skuteczne maskowanie smaku oraz uzyskanie właściwej lepkości. Należy zwracać też uwagę na bezpieczeństwo dodawanych substancji pomocniczych, ponieważ syropy mogą zawierać niebezpieczne dla dzieci współrozpuszczalniki np. etanol. Stężenie substancji czynnych w syropach waha się zakresie od 0,5 mg/mL (np. *Xyzal*) do 50 mg/mL ( np. *Depakine*), a dawki wahają się zwykle od 1 mL do 10 mL w pojedynczej dawce [4]. Przykłady syropów stosowanych u dzieci przedstawiono w *Tab. 7*.

### Zawiesiny

Zawiesiny mogą stanowić gotową postać leku, jednak często w tej formie podawane są antybiotyki i ze względu na ich organiczoną trwałość zawiesiny tworzy się *ex tempore,* dodając wodę do proszków lub granulatów (*Tab. 8*).

Podobnie jak roztwory są postacią wielodawkową o elastycznym i indywidualnym dawkowaniu, przy użyciu dołączonych miarek. Dla dokładności dawkowania pediatrycznych zawiesin doustnych krytyczna jest ocena ich właściwości fizykochemicznych takich jak lepkość, możliwości pienienia podczas mieszania/wstrząsania, ryzyka sedymentacji i łatwości ponownego zdyspergowania zawiesiny, a także pozostawania zawiesiny na ściankach butelki i miarki.

Zawiesiny, podobnie jak roztwory, są akceptowalną postacią leku, łatwą do połknięcia nawet przez dzieci poniżej 1 roku. Odczuwanie nieprzyjemnego smaku jest zniwelowane, ponieważ substancja lecznicza nie występuje w formie rozpuszczonej, a faza rozpraszająca może dodatkowo zawierać substancje pomocnicze poprawiające smak.

W formie gotowych zawiesin dzieciom podawane są przed wszystkim leki przeciwwirusowe (acyklowir), przeciwkaszlowe (dekstrometorfan) i przeciwpadaczkowe (karbamazepina). Przykłady preparatów zawiera *Tab. 7*.

W technologii płynnych form leku pediatrycznego podejmowano także wysiłki, aby stworzyć płynną zawiesinę doustną o modyfikowanym uwalnianiu. W tym celu przetestowano wiele technik, jak zastosowanie żywic jonowymiennych [93], powlekanie cząstek w zawiesinach [94] i mikroemulsji [95]. Na rynku jest już dostępnych kilka zawiesin doustnych o przedłużonym uwalnianiu. Przykładem może być preparat *Zmax* z azytromycyną (*Pfizer*), w której antybiotyk zamknięto w mikrosferach na bazie behenianu glicerylu [96]. Innym przykładem jest zawiesina Quillivant$^{TM}$ XR z metylfenidatem (*Pfizer*), w której przedłużone uwalnianie substancji leczniczej uzyskano poprzez zastosowanie żywicy polistyrenowej [97].

### Płynne postacie leku otrzymywane *ex tempore*

Ta grupa produktów leczniczych obejmuje formy musujące, rozpuszczalne i dyspergowalne – proszki, granulaty lub tabletki, w których końcową płynną postać leku otrzymuje się tuż przed podaniem dziecku poprzez dodatek wody. Taka forma leku jest przeznaczona dla substancji leczniczych niestabilnych w środowisku wodnym. Przykłady zarejestrowanych preparatów dla dzieci w tej postaci przedstawiono w *Tab. 8*.

*Tab. 8 Przykłady doustnych preparatów leczniczych dla dzieci, wymagających dodatku wody przed podaniem.*

| Produkt leczniczy | Substancja lecznicza | Stężenie lub dawka | Producent |
|---|---|---|---|
| | ***Tabletki musujące*** | | |
| ***Zantac*** | Ranitydyna | 25 lub 150 mg | *GSK* |
| | ***Proszki i granulaty do sporządzania roztworu*** | | |
| ***Zerit*** | Stawudyna | 1 mg/mL | *Bristol-Mayers Squibb* |
| ***Videx*** | Dydanozyna | 100, 167, 250 mg | *Bristol-Mayers Squibb* |
| | ***Proszki i granulaty do sporządzania zawiesiny*** | | |
| ***Augmentin*** | Amoksycylina i kwas klawulanowy | 25/7 mg/mL | *GSK* |
| ***Zithromax*** | Azytromycyna | 20-40 mg/mL | *Pfizer* |
| ***Ceclor*** | Cefaklor | 25, 50, 75 mg/mL | *Eli Lilly* |
| ***Ceftin*** | Cefuroxym aksetylu | 25 lub 50 mg/mL | *GSK* |
| ***Vfend*** | Worykonazol | 40mg/mL | *Pfizer* |
| | ***Tabletki do sporządzania zawiesiny*** | | |
| ***Prinivil*** | Lizynopryl | 5, 10, 20, 40 mg | *Merck* |
| ***Cozaar*** | Losartan potasu | 25, 50 lun 100 mg | *Merck* |
| ***Lariam*** | Meflokina | 250 mg | *Roche* |

Przydatność preparatów musujących do stosowania u dzieci może być ograniczona ze względu na stosunkowo dużą ilość wody potrzebnej do rozpuszczenia i wysoką zawartość elektrolitów, dlatego taką postać leku dedykuje się starszym dzieciom. W ulotkach powinny znaleźć się wyraźne instrukcje, dotyczące sposobu przygotowania roztworu lub dyspersji [15].

W ostatnim czasie wprowadzane są do lecznictwa jednodawkowe proszki lub granulaty rozdozowane na łyżeczkach, które po dodaniu niewielkiej ilości wody silnie pęcznieją, tworząc półstałą postać pasty doustnej. Ta koncepcja znalazła już swoje komercyjne zastosowanie (*Vismon Spoon, Parvulet Technology, Pulp-Spoon*) [98][99].

### Proszki i granulaty doustne

Poza proszkami i granulatami, przeznaczonymi do sporządzania *ex tempore* zawiesin doustnych, popularną formą leku doustnego dla dzieci są także proszki i granulaty dawkowane, gdzie odpowiednia doza leku jest zamknięta w kapsułce lub saszetce. Preparaty te, określane z ang. „*sprinkles*", zazwyczaj podaje się po wcześniejszym wymieszaniu z nośnikiem – płynem lub półstałym pożywieniem (np. *Singulair oral granules*). Granulaty mogą być także podawane bezpośrednio na język (np. *Apap Junior*).

Proszki i granulaty wymieszane w półstałej żywności mogą być uznane za akceptowalne formy leku dla dzieci, które są zdolne do przyjmowania pokarmów o takiej konsystencji, czyli od 6 miesiąca życia.

Gotowe preparaty handlowe dla dzieci w formie proszków doustnych są zazwyczaj przeznaczone do sporządzania zawiesiny doustnej (np. *Smecta, Enterol*). Do bezpośredniego podawania doustnego przeznaczone są raczej formy granulowane. Dzięki możliwości zastosowania dodatkowych procesów technologicznych jak np. powlekanie, mogą one być preparatami nie tylko o natychmiastowym, ale także zmodyfikowanym uwalnianiu substancji leczniczej (*Focalin XR, Prevacid*) [4]. Przykłady preparatów z tej grupy znajdują się w *Tab. 9*.

Postać proszków doustnych jest wykorzystywana także w recepturze aptecznej, gdzie możliwe jest przygotowanie leku doustnego o składzie i dawkowaniu dobranym indywidualnie dla danego dziecka. W tej formie podaje się dzieciom także substancje lecznicze, które nie są dostępne w żadnej postaci pediatrycznej i powstają z rozcieranych tabletek i kapsułek dla dorosłych, np. leki przeciwalergiczne (cetyryzyna, pseudoefedryna) czy leki na schorzenia sercowo-naczyniowe (sildenafil, enalapryl).

*Tab. 9 Przykłady preparatów handlowych w formie stałej zarejestrowane dla dzieci [4,100].*

| Produkt leczniczy | Substancja lecznicza | Stężenie/dawka | Producent |
|---|---|---|---|
| | ***Proszki i granulaty doustne*** | | |
| ***Apap Junior*** | Paracetamol | 250 mg | *USP Pharmacia* |
| ***Singulair Oral Granules*** | Montelukast | 4 mg | *Merck* |
| ***Viracept Oral Powder*** | Nelfinawir | 5mg/g | *Pfizer* |
| ***Topamax Sprinkle Capsules*** | Topiramat | 15 lub 30 mg | *Ortho-McNeil* |
| ***Depakine Chronosphere*** | Kwas walproinowy | 125 mg | *Abbott* |
| ***Focalin XR*** | Deksmetylofenidat | 5, 10 lub 20 mg proszki o przedłużonym uwalnianiu | *Novartis* |
| | ***Kapsułki doustne*** | | |
| ***Strattera*** | Amoksetyna | 10, 18,25 40, 60 mg, | *Lilly* |
| ***Vyvanse*** | Lisdeksamfetaminy dimesylan | 30,50,70, mg | *Bristol-Myers Sqiubb* |
| | ***Tabletki do połykania*** | | |
| ***Malarone*** | Atowakwon i proguanil | 62,5/25 mg | *GSK* |
| ***Dextrostat*** | Dekstrometorfan | 5 lub 10 mg z kreską podziałową | *Shire US* |
| ***Accolate*** | Zafirlukast | 10 lub 20 mg | *AstraZeneca* |
| ***Myleran*** | Busulfan | 2 mg | *GSK* |
| ***Stromectol*** | Iwermektyna | 3 lub 6 mg z kreską podziałową | *Merck* |

### Tabletki i kapsułki

Stała forma tabletek ma przede wszystkim umożliwia maskowanie smaku poprzez powlekanie. Tabletki są dedykowane dla dzieci od 6 roku życia, kiedy dziecko jest w stanie poradzić sobie z połknięciem całej tabletki lub jej części, natomiast dla młodszych pacjentów przeznaczone są tabletki, które można kruszyć i mieszać z pożywieniem lub rozpuszczać w wybranym płynie [4,5].

W badaniach populacyjnych dowiedziono, że tabletki o średnicy 4 mm mogą być z powodzeniem połykane przez dzieci w wieku 1-3 lata [16], a tabletki wielkości 5-8 mm można podać dzieciom w wieku 6-11 lat. Rozmiar tabletek powinien być zatem dostosowany do wieku docelowej grupy dzieci [5], a ich akceptowalność poparta odpowiednimi badaniami klinicznymi. W przypadku chorób przewlekłych, akceptowalność tabletki o określonej wielkości i kształcie u dzieci można poprawić poprzez odpowiednie szkolenia [60–62].

Podobnie jak tabletki, kapsułki są przeznaczone dla dzieci od 6 roku życia. Jednak na rynku występuje niewiele pediatrycznych produktów leczniczych w formie kapsułek doustnych, połykanych bezpośrednio (*Strattera, Vyvanse, Tab. 9*). Najczęściej forma kapsułki jest jedynie „opakowaniem" pojedynczej dawki proszku lub granulatu, który przed podaniem jest

rozpuszczany w wodzie lub mieszany z pożywieniem. Wtedy taki preparat można podawać także młodszym dzieciom. Takie modyfikacje powinny być jednak uzasadnione i wyraźnie wskazane w ulotce leku.

## Nowoczesne formy leku dla dzieci

Stałe postacie leku charakteryzują się większą trwałością chemiczną i mikrobiologiczną w porównaniu do form płynnych. Dodatkowo, łatwiejsze jest także maskowanie smaku, np. poprzez zastosowanie powlekania. Podstawowy problem, jakim jest trudność w połykaniu przez dziecko, eliminowany jest dzięki specyficznym właściwościom nowych stałych formulacji. Ze względu na mały rozmiar są one łatwe do połknięcia lub mogą rozpadać się szybko w jamie ustnej i być łatwo połykane ze śliną. Przykłady zarejestrowanych pediatrycznych produktów leczniczych w nowoczesnych formach przedstawiono w *Tab. 10*.

### Pastylki i lizaki

Pastylki i lizaki stanowią atrakcyjną dla dzieci grupę preparatów, podobną pod względem składu i metody otrzymywania. Obie formy dedykowane są głównie dzieciom od 3 - 4 roku życia. Substancja lecznicza jest uwalniania na skutek powolnego rozpuszczania się w jamie ustnej, wspomaganego przez proces ssania, gryzienia i żucia. Technologia otrzymywania tych form jest oparta na topieniu/rozpuszczaniu i formowaniu mas cukrowych w podwyższonej temperaturze. Oprócz cukrów w skład pastylek mogą wchodzić dodatkowe substancje pomocnicze, jak woski i tłuszcze, które zmiękczają masę i prowadzą do uzyskania pastylek miękkich, które są łatwiejsze do pogryzienia przez dziecko (*Mucosolvan*). Formy złożone wyłącznie z cukrów i ich pochodnych charakteryzują się twardszą strukturą i są stosowane do produkcji pastylek twardych i lizaków [101], z tą różnicą, że lizaki są umieszczone na patyczku i zwykle mają większy rozmiar od tradycyjnych pastylek do ssania. Taka forma zmniejsza także ryzyko zakrztuszenia.

Mimo że formy te charakteryzuje prosta technologia sporządzania, ich szersze zastosowanie w pediatrii ma swoje ograniczenia. Lizaki i pastylki są nieodpowiednią formą dla termolabilnych substancji leczniczych oraz leków o silnie nieprzyjemnym smaku. Dodatkową wadą pastylek i lizaków może być ich podobieństwo do słodyczy, co sprzyja przedawkowaniu. Nie są też odpowiednie dla bardzo małych dzieci, ponieważ stwarzają ryzyko aspiracji i zakrztuszenia całą pastylką lub jej fragmentem.

*Tab. 10 Preparaty pediatryczne w nowoczesnych formach doustnych* [4,102–107].

| Produkt leczniczy/ * - suplement diety | Substancja lecznicza | Stężenie/dawka | Producent |
|---|---|---|---|
| | ***Pastylki i lizaki*** | | |
| ***Mucosolvan*** | Ambroksol | 15 mg | *Boehringer Ingelheim* |
| ***Strepsils Junior**** | Alkohol 2,4-dichlorobenzylowy, amylometakrezol | 1,2 mg/0,6 mg | *Reckitt Benckiser* |
| ***Cholinex Junior**** | Wit. C oraz wyciągi roślinne | 15 mg | *GSK* |
| ***Natursept Kaszel**** | Wit. C oraz wyciągi roślinne | | *Aflofarm* |
| | ***Tabletki do rozgryzania i żucia*** | | |
| ***Amoxil*** | Amoksycylina | 200 lub 400 mg | *GSK* |
| ***Tegretol*** | Karbamazepina | 100 mg | *Novartis* |
| ***Zyrtec*** | Cetyryzyna | 5 lub 10 mg | *Pfizer* |
| ***Singulair*** | Montelukast | 4 lub 5 mg | *Merck* |
| ***Videx*** | Didanozyna | 25-200 mg | *Bristol-Myers Sqiubb* |
| ***Mintezol*** | Tiabendazol | 500 mg | *Merck* |
| | ***Gumy do żucia*** | | |
| ***Superpep travel gum*** | Difenhydramina | 20 mg | *Hermes* |
| ***PediaLax*** | Wodorotlenek magnezu | 400 mg | *Fleet* |
| | ***Tabletki rozpadające się w jamie ustnej (ODT)*** | | |
| ***Clarinex RediTabs*** | Desloratadyna | 2,5 mg lub 5 mg | *Schering* |
| ***Zofran*** | Ondasetron | 4 mg lub 8 mg | *GSK* |
| | ***Lamelki*** | | |
| ***Zuplenz*** | Ondasetron | 4 mg lub 9 mg | *Galena Biopharma* |
| ***Theraflu Thin Strips*** | Difenhydramina | 25 mg | *Novartis* |
| ***Benadryl*** | Difenhydramina | 25 mg | *McNeil* |
| ***Gas-X Thin Strips*** | Symetykon | 62,5 mg | *Novartis* |

Mimo atrakcyjnej formy, nadal pastylki i lizaki nie są tak popularną formą leku w Polsce. Obecnie w formie pastylek produkowane są tylko preparaty do stosowania w infekcjach jamy ustnej i gardła, zawierające w swoim składzie substancje o miejscowym działaniu antyspetycznym (alkohol 2,4-dichlorobenzylowy, amylometakrezol), oraz wyciągi roślinne z mięty, rumianku, prawoślazu, szałwii czy tymianku (np. *Strepsils Junior, Cholinex Junior*) [102,103].

W formie lizaków dostępne są także preparaty multiwitaminowe oraz preparaty z dodatkiem wyciągów roślinnych i witamin, stosowane w łagodzeniu stanów przeziębieniowych i zwalczaniu kaszlu [104]. Na rynku amerykańskim obecne są również lizaki z nystatyną, stosowane w zakażeniach grzybiczych jamy ustnej u dzieci. Innym przykładem produktu leczniczego w formie lizaków, dedykowanego jednak pacjentom dorosłym, jest preparat *Actiq* (prod. *Cephalon, Inc.*), zawierający 200 - 1600 µg cytrynianu fentanylu, stosowany w leczeniu bólu nowotworowego. Jest to przykład preparatu o działaniu ogólnym, z którego substancja lecznicza uwalniając się na skutek

powolnego rozpuszczania, ulega wchłonięciu do krążenia ogólnego przez błonę śluzową jamy ustnej lub zostaje połknięta ze śliną i wchłania się w przewodzie pokarmowym [108].

### Tabletki do rozgryzania i żucia oraz gumy do żucia

Tabletki do rozgryzania i żucia zdobywają coraz większą popularność i potencjał dla tego sposobu dostarczania leków ciągle rośnie. Ze względu na łatwość przyjmowanie doustnego i połknięcia, nawet bez konieczności popijania płynem, są akceptowalne i bezpieczne u dzieci nawet od 2 roku życia [109]. Natomiast w przypadku gum do żucia połykanie jest zwykle przeciwwskazane, dlatego są one dedykowane dopiero od 6 roku życia [5].

Uwalnianie substancji leczniczej z tabletki lub gumy do żucia jest wspomagane przez pacjenta poprzez proces żucia i / lub ssania. Z tego powodu smak i odczucie, jakie pozostawiają w ustach, stają się krytycznymi atrybutami, które determinują wybór odpowiednich substancji pomocniczych. Dodatkowo krytycznym etapem produkcyjnym może okazać się pakowanie tabletek do żucia, ze względu na konieczność utrzymania niskiej zawartości wilgoci [49].

Skuteczne maskowanie smaku w tabletkach do żucia można osiągnąć, stosując powlekanie cząstek substancji leczniczej bądź jej modyfikację chemiczną do formy nierozpuszczalnej. Obie techniki mogą być dodatkowo wspomagane stosowaniem środków słodzących (sacharoza, sorbitol) i aromatów. Właściwą konsystencję i teksturę natomiast uzyskuje się, stosując odpowiednie substancje wypełniające, takie jak łatwo rozpuszczalny mannitol, dający odczucie chłodu w jamie ustnej, czy celulozę mikrokrystaliczną, zapobiegającą odczuwalniu „ziarnistości" [4,49,109].

Przykładami dostępnych na rynku tabletek do żucia są preparaty *Singulair* (montelukast sodu) [105] i *Videx* (dydanozyna) [106], a także *Tegretol* (karbamazepina) [110] i *Mintezol* (tiabendazol) [107], które jako nieliczne z tej grupy mają kreskę dzielącą, umożliwiającą podanie dziecku połowy dawki [4].

W Stanach Zjednoczonych na rynku obecnych jest 68 różnych preparatów dla dzieci z tej grupy, zarówno produktów leczniczych jak i suplementów diety, ponieważ do tej grupy zaliczono także popularne „żelki". W takiej postaci leku podawane są substancje lecznicze o działaniu przeciwbólowym i przeciwgorączkowym, przeciwastmatycznym, rozkurczającym, witaminy oraz antybiotyki [109].

W Polsce tabletki do rozgryzania i żucia nie są tak popularne. W tej formie podaje się dzieciom głównie leki rozkurczające oskrzela, stosowane w przebiegu astmy (montelukast sodu), oraz suplementy diety zawierające witaminy (np. *Cerutin Junior, Vibovit Żelki*), tran (np. *MioBio Alaskan*) i probiotyki (np. *Acidolac Junior*), które produkowane są w atrakcyjnej formie jako „żelki" i czekoladki.

### Tabletki rozpadające się w jamie ustnej (ODT)

W ostatnich latach nastąpił również znaczny wzrost liczby produktów w formie tabletek szybko rozpadających się w jamie ustnej, co jest spowodowane wygodą ich stosowania i wysoką akceptowalnością, nie tylko wśród dzieci, ale również u wszystkich pacjentów mających problemy z połykaniem. Tabletki ODT nie są połykane w całości, ponieważ na skutek kontaktu ze śliną szybko rozpuszczają się lub rozpadają w jamie ustnej do małych cząstek, bez potrzeby popijania ich wodą. Ta łatwość przyjmowania doustnego sprawia, że tabletki ODT mogą być podawane dzieciom już od 1 roku życia [111]. Ich szybki rozpad jest spowodowany doborem odpowiednich substancji pomocniczych, w tym superdezintegrantów, a także porowatą strukturą tabletki. Tabletki ODT jednak nie zapewniają elastycznego doboru dawkowania leku dla dzieci w różnym wieku, gdyż są tabletkami o określonej dawce, a ich dzielenie jest zwykle przeciwwskazane [49]. Problem ten próbuje się rozwiązać poprzez produkcję form szybko rozpadających się w jamie ustnej w postaci minitabletek [112].

Tabletki ODT są produkowane z zastosowaniem kilku różnych procesów: liofilizacji, tabletkowania bezpośredniego, formowania przez topienie lub technologii „waty cukrowej" [4,5,49]. Najnowszym sposobem produkcji tabletek ODT jest drukowanie w technice 3D [113]. Technologie te zostały opatentowane pod różnymi nazwami (*Zydis, QuickSolv, Lyoc, FlashDose, OraSolv, WoWTab, FastMelt, OraQuick, FlashTab, Ziplets*), a część z nich z powodzeniem została zastosowana w produkcji tabletek ODT ze wskazaniem do stosowania u dla dzieci (*Tab. 11*).

*Tab. 11 Przykłady komercyjnie dostępnych technologii wytwarzania tabletek szybko rozpadających się w jamie ustnej wykorzystanych w produkcji tabletek ODT dla dzieci [114–119].*

| Nazwa technologii | Firma | Metoda | Produkt leczniczy | Substancja lecznicza |
|---|---|---|---|---|
| Zydis | *Cardinal Health* | Liofilizacja | ***Clarinex Reditabs*** | Loratadyna |
| | | | ***Pepcid*** | Famotydyna |
| | | | ***Zofran Zydis*** | Ondasetron |
| | | | ***Maxalt-lingua MLT*** | Nizatriptan |
| OraSolv/DuraSolv | *Cima Labs* | Tabletkowanie | ***Triaminic Softchews*** | Chlorfeniramina, Dekstrometorfan |
| | | | ***Kemstro*** | Baklofen |
| Fast Melt | *Elan Corp.* | Tabletkowanie | ***Benadryl*** | Difenhydramina |
| Flashtab | *Ethypharm* | Tabletkowanie | ***Nurofen FlashTab*** | Ibuprofen |
| AdvaTab/Ziplets | *Eurand* | Tabletkowanie | ***Cibalginadue FAST*** | Ibuprofen |
| SoluTab | *Takeda Pharmaceuticals* | Tabletkowanie | ***Prevacid*** | Lansoprazol |
| ZipDose | *Aprecia Pharmaceuticals* | Drukowanie 3D | ***Aprecia ZipDose*** | Lewetiracetam |

### Lamelki

Doustne filmy polimerowe, tzw. lamelki, rozpuszczają się w jamie ustnej po umieszczeniu na języku. Stanowią nowość wśród leków dla dzieci. Pierwszym komercyjnym produktem w tej

formie były listki odświeżające oddech *Listerine PocketPaks*, wprowadzone na rynek przez firmę *Pfizer* w 2001 roku. W 2004 *Novartis* wprowadził kolejne produkty – *Triaminic i Theraflu*, zawierające w swym składzie substancje lecznicze, stosowane w przeziębieniu i grypie u dzieci. Natomiast pierwszym produktem na receptę były lamelki z ondasetronem (*Zuplenz*, ondasetron 8 mg, *Galena Pharma*) [120].

Podobnie jak tabletki do żucia i tabletki ODT, lamelki są wysoko akceptowalną postacią leku u dzieci, już od 6 miesiąca życia [116], nie stwarzającą problemów z połykaniem. Jednym z ograniczeń w ich produkcji jest jednak to, że ilość substancji czynnej podawanej w lamelce jest ograniczona i zwykle nie przekracza 25 mg [49].

Istotnym wymaganiem jest także odpowiednia metoda pakowania [4]. Najpowszechniejsze są saszetki, w których znajdują się pojedynczo pakowane listki, chociaż możliwe jest także przygotowanie zrolowanej taśmy, którą tnie się na odpowiedniej długości fragmenty, dozując indywidualnie dobraną dawkę leku [121].

Lamelki produkuje się metodą wylewania lub techniką ekstruzji na gorąco [122], lecz uzyskuje się je też metodą nadrukowywania substancji leczniczych na polimerowe filmy placebo [116,123]. Najnowszą techniką stosowaną do tego celu, będącą przedmiotem wielu zgłoszeń patentowych, jest technika elektrospinningu – przędzenia nanowłókien polimerowych w polu elektrycznym [124,125].

### Minitabletki

Nowych rozwiązań dla leku pediatrycznego poszukiwano także w technologii wykorzystywanej do tradycyjnych stałych form leku, dostosowując rozmiar tabletek do potrzeb i umiejętności dzieci. Uzyskano minitabletki – małe tabletki o średnicy od 1 do 3 [126,127] lub 4 mm [16], które mogą być podawane dzieciom pojedynczo lub w odliczonej liczbie, samodzielnie lub po wymieszaniu z dowolnym pokarmem lub płynem [10,127,128]. Dzięki małym rozmiarom cząstek i zastosowaniu nośnika, minitabletki nie sprawiają problemu z połykaniem i mogą być dedykowane już dzieciom w wieku przedszkolnym (2-6 lat). Ze względu na małe rozmiary są preferowaną postacią leku także w geriatrii i u osób z dysfagią [126].

Poza atrakcyjną formą podania, ogromną zaletą minitabletek jest możliwość indywidualnego i precyzyjnego dawkowania substancji leczniczych dla dziecka, w zależności od jego wieku lub masy ciała. Podobnie jak doustne granulaty i peletki, minitablekti mogą być definiowane jako postacie wielozbiornikowe (wielokompartmentowe), czyli takie, w których dawka leku jest zamknięta w kilku – kilkunastu jednostkach. Dobór dawki w systemach wielozbiornikowych odbywa się poprzez mnożenie cząstek (tzn. odliczanie dokładnej liczby minitabletek), a nie przez ich dzielenie, tak jak w przypadku tradycyjnych tabletek dla dorosłych.

Dzięki temu zostaje zachowana integralność pojedynczych minitabletek, co z kolei pozwala na ławiejsze maskowanie smaku substancji leczniczej czy zapobieganie interakcji z nośnikiem. Stała forma minitabletek zapewnia także większą stabilność substancji leczniczej i bezpieczeństwo produktu leczniczego, ponieważ nie wymaga stosowania niebezpiecznych dla dzieci środków konserwujących czy współrozpuszczalników, które są konieczne w płynnych formach leku.

Z technologicznego punktu widzenia, minitabletki nie powinny stwarzać trudności w produkcji, bowiem do ich wytwarzania mogą być wykorzystane istniejące już linie produkcyjne i dobrze znane technologie, które wykorzystuje się w produkowaniu tabletek konwencjonalnych. Jedyną zmianą jest wyposażenie tabletkarki w stemple i matryce o odpowiedniej wielkości. Badania nad procesem minitabletkowania dowiodły, że przy zachowaniu wystarczającej dbałości o wielkość cząstek masy tabletkowej i jej odpowiedniego płynięcia, proces ten nie stwarza większych trudności technologicznych [129,130] i pozwala na uzyskanie cząstek nawet o średnicy 1 mm, charakteryzujących się odpowiednimi właściwościami mechanicznymi i jednolitością masy [131].

Co najważniejsze, w procesie produkcji minitabletek możliwe jest zastosowanie różnorodnych procesów technologicznych, dzięki którym stworzono już minitabletki o różnych właściwościach i profilach uwalniania substancji leczniczej. Dla najmłodszych dzieci istnieje możliwość produkcji minitabletek rozpadających się w jamie ustnej (ODMT) [112,132]. Proces powlekania pozwala na skuteczne maskowanie nieprzyjemnego smaku np. prednizolonu [133], czy ochronę substancji leczniczej przed inaktywacją w środowisku żołądka – minitabletki dojelitowe opracowano np. dla omeprazolu [134].

Minitabletki stanowią szansę na rozwój pediatrycznych postaci leku o modyfikowanym uwalnianiu, do tej pory niedostępnych dla dzieci. Z danych literaturowych wynika, że z powodzeniem produkowano minitabletki, w których modyfikację uwalniania osiągnięto przez powlekanie [135–138]. Możliwa jest także produkcja minitabletek matrycowych [139], a także systemów gastroretencyjnych, wykorzystujących minitabletki flotacyjne [140] lub minitabletek samoemulgujących, które zwiększają biodostępność substancji leczniczych o słabej rozpuszczalności w wodzie [141]. Dodatkowo, połączenie minitabletek jako form wielozbiornikowych o różnych właściwościach daje możliwość uzyskania postaci leku o unikalnym kontrolowanym profilu uwalniania – pulsacyjnym [142,143], bimodalnym [144] czy też opóźnionym – „celowanym" do jelita grubego [145].

Istnieją już badania potwierdzające, że minitabletki są bardzo dobrze akceptowalną formą leku w pediatrii. Badania przeprowadzone w kilku ośrodkach naukowych pokazują, że taka postać leku jest bezpieczna i lepiej akceptowana niż syropy czy proszki doustne, zarówno przez dzieci jak ich opiekunów [65,128]. Stwierdzono także, że pojedynczą tabletkę o rozmiarach 3 mm potrafią

już z powodzeniem połykać dwulatki [127], a minitabletki o wielkości 2 mm - nawet dzieci poniżej 1 roku życia [128].

Dzięki wymienionym zaletom minitabletki mają szansę stać się obiecującą formą leku pediatrycznego dla wielu substancji leczniczych, które są używane w praktyce pediatrycznej, chociaż nie są dostępne w żadnej dedykowanej dzieciom formie. Badania nad minitabletkami prowadzi się intensywnie od około 8 lat, do tej pory jednak ich potencjał został wykorzystany tylko w nielicznych produktach leczniczych, dedykowanych dorosłym i starszym dzieciom. Przykłady tych preparatów przedstawiono w *Tab. 12.*

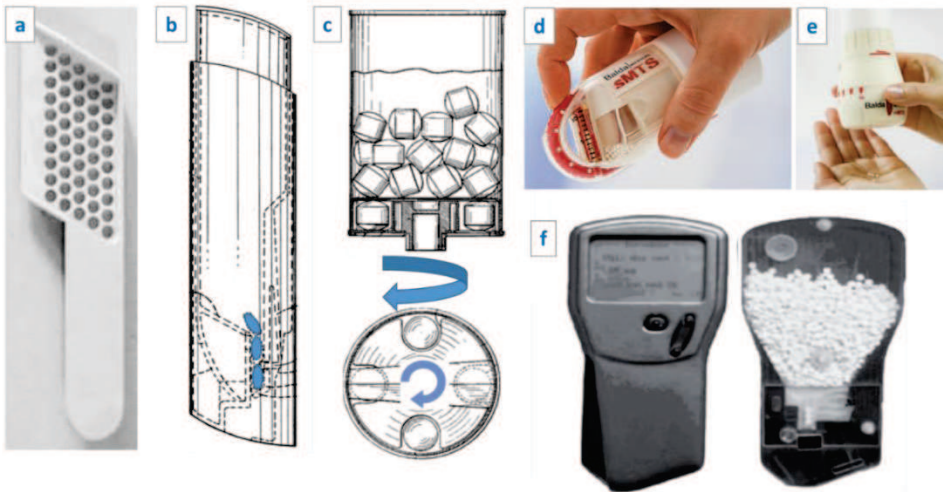
*Tab. 12 Produkty lecznicze w formie minitabletek.*

| Nazwa | Substancja lecznicza | Opis produktu | Wskazanie, grupa wiekowa | |
|---|---|---|---|---|
| ***Pangrol 10000*** ***Pangrol 25000*** *(Berlin Chemie AG)* | Enzymy trzustkowe 10000; 25000 | 20-60 minitabletek dojelitowych w kapsułce twardej | Przewlekły stan zapalny trzustki, pankreatektomia, mukowiscydoza, Dorośli i dzieci > 6 lat | [146] |
| ***Orfiril long 1000*** *(Desitin Arzneimittel)* | Walproinian sodu 500 lub 1000 mg | Minitabletki o przedłużonym uwalnianiu w saszetce | Epilepsja, Dzieci 6-14 lat i dorośli | [147] |
| ***Pancrease HL Capsules*** *(Janssen Cilag)* | Enzymy trzystkowe | Minitabletki dojelitowe w kapsułce żelatynowej twardej | Przewlekły stan zapalny trzustki, pankreatektomia, mukowiscydoza, Powyżej 15 lat | [148] |
| ***Ultrase MT*** *(Aptalis Pharma)* | Lipaza, proteza, amylaza | Minitabletki dojelitowe, po 12, 18 lub 20 szt w kapsułce. | Powyżej 1 roku życia | [149] |
| ***Tecfidera*** *(Biogen)* | Fumaran dimetylu 120 lub 240 mg | Minitabletki dojelitowe 2 mm, w twardej kapsułce żelatynowej | Stwardnienie rozsiane, Dorośli | [150] |
| ***Lamisil Oral Granules*** *(Novartis)* | Terbinafiny HCl, 125 lub 187,5 mg | Minitabletki dwuwypukłe o średnicy 2,1 mm, w saszetkach po 30 lub 45 szt | Grzybica; Powyżej 4 rż. | [151] |
| ***Trilipix*** *(Abbott)* | Fenofibrat 45 mg lub 135 mg | Minitabletki o opóźnionym uwalnianiu, w kapsułce twardej | Hiperlipidemia, Dorośli | [152] |

Tylko 2 z wymienionych produktów leczniczych mają wskazanie do stosowania u dzieci < 6 roku życia (*Lamisil Oral Granules, Ultrase MT*), dwa kolejne są dedykowane starszym dzieciom (*Pangrol, Orfiril long*). Dodatkowo są to produkty o określonej z góry dawce, zamkniętej w określonej liczbie minitabletek, zapakowanych oddzielnie w kapsułki lub saszetki. Wbrew koncepcji minitabletek jako pediatrycznej formy leku, żaden z wymienionych preparatów nie zapewnia elastycznego doboru dawki dla dziecka.

Taki sposób podawania minitabletek wymagałby bowiem wprowadzenia odpowiedniego urządzenia odliczającego, zapewniającego szybkie i precyzyjne odmierzenie dowolnej liczby jednostek, bez ryzyka popełnienia błędu dawkowania. Mimo opracowania kilkunastu urządzeń

tego typu, od prostych miarek do złożonych przyrządów elektronicznych, nadal nie ma uniwersalnego narzędzia do tego celu. Proste łyżki dozujące są w stanie odliczyć tylko jedną dawkę minitabletek, jak np. 50 sztuk, bez możliwości indywidualnego doboru ich liczby (*Ryc. 3a*). Dyspensery dozujące minitabletki poprzez naciśnięcie przycisku (*Ryc. 3b*) lub obrotu tarczy (*Ryc. 3c,d,e*) wydają się być lepszym rozwiązaniem, gdyż poza dawkowaniem minitabletek stanowią też ich opakowanie, a więc integralną część produktu leczniczego, decydującą o jej jakości i akceptowalności. Takie urządzenia nie posiadają jednak żadnego systemu wspomagającego lub kontrolującego poprawność liczenia pojedynczych minitabletek lub ich doz, co stwarza ryzyko błędu przy dużej liczbie jednostek do podania. Natomiast samoliczące systemy elektroniczne (*Ryc. 3f*) umożliwiają co prawda precyzyjny dobór dawki i odliczenie dowolnej ilości minitabletek, ale ich skomplikowany sposób użycia i wysoki koszt produkcji stanowią główną barierę w komercjalizacji.




*Ryc. 3 Urządzenia do dawkowania minitabletek: a – łyżka dozująca, odmierzająca 1 dawkę 50 minitabletek, b – dozownik manualny, dozujący pojedyncze minitabletki poprzez naciśnięcie przycisku, c – dozownik manualny, dozujący pojedyncze minitabletki poprzez obrót tarczy, d – manualny dozownik ze skalą, e - dozownik odmierzający odpowiednią liczbę minitabletek, wskazaną na skali obracanej tarczy, f – elektroniczne urządzenie odliczające i dawkujące minitabletki [153–157].*

# II. Cel i założenia pracy

Głównym założeniem pracy było zaprojektowanie nowej pediatrycznej postaci leku dla dwóch substancji leczniczych – walsartanu i kandesartanu cyleksetylu. Obie substancje lecznicze są stosowane w leczeniu nadciśnienia i są dobrze tolerowane przez dzieci już od 1 roku życia [154,155]. Niestety w Polsce występują one tylko w formie tabletek dla dorosłych (*Atacand, Diovan*). Pomimo faktu, iż producenci obu preparatów wskazują na możliwość sporządzenia syropów doustnych poprzez rozproszenie tabletek w płynnych fazach recepturowych Ora, to jednak procedury ich przygotowania są opisane tylko w anglojęzycznych ulotkach obu leków [160,161], a informacje te nie są dostępne ani w polskich wersjach ulotek, ani w polskich charakterystykach produktów leczniczych [162–165].

Pomimo wielu zalet stałych postaci leku doustnego (tabletek, kapsułek), forma ta jest nadal niedostępna dla małych dzieci z powodu trudności z połykaniem. Rozwój nowoczesnych postaci leku powinien ułatwić powstawanie leków pediatrycznych w postaci stałej, a nie tylko w tradycyjnej formie płynnej. Opracowanie takich form dla CC i Val mogłoby posłużyć stworzeniu platformy technologicznej, umożliwiającej wprowadzenie nowych preparatów także dla innych substancji leczniczych.

Zaplanowano wykonanie peletek, a także minitabletek o niemodyfikowanym uwalnianiu oraz szybko rozpadających się w jamie ustnej. Forma stała zapewnia stabilność substancji leczniczej i możliwość zamaskowania smaku, np. poprzez powlekanie. Ważnym wymaganiem dla form stałych, nie zawsze spełnionym w terapii dzieci, jest zachowanie zalet postaci płynnej – precyzji dawkowania oraz łatwości podania i połykania. Nowoczesna koncepcja zakłada stworzenie małych „zbiorników" zawierających substancję leczniczą – peletek oraz minitabletek, które podawane samodzielnie lub zawieszone w odpowiednim nośniku, tworzą tzw. wielokompartmentową postać leku.

Badania koncentrowały się na wyborze warunków procesów wytwarzania i kontroli jakości, krytycznych przy wdrażaniu do produkcji. Szczególnie technologia otrzymywania minitabletek (proces tabletkowania, powlekania) jest jeszcze mało poznana. Otrzymane postacie leku miały zapewniać szybkie uwalnianie substancji leczniczych, a ocena właściwości fizycznych i badanie dostępności farmaceutycznej służyły kontroli tego założenia.

Lek pediatryczny musi odznaczać się wysokim stopniem akceptowalności u dzieci. Czynnikami, które o tym decydują są głównie odczucia organoleptyczne (smak, struktura) oraz łatwość połknięcia. W celu ułatwienia połykania form stałych, miesza się je z pożywieniem, które może zmieniać istotnie, poprzez interakcje, dostępność biologiczną leku.

Celowe jest przyjmowanie leku w sposób wystandaryzowany, dlatego w pracy podjęto próbę opracowania specjalnego żelu smakowego. Musiał być on oceniony pod względem właściwości aplikacyjnych jako nośnik dla sporządzonych cząstek oraz alternatywa dla płynnych faz rozpraszających.

Ocenę akceptowalności zaprojektowanych postaci leku zaplanowano także w badaniu klinicznym, mającym na celu określenie zdolności połykania minitabletek przez dzieci w wieku przedszkolnym. Podstawowym założeniem tego badania miała być próba zastosowania minitabletek jako wielozbiornikowej postaci leku w populacji pediatrycznej oraz ocena ich akceptowalności i umiejętności połykania, kiedy nie są podawane pojedynczo, ale po 5 lub 10 jednostek na raz.

Badanie smaku leków pediatrycznych nie zawsze może być realizowane *in vivo.* Do tego celu stosuje się więc elektroniczne narzędzia oceny smaku. W pracy zaplanowano użycie „elektronicznego języka" dla oceny właściwości minitabletek z walsartanem, a przeprowadzone jednocześnie próby na ochotnikach miały zweryfikować wyniki uzyskane *in vitro*.

Na główny cel pracy składały się następujące cele cząstkowe:

- opracowanie schematów dawkowania minitabletek i peletek z walsartanem i kandesartanem cyleksetylu w populacji pediatrycznej
- opracowanie dla obu substancji leczniczych technologii wytwarzania stałych wielokompartmentowych postaci leku w formie minitabletek i peletek oraz ocena ich właściwości fizycznych
- opracowanie technologii wytwarzania i ocena właściwości aplikacyjnych doustnego żelu smakowego – nośnika ułatwiającego połykanie stałych form leku
- porównanie dyspergowalności form stałych w żelu doustnym i w syropie (badanie *in vitro* i z udziałem ochotników)
- ocena zdolności połykania minitabletek przez dzieci w dwóch grupach wiekowych (badanie kliniczne)
- ocena właściwości organoleptycznych i smaku wybranych formulacji (badanie na ochotnikach i przy użyciu elektronicznego języka)

# III. Metodyka

## 1. Aparatura, odczynniki, materiały

### 1.1. Aparatura

- analizator tekstury – TA.XT Plus – Stable Micro Systems (Goldaming, Wielka Brytania), wyposażony w:
    - końcówkę do badania twardości (*P/6 Cylinder Probe*)
    - krążek akrylowy do badania ciągliwości żeli (*T-93 Extrusion Rig*)
    - zestaw do badania czasu rozpadu form szybko rozpadających się w jamie ustnej (*A/TDR Tablet Disintegration Rig*)
- aparat do badania czasu rozpadu – Pharmatest (Hainburg, Niemcy), zmodyfikowany - sito koszyczka o średnicy oczek 1 mm
- aparat do badania dostępności farmaceutycznej Erweka DT-820, wyposażony w pompę perystaltyczną oraz „autosampler" – Erweka (Heusenstamm, Niemcy)
- aparat do badania gęstości nasypowej i po ubiciu – Erweka SVM 221 (Heusenstamm, Niemcy)
- aparat do powlekania w złożu fluidalnym w skali laboratoryjnej Aircoater A-025 – InnoJet (Steinen, Niemcy)
- aparat do powlekania w złożu fluidalnym Brinox BX-CGD1 – Brinox (Medvode, Słowenia)
- blistrownica Vandoni Salus – Bilanca Vandoni-Salus (Gaggiano, Włochy)
- dezintegrator ultradźwiękowy typ UD-20 – Techpan (Warszawa, Polska)
- ekstruder Caleva 25 – Caleva Process Solutions (Sturminster Newton, Dorset, Wielka Brytania)
- friabilator Erweka – Erweka (Heusenstamm, Niemcy)
- komputerowy program statystyczny Statistica 10.0 – StatSoft (Kraków, Polska)
- mieszadło IKA Eurostar 200 digital – IKA (Staufen, Niemcy)
- mieszadło magnetyczne z kontrolą temperatury MR HEI-STANDARD – Heidolph Instruments (Swabach, Niemcy)
- mieszalnik do proszków – Zelmer (Rzeszów, Polska)
- mieszadło wysokoobrotowe IKA T-25 UltraTurrax – IKA (Staufen, Niemcy)
- mikroskop optyczny Nikon Eclipse LV 100 z oprogramowaniem komputerowym – Micro Instruments AP (Kraków, Polska)
- mikroskop stereoskopowy X2000 – Opta-Tech (Warszawa, Polska)

- pH-metr typ 350, wyposażony w kombinowaną elektrodę szklaną – Orion-Research (Boston, USA)
- reometr rotacyjny Viscotester HAAKE typ VT 550, wyposażony w układ stożek-płytka oraz komputerowy system analizy danych HAAKE RheoWin 4 Data Manager – HAAKE (Karlsruhe, Niemcy)
- sferonizator Caleva 120 – Caleva Process Solutions (Sturminster Newton, Dorset, Wielka Brytania)
- szafa klimatyczna typu Binder – Merck (Tuttingen, Niemcy)
- tabletkarka rotacyjna Erweka RTP-D8 – Erweka (Heusenstamm, Niemcy), wyposażona w jednokrotne stemple sferyczne o średnicy 2,5 mm - Adamus HT (Szczecin, Polska)
- tabletkarka rotacyjna Korsch XL 100 – Korsch AG (Berlin, Niemcy), wyposażona w 13-krotne stemple sferyczne o średnicy 2,5 mm
- tabletkarka uderzeniowa GamLen GTP-1 – Gamlen Tabletting Ltd. (Nottingham, Wielka Brytania)
- tabletkarka uderzeniowa Korsch EK-0 – Korsch AG (Berlin, Niemcy) z układem pomiaru sił nacisku, typ UCT5882/S Spais (Gdańsk, Polska, ), wyposażona w 3-krotne stemple sferyczne o średnicy 2,5 mm oraz 3 mm
- waga analityczna Radwag typ WAX 62 – Zakład Mechaniki Precyzyjnej Radwag (Radom, Polska)
- wagi laboratoryjne Radwag typ WPS 210/C/1 i PR S2 – Zakład Mechaniki Precyzyjnej Radwag (Radom, Polska)
- wagosuszarka WPS 210 S – Zakład Mechaniki Precyzyjnej Radwag (Radom, Polska)
- wolumetr elektromagnetyczny Scotta – Centralne Laboratorium Akumulatorów i Ogniw (Poznań, Polska)
- wysokosprawny chromatograf cieczowy – Merck Hitachi (Darmstadt, Niemcy) automatyczny L7200, detektor UV/Vis L7420, pompa L7000, z kolumną RP-18 z wypełnieniem oktadecylosililowym – 5 µm, Chronoshere – Sigma-Aldrich (Darmstadt, Niemcy)
- wytrząsarka z łaźnią wodną Grant GLS 400 – Keison Products (Chelmsford, Wielka Brytania)
- zestaw do analizy sitowej: sita – Retsch (Haan, Niemcy) z wytrząsarką mechaniczną – Erweka (Heusenstamm, Niemcy)
- zestaw do badania czasu zsypywania – lejek szklany o wymiarach farmakopealnych, z metalowym statywem

## 1.2. Odczynniki

- *Ac-Di-Sol,* kroskarmeloza sodowa – FMC BioPolymer (Philadelphia, USA)
- Acetonitryl cz.d.a. – Sigma – Aldrich (Steinheim, Niemcy)
- aromat marcepanowy – Iberchem (Murcia, Hiszpania)
- aromat truskawkowy – Givaudan Schweiz (Dübendorf, Niemcy)
- *Avicel PH 102,* celuloza mikrokrystaliczna – Sigma – Aldrich (Steinheim, Niemcy)
- azorubina *E122* Sicovit – BASF (Ludwigshafen, Niemcy)
- błękit brylantowy FCF – Sweet Decor (Tarnowskie Góry, Polska)
- *Carbopol 974P NF,* kwas poliakrylowy, karbomer – BF Goodrich Company (Brecksville, USA), lepkość 0,5% roztworu 29 400-39 400 mPas
- celuloza mikrokrystaliczna – patrz: *Avicel PH 102*
- *Emprove* – patrz: mannitol
- *Eudragit E PO,* kopolimer metakrylanu dimetyloaminoetylu, butylu i metylu – Evonik (Essen, Niemcy)
- *Flowlac 100,* suszona rozpyłowo laktoza jednowodna – Meggle Pharma (Wasserburg, Niemcy)
- *Gelcarin GP-379 NF,* karagen – FMC BioPolymer (Philadelphia, USA)
- glicerol 86% – POCH (Gliwice, Polska)
- kandesartan cyleksetylu – otrzymano z ZF Polpharma (Starogard Gdański, Polska)
- karagen – patrz: *Gelcarin GP-379 NF*
- karbomer – patrz: *Carbopol 974P NF*
- karmeloza sodowa – Sigma – Aldrich (Steinheim, Niemcy), lepkość 1% roztworu 1500-3000 mPas
- kroskarmeloza sodowa – patrz: *Ac-Dis-Sol*
- kwas poliakrylowy – patrz*: Carbopol 974P NF*
- kwas stearynowy – Sigma – Aldrich (Steinheim, Niemcy)
- laurylosiarczan sodu – Sigma – Aldrich (Steinheim, Niemcy)
- Macrogol 6000, *PEG 6000* – Sigma – Aldrich (Steiheim, Niemcy)
- mannitol – *Emprove*, Merck (Darmstadt, Niemcy)
- metanol cz.d.a. – Sigma – Aldrich (Steinheim, Niemcy)
- *Ora-Sweet*, syrop – Paddock Laboratories (Minneapolis, MN, USA)
- paraben M, *p*-hydroksybenzoesan metylu – Caelo (Hilden, Niemcy)
- paraben P, *p*-hydroksybenzoesan propylu – Sigma – Aldrich (Steiheim, Niemcy)
- płyny akceptorowe i roztwory buforowe do uwalniania:

  - 0,1 mol/L HCl
  - 0,05 mol/L bufor fosforanowy o pH 6,5
  - 0,05 mol/L bufor fosforanowy o pH 6,5 + 0,35% Tween 20
  - 0,05 mol/L bufor fosforanowy o pH 6,5 +0,7% Tween 20
- powidon K 30 – Sigma – Aldrich (Steiheim, Niemcy)
- *Pruv,* stearofumaran sodu – JRS Pharma (NY, USA)
- sacharoza – Pfeifer&Langer (Kolonia, Niemcy)
- skrobia kukurydziana – Starch 400L NF – Roquette Pharma (Klötze, Niemcy)
- sorbinian potasu – POCH (Gliwice, Polska)
- stearynian magnezu – AlfaAesar (Karlsruhe, Niemcy)
- sukraloza – Merck (Darmstadt, Niemcy)
- *Tablettose 80,* laktoza jednowodna aglomerowana – Meggle Pharma (Wasserburg, Niemcy)
- talk – PPH Galfarm (Kraków, Polska)
- *Vivacoat M* – gotowa mieszanina powlekająca na bazie hypromelozy – JRS Pharma (Rosenberg, Niemcy)
- walsartan – otrzymano z ZF Polpharma (Starogard Gdański, Polska)
- woda – oczyszczona metodą wymiany jonowej i odwróconej osmozy – Elix 3 (Millipore, Bedford, USA)
- wodorofosforan disodu bezwodny – POCH (Gliwice, Polska)
- wodorotlenek sodu – POCH (Gliwice, Polska)
- współwytwarzane mieszaniny do tabletkowania bezpośredniego:
  - *Ludiflash – skład*: mannitol, krospowidon, octanu poliwinylu - BASF (Ludwigshafen, Niemcy)
  - *Ludipress – skład*: laktoza, powidon, krospowidon; BASF (Ludwigshafen, Niemcy)
  - *Parteck ODT – skład*: mannitol, kroskarmeloza sodu; Merck (Darmstadt, Niemcy)
  - *Pearlitol Flash – skład*: mannitol, skrobia kukurydziana*;* Roquette Pharma (Klötze, Niemcy)
  - *Prosolv ODT – skład*: mannitol, sorbitol, celuloza mikrokrystaliczna, fruktoza, krzemionka koloidalna, krospowidon; JRS Pharma (Rosenberg, Niemcy)

### 1.3. Materiały

- blistry PVC-Alu – Constantia Flexibles (Frankfurt nad Menem, Niemcy)
- fiolki Chromacol (Trumbull, USA)
- kapsułki żelatynowe nr 4 poj. 0,4 mL

- kisiele spożywcze: *Słodka Chwila* – Dr. Oetker (Gdańsk, Polska); *Słodki Kubek* – Gelwe (Zabierzów, Polska)
- kolumna chromatograficzna RP-18 z wypełnieniem oktadecylosililowym 5 µm *LiChroshere,* 250 x 4 mm – Merck (Darmstadt, Niemcy)
- łyżeczki melaminowe – Petit Jour Paris (Paryż, Francja)
- obciążniki – („sinkery") do badania uwalniania ze stali nierdzewnej, Jasco Polska (Kraków, Polska)
- *Parafilm*, film parafinowy – American National (Can, USA)
- peletki celulozowe (celetki, 250 µm i 700 µm) – Asai Kasei Corporation (Tokio, Japonia)
- peletki cukrowe (300-350 µm, 600-710 µm, 710-850 µm) – MB Sugars & Pharmaceuticals (Maharashtra, Indie)
- płytka mikrotestowa typu *Microtiter* – Sigma – Aldrich (Steiheim, Niemcy)
- płytki Petriego, szklane
- siatka poliestrowa o średnicy oczek 1 mm
- tuby Unguator poj. 30 mL – EPRUS (Bielsko-Biała, Polska)
- żyłka poliestrowa 0,2 mm

# 2. Minitabletki

## 2.1. Schematy dawkowania minitabletek

Schematy dawkowania minitabletek z walsartanem (Val) i kandesartanem (CC) opracowano w postaci zestawień tabelarycznych (*Zał. 1, Zał. 2*), mających na celu określenie dokładnej liczby minitabletek podawanych dziecku jednorazowo, w zależności od jego wieku i masy ciała. Następnym krokiem było wstępne oszacowanie zawartości substancji leczniczej w masie tabletkowej oraz dawek w pojedynczych minitabletkach. Tabele opracowano dla 3 rozmiarów minitabletek (2 mm, 2,5 mm oraz 3 mm) i populacji dzieci w wieku od 6 m-cy do 17 lat, którą podzielono na roczne grupy wiekowe.

Przyjęte dawkowanie obu substancji w pediatrii przedstawiono w *Tab. 13*.

*Tab. 13 Dawkowanie walsartanu i kandesartanu cyleksetylu przyjęte w projektowanych postaciach leku.*

| CC | Val |
|---|---|
| 0,5-17 lat 0,23 mg/kg m.c./dobę | 0,5-6 lat 2 mg/kg m.c./dobę |
| | 6-12 lat 1,6 mg/kg m.c./dobę |
| | 12-16 lat 0,9 mg/kg m.c./dobę |

Na podstawie nomogramów pediatrycznych i siatek centylowych określono wartości średniej masy ciała dzieci w poszczególnych przedziałach wiekowych. W oparciu o zebrane dane i zalecane dawkowanie obu substancji leczniczych, obliczono średnie dawki CC i Val indywidualnie dla każdej z grup.

Następnie, w zależności od wieku i umiejętności połykania, a także uwzględniając rozmiar i masę minitabletek, oszacowano liczbę pojedynczych jednostek, jaką dziecko w danej grupie będzie w stanie przyjąć jednorazowo. Na podstawie indywidualnej dawki Val lub CC (w mg) i oszacowanej liczby minitabletek do połknięcia jednorazowo, obliczono dawki zawarte w pojedynczej minitabletce, a następnie ustalono optymalne procentowe zawartości substancji aktywnych w masach tabletkowych.

Przy konstruowaniu schematów dawkowania minitabletek przyjęto następujące złożenia:

- zachowanie tej samej zawartości substancji leczniczej w masie tabletkowej dla wszystkich rozmiarów minitabletek (2 mm, 2,5 mm, 3 mm),
- zróżnicowanie rocznych grup wiekowych pod względem ilości minitabletek do połknięcia,
- zakres ilościowy 3 – 80 szt minitabletek w pojedynczej dawce,

- zakres mas minitabletek 2 mm – 5-8 mg
  2,5 mm – 10-15 mg
  3 mm – 16-25 mg,
- szeroki zakres zawartości substancji leczniczej w masie tabletkowej (0,05 – 75%).

## 2.2. Otrzymywanie minitabletek niepowlekanych

### 2.2.1. Otrzymywanie granulatów

Zawartość substancji leczniczych w masach tabletkowych oszacowano w taki sposób, aby z tego samego granulatu można było otrzymać minitabletki wszystkich trzech rozmiarów. Masy tabletkowe otrzymano drogą granulacji na mokro. Składy granulatów przedstawiono w *Tab. 14*.

*Tab. 14 Skład jakościowy i ilościowy [%] granulatów do tabletkowania (kolorem czerwonym zaznaczono modyfikacje w stosunku do pierwszej formulacji).*

| | Minitabletki z CC | | | Minitabletki z Val |
|---|---|---|---|---|
| | **Kan1N** | **Kan2N-1** | **Kan2N-2** | **Val1N** |
| CC | 7,0 | 7,0 | 7,0 | - |
| Val | - | - | - | 40,0 |
| Tablettose 80 | 84,2 | 78,2 | 78,2 | 27,5 |
| Avicel PH 102 | - | - | - | 27,5 |
| Skrobia kukurydziana | - | 5,0 | 5,0 | - |
| crossCMC Na | 2,0 | 3,0 | 3,0 | 2,0 |
| PVP K30 | 0,8 | 0,8 | 0,8 | 2,5 |
| PEG 6000 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | - |
| Stearynian Mg | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 0,5 |

Substancje lecznicze mieszano z substancjami wypełniającymi: laktozą, celulozą mikrokrystaliczną i skrobią kukurydzianą przy użyciu mieszalnika mechanicznego (*Zelmer*) przez 10 min, a następnie do mieszaniny proszków stopniowo dodawano lepiszcze (ok. 16 g lepiszcza/100g masy tabletkowej dla formulacji Kan i 50 g dla Val). W przypadku masy Val1N lepiszcze stanowił 5% roztwór wodny powidonu, dla pozostałych serii – roztwór wodny zawierający 5% powidonu i 31% makrogolu 6000. Mokrą masę tabletkową przecierano następnie przez sito 0,8 mm i poddawano suszeniu w temp. 60$^{o}$C do wilgotności 1,5 – 3,5 %. Suchy granulat ujednolicano przez sito 0,63 mm (granulaty z CC) lub 0,8 mm (Val1N). Granulaty Kan1N i 2N-1 wykonano w ilości 50 g, a Kan2N-2 i Val1N – 300 g.

### 2.2.2. Właściwości fizykochemiczne granulatów

#### Zawartość wilgoci

Zawartość wilgoci określano na podstawie straty masy po suszeniu próbki granulatu, wyrażonej w procencie wagowym (% w/w). Próbki o masie ok. 2 g umieszczano na wytarowanej płytce w wagosuszarce i suszono w temperaturze 105$^{o}$C do uzyskania 3 kolejnych stałych pomiarów masy. Wyniki podano jako średnią arytmetyczną z trzech wyników ± SD.

#### Rozkład wielkości cząstek

Badanie wykonywano farmakopealną metodą analizy sitowej, stosując zestaw sit o średnicy oczek: 80 µm, 100 µm, 200 µm, 315 µm, 500 µm, 630 µm oraz 800 µm. Próbki granulatów Kan2N-2 oraz Val 1N o masie 100,0 g poddawano wytrząsaniu mechanicznemu przez 5 min, po czym ważono poszczególne frakcje granulatu. Wyniki analizy rozkładu wielkości cząstek (% w/w) przedstawiono w postaci wykresu graficznego.

#### Gęstość nasypowa i gęstość po ubiciu

Parametry gęstości nasypowej (swobodnej) i po ubiciu granulatów Kan2N-2 i Val1N określano metodą farmakopealną. Dokładnie odważoną próbkę granulatu o masie 50,0 g umieszczano bez ubijania w cylindrze miarowym o objętości 100 mL i odczytywano objętość ($V_0$) z dokładnością do 0,5 mL. Gęstość nasypową obliczano ze wzoru:

$$\rho_0 = \frac{50}{V_0}\ [\text{g/mL}],$$

a wyniki przedstawiono jako wartość średnią z trzech pomiarów.

Gęstość po ubiciu ($\rho_f$) określono metodą farmakopealną przy użyciu aparatu *Erweka SVM 221*. Stosowano uderzanie próbki w cylindrze z częstotliwością 250-2500 uderzeń/min i odczytywano objętość próbki $V_{500}$, $V_{1250}$, $V_{2500}$ po cyklu uderzeń. Gęstość po ubiciu obliczano ze wzoru:

$$\rho_f = \frac{50}{V_f}\ [\text{g/mL}],$$

gdzie $V_f$ stanowi ostateczną objętość próbki po ubiciu.

Korzystając z gęstości nasypowej oraz gęstości po ubiciu, obliczono także wskaźnik zagęszczalności granulatów (Index Carra) i współczynnik Hausner'a:

$$\text{Wskaźnik zagęszczalności} = \frac{100\ (V_0 - V_f)}{V_0}$$

$$\text{Współczynnik Hausnera} = \frac{V_0}{V_f}$$

#### Czas zsypywania

Czas zsypywania badano przy użyciu lejka szklanego o wymiarach farmakopealnych. 100,0 g próbki umieszczano w lejku przy zamkniętym wylocie i po otwarciu zaworu mierzono czas [s] zsypania się całej próbki przez lejek. Badanie powtarzano 3-krotnie dla obu granulatów (Kan2N-2 i Val1N).

### *2.2.3. Tabletkowanie*

Gotowe granulaty ważono i dodawano odpowiednio 0,5% lub 1% stearynianu magnezu oraz odpowiednio 2 lub 3% kroskarmelozy Na. W przypadku mas Kan2N-1 oraz Kan2N-2 połowa kroskarmelozy sodowej została dodana do mieszaniny proszków przed granulacją, a reszta – do suchego granulatu. Masy Kan1N i Kan2N-1 sporządzono w ilości 100 g i jako próbne formulacje poddano tabletkowaniu z użyciem tabletkarki uderzeniowej (*Korsch EK 0*), wyposażonej w trzykrotne stemple sferyczne *(ø 2,5 mm).* Powstałe minitabletki poddano wstępnej analizie jakości (twardość, czas rozpadu, zawartość substancji leczniczej, dostępność farmaceutyczna) w celu wytypowania formulacji o lepszych parametrach jakościowych. Wybraną masę Kan2N-1, wykonaną w ilości 300 g (oznaczoną jako Kan2N-2), oraz masę Val1N w ilości 300 g poddano tabletkowaniu z wykorzystaniem tabletkarki rotacyjnej (*Erweka RTP-D8*), wyposażonej w jednokrotne sferyczne stemple do minitabletek *(ø 2,5 mm)*. Ustawienie parametrów procesu tabletkowania przedstawiono w *Tab. 15*.

*Tab. 15 Ustalone parametry procesu kompresji mas tabletkowych z Val i CC.*

| | **Kan1N** | **Kan2N-1** | **Kan2N-2** | **Val1N** |
|---|---|---|---|---|
| Tabletkarka | uderzeniowa | uderzeniowa | rotacyjna | rotacyjna |
| Krotność stempli | 3 | 3 | 1 | 1 |
| Średnica stempli [mm] | 2,5 | 2,5 | 2,5 | 2,5 |
| Siła prekompresji [N] | - | - | 100 | 100 |
| Siła kompresji [kN] | 1,00 | 1,20 | 1,20 | 0,5 |
| Prędkość mieszania granulatu w dozowniku [rpm] | - | - | 60 | 60 |
| Prędkość stołu matrycowego [rpm] | - | - | 40 | 40 |
| Oczekiwana masa minitabletki [mg] | 12,85 | 12,85 | 12,85 | 13,0 |
| Oczekiwana twardość minitabletki [N] | 10 - 25 | | | |

## 2.3. Otrzymywanie minitabletek powlekanych

W celu uzyskania efektu maskowania smaku rdzenie minitabletek Kan2N-2 oraz Val1N poddano procesowi powlekania w złożu fluidalnym w aparacie *AirCoater*. Jako polimer

błonotwórczy wytypowano *Eudragit E*. Dodatkowo, minitabletki Val1N powleczono także hypromelozą (*Vivacoat M*). Minitabletki z tej serii wykorzystano do analizy smaku.

### 2.3.1. Otrzymywanie mieszaniny powlekającej

Mieszaninę powlekającą z *Eudragitem E* przygotowywano, stosując skład podany na stronie internetowej producenta polimeru (*Tab. 16*), jednak zmodyfikowano sposób jej sporządzania. Podaną w przepisie ilość wody oczyszczonej dzielono na 2 części (600+250 cz). W 600 cz wody rozpuszczano laurylosiarczan sodu przy użyciu mieszadła elektromagnetycznego, a następnie podnoszono temperaturę roztworu do ok. 70°C i stopniowo dodawano odważoną ilość kwasu stearynowego, po czym powstałą emulsję stopniowo chłodzono. Po osiągnięciu temperatury 50°C, dodawano *Eudragit E PO* (500 rpm). Kolejne porcje dozowano, kiedy polimer przestawał gromadzić się na powierzchni dyspersji. Po rozproszeniu całej ilości *Eudragitu*, zawiesinę stale mieszano na mieszadle elektromagnetycznym do uzyskania opalizującego roztworu (300 rpm, 1-3 h). W pozostałej ilości wody dyspergowano talk z dodatkiem barwnika, a zawiesinę homogenizowano przy użyciu mieszadła *UltraTurrax* (ok. 10 min, 19 000 rpm). Obie fazy mieszaniny (dyspersja polimeru i zawiesina talku) łączono, a następnie całość cedzono przez sito 0,2 mm i stale mieszano (300 rpm), również w trakcie procesu powlekania.

*Tab. 16 Skład mieszaniny do powlekania minitabletek (Evonik).*

| Składnik | Odważona ilość [g] | Skład suchej otoczki [%] | Rola składnika |
|---|---|---|---|
| *Eudragit E PO* | 85,7 | 57,1 | polimer błonotwórczy |
| Laurylosiarczan sodu | 8,6 | 5,7 | emulgator |
| Kwas stearynowy | 12,9 | 8,6 | substancja tworząca sól polimeru |
| Talk | 42,8 | 28,6 | substancja wypełniająca |
| Woda | 850,0 | | rozpuszczalnik |
| **Razem** | 1000,0 | 100,0 | |

Mieszaninę powlekającą z hypromelozy sporządzano poprzez dyspergowanie gotowej mieszanki Vivacoat M w wodzie (7%, w/w) za pomocą mieszadła szybkoobrotowego IKA (600 rpm). Po rozproszeniu proszku w wodzie, mieszanie kontynuowano przez 45 min przy zredukowanej prędkości mieszadła (300 rpm).

### 2.3.2. Proces powlekania

Powlekanie minitabletek prowadzono w skali laboratoryjnej przy użyciu aparatów *InnoJet AirCoater* oraz *Brinox* i optymalizowano pod względem doboru warunków procesu. Wykonano 13 różnych serii powlekań dyspersją *Eudragitu E*, optymalizując wartości parametrów procesowych: temperatury powietrza wlotowego (35-50°C), szybkości podawania mieszaniny powlekającej

(0,7-1,2 g/min/50 g złoża) i ciśnienia atomizacyjnego (0,8 – 1,2 bar). Stosowano wsad wielkości 50 g (*AirCoater*) oraz 1 kg (*Brinox*). W aparacie *AirCoater* przeprowadzono 5 powlekań z użyciem minitabletek o średnicy 3 mm i 6 powlekań minitabletek o średnicy 2,5 mm, natomiast w aparacie *Brinox* wykonano 2 powlekania minitabletek o średnicy 2,5 mm. Wszystkie powtórzenia charakteryzowano pod względem czasu trwania i wydajności procesu oraz grubości uzyskanej otoczki.

W celu optymalizacji grubości otoczki wykonano 3 wstępne próby powlekania minitabletek placebo o średnicy 2,5 mm, otrzymując otoczki o różnych grubościach (50, 100 i 150 µm), które następnie poddano badaniu czasu rozpadu w 0,05 mol/L buforze fosforanowym o pH 6,5 (*p. 2.4.7*). Na podstawie otrzymanych wyników do dalszych badań została wytypowana optymalna grubość otoczki i odpowiadająca jej wartość przyrostu masy złoża dla minitabletek o średnicy 2,5 oraz 3 mm.

Powlekanie otoczką z hypromelozy prowadzono w ten sam sposób, stosując wsad 30 g minitabletek Val1N. Temperatura powietrza wlotowego wynosiła 50°C, cisienie atomizacyjne 1 bar, przepływ powietrza w komorze – 20 $m^3$/h, a mieszaninę powlekającą podawano z prędkością 0,35 g/min. Proces prowadzono do uzyskania otoczki grubości ok. 100 µm.

## 2.4. Właściwości fizyczne minitabletek

### *2.4.1. Jednolitość masy*

Zważono dokładnie 20 losowo wybranych minitabletek każdej serii i obliczono średnią arytmetyczną. Warunek jednolitości masy minitabletek uznano za spełniony, kiedy różnica pomiędzy masą pojedynczej tabletki a średnią arytmetyczną dla przynajmniej 18 pomiarów była ≤ 10% (wg monografii 2.9.5 Ph. Eur. 8.2.).

### *2.4.2. Twardość*

Twardość badano przy użyciu analizatora tekstury (*TA.XT Plus Texture Analyzer*), wyposażonego w stalowy cylindryczny próbnik (ø 6 mm). Mierzono minimalną siłę [N], potrzebną do skruszenia minitabletki poprzez pionowe przyłożenie nacisku wzdłuż jej średnicy. W projekcie założono końcowy punkt obniżenia próbnika do 30% średnicy minitabletki. Test twardości wykonano dla 10 losowo wybranych minitabletek z danej serii, a wyniki przedstawiono w postaci średniej arytmetycznej ± SD.

### *2.4.3. Ścieralność*

Ścieralność minitabletek niepowlekanych badano przy użyciu friabilatora *Erweka* zgodnie z monografią 2.9.7. (Ph.Eur. 8.2), używając do tego celu 6,5 g odpylonych rdzeni.

### 2.4.4. Czas rozpadu w wodzie

Badanie czasu rozpadu minitabletek w wodzie przeprowadzono przy użyciu aparatu farmakopealnego *PharmaTest*, w którym ze względu na niewielki rozmiar badanych minitabletek dokonano wymiany dolnego sita o oczkach 2 mm na sito o rozmiarze oczek 1 mm. Test wykonywano bez użycia obciążników, w temp. 37$^{o}$C dla 6 minitabletek z każdej serii.

### 2.4.5. Grubość otoczki

W celu pomiarów grubości otoczki, wykonano skalpelem przekroje podłużne minitabletek, które następnie fotografowano przy użyciu mikroskopu stereoskopowego, wyposażonego w kamerę cyfrową. Dla wszystkich serii minitabletek wykonano po 6 zdjęć przekrojów, na każdym mierząc grubość otoczki w 5 różnych miejscach. Wyniki przedstawiono jako średnią arytmetyczną z 30 pomiarów ± SD.

### 2.4.6. Odporność otoczki na pękanie

Badanie odporności otoczki minitabletek na pękanie przeprowadzano w trakcie badania czasu rozpadu metodą statyczną (*p. 2.4.7*), mierząc czas [min] do momentu pojawienia się pierwszych oznak przerwania ciągłości otoczki. Pomiarów dokonywano dla 6 minitabletek każdej serii, a wyniki przedstawiono w postaci średniej arytmetycznej ± SD.

### 2.4.7. Czas rozpadu minitabletek

#### Metoda dynamiczna

Badanie czasu rozpadu minitabletek metodą dynamiczną przeprowadzano w aparacie farmakopealnym *PharmaTest*, zgodnie z opisem w *p. 2.4.4*. Dla minitabletek powlekanych hypromelozą jako płyn akceptorowy stosowano wodę, natomiast dla minitabletek powlekanych *Eudragitem E* – poniższych płynów akceptorowych:

- 0,1 mol/L HCl
- 0,05 mol/L buforu fosforanowego o pH 6,5
- 0,05 mol/L buforu fosforanowego o pH 6,5 + 0,35% Tween 20
- 0,05 mol/L buforu fosforanowego o pH 6,5 +0,7% Tween 20

#### Metoda statyczna

Trzy minitabletki zanurzano w 10 mL odpowiedniego płynu akceptorowego (*p. wyżej*) na płytce Petriego (ø 57 mm) i obserwowano przy użyciu mikroskopu stereoskopowego przy 8-krotnym powiększeniu. Wykonywano fotografie co 1 lub 2 min. Dla każdej minitabletki dokonywano pomiaru czasu do momentu całkowitego wizualnego rozpadu cząstki i zaniku

niezwilżonego rdzenia. Wyniki przedstawiono w postaci średniej arytmetycznej ± SD z 6 minitabletek każdej serii.

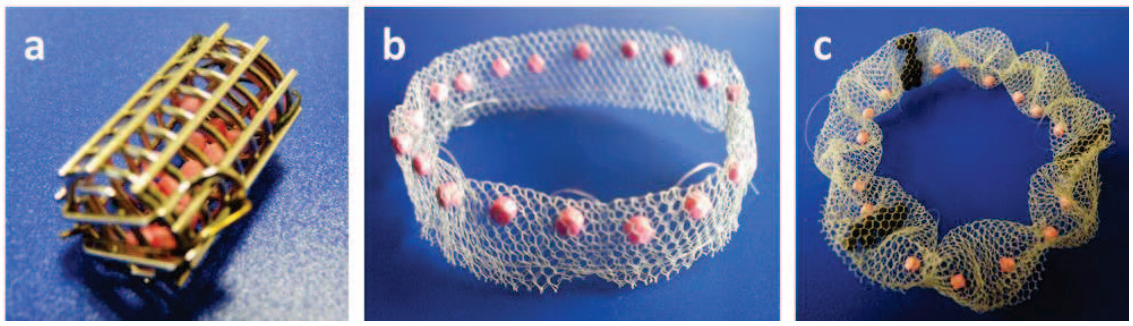
## 2.5. Zawartość i uwalnianie substancji leczniczych z minitabletek

### 2.5.1. Zawartość

W kolbkach stożkowych (poj. 100 mL) umieszczono po 5 losowo wybranych minitabletek, dodano po 50,0 mL 0,05 mol/L buforu fosforanowego o pH 6,5 +0,35% Tween 20 i wytrząsano przez 30 min do całkowitego rozpadu minitabletek. Zawiesinę sączono do kolbek miarowych poj. 100 mL przez sączki strzykawkowe (ø porów 10-20 µm). Sączek płukano 3-krotnie buforem fosforanowym, po czym przesącz uzupełniano do objętości 100 mL. Po wymieszaniu, z każdej kolby pobierano 1,0 mL próbki płynu, rozcieńczano MeOH, a następnie analizowano metodą HPLC (*p. 5.1*).

### 2.5.2. Uwalnianie substancji leczniczych

Badanie uwalniania prowadzano tylko dla minitabletek o średnicy 2,5 mm. Użyto aparatu łopatkowego z termostatowaną łaźnią wodną i systemem automatycznego pobierania próbek (*Erweka DT 800 z autosamplerem).* Stosowano taką liczbę minitabletek, która zawierała 80 mg Val lub 16 mg CC (odpowiednio 16 lub 18-19 sztuk). Tabletki przenoszono do zlewek aparatu, zawierających 900 mL odpowiedniego płynu akceptorowego, który uprzednio poddawano procesowi odpowietrzania (sonikacja, częstotliwość 22 kHz, 10 min, *dezintegrator ultradźwiękowy*). Minitabletki umieszczano w zlewkach bezpośrednio na dnie zlewki („luzem"). Dodatkowo, w przypadku formulacji Kan3P-2 oraz Val1P, w procesie uwalniania zastosowano „sinkery" (*Ryc. 4a*) oraz specjalnie skonstruowane do tego celu koszyczki z siatki poliestrowej (*Ryc. 4b-c*). Ponadto dla serii Kan2N-2, Kan2P, Val1N i Val1P przeprowadzono procesy uwalniania z minitabletek rozproszonych w żelu doustnym (4 g, 1% CMC-S).




*Ryc. 4 Sposoby umieszczania minitabletek w zlewce aparatu łopatkowego: a - "sinker", b - koszyczek I, c - koszyczek II.*

Uwalnianie prowadzono w temp. 37°C, maksymalnie przez 120 min przy prędkości łopatek 50 lub 100 obrotów/min. W odpowiednich punktach czasowych pobierano 5 mL próbki płynu akceptorowego, nie uzupełniając go do początkowej objętości. W przygotowanych próbach po rozcieńczeniu odpowiednim rozpuszczalnikiem oznaczano zawartość substancji leczniczych metodą HPLC (*p. 5.1*). Uzyskane profile uwalniania porównywano z dostępnością farmaceutyczną obu substancji leczniczych z preparatów referencyjnych (tabletki *Atacand* 16 mg i *Diovan* 80 mg). Modyfikacje warunków badania uwalniania w zależności od badanej formulacji przedstawiono w *Tab. 17*.

### 2.6. Badanie trwałości

Minitabletki Kan2N i Kan2P oraz Val1N i Val1P zostały zapakowane w blistry typu PVC/Alu i umieszczone w komorze klimatycznej na 3 miesiące w warunkach przyspieszonego starzenia: 45°C/ 75% RH. Po tym czasie minitabletki wyjęto z blistrów i oceniano pod względem wyglądu, jednolitości masy, twardości, czasu rozpadu (*p. 2.4.*) oraz zawartości substancji leczniczych i kinetyki uwalniania (*p. 2.5.*).

*Tab. 17 Parametry badania dostępności farmaceutycznej CC i Val z minitabletek w aparacie łopatkowym.*

| Preparat | Ilość [szt] | Płyn akceptorowy | Sposób umieszczenia mtbl w komorze | Prędkość łopatek [rpm] | Rozcieńczanie próbki |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Minitabletki z CC*** | | | | | |
| Kan1N | 18 | BF 6,5 + 0,35% lub 0,7% T20* | luzem | 50 | MeOH |
| Kan2N-1 | 18 | BF 6,5 + 0,35% lub 0,7% T20 | luzem | 50 | MeOH |
| Kan2N-2 | 19 | BF 6,5 + 0,7% T20 | luzem | 50 | MeOH |
| | | BF 6,5 + 0,35% T20 | luzem | 50 | |
| | | | luzem | 100 | |
| | | | w żelu | 100 | |
| Kan3P-2 | 19 | BF 6,5 + 0,35% T20 | luzem | 50 | MeOH |
| | | | koszyczek I luzem | 50 | |
| | | | | 100 | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | w żelu | 100 | |
| | | BF 6,5 + 0,7% T20 | luzem<br>koszyczek I | 50<br>50 | |
| | | 0,1 mol/L HCl | w żelu | 100 | |
| Preparat referencyjny | ***Atacand* 16 mg** | BF 6,5 + 0,35% lub 0,7% T20 | luzem | 50 | MeOH |
| | | ***Minitabletki z Val*** | | | |
| Val1N | 16 | BF 6,5** | luzem<br>luzem<br>w żelu | 50<br>50<br>100 | Faza HPLC |
| Val1P | 16 | BF 6,5 | luzem<br>sinker<br>koszyczek I<br>koszyczek II<br>luzem<br>w żelu | 50<br>50<br>50<br>50<br>100<br>100 | Faza HPLC |
| | | BF 6,5 + 0,35% T20 | w żelu | 100 | |
| | | 0,1 mol/L HCl | w żelu | 100 | |
| Preparat referencyjny | ***Diovan* 80 mg** | BF 6,5 | luzem | 50 | Faza HPLC |

* - 0,05 mol/L bufor fosforanowy o pH 6,5 z dodatkiem 0,35% lub 0,7% Tween 20
** - 0,05 mol/L bufor fosforanowy o pH 6,5
n= 3-5

# 3. Minitabletki szybko rozpadające się w jamie ustnej

## 3.1. Otrzymywanie minitabletek

Minitabletki szybko rozpadające się w jamie ustnej (*orodispersable minitablets* – ODMT) otrzymywano metodą tabletkowania bezpośredniego. Masy tabletkowe sporządzano w ilości 50 g. Składy 4 różnych formulacji przedstawiono w *Tab. 18*. Użyto gotowych mieszanek substancji pomocniczych, przeznaczonych do produkcji tabletek ODT: *Parteck ODT, Prosolv ODT, Pearlitol Flash i Ludiflash.* Substancje te mieszano z substancją czynną (CC 7%, Val 40%), sukralozą oraz stearofumaranem sodu. Zawartość obu substancji leczniczych i masy tabletek opracowano w oparciu o przygotowane zestawienia tabelaryczne schematów dawkowania minitabletek (*Zał. 1, Zał. 2*). Minitabletki z CC o masie 17 mg zawierały 1,2 mg CC, natomiast dla minitabletek z Val zaplanowano odpowiednio masę 17,5 mg oraz dawkę 7 mg Val.

*Tab. 18 Skład jakościowy i ilościowy [%] minitabletek ODMT z CC i Val.*

| | **Formulacje z CC** | **Formulacje z Val** |
|---|---|---|

| Symbol serii | ***ParCC*** | ***PeaCC*** | ***ProCC*** | ***LudCC*** | ***ParVal*** | ***PeaVal*** | ***ProVal*** | ***LudVal*** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CC | 7,0 | 7,0 | 7,0 | 7,0 | - | - | - | - |
| Val | - | - | - | - | 40,0 | 40,0 | 40,0 | 40,0 |
| *Parteck ODT* | 89,8 | - | - | - | 56,8 | - | - | - |
| *Pearlitol Flash* | - | 89,8 | - | - | - | 56,8 | - | - |
| *Prosolv ODT* | - | - | 89,8 | - | - | - | 56,8 | - |
| *Ludiflash* | - | - | - | 89,8 | - | - | - | 56,8 |
| Sukraloza | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 |
| Stearofumaran sodu | 3,0 | 3,0 | 3,0 | 3,0 | 3,0 | 3,0 | 3,0 | 3,0 |

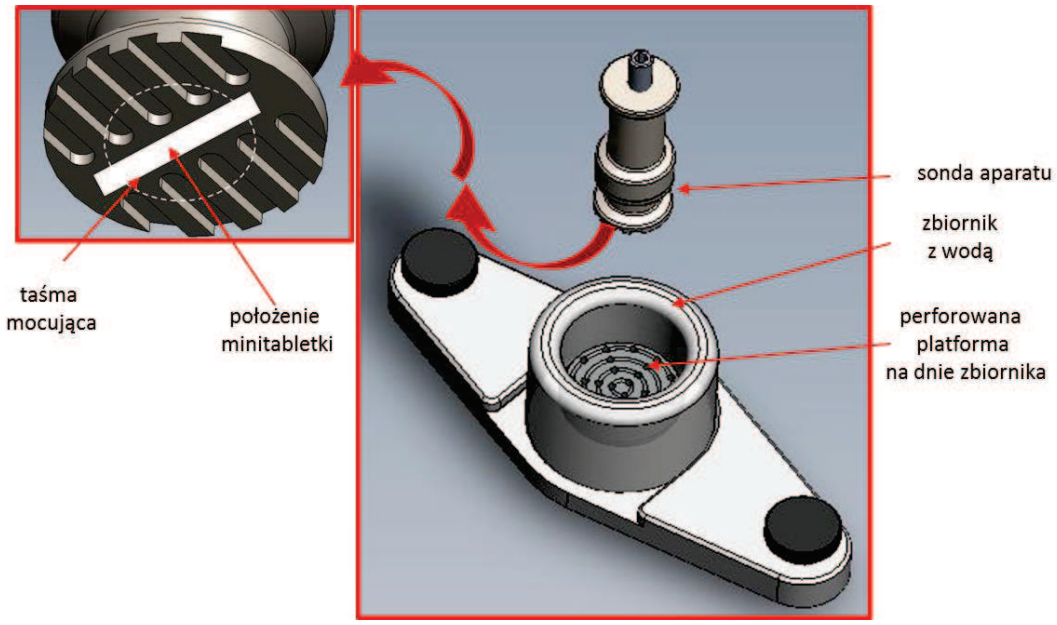
Wszystkie przygotowane masy poddano wstępnemu tabletkowaniu przy użyciu tabletkarki laboratoryjnej *Gamlen GTP-1*, wyposażonej w 1-trzpieniowy stempel płaski o średnicy 3 mm, stosując różne wartości siły nacisku głównego (0,8 i 0,4 kN dla wszystkich formulacji; dodatkowo 0,1 kN dla formulacji z Val). Tabletkowanie z zastosowaniem wybranych parametrów (twardość mintabletek 10-25 N, czas rozpadu do 3 min) powtórzono na większą skalę z zastosowaniem tabletkarki uderzeniowej *Korsch EK 0*, wyposażonej w 3-trzpieniowe stemple płaskie o średnicy 3 mm.

Otrzymane formulacje minitabletek ODMT poddano analizie jakości: badaniu jednolitości masy (*p. 2.4.1*), twardości (*p. 2.4.2*), a także czasu rozpadu w wodzie, czasu zwilżania oraz dostępności farmaceutycznej (*p. 3.2*).

## 3.2. Badania

### *3.2.1. Czas rozpadu*

Czas rozpadu badano przy użyciu analizatora tekstury (*TA.XT Plus Texture Analyzer*), wyposażonego w zestaw do badania czasu rozpadu form szybko rozpadających się w jamie ustnej (*A/TDR Tablet Disintegration Rig*, *Ryc. 5*). Minitabletkę mocowano do spodniej części sondy aparatu za pomocą taśmy adhezyjnej. Sonda, obniżając się zanurzała minitabletkę w warstwie wody w zbiorniku (6 mL), aż do uzyskania kontaktu z perforowanym dnem zbiornika. Procedura badania polegała na utrzymywaniu stałego nacisku (0,1 N) sondy oraz jednoczesnym pomiarze czasu (s) i odległości sondy od dna pojemnika (mm) do momentu całkowitego zetknięcia się obu powierzchni (rozpadu minitabletki). Odległość sondy była niezmienna, jeśli tabletka nie ulegała rozpadowi, zwiększała się, gdy minitabletka pęczniała, a zmniejszała się w przypadku jej rozpadu. Badanie wykonano dla 6 losowo wybranych minitabletek z każdej serii, a wyniki czasu rozpadu przedstawiono w postaci średniej arytmetycznej ± SD.




*Ryc. 5 Zestaw do badania czasu rozpadu form szybko rozpadających się w jamie ustnej* [166]**.**

### 3.2.2. Zwilżalność

Badanie zwilżalności ODMT wykonano zgodnie z metodyką opisaną w literaturze dla symulowanego czasu zwilżania (*simulating wetting test – SWT*) [167]. Do testu wykorzystano 96-dołkową płytkę mikrotestową typu *Microtiter*. W każdym dołku umieszczono celulozowy krążek filtracyjny o średnicy 4 mm, który zwilżano dodając 20 µL 0,3% wodnego roztworu błękitu brylantowego. Krążek bibułowy pozwalał na równomierną dystrybucję płynu na dnie komory i jego wnikanie w głąb tabletki, a objętość płynu stanowiła 1/3 objętości minitabletki o średnicy 3 mm i została doświadczalnie dobrana tak, aby była minimalną ilością potrzebną do swobodnego zwilżenia całej cząstki.

Badanie polegało na pomiarze czasu od momentu umieszczenia minitabletki na zwilżonej bibule do całkowitego zabarwienia powierzchni minitabletki. Test wykonano dla 6 minitabletek każdej serii, a wyniki przedstawiono w postaci średniej arytmetycznej ± SD.

### 3.2.3. Zawartość i uwalnianie substancji leczniczych

Badania prowadzono zgodnie z procedurą opisaną w *p. 2.5*.

Uwalnianie substancji leczniczych prowadzono z 5 minitabletek w aparacie łopatkowym (bez zastosowania obciążników), przy prędkości łopatek 100 rpm i zredukowanej objętości płynu akceptorowego (500 mL).

# 4. Peletki

## 4.1. Schematy dawkowania peletek

Schematy dawkowania peletek z Val i CC opracowano tak jak dla minitabletek: w postaci zestawień tabelarycznych, jednak ilość peletek w poszczególnych dawkach była określana objętościowo. Tabele opracowano dla frakcji wielkości peletek 500 µm i 800 – 1000 µm oraz populacji dzieci w wieku od 6 m-cy do 17 lat, którą podzielono na roczne grupy wiekowe.

Następnie dla każdej grupy, korzystając z gęstości nasypowej, oszacowano objętość maksymalnej pojedynczej dawki peletek. W oparciu o zebrane dane i zalecane dawkowanie obu substancji leczniczych w pediatrii (w jednostkach mg/kg m.c./dobę) obliczono średnie dawki leku dla dzieci w określonych przedziałach wiekowych. Na tej podstawie opracowano procentowe zawartości substancji aktywnych w masie do peletyzacji oraz dawki leków zawartych w określonych dawkach objętościowych.

## 4.2. Peletki otrzymywane metoda ekstruzji i sferonizacji

### *4.2.1. Otrzymywanie rdzeni peletek*

W celu optymalizacji procesu wytwarzania peletek z substancjami leczniczymi w pierwszym etapie sporządzono 4 rodzaje peletek placebo, różniących się składem (*Tab. 19*). Masy granulowane składały się z mieszaniny laktozy (*Tablettose 80*) i celulozy mikrokrystalicznej (*Avicel PH 102*) w stosunku 1:1 (w/w) albo mieszaniny karagenu (*Gelcarin GP 812*) odpowiednio z mannitolem (*Emprove*), laktozą (*Flowlac 100*) lub skrobią kukurydzianą w stosunku 1:4 (w/w). Proszki mieszano przez 5 min w mieszalniku *Zelmer*, a następnie dodawano lepiszcze w postaci 5% roztworu wodnego powidonu (PVP K 30), w przypadku pierwszej formulacji, lub wody, w przypadku pozostałych formulacji. Przygotowaną masę poddawano procesowi ekstruzji (ekstruder *Caleva 25*), a następnie sferonizacji (sferonizator *Caleva* 120). W celu wytypowania warunków pozwalających na otrzymanie peletek o najbardziej pożądanej wielkości i kulistości, masa peletkowa z laktozy i celulozy mikrokrystalicznej została poddana ekstruzji i sferonizacji przy różnych parametrach procesu (formulacje I-IV). Wlgotne peletki suszono w temperaturze 60°C przez 1 h. Wytypowane parametry procesu wykorzystano do sporządzenia peletek z kandesartanem cyleksetylu oraz z walsartanem, w których część substancji wypełniających zastąpiono odpowiednio CC (5%) i Val (10%).

*Tab. 19 Parametry procesu sporządzania peletek placebo i z substancjami leczniczymi.*

| Formulacja | Skład | Wielkość | Parametry |
|---|---|---|---|

| | | | Zawartość substancji leczniczej | serii [g] | sito ekstruzji [mm] | prędkość i czas sferonizacji [rpm/min] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| I | Tablettose 80<br>Avicel PH 102<br>5% PVP K 30 | 50,0<br>50,0<br>q.s. | placebo | 200 | 1,2 | 1000 / 2 |
| II | | | placebo | 200 | 1,0 | 1000 / 5 |
| III | | | placebo | 100 | 0,5 | 1000 / 2<br>1000 / 5<br>1200 / 2<br>1200 / 5 |
| IV | | | placebo | 200 | 0,5 | 1200 / 5 |
| V | Emprove<br>Karagen<br>Woda | 80,0<br>20,0<br>q.s. | placebo | 50 | 1,0 | 1200 / 5 |
| VI | Flowlac 100<br>Karagen<br>Woda | 80,0<br>20,0<br>q.s. | placebo | 50 | 1,0 | 1200 / 5 |
| VII | Skrobia kukurydziana<br>Karagen<br>Woda | 80,0<br>20,0<br>q.s. | placebo | 50 | 1,0 | 1200 / 5 |
| CC1N | IV | | CC 5% | 100 | 0,5 | 1200 / 5 |
| CC3N | VII | | CC 5% | 100 | 1,0 | 1200 / 5 |
| Vln1N | VII | | Val 10% | 100 | 1,0 | 1200 / 5 |

### 4.2.2. Proces powlekania

Z peletek z substancjami leczniczymi w rdzeniu (CC1N, CC3N i Val1N) powlekaniu *Eudragitem E* poddano frakcje o wielkości 315 – 500 µm oraz 800 – 1000 µm. Mieszaninę powlekającą przygotowano zgodnie z procedurą opisaną w *p. 2.3.1.* Powlekanie prowadzono w złożu fluidalnym w aparacie *InnoJet AirCoater,* umieszczając w komorze 30 g złoża. We wszystkich przypadkach zastosowano następujące parametry procesu: temp. wlotowa powietrza: 40°C, przepływ powietrza 13,5 $m^3$/h, szybkość podawania mieszaniny powlekającej 0,3 – 0,5 g/min, ciśnienie na dyszy 0,6 – 0,8 bar. Powlekanie prowadzono do grubości otoczki 25-30 µm. Określono czas oraz obliczano wydajność procesu powlekania dla wszystkich serii peletek. Powleczone peletki suszono następnie w złożu fluidalnym w temp. 40°C przez 20 min przy zwiększonym przepływie powietrza (15 $m^3$/h) i ciśnieniu powietrza na dyszy (1,0 bar), a następnie kondycjonowano przez 12 h w temp. 37°C.

## 4.3. Peletki otrzymywane metodą natryskiwania

### 4.3.1. Ocena interakcji substancji leczniczych z mieszaniną błonotwórczą

Naważkę CC lub Val o masie 100 mg umieszczono w moździerzu i dodano 1,9 g mieszaniny powlekającej z *Eudragit E* (*p. 2.3.1*). Bezpośrednio po roztarciu, z powstałych zawiesin (5% zawartości substancji leczniczej) pobierano pipetą automatyczną po 5 próbek dyspersji (250 µl), które wylewano na szkiełka zegarkowe i pozostawiano do odparowania rozpuszczalnika

(inkubacja w temp. 37°C, 24 h). Po tym czasie wysuszone filmy (zawierające po 12,5 mg substancji leczniczej) rozpuszczano w MeOH, przenoszono ilościowo do kolbek miarowych poj. 25 mL i uzupełniano MeOH. Po wymieszaniu zawartości pobierano próbki po 1,0 mL, które odpowiednio rozcieńczano MeOH i analizowano metodą HPLC (*p. 5.1*).

Dla Val powtórzono całą procedurę, wykonując także zawiesinę o zawartości 3% substancji leczniczej.

### 4.3.2. Otrzymywanie mieszaniny natryskiwanej na rdzenie

Mieszaninę powlekającą, zawierającą 5% CC wykonano zgodnie z procedurą opisaną w *p. 2.3.1*, modyfikując pierwotny skład dyspersji. CC został wprowadzony do mieszaniny w ilości 5% kosztem talku, którego zawartość zmniejszono 2-krotnie (2,14g/100g mieszaniny powlekającej). Obie substancje zawieszono w wodnym roztworze barwnika poprzez homogenizację przy użyciu mieszadła *UltraTurrax* (ok. 10 min, 19 000 rpm). Obie fazy mieszaniny (dyspersja polimeru oraz zawiesina talku i CC) łączono, a następnie całość cedzono przez sito 0,2 mm i stale mieszano (300 rpm) do momentu rozpoczęcia oraz w trakcie procesu powlekania.

### 4.3.3. Parametry procesu sporządzania peletek z CC

W komorze aparatu *Innojet Aircoater* umieszczono 50 g celetek o średnicy 500 µm. Zastosowano następujące parametry procesu: szybkość podawania mieszaniny powlekającej 0,5 g/min, temperatura wlotowa powietrza: 40°C, przepływ powietrza 16,5 $m^3$/h, ciśnienie na dyszy 0,6 – 0,8 bar. Powlekanie prowadzono do momentu zużycia takiej ilości mieszaniny powlekającej, która odpowiadała 5% zawartości CC w peletkach (100 g mieszaniny/100 g peletek). Określono czas i wydajność procesu powlekania. Powleczone peletki suszono następnie w złożu fluidalnym w temp. 40°C przez 20 min przy ciśnieniu powietrza na dyszy (1,0 bar), po czym peletki zważono i określono przyrost masy złoża, a następnie kondycjonowano przez 12 h w temp. 37°C.

## 4.4. Zawartość i uwalnianie substancji leczniczych z peletek

### 4.4.1. Zawartość

Próbki peletek powlekanych i niepowlekanych o masie ok. 2 g rozcierano w moździerzu. Z powstałego proszku pobierano po 5 próbek o masie 25 mg. Naważki przenoszono ilościowo do kolbek miarowych poj. 25 mL, do których dodano 10 mL MeOH, po czym zawartość kolb intensywnie mieszano (*mieszadło Vortex*) przez 2 min. Zawiesinę uzupełniano następnie MeOH. Po wymieszaniu, z kolby pobierano po 1,0 mL próbki i po rozcieńczeniu MeOH analizowano metodą HPLC (*p. 5.1*).

### 4.4.2. Uwalnianie substancji leczniczych

Badanie uwalniania prowadzano w aparacie koszyczkowym lub łopatkowym z termostatowaną łaźnią wodną i systemem automatycznego pobierania próbek (*Erweka DT 800 z autosamplerem)* zgodnie z metodyką opisaną w *p. 2.5.2*. W zlewce lub koszyczku umieszczano 500 mg peletek z CC lub 800 mg z Val. Jako płyny akceptorowe stosowano 0,05 mol/L bufor fosforanowy o pH 6,5 (dla formulacji z Val) lub 0,05 mol/L bufor fosforanowy o pH 6,5 z dodatkiem 0,35% Tween 20 (dla peletek z CC). W odpowiednich punktach czasowych pobierano po 5 mL próbki płynu, które po rozcieńczeniu analizowano metodą HPLC (*p. 5.1*).

## 4.5. Ocena właściwości fizycznych peletek

### 4.5.1. Analiza sitowa

Rozkład wielkości rdzeni peletek badano metodą analizy sitowej (*p. 2.2.2*) przy użyciu aparatu *Erweka*, stosując zestaw sit o średnicy oczek: 315 µm, 500 µm i 630 µm, 800 µm, 1 mm i 1,25 mm dla peletek placebo I i II oraz zestaw: 80 µm , 100 µm ,200 µm, 315 µm, 500 µm i 630 µm dla peletek placebo IV, CC1N, CC2N i Val1N. Wyniki analizy wyrażono w formie procentu wagowego (% w/w) dla poszczególnych frakcji wielkości peletek.

### 4.5.2. Kulistość

Kulistość poszczególnych frakcji peletek niepowlekanych oraz powlekanych badano przy użyciu mikroskopu stereoskopowego (*Optatech X 2000*), dokonując pomiarów długości i szerokości dla 20 cząstek losowo wybranych z każdej próbki. Jako długość przyjęto najdłuższą średnicę cząstki, a szerokość – najdłuższy wymiar peletki prostopadły do długości. Kulistość każdej cząstki obliczano jako iloraz szerokości do długości peletki. Współczynnik kulistości dla każdej frakcji wielkości peletek przedstawiono w postaci średniej arytmetycznej ± SD z 20 wyników. Badanie kulistości przeprowadzono dla peletek placebo (I-VII), peletek niepowlekanych z substancjami leczniczymi w rdzeniu (CC1N, CC3N i Val1N) oraz peletek z substancją leczniczą w otoczce (CC2P).

### 4.5.3. Gęstość nasypowa

Masę nasypową dla poszczególnych frakcji peletek wyznaczono przy użyciu wolumetru elektromagnetycznego, napełniając peletkami wytarowane naczynko miarowe o pojemności 25 mL. Po usunięciu nadmiaru granulatu szpatułką laboratoryjną, ważono zawartość naczynka. Pomiaru dokonywano 3-krotnie dla każdej frakcji. Ze stosunku masy do objętości obliczano gęstość nasypową [g/mL], a wyniki przedstawiono w postaci średniej arytmetycznej ± SD. Badanie wykonano dla formulacji peletek powlekanych z CC i Val w rdzeniu (CC1P, CC3P i Val1P) oraz peletek z CC w otoczce (CC2P).

### 4.5.4. Grubość otoczki

W celu pomiarów grubości otoczki, wykonano skalpelem przekroje peletek, które następnie fotografowano przy użyciu mikroskopu optycznego (*Nikon Eclipse)* z funkcją automatycznego składania serii zdjęć w osi Z. Dla wszystkich serii peletek powlekanych wykonano po 3 zdjęcia przekrojów, na każdym mierząc grubość otoczki w 10 miejscach. Wyniki przedstawiono jako średnią arytmetyczną z 30 pomiarów ± SD. Pomiarów dokonywano dla wszystkich formulacji peletek powlekanych.

### 4.5.5. Odporność otoczki na rozpad

Peletki powlekane (formulacje CC1P, CC2P, CC3P i Val1P) badano pod względem czasu [min] rozpadu otoczki. Badanie wykonywano, umieszczając kilka peletek na płytce Petriego (ø 57 mm) i zanurzając w odpowiednim płynie:

- 0,1 mol/L HCl,
- 0,05 mol/L bufor fosforanowy o pH 6,5
- 1% żel z karmelozy sodowej (lepkość ok. 1600 mPas; pH 6,67).

Cały proces obserwowano pod mikroskopem (*Nikon Eclipse*) i fotografowano w odstępach co 1 min. Dokonywano pomiaru czasu [min] do pierwszych oznak utraty ciągłości otoczki (pękanie, rozpuszczanie, pęcznienie). Test powtarzano 3-krotnie dla każdego płynu, a wyniki przedstawiono w postaci średniej arytmetycznej ± SD.

# 5. Analiza ilościowa walsartanu i kandesartanu cyleksetylu

## 5.1. Warunki analizy HPLC

Stężenie CC i Val w roztworach z analizy zawartości i badań dostępności farmaceutycznej prowadzono metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (*chromatograf Merck-Hitachi, autosampler L7200, detektor UV/Vis L7420, pompa L7000*) w układzie faz odwróconych, z użyciem kolumny RP-18 z wypełnieniem oktadecylosilolowym (*5 µm LiChroshere, 250 x 4 mm, Merck*). Jako fazę ruchomą dla obu substancji stosowano mieszaninę metanolu, acetonitrylu i buforu fosforanowego w stosunku objętościowym 20:50:30. Bufor składał się z 0,05 mol/L roztworu dwuwodorofosforanu potasu, korygowanego kwasem ortofosforowym do pH=3,0.

Zastosowano następujące warunki chromatograficzne:

- objętość nastrzyku: 20 µl,
- szybkość przepływu: CC - 1,5 mL/min; Val - 1 mL/min
- detektor UV-Vis, długość fali: 215 nm

Czas retencji w podanych warunkach wynosił około 10 min dla CC i 3,5 min dla Val.

## 5.2. Krzywe wzorcowe

Przy ilościowym oznaczaniu CC i Val korzystano z krzywych wzorcowych, które otrzymano w wyniku analizy serii metanolowych roztworów wzorcowych o następujących stężeniach: 0,5, 1, 2, 5 i 10 µg/mL dla CC oraz 0,2, 0,5, 1, 2 i 5 µg/mL dla Val. Przykładowe chromatogramy zaprezentowano na *Ryc. 6*.

W przypadku obu substancji leczniczych uzyskano prostoliniowe zależności (dla CC $r^2$= 0,9997; dla Val $r^2$=0,9990) pomiędzy powierzchnią piku na chromatogramie a stężeniem substancji. Na tej podstawie wyznaczono odpowiednie równania krzywych regresji prostoliniowej, z których obliczano stężenie walsartanu i kandesartanu cyleksetylu w analizowanych próbach:

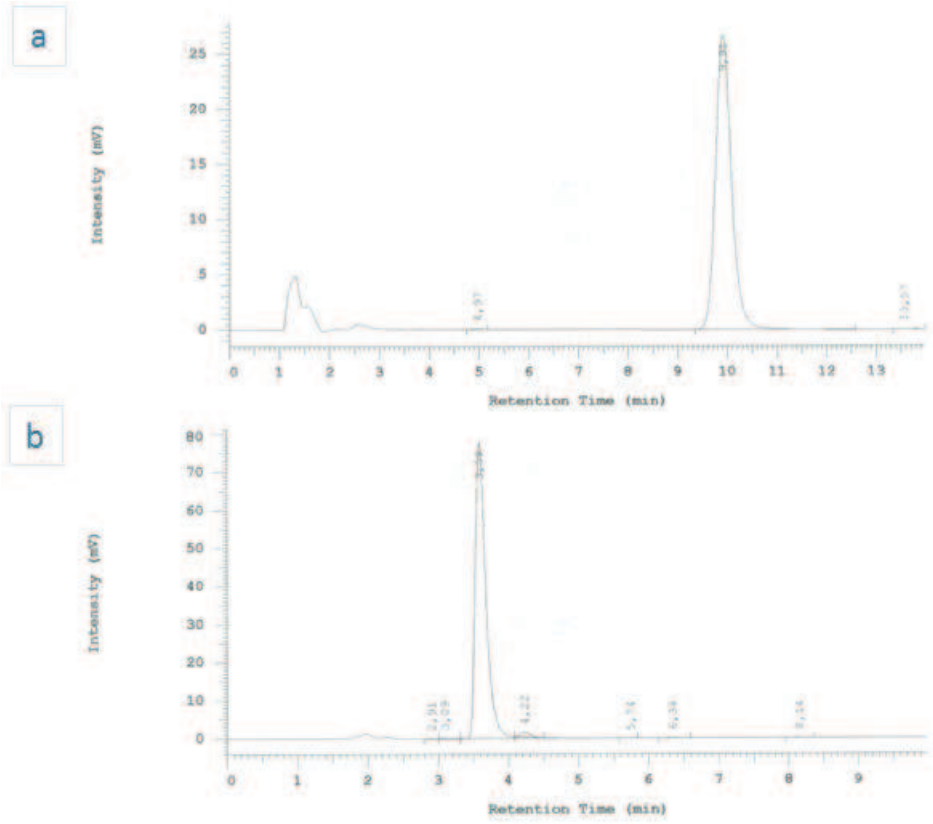
$$C_{CC} = \frac{(A - 3{,}456)}{65{,}84}$$

$$C_{Val} = \frac{(A + 5{,}370)}{81{,}76}$$

gdzie:

A - pole powierzchni piku substancji na chromatogramie [w tysiącach]

C - stężenie [µg/mL]



*Ryc. 6 Przykladowe chromatogramy roztworów CC (a) i Val (b) o stężeniu 1 µg/ mL, rejestrowane w podanych warunkach chromatograficznych.*

# 6. Smakowe żele doustne

## 6.1. Otrzymywanie

Smakowe żele doustne sporządzano z użyciem karmelozy sodowej o wysokiej lepkości o stężeniu 0,5%, 1%, 1,5% i 2% (w/w), lub karbomeru o stężeniu 0,25%, 0,5%, 0,75% i 1% (w/w). Żele otrzymywano poprzez dyspergowanie polimeru w wodzie lub w wodnym roztworze substancji pomocniczych: sacharozy, glicerolu, aromatu i ewentualnie substancji konserwujących. Sporządzono żele konserwowane sorbinianem potasu (oznaczone jako CMC-S lub PAA-S) lub parabenami (PAA-P). Wykonane do celów porównawczych żele bez dodatkowych substancji pomocniczych oznakowano CMC-W oraz PAA-W. Skład ilościowy przygotowanych żeli został przedstawiony w *Tab. 20.*

*Tab. 20 Skład [% w/w] smakowych żeli doustnych.*

| | **Żele z karmelozy sodowej** | | **Żele z karbomeru** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | ***CMC-S*** | ***CMC-W*** | ***PAA-S*** | ***PAA-P*** | ***PAA-W*** |
| CMC | 0,5 – 2,0 | 0,5 – 2,0 | - | - | - |
| PAA | - | - | 0,25 – 1,0 | 0,25 – 1,0 | 0,25 – 1,0 |
| Glicerol | 5,0 | - | 5,0 | 5,0 | - |
| Sacharoza | 10,0 | - | 10,0 | 10,0 | - |
| NaOH | - | - | | q.s. do pH 7,0 | |
| Sorbinian potasu | 0,2 | - | 0,2 | - | - |
| Metyloparaben | - | - | - | 0,09 | - |
| Propyloparaben | - | - | - | 0,01 | - |
| Aromat truskawkowy | 0,01 | - | 0,01 | 0,01 | - |
| Woda | do 100,0 | do 100,0 | do 100,0 | do 100,0 | do 100,0 |

W celu sporządzenia żeli, sacharozę i sorbinian potasu rozpuszczano w wodzie i do powstałego roztworu dodawano glicerol. W przypadku żeli konserwowanych parabenami, substancje konserwujące rozpuszczano na początku, podgrzewając wodę do temp. ok. 60°C, a następnie po ochłodzeniu roztworu dodawano pozostałe substancje pomocnicze. Przy intensywnym mieszaniu mieszadłem magnetycznym dyspergowano w fazie wodnej odważony polimer. Dyspergowanie i rozpuszczanie karmelozy sodowej wymagało podgrzania fazy

wodnej do temp. ok. 60°C, natomiast karbomer dyspergowano w temp. pokojowej. Właściwe żelowanie karbomeru nastąpiło po neutralizacji dyspersji wodorotlenkiem sodu do pH 7,0 (20% roztwór wodny). Aromat truskawkowy był dodawany na końcu, do gotowych żeli.

Żele wykorzystywano do badań po 24 h przechowywania w temp. 4°C.

## 6.2. Ocena właściwości fizycznych

### 6.2.1. pH

Pomiaru wartości pH dokonywano w temp. 25 ± 1°C metodą potencjometryczną, zanurzając szklaną elektrodę kombinowaną pH-metru w żelach. Wykonywano trzy pomiary pH dla każdego żelu, a uzyskane wyniki podawano w postaci średniej arytmetycznej ± SD.

### 6.2.2. Lepkość

Właściwości reologiczne przygotowanych żeli badano przy użyciu wiskozymetru rotacyjnego *Viscotester HAAKE typ VT 550*, wyposażonego w komputerowy system analizy danych *HAAKE RheoWin 4 Data Manager*, w układzie stożek-płytka. Zastosowano stożek o promieniu 14 mm i kącie 1° oraz szczelinę pomiarową 0,5 mm. Na termostatowaną płytkę (25°C) nanoszono ok. 300 mg badanego żelu, a następnie po 5 min ekwilibracji przeprowadzano badanie, stosując:

- prędkość ścinania 0,0 – 40,0 $s^{-1}$ (krzywa wstępująca) w czasie 60 s, a następnie
- prędkość ścinania 40,0 – 0,0 $s^{-1}$ (krzywa zstępująca) w czasie kolejnych 60 s.

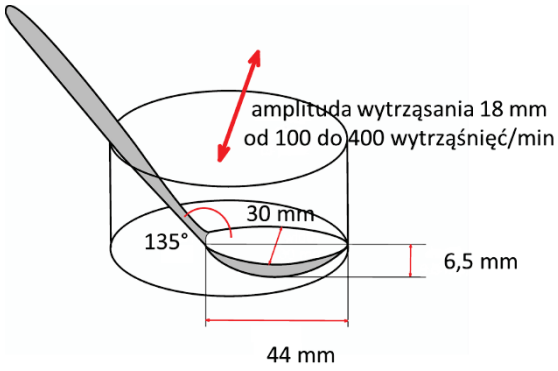
Pomiary reologiczne wykonywano trzykrotnie dla każdego żelu i przedstawiono graficznie w postaci krzywych płynięcia oraz wykresów zależności lepkość – prędkość ścinania. Dla poszczególnych żeli porównywano wartości lepkości strukturalnych, rejestrowane przy prędkości ścinania 8 $s^{-1}$.

### 6.2.3. Ciągliwość

Ciągliwość żeli badano przy użyciu analizatora tekstury (*TA.XT Plus Texture Analyser*), stosując zmodyfikowany model do badania mukoadhezji. Badanie prowadzono przy użyciu krążka z tworzywa sztucznego (Ø 35 mm), umocowanego na ruchomym próbniku. Na płytce z tworzywa sztucznego (Ø 60 mm), umocowanej do podstawy analizatora, umieszczano 10 g żelu, otrzymując warstwę grubości ok. 3 mm. W pierwszej fazie żel poddawano naciskowi 0,5 N przez 60 s w celu uzyskania adhezji żelu do powierzchni krążka, a następnie unoszono go ze stałą prędkością 0,1 mm/s. Ciągliwość wyznaczono na podstawie pomiaru czasu [s] odrywania się krążka od powierzchni żelu. Pomiaru dokonywano w 3 powtórzeniach.

### 6.2.4. Wytrząsanie z łyżeczki

Żele z karmelozy sodowej o stężeniu 1% i 1,5% oraz żel z karbomeru o stężeniu 0,5% poddano wytrząsaniu na łyżeczce. W tym celu kolejno 3 g, 4 g i 4,5 g żelu CMC-S (odpowiednio 2,8 mL, 3,8 mL, 4,3 mL) oraz 4,5 g żelu PAA-P (4,3 mL) umieszczano na łyżeczce (poj. 5 mL, głębokość 6,5 mm) unieruchomionej w płytkiej wytarowanej zlewce (*Ryc. 7*) i poddawano wytrząsaniu (wytrząsarka *Grant GLS 400*). Pojedynczy pomiar obejmował liniowe wytrząsanie żelu przez 30 s przy danej prędkości w zakresie 100 – 400 wytrząśnięć/min i amplitudzie 18 mm (temp. pokojowa 22 ± 1°C). Wytrząsanie rozpoczynano od prędkości 100 wytrząśnięć/min i w przypadku, gdy żel przy danej prędkości nie wylewał się z łyżeczki, stopniowo ją zwiększano. Procedurę powtarzano do momentu wylania się zawartości łyżeczki, dokonywano pomiaru masy wylanego żelu, a następnie po jego uzupełnieniu do początkowej ilości kontynuowano wytrząsanie do osiągnięcia prędkości 400 wytrząśnięć/min. Wyniki z trzech niezależnych pomiarów przedstawiono w postaci wykresu zależności masy żelu wylanego z łyżeczki [g] od prędkości wytrząsania [wstrz./min].




*Ryc. 7 Geometria i ułożenie łyżeczki w zestawie do badania wytrząsania żelu.*

### 6.2.5. Dyspergowalność cząstek stałych

Do badania dyspergowalności cząstek stałych w badanych żelach wykorzystano 2 rodzaje peletek placebo: cukrowe o wielkościach 300-350 µm, 600-710 µm i 710-850 µm oraz celulozowe o rozmiarach 250 µm i 700 µm, a także minitabletki placebo o średnicy 2 mm, 2,5 mm i 3 mm.

Badanie polegało na mieszaniu na łyżeczce do herbaty peletek lub minitabletek z żelem wyciskanym z tuby. Na łyżeczce umieszczano 5 minitabletek lub 0,2 mL peletek (zawartość kapsułki żelatynowej nr 4), a następnie nanoszono na nie żel w ilości ok. 4 mL i mieszano delikatnie szpatułką laboratoryjną do uzyskania jednolitej dyspersji. Powstałe zawiesiny obserwowano następnie przez 3 min w celu określenia ich homogenności i ewentualnej sedymentacji zawieszonych cząstek. Łatwość wmieszania form stałych do żelowego nośnika oceniano w trzystopniowej skali (+ - możliwe, ++ - łatwe, +++ - bardzo łatwe).

Dla żeli, w których zaobserwowano opadanie minitabletek lub peletek na łyżeczce, badano także czas sedymentacji cząstek w nośnikach żelowych. W przypadku minitabletek określano czas opadania pojedynczej cząstki na odcinku 40 mm w słupie żelu umieszczonego w szklanej probówce ze skalą. Natomiast w przypadku peletek sporządzano zawiesinę, poprzez wymieszanie 0,2 mL peletek w 5 mL żelu w szklanej probówce ze skalą i badano ich sedymentację na podstawie czasu przejaśniania się homogennej zawiesiny na odcinku 40 mm. Wyniki sedymentacji przedstawiono w postaci wartości średniej ± SD z trzech niezależnych pomiarów.

#### 6.2.6. Czas rozpadu minitabletek w żelach

Trzy niepowlekane minitabletki placebo określonego rozmiaru (2 mm, 2,5 mm oraz 3 mm) zanurzano na płytkach Petriego (Ø 57 mm) w 10 mL badanego żelu lub wody oczyszczonej. Obserwację rozpadu prowadzono w temp. pokojowej (22 ± 1°C) przy użyciu mikroskopu stereoskopowego. Dla każdej minitabletki dokonywano pomiaru czasu rozpadu [min] do momentu zaniku niezwilżonego rdzenia. Uzyskane wyniki przedstawiono jako średnią ± SD z czasu rozpadu 6 cząstek.

### 6.3. Ocena właściwości organoleptycznych i zdolności żeli do maskowania cząstek stałych – badanie kliniczne na dorosłych

Celem tego badania była ocena właściwości aplikacyjnych zaprojektowanych żeli doustnych z karbomeru lub karmelozy sodowej w warunkach *in vivo* i ich porównanie z właściwościami dotychczas stosowanych do tego celu nośników - syropów *Ora.* Procedura badania przewidywała subiektywną ocenę wyczuwalności w jamie ustnej zawieszonych w żelu minitabletek lub peletek podczas przyjmowania doustnego, w zależności od rozmiaru podawanych cząstek i lepkości nośnika. Dzięki temu dla każdego z badanych żeli smakowych został określony stopień „maskowania" obecności stałych cząstek w jamie ustnej . Ocenie nie podlegała zdolność połykania nośnika, ani jego smak czy zapach.

Badanie przeprowadzono w Katedrze i Zakładzie Farmacji Stosowanej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, po uzyskaniu zgody Niezależnej Komisji Bioetycznej ds. Badań Naukowych (NKBBN/437/2013). Do badania zostało zakwalifikowanych 21 zdrowych dorosłych ochotników. Zakwalifikowanie ochotnika do badania następowało po jego zapoznaniu z przebiegiem procedury badawczej i uzyskaniu pisemnej zgody na udział w badaniu.

#### 6.3.1. Kryteria włączenia

- Wiek powyżej 18 lat
- Brak przeciwwskazań zdrowotnych do udziału w badaniu, stwierdzony na podstawie wywiadu z badanym

- Pisemna zgoda badanego ochotnika na udział w badaniu

### 6.3.2. Kryteria wyłączenia

- Zdiagnozowane upośledzenie połykania (choroby genetyczne, deformacje twarzoczaszki)
- Choroby przewlekłe związane z upośledzaniem połykania (dysfagie)
- Choroby natury psychicznej (depresja, zaburzenia lękowe, nadpobudliwość psychoruchowa)
- Choroby ostre (nieżyt żołądka i jelit, infekcje dróg oddechowych indukujące kaszel)
- Choroby alergiczne, w tym astma, atopowe zapalenie skóry, skórne alergie kontaktowe, alergie pokarmowe, w tym na zastosowane substancje pomocnicze (np. laktozę)
- Wymioty, zwiotczenia lub porażenia będące wynikiem leczenia lub mu towarzyszące
- Interwencje chirurgiczne w obrębie układu pokarmowego w okresie ostatnich 3 miesięcy

### 6.3.3. Otrzymywanie preparatów

Do badań wykorzystano stałe cząstki placebo:

- Minitabletki placebo o średnicy 2 mm, 2,5 mm oraz 3 mm
- Peletki cukrowe o wielkości 300-350 µm oraz 710-850 µm
- Peletki celulozowe o wielkości 250 µm

Minitabletki placebo o średnicy 2 mm, 2,5 mm oraz 3 mm, niepowlekane, okrągłe, dwuwypukłe, o średniej masie odpowiednio 8 mg, 12 mg i 16 mg, wykonano w Laboratorium Badań i Rozwoju Zakładów Farmaceutycznych „Polpharma" metodą tabletkowania bezpośredniego. Składy zostały przedstawione w *Tab. 21*. Proces tabletkowania prowadzono przy użyciu tabletkarki rotacyjnej *Korsch XL 100*, wyposażonej w 13-trzpieniowe stemple do minitabletek, przy stałej sile kompresji 1,5 kN/stempel.

*Tab. 21 Skład jakościowy i ilościowy minitabletek placebo do badania in vivo właściwości maskujących smakowych żeli doustnych.*

| **skład rdzenia [%]:** | |
|---|---|
| *Ludipress* | 99,0 |
| Stearynian Mg | 1,0 |

Nośniki żelowe wykonano zgodnie z procedurą otrzymywania żeli, podaną w *p. 6.1*, zastępując aromat truskawkowy aromatem marcepanowym (zmiana podyktowana preferencjami uczestników badania). Wszystkie rodzaje cząstek były podawane do połknięcia na małej łyżeczce deserowej (pojemności nie większej niż 5 mL), zawieszone w nośniku (3-4 mL):

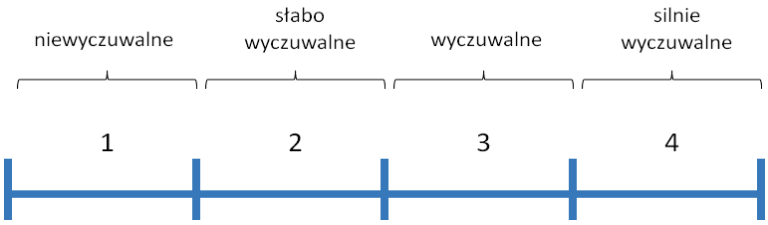
- żel CMC o stężeniu 1%, 1,5% i 2%,

- żel PAA o stężeniu 0,25% i 0,5%,
- syrop *Ora-Sweet*.

Każdy rodzaj cząstek mieszano z każdym z badanych nośników – co daje łącznie 36 kombinacji, a kolejność podawania poszczególnych dyspersji została wyznaczona drogą randomizacji w ramach grup, wyznaczonych przez dany rozmiar cząstek i podzielona na 6 dni, po 6 podań dziennie (każdego dnia inny rodzaj cząstek podawany w 6 różnych nośnikach). Wszystkie wymienione postaci umieszczano na łyżeczce deserowej i mieszano z dodatkiem 3 - 4 mL wybranego nośnika. Na łyżeczkę wyciskano z tuby żel smakowy lub dozowano z butelki syrop *Ora-Sweet* i mieszano z minitabletkami lub peletkami do uzyskania jednolitej zawiesiny w nośniku. Osobą odpowiedzialną za przygotowanie minitabletek lub peletek do połknięcia był obecny podczas badania farmaceuta – członek zespołu badawczego.

### 6.3.4. Procedura badania

Przy przyjmowaniu preparatu, badany ochotnik był poproszony o pozostawienie przyjętej dyspersji w jamie ustnej przez 10 s bez rozgryzania cząstek, a następnie o wyplucie zawiesiny i ocenę stopnia wyczuwalności podanych minitabletek lub peletek. Ocena wrażeń organoleptycznych była wyrażana przez uczestników badania w skali 1-4, odzwierciedlającej 4 stopnie intensywności wyczuwania w formie liczby od 1 do 4 lub punktem na liniowej osi skali (*Ryc. 8*).




*Ryc. 8 Skala do oceny wyczuwalności cząstek stałych zawieszonych w badanych nośnikach.*

### 6.3.5. Opracowanie wyników

Uzyskane wyniki wyczuwalności, zebrane za pomocą kart uczestnika badania, zostały poddane analizie statystycznej w programie *Statistica 10.0*. Przedstawiono jest w formie statystyki opisowej, a różnice w wyczuwalności cząstek pomiędzy nośnikami badano na poziomie istotności $\alpha$=0,05 za pomocą jednoczynnikowej analizy jednorodności wariancji ANOVA z modułem testu *post-hoc*.

# 7. Badanie zdolności połykania minitabletek przez dzieci w wieku przedszkolnym

Badanie prowadzono we współpracy z Oddziałem Diabetologii Dziecięcej oraz Katedrą i Kliniką Pediatrii, Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci GUMed. Badanie uzyskało zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej ds. Badań Naukowych GUMed i zostało zarejestrowane pod nr NKBBN/310/2013.

Badanie prowadzono od 01.09.2013 do 31.09.2014 (13 miesięcy). W tym czasie do projektu zakwalifikowano 60 dzieci w wieku 2-3 lat (24-48 miesięcy), wybranych spośród pacjentów przyjmowanych planowo na oddziały. Zakwalifikowanie dziecka do badania było poprzedzone dokładnym wywiadem lekarskim, w celu wykluczenia ewentualnych przeciwwskazań i następowało po uzyskaniu pisemnej zgody rodziców/opiekunów na udział dziecka w badaniu.

### *Kryteria włączenia*

- Dziecko w wieku powyżej 2 i poniżej 4 lat,
- Brak przeciwwskazań do udziału dziecka w badaniu, stwierdzony na podstawie wywiadu z rodzicami/ opiekunami dziecka oraz opinii lekarza pediatry,
- Pisemna zgoda rodziców lub opiekunów prawnych na udział dziecka w badaniu.

### *Kryteria wyłączenia*

- Dzieci ze znanym, zdiagnozowanym upośledzeniem połykania (choroby genetyczne, deformacje twarzoczaszki),
- Choroby przewlekłe związane z upośledzaniem połykania (np. mózgowe porażenie dziecięce),
- Choroby natury psychicznej (depresja, zaburzenia lękowe, nadpobudliwość psychoruchowa),
- Choroby ostre (nieżyt żołądka i jelit, infekcje dróg oddechowych indukujące kaszel),
- Choroby alergiczne, w tym astma, atopowe zapalenie skóry, skórne alergie kontaktowe, alergie pokarmowe, w tym na zastosowane substancje pomocnicze (np. laktozę, barwniki),
- Wymioty, zwiotczenia lub porażenia będące wynikiem leczenia lub mu towarzyszące,
- Interwencje chirurgiczne w okresie ostatnich 3 miesięcy.

## 7.1. Sporządzanie minitabletek

Minitabletki placebo sporządzono z laktozy jednowodnej współsuszonej rozpyłowo z powidonem i krospowidonem (*Ludipress*), 1% (w/w) stearynianu magnezu (*AlfaAesar*) i 0,4%

(w/w) błękitu brylantowego FCF (*Sweet Decor*). Masę proszkową przygotowano w ilości 200 g, mieszając wszystkie składniki przez 15 min, a następnie stabletkowano przy użyciu tabletkarki uderzeniowej (*Korsch EK0)*, wyposażonej w 3-krotne stemple do minitabletek o średnicy 2 mm (sferyczne) i 3 mm (płaskie). Zastosowano siłę nacisku 1,3 kN/stempel i 1,9 kN/stempel odpowiednio dla 2 mm i 3 mm minitabletek, uzyskując jednostki o masie 8 mg (2 mm) i 18 mg (3 mm).

Otrzymane rdzenie minitabletek badano pod względem twardości, ścieralności i czasu rozpadu w wodzie (*p. 2.4.4*).

Minitabletki poddano powlekaniu w złożu fluidalnym otoczką z *Eudragitu E*, wykonaną zgodnie z procedurą opisaną w *p. 2.3.1*. Proces prowadzono w skali laboratoryjnej w aparacie *InnoJet AirCoater*, do uzyskania otoczki grubości ok. 80 µm. Parametry procesu powlekania przedstawiono w *Tab. 22*.

Minitabletki powlekane obu rozmiarów pakowano do blistrów (PVC/Alu), dozując do każdego gniazda po 5 lub 10 sztuk. Przed pakowaniem poddano je analizie jakości: twardości (*p. 2.4.2*), czasu rozpadu w 0,1 mol/L HCl oraz 0,05 mol/L buforze fosforanowym o pH 6,5 (*p. 2.4.6 Metoda dynamiczna*), a otoczkę badano pod względem grubości (*p. 2.4.5*) i czasu odporności na pękanie (*p. 2.4.6*) w stosowanym w badaniu żelu doustnym (kisiel spożywczy, pH 3,2).

*Tab. 22 Parametry procesu powlekania minitabletek placebo do badania umiejętności połykania u dzieci.*

| Parametr | Minitabletki | |
|---|---|---|
| | 2 mm | 3 mm |
| Wielkość złoża [g] | 30,0 | 40,0 |
| Przyrost masy złoża [%] | 27 | 20 |
| Prędkość podawania mieszaniny powlekającej [g/min] | 0,7 | 0,7 |
| Przepływ powietrza [$m^3/h$] | 70 | 70 |
| Ciśnienie atomizacyjne [bar] | 1,0 | 1,0 |
| Czas powlekania [min] | 120 | 100 |

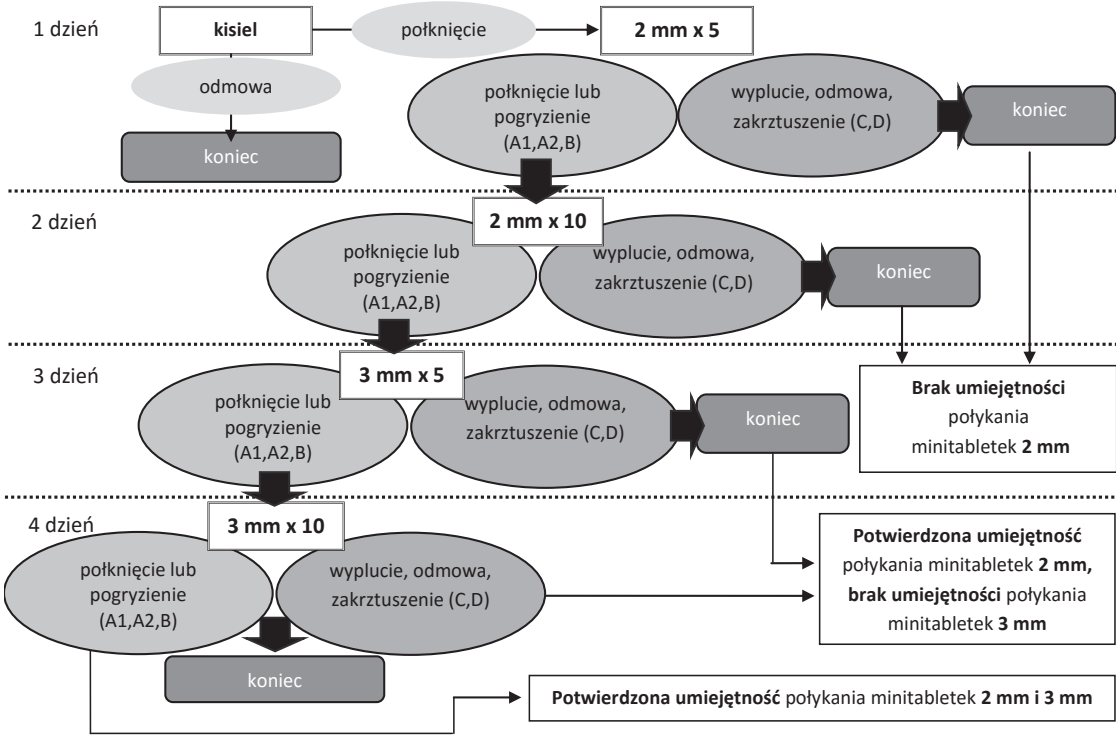
## 7.2. Otrzymywanie żelu rozpraszającego

Do badań wykorzystano żel smakowy, klarowny, o półstałej konsystencji, wykonany z owocowego kisielu spożywczego typu instant (*Słodka Chwila* Dr. Oetker, *Słodki Kubek* Gelwe). W badaniu przygotowywano kisiele o smaku truskawkowym, wiśniowym, cytrynowym, żurawinowym, malinowym, owoców leśnych, jabłkowym, ananasowym oraz z owoców granatu, passiflory, pitahaja, liczi i lulo.

W pierwszym etapie zawartość opakowania przesiewano przez sito 0,315 mm w celu usunięcia liofilizowanych owoców, a następnie proszek dozowano po 4,5 g do tub typu *Unguator* o poj. 30 mL. Kisiel do spożycia przygotowywano bezpośrednio przed podaniem, dodając do tuby 25 mL wrzącej wody, następnie mieszając i studząc do temp. pokojowej.

### 7.3. Procedura badania

Badanie prowadzono w spokojnym, przyjaznym dziecku miejscu (wyznaczone do tego celu miejsce na oddziale). Każdemu dziecku minitabletki podawano tylko 1 raz dziennie, maksymalnie przez 4 dni (*Ryc. 9*).




*Ryc. 9 Algorytm podawania minitabletek podczas badania umiejętności połykania u dzieci.*

Jednorazowo dziecko otrzymywało do połknięcia 5 lub 10 minitabletek wielkości 2 lub 3 mm na małej łyżeczce deserowej (melaminowa łyżeczka do karmienia, pojemność ok. 4 mL), które mieszano ze smakowym żelem doustnym (kisielem). Kolejność podawania minitabletek była następująca:

- 5 szt 2 mm,
- 10 szt 2 mm,
- 5 szt 3 mm,
- 10 szt 3 mm.

Minitabletki były podawane tylko 1 raz dziennie, a cała procedura nie przekraczała zwykle 15 min. Procedura mogła być przerwana na każdym z etapów, w przypadku gdy dziecko nie było w stanie połknąć minitabletek, odmówiło ich przyjęcia lub się nimi zakrztusiło.

Przygotowany preparat (minitabletki w żelu na łyżeczce) był podawany dziecku bezpośrednio przez rodzica lub opiekuna, zawsze w obecności i pod nadzorem lekarza pediatry. Osobą odpowiedzialną za przygotowanie minitabletek do połknięcia (wymieszanie odpowiedniej ilości minitabletek z kisielem na łyżeczce) był obecny podczas badania lekarz pediatra lub inny członek zespołu badawczego.

W pierwszym etapie rodzic/opiekun podawał dziecku na łyżeczce sam żel smakowy do połknięcia. Dziecko wybierało smak kisielu spośród 3 proponowanych wariantów. Jeśli dziecko nie połknęło żelu lub odmówiło jego przyjęcia, badanie przerywano.

Po połknięciu kisielu, rodzic/opiekun podawał dziecku przygotowane na łyżeczce minitabletki z żelem. Dziecko było poproszone, aby nie wypluwało i nie rozgryzało tabletek. Dozwolona była zmiana pozycji głowy (w górę, w dół, w lewo, w prawo), jeśli ułatwiało to dziecku połknięcie preparatu. Po połknięciu, dziecko było poproszone o otworzenie ust, aby osoba prowadząca badanie (lekarz) mogła stwierdzić, czy dziecko połknęło wszystkie minitabletki lub je pogryzło (zabarwienie jamy ustnej dziecka na niebiesko). Cała procedura pojedynczego podania, wraz z przygotowaniem preparatu była rejestrowana przy użyciu kamery cyfrowej (po uzyskaniu zgody rodzica/opiekuna dziecka). Po zakończeniu badania dziecko otrzymywało łyżeczkę w nagrodę.

Wynik podania preparatu opisywano jako:

- A1 – połknięcie, bez problemów,
- A2 – połknięcie z odruchem odkrztuśnym,
- B – połknięcie poprzedzone pogryzieniem: jeśli przynajmniej jedna tabletka była podzielona na 2 lub więcej części i barwnik z rdzenia tabletki zabarwił jamę ustną dziecka,
- C – wyplucie albo odmowa przyjęcia lub
- D – zakrztuszenie.

### 7.4. Opracowanie wyników

Wyniki połykania u poszczególnych pacjentów rejestrowano w kartach pacjenta. Poddano je analizie statystycznej pod względem wpływu płci i wieku dzieci oraz wielkości i liczby podawanych minitabletek na umiejętność ich połykania. Analizę statystyczną wykonano za pomocą testu $\chi^2$ z poprawką Yates'a, z wykorzystaniem programu komputerowego *Statistica 10.0.*

# 8. Badanie smaku

## 8.1. Badanie organoleptyczne na dorosłych

Badanie przeprowadzono w Katedrze i Zakładzie Farmacji Stosowanej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego po uzyskaniu zgody Niezależnej Komisji Bioetycznej ds. Badań Naukowych (NKBBN/518/2014). W badaniu wzięło udział 22 zdrowych dorosłych ochotników, w wieku 25-56 lat (średnia wieku 35 lat), w tym 17 kobiet i 5 mężczyzn.

Badaniu smaku poddano minitabletki powlekane i niepowlekane oraz minitabletki ODMT zawierające walsartan w dawce pediatrycznej (5 lub 7 mg). Formulacje podawane uczestnikom badania przedstawiono w *Tab. 23*.

*Tab. 23 Formulacje stosowane w badaniu smaku in vivo.*

| Postać leku | Formulacja | Dawka | Ilość podawana jednorazowo |
|---|---|---|---|
| Minitabletki niepowlekane | Val1N | 5 mg | 1 szt |
| Minitabletki powlekane | Val1P/EPO | 5 mg | 1 szt |
| | Val1P/HPMC | 5 mg | 1 szt |
| ODMT | ParVal | 7 mg | 1 szt |
| | PeaVal | 7 mg | 1 szt |

Każda minitabletka była podawana ochotnikom tylko 1 raz, a kolejność ich podawania określono drogą randomizacji. Każdą jednostkę ochotnik umieszczał na języku i utrzymywał w jamie ustnej przez 60 s, a następnie ją wypluwał (także pozostałości po rozpadzie cząstek). Podanie doustne kolejnej minitabletki zawsze poprzedzano przepłukaniem jamy ustnej dowolny napojem o wyraźnym smaku (np. gazowanym, CocaColą, Pepsi), a następnie wodą, w celu zniwelowania ewentualnego smaku badanej formulacji i oczyszczenia kubków smakowych przed oceną smaku kolejnej minitabletki.

Ochotnik oceniał właściwości smakowe danej formulacji: intensywności zapachu (przed przyjęciem doustnym), tekstury, smaku gorzkiego, słodkiego, słonego i kwaśnego, wrażenia ostrości (uczucie „szczypania", „pieczenia w język") oraz całkowitej akceptowalności smaku.

Wyniki badania smaku wytypowanych formulacji zebrano w formie subiektywnej oceny ochotników, przedstawianej na liniowej opisowej skali długości 100 mm (skala *Visual Analogue Scale*). Wynik badania w formie punktów graficznych na osiach wyrażono w wartościach liczbowych (0-100), poprzez pomiar długości odcinka (mm) od początku skali do oznaczonego punktu. Zebrane dane poddano analizie statystycznej, w celu wykazania różnic w smaku

poszczególnych form leku, wpływu obecności substancji leczniczych czy otoczki maskującej na właściwości organoleptyczne badanych formulacji. Różnice w smaku poszczególnych minitabletek badano na poziomie istotności α=0,05 za pomocą nieparametrycznej wieloczynnikowej analizy jednorodności wariancji ANOVA z modułem testu *post-hoc*.

## 8.2. Badanie z wykorzystaniem elektronicznego języka

Badanie smaku za pomocą elektronicznego języka wykonano w Zakładzie Mikrobioanalityki Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej.

W 100 mL wybranego płynu akceptorowego (woda, bufor fosforanowy o pH 6,8 oraz sztuczna ślina) umieszczano 10 minitabletek formulacji Val1N lub Val1P. Badanie prowadzono w temp. 25°C przy stałym mieszaniu płynu akceptorowego. Pomiar rozpoczynano od umieszczenia matrycy pomiarowej w wybranym medium. Tabletki wprowadzano do płynu po 15-minutowym okresie stabilizacji układu pomiarowego. Sygnały pomiarowe były zbierane przez 30 min. Uzyskane wyniki przedstawiono graficznie w postaci wykresów zmian sygnałów dla poszczególnych elektrod oraz płynów akceptorowych. Powtarzalność analizy (n=8) dla wszystkich czujników przeprowadzono dla wszystkich płynów, zbierając sygnały w dwóch punktach czasowych (t=30 s oraz t=10 min).

Matryca czujnikowa składała się z 16 membranowych elektrod jonoselektywnych [11]. Kalibrację wszystkich czujników prowadzono w wodnych roztworach Val w zakresie stężeń $10^{-5}$ – $10^{-3,5}$ mol/L. Oznaczenie elektrod oraz wybrane parametry ich pracy przedstawiono w *Tab. 24*.

*Tab. 24 Oznaczenie elektrod matrycy czujnikowej "elektroniczego języka", wykorzystane do badania smaku minitabletek z walsartanem, oraz wybrane parametry kalibracji czujników.*

| Nr elektrody | Typ elektrody | Nr elektrody | Typ elektrody |
|---|---|---|---|
| 1 | CS-D-1 | 9 | PS-D-1 |
| 2 | CS-D-2 | 10 | PS-D-2 |
| 3 | CS-N-1 | 11 | PS-N-1 |
| 4 | CS-N-2 | 12 | PS-N-2 |
| 5 | AS-D-1 | 13 | CARB-B-1 |
| 6 | AS-D-2 | 14 | CARB-B-2 |
| 7 | AS-N-1 | 15 | CARB-N-1 |
| 8 | AS-N-2 | 16 | VARB-N-2 |

| Typ elektrody | Aktywność jonu oznaczanego a [mV*dec-1] | Stand. potencjał elektrodowy $E^0$ [mV] | $R^2$ | Zakres odpowiedzi liniowej |
|---|---|---|---|---|
| CS-D-1 | 59,3 | 279,9 | 1,00 | $10^{-5}$ – $10^{-3,5}$ M |
| CS-N-2 | 24,6 | 216,3 | 0,97 | $10^{-5}$ – $10^{-3,5}$ M |
| AS-N-2 | -88,6 | -145,3 | 0,81 | $10^{-4,5}$ – $10^{-3,5}$ M |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| CARB-N-1 | -70,7 | -240,9 | 0,98 | $10^{-5}$ – $10^{-3,5}$ M |

# IV. Wyniki

## 1. Minitabletki

### 1.1. Schematy dawkowania minitabletek

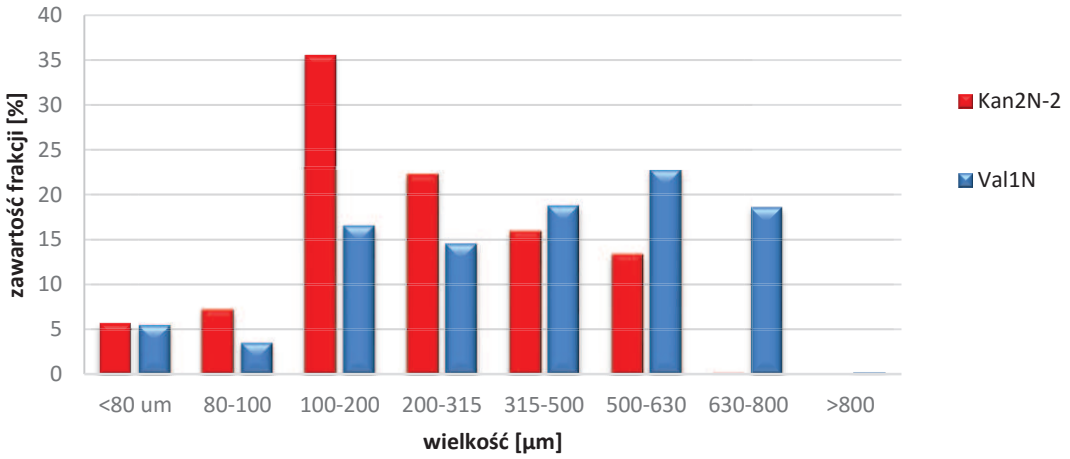
Schematy dawkowania ilościowego minitabletek dla dzieci stworzono w postaci zestawień tabelarycznych (*Zał. 1, Zał. 2*). Opracowano je dla obu substancji leczniczych z uwzględnieniem trzech rozmiarów minitabletek – 2 mm, 2,5 mm oraz 3 mm. Schematy dawkowania obejmowały populację dzieci w wieku od 6 miesięcy do 17 lat, podzieloną na roczne podgrupy wiekowe, dla których dawkowanie obu substancji leczniczych dobierano indywidualnie w oparciu o masę ciała dziecka.

Zaproponowane schematy dawkowania pozwalają na uzyskanie precyzyjnych dawek CC i Val dla całej planowanej grupy wiekowej dzieci. Określona liczba minitabletek podawana jednorazowo waha się od 3 – 36 sztuk w przypadku CC oraz 3 – 19 jednostek dla Val. Liczbę tabletek dobierano tak, aby zapewnić rozróżnienie rocznych grup wiekowych przynajmniej o jedną minitabletkę, a jednocześnie zachować wystarczającą precyzję dawkowania obu leków. Wyrażono ją stosunkiem procentowym zalecanej dawki substancji leczniczej dla danej grupy wiekowej do dawki substancji leczniczej zawartej w proponowanej liczbie minitabletek. Dla minitabletek o średnicy 3 mm precyzja ta mieściła się w granicach 87 – 109% dla CC oraz 81 – 118% dla Val. Dodatkowo stwierdzono, że wraz ze zmniejszaniem się rozmiaru minitabletek, rośnie precyzja dawkowania obu leków. Dla cząstek o średnicy 2,5 mm wynosiła ona 92 – 105% dla CC i 87 – 112% dla Val, natomiast dla minitabletek 2 mm odpowiednio 98 – 103% oraz 94 – 109%. Na podstawie optymalnych schematów dawkowania ilościowego minitabletek ustalono wymaganą zawartość substancji leczniczych w masie tabletkowej (odpowiednio 7% CC i 40% Val), jednakową dla wszystkich trzech rozmiarów minitabletek.

### 1.2. Otrzymywanie minitabletek

Masy tabletkowe do produkcji minitabletek z CC i Val otrzymano metodą granulacji na mokro (*Metodyka p.2.2.1*). Sporządzono 3 serie granulatów z CC o zawartości 7% oraz 1 serię granulatu z Val o zawartości 40%. Seria Kan2N-1, która charakteryzowała się lepszymi właściwościami fizycznymi, została wytypowana do tabletkowania w większej skali (oznaczono ją jako Kan2N-2).

Otrzymane granulaty charakteryzowały się dobrymi właściwościami fizycznymi. Dwie serie przygotowane w większej skali (Kan2N-2, Val1N), scharakteryzowano pod względem wielkości cząstek (*Ryc. 10*) i zdolności płynięcia (*Tab. 25*).




*Ryc. 10 Wyniki analizy sitowej granulatów z CC i Val.*

*Tab. 25 Właściwości fizyczne granulatów do tabletkowania.*

| | Kan1N | Kan2N-1 | Kan2N-2 | Val1N |
|---|---|---|---|---|
| Wielkość serii [g] | 50,0 | 50,0 | 300,0 | 300,0 |
| Sito granulacji [mm] | 0,8 | 0,8 | 0,8 | 0,8 |
| Sito ujednolicania [mm] | 0,63 | 0,63 | 0,63 | 0,8 |
| Zawartość wilgoci [%] | 2,14 ± 0,25 | 1,57 ± 0,34 | 3,25 ± 0,60 | 3,17 ± 0,40 |
| Gęstość nasypowa [g/mL] | - | - | 0,595 | 0,382 |
| Gęstość po ubiciu [g/mL] | - | - | 0,667 | 0,450 |
| Indeks Carra [%] | - | - | 10,71 | 15,27 |
| Współczynnik Hausnera | - | - | 1,12 | 1,18 |
| Płynięcie | - | - | dobre | dobre |
| Czas zsypywania [s/100g] | - | - | 4,1 ± 0,1 | 7,0 ± 0,2 |

Granulaty Kan2N-2 i Val1N charakteryzowały się podobną zawartością wilgoci na poziomie około 3%. Analiza sitowa wykazała jednak różnice w wielkości cząstek (*Ryc. 10*). Formulacja Kan2N-2 charakteryzowała się dużo mniejszymi cząstkami – jej dominującą frakcję (36%) stanowiły agregaty o wielkości 100 – 200 µm, podczas gdy granulat Val1N był silniej zróżnicowany pod względem wielkości cząstek, z największą frakcją w granicach 500 – 800 µm. Odnotowane różnice częściowo były wynikiem zastosowania sit o innych wielkościach oczek, użytych do ujednolicania ziaren po suszeniu.

Rozkład wielkości cząstek nie wpłynął jednak znacząco na stopień sypkości granulatów, o czym świadczy podobna wartość współczynnika Hausnera dla obu mas (1,12 i 1,18) oraz krótki

czas zsypywania. Zdolność płynięcia obu granulatów określono jako dobrą, zgodnie z klasyfikacją farmakopealną.

Rdzenie minitabletek otrzymano na drodze kompresji sporządzonych granulatów, przy użyciu stempli o średnicy 2,5 mm (*Metodyka p. 2.2.3*). Parametry tego procesu przedstawiono w *Tab. 26*. Wstępne formulacje z CC ze względu na mała ilość granulatu, tabletkowano przy użyciu tabletkarki uderzeniowej, natomiast wytypowane formulacje końcowe tabletkowano przy użyciu tabletkarki rotacyjnej. We wszystkich przypadkach proces tabletkowania przebiegał bez zakłóceń, a monitorowane podczas procesu tabletkowania wartości siły kompresji dla poszczególnych formulacji odpowiadały wartościom planowanym ( 1,0 kN; 1,2 kN; 1,2 kN dla kolejnych granulatów z CC oraz 0,5 kN dla granulatu Val1N). Większą powtarzalność nacisków zaobserwowano jednak w przypadku tabletkarki rotacyjnej, o czym świadczą mniejsze wartości odchylenia standardowego. Najprawdopodobniej było to efektem nie tylko wyższej precyzji urządzenia, ale też tabletkowania większej masy granulatu.

*Tab. 26 Parametry procesu tabletkowania granulatów z Val i CC.*

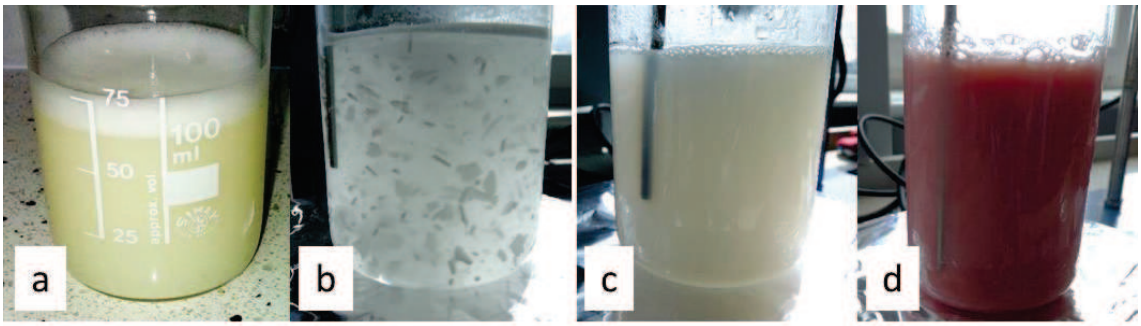
| | **Kan1N** | **Kan2N-1** | **Kan2N-2** | **Val1N** |
|---|---|---|---|---|
| Typ tabletkarki | uderzeniowa | uderzeniowa | rotacyjna | rotacyjna |
| Krotność stempli | 3 | 3 | 1 | 1 |
| Średnica stempli [mm] | 2,5 | 2,5 | 2,5 | 2,5 |
| Siła kompresji [kN/stempel] n=60 | 1,03 ± 0,15 | 1,21 ± 0,24 | 1,21 ± 0,05 | 0,58 ± 0,03 |
| Siła prekompresji [N/stempel] | - | - | 100 | 100 |
| Prędkość mieszania granulatu w dozowniku [rpm] | - | - | 60 | 60 |
| Prędkość obrotu stołu matrycowego [rpm] | - | - | 40 | 40 |

### 1.3. Otrzymywanie minitabletek powlekanych

Celem powlekania było głównie uzyskanie efektu maskowania smaku, chociaż powstała otoczka miała również zapewnić atrakcyjny wygląd minitabletek oraz przyczynić się do ich łatwiejszego połykania. Optymalizację warunków powlekania minitabletek prowadzono zarówno pod względem metody otrzymywania mieszaniny powlekającej, jak i stosowanych parametrów procesu.

Ze względu na cel powlekania, jako polimer otoczki wytypowano *Eudragit E*. Mieszaninę powlekającą sporządzano jako wodną dyspersję, wykorzystując instrukcję producenta *Eudragitu* [168]. Niestety, wykonanie mieszaniny powlekającej zgodnie z tymi wytycznymi powodowało silne pienienie się dyspersji (*Ryc. 11a*). Zaobserwowano również trudności w rozpuszczeniu kwasu

stearynowego w roztworze wodnym SLS, w przypadku, gdy używano substancji niezmikronizowanej (*Ryc. 11b*).




*Ryc. 11 Wygląd mieszaniny powlekającej na poszczególnych etapach jej sporządzania:*
*a –dyspersja koloidalna homogenizowana przy użyciu mieszadła UltraTurrax;*
*b – zawiesina kwasy stearynowego w roztworze SLS po 12 h mieszania w temperaturze pokojowej;*
*c - dyspersja koloidalna Eudragitu po stopieniu kwasu stearynowego;*
*d - gotowa mieszanina powlekająca.*

Z powodu zaobserwowanych problemów technologicznych, dokonano pewnych modyfikacji oryginalnego przepisu. Zalecaną ilość wody podzielono na dwie części, rozdzielając etap homogenizacji talku i barwnika od sporządzania dyspersji polimeru (*Metodyka p. 2.3.1*). Problem z rozpuszczeniem kwasu stearynowego rozwiązano porzez ogrzewanie zawiesiny do temp. 70 °C, w skutek czego powstawała stabilna emulsja (*Ryc. 11c*). *Eudragit E* wsypywano porcjami dopiero po ochłodzeniu płynu do temp. 50°C. Obie fazy łączono na koniec i cedzono. Takie postępowanie doprowadziło do uzyskania mieszaniny powlekającej o odpowiedniej jakości (*Ryc. 11d*) [169].

Sporządzoną mieszaninę powlekającą z *Eudragitu E PO* wykorzystywano do optymalizacji procesu powlekania, który prowadzono w skali laboratoryjnej w aparacie AirCoater z użyciem minitabletek placebo o średnicy 2,5 mm oraz 3 mm (*Metodyka p. 2.3.2*).

Pierwsza seria otrzymanych minitabletek powlekanych o średnicy 3 mm (*Tab. 27, seria I*) uzyskała otoczkę grubości ok. 50 µm i satysfakcjonującej jakości. Proces powlekania wydłużono w celu otrzymania grubszego filmu: najpierw 100 µm, a następnie 150 µm otrzymując otoczkę o gładkiej i błyszczącej powierzchni (*seria II*).

*Tab. 27 Optymalizacja procesu powlekania minitabletek placebo mieszaniną powlekającą z Eudragit E.*

*Czerwonym kolorem oznaczono zmianę parametru w stosunku do poprzedniej serii powlekania.*

| Seria powlekania | I | II | III | IV | V | VI | VII | VIII | IX | X | XI | XII |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PARAMETRY PROCESU | | | | | | | | | | | | |
| Średnica minitabletek [mm] | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2,5 | 2,5 | 2,5 | 2,5 | 2,5 | 2,5 | 2,5 |
| Masa wsadu [g] | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 1000 | 1000 | 50 | 50 | 50 |
| Temp. wlotowa powietrza [°C] | 35 | 35 | 35 | 35 | 45 | 50 | 50 | 50 | 40 | 50 | 40 | 40 |
| Szybkość podawania mieszaniny powlekającej [g/min] | 0,7 | 0,7 | 0,9 | 1,2 | 1,2 | 1,2 | 1,2 | 0,7 | 0,7 | 0,7 | 0,7 | 0,7 |
| Przepływ powietrza [$m^3/h$] | 15,0 | 15,0 | 15,0 | 15,0 | 15,0 | 15,0 | 15,0 | 15,0 | 15,0 | 15,0 | 22,5 | 21,0 |
| Ciśnienie atomizacji [bar] | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Temp. produktu [°C] | 29,3 ± 0,5 | 30,0 ± 1,0 | 29,5 ± 0,7 | 30,0 ± 0,3 | 38,0 ± 0,7 | 41,8 ± 0,4 | 42,0 ± 0,3 | 36,0 ± 0,1 | 28,5 ± 0,4 | 42,0 ± 0,6 | 33,4 ± 0,6 | 33,4 ± 0,4 |
| WYNIKI | | | | | | | | | | | | |
| Planowana grubość otoczki [µm] | 50 | 100, 150 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Uzyskana grubość otoczki [µm] | 53,0 ± 11,7% | 146,3 ±18% | 94,0 ± 8,5% | 92,1 ± 18,3% | 99,8 ± 19,4% | 107,5 ± 9,8% | 81,5 ±15,6% | 110,8 ±16,7% | 105,6 ±13,2% | 97,0 ± 7,8% | 106,0 ±10,5% | 108,8 ± 9,7% |
| Wydajność procesu [%] | 60,0 | 73,0 | 76,2 | 58,0 | 80,7 | 84,0 | 88,0 | 89,0 | 84,4 | 81,0 | 73,0 | 74,8 |
| Wygląd |  | | | | | | | | | | | |

Aby zwiększyć niesatysfakcjonującą wydajność powlekania II (88%), proces zmodyfikowano zwiększając szybkości podawania mieszaniny powlekającej (*seria III i IV*). W rezultacie poprawiono znacznie efektywność procesu i znacznie skrócono czas powlekania (z 85 min do 60 min), jednak otrzymana otoczka była niehomogenna, co mogło być spowodowane zbyt szybkim dozowaniem otoczki w stosunku do czasu i temperatury jej wysychania.

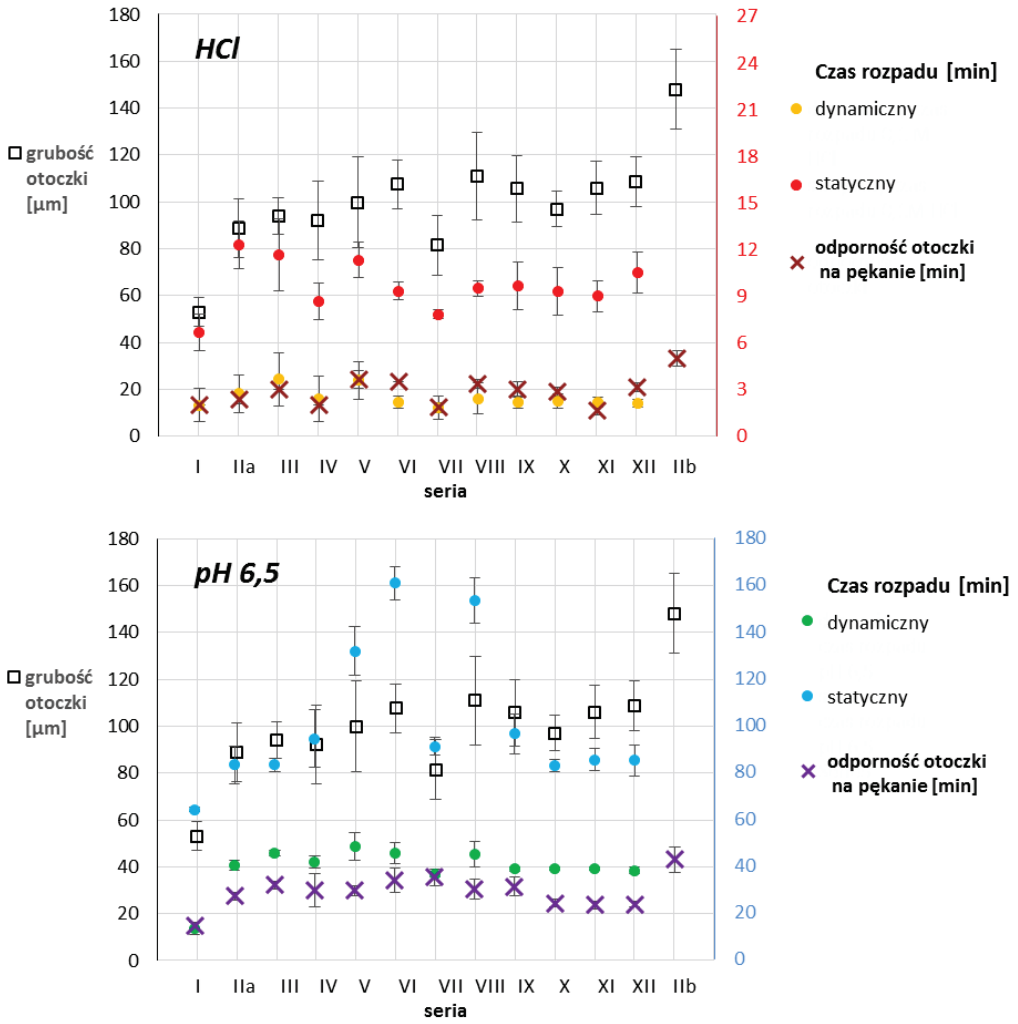
W celu poprawienia struktury filmu, w dalszym etapie optymalizowano temperaturę procesu. Podniesienie temperatury powietrza wlotowego do 45°C (*seria V*) i dalej do 50°C (*seria VI i VII*) poprawiło nieznacznie jakość otoczki, jednak nieliczne zmiany w jej strukturze były nadal widoczne. Odpowiednią jakość otoczki uzyskano dopiero w aparacie *Brinox* (*Metodyka p. 2.3.2*). Powlekanie w złożu fluidalnym 1000 g minitabletek o średnicy 2,5 mm przeprowadzono dwukrotnie: w 40°C oraz w 50°C, w obu przypadkach uzyskując dobrą jakość filmu (*seria VIII i IX*). Jednak otoczka będąca wynikiem powlekania w niższej temperaturze charakteryzowała się bardziej jednolitą i gładszą powierzchnią oraz większym połyskiem. Nieznacznie chropowata powierzchnia filmu uzyskana w temp. 50°C mogła wynikać ze zmian fizycznych w rozpylanej mieszaninie pod wpływem zbyt wysokiej temperatury powietrza wlotowego, przekraczającej punkt przejścia szklistego dla *Eudragitu E* (Tg = 45°C).

Parametry powlekania minitabletek w aparacie *Brinox* przeniesiono proporcjonalnie na mniejszą skalę, uzyskując zadowalającą jakość otoczki (*seria X i XI*) w wyniku analogicznego powlekania w aparacie *AirCoater*. Ostatecznie najlepsze wyniki uzyskano dla temperatury 40°C, przy nieco zmniejszonym przepływie powietrza 21 $m^3$/h, prędkości podawania mieszaniny powlekającej 0,7 g/min i ciśnieniu atomizacji 1 bar (*seria XII*).

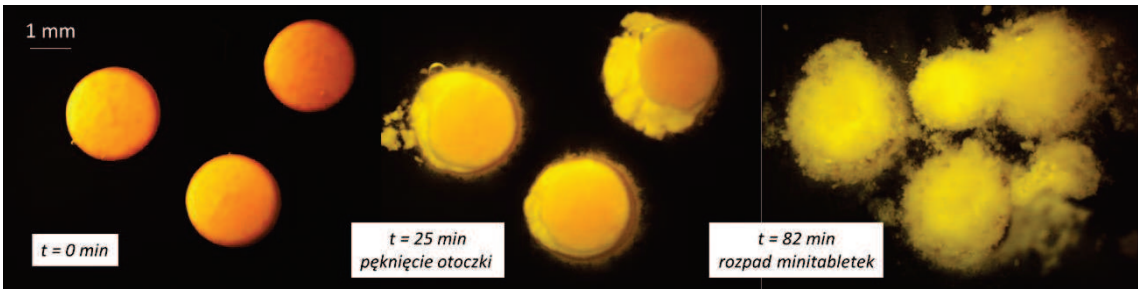
W początkowym etapie procesu powlekania otrzymano 3 serie minitabletek o różnych grubościach filmu – 50 µm, 100 µm oraz 150 µm (*seria I i II*), które poddano badaniu czasu rozpadu i odporności otoczki na pękanie w dwóch płynach: 0,1 mol/L kwasie solnym oraz buforze fosforanowym o pH 6,5 (*Metodyka p. 2.4.6*). Na podstawie otrzymanych wyników (*Ryc. 12*) dokonano optymalizacji grubości otoczki, wykorzystywanej jako punkt końcowy kolejnych powlekań.

Dla otoczki o grubości 50 µm zarejestrowana odporność w środowisku kwaśnym wynosiła ok. 2 min, a zaraz po rozpuszczeniu filmu następował rozpad całej minitabletki (*Ryc. 12a*). Czas rozpadu bez wymuszonego ruchu minitabletek (metoda statyczna) dla tej samej grubości filmu był 3-krotnie dłuższy. Zwiększenie grubości otoczki do 100 µm nie wpłynęło znacząco na czas rozpadu dynamicznego ani na odporność otoczki (czas ok. 3 min), wydłużyło jednak czas rozpadu statycznego do ok. 10 min. Natomiast dla otoczki o największej grubości czasy te wynosiły odpowiednio 5 min i ponad 30 min.

Podobne zależności odnotowano w środowisku buforu fosforanowego o pH 6,5, rejestrując jednak znacznie dłuższe czasy rozpadu dla wszystkich 3 grubości otoczki (*Ryc. 12b*). W przypadku minitabletek z otoczką grubości 50 µm czas rozpadu dynamicznego pokrywał się z czasem odporności otoczki na pękanie i wynosił około 10 min. Rozpad statyczny natomiast trwał ponad 60 min. Dla filmu 100 µm w badaniu metodą farmakopealną minitabletki rozpadały się zwykle po około 40-50 min. Odporność otoczki na pękanie, obserwowana podczas badania metodą statyczną, była także powtarzalna i wynosiła 20-30 min (*Ryc. 13*). Czas całkowitego rozpadu minitabletek w pH 6,5 był jednak znacznie dłuższy i zróżnicowany pomiędzy seriami powlekań (80-160 min), mimo zbliżonej grubości otoczki. Dla serii minitabletek z otoczką 150 µm odnotowano jeszcze dłuższy czas rozpadu dynamicznego (40 min), pokrywający się z czasem rozpadu otoczki, a czas rozpadu badany metodą statyczną przekraczał 180 min (*Ryc. 12*).




*Ryc. 12 Czas rozpadu minitabletek placebo poszczególnych serii powlekanych polimerem Eudragit E, badany metodą statyczną i dynamiczną oraz odporność otrzymanych otoczek na pękanie w 0,1 mol/L HCl i w buforze fosforanowym o pH 6,5.*
*Grubość otoczki – lewa skala, czas rozpadu i odporność otoczki – prawa skala wykresu.*




*Ryc. 13 Obraz z mikroskopu stereoskopowego powlekanych minitabletek placebo podczas badania czasu rozpadu metodą statyczną w pH 6,5 (seria IIa).*

### 1.4. Charakterystyka minitabletek z substancjami leczniczymi

W wyniku tabletkowania granulatów z substancjami leczniczymi (*Metodyka p. 2.2.3*) otrzymano 3 serie minitabletek 2,5 mm z CC i 1 serię minitabletek 2,5 mm z Val. Zgodnie z opracowanymi schematami dawkowania zakładana masa jednostek z CC wynosiła 12,85 mg, natomiast dla Val – 12,5 mg, aby uzyskać odpowiednio zawartość 0,9 mg CC i 5 mg Val (*Zał. 1, Zał. 2*). W większości jednak średnia masa otrzymanych minitabletek była nieco wyższa (Kan2N-1, Kan2N-2 i Val1N) (*Tab. 28*). Minitabletki wszystkich serii charakteryzowały się optymalną twardością, mieszczącą się w zakresie 10 – 25N, a minitabletki Kan2N-2 i Val1N także odpowiednio niską ścieralnością. Czas rozpadu otrzymanych rdzeni z CC wahał się od 2,5 do 4,0 min i był dłuższy w porównaniu do minitabletek z Val (czas rozpadu 1 min). Dodatkowo zaobserwowano inny mechanizm rozpadu rdzeni – minitabletki z CC ulegały stopniowemu rozpuszczaniu, podczas gdy rdzenie z Val rozpadały się poprzez pęcznienie.

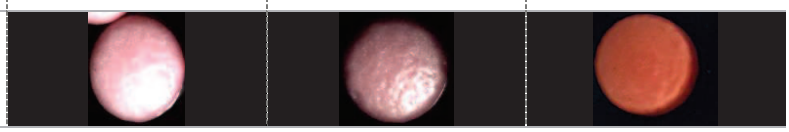
*Tab. 28 Właściwości fizyczne minitabletek niepowlekanych.*

| | Kan1N | Kan2N-1 | Kan2N-2 | Val1N |
|---|---|---|---|---|
| Masa [mg] n=20 | 12,62 ± 0,57 | 13,13 ± 0,47 | 13,12 ± 0,14 | 12,65 ± 0,27 |
| Twardość [N] n=10 | 18,3 ± 5,0 | 20,0 ± 7,0 | 15,2 ± 1,9 | 18,5 ± 2,0 |
| Ścieralność [%] | nb | nb | 0,22 | 0,13 |
| Czas rozpadu [s] n=6 | 217 ± 20 | 145 ± 13 | 190 ± 22 | 62 ± 12 |

Otrzymane rdzenie minitabletek z substancjami leczniczymi (Kan2N-2 i Val1N) poddano następnie powlekaniu w złożu fluidalnym w aparacie AirCoater, zgodnie z opracowanymi parametrami procesu (*Tab. 29*). Do powlekania obu serii minitabletek użyto mieszaniny powlekającej z *Eudragitu E PO*, wykonanej zgodnie z wcześniej opracowaną procedurą (*Metodyka p. 2.3.1*), a dla minitabletek Val1N wykonano dodatkowe powlekanie hypromelozą. We wszystkich

przypadkach uzyskano gładką, jednolitą otoczkę o widocznym połysku i jednolitej grubości, zgodnej z zaplanowaną wartością 100 µm.

*Tab. 29 Parametry procesu powlekania minitabletek z CC i Val w aparacie AirCoater oraz charakterystyka produktu.*

| | Minitabletki z CC | Minitabletki z Val | |
|---|---|---|---|
| | **Kan2P** | **Val1P** | **Val1HPMC** |
| Rdzenie | Kan2N-2 | Val1N | Val1N |
| Polimer otoczki | *Eudragit E* | *Eudragit E* | *Vivacoat M* |
| Masa wsadu [g] | 50 | 50 | 30 |
| Temp. wlotowa powietrza [°C] | 40,0 | 40,0 | 50,0 |
| Temp. produktu [°C]* | 34,4 ± 1,4 | 35,5 ± 0,2 | 43,0 ± 1,2 |
| Szybkość podawania mieszaniny powlekającej [g/min] | 0,7 | 0,7 | 0,35 |
| Przepływ powietrza [$m^3$/h] | 19,5 | 19,5 | 20,0 |
| Ciśnienie atomizacji [bar] | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Wydajność procesu [%] | 80,0% | 76,6% | 82% |
| Uzyskana grubość otoczki [µm]** n=30 | 94 ± 11 (12,1%) | 103 ± 11 (10,8%) | 93 ± 11 (11,8%) |
| Wygląd |  | | |

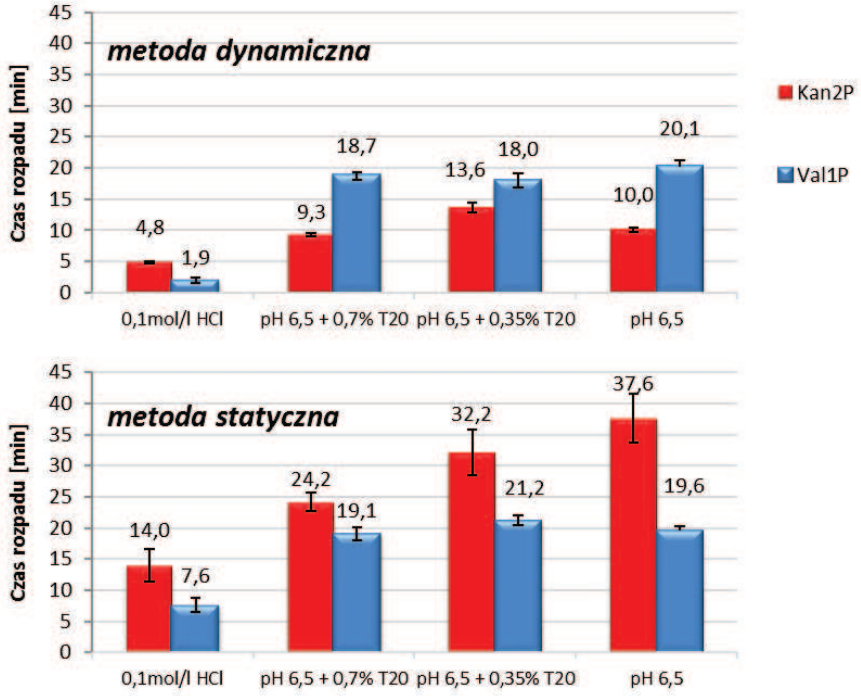
** średnia temp. produktu mierzona w trakcie procesu, n=10-15*
*** planowana grubość otoczki 100 µm*

Minitabletki powlekane *Eudragitem E* poddano badaniu czasu rozpadu metodą dynamiczną (farmakopealną) oraz metodą statyczną w różnych płynach, zawierających także dodatek 0,35% lub 0,7% Tween 20. Otrzymane wyniki przedstawiono na *Ryc. 14*.

Wyniki badania prowadzonego metodą dynamiczną (*Ryc. 14a*) wskazują na znacznie krótszy czas rozpadu minitabletek obu serii w 0,1 mol/L HCl, co było efektem dobrej rozpuszczalności *Eudragitu* w środowisku kwaśnym. W pH 6,5 czas rozpadu minitabletek ulegał wydłużeniu. Wynosił 9 – 14 min dla serii Kan2P, natomiast był dłuższy dla minitabletek Val1P (18 – 20 min) i w obu przypadkach był niezależny od obecności i stężenia surfaktantu.

Badanie powtórzono z zastosowaniem metody statycznej, bez wywoływania ruchu minitabletek po zanurzeniu w płynie (*Ryc. 14b*). Dla obu serii minitabletek zanotowano dłuższe czasy rozpadu we wszystkich płynach w porównaniu z metodą farmakopealną, ale uzyskane zależności pomiędzy wynikami były analogicznie do rezultatów badania rozpadu rdzeni niepowlekanych. Dodatkowo zaobserwowane różnice w czasie rozpadu powlekanych minitabletek z CC w buforze fosforanowym pokazały wpływ stężenia surfaktantu na rozpuszczanie otoczki. W przypadku minitabletek z Val nie zaobserwowano w tym zakresie różnic statystycznych,

co mogło być spowodowane innym mechanizmem rozpadu minitabletek – pęczniejący rdzeń rozrywał otoczkę przed jej całkowitym rozpuszczeniem i przyspieszał rozpad badanych jednostek.




*Ryc. 14 Czas rozpadu minitabletek powlekanych z CC i Val, badany metodą dynamiczną w aparacie PharmaTest oraz metodą statyczną.*

We wszystkich przypadkach czas odporności otoczki na pękanie był krótszy od analogicznego czasu rozpadu, badanego metodą statyczną. W środowisku kwaśnym otoczka pękała już po 2 – 3 min. Otoczka minitabletek Val1P w wyższym pH wykazaływała odporność na pękanie przez 14 – 19 min, niezależnie od stężenia surfaktantu w płynie akceptorowym. Natomiast dla minitabletek powlekanych z CC czas odporności otoczki mieścił się w zakresie 15 – 26 min i spadał wraz ze wzrostem stężenia Tween w buforze.

Dla minitabletek Val1P/HPMC przeprowadzono analogiczne badania czasu rozpadu z użyciem wody jako płynu akceptorowego. Czas rozpadu dynamicznego wynosił 3,3 min. Całkowity rozpad badany metodą statyczną był 2-krotnie dłuższy (7 min), a pierwsze oznaki utraty ciągłości otoczki rejestrowano średnio po 6 min.

### 1.5. Zawartość i uwalnianie substancji leczniczych

Minitabletki z CC i Val były analizowane pod względem zawartości substancji leczniczych, zgodnie z procedurą opisaną w *p. 2.5.1 Metodyki*. Wyniki tych analiz przedstawiono w *Tab. 30*. W przypadku minitabletek niepowlekanych oznaczona zawartość substancji leczniczych była niższa

od dawki deklarowanej. Jedynie dla rdzeni z Val zmierzona zawartość substancji czynnej wynosiła 98% i mieściła się w zakresie normy farmakopealnej 95-105% dawki deklarowanej. Po powlekaniu zawartość substancji czynnych w minitabletkach obu serii była niższa od analogicznych wartości dla rdzeni przed powlekaniem (83,2% oraz 89,4%).

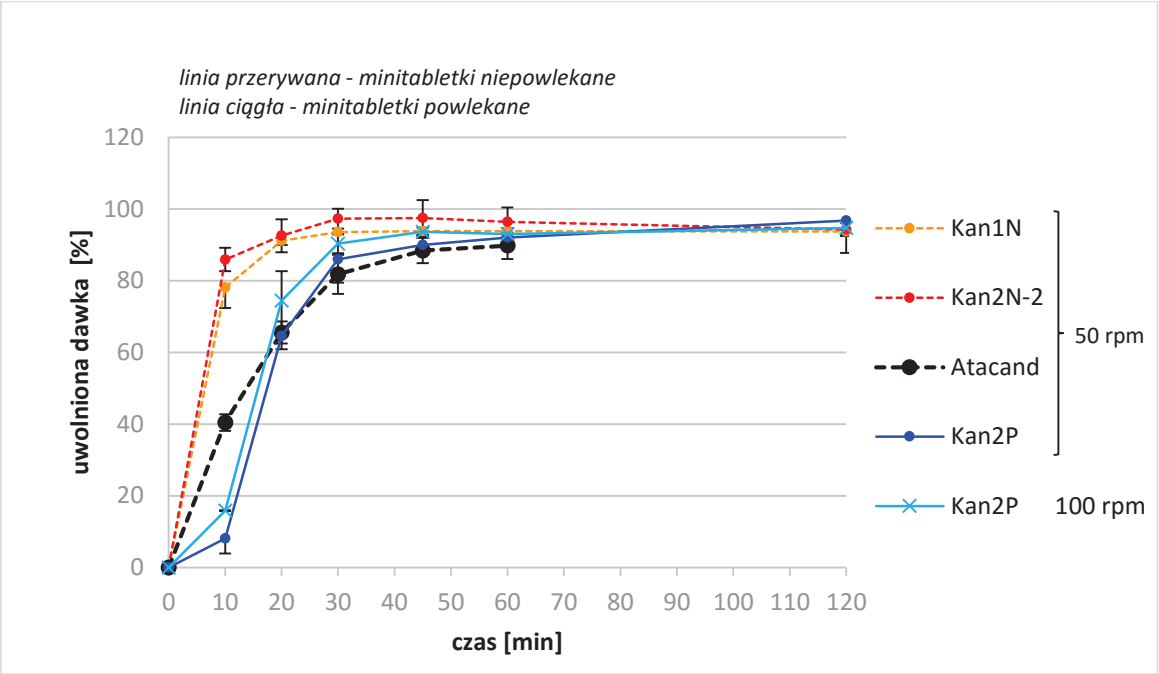
Badanie zawartości dla wykonanych minitabletek powtórzono także po 3-miesięcznym teście stabilności w warunkach przyśpieszonego starzenia. Zarejestrowano znaczący spadek zawartości substancji czynnych w minitabletkach powlekanych z CC (Kan2P) oraz minitabletkach powlekanych i niepowlekanych z Val (Va1N i Val1P).

*Tab. 30 Oznaczona zawartość CC i Val (n=5 ± SD) w sporządzonych minitabletkach (deklarowane dawki: 0,90 mg CC lub 5,0 mg Val) w czasie t=0 oraz po 3-miesięcznym badaniu stabilności w warunkach przyspieszonego starzenia (n=3 ± SD, blistry PVC-Alu, 45°C, 75%RH).*

| **Minitabletki niepowlekane** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Kan1N** | **Kan2N-1** | **Kan2N-2** | **Val1N** |
| Dawka/mtbl [mg] | 0,849 ± 0,026 | 0,862 ± 0,032 | 0,813 ± 0,012 | 4,957 ± 0,200 |
| % dawki deklarowanej | | | | |
| t=0 | 94,3% | 95,8% | 90,4% | 98,0% |
| t=90 dni | nb | nb | 91,9% | 90,4% |
| **Minitabletki powlekane** | | | | |
| | | | **Kan2P** | **Val1P** |
| Dawka/mtbl [mg] | - | - | 0,749 ± 0,012 | 4,522 ± 0,155 |
| % dawki deklarowanej | | | | |
| t=0 | - | - | 83,2% | 89,4% |
| t=90 dni | | | 77,1% | 87,3% |

Badania dostępności farmaceutycznej CC i Val z minitabletek przeprowadzono w aparacie łopatkowym, zgodnie z procedurą i modyfikacjami opisanymi w *p. 2.5.2 Metodyki*, a uzyskane profile uwalniania porównywano z wynikami dla preparatów referencyjnych. Dla minitabletek z CC takim preparatem były tabletki niepowlekane *Atacand* (16 mg), dla Val zaś tabletki *Diovan* (80 mg). Aby ułatwić porównywanie profili dostępności farmaceutycznej, liczba minitabletek używanych do badania była dobierana w taki sposób, aby zawartość substancji leczniczej w minitabletkach była jak najbardziej zbliżona do dawki deklarowanej preparatu referencyjnego.

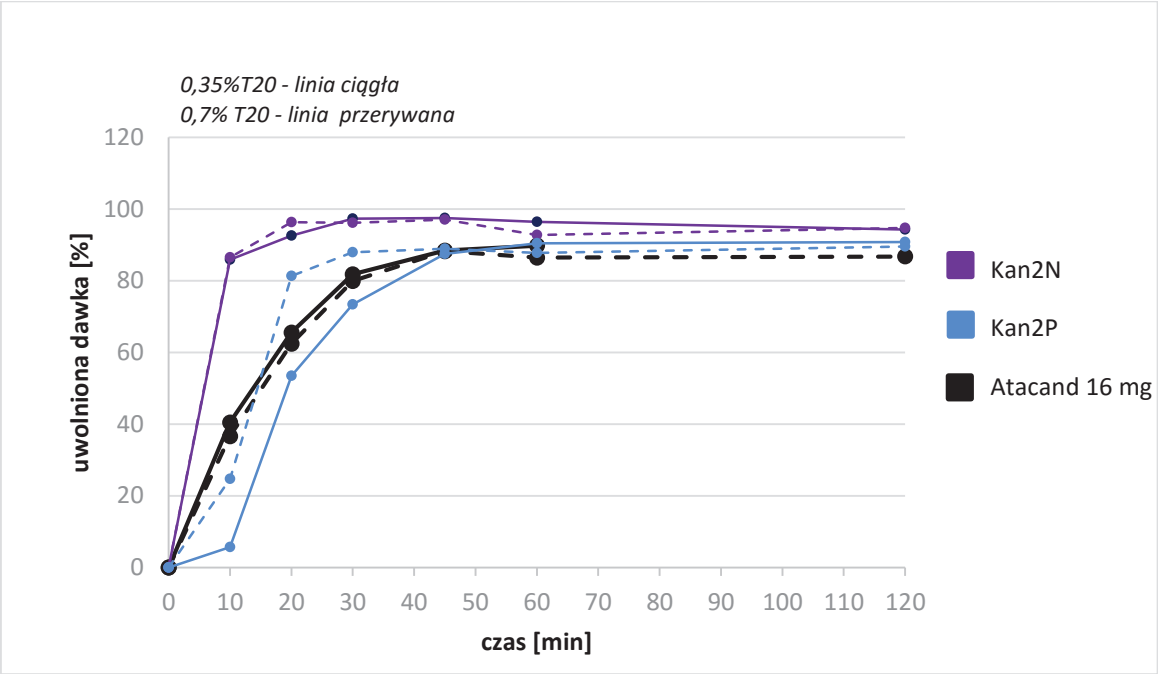
Profile dostępności farmaceutycznej CC, przedstawione na *Ryc. 15*, wskazują na znacznie szybsze uwalnianie substancji leczniczej z minitabletek niepowlekanych w porównaniu do tabletek *Atacand*: 80% dawki deklarowanej w przypadku preparatu referencyjnego uwolniło się po 30 min, podczas gdy analogiczna ilość CC z minitabletek niepowlekanych była uwolniona już po 10 min.




*Ryc. 15 Dostępność farmaceutyczna CC z minitabletek powlekanych i niepowlekanych w porównaniu z tabletkami Atacand; n=3 ± SD;*
*Warunki uwalniania: aparat łopatkowy, 50 lub 100 rpm, bufor pH 6,5 + 0,35% Tween 20, uwalnianie z 19 minitabletek lub 1 tabletki Atacand.*

Uwalnianie CC z minitabletek powlekanych, z powodu obecności otoczki, zachodziło znacząco wolniej w porównaniu do niepowlekanych rdzeni i ilość uwolniona w czasie 20 i 30 min była podobna jak z tabletek *Atacand*. Wyraźnie wolniejsze było jednak uwalnianie w czasie do 10 min. Praktycznie nie obserwowano wpływu szybkości obrotu łopatek (50 rpm/100 rpm, *Ryc. 15*).

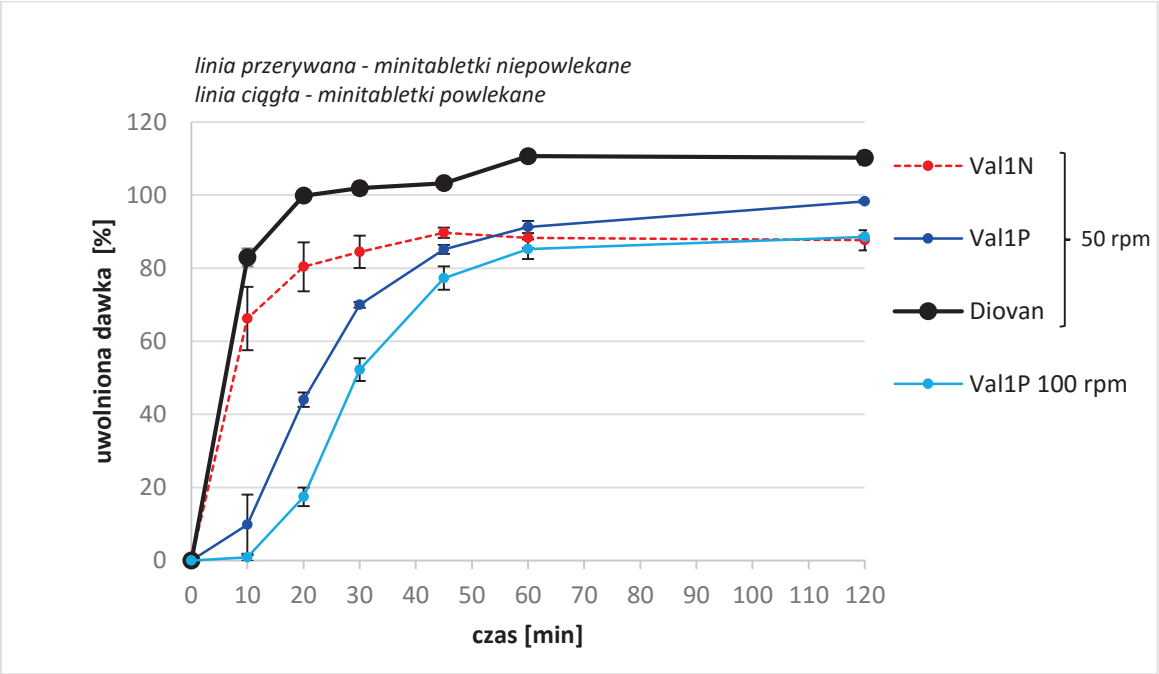
Zgodnie z zaleceniami FDA, badanie dostępności farmaceutycznej CC z tabletek należy prowadzić z zastosowaniem dodatku Tween 20, którego stężenie dobiera się odpowiednio do dawki substancji leczniczej, zawartej w testowanym produkcie leczniczym, tak aby zapewnić warunki „sink" w czasie całego procesu uwalniania (0,35% T20 dla dawki ≤ 16 mg CC i 0,7% T20 odpowiednio dla dawki 32 mg). Stężenie Tween 20 w płynie akceptorowym znacząco wpływa na uwalnianie CC z minitabletek (*Ryc. 16*). Mimo że w płynie z dodatkiem 0,7% Tweenu 20 nie odnotowano znaczących różnic w profilach uwalniania dla minitabletek niepowlekanych Kan2N i dla tabletek *Atacand*, to jednak wyższa zawartość surfaktantu sprzyjała szybszemu rozpuszczaniu otoczki z *Eudragitu E* i znacznie przyśpieszała uwalnianie CC z minitabletek powlekanych (Kan2P).



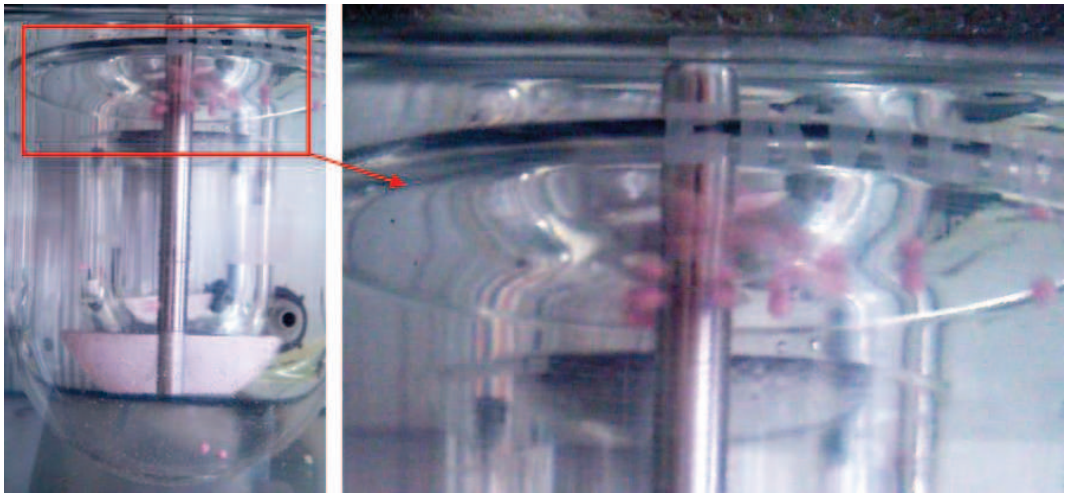

*Ryc. 16 Wpływ stężenia surfaktantu – Tween 20 - w płynie akceptorowym na dostępność farmaceutyczną CC z minitabletek niepowlekanych (Kan2N), powlekanych Eudragitem E (Kan2P) i tabletek Atacand (n=3);*
*Warunki uwalniania: aparat łopatkowy, 50 rpm, bufor pH 6,5 + 0,35% / 0,7% Tween 20, uwalnianie z 19 minitabletek lub 1 tabletki Atacand.*

Odmienne wyniki uzyskano natomiast w przypadku uwalniania Val. Profile dostępności farmaceutycznej dla tej substancji leczniczej przedstawiono na *Ryc. 17*.

Niestety, nie udało się uzyskać porównywalnego profilu uwalniania Val z minitabletek niepowlekanych i z tabletek referencyjnych *Diovan* (80% dawki uwolniło się odpowiednio po 20 i 10 min). Uwalnianie Val z minitabletek powlekanych było jeszcze wolniejsze. Dodatkowo stwierdzono, że zastosowanie wyższej prędkości łopatek wywoływało niepożądany efekt flotacji minitabletek w komorze uwalniania, co mogło być przyczyną dalszego hamowania uwalniania Val (*Ryc. 18*).



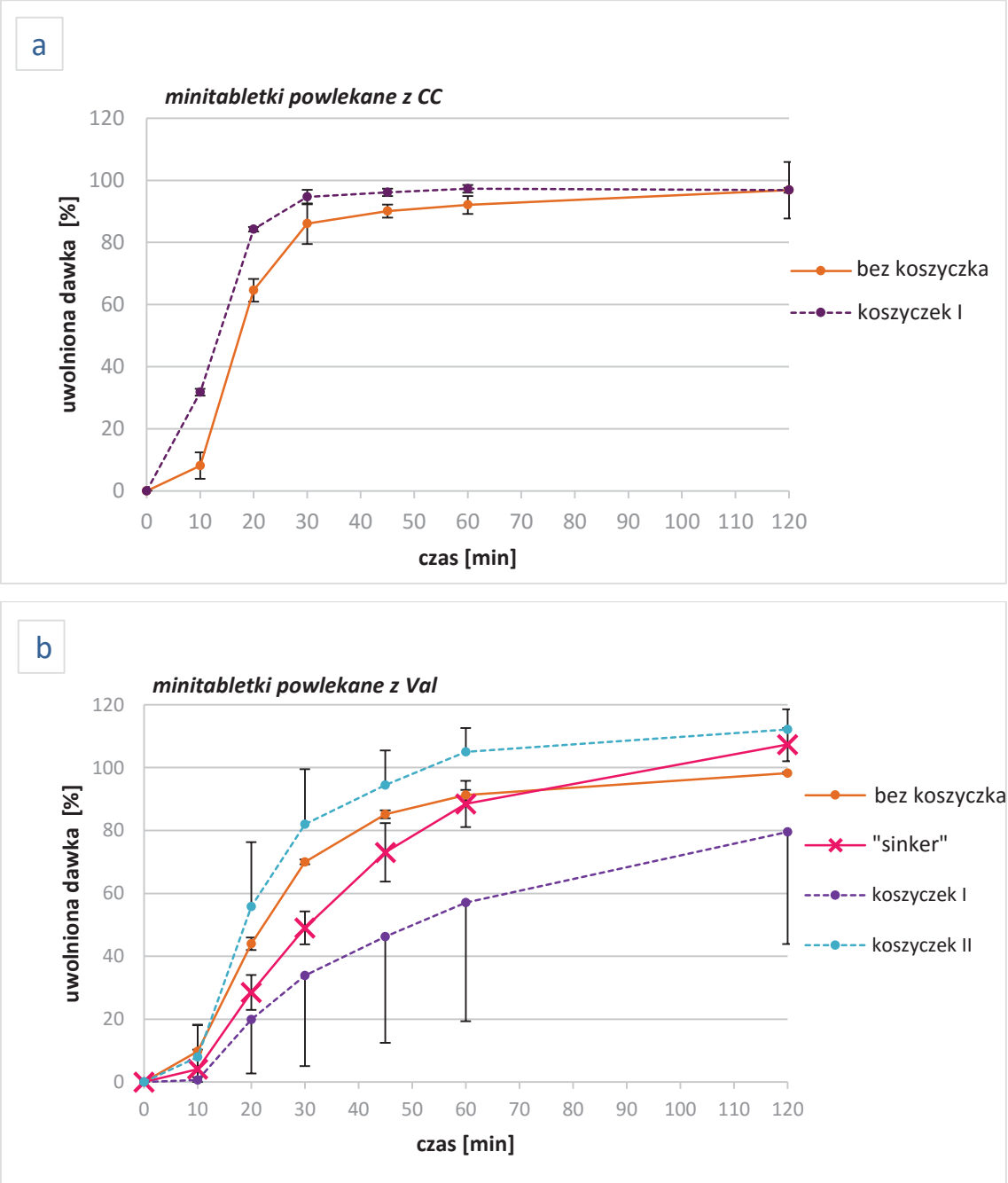

*Ryc. 17 Dostępność farmaceutyczna Val z minitabletek powlekanych i niepowlekanych w porównaniu do tabletek Diovan 80 mg; n=3 ± SD;*
*Warunki uwalniania: aparat łopatkowy, 50 lub 100 rpm, 0,05 mol/L bufor fosforanowy pH 6,5, uwalnianie z 16 minitabletek lub 1 tabletki Diovan.*



*Ryc. 18 Zjawisko flotacji minitabletek powlekanych z Val podczas badania uwalniania (punkt czasowy 30 min).*

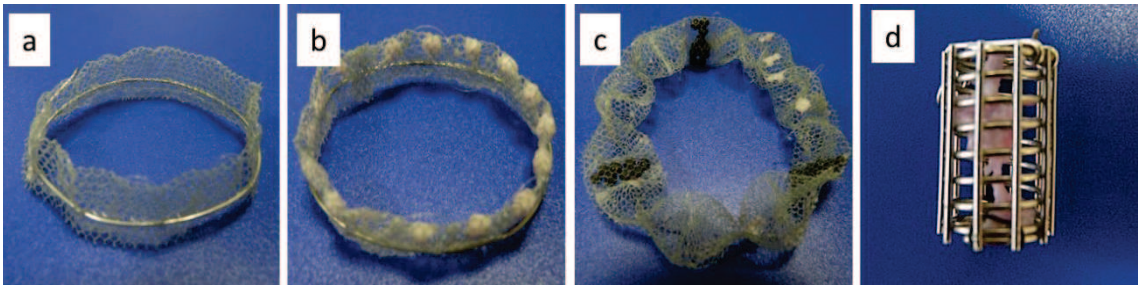
W celu eliminacji zjawiska flotacji minitabletek powlekanych podczas badania, opracowano 3 różne techniki ich unieruchomienia na dnie zlewki z płynem akceptorowym (*Metodyka p. 2.5.2, Ryc. 4*). Odpowiednia liczba minitabletek powlekanych była umieszczana wewnątrz „sinkerów" (komercyjnych i wykonanych specjalnie koszyczków z siatki poliestrowej, odpowiednio obciążonych), tak by minitabletki pozostawały w jednym miejscu (*Ryc. 20*),

pod łopatką aparatu. Ponieważ zjawiska flotacji nie stwierdzono dla minitabletek niepowlekanych, skuteczność zastosowanych narzędzi testowano tylko dla formulacji z otoczką (Kan2P i Val1P). Wyniki przedstawiono na *Ryc. 19*.




*Ryc. 19 Wpływ sposobu umieszczania minitabletek powlekanych z CC (a) i Val (b) w zlewce aparatu łopatkowego na profil uwalniania substancji leczniczych (formulacje Kan3P i Val1P; n=3 ± SD);*
*Warunki uwalniania: 50 rpm, 0,05 mol/L bufor pH 6,5 (dla CC z dodatkiem 0,35% Tween 20), uwalnianie z 19 minitabletek z CC i 16 minitabletek z Val.*

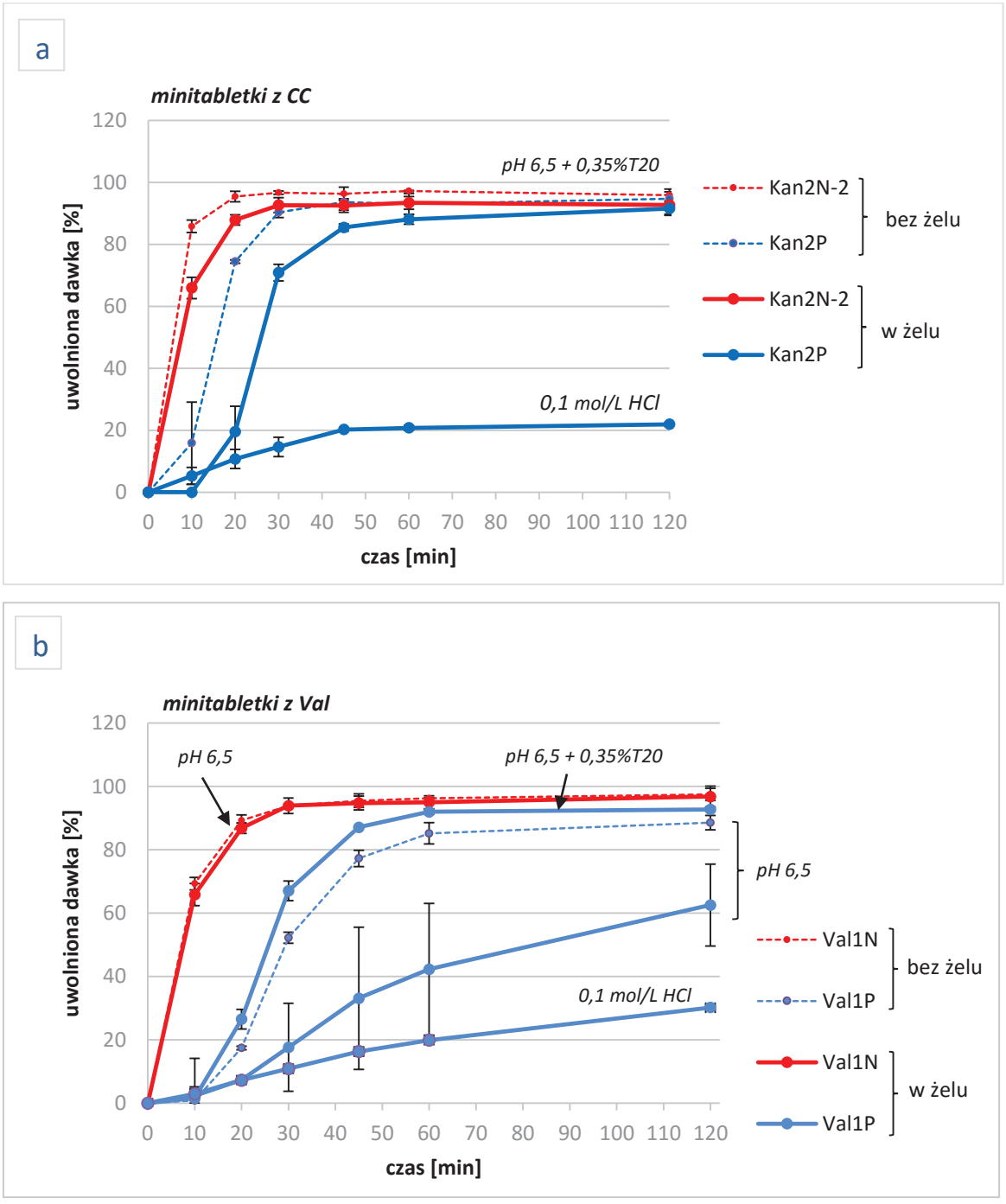
W przypadku minitabletek Kan2P zastosowana modyfikacja spowodowała unieruchomienie minitabletek na dnie zlewki, a w rezultacie obserwowano skuteczne rozpuszczenie otoczki (*Ryc. 20a*) i szybszy rozpad minitabletek, a uwalnianie CC było szybsze, o czym świadczą wyniki po czasie 10 i 20 min. (*Ryc. 19a*).




*Ryc. 20 Wygląd koszyczków unieruchamiających minitabletki na dnie zlewki aparatu łopatkowego, bezpośrednio po badaniu uwalniania z Kan2P (a) oraz Val1P (b – d): a, b - koszyczek I; c - koszyczek II, d – „sinker".*

Skuteczność tej metody nie została jednak potwierdzona w przypadku minitabletek Val1P, ponieważ zastosowanie koszyczka I znacznie spowolniło uwalnianie Val i uzyskane wyniki były niepowtarzalne (*Ryc. 19b*). Co więcej, po badaniu w koszyczku nadal stwierdzano obecność nierozpadniętych, napęczniałych minitabletek (*Ryc. 20b*). W koszyczku II (*Ryc. 4c*) pęcznienie minitabletek zachodziło szybciej, co minimalnie przyspieszyło uwalnianie Val, jednak rozpad minitabletek był nadal tylko częściowy (*Ryc. 20c*), a profile uwalniania mniej powtarzalne niż w przypadku minitabletek umieszczanych „luzem". Natomiast zastosowanie stalowego uniwersalnego „sinkera" (*Ryc. 4a*), skutecznie unieruchomiło minitabletki na dnie komory, ale wewnątrz następowało sklejanie się minitabletek ze sobą i powstanie odpornego na rozpad aglomeratu (*Ryc. 20d*). W rezultacie uwalnianie Val było nadal tylko częściowe i niepowtarzalne (*Ryc. 19b*).

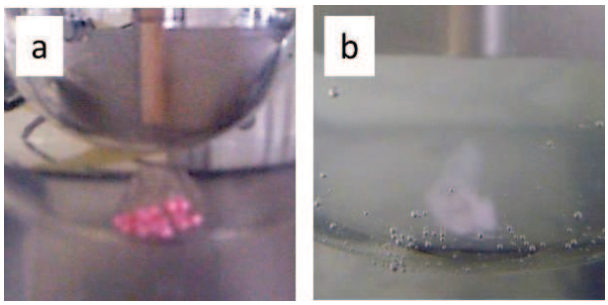
Badanie dostępności farmaceutycznej prowadzono także z minitabletek zawieszonych w żelu doustnym (1% CMC-S, *Metodyka p.6.1*). Wyniki, przedstawione na *Ryc. 21* dowodzą, że obecność żelu spowalnia uwalnianie CC, chociaż efekt ten dotyczy przede wszystkim minitabletek powlekanych. Jest to spowodowane wysoką lepkością żelu doustnego, co utrudnia dyfuzję płynu akceptorowego do otoczki i przedłuża rozpad. W efekcie uwolnienie 80% dawki z minitabletek powlekanych uzyskano dopiero po 45 min (*Ryc. 21a*).




*Ryc. 21 Wpływ żelu doustnego na dostępność farmaceutyczną CC (a) i Val (b) z minitabletek niepowlekanych i powlekanych (4 g 1% CMC-S); n=3 ± SD.*
*Warunki uwalniania: aparat łopatkowy, 100 rpm, 0,05 mol/L bufor fosforanowy pH 6,5 (dla CC z dodatkiem 0,35% Tween 20).*

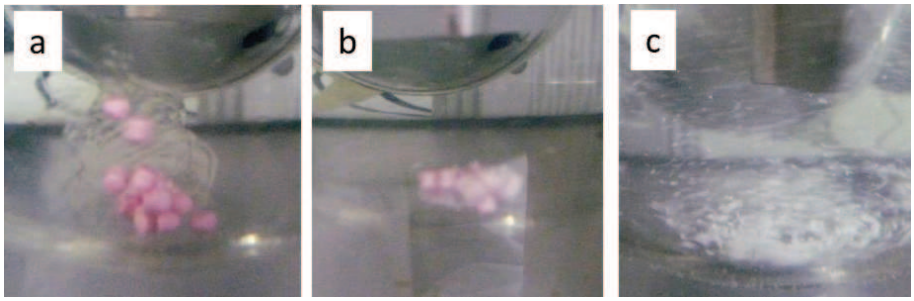
Znaczące spowolnienie uwalniania zanotowano, gdy jako płyn akceptorowy zastosowano 0,1 mol/L HCl. Zaobserwowano bowiem brak rozpuszczania się żelu doustnego w środowisku kwaśnym, a w konsekwencji brak rozpadu minitabletek powlekanych (*Ryc. 22*) i silnie zahamowanie uwalniania (20% dawki CC uwolnione po 2 h badania). Podobnie, bardzo wolne

uwalnianie w środowisku kwaśnym zanotowano dla minitabletek z Val umieszczonych w żelu (*Ryc. 21b*).




*Ryc. 22 Przedłużony rozpad powlekanych minitabletek z CC zawieszonych w żelu podczas uwalniania w 0,1 mol/L HCl: punkty czasowe t= 0 min (a)i t= 30 min (b).*

Uwalnianie Val z minitabletek niepowlekanych zachodziło z taką samą szybkością, niezależnie od obecności żelu. Natomiast w pH 6,5 odnotowano silnie hamujący wpływ żelu doustnego na szybkość uwalniania Val z minitabletek powlekanych (60% dawki uwolnionej po 2 h badania, *Ryc. 21b*). Przyspieszenie uwalniania Val z minitabletek Val1P zaobserwowano natomiast w płynie akceptorowym z Tween. Użycie surfaktantu znacznie przyśpieszyło rozpuszczanie żelu i polimeru otoczki, a tym samym wspomogło pęcznienie rdzeni minitabletek (*Ryc. 23*).




*Ryc. 23 Wygląd powlekanych minitabletek z Val zawieszonych w żelu podczas badania uwalniania*
*a –w buforze fosforanowym pH 6,5 (t= 0 min)*
*b –w buforze fosforanowym pH 6,5 (t=30 min)*
*c –w buforze fosforanowym pH 6,5 z dodatkiem 0,35% Tween 20 (t=30 min).*

### 1.6. Badania trwałości

Minitabletki Kan2N i P oraz Val1N i P poddano badaniu trwałości w warunkach przyspieszonego starzenia (*Metodyka p.2.6*), a uzyskane wyniki badań fizycznych przedstawiono w *Tab. 31*. Zaobserwowano znaczne różnice w twardości minitabletek – po 3 miesiącach

minitabletki Kan2N-2 były mniej odporne na zgniatanie, podczas gdy twardość minitabletek Val1P wyraźnie wzrosła. Te właściwości miały swoje odzwierciedlenie w czasie rozpadu rdzeni: czas rozpadu minitabletek Kan2N-2 skrócił się, natomiast w przypadku minitabletek Val1N zdecydowanie się wydłużył.

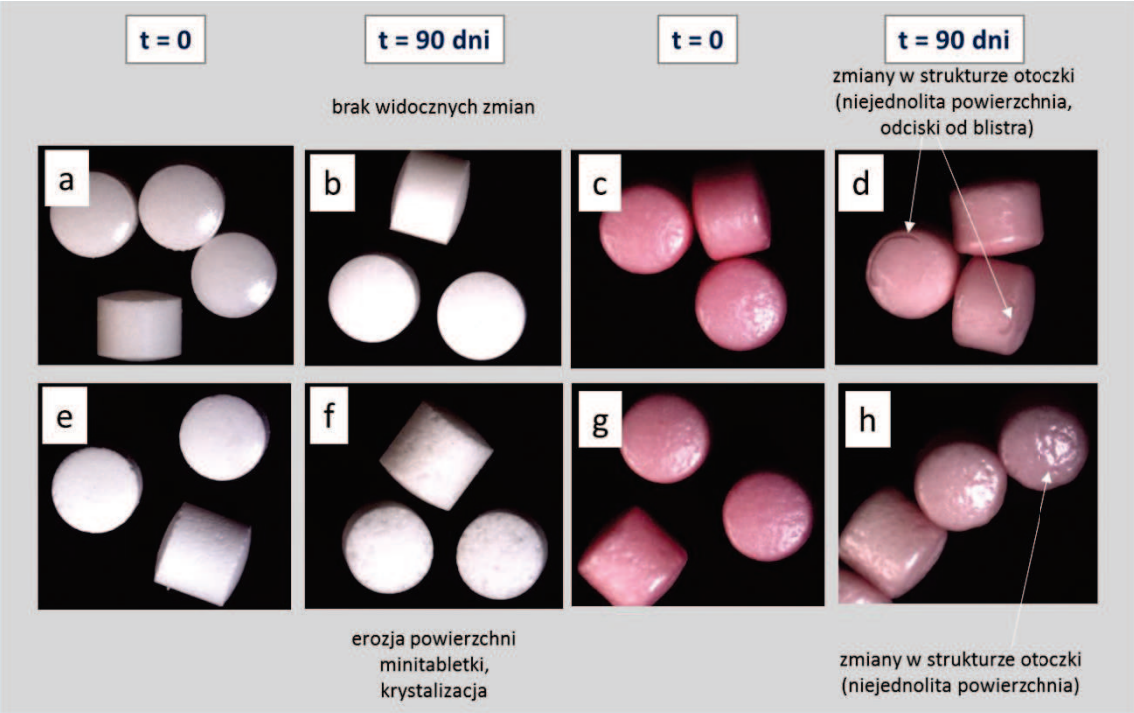
*Tab. 31 Właściwości fizyczne minitabletek niepowlekanych z CC i Val po 3-miesięcznym przechowywaniu w komorach klimatycznych (blistry PVC-Alu, 45°C, 75%RH).*

| **Minitabletki niepowlekane** | | **Kan2N-2** | **Val1N** |
|---|---|---|---|
| Przyrost masy [%] | t=90 dni | 0,76 % | - 1,34 % |
| Twardość [N]* | t=0 | 15,24 ± 1,93 | 18,49 ± 1,97 |
| | t=90 dni | 12,73 ± 3,41 | 26,62 ± 2,38 |
| Czas rozpadu [s]** | t=0 | 190 ± 22 | 62 ± 12 |
| | t=90 dni | 167 ± 14 | > 1800 |

| **Minitabletki powlekane** | | **Kan3P-2** | | **Val1P** | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | **0,1M HCl** | **pH 6,5+0,35%T20** | **0,1M HCl** | **pH 6,5** |
| Dynamiczny czas rozpadu [s]** | t=0 | 288 ± 12 | 816 ± 49 | 115 ± 25 | 1206 ± 69 |
| | t=90 dni | 250 ± 23 | 957 ± 49 | >1800 | >1800 |
| Statyczny czas rozpadu [s]** | t=0 | 840 ± 153 | 1930 ± 219 | 458 ± 66 | 1177 ± 36 |
| | t=90 dni | 780 ± 160 | 3448 ± 372 | > 3600 | > 3600 |
| Odporność otoczki na pękanie [s]** | t=0 | 145 ± 23 | 1345 ± 84 | 186 ± 41 | 834 ± 64 |
| | t=90 dni | 168 ± 24 | > 3600 | 230 ± 13 | 984 ± 27 |

** n=10; ** n=6*

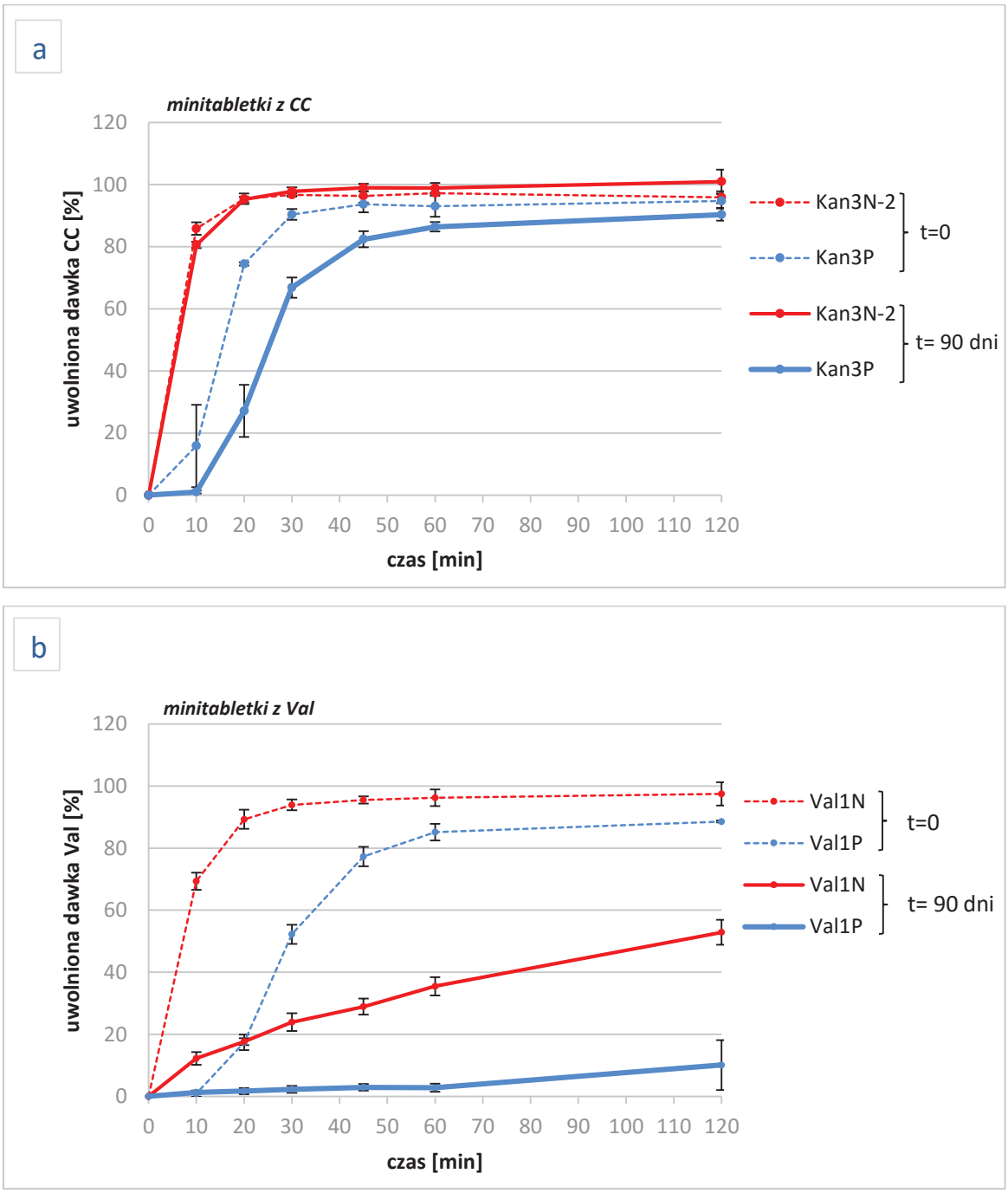
Rygorystyczne warunki przechowywania w podwyższonej temperaturze i wilgotności wpłynęły również negatywnie na wygląd minitabletek. Na powierzchni minitabletek niepowlekanych z Val można zauważyć wyraźne zmiany, związane najprawdopodobniej z przemianami krystalizacyjnymi substancji zawartych w minitabletkach i erozją rdzeni (*Ryc. 24e i f*). Takich zmian wizualnych nie obserwowano w tabletkach z CC (*Ryc. 24a i b*). Podwyższona temperatura zmieniła również strukturę otoczki – jej powierzchnia uległa zmiękczeniu i deformacji oraz powodowała przyklejanie się minitabletek do folii blistra (*Ryc. 24d i h*). O odmiennych właściwościach otoczek świadczyły także dłuższe czasy rozpadu minitabletek powlekanych i większa odporności otoczek na pękanie, niezależnie od stosowanego płynu akceptorowego (*Tab. 31*). Zmiany te zaobserwowano w przypadku minitabletek powlekanych, zarówno z CC, jak i z Val.




*Ryc. 24 Obraz mikroskopowy minitabletek wybranych formulacji przed (t=0) i po badaniu trwałości w warunkach przyspieszonego starzenia (blistry PVC-Alu, 45°C, 75% RH): a, b – Kan2N-2; c, d – Kan2P; e, f – Val1N; g, h – Val1P.*

Badania szybkości uwalniania wykonane po 3 miesiącach przechowywania również potwierdzają wcześniejsze spostrzeżenia dotyczące obu substancji leczniczych. Niezmienny przebieg krzywej uwalniania CC dla minitabletek niepowlekanych świadczy o stabilności rdzeni Kan2N-2. Natomiast w przypadku minitabletek powlekanych Kan2P stwierdzono znaczne zahamowanie kinetyki procesu – z minitabletek przechowywanych 80% dawki CC uwolniło się dopiero po 45 min (*Ryc. 25a*).

Wyniki testów uwalniania dla minitabletek Val1N i Val1P po 3 miesiącach badania trwałości przedstawiono na *Ryc. 25b*. Zaobserwowano zmieniony przebieg krzywych uwalniania zarówno dla rdzeni minitabletek jak i dla minitabletek powlekanych. Wyraźnie opóźnione, zahamowane i niecałkowite uwalnianie Val ze sporządzonych rdzeni Val1N (uwolnione tylko ok. 55% deklarowanej dawki Val po 2 h) oraz praktycznie brak uwalniania Val z minitabletek powlekanych (po 2 h jedynie ok 10% dawki) dowodzą, że niekorzystne zmiany zaszły zarówno w rdzeniu minitabletek z Val, jak i w polimerowej otoczce.




*Ryc. 25 Profile dostępności farmaceutycznej CC (a) i Val (b) z minitabletek powlekanych i niepowlekanych po 3 miesiącach przechowywania – blistry PVC-Alu, 40°C, 75% RH (n=3 ± SD).*
*Warunki uwalniania: aparat łopatkowy, 100 rpm, bufor pH 6,5 (dla CC z dodatkiem 0,35% Tween 20), uwalnianie z 19 minitabletek z CC i 16 minitabletek z Val*

## 2. Minitabletki szybko rozpadające się w jamie ustnej

Minitabletki szybko rozpadające się w jamie ustnej (*orodispersable minitablets, ODMTs*) otrzymano metodą tabletkowania bezpośredniego mas tabletkowych z Val i CC (*Metodyka p. 3.1*), sporządzonych z użyciem substancji pomocniczych w postaci gotowych mieszanek handlowych, przeznaczonych do tabletek typu ODT (*Parteck ODT, Prosolv ODT, Pearlitol Flash* i *Ludiflash)*. Zgodnie z zaprojektowanym schematem dawkowania minitabletek, zawartość CC w masie proszkowej wynosiła 7%, a Val – 40% (*Zał. 1, Zał. 2*).

Stosowano siły kompresji 0,1 kN, 0,3 kN, 0,5 kN i 0,8 kN. Otrzymano minitabletki o średnicy 3 mm, o jednolitej i gładkiej powierzchni oraz z charakterystycznym wklęsłym „rantem" na obrzeżu, pochodzącym od kształtu zastosowanych stempli (*Ryc. 26*).

*Ryc. 26 Wygląd minitabletek ODMT (formulacja PeaCC).*

Podczas tabletkowania proszków z CC nie obserwowano istotnych problemów. Natomiast w przypadku formulacji z Val tabletkowanie było możliwe jedynie dla mas zawierających *Pearlitol* i *Parteck*, dla których wstępnie wytypowana siła kompresji wynosiła tylko 0,1 kN. Niestety dla mas sporządzonych z użyciem mieszanek *Prosolv* i *Ludiflash* (ProVal i LudVal) nawet tak niska siła kompresji okazała się nieskuteczna, gdyż powodowała powstanie bardzo twardych rdzeni (> 20 N), charakteryzujących się zbyt długim czasem rozpadu (> 5 min). Ponadto, dla masy LudVal zaobserwowano silne elektryzowanie się i przyklejanie się proszku do powierzchni stempli i matrycy. Z powodu powyższych problemów, spośród formulacji z Val do dalszych badań wytypowano jedynie minitabletki PeaVal oraz ParVal. Niestety proces ich kompresji również zachodził z pewną trudnością, związaną z niepowtarzalnym sypaniem się mas tabletkowych, co w konsekwencji doprowadziło do większego rozrzutu masy minitabletek i mniejszej od zaplanowanej zawartości Val w otrzymanych rdzeniach (*Tab. 32*). Dodatkowo badanie

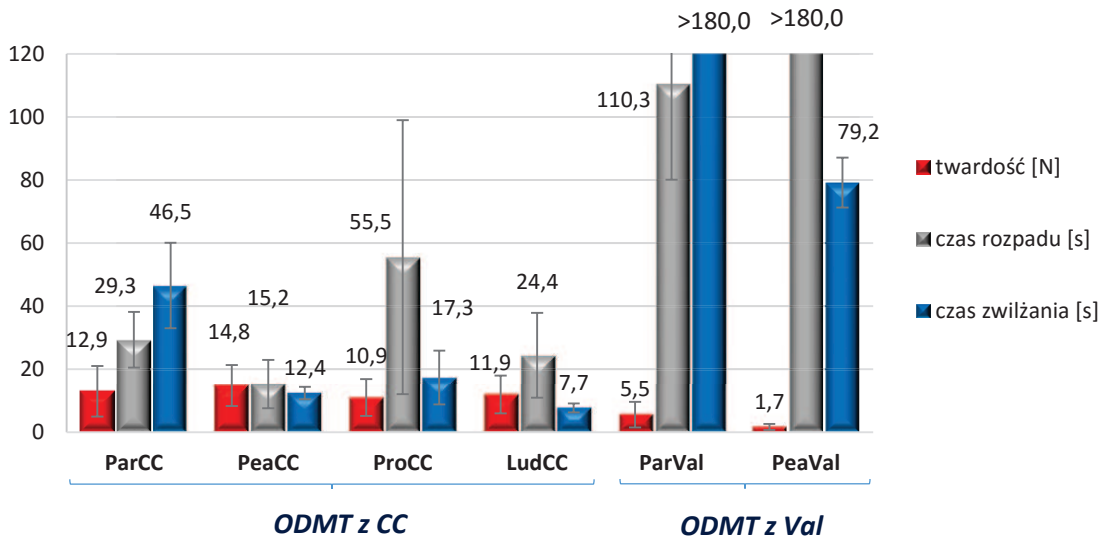
zawartości substancji leczniczej w ODMT ParVal, ze względu na niecałkowity i niepowtarzalny rozpad otrzymanych form, wymagałoby modyfikacji metody przygotowania próbek.

*Tab. 32 Właściwości fizyczne minitabletek ODMT z CC i Val (deklarowane dawki: 1,2 mg CC lub 7 mg Val).*

| | ODMT z CC | | | | ODMT z Val | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **LudCC** | **ParCC** | **PeaCC** | **ProCC** | **ParVal** | **PeaVal** |
| Siła kompresji [kN]* | 0,27 ± 0,03 | 0,45 ± 0,05 | 0,80 ± 0,07 | 0,42 ± 0,04 | 0,10 ± 0,02 | 0,10 ± 0,01 |
| Masa [mg]** | 17,2 ± 0,2 | 17,2 ± 0,3 | 17,1 ± 0,3 | 17,2 ± 0,4 | 16,90 ± 0,8 | 17,0 ± 0,7 |
| Dawka API/mtbl [mg] | 1,184 ± 0,014 | 1,181 ± 0,020 | 1,132 ± 0,030 | 1,148 ± 0,058 | 5,686 ± 0,123 | nb |
| % dawki deklarowanej | 98,7% | 98,4% | 94,4% | 95,7% | 85,5% | nb |

** n=10; ** n=20*

Otrzymane minitabletki ODMT poddano badaniom właściwości fizycznych: twardości, czasu rozpadu badanego przy użyciu analizatora tekstury oraz alternatywnemu badaniu czasu rozpadu, dedykowanego specjalnie formom szybko rozpadającym się w jamie ustnej, określanego jako czas zwilżania (*Metodyka p. 3.2.2*). Wyniki przeprowadzonych testów przedstawiono na *Ryc. 27*.

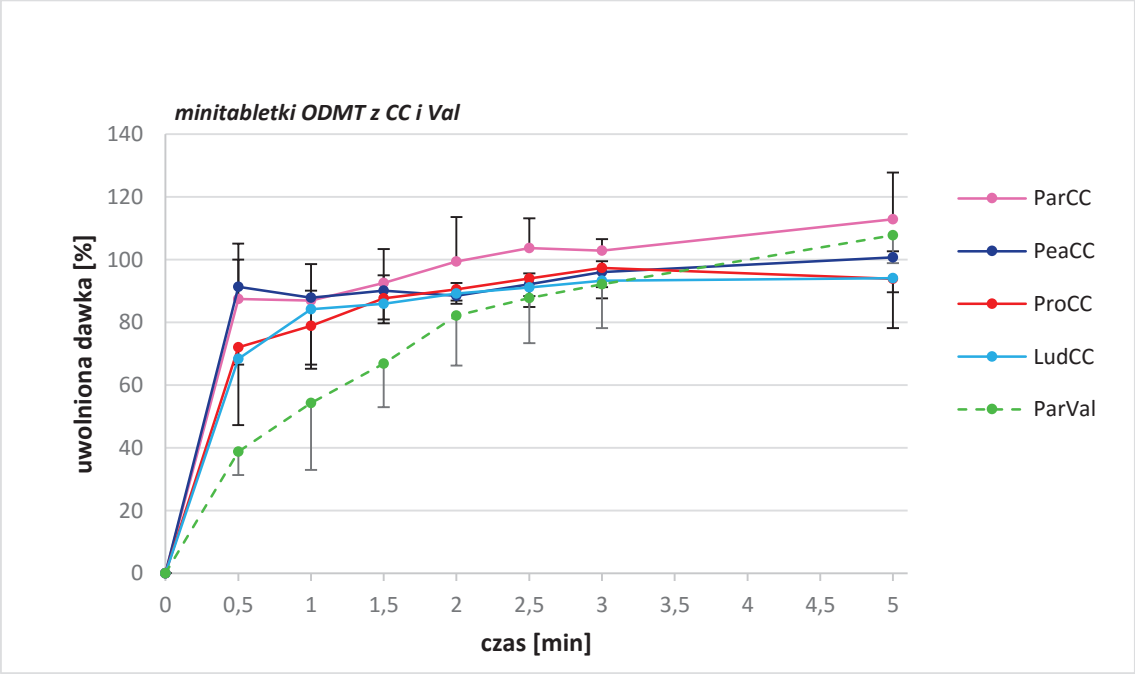



*Ryc. 27 Twardość, czas rozpadu i czas zwilżania minitabletek ODMT.*

Otrzymane wyniki dowodzą, że chociaż minitabletki ODMT zawierające CC charakteryzują się podobną twardością, mieszczącą się w zakresie od 10 N (ProCC) do 15 N (PeaCC), to znacznie się różnią zarówno pod względem czasu rozpadu jak i czasu zwilżania. Najszybciej rozpadały się ODMT formulacji PeaCC (15 s), najdłuższy zaś i najmniej powtarzalny czas rozpadu odnotowano dla formulacji na bazie masy *Prosolv* (15 – 110 s). Czas zwilżania dla większości formulacji był krótszy i mieścił się w zakresie 7 – 17 s. Jedynie w przypadku minitabletek ParCC parametr ten wyraźnie odbiegał od wartości obserwowanych dla minitabletek pozostałych serii (odpowiednio 46 s i 29 s).

Zupełnie odmienne wyniki uzyskano dla ODMT z Val. Minitabletki obu serii charakteryzowały się bardzo niską twardością (5,5 N oraz 1,7 N, odpowiednio dla ParVal i PeaVal), a mimo to czas ich rozpadu był znacznie dłuższy niż oczekiwano. Minitabletki PeaVal nie rozpadły się w czasie 3 min i tym samym nie spełniały wymagań farmakopealnych dla tabletek ODT. Czas zwilżania był także znacznie dłuższy w porównaniu do minitabletek ODMT z CC – około 80 s dla PeaVal i ponad 3 min dla ParVal.

Minitabletki ODMT spełniające wymagania farmakopealne w zakresie czasu rozpadu dla tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (do 3 min) poddano badaniu uwalniania, a otrzymane wyniki przedstawiono na *Ryc. 28*.




*Ryc. 28 Dostępność farmaceutyczna CC i Val z minitabletek ODMT, n=3 ± SD.*
*Warunki uwalniania: aparat łopatkowy, 100 rpm, bufor pH 6,5 (dla CC z dodatkiem 0,35% Tween 20), 500 mL, uwalnianie z 5 minitabletek.*

Przedstawione wyniki wskazują, że najkorzystniejszym profilem uwalniania charakteryzowały się minitabletki z CC, sporządzone z mas *Pearlitol* i *Parteck* – w obu przypadkach 80% dawki deklarowanej zostało uwolnione już po 30 s. Nieco mniejszą szybkość uwalniania stwierdzono dla minitabletek ProCC i LudCC (80% dawki po ok. 1 min). Natomiast w przypadku minitabletek ParVal stosunkowo długi czas rozpadu miał znaczący wpływ na kinetykę procesu – 80% dawki Val uwolniło się z minitabletek dopiero po 2 min.

# 3. Peletki

## 3.1. Schematy dawkowania peletek

Schematy dawkowania peletek (*Zał. 3*, *Zał. 4* oraz *Zał. 5*) zaprojektowano w analogiczny sposób jak w przypadku minitabletek, z tą różnicą, że peletki, ze względu na dużo mniejszy rozmiar cząstek, nie mogły być odliczane jako pojedyncze jednostki. Ich dawkowanie może jednak odbywać się wagowo lub objętościowo (w mg lub mL). Najbardziej optymalny schemat dawkowania stwierdzono dla peletek o zawartości 5% CC lub 10% Val.

Peletki różniące się wielkością charakteryzują się również inną gęstością nasypową, co powoduje, że ta sama masa peletek będzie zajmowała inną objętość – tym mniejszą, im mniejsze ziarna granulatu. Z tego powodu przy planowaniu dozowania objętościowego każdy rodzaj peletek należy rozpatrywać oddzielnie.

W peletkach o wielkości 500 µm zawartość 5% CC zapewniła odpowiednio małą ilość peletek do połknięcia w pojedynczej dawce (60 – 360 mg, odpowiednio 0,07 – 0,43 mL), pozwalając jednocześnie na indywidualny dobór dawki dla rocznych grup wiekowych dzieci. Aby jednak zachować precyzję dawkowania, peletki te musiałyby być odmierzane wagowo z dokładnością do 10 mg, lub objętościowo z dokładnością do 0,01 mL, by zapewnić 97 – 105% zalecanej dawki, (objętościowo 96 – 104%). Odmierzanie objętości peletek z tak dużą dokładnością jest bardzo trudne, a przy dozowaniu co 0,05 mL precyzja dawkowania substancji leczniczej gwałtownie spada do 73 – 115% dawki zalecanej CC.

Dawkowanie większych peletek (800 – 1000 µm) o tej samej zawartości substancji leczniczej wydaje się być bardziej akceptowalne. Precyzja wagowego odmierzania peletek karagenowych z CC pozostała niezmienna (97 – 105%), zwiększyła się natomiast objętość dawki (0,09 – 0,58 mL). Przy odmierzaniu co 0,02 mL precyzja dawkowania wynosi 98 – 108% dawki zalecanej CC, natomiast przy dokładności co 0,05 mL - 85 – 112%.

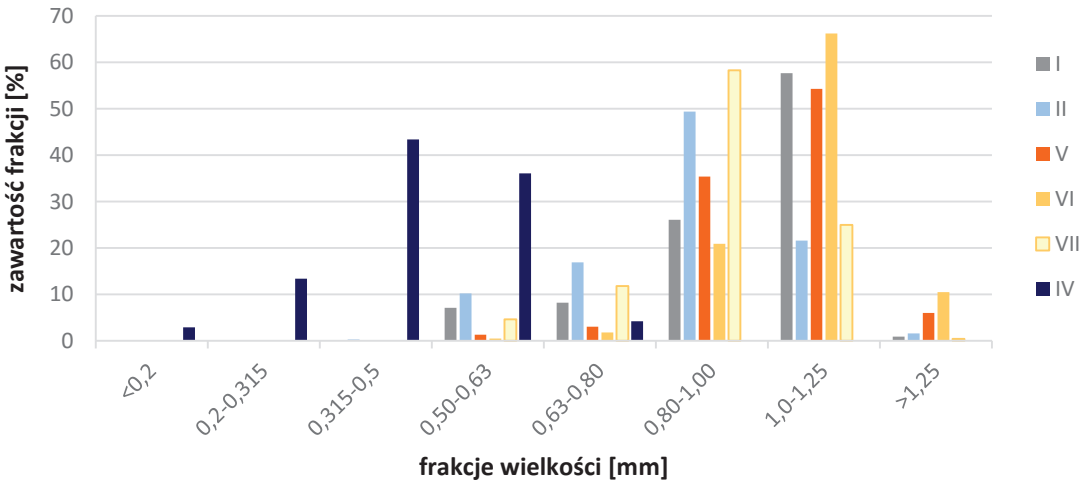
Nieco odmienne dozy uzyskano w przypadku peletek z Val. Dużo wyższa dawka jednorazowa substancji leczniczej wymusza wyższą zawartość Val w peletkach (10%). Zwiększenie pojedyczej dozy peletek (200 – 560 mg, odpowiednio 0,33 – 0,93 mL) ułatwiło zróżnicowanie

kolejnych grup wiekowych dzieci pod względem doboru dawki Val. Precyzyjne dawkowanie Val w zakresie 91 – 107% zalecanej dawki osiągnięto już przy dokładności odmierzania peletek co 0,1 mL.

### 3.2. Otrzymywanie peletek

Wytwarzanie peletek z substancjami leczniczymi poprzedzono etapem sporządzania peletek placebo w celu optymalizacji składu rdzeni oraz parametrów procesu. Sporządzono 7 serii peletek (*Metodyka p. 4.2*), różniących się składem (4 formulacje) oraz parametrami procesu ekstruzji i sferonizacji (*Tab. 19*), a otrzymane kuliste granulaty poddano analizie właściwości fizycznych (*Metodyka p. 4.5.1 - 4.5.3*).

Wyniki analizy sitowej peletek placebo przedstawiono na *Ryc. 29*. Wśród serii peletek ekstrudowanych przez sito 1,2 mm oraz 1,0 mm największe frakcje objętościowe stanowiły cząstki o wielkości 0,8 – 1,0 mm (serie II i VII) oraz 1,0 – 1,25 mm (serie I, V i VI), natomiast dla peletek, które ekstrudowano przez sito 0,5 mm największą frakcję stanowiły cząstki o wielkości 0,315 – 0,630 mm. Ponadto stwierdzono, że na wielkość peletek wpływa także rodzaj substancji pomocniczych, jakie wchodzą w skład rdzenia. Peletki laktozowe z karagenem (seria VI) były bowiem nieco większe w porównaniu do peletek laktozowo- celulozowych (seria I ), mimo że na etapie ekstruzji, korzystano z sita o tym samym rozmiarze oczek (1,0 mm). Najprawdopodobniej zjawisko to było spowodowane obecnością karagenu w masie peletkowej (seria VI), który pęczniał pod wpływem wody i zwiększał objętość uzyskanych peletek.

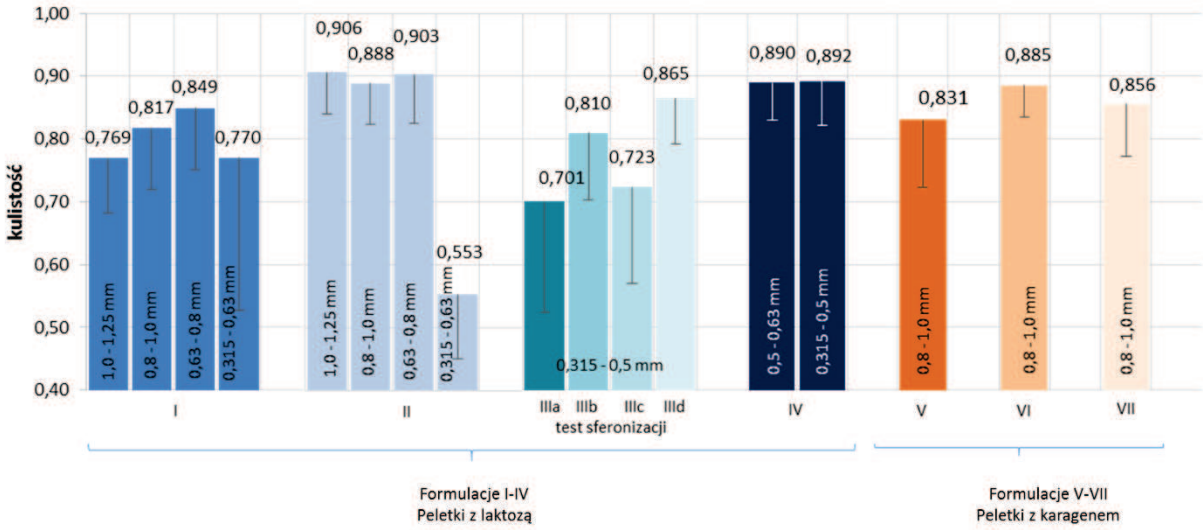



*Ryc. 29 Analiza sitowa 6 głównych serii peletek placebo.*

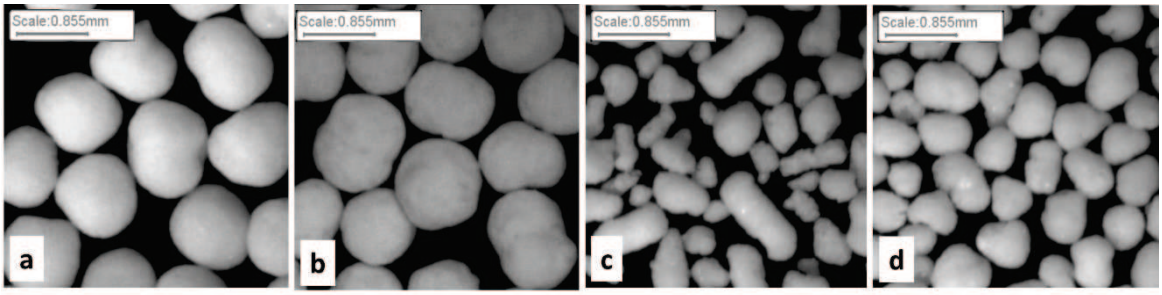
Peletki placebo wszystkich serii, niezależnie od składu i rozmiaru, charakteryzowały się wysokim stopniem kulistości (*Ryc. 30*). Najniższe wartości tego parametru (0,77 – 0,85)

odnotowano dla peletek laktozowo – celulozowych serii I (*Ryc. 31a*), które były sferonizowane tylko przez 2 min. Wydłużenie czasu sferonizacji do 5 min skutkowało wyższą kulistością otrzymanych peletek, niezależnie od rodzaju substancji wypełniających i wiążących (*Ryc. 31b*).

Optymalizacja parametrów sferonizacji (seria III, *Metodyka p. 4.2.1*) potwierdziła, że wraz ze wzrostem prędkości procesu i czasu jego trwania rośnie kulistość peletek (*Ryc. 30, Ryc. 31*). Brak znaczących różnic w kształcie peletek sferonizowanych przy różnych prędkościach (serie IIIa i IIIc) oraz znaczna poprawa sferyczności przy dłużej prowadzonym procesie (IIIb i IIId) dowiodły, że to czas sferonizacji ma decydujący wpływ na stopień kulistości peletek.




*Ryc. 30 Kulistość peletek placebo – wpływ parametrów procesu sporządzania, składu i wielkości.*




*Ryc. 31 Obrazy mikroskopowe wybranych formulacji peletek placebo: a - II, b – VII, c - IIIa; d - IIId.*

### 3.3. Właściwości peletek z substancjami leczniczymi

Na podstawie powyższych wyników, peletki z substancjami leczniczymi w pierwszej kolejności sporządzano jako peletki laktozowo – celulozowe o średnicy 500 µm. Otrzymywano peletki zawierające 5% CC (formulacja CC1N). Aby uzyskać peletki o najwyższej kulistości, sferonizację prowadzono przez 5 min przy prędkości 1200 rpm. Otrzymano homogenny kulisty granulat (*Ryc. 33*) o największej frakcji wielkości w zakresie 315 – 500 µm (*Ryc. 32*). Niestety peletki nie rozpadały się w wodzie (czas rozpadu > 60 min, *Tab. 33*).

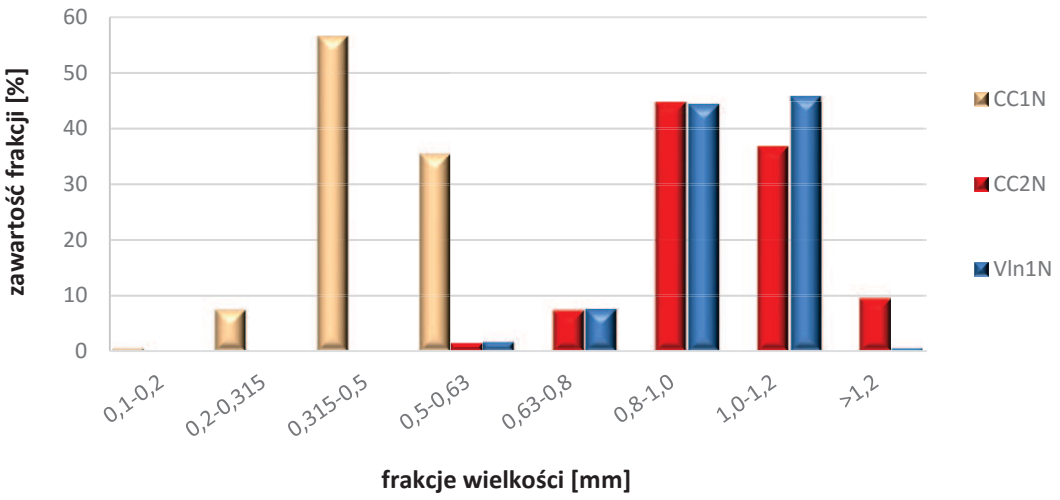
W celu uzyskania peletek o szybkim rozpadzie, do dalszych badań wykorzystano rdzenie karagenowe. Jako substancję wypełniającą użyto skrobię, która dzięki zdolności pęcznienia w kontakcie z wodą wspomagała rozpad peletek.

Inkorporacja zarówno Val jak i CC do rdzeni karagenowo – skrobiowych doprowadziła do uzyskania homogennych peletek o wysoki stopniu kulistości (*Ryc. 33*) oraz podobnym rozkładzie wielkości cząstek (*Ryc. 32*), z największą frakcją 800 – 1200 µm. Otrzymane peletki charakteryzowały się niższą gęstością nasypową w porównaniu do rdzeni CC1N oraz stosunkowo krótkim czasem rozpadu w wodzie, w zakresie 5 – 8 min, w zależności od średnicy peletek.

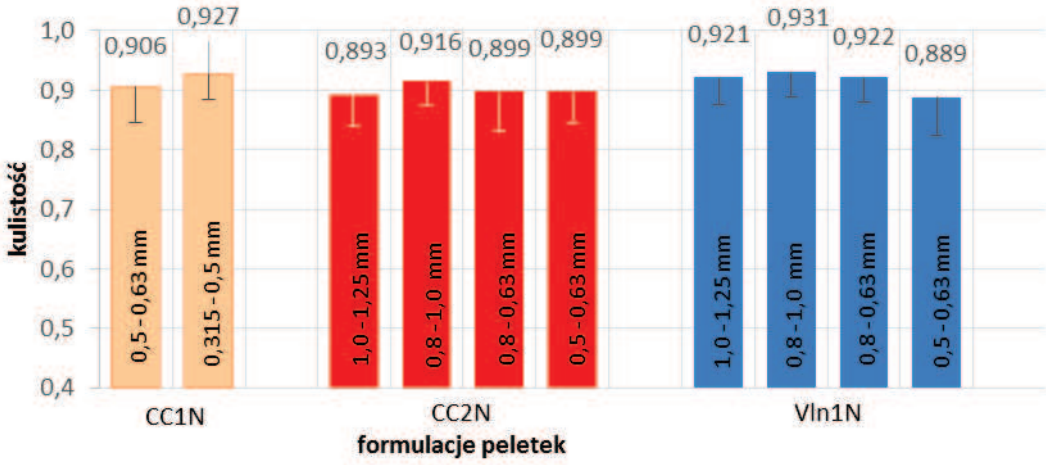
*Tab. 33 Właściwości fizyczne niepowlekanych rdzeni peletek z CC i Val.*

| | Peletki z CC | | Peletki z Val |
|---|---|---|---|
| | **CC1N** | **CC2N** | **Vln1N** |
| Skład rdzenia* | placebo III | placebo VII | placebo VII |
| Zawartość substancji leczniczej [%] | 5,0 | 5,0 | 10,0 |
| Sito ekstrudera [mm] | 0,5 | 1,0 | 1,0 |
| Prędkość i czas sferonizacji [rpm/min] | 1200/5 | 1200/5 | 1200/5 |
| Wilgotność [%] | | | |
| **masa przed ekstruzją** | 40,7 | 57,3 | 57,6 |
| **masa po ekstruzji** | 36,0 | 54,9 | 56,4 |
| **peletki po suszeniu** | 6,7 | 5,5 | 5,9 |
| Gęstość nasypowa [g/mL] | | | |
| Peletki 0,8-1,0 mm | | 0,615 ± 0,004 | 0,595 ± 0,010 |
| Peletki 0,315-0,5 mm | 0,745 ± 0,006 | | |
| Czas rozpadu [min] | | | |
| Peletki 0,8-1,0 mm | | 7 min 20 s ± 35 s | 8 min ± 1 min |
| Peletki 0,315-0,5 mm | > 60 min | 5 min 30 s ± 30 s | 5 min ± 10 s |

** - składy formulacji podano w Zał. 6.*




*Ryc. 32 Analiza sitowa serii peletek z CC i Val.*




*Ryc. 33 Kulistość poszczególnych frakcji rdzeni peletek z CC i Val.*

Wszystkie sporządzone serie peletek z substancjami leczniczymi poddano powlekaniu otoczką z *Eudragitu E* zgodnie procedurą opisaną w *p. 4.2.2 Metodyki*, stosując parametry procesu, przedstawione w *Tab. 34*. Otrzymane wyniki pokazują, że najmniejszą wydajność procesu (51,3%) uzyskano w przypadku najmniejszych peletek CC1N. Mały rozmiar powlekanych rdzeni wymusił znaczące obniżenie szybkości powlekania z 0,5 g/min do 0,37 g/min, a w konsekwencji znaczne wydłużenie procesu. W czasie powlekania 3-krotnie zarejestrowano zatykanie się dyszy mieszaniną powlekającą, co prawdopodobnie było spowodowane zbyt niską prędkością powlekania oraz przedłużonym kontaktem mieszaniny powlekającej z nagrzaną dyszą aparatu.

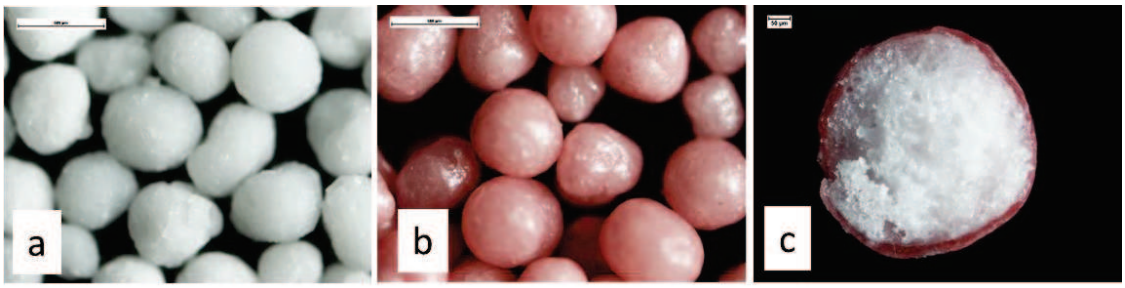
Jednak mimo niskiej wydajności procesu, otoczka peletek CC1P (grubość ok. 20 µm) charakteryzowała się dobrą jakością (*Ryc. 34b i c*).

Wykonano również peletki z CC drugą metodą, powlekając celetki placebo mieszaniną z polimerem błonotwórczym, zawierającą 5% CC (*Metodyka p. 4.3*). Proces przebiegał sprawniej i z większą efektywnością (peletki CC3P, wydajność 90%) niż w przypadku peletek CC1P. Uzyskano otoczkę grubości ok. 25 µm. Niestety otrzymanie taką metodą peletek zawierających Val w otoczce okazało się niemożliwe, gdyż podczas przeprowadzonego testu zgodności składników mieszaniny powlekającej z substancją leczniczą (*Metodyka p. 4.3.1*), zaobserwowano wytrącanie się osadu z dyspersji, co najprawdopodobniej było wynikiem interakcji Val ze składnikami otoczki.

Ze względu na większy rozmiar cząstek, powlekanie rdzeni skrobiowo-karagenowych przebiegało znacznie sprawniej i trwało prawie o połowę krócej niż powlekanie mniejszych rdzeni z CC. W obu przypadkach uzyskano dobrą wydajność procesu i otoczkę zadowalającej jakości, o grubości 27 – 35 µm. W porównaniu do otoczki w peletkach CC1P uzyskano porównywalną odporność na rozpad w kwasie solnym, lecz wolniejszy był rozpad w pH 6,5 (ok. 7 min) oraz w żelu doustnym (16 – 17 min).

*Tab. 34 Parametry procesu powlekania i właściwości fizyczne peletek powlekanych Eudragitem E.*

| | **CC1P** | **CC2P** | **CC3P** | **Vln1P** |
|---|---|---|---|---|
| Rdzeń | CC1N | CC2N | celetki 500 µm | Vln1N |
| Substancja lecznicza | CC 5% w rdzeniu | CC 5% w rdzeniu | CC 5% w otoczce | Val 10% w rdzeniu |
| Wielkość serii | 30,0 g | 30,0 g | 50,0 g | 30,0 g |
| Parametry powlekania | | | | |
| **masa złoża [g]** | 30,0 | 30,0 | 50,0 | 30,0 |
| **temp. wlotowa powietrza [°C]** | 40,0 | 40,0 | 40,0 | 40,0 |
| **przepływ powietrza [m³/h]** | 13,5 | 13,5 | 16,5 | 13,5 |
| **szybkość powlekania [g/min]** | 0,37 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |
| **ciśnienie na dyszy [bar]** | 0,8 | 0,8 | 0,6-0,8 | 0,8 |
| Przyrost masy [%] | 13,3 | 26,0 | 29,0 | 26,3 |
| Czas powlekania [min] | 200 | 130 | 230 | 120 |
| Wydajność powlekania [%] | 51,3 | 96,2 | 90,0 | 85,7 |
| Grubość otoczki [µm] n=20 | 20,4 ± 5,1 | 36,1 ± 5,1 | 25,3 ± 6,4 | 27,9 ± 5,0 |
| Odporność otoczki [s] | | | | |
| **0,1M HCl** | 56 ± 2 | 56 ± 9 | 63 ± 7 | 56 ± 7 |
| **pH 6,5** | 140 ± 35 | 415 ± 52 | >3600 | 472 ± 62 |
| **żel** | 280 ± 35 | 960 ± 60 | >3600 | 1020 ± 120 |




*Ryc. 34 Obraz mikroskopowy peletek formulacji CC1N (a) i CC1P (b) oraz przekrój przez peletkę CC1P (c). Znacznik skali 500 µm (a, b) i 50 µm (c).*

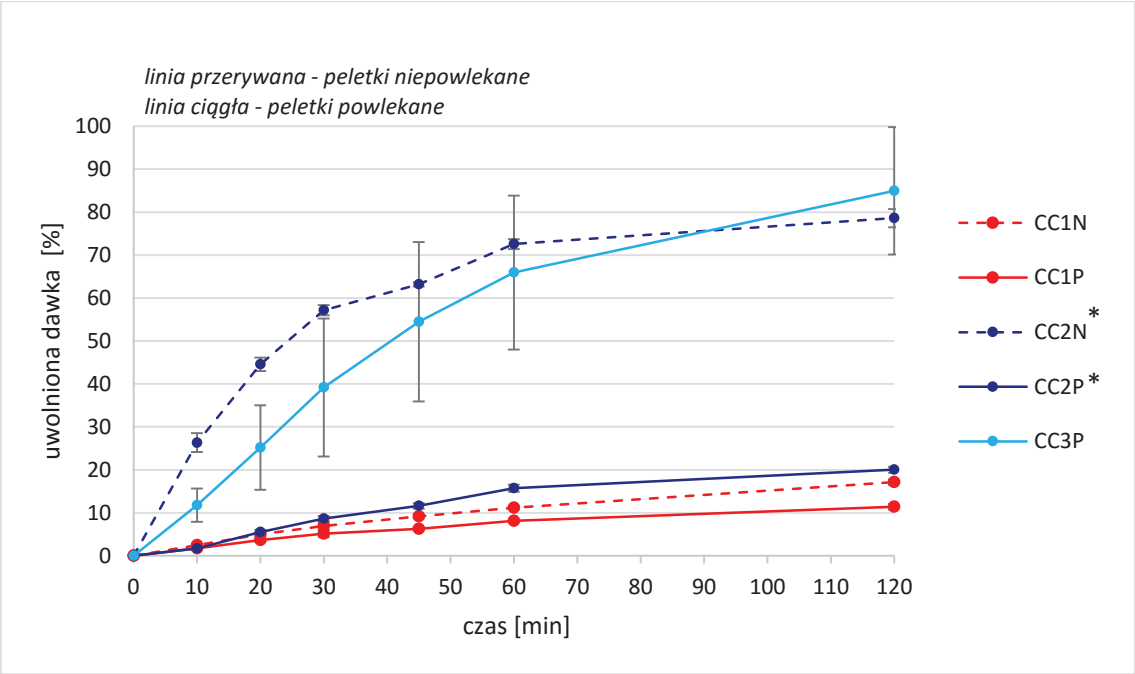
### 3.4. Zawartość i szybkość uwalniania substancji leczniczych

Zawartość C i Val we wszystkich sporządzonych seriach peletek oznaczono metodą opisaną w *p. 4.4.1 Metodyki*, a uzyskane wyniki przedstawiono w *Tab. 35*. Najniższą zawartość substancji leczniczych zarejestrowano dla najmniejszych peletek z CC (CC1N i CC3P). Najwyższą zaś wartością charakteryzowały się niepowlekane rdzenie peletek z Val (Val1N), dla których zawartość substancji leczniczej wynosiła prawie 97% dawki deklarowanej.

*Tab. 35 Zawartość CC i Val w peletkach.*

| | CC1N | CC1P | CC2N | CC2P | CC3P | Vln1N | Vln1P |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Zawartość deklarowana [%, w/w] | 5,0 | 3,9 | 5,0 | 3,9 | 5,0 | 10,0 | 7,9 |
| Zawartość oznaczona [% ± SD] n=5 | 3,26 ± 0,25 | 3,12 ± 0,04 | 4,37 ± 0,05 | 3,53 ± 0,11 | 3,68 ± 0,16 | 9,67 ± 0,58 | 7,47 ± 0,16 |
| % dawki deklarowanej | 65,2% | 80,0% | 87,4% | 90,5% | 73,6% | 96,7% | 94,6% |

Badania dostępności farmaceutycznej CC i Val ze sporządzonych peletek wykonano zgodnie z procedurą opisaną w *p.4.4. Metodyki*. Na *Ryc. 35* oraz *Ryc. 36* przedstawiono profile dostępności farmaceutycznej obu substancji leczniczych w zależności od składu peletek, sposobu inkorporacji CC lub Val oraz wybranej metody badania. Analizując uzyskane wyniki można stwierdzić, że szybkość i stopień uwalniania substancji leczniczych z peletek zależał głównie od składu rdzeni oraz lokalizacji leku (rdzeń/otoczka).




*Ryc. 35 Szybkość uwalniania CC z peletek niepowlekanych i powlekanych Eudragitem E w zależności od miejsca inkorporacji substancji leczniczej (CC1, CC3 – rdzeń, CC2 - otoczka) oraz składu rdzenia (peletki celulozowo – laktozowe: CC1 lub skrobiowo – karagenowe: CC3).*
*Warunki uwalniania: aparat łopatkowy, 50 rpm, bufor pH 6,5 + 0,35% Tween, 900 mL.*
** - peletki serii CC2 badano przy prędkości łopatek 100 rpm*

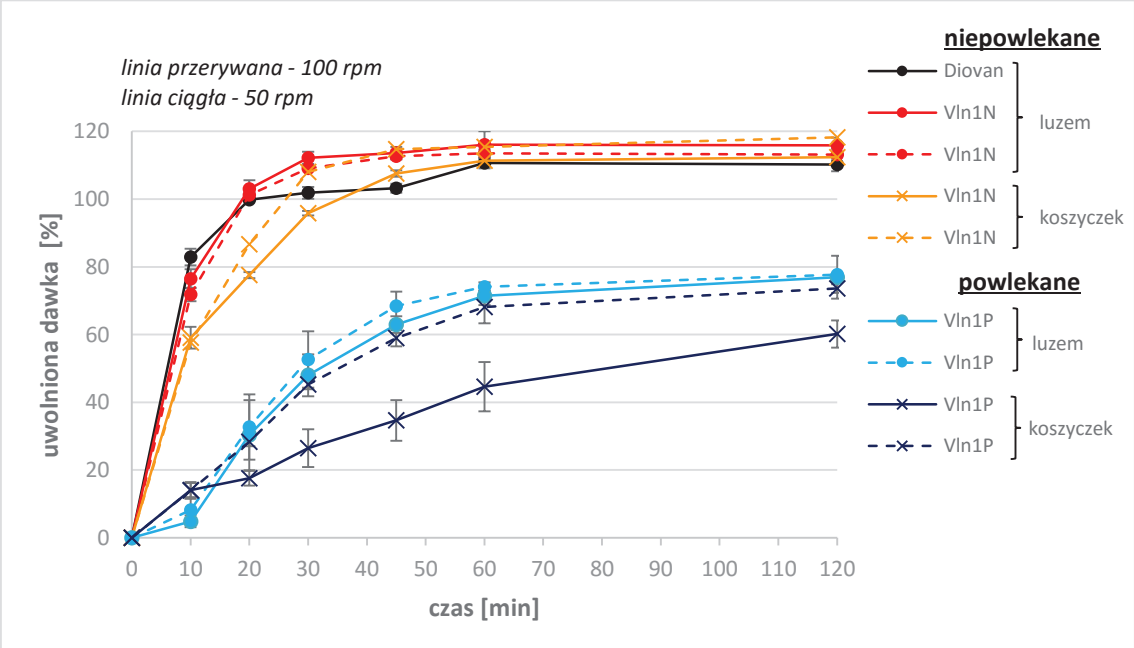
Spośród wszystkich formulacji peletek z CC (*Ryc. 35*) najmniejszą szybkością uwalniania charakteryzowała się seria peletek niepowlekanych CC1N, w których CC był umieszczony w celulozowo-laktozowym rdzeniu. Niecałkowity rozpad tych cząstek spowodował, że po 2 h procesu uwolnieniu uległo jedynie 17% dawki. Poprawę dostępności farmaceutycznej CC uzyskano dopiero w przypadku peletek CC3P, w których substancja lecznicza znajdowała się w otoczce. Mimo że w buforze fosforanowym o pH 6,5 otoczka zawierająca CC rozpuszczała się znacznie wolniej w porównaniu do filmu z *Eudragitu E* bez substancji leczniczej, to dzięki obecności Tween w płynie akceptorowym, podczas badania zaobserwowano poprawę rozpadu otoczki peletek, a tym samym dużo szybsze uwalnianie CC (ok. 85% dawki CC po 2 h badania).

Ze względu na brak rozpadu oraz słabą dostępność farmaceutyczną CC z peletek celulozowo-laktozowych, w kolejnym etapie podjęto próbę sporządzenia szybko rozpadających się rdzeni dla obu substancji leczniczych. Zgodnie z przeprowadzoną optymalizacją składu, do sporządzenia rdzeni z Val (10%) i CC (5%) wytypowano skrobię kukurydzianą (70%) i karagen (20%). Karagen pozwolił uzyskać kuliste granulaty, silnie pęczniejące w kontakcie z wodą.

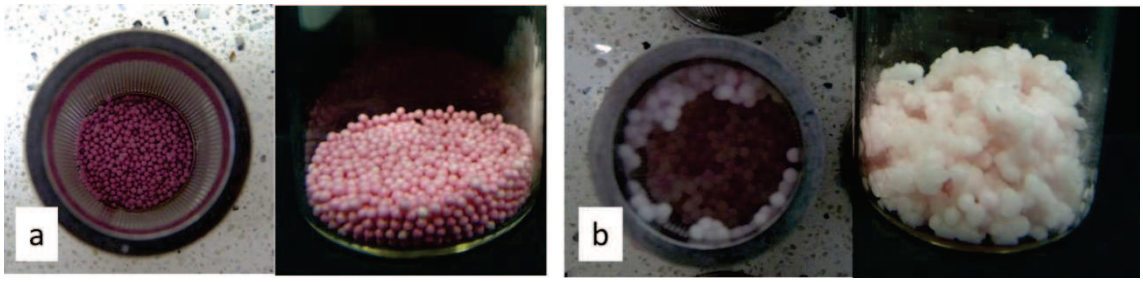
Wyniki badania dostępności farmaceutycznej (*Ryc. 35*) wskazują na szybkie uwalnianie CC z peletek niepowlekanych (80% dawki po 2 h badania), jednak z istotnie hamującym wpływem

otoczki na kinetykę procesu (po 2 h uwolnione jedynie 20% dawki CC). Podobną zależność stwierdzono w przypadku peletek z Val (*Ryc. 36*), jednak w tym przypadku zarejestrowano znacznie szybsze uwalnianie leku – z cząstek niepowlekanych 80% dawki uwolniło się już po 10 min badania, a obserwowany profil dostępności farmaceutycznej pokrywał się z profilem uwalniania z tabletek *Diovan*. Dla rdzeni powlekanych otoczką z *Eudragitu* (Vln1P) odnotowano spadek szybkości procesu (po 2 h uwolniło się nieco mniej niż 80% dawki Val). W dodatku, zgodnie z wcześniejszymi obserwacjami, we wszystkich seriach peletek karagenowych, podczas badania uwalniania zawsze obserwowano silne pęcznienie cząstek (*Ryc. 37*).

Najsilniejszy wpływ na profil uwalniania z peletek zawierających Val miała obecność otoczki z *Eudragitu E*, która znacząco opóźniała rozpad cząstek i ograniczała uwalnianie substancji czynnej. Optymalizując warunki badania dostępności farmaceutycznej zaobserwowano, że szybkość procesu w mniejszym stopniu zależała od rodzaju zastosowanego aparatu. Zamknięcie peletek w koszyczku spowolniło proces uwalniania Val w porównaniu do profilu uzyskanego dla cząstek umieszczonych w komorze luzem, zarówno dla peletek powlekanych jak i rdzeni bez otoczki. Najmniejszy wpływ na kinetykę procesu miała prędkość łopatki/ koszyczka. Jedynie dla peletek powlekanych Val1P umieszczonych w koszyczku odnotowano znaczący spadek szybkości i stopnia uwalniania przy niższej prędkości obrotów koszyczka (*Ryc. 36*).




*Ryc. 36 Szybkość uwalniania Val z peletek niepowlekanych i powlekanych - wpływ obecności otoczki i metody umieszczenia peletek w komorze uwalniania w zależności od szybkości obrotów łopatki/koszyczka.*
*Warunki uwalniania: aparat łopatkowy lub koszyczkowy, bufor pH 6,5, 900 mL*



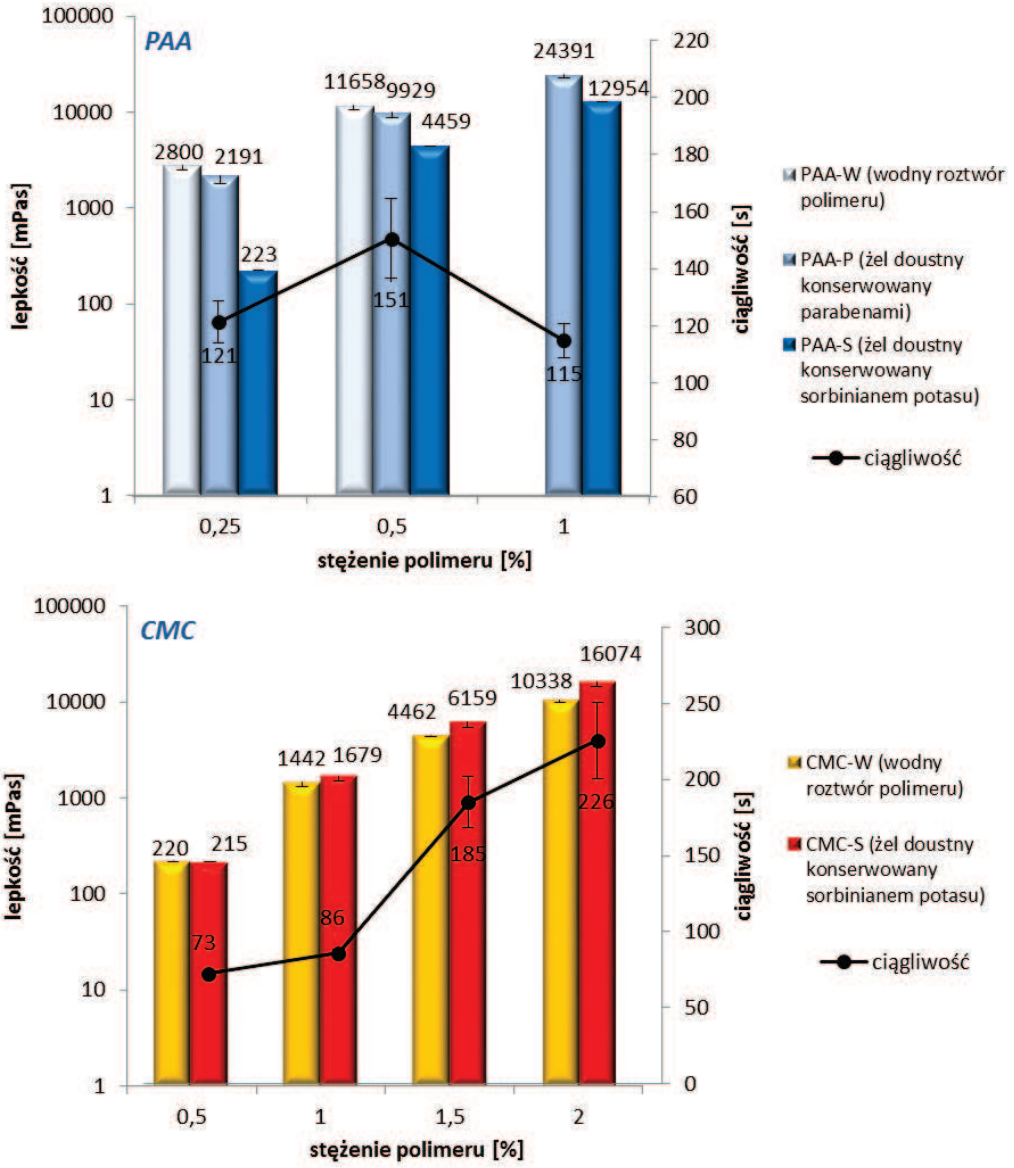

*Ryc. 37 Zjawisko pęcznienia peletek karagenowych podczas badania uwalniania na przykładzie formulacji Vln1P:*
*a – powlekane peletki przed badaniem, b – spęczniałe peletki po badaniu.*

## 4. Smakowe żele doustne

Smakowe żele doustne z karmelozy sodowej lub karbomeru, sporządzane zgodnie z procedurą opisaną w *p. 6.1 Metodyki*, były bezbarwne lub lekko żółtawe i przezroczyste. Ich odczyn był obojętny lub słabo zasadowy (7,7 ± 0,2 dla żeli CMC-S oraz 7,5 ± 0,5 dla żeli PAA-P).

Lepkość żeli różniła się w zależności od użytego polimeru – dla 1% żelu z karmelozy wynosiła ok. 1600 mPas, podczas gdy żel z karbomeru miał lepkość ponad 24000 mPas (*Ryc. 38*). W przypadku żeli z karbomeru dodatek substancji smakowych i stabilizatorów obniżał ich lepkość, natomiast dla nośników z karmelozy sodowej notowano nawet nieznacznie wyższą lepkość po dodaniu tych substancji. Dodatkowo odnotowano, że zastosowanie sorbinianu potasu do konserwacji żeli z kwasu poliakrylowego powodowało drastyczny spadek lepkości, niezależnie od stężenia polimeru (*Ryc. 38*).

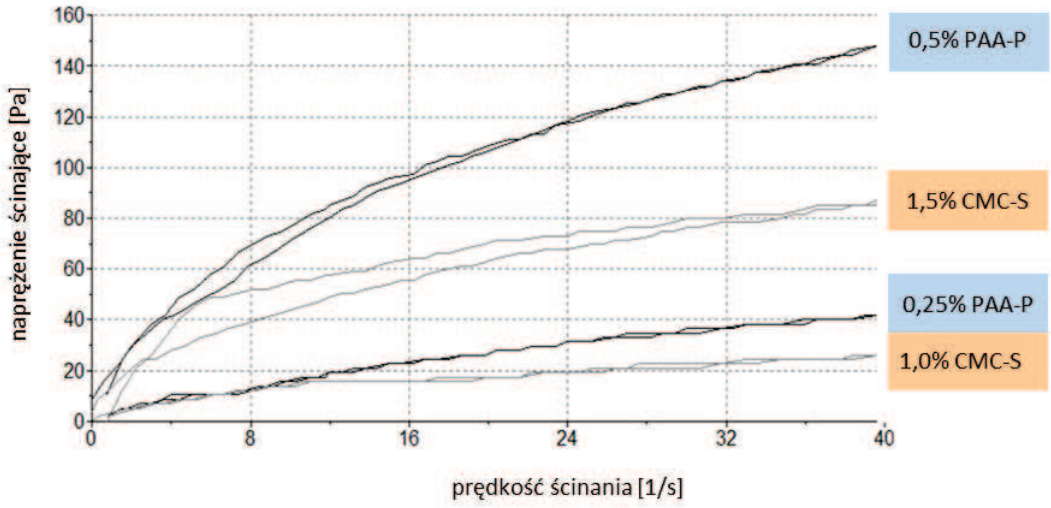
Ze względu na bardziej akceptowalny smak, żele doustne z CMC konserwowano sorbinianem potasu, natomiast w żelach z karbomerem zastąpiono go parabenami.




*Ryc. 38 Wykresy lepkości i ciągliwości smakowych żeli doustnych z karbomeru (PAA) i karmelozy sodu (CMC).*

Odpowiednia lepkość żelu powinna umożliwiać jego łatwe mieszanie z minitabletkami i peletkami, tak aby w prosty i szybki sposób można było utworzyć jednorodną zawiesinę bez sedymentacji w czasie podawania. Lepkość nie może być zbyt niska, aby żel nie wylewał się podczas operowania łyżeczką. Pod tym względem najwłaściwszą lepkość, ocenianą wizualnie, wykazywały: 1% i 1,5% żel z CMC oraz 0,25% i 0,5% nośnik z karbomeru. Dla tych żeli, wartość lepkości dynamicznej zmierzona przy szybkości ścinania 8 $s^{-1}$ mieściła się w zakresie 1600 – 6200 mPas oraz 2000 – 10000 mPas, odpowiednio dla żeli z CMC i karbomeru.

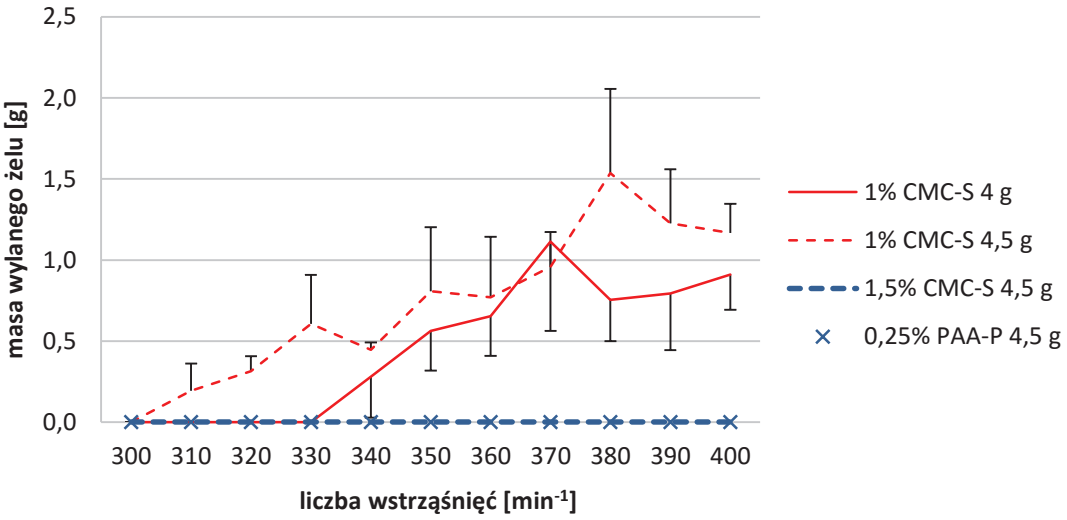
Obserwacje prowadzone w trakcie badań właściwości aplikacyjnych wykazały, że nośniki karbomerowe zachowywały się jak bardziej lepkie i mniej ciągliwe w porównaniu do żeli z CMC. Zauważono, że mieszanie żelu PAA-P ze stałymi cząstkami było dużo łatwiejsze. Powyższe obserwacje sugerują, że lepkość nie musi być jedynym istotnym kryterium wyboru najlepszego nośnika do podawania stałych form leku. Reogramy przedstawione na *Ryc. 39* potwierdziły jedynie, że lepkość strukturalna żeli z karbomeru była wyższa i nie wyjaśniły, dlaczego właściwości aplikacyjne tego żelu są bardziej korzystne.




*Ryc. 39 Reogramy wybranych smakowych żeli doustnych z karbomeru (PAA-P) i karmelozy sodu (CMC-S).*

Na podstawie powyższych wyników założono, że ciągliwość jest właściwością żelu niekoniecznie zależną od lepkości. W celu dokładniejszej analizy tych właściwości zaprojektowano test ciągliwości, który przeprowadzono z zastosowaniem analizatora tekstury (*Metodyka p. 6.2.3*). Wyniki analizy przedstawiono na *Ryc. 38*. Badanie potwierdziło mniejszą ciągliwość żelu PAA-P niż mniej lepkie żele CMC-S. W przypadku nośników karbomerowych stwierdzono, że czas potrzebny do oddzielenia się żelu od powierzchni płytki próbnika jest praktycznie taki sam, mimo znaczących różnic w lepkości, natomiast dla żeli CMC-S był on znacznie dłuższy i zależał od lepkości nośnika.

Wybrane żele poddano również testowi wytrząsania na łyżce, zgodnie z procedurą opisaną w *p. 6.2.4 Metodyki*. Badanie to miało na celu oszacowanie ryzyka wylewania się żelu podczas manipulacji łyżką. Wyniki tej oceny przedstawiono na *Ryc. 40*, jako stosunek między prędkością wytrząsania a masą wylanego żelu.

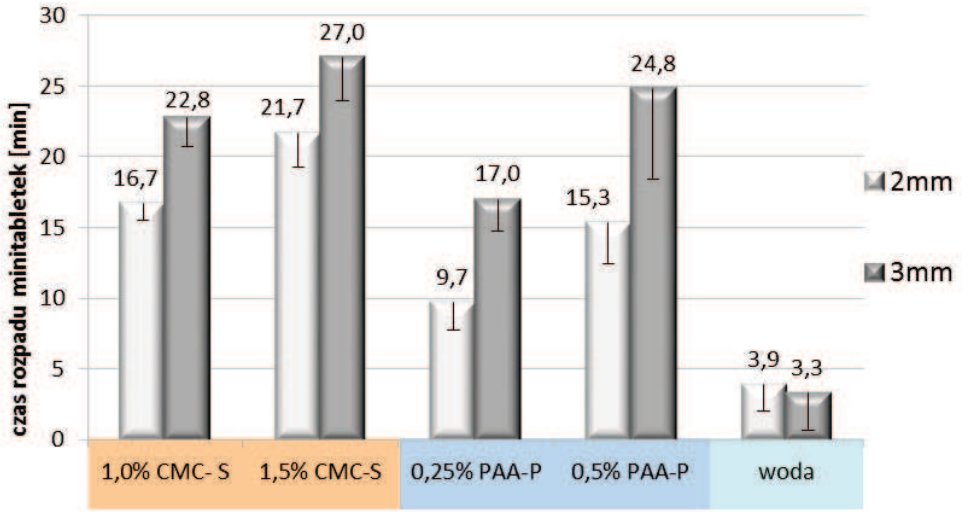



*Ryc. 40 Wpływ szybkości wytrząsania łyżeczki i początkowej ilości żelu na ostateczną masę żelu wylanego z łyżeczki dla wybranych nośników z karbomeru (PAA-P) i karmelozy (CMC-S).*

Otrzymane wyniki wskazały, że podczas liniowego wytrząsania 1,5 % żel z CMC nie ulegał wylaniu. Masa wylanego żelu zależała od jego lepkości oraz początkowej ilości na łyżeczce. W trakcie badania 1 % nośnika CMC-S, wylewanie zaobserwowano tylko dla 4 g (3,8 mL, 76 % całkowitej objętości łyżki) oraz 4,5 g (4,3 mL, 86 % całkowitej objętości łyżki), a proces ten rozpoczynał się odpowiednio przy prędkości wytrząsania 340 wstrząśnięć/min oraz 310 wstrząśnięć/min. Ta sama procedura była następnie powtórzona dla 0,25 % żelu PAA-P. W efekcie nie zaobserwowano zjawiska wylewania się nośnika z łyżeczki, mimo że miał on niższą lepkość niż 1 % żel z CMC.

Aby zawieszone w żelach minitabletki i peletki nie ulegały rozpadowi już w jamie ustnej, w kolejnym etapie badano czas rozpadu minitabletek w nośnikach żelowych (*Metodyka p. 6.2.6*). W ten sposób oceniano szansę uniknięcia problemów związanych z biodostępnością i maskowaniem w przypadku minitabletek powlekanych. Zaobserwowano statystycznie znaczące różnice pomiędzy czasem rozpadu minitabletek w żelach (9-27 minut) a ich rozpadem w wodzie (2-4 minut), co zaprezentowano na *Ryc. 41*. Ponadto stwierdzono zależność pomiędzy wielkością minitabletek i czasem rozpadu. Ochrona minitabletek przed zbyt szybkim rozpadem w żelu mogła być efektem zatrzymywania wody w nośniku, co utrudniało jej dyfuzję do rdzenia tabletek. Dodatkowo można zauważyć zależność przedłużonego czasu rozpadu od wzrastającej lepkości nośnika. Jednak taka korelacja jest prawdziwa tylko w przypadku, gdy porównywane są żele na bazie tego samego polimeru. Żele karbomerowe, choć bardziej lepkie i mniej plastyczne niż żele z CMC, stwarzały środowisko pozwalające na szybszy rozpad minitabletek 2 mm, co powinno być brane pod uwagę, jeśli wymagany byłby szybszy rozpad tych cząstek *in vivo* w żołądku. Szybkie

rozpuszczanie się żelu z karbomeru w środowisku kwaśnym zostało doświadczalnie potwierdzone w oddzielnym badaniu.




*Ryc. 41 Czas rozpadu minitabletek placebo o średnicy 2 i 3 mm w wybranych smakowych żelach doustnych z karbomeru (PAA-P) i karmelozy sodu (CMC-S) oraz w wodzie.*

Żele były badane także pod kątem ich zdolności do rozproszenia cząstek stałych (minitabletek i peletek). Przebieg tego badania opisano w *p. 6.2.5 Metodyki*, a uzyskane wyniki przedstawiono w *Tab. 36*. Okazało się, że niezależnie od wielkości stałych form leku, łatwo je było zdyspergować w badanym żelu. Wyjątek stanowił 1% nośnik CMC-S, dla którego oznaczona lepkość (1680 mPas przy szybkości ścinania 8 $s^{-1}$) okazała się zbyt niska i niewystarczająca, aby zapobiec szybkiej sedymentacji cząstek większych niż 350 µm. W przypadku innych badanych żeli, mieszanie minitabletek i peletek prowadziło do powstania jednorodnych zawiesin, które były stabilne przez co najmniej 2 min, czyli przez minimalny okres czasu konieczny do przygotowania i podania leku. W tym czasie wszystkie minitabletki i większe peletki (> 600 µm) utworzyły stabilne zawiesiny w 1,5 % żelu z CMC i 0,25 % żelu z karbomeru. Większa lepkość 2 % nośnika CMC-S powodowała niestety pewne problemy z mieszaniem ze stałymi cząstkami, niezależnie od ich wielkości.

*Tab. 36 Dyspergowalność minitabletek i peletek placebo w smakowych żelach doustnych z karmelozy (CMC-S) i karbomeru (PAA-P).*
*Stopień trudności przygotowania dyspersji cząstek w żelu: + możliwy, ++ łatwy, +++ bardzo łatwy, ↓ sedymentacja cząstek w czasie 30 s.*

| Żel | CMC-S | | | PAA-P | | Ora Sweet |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1,0% | 1,5% | 2,0% | 0,25% | 0,50% | |
| **Lepkość [mPas]#** | 1 679 | 6 159 | 16 074 | 2 191 | 9 929 | 140 |
| ***Minitabletki*** | | | | | | |
| 3 mm | ↓ | ++ | + | ++ | ++ | ↓ |
| 2,5 mm | ↓ | ++ | + | ++ | ++ | ↓ |
| 2 mm | ↓ | ++ | + | ++ | ++ | ↓ |
| ***Peletki cukrowe*** | | | | | | |
| 710-850 µm | ↓ | ++ | + | ++ | ++ | ↓ |
| 300-350 µm | +++ | +++ | ++ | +++ | +++ | ↓ |
| ***Peletki celulozowe*** | | | | | | |
| 250 µm | +++ | +++ | ++ | +++ | +++ | ↓ |

*# - lepkość żelu mierzona za pomocą reometru rotacyjnego przy prędkości ścinania 8 $s^{-1}$*

Powyższe obserwacje zweryfikowano w teście sedymentacji, prowadzonym w szklanym cylindrze (*Metodyka p. 6.2.5*). Wyniki tych badań (*Tab. 37*) wykazały, że żel PAA-P, nawet przy niskim stężeniu (0,25 %), charakteryzował się najlepszymi właściwościami aplikacyjnymi w zakresie zdolności do uzyskania jednorodnej dyspersji. Nawet dla największych cząstek czas sedymentacji w tym medium był dłuższy niż 60 min. Mimo że lepkość 1,5 % żelu CMC-S była większa (*Ryc. 38*), to jednak w tym nośniku opadanie cząstek stałych było znacznie szybsze. Czas sedymentacji w 1,5% nośniku CMC-S był jednak jeszcze wystarczająco długi, aby wykorzystać ten żel do mieszania nawet z największymi minitabletkami. 1% hydrożel z karmelozy mógłby być dobrym nośnikiem tylko dla peletek, gdyż zapewniał stabilność powstałej zawiesiny przez co najmniej 2,5 min. Natomiast w porównaniu do medium OraSweet, wszystkie żele poza 1% CMC-S, okazały się korzystniejsze, ponieważ w syropie zanotowano sedymentację wszystkich badanych jednostek. Dodatkowo zaobserwowano, że materiał peletek (sacharoza lub celuloza mikrokrystaliczna) nie miał wpływu na czas ich sedymentacji w nośnikach.

Minitabletki i peletki placebo, zawieszone w żelach, podawano doustnie dorosłym ochotnikom w celu oszacowania stopnia wyczuwalności cząstek w jamie ustnej (*Metodyka p. 6.3*). Uzyskane wyniki zaprezentowano w *Tab. 38*.

*Tab. 37 Sedymentacja minitabletek i peletek w wybranych żelach CMC-S i PAA-P – czas opadania na odcinku 10 mm (n=3 ± SD)*

| Żel | CMC-S | | | PAA-P |
|---|---|---|---|---|
| | **0,5%** | **1%** | **1,5%** | **0,25%** |
| ***Minitabletki*** | | | | |
| 3 mm | **1 s** ± 0,2 s | **26 s** ± 1 s | **4 min 10 s** ± 12 s | **6 s** ± 0,9 s |
| 2.5 mm | **1 s** ± 0,1 s | **27 s** ± 6 s | **4 min 16 s** ± 44 s | **8 s** ± 0,9 s |
| 2 mm | **2 s** ± 0,1 s | **35 s** ± 3 s | **6 min 7s** ± 27 s | **12 s** ± 1 s |
| ***Peletki cukrowe*** | | | | |
| 710-850 µm | **14 s** ± 0,5 s | **2 min 36 s** ± 11 s | **7 min 4 s** ± 47 s | **36 s** ± 2 s |
| 600-710 µm | **21 s** ± 2 s | **3 min 36 s** ± 15 s | **13 min 36 s** ± 1 min 27 s | **38 s** ± 4 s |
| 300-350 µm | **60 s** ± 5 s | **16 min 20 s** ± 2 min 31 s | **38 min** ± 3 min | **1 min 24 s** ± 16 s |
| ***Peletki celulozowe*** | | | | |
| 700 µm | **16 s** ± 6 s | **3 min 7 s** ± 4 s | **>60 min** | **24 s** ± 3 s |
| 250 µm | **1 min 40 s** ± 6 s | **20 min 23 s** ± 3 min 3 s | **>60 min** | **2 min 16 s** ± 14 s |

*Tab. 38 Stopień wyczuwalności w jamie ustnej minitabletek i peletek zawieszonych w żelach smakowych.*
*Skala 1-4: 0–1 niewyczuwalne, >1–2 słabo wyczuwalne, >2–3 silnie wyczuwalne, >3–4 bardzo silnie wyczuwalne.*

| Żel | CMC-S | | | PAA-P | | Ora Sweet |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **1,0%** | **1,5%** | **2,0%** | **0,25%** | **0,50%** | |
| **Lepkość [mPas]#** | 1 679 | 6 159 | 16 074 | 2 191 | 9 929 | 140 |
| ***Minitabletki*** | | | | | | |
| 3 mm | 4,0 | 3,5 | 3,5 | 4,0 | 3,5 | 4,0 |
| 2,5 mm | 3,5 | 4,5 | 3,5 | 3,5 | 3,5 | 4,0 |
| 2 mm | 3,5 | 3,5 | 3,0 | 3,5 | 3,5 | 4,0 |
| ***Peletki cukrowe*** | | | | | | |
| 710-850 µm | 2,0 | 2,5 | 2,5 | 3,0 | 3,0 | 3,0 |
| 300-350 µm | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,0 | 2,0 | 2,5 |
| ***Peletki celulozowe*** | | | | | | |
| 250 µm | 1,5 | 1,5 | 2,5 | 2,0 | 2,0 | 2,0 |

*# - lepkość żelu mierzona za pomocą reometru rotacyjnego przy prędkości ścinania 8 $s^{-1}$*

Zaobserwowano, że, niezależnie od rodzaju i stężenia polimeru, zawieszone w żelu peletki o wymiarach 350 µm i mniejsze są niewyczuwalne lub słabo wyczuwalne w jamie ustnej. Wyczuwalność wzrasta wraz ze wzrostem wielkości jednostek i jest najintensywniejsza dla minitabletek. Mimo to zaobserwowano, że stosowanie nośników o najwyższej lepkości przyczynia się do zmniejszonej wyczuwalności minitabletek. Taki efekt wskazuje, że nośnik

w postaci żelu doustnego, ze względu na lepkość i plastyczność, mogłyby być korzystniejsze do przygotowywania i podawania stałych form leku niż np. syropy (*OraSweet*, Tab. 38).

## 5. Połykanie minitabletek przez dzieci w wieku przedszkolnym

Celem badania klinicznego była ocena zdolności połykania minitabletek placebo u pacjentów pediatrycznych w dwóch grupach wiekowych (dwulatki i trzylatki). Oceniana była umiejętność połknięcia 5 i 10 minitabletek placebo, po zmieszaniu na łyżeczce z kisielem spożywczym, który miał stanowić nośnik minitabletek i uławiać połykanie. Procedura badania została opisana w p. 7 Metodyki.

Do badania zakwalifikowano grupę 60 dzieci. Charakterystyka grupy badawczej została przedstawiona w Tab. 39.

*Tab. 39 Struktura płci i wieku populacji pacjentów pediatrycznych, zakwalifikowanych do badania połykania minitabletek.*

| | chłopcy | dziewczęta | razem |
|---|---|---|---|
| 2-latki (24->36 miesięcy) | 15 | 17 | 32 |
| | ***47%*** | ***53%*** | ***53%*** |
| 3-latki (36-48 miesięcy) | 14 | 14 | 28 |
| | ***50%*** | ***50%*** | ***47%*** |
| razem | 29 | 31 | 60 |
| | ***48%*** | ***52%*** | ***100%*** |

Do badania zdolności połykania kilku jednostek na raz, sporządzono minitabletki placebo o średnicy 2 i 3 mm, zawierające w rdzeniu niewielką ilość barwnika spożywczego, który pozwalał na wykrycie pogryzienia minitabletek przed połknięciem. Jeżeli taki incydent nie miał miejsca, zabarwienie jamy ustnej i żelu na łyżeczce nie występowało.

Aby uniknąć zabarwienia żelu i jamy ustnej barwnikiem z minitabletek, sporządzone rdzenie powleczono *Eudragitem E* – polimerem, który jest nierozpuszczalny przy pH > 5,0. Uzyskano zatem otoczkę minitabletek, stabilną w środowisku jamy ustnej (pH 6,0 do 7,4) i szybko rozpuszczalną w środowisku żołądka. Jak przedstawiono w Tab. 40, grubość otoczki otrzymanej w procesie (80 µm) powinna zapewniać wystarczającą stabilność minitabletek w jamie ustnej (przy pH 6,5 czas rozpadu wynosił 17 min) i szybki czas rozpadu w żołądku (*in vitro* – 3 min). Wykazano także, że otrzymana otoczka była odporna na pękanie po wymieszaniu z żelem, przez co najmniej 10 min (metoda statyczna, Metodyka p. 2.4.6), a więc w czasie wystarczającym do przeprowadzenia badania. Dodatkowo, dzięki znaczącej twardości (30 N i 40 N odpowiednio dla 2 mm i 3 mm) minitabletki mogły rozpadać się tylko na skutek celowego pogryzienia.

Minitabletki w liczbie 5 lub 10 sztuk stanowiły tylko niewielką objętość (0,5 do 1,3 mL) całej połykanej mieszaniny (4-5 mL).

*Tab. 40 Właściwości fizyczne minitabletek użytych w badaniu umiejętności połykania u dzieci [średnia ± SD].*

| | 3 mm | 2 mm | n |
|---|---|---|---|
| Kształt | płaskie | dwuwypukłe | |
| Masa [mg] | 17,9 ± 0,5 | 8,1 ± 0,3 | 10 |
| ***Minitabletki niepowlekane*** | | | |
| Ścieralność [%] | 0,72 | 0,93 | |
| Twardość [N] | 20,9 ± 5,3 | 16,2 ± 2,5 | 10 |
| Czas rozpadu w wodzie [min] | 1,5 ± 0,3 | 1,2 ± 0,2 | 6 |
| ***Minitabletki powlekane*** | | | |
| Twardość [N] | 40,3 ± 3,8 | 31,6 ± 2,6 | 10 |
| Grubość otoczki [µm] | 78,6 ± 12,7 | 83,3 ± 10,4 | 30 |
| Czas rozpadu w 0,1 mol/L HCl [min] | 3,2 ± 0,3 | 2,7 ± 0,6 | 6 |
| Czas rozpadu w pH 6,5 [min] | 17,3 ± 0,8 | 14,3 ± 2,0 | 6 |
| Odporność otoczki na pękanie w żelu [min] | >10 | >10 | 6 |

Wyniki badania zdolności połykania minitabletek przedstawiono w *Tab. 41* oraz na *Ryc. 42*. W pierwszym dniu eksperymentu 5/60 dzieci (8,3%) odmówiło przyjęcia nośnika – kisielu. Zjawisko to najprawdopodobniej było związane z preferencjami żywieniowymi dzieci i brakiem akceptacji smaku, zapachu i/lub konsystencji żelu doustnego. Ta grupa pacjentów nie otrzymywała minitabletek i została wykluczona z dalszych badań.

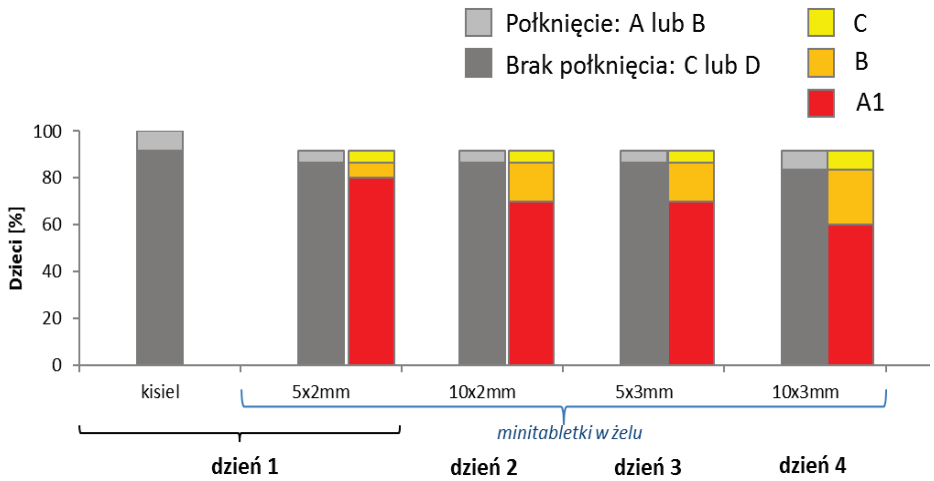
Podobny wpływ preferencji żywieniowych na połykanie zaobserwowano również u dzieci, które żuły lub celowo rozgryzały minitabletki podczas testu. Z wywiadu rodzinnego wynikało, że większość z nich była uczona przez rodziców gryzienia stałych cząstek w żywności (kawałki owoców lub warzyw, płatki kukurydziane, drażetki, cukierki itp.), aby zapobiec zakrztuszeniu. Gryzienie i żucie minitabletek (kryterium B, *Ryc. 42*) odnotowano dla 4 dzieci w pierwszym dniu (6,7% wszystkich uczestników), 10 pacjentów w czasie drugiego i trzeciego dnia (16,7%), oraz dla 14 uczestników w czwartym dniu (23,3%).

Pomimo faktu, że u trzylatków zdolność połykania minitabletek była obserwowana częściej niż u młodszych dzieci (odpowiednio 93% i 75%, *Tab. 41*), to jednak różnica ta nie była istotna statystycznie (test $X^2$ Yatesa, p = 0,13246). Ze wszystkich dzieci, które połknęły owocowy kisiel i zostały zakwalifikowane do otrzymywania minitabletek, tylko kilkoro miało problem z efektywnym połknięciem preparatu (kryterium C): trzy dziewczynki wypluły podaną zawiesinę (w pierwszym dniu badania) i zostały wyłączone z dalszych badań, a dwie kolejne gryzły minitabletki w ciągu trzech pierwszych dni i ostatecznie odmówiły przyjęcia największej dawki

czwartego dnia. W czasie całego eksperymentu nie odnotowano żadnego przypadku zachłyśnięcia się lub zadławienia minitabletkami (kryterium D).

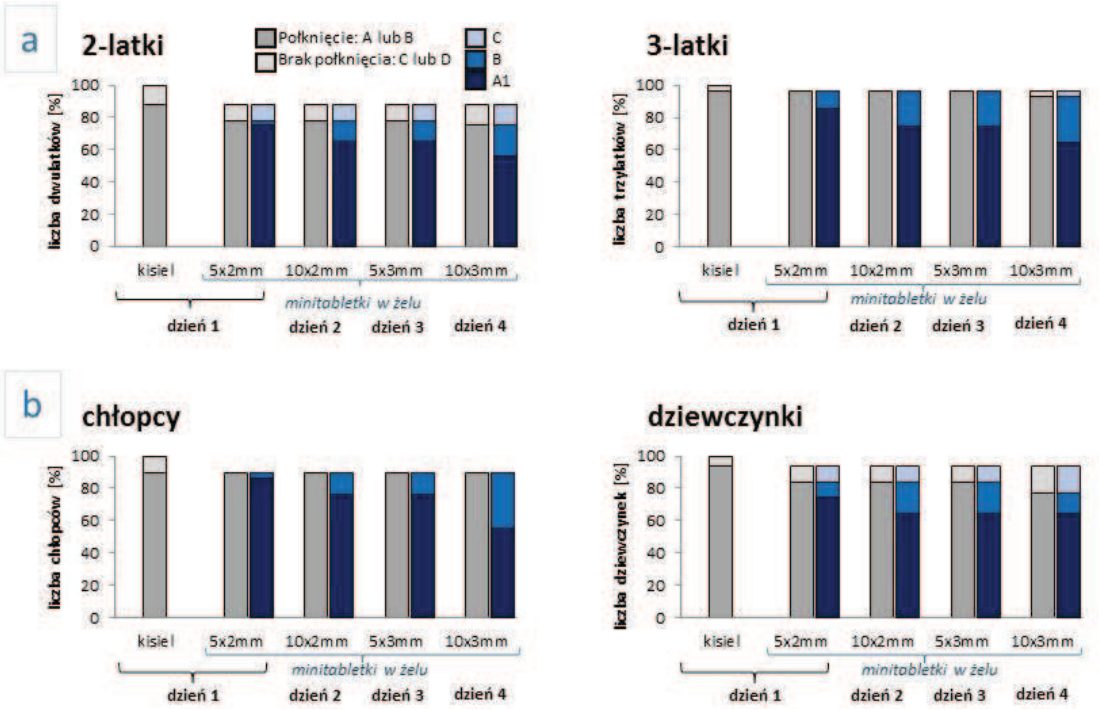
*Tab. 41 Całkowita zdolność połykania minitabletek zawieszonych w żelu doustnym w zależności od płci i wieku badanych dzieci oraz wpływ rozmiaru i liczby minitabletek na zdolność ich połykania (test $X^2$ Yates'a, α=0,05).*

| Parametr | | Zdolność połykania minitabletek | | Wartość testu $X^2$ Yates'a | df | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | TAK | NIE | | | |
| ***Wiek dziecka*** | | | | | | |
| | 2-latki | 75% | 25% | 2,2633 | 1 | 0,1324 |
| | 3-latki | 93% | 7% | | | |
| ***Płeć dziecka*** | | | | | | |
| | chłopcy | 90% | 10% | 0,8542 | 1 | 0,3553 |
| | dziewczęta | 77% | 23% | | | |
| | **Razem** | **83%** | **17%** | | | |
| ***Rozmiar minitabletek*** | | | | | | |
| 2 mm | 2-latki | 78% | 22% | 2,8904 | 1 | 0,0891 |
| | 3-latki | 96% | 4% | | | |
| 3 mm | 2-latki | 75% | 25% | 2,2633 | 1 | 0,1324 |
| | 3-latki | 93% | 7% | | | |
| ***Liczba minitabletek*** | | | | | | |
| 5 szt | 2-latki | 78% | 22% | 2,8904 | 1 | 0,0891 |
| | 3-latki | 96% | 4% | | | |
| 10 szt | 2-latki | 75% | 25% | 2,2633 | 1 | 0,1324 |
| | 3-latki | 93% | 7% | | | |




*Ryc. 42 Wyniki przyjęcia doustnego minitabletek w ciągu 4 dni badania.*
*W kolumnach po lewej przedstawiono wyniki ogólne, a po prawej - według poszczególnych kryteriów.*

Skuteczne podanie doustne kilku minitabletek w jednej dawce (kryterium A lub B) zostało zarejestrowane u 83% przebadanych dzieci (*Tab. 41*). Ponad połowę tej grupy (52%) reprezentowały 3-latki. Starsze dzieci jednak częściej gryzły minitabletki przed połknięciem (czwartego dnia: 18,8% 2-latków i 28,6% 3-latków). Widoczne jest to na *Ryc. 43*, przedstawiającej wyniki połykania minitabletek w zależności od płci i wieku dzieci. Niemniej jednak przypadki te zakwalifikowano jako pozytywny wynik, ponieważ wszystkie zakończyły się całkowitym przyjęciem preparatu. Ostatecznie 75% wszystkich 2-latków i 93% wszystkich 3-latków potrafiło połknąć kilka minitabletek na raz. Jednak tylko 57% wszystkich badanych dzieci było w stanie połknąć cząstki bez ich pogryzienia lub żucia (kryterium A: 2-latki: 50%, 3-latki: 64%, *Tab. 41*).




*Ryc. 43 Umiejętność połykania minitabletek u dzieci – wpływ wieku (a) i płci (b).*
*W kolumnach po lewej przedstawiono wyniki ogólne, po prawej – według poszczególnych kryteriów.*

Wyniki przedstawione na *Ryc. 43* wykazały, że zdolność do przyjęcia doustnego minitabletek (kryterium A lub B) u 3-latków nie było znacznie częstsza niż u młodszych dzieci ($X^2$ Yates'a, p = 0,13246), co oznacza, że wiek nie miał wpływu na umiejętność połykania minitabletek. Jednakże liczba trzylatków, które połknęły kisiel w pierwszym etapie i zakwalifikowały się do połykania minitabletek (96,4%) przewyższyła analogiczną grupę 2-latków (87,5%) i w przeciwieństwie do młodszych dzieci, w grupie 3-latków był tylko jeden przypadek wyplucia minitabletek i to w ostatnim dniu badania (*Ryc. 43a*).

Ze względu na płeć (*Ryc. 43b*) do połykania minitabletek zakwalifikowano porównywalną liczbę chłopców i dziewcząt (93,5% dziewcząt i 89,7 % chłopców), jednakże tylko w grupie dziewczynek zanotowano przypadki wyplucia zawiesiny (kryterium C; trzy dziewczynki pierwszego dnia i dwie kolejne czwartego dnia). Niemniej jednak wynik testu $X^2$ Yates'a ($p = 0,3553$) sugeruje, że powyższe obserwacje nie spowodowały statystycznie istotnych różnic w zdolności połykania minitabletek pomiędzy chłopcami i dziewczętami.

Ani średnica, ani liczba podawanych minitabletek znacząco nie wpłynęły na umiejętność połykania u badanych dzieci (*Tab. 41*). Wyniki połykania 2 mm minitabletek wskazały wyraźnie, że 2-latki mogą połykać je tak samo skutecznie, jak 3-latki ($X^2$ Yates'a, $p = 0,0891$). Taką samą zależność zaobserwowano także dla większych cząstek ($p = 0,1324$). Wszystkie dzieci, niezależnie od wieku, skutecznie radziły sobie z połykaniem zarówno 5 ($p = 0,0891$) jak i 10 ($p = 0,1324$) minitabletek w jednej dawce. Jeśli jednak pod uwagę będzie brany odsetek dzieci, które przyjęły preparat bez gryzienia (dla dawki 10x3 mm: 24/32 2-latków i 26/28 3-latków, co daje odpowiednio 75% i 93% dzieci w poszczególnych grupach wiekowych), to okazuje się, że zdolność połykania minitabletek u tak małych dzieci była zaskakująco wysoka i porównywalna z wysoką akceptacją tej formy leku, opisaną w poprzednich badaniach dla pojedynczych minitabletek, podawanych dzieciom w tych samych grupach wiekowych (86-90%) [65].

Cała procedura badania została przeprowadzona bez żadnych poważnych trudności. Jak wspomniano powyżej, zaobserwowano tylko nieliczne problemy z połykaniem samego kisielu lub zawiesiny minitabletek, spowodowane wpływem preferencji żywieniowych dzieci. Generalnie, jeśli dziecko akceptowało postać preparatu, było w stanie łatwo go przełknąć. Żadne z dzieci nie zakrztusiło się kisielem lub minitabletkami (kryterium D), a tylko pięcioro wypluło minitabletki lub w ogóle odmówiło ich przyjęcia (kryterium C). Z obserwacji rodziców i lekarzy wynikało, że użycie nośnika w formie owocowego żelu zapobiegało rozprzestrzenianiu się jednostek w jamie ustnej, co znacznie ułatwiało proces połykania i chroniło dziecko przed zakrztuszeniem. Tylko w dwóch przypadkach zanotowano zjawisko przyklejenia się jednej minitabletki do szkliwa zębów, jednakże oba zdarzenia nie spowodowały żadnego ryzyka dla pacjentów, a przyklejone minitabletki łatwo zostały połknięte z kilkoma łykami napoju.

Zawiesina minitabletek na łyżeczce w owocowym żelu doustnym była dobrze akceptowalną postacią leku, zarówno dla dzieci, jak i ich opiekunów. Niestety proces przygotowania takiego preparatu przed podaniem był nieco kłopotliwy, ponieważ jednoczesne dozowanie minitabletek z blistra i mieszanie ich z kisielem na łyżce było bardzo trudne dla jednej osoby i zawsze wymagało odłożenia łyżeczki na blat stołu, bądź pomocy drugiej osoby.

## 6. Badanie smaku

Minitabletki z Val poddano analizie smaku (*Metodyka p. 8*). Do badań wykorzystano tylko formulacje z Val, jako substancją charakteryzującą się silniej gorzkim smakiem w porównaniu do CC. Analizie poddano minitabletki niepowlekane, minitabletki powlekane otoczką z *Eudragitu E* oraz z HPMC, a także dwie formulacje minitabletek ODMT. Wszystkie minitabletki zawierały walsartan w dawce pediatrycznej (5 lub 7 mg).

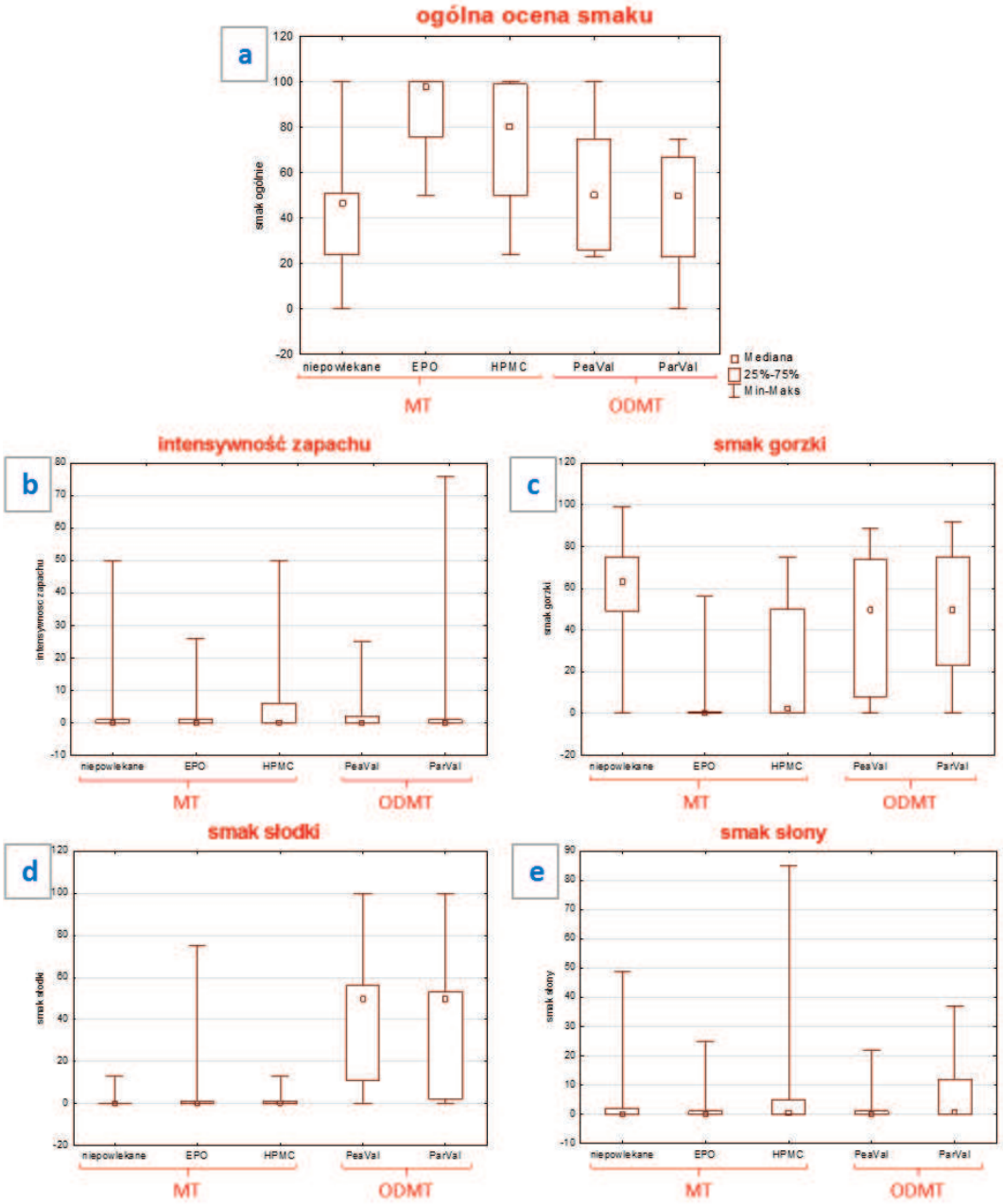
Analiza organoleptyczna minitabletek wykazała, że żadna z badanych formulacji nie miała intensywnego zapachu i pod tym względem minitabletki nie różnią się od siebie (testu Kruskala-Wallisa, p=0,7268). Probanci nie wyczuwali także wyraźnego smaku słonego (p=0,2012) i kwaśnego (p=0,9374) oraz odczucia „ostrości" czy innych nieprzyjemnych wrażeń organoleptycznych, jak „pieczenie w język, szczypanie" (p=0,1122).

Różnice w kolejnych właściwościach smakowych przedstawiono graficznie na *Ryc. 44*. Analizowane minitabletki różniły się jednak znacząco wyczuwalnością struktury. Ta właściwość podzieliła badane formulacje na dwie istotnie różne grupy: minitabletek powlekanych oraz minitabletek bez otoczki (p<0,05). Nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic pomiędzy cząstkami powlekanymi niezależnie od zastosowanego polimeru, ani pomiędzy cząstkami niepowlekanymi, niezależnie od czasu ich rozpadu (p=1,000).

Analiza intensywności smaku słodkiego wykazała, że ta składowa była najsilniej wyczuwalna w przypadku minitabletek ODT, w skład których wchodziły gotowe masy tabletkowe, zawierające głównie mannitol oraz dodatkową substancję słodzącą (sukraloza). Pod tym względem minitabletki ODMT znacząco różniły się od pozostałych formulacji (p<0,0013), ale nie różniły się między sobą (p=1,000).

Smak gorzki natomiast był najbardziej wyczuwalny w przypadku minitabletek niepowlekanych oraz ODMT. Nie zarejestrowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi grupami, mimo że cząstki ODMT były określane jako bardziej słodkie (mediana słodkości dla ODMT wynosiła 47-48, podczas dla minitabletek niepowlekanych 0). Otoczka polimerowa okazała się bardzo skuteczną metodą maskowania nieprzyjemnego smaku: minitabletki powlekane oceniono bowiem jako najmniej gorzkie. Efekt ten był podobny dla obu polimerów, a różnica nieistotna statystycznie (p<0,0046).

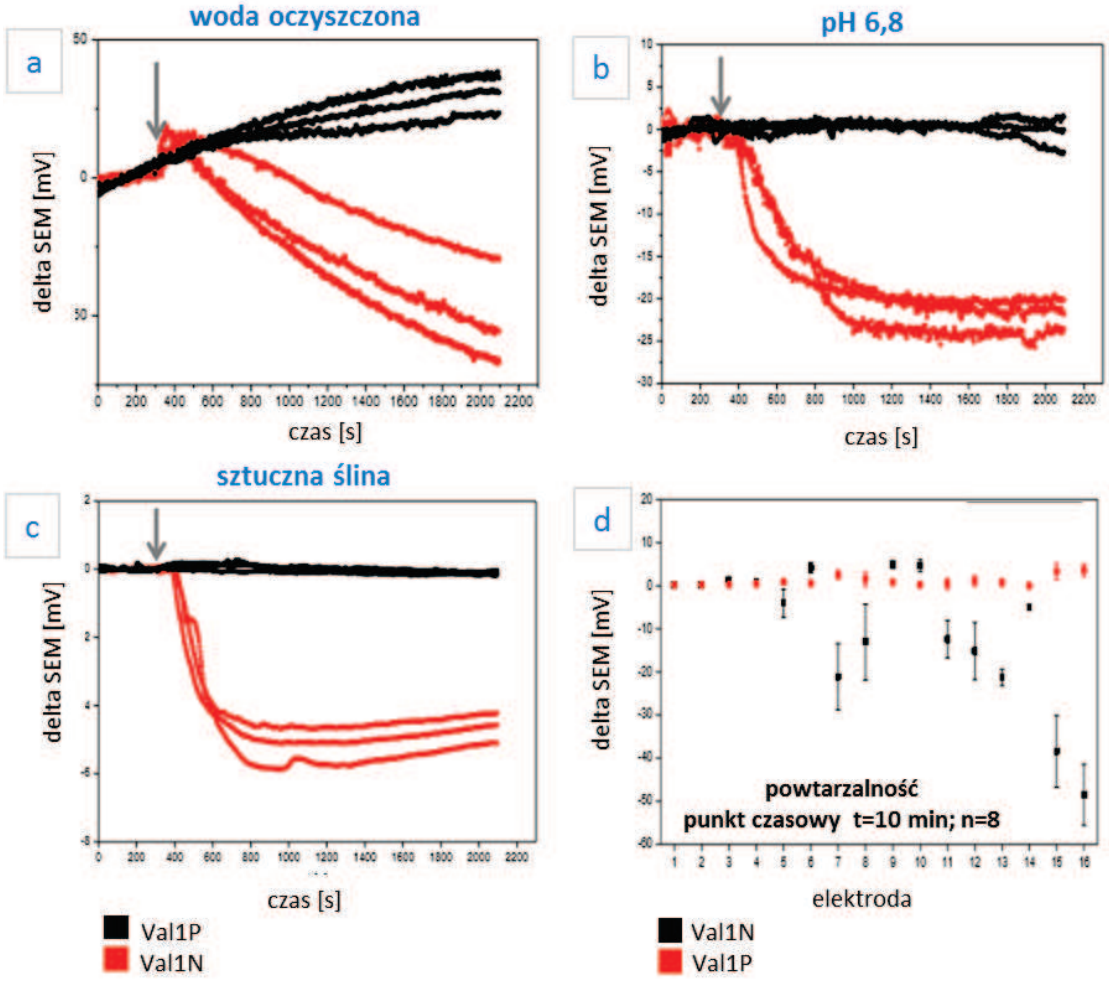
Obecność otoczki wpłynęła również na znaczące wydłużenie czasu rozpadu minitabletek w jamie ustnej. Najszybszym rozpadem charakteryzowały się cząstki ODMT (20-30 s) oraz minitabletki niepowlekane (40 s). Pod tym względem obie grupy nie różniły się od siebie (p>0,144). Natomiast minitabletki powlekane nie rozpadały się w jamie ustnej w czasie do 60 s, niezależnie od polimeru zastosowanej otoczki (p=1,000).




*Ryc. 44 Ogólna ocena smaku minitabletek z Val (a) oraz ocena poszczególnych właściwości organoleptycznych: intensywności zapachu (b), smaku gorzkiego (c), słodkiego (d) i słonego (e).*

Z analizy ogólnej akceptowalności smaku wynika, że najlepszym smakiem charakteryzowały się minitabletki powlekane (w skali 1-100 ocenione średnio na 80 i 100 odpowiednio dla cząstek powlekanych HPMC i E PO). Nie stwierdzono jednak, aby otoczka z *Eudragitu E*, jako dedykowana technice maskowania smaku, była pod tym względem skuteczniejsza od rozpuszczalnej otoczki z HPMC (p=1,000). Dla minitabletek niepowlekanych oraz ODMT akceptowalność smaku został oceniona na podobnym poziomie (ok. 40-50) i nie różniła się statystycznie pomiędzy formulacjami (p>0,144).

Ocenę organoleptyczną sporządzonych minitabletek uzupełniono badaniem smaku z użyciem elektronicznego języka. Aby wykazać skuteczność maskowania nieprzyjemnego smaku Val za pomocą otoczki z *Eudragitu E*, do analizy wybrano minitabletki powlekane Val1P i niepowlekane rdzenie Val1N (*Metodyka p. 2.2 oraz p. 2.3*). Uzyskane wyniki przedstawiono graficznie w postaci wykresów zmian sygnałów poszczególnych elektrod oddzielnie dla 3 różnych płynów akceptorowych (*Ryc. 45*).




*Ryc. 45 Przykładowe sygnały z elektrod czujnikowych w trakcie badania smaku minitabletek z Val (formulacje Val1N i Val1P) zarejestrowane w wodzie (a), buforze fosforanowym pH 6,8 (b) i sztucznej ślinie (c) oraz powtarzalność sygnałów dla wszystkich czujników (sztuczna ślina, punkt czasowy 10 min, n=8 ± SD)(d).*

Analiza otrzymanych wykresów sugeruje, że zastosowany układ czujników w zadowalający sposób pozwalał na zaobserwowanie różnic w płynach akceptorowych podczas badania minitabletek powlekanych i niepowlekanych. W środowisku wody, buforu fosforanowego o pH 6,5 oraz sztucznej śliny otoczka stanowiła wystarczającą barierę, ponieważ w przypadku minitabletek

powlekanych sygnał wszystkich czujników elektronicznego języka pozostawał niezmienny w trakcie całego badania. Natomiast w przypadku minitabletek Val1N zaobserwowano zmianę rejestrowanego „smaku" już po 2-3 min od momentu aplikacji minitabletek do roztworu, oznaczonego na wykresie strzałką (między 400 a 600 s pomiaru, *Ryc. 45a,b,c*). Największe różnice zarejestrowano w sztucznej ślinie (*Ryc. 45c*), czyli w roztworze imitującym warunki fizjologiczne jamy ustnej, najmniejsze natomiast w wodzie (*Ryc. 45a*). Sztuczna ślina o wysokiej sile jonowej stanowiła najbardziej odpowiedni płyn akceptorowy z punktu widzenia oceny smaku oraz wydajności jego maskowania (lepsze rozróżnienie próbek z lub bez otoczki maskującej smak).

Wielokrotnie przeprowadzone pomiary potwierdziły powtarzalność sygnału z poszczególnych elektrod dla minitabletek powlekanych (*Ryc. 45d*) i pozwoliły na wskazanie, że połowa z 16 czujników pozwala rozróżnić minitabletki powlekane od niepowlekanych.

# V. Dyskusja wyników

Głównym założeniem niniejszej pracy było zaprojektowanie nowej postaci leku pediatrycznego w formie stałej, będącej odpowiednią alternatywą dla płynnych produktów leczniczych. Postać ta miała łączyć w sobie zalety postaci płynnych (łatwość połykania i elastyczność w odmierzaniu dawki) i stałych (możliwość maskowania smaku, modyfikacje uwalniania). Zaplanowane badania koncentrowały się na stworzeniu leku w postaci wielokompartmentowej, w której pojedyncze stałe „minizbiorniki" substancji leczniczej – minitabletki czy peletki – będą mogły być precyzyjnie odmierzane w zależności od wymaganej dawki i podawane po wymieszaniu w półstałym nośniku – żelu smakowym, który ułatwia połknięcie preparatu.

Do badań wytypowano dwie substancje lecznicze stosowane w pediatrii – kandesartan cyleksetylu oraz walsartan – obie uważane za skuteczne i bezpieczne w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dzieci, występujące jednak tylko w postaciach dla dorosłych. W 2010 roku zarejestrowano dla dzieci co prawda roztwór doustny z walsartanem o stężeniu 3 mg/mL (*Diovan*, prod. *Novartis*), ale można go nabyć jedynie w imporcie docelowym. Kandesartan wykazuje tylko słaby smak, walsartan natomiast jest substancją wyraźnie gorzką i wymagane było zbadanie skuteczności techniki maskowania smaku przez powlekanie. Kandesartan i walsartan są substancjami trudno rozpuszczalnymi w wodzie, wymagającymi dodatkowych zabiegów technologicznych w celu uzyskania form o niemodyfikowanym uwalnianiu, co stwarza szansę, że uzyskane wyniki mogą stać się cennymi wskazówkami w pracy nad innymi substancjami leczniczymi słabo rozpuszczalnymi w wodzie.

Badania nad sporządzeniem minitabletek z CC i Val koncentrowały się na uzyskaniu formy charakteryzującej się odpowiednio akceptowalnym smakiem, właściwą zawartością substancji leczniczych, pozwalającą na elastyczne dopasowanie dawki dla dzieci w różnych grupach wiekowych oraz profilem uwalniania jak najbardziej zbliżonym do preparatów referencyjnych.

Nowe zastosowanie minitabletek jako postaci wielkompartmentowej, przeznaczonej dla dzieci, wymagało szerszego spojrzenia na planowanie procesu ich produkcji, tak by różne dawki czy różne wielkości minitabletek mogły być sporządzone z tej samej masy tabletkowej, bez konieczności wprowadzania skomplikowanych zmian w procesie produkcyjnym. Zaprojektowano więc tabelaryczne zestawienia dawkowania ilościowego minitabletek, pozwalające na wstępną ocenę możliwości i stopnia precyzji podawania substancji leczniczych w tej postaci leku. Umożliwiły one oszacowanie zawartości substancji leczniczych, tak aby uzyskać satysfakcjonującą elastyczność dawkowania leku w jak najszerszej grupie wiekowej dzieci.

Projektowanie takich zestawień wymagało pewnych ustaleń, wynikających ze specyfki populacji pediatrycznej. Należało więc przyjąć założenia wynikające m.in. z następujacych pytań:

- Jaka jest najmniejsza i największa liczba minitabletek, jaką dziecko jest w stanie połknąć jednorazowo? Jakiego rozmiaru? Od jakiego wieku?
- Jaka powinna być precyzja dawkowania ilościowego minitabletek w populacji dziecięcej? Jak duże grupy wiekowe powinny być rozróżnione pod względem dawki leku (i liczby minitabletek)?
- Czy możliwe jest stworzenie jednego rozmiaru minitabletek, stanowiącego odpowiednią postać leku dla populacji dzieci o szerokim zakresie wiekowym, a więc zróżnicowanym pod względem dawkowania leku oraz umiejętności połykania?
- Czy możliwe jest zastosowanie tej samej masy tabletkowej do produkcji różnych rozmiarów minitabletek?
- Czy możliwe jest stworzenie minitabletek dla każdej potencjalnej substancji leczniczej? Jeśli nie – jakie są ograniczenia?

W rezultacie powstały przykładowe zestawienia tabelaryczne, które mogą stanowić dogodne narzędzie do planowania i projektowania składu minitabletek. Zostały one przedstawione w formie arkuszy kalkulacyjnych *Excel* (*Zał. 1 - Zał. 5*). W zaprezentowanych tabelach wystarczy uzupełnić podstawowe dane o substancji leczniczej, które należy wpisać w żółte pola tabeli. Znajdujące się obok wytłuszczone pola stanowią kontrolę obliczeń. Ich poprawność stwierdza się w momencie zgodnych lub maksymalnie zbliżonych wartości w obu polach. Automatycznie obliczone ilości minitabletek można łatwo zmodyfikować, zmniejszając bądź zwiększając zawartość substancji leczniczej w masie tabletkowej, a uzyskane wyniki w kolumnach pokazują średnią liczbę minitabletek danego rozmiaru oraz odchylenia od tej ilości, będące efektem indywidualnej masy ciała każdego dziecka. Natomiast kolumna po prawej stronie pokazuje dawkę substancji leczniczej, jaka zostanie podana w oszacowanej liczbie minitabletek.

Wykonanie prostych obliczeń za pomocą proponowanych arkuszy kalkulacyjnych pozwala także określić dogodną zawartość substancji leczniczej w masie tabletkowej, aby łatwo można było wykorzystać ją do produkcji różnych rozmiarów minitabletek, uzyskując przy tym maksymalną precyzję dawkowania w odpowiedniej liczbie pojedynczych jednostek. Zawartość CC 5% i zawartość Val 40% w granulatach do produkcji minitabletek pozwalały uzyskać zadowalającą precyzję dawkowania obu leków u dzieci w wieku 1-17 lat, rozróżniającą już roczne grupy wiekowe. Dodatkowo – jak widać z wyników precyzji dawkowania minitabletek o różnych wielkościach – dokładność dawkowania można zwiększyć, dobierając odpowiednio mniejszy rozmiar minitabletek. W przypadku obu substancji leczniczych największa liczba minitabletek

w pojedynczej dawce zawiera się w granicach 20-30 sztuk i nie powinna stwarzać problemów z połykaniem u najstarszych dzieci. Wizualnie oceniono, że nawet 2-3 razy większa liczba minitabletek mogłaby stanowić maksymalną dawkę jednorazową dla najstarszej grupy wiekowej (wizualnie 90 minitabletek 2 mm zajmuje objętość połowy łyżeczki deserowej, czyli ok 2,5 mL).

Zaproponowane arkusze obliczeniowe mogą być wykorzystane jako uniwersalne narzędzie w pracach rozwojowych nad minitabletkami, pozwalając trafnie ocenić, czy stworzenie minitabletek dla danej substancji leczniczej jest w ogóle możliwe. W niezależnym badaniu podobne tabele zastosowano już dla 20 różnych substancji leczniczych, najczęściej stosowanych w pediatrii. Po wprowadzeniu pewnych modyfikacji, takie zestawienia tabelaryczne dają możliwość łatwego projektowania formulacji, niezależnie od sposobu, w jakim dawkowanie leku zostało przedstawione (mg/kg masy ciała, mg/m$^2$ powierzchni ciała, mg/dawkę jednorazową). Możliwe jest także wprowadzenie szeregu modyfikacji np. podzielenie populacji pacjentów dziecięcych na mniejsze grupy i zastosowanie odmiennego dawkowania dla każdej z nich – taki zabieg wykonano w przypadku walsartanu (wyodrębniono 3 grupy wiekowe o indywidualnej dawce substancji leczniczej). Dodatkowo jednak stwierdzono, że ze względu na małą masę minitabletek oraz ich ograniczoną liczbę w pojedynczej dawce, niemożliwe staje się stworzenie minitabletek dla substancji leczniczych, których standardowa dawka jednorazowa jest większa niż 10 mg/kg m.c.

W czasie, gdy rozpoczynano badania, tylko nieliczne publikacje wskazywały, że do produkcji minitabletek wykorzystać można z powodzeniem te same urządzenia produkcyjne, znane technologie i typowe substancje pomocnicze, jak w przypadku tradycyjnych tabletek, a proces ten wymaga jedynie zastosowania stempli o mniejszej średnicy. Te spostrzeżenia zostały potwierdzone także obserwacjami podczas tabletkowania wszystkich zaprojektowanych formulacji. Ze względu na duże rozdrobnienie obu substancji leczniczych (ok. 10 µm dla CC i ok. 20 µm dla Val) zsypywanie proszków było utrudnione i dlatego do sporządzenia mas tabletkowych wybrano metodę mokrej granulacji. Otrzymano granulaty o zadowalających właściwościach i odpowiednim płynięciu (*Tab. 25*). Mimo że analiza sitowa wykazała różnice w wielkości cząstek (*Ryc. 10*) i formulacja Kan2N-2 charakteryzowała się mniejszymi aglomeratami (100-200 µm) niż granulat z walsartanem (500 µm), to podczas tabletkowania nie zaobserwowano trudności w jednolitym i powtarzalnym wypełnianiu małych matryc 2,5 mm. Również płynięcie obu granulatów (*Tab. 25*) ocenione jako dobre okazało się wystarczające i nie powodowało problemów podczas tabletkowania w warunkach laboratoryjnych. Spełniono farmakopealny wymóg jednolitości masy uzyskanych minitabletek (*Tab. 28*).

W skład granulatów wchodziły tradycyjne substancje pomocnicze, a zastosowanie w warunkach laboratoryjnych tabletkarki rotacyjnej, nie powodowało problemów

technologicznych podczas tabletkowania. Uzyskane wyniki potwierdzają więc, że minitabletki mogą być produkowane na obecnych stosowanych linii produkcyjnych. Podczas badań zaobserwowano jednak, że kontrola właściwości fizycznych minitabletek była bardzo utrudniona. Główną przyczyną problemów w kontroli międzyprocesowej były ograniczenia aparaturowe urządzeń farmakopealnych, które nie są dostosowane do analizy tabletek o tak małych rozmiarach. Analiza paramatrów fizycznych wymagała więc dodatkowych modyfikacji aparatury bądź zmiany metodyki.

Badanie jednolitości masy minitabletek wymagało użycia elektronicznej wagi analitycznej o wysokiej czułości. W aparacie farmakopealnym do badania czasu rozpadu dolne sito koszyczka (oczka 2 mm) musiało zostać wymienione na siatkę o mniejszych oczkach (1 mm), aby zapobiec wypadaniu z komory minitabletek przed ich całkowitym rozpadem. Badanie twardości przy użyciu tradycyjnego twardościomierza okazało się niemożliwe, ponieważ minitabletki wpadały w szczelinę pod ruchomą szczęką aparatu, uniemożliwiając pomiar. Zaprojektowano więc metodę badania twardości przy użyciu analizatora tekstury (*Metodyka p. 2.4.2*), umożliwiającą badania minitabletek każdego rozmiaru i charakteryzującą się wyższą czułością pomiaru (dolny limit pomiaru twardości w standardowym aparacie to 10 N). Badanie ścieralności odbywało się według monografii farmakopealnej, a dokładniejszą obserwację wyglądu minitabletek po przeprowadzeniu testu ułatwiało stosowanie lupy lub mikroskopu stereoskopowego.

Parametry fizyczne sporządzonych minitabletek określono jako dobre. Średnia masa otrzymanych minitabletek była nieco wyższa (Kan2N-1, Kan2N-2 i Val1N), a jedynie w przypadku pierwszej formulacji z CC – nieznacznie niższa od zaplanowanej, jednak różnica ta wynosiła zaledwie 2-3% (*Tab. 28*). Lepszą jednolitość masy uzyskano dla minitabletek sporządzonych na tabletkarce rotacyjnej (Kan2N-2 i Val1N, *Tab. 28*). Minitabletki wszystkich serii charakteryzowały się optymalną twardością w zakresie 10-25 N, niską ścieralnością oraz krótkim czasem rozpadu, pozwalającym na szybkie uwalnianie substancji leczniczych. Nieznacznie dłuższy czas rozpadu rdzeni z CC (2,5 – 4 min) w porównaniu do minitabletek z Val (1 min) można wytłumaczyć odmiennym składem i mechanizmem dezintegracji minitabletek. Ze względu na odmienne właściwości fizyczne i dawkowanie obu substancji leczniczych nie było możliwe uzyskanie takiego samego składu minitabletek dla CC i Val. Rdzenie z CC zawierały niską dawkę substancji leczniczej (5%), a ich głównym składnikiem była rozpuszczalna w wodzie laktoza, więc minitabletki ulegały stopniowemu rozpuszczaniu. Natomiast w skład rdzeni z Val wchodziło aż 40% hydrofobowej substancji leczniczej i celuloza mikrokrystaliczna, z powodu których głównym mechanizmem rozpadu minitabletek było pęcznienie.

Proces powlekania minitabletek przeprowadzono w złożu fluidalnym. Była to metoda z wyboru, ponieważ popularne dla tradycyjnych tabletek powlekanie w bębnie drażerskim

wymagałoby modyfikacji ściany bębna (np. wyłożenia siatką o drobniejszych oczkach), aby małe minitabletki nie wypadały z komory przez otwory perforacyjne. Wykonywano wstępne próby powlekania w takim aparacie, jednak napotykano poważne problemy z utrzymaniem minitabletek w bębnie i jednolitym płynięciem złoża w przypadku zastosowania siatki. Doświadczalnie udowodniono, że przy dostępnej aparaturze laboratoryjnej dla minitabletek korzystniejsze jest powlekanie fluidalne.

Etap powlekania prowadzono głównie w celu naniesienia otoczki funkcyjnej, maskującej nieprzyjemny smak substancji leczniczych bez modyfikacji ich uwalniania. Dodatkowo powlekane minitabletki uzyskałyby atrakcyjny wygląd, byłyby łatwiejsze w połykaniu, a ich ścieralność zostałaby znacznie ograniczona, co ułatwiłoby pakowanie minitabletek w wielodawkowe dozowniki.

Do tego celu wytypowano *Eudragit E* – dimetyloaminometakrylan – kationowy kopolimer trzech estrów kwasu metakrylowego (dimetyloaminoetylowego, butylowego i metylowego). Dzięki obecności grup dimetyloaminowych polimer ten jest rozpuszczalny tylko w pH < 5, umożliwiając szybki rozpad otoczki w kwaśnym środowisku żołądka, a jego odporność na rozpuszczanie w pH obojętnym nadaje trwałość otoczce w środowisku jamy ustnej (pH śliny ludzkiej 6,0-7,4) i umożliwia skuteczne maskowanie smaku zawartych w tabletce substancji czynnych.

Powlekanie dimetyloaminoakrylanem mogło odbywać się z zastosowaniem roztworu organicznego (produkt handlowy *Eudragit 12,5*) lub koloidalnej dyspersji wodnej, sporządzonej z proszku (*Eudragit E PO*). Ponieważ preferuje się powlekanie dyspersjami wodnymi, zrezygnowano z roztworu organicznego. Do wykonania dyspersji wodnej posłużono się instrukcją producenta *Eudragitu*.

Niestety prawidłowe sporządzenie mieszaniny powlekającej, według podanego przez producenta schematu, okazało się niemożliwe i wymagało rozwiązania kilku problemów technologicznych. Po pierwsze użycie *UltraTurraxu* do mieszania dyspersji było kłopotliwe ze względu na obecność w roztworze laurylosiarczanu sodu, który powodował silne pienienie dyspersji (*Ryc. 11a*). Dodatkowo, etap rozpuszczenia kwasu stearynowego wymagał intensywnego mieszania oraz użycia kwasu stearynowego w formie zmikronizowanej. W przeciwnym razie proces ten trwał bardzo długo (do kilku godzin) i mógł być nieefektywny, nawet po 12 h mieszania (*Ryc. 11b*).

W rezultacie dyspersję przygotowano w dwóch etapach, rozdzielając sporządzanie dyspersji koloidalnej polimeru od sporządzania zawiesiny talku w wodzie. Zastosowanie mieszadła elektromagnetycznego i łagodniejszego mieszania zniwelowało problem pienienia dyspersji, a rozpuszczenie kwasu stearynowego przyśpieszono poprzez podwyższenie temperatury do 70°C

i utworzenie emulsji, dając w efekcie pożądaną dyspersję koloidalną (*Ryc. 11c*). Takie postępowanie zapewniało odpowiednią jakość mieszaniny (*Ryc. 11d*), która nie stwarzała problemów podczas powlekania i pozwoliła uzyskać zadowalającą jakość otoczki.

Optymalizacja parametrów powlekania minitabletek odbywała się z użyciem rdzeni placebo i polegała na ustaleniu zależności pomiędzy szybkością natryskiwania mieszaniny powlekającej a szybkością suszenia, przy jednoczesnym zachowaniu odpowiednio wysokiej wydajności procesu (*Tab. 27*). Mimo że już w pierwszym powlekaniu jakość otoczki była zadowalająca, proces wymagał zmiany parametrów, aby powlekanie zachodziło szybciej i efektywniej. Niedostosowanie poszczególnych parametrów (np. temperatury powietrza wlotowego) było powodem niedostatecznego wysychania powłoki polimerowej i powstawania otoczki o niejednolitej strukturze. Na przykładzie serii powlekań VI i VII ustalono, że odpowiednie podniesienie temperatury powietrza wlotowego, skutkujące podwyższeniem temperatury produktu, poprawiło jakość otoczki (*Tab. 27*). Przy optymalnych parametrach procesu powlekania VIII i IX, prowadzonego w większej skali, uzyskano wysoką jakość otoczki. Na podstawie stosownych obliczeń udało się z powodzeniem przenieść warunki procesu z urządzenia *Brinox* na aparat *AirCoater*, a ostatecznie wybrane wartości parametrów (powlekanie XII) tylko nieznacznie różniły się od początkowo założonych warunków procesu (zwiększenie przepływu powietrza z 15 na 21 $m^3$/h oraz podniesienie temp. powietrza wlotowego z 35 do 40°C).

W początkowym etapie otrzymano 3 serie minitabletek o różnych grubościach filmu – 50 µm, 100 µm oraz 150 µm, aby na podstawie czasu ich rozpadu dokonać optymalizacji punktu końcowego powlekania. Otrzymane minitabletki badano pod względem rozpadu w środowisku kwaśnym, co miało imitować rozpad minitabletek w żołądku, a także w buforze fosforanowym o pH 6,5, który odpowiadał środowisku żelu doustnego oraz pH płynu do uwalniania. Zaprojektowano dwie odmienne metody czasu rozpadu: metodę dynamiczną oraz metodę statyczną, która miała pokazać odporność otoczki i skuteczność maskowania smaku w czasie przygotowywania preparatu do podania po wymieszaniu z żelem.

Ze względu na dobrą rozpuszczalność *Eudragitu E* w pH < 5, pękanie otoczek i rozpad minitabletek w kwasie solnym zachodziło bardzo szybko (maksymalnie 5 min dla otoczki 150 µm). Na tej podstawie stwierdzono, że nawet najgrubsza otoczka nie powinna uniemożliwiać szybkiego rozpadu minitabletek w żołądku. Kryterium wyboru grubości otoczki stały się dopiero wyniki farmakopealnego badania czasu rozpadu i badania odporności otoczki w pH 6,5. Dla minitabletek powleczonych filmem o grubości 50 µm wartości obu parametrów wynosiły tylko 10 min i zostały określone jako zbyt krótkie. Dla minitabletek z otoczką o grubości 150 µm zarejestrowane czasy rozpadu dynamicznego i odporności filmu (40 min) oceniono natomiast jako zbyt długie. Wystarczającą odpornością na pękanie w środowisku żelu doustnego charakteryzowała się

otoczka o grubości 100 µm (20-30 min). Dla rdzeni o średnicy 2,5 mm otoczkę tej grubości uzyskiwano przy 23% przyroście masy.

Wyniki optymalizacji procesu powlekania, zarówno pod względem parametrów procesu jak i wybranej grubości otoczki, zastosowano do powlekania rdzeni z CC i Val. Wygląd powlekanych minitabletek obu serii i jakość uzyskanych otoczek pozwalają stwierdzić, że warunki procesu zostały dobrane prawidłowo (*Tab. 29*), a odpowiednio wysoka twardość (min. 15 N dla minitabletek 2,5 mm) i niska ścieralność (< 0,3%) (*Tab. 28*) gwarantowały wystarczającą odporność mechaniczną minitabletek podczas powlekania. Zarówno w przypadku minitabletek placebo jak i formulacji z substancjami leczniczymi nie obserwowano kruszenia, łamania czy wieczkowania minitabletek podczas powlekania, niezależnie od skali procesu (wsad 50g/1000g), czy stosowanego urządzenia (*Brinox/AirCoater*), mimo że kształt minitabletek i obecne krawędzie mogłyby stwarzać ryzyko poważniejszych uszkodzeń mechanicznych, w porównaniu np. do kulistych peletek. Należy zwrócić uwagę, że wszystkie procesy powlekania minitabletek były prowadzone bez użycia komory Wurstera, typowej przy powlekaniu peletek i granulatów. W rezultacie brak uszkodzeń mechanicznych rdzeni minitabletek mógł być wynikiem nie tylko właściwej odporności mechanicznej przygotowanych rdzeni, ale także skutkiem łagodniejszego ruchu fluidalnego złoża w komorach aparatów *AirCoater* i *Brinox* oraz braku dodatkowej przeszkody w postaci kolumny Wurstera.

Minitabletki powlekane *Eudragitem E* poddano analizie czasu rozpadu w różnych płynach akceptorowych, prowadzonej metodą statyczną i dynamiczną. Wyniki tych testów przedstawione na *Ryc. 14* wskazywały na krótki czas rozpadu minitabletek z CC i Val w 0,1 mol/L HCl oraz dłuższy czas rozpadu minitabletek w pH 6,8, spowodowany słabą rozpuszczalnością polimeru otoczki w buforze fosforanowym. Tę zależność zaobserwowano niezależnie od stosowaniej metody.

Badanie w aparacie farmakopealnym dodatkowo wykazało, że w przypadku minitabletek Kan2P i Val1P czas rozpadu jest niezależny od obecności i stężenia surfaktantu w płynie akceptorowym, co wydaje się być zaskakujące, ponieważ *Eudragit E* dobrze rozpuszcza się w roztworze Tween 20. Co więcej, dla minitabletek Kan2P zarejestrowano znacząco krótsze czasy rozpadu w wyższym pH w porównaniu do analogicznych wyników dla serii Val1P. Biorąc pod uwagę założoną jednolitość i taką samą grubość otoczki minitabletek, wyniki te stoją w sprzeczności z badanym wcześniej czasem rozpadu rdzeni (3 min dla Kan2N-2 i 1 min dla Val1N).

W celu wyjaśnienia zaobserwowanych wątpliwości, badania powtórzono z zastosowaniem metody statycznej (*Ryc. 12b*). Z powodu braku wymuszonego ruchu minitabletek w płynie akceptorowym, niezależnie od rodzaju płynu akceptorowego, czasy rozpadu były co najmniej 2-krotnie dłuższe niż w badaniu dynamicznym. Wyjątkiem były minitabletki serii Val1P, dla których czasy rozpadu w pH 6,5 były porównywane w obu metodach (ok. 20 min) i nadal niezależne

od stężenia Tween 20 w buforze. Mogłoby to potwierdzać mechanizm rozpadu minitabletek Val1P poprzez pęcznienie. Metoda statyczna potwierdziła także, że w przypadku minitabletek Kan2P otoczka rozpadała się przez rozpuszczanie, a proces ten zachodził szybciej w obecności Tween 20. Uzyskane wyniki sugerują, że statyczna metoda badania czasu rozpadu dostarczyła dodatkowej wiedzy na temat mechanizmu dezintegracji, czego nie można było wnioskować tylko na podstawie badania w aparacie *PharmaTest*. Nie można jednak zakwestionować wiarygodności metody farmakopealnej, ponieważ uzyskane wyniki czasu rozpadu dla obu serii minitabletek znalazły swoje potwierdzenie w badaniu dostępności farmaceutycznej (*Ryc. 15, Ryc. 16, Ryc. 17*).

Wyniki przedstawione w *Tab. 30* pokazują, że mimo stabilności procesu tabletkowania i jednolitości masy sporządzonych rdzeni, zawartość CC w minitabletkach była niższa od deklarowanej. Przyczyną tego zjawiska mogło być np. niedostateczne wymieszanie lub zgranulowanie masy proszkowej (za słaby polimer wiążący, za mało lepiszcza) i uzyskanie kruchego granulatu, z którego na etapie ujednolicania ziaren część substancji leczniczej uległa wykruszeniu do frakcji miałko sproszkowanej (ok. 12% masy granulatu Kan2N-2 to cząstki < 100 μm) i mogła zostać utracona na etapie tabletkowania.

Niestety, dla wszystkich serii powlekanych minitabletek z CC i Val zarejestrowano dalszy spadek zawartości substancji leczniczych (*Tab. 30*). Wyniki te mogą sugerować, że brakująca część dawki substancji leczniczej została utracona na skutek ścierania się rdzeni podczas etapu powlekania. Jednak satysfakcjonujące wartości ścieralności, odnotowane dla obu serii minitabletek (0,22% i 0,13% odpowiednio dla Kan2N-2 i Val1N) oraz potwierdzone w oddzielnym badaniu niskie ubytki masy minitabletek powlekanych w komorze fluidyzacyjnej wskazują, że przyczyny tego zjawiska należy upatrywać na innym etapie sporządzania bądź analizy formulacji. Drugą, bardziej prawdopodobną przyczyną niższych dawek CC i Val w minitabletkach mogła być wadliwa metoda przygotowania próbek do badania zawartości (*Metodyka p. 2.5.1*). Być może ekstrakcja w obecności otoczki nie była dostateczna z powodu adsorpcji substancji leczniczych na cząstkach polimeru, nie wykonano jednak dalszych badań, weryfikujących tę tezę.

Z powodu niestabilności chemicznej i niskiej rozpuszczalności CC i Val w środowisku kwaśnym, niemożliwe było przeprowadzenie badania uwalniania w kwasie solnym, imitującym warunki panujące w żołądku. Do badania dostępności farmaceutycznej CC i Val wykorzystano bufor fosforanowy o pH 6,5. Dodatkowo dla CC, FDA zaleca dodatek surfaktantu (0,35% Tween 20), aby uzyskać warunki „sink". W zalecanych płynach akceptorowych obie substancje lecznicze wykazują najwyższą trwałość i rozpuszczalność [170].

Badanie dostępności farmaceutycznej (*Ryc. 15*) potwierdziło, że minitabletki z CC, zarówno powlekane jak i niepowlekane, są formulacjami o szybkim uwalnianiu. Co więcej, profil dostępności farmaceutycznej CC z minitabletek Kan2P jest podobny do profilu uwalniania CC

z tabletek *Atacand*. To podobieństwo wynika jednak nie z podobieństwa składu obu formulacji, ale z obecności otoczki, która hamuje rozpad minitabletek w pH płynu akceptorowego. Dobra rozpuszczalność *Eudragitu* w kwaśnym środowisku żołądka pozwala przypuszczać, że w warunkach *in vivo* rozpuszczenie otoczki nastąpi szybko, a uzyskany profil uwlaniania mógłyby być znacznie szybszy niż w przypadku tabletek *Atacand*. *Ryc. 16* dodatkowo pokazuje wpływ stężenia Tween w płynie akceptorowym na dostępność farmaceutyczną CC z minitabletek. Zarówno dla niepowlekanych tabletek *Atacand*, jak i niepowlekanych rdzeni Kan2N-2 wyższe stężenie surfaktantu nie zmieniło znacząco profilu uwalniania CC, jednak znacznie przyśpieszyło uwalnianie substancji aktywnej z rdzeni powlekanych, co wynikało z wcześniejszych obserwacji, że surfaktant wspomaga rozpad otoczki poprzez przyspieszenie jej rozpuszczania.

Hamujący wpływ otoczki na dostępność farmaceutyczną substancji leczniczej z minitabletek obserwuje się także na przykładzie minitabletek z Val (*Ryc. 17*). W tym przypadku brak jest surfaktantu w płynie akceptorowym, co znacznie wydłuża rozpad minitabletek powlekanych i opóźnia uwalnianie Val (80% dawki uwolnione 45 min). Dodatkowo stwierdzono, że zastosowanie wyższej prędkości łopatek wywoływało niepożądany efekt flotacji minitabletek w płynie akceptorowym (*Ryc. 18*). Zjawisko to wynikało z pęcznienia minitabletek bez ich rozpadu i było przyczyną spowolnionego i niepowtarzalnego uwalniania.

W celu unieruchomienia minitabletek na dnie zlewki aparatu łopatkowego, umieszczano je w specjalnie do tego celu skonstruowanych koszyczkach (*Ryc. 20*). Zastosowanie takiego rozwiązania sprawdziło się dla powlekanych minitabletek z CC (*Ryc. 19*) i przyśpieszyło uwalnianie. Nieskuteczność proponowanych modyfikacji w przypadku minitabletek Val1P można wytłumaczyć słabą rozpuszczalnością otoczki w pH płynu akceptorowego i odmiennym mechanizmem rozpadu. Powlekane minitabletki z Val sklejały się ze sobą (*Ryc. 20d*), a odseparowane pojedynczo – pęczniały, lecz nie rozpadały się (*Ryc. 20b, c*). Przykład minitabletek z Val pokazał, że farmakopealny aparat łopatkowy jest niedostosowany do badania dostępności farmaceutycznej z tak małych cząstek i może prowadzić od uzyskania niewiarygodnych wyników. Niestety mimo prób modyfikacji, każdy z zastosowanych modeli *in vitro* okazał się tak samo niedoskonały.

Doustne podawanie minitabletek dzieciom, zgodnie z założeniami wielozbiornikowej postaci leku, wymagałoby zawieszenia jednostek w nośniku ułatwiającym połykanie. W celu zbadania wpływu takiego nośnika, proces uwalniania substancji leczniczych powtórzono także po zawieszeniu minitabletek w 4 g modelowego żelu doustnego z karmelozy sodu. Uzyskane profile dostępności farmaceutycznej (*Ryc. 21*) pokazały, że zastosowany nośnik istotnie hamował uwalnianie obu substancji leczniczych, zarówno z minitabletek powlekanych, jak i z niepowlekanych rdzeni. Najsilniejsze hamowanie zachodziło w środowisku kwaśnym. Zjawisko to tłumaczy wysoka lepkość i słaba rozpuszczalność żelu z karmelozy sodu w płynie

akceptorowym, zależna od pH – najsłabsza w kwasie, a nieco wyższa w pH 6,5 (*Ryc. 22, Ryc. 23b*). Rozpuszczalność żelu wyraźnie wzrastała w obecności surfaktantu i jedynie w tych warunkach nośnik ten, łatwiej dyspergując się w płynie akceptorowym, nie stanowił bariery w uwalnianiu (*Ryc. 21b, Ryc. 23c*) lub spowalniał je tylko w nieznacznym stopniu (*Ryc. 21a*). Żel z karmelozy sodu mógłby więc stanowić niewłaściwy nośnik do podawania minitabletek, ponieważ w kwaśnym środowisku żołądka stanowiłby główną przyczynę prawie całkowitego zahamowania uwalniania substancji leczniczych.

Należałoby więc rozważyć, czy drugi z zaproponowanych żeli doustnych – z karbomeru – nie byłby właściwszym nośnikiem. Żel ten wykazuje lepkość pH- zależną, najwyższą w zakresie pH 6-11. Umieszczenie żelu z kwasu poliakrylowego w 0,1 mol/L kwasie solnym powinno odwrócić reakcję zobojętniania polimeru i spowodować znaczny spadek lepkości nośnika, co ułatwiłoby zdyspergowanie hydrożelu w płynie akceptorowym (lub *in vivo* w żołądku), a tym samym nośnik z karbomeru nie hamowałby w tak istotny sposób procesu uwalniania substancji leczniczych z zawieszonych w nim minitabletek. To przypuszczenie zostało potwierdzone eksperymentalnie w oddzielnym badaniu.

Sporządzone minitabletki po zablistrowaniu poddano także analizie trwałości w warunkach przyspieszonego starzenia (*Metodyka p. 2.6*). Niestety w przypadku większości formulacji zanotowano znaczne zmiany właściwości fizycznych, zarówno rdzenia jak i otoczki (*Tab. 30* oraz *Ryc. 24, Ryc. 25).* Te niekorzystne zjawiska miały również swoje odzwierciedlenie w profilach dostępności farmaceutycznej (*Ryc. 25*). Wyjątek stanowiły minitabletki Kan2N-2, dla których stwierdzono tylko nieznaczne zmiany w twardości i czasie rozpadu, nie mające wpływu na profil uwalniania (*Ryc. 25a*). Przechowywanie w warunkach podwyższonej temperatury i wilgotności spowodowało jednak częściowy rozkład obu substancji leczniczych, a tym samym spadek zawartości we wszystkich seriach minitabletek (*Tab. 30*). Uzyskane wyniki pozwalają stwierdzić, że wybrany materiał blistra (PVC/Alu), nie stanowił wystarczającej bariery dla ochrony minitabletek przed niekorzystnym wpływem podwyższonej wilgotności. Stwierdzoną niestabilność Val i CC w warunkach przyspieszonego starzenia potwierdzają także obserwacje preparatów oryginalnych: tabletki *Diovan* są zapakowane w blistry z folii PVC/PE/PVdC/Alu lub PVC/PVdC/Alu, a tabletki *Atacand* – w blistry PVC/PVdC/Alu lub butelki HDPE. Wszystkie wymienione materiały opakowaniowe charakteryzują się wysoką barierowością.

Kolejnym etapem badań nad technologią minitabletek było sporządzanie form szybko rozpadających się w jamie ustnej. Do ich otrzymania wybrano metodę tabletkowania bezpośredniego, wykorzystując jako substancje pomocnicze gotowe mieszanki handlowe, a dawki substancji leczniczych odpowiadały zawartościom obliczonym dla minitabletek 3 mm w proponowanych schematach dawkowania (CC 1,2 mg, Val 7 mg; *Zał. 1* i *Zał. 2*).

Podczas tabletkowania formulacji z CC nie obserwowano istotnych problemów, mimo iż proces ten przebiegał bez etapu granulacji. Było to spowodowane niską zawartością substancji leczniczej w masach tabletkowych, dzięki czemu zostały zachowane odpowiednie właściwości zsypowe proszków. Ich skład, oparty głównie na mannitolu, powodował, że wszystkie otrzymane formulacje charakteryzowały się podobnymi parametrami fizycznymi, a tylko niewielkie różnice w czasie rozpadu i zwilżania były wynikiem zastosowania różnych substancji rozsadzających (*Ryc. 27*).

Niestety te same mieszanki handlowe nie sprawdziły się w przypadku tabletkowania Val. Znacząco wysoka zawartość hydrofobowej substancji leczniczej (40%) w masach proszkowych istotnie obniżyła ich zsypywalnośc i utrudniała proces kompresji. Odnotowane dla masy *Ludiflash* elektryzowanie się i przyklejanie do stempli było najprawdopodobniej wynikiem zbyt dużej zawartości substancji hydrofobowych w tabletkowanej mieszaninie (walsartan i octan poliwinylu) i powodowalo problemy z rozpadem minitabletek (*Ryc. 27*). Złożony skład i obecność nierozpuszczalnych substancji pomocniczych (MCC, $SiO_2$) w mieszance *Prosolv ODT* były przyczyną podobnych problemów. Dla Val dostateczną zsypywalność udało się utrzymać jedynie dla prostych mieszanek na bazie mannitolu (ParVal i PeaVal), jednak niska zawartość substancji rozsadzających okazała się niewystarczająca, by spowodować ich rozpad. Wysoka dawka hydrofobowego Val utrudniała bowiem dyfuzję wody w głąb rdzeni, co potwierdzają długie czasy rozpadu obu formualcji minitabletek z Val oraz znacząco długi czas zwilżania.

Parametry fizyczne minitabletek ODT znalazły swoje odzwierciedlenie w profilach uwalniania substancji leczniczych (*Ryc. 28*). Wysoka zawartość mannitolu we wszystkich formulacjach z CC powodowała szybkie zwilżanie i rozpad/rozpuszczanie się minitabletek oraz niemal natychmiastowe uwalnianie substancji leczniczej, wymagane dla form ODT. Minitabletki zawierające *Prosolv* i *Ludiflash* uwolniły 80% CC już po 1 min, natomiast formulacje z mieszaniną *Parteck* i *Pearlitol* już po 30 s. Natomiast hydrofobowy charakter Val i jego wysoka dawka w minitabletkach (40% w/w) wyraźnie utrudniała wnikanie wody do rdzeni i spowalniała proces uwalniania (80% dawki deklarowanej z tych cząstek uwolniło się dopiero po 2 min). Tym samym potwierdzono, że trudno uzyskać minitabletki ODT o satysfakcjonującej jakości, jeżeli w ich skład wchodzi hydrofobowa substancja lecznicza w wysokiej dawce.

Trzecim typem wielokompartmentowej postaci leku, stanowiącym przedmiot badań były peletki. Założeniem tego etapu pracy było stworzenie kulistych granulatów o niemodyfikowanym uwalnianiu, z zachowaną możliwością powlekania w celu maskowania smaku. Peletki mogłyby być łatwiej połykane, szczególnie przez młodsze dzieci (z pokarmem, z żelem), a ich dawka mogłaby być dobierana objętościowo.

Te same arkusze obliczeniowe, które zaprojektowano dla minitabletek, z powodzeniem sprawdziły się do opracowania dawkowania objętościowego peletek oraz do zaplanowania składu poszczególnych formulacji z CC i Val (*Zał. 3 - Zał. 5*). Podobnie jak dla minitabletek uzyskano satysfakcjonującą precyzję dawkowania peletek, rozróżniającą indywidualne objętości peletek dla dzieci w rocznych grupach wiekowych, a zaplanowana zawartość substancji leczniczych była relatywnie niska (5% CC lub 10% Val). Otrzymane wyniki wykazały jednak, że precyzja dawkowania peletek silnie zależy od ich rozmiaru. Mimo że dla mniejszego granulatu (500 µm z CC) uzyskano wysoką precyzję (96-104%), to odmierzanie dawek różniących się od siebie o 0,01 mL byłoby praktycznie nieosiągalne. Odmierzanie większych peletek (800-1000 µm z 10% Val) było łatwiejsze i różnicowało dawki już co 0,1 mL, jednak odbywało się to kosztem spadku precyzji dawkowania (91-107%). Dawka objętościowa proponowanych peletek mieściła się w zakresie 0,05 – 0,93 mL i mogłaby z powodzeniem stanowić jednorazową dozę leku (podawaną dziecku np. na łyżeczce z żelem).

Optymalizacja parametrów ekstruzji i sferonizacji dowiodła natomiast, że zarówno w przypadku peletek laktozowo-celulozowych jak i karagenowych, możliwe jest otrzymanie peletek o dobrej odporności mechanicznej i kulistości (*Ryc. 30, Ryc. 31*). Wytypowane warunki procesu pozwoliły na uzyskanie kulistych rdzeni laktozowo-celulozowych, zawierających 5% CC (CC1N) oraz peletek karagenowych z 10% Val (Vln1N), różniących się wielkością i czasem rozpadu (*Tab. 33, Ryc. 29 - Ryc. 31*). Zbyt niska oznaczona zawartość substancji leczniczych w peletkach (*Tab. 35*) mogła wynikać z wieloetapowości procesu ich produkcji.

Efekty etapu powlekania peletek, zarówno w przypadku sporządzonych rdzeni, jak i nanoszenia otoczki z CC na celetki placebo, dowiodły, że proces ten przebiegał bez znaczących problemów dla większych peletek i doprowadził do uzyskania otoczki o podobnych parametrach fizycznych, szybko rozpadających się w środowisku kwaśnym oraz odpornych na rozpad w pH 6,5 oraz w żelu doustnym (*Tab. 34*). Trudniejsze okazało się powlekanie najmniejszych peletek (315-500 µm, CC1N), ponieważ z powodu silnie rozwiniętej powierzchni właściwej rdzeni, proces przebiegał znacznie dłużej i z mniejszą wydajnością. Otoczka zawierająca CC rozpadała się znacznie dłużej w porównaniu do filmów bez substancji leczniczej, co mogło być wynikiem słabej rozpuszczalności CC, nie miało jednak istotnego znaczenia podczas badania uwalniania, ponieważ zawarty w płynie akceptorowym Tween przyspieszył rozpuszczanie (*Ryc. 35*).

Badania dostępności farmaceutycznej ze wszystkich sporządzonych peletek dowiodły, że na proces uwalniania znacząco wpływał skład rdzeni i obecność otoczki. Dla peletek z CC (CC1N i CC1P) mieszanina laktozy i celulozy mikrokrystalicznej okazała się nieodpowiednia, ponieważ nie pozwalała na rozpad rdzeni, co było przyczyną prawie całkowitego zahamowania uwalniania CC, niezależnie od obecności otoczki (*Ryc. 35*). Zastąpienie tych substancji

wypełniających mieszaniną skrobi i karagenu znacznie poprawiło dostępność farmaceutyczną CC, ponieważ peletki w środowisku wodnym ulegały silnemu pęcznieniu. Proces ten został jednak w istotny sposób zahamowany przez obecność otoczki, która utrudniała wnikanie wody do rdzenia peletek. Podobny mechanizm zaobserwowano także w przypadku peletek z Val (*Ryc. 36, Ryc. 37,* formulacje Val1N i Val1P „luzem"), a uwalniania nie przyspieszyło nawet szybsze mieszanie płynu akceptorowego.

Na podstawie wyników badania uwalniania Val z peletek karagenowo-skrobiowych dowiedziono także, że na proces ten wpływa metoda umieszczenia peletek w komorze aparatu (*Ryc. 36*). Zarówno dla rdzeni powlekanych jak i peletek bez otoczki, uwalnianie z koszyczka przebiegało wolniej w porównaniu z aparatem łopatkowym. Wyjaśnieniem tego zjawiska może być wolniejsza dyfuzja substancji leczniczej z aglomeratu peletek w koszyczku niż z pojedynczej peletki („luzem" w aparacie łopatkowym). Proces ten był dodatkowo hamowany przy wyższej szybkości obrotów koszyczka, co zapewne wynikało z większej aglomeracji peletek.

Ze względu na fakt, że w przypadku obu substancji leczniczych odpowiednią dostępnością farmaceutyczną charakteryzowały się jedynie niepowlekane peletki na bazie karagenu i skrobi, należałoby rozważyć możliwość rezygnacji z powlekania rdzeni *Eudragitem E*, aby nie hamować procesu uwalniania. W tym celu jednak należałoby dokonać oceny smaku niepowlekanych peletek, aby końcowa postać leku miała odpowiednią akceptowalność u dzieci.

Ostatnim etapem badań nad wielozbiornikową postacią leku dla dzieci było zaprojektowanie składu uniwersalnego pediatrycznego żelu doustnego, który dzięki odpowiednim właściwościom aplikacyjnym mógłby stanowić standardowy nośnik do podawania doustnego stałych form leku, jak granulaty, peletki i minitabletki. Ze względu na fakt, że wiele substancji pomocniczych stosowanych w technologii farmaceutycznej może powodować poważne działania niepożądane u dzieci (*Tab. 3*), zaproponowano hydrożele o najprostszym składzie, złożone z polimeru żelującego (CMC lub karbomer), substancji utrzymujący wilgoć (glicerol), środka słodzącego (sacharoza), substancji smakowej, konserwującej (sorbinian potasu lub parabeny) i rozpuszczalnika (woda). Stężenie sacharozy (10%) zostało dobrane tak, aby uzyskać wystarczająco słodki smak żelu, akceptowany przez dziecko nawet podczas długotrwałego stosowania.

Zaproponowane badania laboratoryjne miały na celu ocenę właściwości aplikacyjnych żeli w warunkach imitujących podawanie leku dziecku. W tym celu, poza standardowymi testami (lepkość, sedymentacja), zaprojektowano także dodatkowe badania – wytrząsania żelu z łyżki, ciągliwości, zdolności do rozpraszania cząstek stałych czy czasu rozpadu minitabletek w żelu.

Badanie reologiczne udowodniły, że lepkość żelu doustnego jest zależna nie tylko od rodzaju polimeru i jego stężenia, ale również od obecności pozostałych substancji pomocniczych. Szczególnie istotny okazał się dobór właściwego środka konserwującego, ponieważ

zastosowanie sorbinianu potasu do konserwacji żeli z kwasu poliakrylowego powodowało drastyczny spadek ich lepkości (*Ryc. 38a*). Było to spowodowane prawdopodobnie interakcją pomiędzy wolnymi jonami $K^+$ a grupami kwasowymi polimeru, uniemożliwiającą żżelowanie roztworu. W literaturze nie znaleziono jednak żadnych danych na temat możliwości takiego oddziaływania. Takiej niezgodności nie stwierdzono natomiast w żelach z CMC.

Ze względu na zarejestrowaną niezgodność, do konserwacji nośnika żelowego z karbomeru użyto parabenów. Mimo obaw dotyczących ich bezpieczeństwa, EMA dopuszcza stosowanie mieszaniny parabenu metylu i propylu w produktach leczniczych, w stężeniach odpowiednio 0,015 – 0,2% i 0,02 – 0,06% [32]. Zastosowane stężenia obu środków konserwujących w sporządzanych żelach z karbomeru nie przekraczają tych zakresów. Szczególną uwagę poświęcono odpowiedniemu dobraniu stężenia propyloparabenu, którego dopuszczalna dawka dobowa wynosi 5 mg/kg/dobę. Ilość propyloparabenu w badanych żelach PAA-P jest tak dobrana, że w dziennej dawce żelu doustnego (ok. 20 g, 5 łyżeczek) znajduje się ok. 2 mg środka konserwującego, co dla dziecka w wieku 3 lat odpowiada dawce prawie 40-krotnie niższej niż dozwolona.

Na podstawie wyników badania lepkości można stwierdzić, że najlepszymi właściwościami aplikacyjnymi charakteryzował się 1,5% żel CMC-S o lepkości ok. 6200 mPas oraz nośniki żelowe PAA-P o stężeniach 0,25% i 0,5% oraz lepkości w granicach 2000-10000 mPas. Taka lepkość zapewniała odpowiednio łatwe mieszanie z zawieszanymi cząstkami (*Tab. 36*) i zapobiegała wylewaniu się żelu z łyżeczki (*Ryc. 40*). Dodatkowo udowodniono, że nie tylko lepkość, ale również ciągliwość żelu powinna być właściwym kryterium przy wyborze najlepszego nośnika dla doustnych stałych form leku. Ze względu na niską ciągliwość, żele z karbomeru mogłyby być łatwiej wyciskane z tubki (możliwego opakowania dla żeli doustnych), a tym samym łatwo i szybko umieszczone na łyżce i mieszane z cząstkami stałymi, nawet pomimo wysokiej lepkości nośnika (*Ryc. 38*). Stanowi to wskazówkę, że celowe byłoby testowanie polimerów o mniejszej ciągliwości, jak karbomer, ale zgodnych z sorbinianem potasu lub innymi środkami konserwującymi, bardziej akceptowalnymi od parabenów.

Wyniki dalszych badań wykazały kolejne zalety żeli doustnych jako nośników do standaryzowanego podawania minitabletek i peletek. Co prawda, w przeprowadzonym *in vivo* teście wyczuwalności nie udało się udowodnić, że żele są w stanie maskować obecność stałych cząstek w jamie ustnej skuteczniej od syropów (*Tab. 38*), ale zastosowanie podobnego medium żelowego w badaniu połykania minitabletek pozwala twierdzić, że ze względu na gładką teksturę i efekt powlekania błon śluzowych jamy ustnej i gardła, żel doustny stanowi skuteczną pomoc w połykaniu takich form leku (*Tab. 41*). Poza tym, zawieszanie minitabletek czy peletek w żelu doustnym może odbywać się na łyżeczce i naśladuje mieszanie leków z półstałym pożywieniem,

lecz jest bezpieczniejsze, bo znany skład żeli pozwala zapobiec potencjalnym interakcjom pomiędzy składnikami leku a stosowanym nośnikiem.

Na przykładzie minitabletek pokazano również, że wyższa lepkość nośników żelowych zapobiega zbyt szybkiemu rozpadowi zawieszonych w nich cząstek (*Ryc. 41*) oraz ich sedymentacji w powstałej zawiesinie (*Tab. 37*). Doustne nośniki żelowe mogą być dobrą alternatywą dla tradycyjnych form płynnych, takich jak syropy czy napoje, szczególnie, że po zawieszeniu w żelu otoczki minitabletek i peletek powlekanych były bardziej odporne na rozpad niż w płynach (*Ryc. 22, Tab. 34, Tab. 40*), co może wspomagać efekt maskowania smaku. Z drugiej strony jednak przykład żelu CMC-S, stosowanego do badania uwalniania CC i Val z minitabletek, pokazuje, że nieodpowiednio wybrany nośnik żelowy o słabej rozpuszczalności/dyspergowalności w płynie akceptorowym (lub *in vivo* w soku żołądkowym) może skutecznie spowolnić lub nawet zahamować proces uwalniania substancji leczniczych z zawieszonych w nim stałych cząstek i znacząco ograniczać biodostępność podawanego leku, nawet w przypadku, gdy podawane stałe formy leku charakteryzują się szybkim i niemodyfikowanym uwalnianiem (*Ryc. 21 - Ryc. 23*).

Badania technologiczne nad wielokompartmentową postacią leku dla dzieci uzupełniono także analizą ich akceptowalności w docelowej grupie pacjentów. W tym celu przeprowadzono badanie kliniczne z udziałem dzieci (2- i 3-latków), w którym badano umiejętność połykania minitabletek podawanych po kilka jednostek w jednej dawce, zawieszonych w smakowym kisielu doustnym.

W badaniu tym odnotowano dużo większą skuteczność i łatwość połykania, niż oczekiwano, a minitabletki jako postać wielokompartmentowa były bardzo dobrze akceptowalne, nawet u tak małych dzieci. Było to widoczne szczególnie w ostatnim dniu badania, kiedy większość przebadanych dzieci poradziła sobie z połknięciem 10 minitabletek o średnicy 3 mm (75% 2-latki; 93% 3-latki). Otrzymane wyniki potwierdziły wysoką akceptowalność minitabletek u bardzo małych dzieci, opisywaną już w literaturze dla pojedynczych cząstek [64,65,127,128].

Znacząco wysoka zdolność połykania minitabletek w obu grupach wiekowych (*Tab. 41, Ryc. 42*) pozwoliła na potwierdzenie, że minitabletki mogą stanowić bardzo bezpieczną i atrakcyjną formą doustnych leków pediatrycznych. Dodatkowo, dzięki możliwości elastycznego doboru dawki leku poprzez odliczenie potrzebnej liczby jednostek, minitabletki to postać leku, która powinna być właściwą alternatywą dla płynów oraz obiecującą pediatryczną formą leku, dedykowaną dzieciom nawet poniżej 4 roku życia. Wysoka częstotliwość żucia jednostek przed połknięciem, odnotowana w obu grupach wiekowych, uniemożliwia jednak wprowadzenie do lecznictwa pediatrycznych minitabletek o modyfikowanym uwalnianiu, dlatego minitabletki

dla dzieci powinny być rozważane tylko jako konwencjonlane formy o niemodyfikowanym uwalnianiu.

Dodatkowym atrybutem produktu powinno być odpowiednie opakowanie/urządzenie dozujące dla minitabletek. Przeprowadzone obserwacje wskazują, że minitabletki jako forma wielozbiornikowa wymagają stworzenia precyzyjnego i łatwego w użyciu dozownika, który mógłby być wygodnie obsługiwany jedną ręką i uprościłby dokładne dozowanie jednostek na łyżeczkę.

Poza skutecznością i bezpieczeństwem stosowania, właściwa postać leku pediatrycznego powinna także charakteryzować się odpowiednim smakiem, który jest głównym wymogiem akceptowalności leku u dzieci. Ponieważ Val ma gorzki smak, przeprowadzono badania dla minitabletek z Val. Do testów wykorzystano formulacje ODT, a także konwencjonalne minitabletki niepowlekane oraz powlekane otoczką z *Eudragitu E* i HPMC. Ze względów etycznych nie można było wykonać badania organoleptycznego u dzieci, w związku z czym analiza ta została przeprowadzono z udziałem zdrowych dorosłych ochotników (*Metodyka p. 8.1*), a także *in vitro* – przy użyciu elektronicznego języka (*Metodyka p. 8.2*) .

Organoleptyczna ocena poszczególnych formulacji dowiodła, że minitabletki różnią się między sobą głównie pod względem odczuwania słodkości i goryczy (*Ryc. 44*). Pod względem nasilniejszego odczuwania słodkiego smaku minitabletki ODT wyraźnie odróżniały się od pozostałych formulacji, co było spowodowane zawartością słodkiego mannitolu i silnie słodkiej sukralozy (*Ryc. 44c*). Ze względu na najkrótszy czas rozpadu to minitabletki ODT powinny być ocenione jako najbardziej gorzkie, ponieważ uwalnianie gorzkiego Val odbywa się w jamie ustnej, a substancja lecznicza najszybciej osiąga bezpośredni kontakt z kubkami smakowymi na języku. Analiza statystyczna jednak pokazała, że pod względem odczuwania goryczy minitabletki ODT nie są oceniane gorzej, niż niepowlekane rdzenie (*Ryc. 44b*). Oznacza to, że mimo szybkiego rozpadu minitabletek ODT, efekt odczuwania goryczy jest przynamniej częściowo maskowany przez silnie substancje słodzące, które rozpuszczają się w ślinie dużo szybciej od Val.

Najwyższą akceptację smaku zarejestrowano dla minitabletek powlekanych, co dowodzi, że otoczka skutecznie maskowała smak gorzkiej substancji leczniczej (*Ryc. 44e*). Co ciekawe, analiza statystyczna nie wykazała jednak istotnych różnic w ocenie oragnoleptycznej pomiędzy HPMC a *Eudragitem E*, użytymi jako polimery otoczki. Oznacza to, że w technologii maskowania smaku hydrofilowa HPMC może być jednakowo skuteczna jak nierozpuszczalny w wyższym pH *Eudragit E*. Biorąc pod uwagę fakt, że hypromeloza nie jest polimerem o rozpuszczalności zależnej od pH, uzyskane wyniki mogą sugerować jedynie, że podobny efekt maskowania został osiągnięty odpowiednią grubością otoczki minitabletek, a czas utrzymywania minitabletki w ustach podczas badania (60 s) był za krótki na całkowite rozpuszczenie obu filmów.

Różnica smaku minitabletek niepowlekanych (Val1N) i powlekanych *Eudragitem E* (Val1P), wskazana w badaniu organoleptycznym, została potwierdzona doświadczalnie przy użyciu elektronicznego języka, składającego się z 16 elektrod jonoselektywnych (*Ryc. 45*). Wykresy sygnałów z elektrod wyraźnie pokazują, że obrazy elektrochemiczne wszystkich trzech płynów akceptorowych zmieniają się w czasie jedynie dla minitabletek niepowlekanych, co było wynikiem uwalniania Val ze rdzeni. Niezmieniony sygnał z elektrod zarejestrowany dla wszystkich minitabletek powlekanych wskazuje, że otoczka zapobiegała rozpadowi minitabletki, stanowiąc skuteczną barierę w uwalnianiu Val i maskowaniu jego smaku.

# VI. Wnioski

Podjęto próbę opracowania minitabletek i peletek jako innowacyjnych doustnych postaci leku pediatrycznego, stosując dwie substancje lecznicze: kandesartan cyleksetylu (CC) oraz walsartan (Val). Na podstawie wyników wielokierunkowych badań o charakterze technologicznym, analitycznym i aplikacyjnym wyciągnięto następujące wnioski:

1. Opracowane dla szerokiej grupy wiekowej dzieci schematy dawkowania ilościowego minitabletek oraz peletek z CC i Val, uwzględniające rozmiar jednostek, mogą stać się uniwersalnym narzędziem w projektowaniu produkcji minitabletek i peletek jako wielozbiornikowych postaci leku pediatrycznego.

2. Udowodniono, że do wytwarzania minitabletek można zastosować tradycyjne substancje pomocnicze, znane technologie oraz istniejące urządzenia i linie produkcyjne, uzyskując minitabletki o satysfakcjonującej jakości. Kontrola jakości minitabletek wymagała modyfikacji metodyki stosowanej do analizy tradycyjnych tabletek, co przede wszystkim dotyczyło badania uwalniania, czasu rozpadu i twardości. Problemem okazała się zbyt niska dawka substancji leczniczych w minitabletkach powlekanych oraz spadek zawartości Val (o ok. 10%) w warunkach przyspieszonego starzenia.

3. Minitabletki niepowlekane charakteryzowały się szybkim uwalnianiem substancji leczniczych (ponad 80% dawki uwalniane do 20 min). Spośród peletek formulacje z karagenem i skrobią wykazywały najszybsze uwalnianie.

4. W celu maskowania smaku powlekano minitabletki i peletki polimerem *Eudragit E*, nierozpuszczalnym w obojętnym pH śliny. Warunki procesu powlekania w aparacie fluidalnym zostały zoptymalizowane. Ponieważ ze względu na trwałość substancji leczniczych badanie uwalniania *in vitro* należało prowadzić w środowisku o pH 6,5, uzyskane profile uwalniania obrazowały opóźnione rozpuszczanie otoczki i nie pozwalają przewidzieć biorównoważności uzyskanych minitabletek powlekanych z tabletkami referencyjnymi *Atacand* i *Diovan*.

5. Zastosowanie gotowych handlowych mieszanek substancji pomocniczych do sporządzania minitabletek szybko rozpadających się w jamie ustnej (ODMT) okazało się skuteczne jedynie w przypadku formulacji z CC. Stosunkowo wysoka dawka silnie hydrofobowego Val w masach tabletkowych nie pozwoliły na otrzymanie minitabletek ODMT o odpowiednich właściwościach fizycznych i szybkim uwalnianiu.

6. Wytypowano żele polimerowe z karmelozy sodowej i karbomeru o odpowiedniej lepkości i konsystencji, które mogłyby być stosowane w pediatrii jako standardowe nośniki dla minitabletek i peletek. Badania *in vivo* są jednak niezbędne dla oceny wpływu żelu na biodostępność substancji leczniczych z minitabletek powlekanych.

7. Badanie zdolności połykania minitabletek z żelem doustnym przez dzieci w wieku przedszkolnym (2-3-latki) potwierdziło wysoką akceptowalność minitabletek jako wielokompartmentowej postaci leku pediatrycznego. Jednak ze względu na znaczącą częstość incydentów gryzienia cząstek, rozwój minitabletek jako formy leku dla dzieci powinien obejmować formy o niemodyfikowanym uwalnianiu.

8. Prowadzone w warunkach *in vivo* badania smaku minitabletek z Val jednoznacznie potwierdzają wyższą akceptowalność postaci powlekanej, a różnicę potwierdzono w badaniach *in vitro* ze „sztucznym językiem". Skuteczne maskowanie smaku osiągnięto nie tylko poprzez zastosowanie *Eudragitu E*, ale także hypromelozy, pod warunkiem zastosowania otoczki odpowiedniej grubości.

# VII. Spis rycin

*Ryc. 1 Technologia „Gel Together", wykorzystująca żel doustny do ułatwienia połykania stałych doustnych form leku. a - wygląd saszetki, b - sposób podawania. ..... 26*

*Ryc. 2 Systemy doustnego podawania leków w formie płynnej noworodkom i niemowlętom; a – silikonowa nakładka laktacyjna, b – butelka do karmienia Rx MediBottle. ..... 27*

*Ryc. 3 Urządzenia do dawkowania minitabletek ..... 46*

*Ryc. 4 Sposoby umieszczania minitabletek w zlewce aparatu łopatkowego: a - "sinker", b - koszyczek I, c - koszyczek II. ..... 61*

*Ryc. 5 Zestaw do badania czasu rozpadu form szybko rozpadających się w jamie ustnej [167]. ..... 65*

*Ryc. 6 Przykladowe chromatogramy roztworów CC (a) i Val (b) o stężeniu 1 µg/ mL, rejestrowane w podanych warunkach chromatograficznych..... 72*

*Ryc. 7 Geometria i ułożenie łyżeczki w zestawie do badania wytrząsania żelu. ..... 74*

*Ryc. 8 Skala do oceny wyczuwalności cząstek stałych zawieszonych w badanych nośnikach. ..... 77*

*Ryc. 9 Algorytm podawania minitabletek podczas badania umiejętności połykania u dzieci. ..... 80*

*Ryc. 10 Wyniki analizy sitowej granulatów z CC i Val. ..... 86*

*Ryc. 11 Wygląd mieszaniny powlekającej na poszczególnych etapach jej sporządzania ..... 88*

*Ryc. 12 Czas rozpadu minitabletek placebo poszczególnych serii powlekanych polimerem Eudragit E, badany metodą statyczną i dynamiczną oraz odporność otrzymanych otoczek na pękanie w 0,1 mol/L HCl i w buforze fosforanowym o pH 6,5. ..... 91*

*Ryc. 13 Obraz z mikroskopu stereoskopowego powlekanych minitabletek placebo podczas badania czasu rozpadu metodą statyczną w pH 6,5 (seria IIa). ..... 92*

*Ryc. 14 Czas rozpadu minitabletek powlekanych z CC i Val, badany metodą dynamiczną w aparacie PharmaTest oraz metodą statyczną. ..... 94*

*Ryc. 15 Dostępność farmaceutyczna CC z minitabletek powlekanych i niepowlekanych w porównaniu z tabletkami Atacand; n=3 ± SD; ..... 96*

*Ryc. 16 Wpływ stężenia surfaktantu – Tween 20 - w płynie akceptorowym na dostępność farmaceutyczną CC z minitabletek niepowlekanych (Kan2N), powlekanych Eudragitem E (Kan2P) i tabletek Atacand (n=3); ..... 97*

*Ryc. 17 Dostępność farmaceutyczna Val z minitabletek powlekanych i niepowlekanych w porównaniu do tabletek Diovan 80 mg; n=3 ± SD; ..... 98*

*Ryc. 18 Zjawisko flotacji minitabletek powlekanych z Val podczas badania uwalniania (punkt czasowy 30 min). ..... 98*

*Ryc. 19 Wpływ sposobu umieszczania minitabletek powlekanych z CC (a) i Val (b) w zlewce aparatu łopatkowego na profil uwalniania substancji leczniczych (formulacje Kan3P i Val1P; n=3 ± SD); ..... 99*

*Ryc. 20 Wygląd koszyczków unieruchamiających minitabletki na dnie zlewki aparatu łopatkowego, bezpośrednio po badaniu uwalniania z Kan2P (a) oraz Val1P (b – d): ..... 100*

*Ryc. 21 Wpływ żelu doustnego na dostępność farmaceutyczną CC (a) i Val (b) z minitabletek niepowlekanych i powlekanych (4 g 1% CMC-S); n=3 ± SD. ..... 101*

*Ryc. 22 Przedłużony rozpad powlekanych minitabletek z CC zawieszonych w żelu podczas uwalniania w 0,1 mol/L HCl: punkty czasowe t= 0 min (a)i t= 30 min (b).* ..... *102*

*Ryc. 23 Wygląd powlekanych minitabletek z Val zawieszonych w żelu podczas badania uwalniania* ..... *102*

*Ryc. 24 Obraz mikroskopowy minitabletek wybranych formulacji przed (t=0) i po badaniu trwałości w warunkach przyspieszonego starzenia (blistry PVC-Alu, 45°C, 75% RH): a, b – Kan2N-2; c, d – Kan2P; e, f – Val1N; g, h – Val1P.* ..... *104*

*Ryc. 25 Profile dostępności farmaceutycznej CC (a) i Val (b) z minitabletek powlekanych i niepowlekanych po 3 miesiącach przechowywania – blistry PVC-Alu, 40°C, 75% RH (n=3 ± SD).* ..... *105*

*Ryc. 26 Wygląd minitabletek ODMT (formulacja PeaCC).* ..... *106*

*Ryc. 27 Twardość, czas rozpadu i czas zwilżania minitabletek ODMT.* ..... *107*

*Ryc. 28 Dostępność farmaceutyczna CC i Val z minitabletek ODMT, n=3 ± SD.* ..... *108*

*Ryc. 29 Analiza sitowa 6 głównych serii peletek placebo.* ..... *110*

*Ryc. 30 Kulistość peletek placebo – wpływ parametrów procesu sporządzania, składu i wielkości.* ..... *111*

*Ryc. 31 Obrazy mikroskopowe wybranych formulacji peletek placebo: a - II, b – VII, c - IIIa; d - IIId.* ..... *111*

*Ryc. 32 Analiza sitowa serii peletek z CC i Val.* ..... *113*

*Ryc. 33 Kulistość poszczególnych frakcji rdzeni peletek z CC i Val.* ..... *113*

*Ryc. 34 Obraz mikroskopowy peletek formulacji CC1N (a) i CC1P (b) oraz przekrój przez peletkę CC1P (c).* ..... *115*

*Ryc. 35 Szybkość uwalniania CC z peletek niepowlekanych i powlekanych Eudragitem E w zależności od miejsca inkorporacji substancji leczniczej (CC1, CC3 – rdzeń, CC2 - otoczka) oraz składu rdzenia (peletki celulozowo – laktozowe: CC1 lub skrobiowo – karagenowe: CC3).* ..... *116*

*Ryc. 36 Szybkość uwalniania Val z peletek niepowlekanych i powlekanych - wpływ obecności otoczki i metody umieszczenia peletek w komorze uwalniania w zależności od szybkości obrotów łopatki/koszyczka.* ..... *117*

*Ryc. 37 Zjawisko pęcznienia peletek karagenowych podczas badania uwalniania na przykładzie formulacji Vln1P:* ..... *118*

*Ryc. 38 Wykresy lepkości i ciągliwości smakowych żeli doustnych z karbomeru (PAA) i karmelozy sodu (CMC).* ..... *119*

*Ryc. 39 Reogramy wybranych smakowych żeli doustnych z karbomeru (PAA-P) i karmelozy sodu (CMC-S).* ..... *120*

*Ryc. 40 Wpływ szybkości wytrząsania łyżeczki i początkowej ilości żelu na ostateczną masę żelu wylanego z łyżeczki dla wybranych nośników z karbomeru (PAA-P) i karmelozy (CMC-S).* ..... *121*

*Ryc. 41 Czas rozpadu minitabletek placebo o średnicy 2 i 3 mm w wybranych smakowych żelach doustnych z karbomeru (PAA-P) i karmelozy sodu (CMC-S) oraz w wodzie.* ..... *122*

*Ryc. 42 Wyniki przyjęcia doustnego minitabletek w ciągu 4 dni badania.* ..... *127*

*Ryc. 43 Umiejętność połykania minitabletek u dzieci – wpływ wieku (a) i płci (b).* ..... *128*

*Ryc. 44 Ogólna ocena smaku minitabletek z Val (a) oraz ocena poszczególnych właściwości organoleptycznych: intensywności zapachu (b), smaku gorzkiego (c), słodkiego (d) i słonego (e).* . *131*

*Ryc. 45 Przykładowe sygnały z elektrod czujnikowych w trakcie badania smaku minitabletek z Val (formulacje Val1N i Val1P) zarejestrowane w wodzie (a), buforze fosforanowym pH 6,8 (b)*

*i sztucznej ślinie (c) oraz powtarzalność sygnałów dla wszystkich czujników (sztuczna ślina, punkt czasowy 10 min, n=8 ± SD)(d).* ..... *132*

# VIII. Spis tabel

*Tab. 1 Odmienności fizjologiczne u dzieci wpływające na losy leku w organizmie [1,3,5]. ..... 15*

*Tab. 2 Charakterystyka grup wiekowych dzieci pod względem wymagań farmakoterapii [4,6]. ..... 16*

*Tab. 3 Działania niepożądane wybranych substancji pomocniczych w populacji pediatrycznej [5,32,38,44,47,48]. ..... 23*

*Tab. 4 Przykłady pediatrycznych doustnych produktów leczniczych o słabej akceptowalności u dzieci [26]. ..... 28*

*Tab. 5 Substancje słodzące, wykorzystywane do maskowania smaku w doustnych postaciach leku dla dzieci [47,48,74]. ..... 30*

*Tab. 6 Opatentowane platformy technologiczne maskowania smaku [48,76]. ..... 31*

*Tab. 7 Przykłady pediatrycznych produktów leczniczych w formie płynnej (roztwory, zawiesiny, krople) [4,87–92]. ..... 34*

*Tab. 8 Przykłady doustnych preparatów leczniczych dla dzieci, wymagających dodatku wody przed podaniem..... 36*

*Tab. 9 Przykłady preparatów handlowych w formie stałej zarejestrowane dla dzieci [4,100]. ..... 38*

*Tab. 10 Preparaty pediatryczne w nowoczesnych formach doustnych [4,101–106]. ..... 40*

*Tab. 11 Przykłady komercyjnie dostępnych technologii wytwarzania tabletek szybko rozpadających się w jamie ustnej wykorzystanych w produkcji tabletek ODT dla dzieci [114–119]. ..... 42*

*Tab. 12 Produkty lecznicze w formie minitabletek..... 45*

*Tab. 13 Dawkowanie walsartanu i kandesartanu cyleksetylu przyjęte w projektowanych postaciach leku. ..... 54*

*Tab. 14 Skład jakościowy i ilościowy [%] granulatów do tabletkowania. ..... 55*

*Tab. 15 Ustalone parametry procesu kompresji mas tabletkowych z Val i CC. ..... 57*

*Tab. 16 Skład mieszaniny do powlekania minitabletek (Evonik). ..... 58*

*Tab. 17 Parametry badania dostępności farmaceutycznej CC i Val z minitabletek w aparacie łopatkowym. ..... 62*

*Tab. 18 Skład jakościowy i ilościowy [%] minitabletek ODMT z CC i Val. ..... 63*

*Tab. 19 Parametry procesu sporządzania peletek placebo i z substancjami leczniczymi. ..... 66*

*Tab. 20 Skład [% w/w] smakowych żeli doustnych. ..... 72*

*Tab. 21 Skład jakościowy i ilościowy minitabletek placebo do badania in vivo właściwości maskujących smakowych żeli doustnych. ..... 76*

*Tab. 22 Parametry procesu powlekania minitabletek placebo do badania umiejętności połykania u dzieci. ..... 79*

*Tab. 23 Formulacje stosowane w badaniu smaku in vivo. ..... 82*

*Tab. 24 Oznaczenie elektrod matrycy czujnikowej "elektroniczego języka", wykorzystane do badania smaku minitabletek z walsartanem, oraz wybrane parametry kalibracji czujników. ..... 83*

*Tab. 25 Właściwości fizyczne granulatów do tabletkowania. ..... 86*

*Tab. 26 Parametry procesu tabletkowania granulatów z Val i CC. ..... 87*

*Tab. 27 Optymalizacja procesu powlekania minitabletek placebo mieszaniną powlekającą z Eudragit E. 89*

*Tab. 28 Właściwości fizyczne minitabletek niepowlekanych. ..... 92*

*Tab. 29 Parametry procesu powlekania minitabletek z CC i Val w aparacie AirCoater oraz charakterystyka produktu. ..... 93*

*Tab. 30 Oznaczona zawartość CC i Val (n=5 ± SD) w sporządzonych minitabletkach (deklarowane dawki: 0,90 mg CC lub 5,0 mg Val) w czasie t=0 oraz po 3-miesięcznym badaniu stabilności w warunkach przyspieszonego starzenia (n=3 ± SD, blistry PVC-Alu, 45°C, 75%RH). ..... 95*

*Tab. 31 Właściwości fizyczne minitabletek niepowlekanych z CC i Val po 3-miesięcznym przechowywaniu w komorach klimatycznych (blistry PVC-Alu, 45°C, 75%RH). ..... 103*

*Tab. 32 Właściwości fizyczne minitabletek ODMT z CC i Val (deklarowane dawki 1,2 mg CC lub 7 mg Val). ..... 107*

*Tab. 33 Właściwości fizyczne niepowlekanych rdzeni peletek z CC i Val. ..... 112*

*Tab. 34 Parametry procesu powlekania i właściwości fizyczne peletek powlekanych Eudragitem E. ..... 114*

*Tab. 35 Zawartość CC i Val w peletkach. ..... 115*

*Tab. 36 Dyspergowalność minitabletek i peletek placebo w smakowych żelach doustnych z karmelozy (CMC-S) i karbomeru (PAA-P). ..... 123*

*Tab. 37 Sedymentacja minitabletek i peletek w wybranych żelach CMC-S i PAA-P – czas opadania na odcinku 10 mm (n=3 ± SD) ..... 124*

*Tab. 38 Stopień wyczuwalności w jamie ustnej minitabletek i peletek zawieszonych w żelach smakowych. ..... 124*

*Tab. 39 Struktura płci i wieku populacji pacjentów pediatrycznych, zakwalifikowanych do badania połykania minitabletek. ..... 125*

*Tab. 40 Właściwości fizyczne minitabletek użytych w badaniu umiejętności połykania u dzieci [średnia ± SD]. ..... 126*

*Tab. 41 Całkowita zdolność połykania minitabletek zawieszonych w żelu doustnym w zależności od płci i wieku badanych dzieci oraz wpływ rozmiaru i liczby minitabletek na zdolność ich połykania (test $X^2$ Yates'a, α=0,05). ..... 127*

# IX. Piśmiennictwo


1. Bowles A., Keane J., Ernest T., Clapham D., Tuleu C.: ***Specific aspects of gastro-intestinal transit in children for drug delivery design***, Int. J. Pharm. (2010), 395: 37–43.

2. Kearns G.L., Abdel-Rahman S.M., Alander S.W. et al.: ***Developmental pharmacology - drug disposition, action, and therapy in infants and children***, N. Engl. J. Med. (2003), 349: 1157–67.

3. Strolin Benedetti M., Baltes E.L.: ***Drug metabolism and disposition in children***, Fundam. Clin. Pharmacol. (2003), 17: 281–99.

4. Strickley R.G., Iwata Q., Wu S., Dahl T.C.: ***Pediatric drugs--a review of commercially available oral formulations***, J. Pharm. Sci. (2008), 97: 1731–74.

5. Ali A.A., Charoo N.A., Abdallah D.B.: P***ediatric drug development: formulation considerations***, Drug Dev. Ind. Pharm. (2014), 9045: 1–17.

6. International Conference on Harmonisation (ICH): ***Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population (E11)***, (2000), 1–16.

7. Tan E., Cranswick N.E., Rayner C.R., Chapman C.B.: ***Dosing information for paediatric patients: Are they really "therapeutic orphans"?***, Med. J. Aust. (2003), 179: 195–8.

8. Conroy S., Choonara I. et al.: ***Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries,*** European Network for Drug Investgation in Children, BMJ (2002), 320: 79–82.

9. Bavdekar S.B., Gogtay N.J.: ***Unlicensed and off-label drug use in children***, J. Postgraduated Med. (2005), 51: 249–52.

10. Standing J.F., Tuleu C.: ***Paediatric formulations - Getting to the heart of the problem***, Int. J. Pharm. (2005), 300: 56–66.

11. Schirm E., Tobi H., de Vries T.W. et al.: ***Lack of appropriate formulations of medicines for children in the community***, Acta Paediatr. (2003), 92: 1486–9.

12. Food and Drug Administration: ***Regulations requiring manufacturers to assess the safety and effectiveness of new drugs and biological products in pediatric patients***, (1994), 1–77.

13. The European Parliament and The Council of the European Union: ***Regulation of the European Parliament and of the Council on Medicinal Products for Paediatric Use and Amending Regulation***, Off. J. Eur. Union. (2006), 378: 1–19.

14. World Health Organization: ***Annex 5: Development of paediatric medicines: points to consider in formulation***, Forty-sixth Rep. WHO Expert Comm. Specif. Pharm. Prep. (2012), 235.

15. EMA, Committee of Medicinal Products for Human Use: ***Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use***, EMA/CHMP/QWP/805880 Rev. 2, (2013), 1–24.

16. van Riet-Nales D.A., Ferreira J.A., Schobben A.F.A.M. et al.: ***Methods of administering oral formulations and child acceptability***, Int. J. Pharm. (2015), 491: 261–7.

17. Ernest T.B., Craig J., Nunn A. et al.: ***Preparation of medicines for children - A hierarchy of classification***, Int. J. Pharm. (2012), 435: 124–30.

18. Richey R.H., Shah U.U., Peak M. et al.: ***Manipulation of drugs to achieve the required dose is intrinsic to paediatric practice but is not supported by guidelines or evidence***, BMC Pediatr. (2013), 13: 81.

19. Schmidt L.E., Dalhoff K.: ***Food-drug interactions***, Drugs (2002), 62: 1481–502.

20. Johnson D.A., Roach A.C., Carlsson A.S. et al.: ***Stability of esomeprazole capsule contents after in vitro suspension in common soft foods and beverages***. Pharmacotherapy (2003), 23: 731–4.

21. Novartis: ***Glivec - Summary of Product Characterization***, (2007), 1–186.

22. Paddock Laboratories: ***Ora Sweet - charakterystyka produktu***, (2010), 1–2.

23. Paddock Laboratories: ***Ora Blend - charakterystyka produktu***, (2010), 1–2.

24. Paddock Laboratories: ***Ora-Plus - charakterystyka produktu***, (2010), 1–2.

25. Kluk A., Sznitowska M.: ***Problemy z przygotowaniem ex tempore zawiesin pediatrycznych***. Farm. Pol. (2011), 67: 573–6.

26. Venables R., Stirling H., Batchelor H., Marriott J.: ***Problems with oral formulations prescribed to children: a focus group study of healthcare professionals***, Int. J. Clin. Pharm. (2015), 37: 1057–67.

27. Wang S.: ***Formulations in paediatric investigation plans (PIPs): Introduction to PIP quality section and regulatory framework***, Int. J. Pharm. (2015), 492: 332–4.

28. Breitkreutz J.: ***European perspectives on pediatric formulations***, Clin. Ther. (2008), 30: 2146–54.

29. European Medicines Agency: ***Paediatric investigation plans***, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000608.jsp&mid=WC0b01ac0580925b1b (dostęp 05.06.2016).

30. European Commission: ***Guideline on the format and content od applications for agreement or modification od a paediatric investigation plan*** (2014/C 338/01), Off. J. Eur. Union. (2014), 338: 1–17.

31. Nunn T.: ***Quality and the European Medicines Investigation Plan (PIP)***, GRiP – Webinar Recording, (2013)

32. European Medicines Agency: ***Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben as excipients in human medicinal products for oral use***, EMA/CHMP/SWP/272921/2012, (2013), 44: 1–11.

33. European Medicines Agency: ***Guideline on the use of phthalates as excipients in human medicinal products***, EMA/CHMP/SWP/362974/2012, (2014), 44: 1–13.

34. Quijano Ruiz B., Desfontaine E., Arenas-López S., Wang S.: ***Pediatric formulation issues identified in Paediatric Investigation Plans***, Expert Rev. Clin. Pharmacol. (2014), 7: 25–30.

35. Kristensen H.G.: ***WHO guideline development of paediatric medicines: points to consider in pharmaceutical development***, Int. J. Pharm. (2012), 435: 134–5.

36. European Medicines Agency: ***Reflection paper: Formulation of Choice for the Paediatric Population***, EMA/CHMP/PEG/194810/2005, (2006), 1-45.

37. Walsh J.: ***Excipients for the formulation of medicines for children***, (2012), European Industrial Pharmacy, 13: 14–16.

38. autor nieznany: ***Excipients enhance the palatability of paediatric medicines , but may cause adverse effects***, Drug Ther. Perspect. (2003), 19: 23–7.

39. Mills S.: ***Pharmaceutical excipients – an overview including considerations for paediatric dosing***, training workshop, World Heal. Organ. (2010), 1–44.

40. Pifferi G., Restani P.: ***The safety of pharmaceutical excipients***, Farmaco (2003), 58: 541–50.

41. Nahata M.C.: ***Safety of "inert" additives or excipients in paediatric medicines***, Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. (2009), 94: 392–3.

42. Passos I.A., Sampaio F.C., Martínez C.R. et al.: ***Sucrose concentration and pH in liquid oral pediatric medicines of long-term use for children***, Rev. Panam. Salud Publica (2010), 27: 132–7.

43. Arora R., Mukherjee U., Arora V.: ***Erosive potential of sugar free and sugar containing pediatric medicines given regularly and long term to children***, Indian J. Pediatr. (2012), 79: 759–63.

44. Cheeseman M.A.: ***Artificial Food Color Additives and Child Behavior***, Environ. Health Perspect. (2012), 120: 15–6.

45. EuPFI - ***STEP database***:

http://pharmacyapp-a.ucl.ac.uk:8080/eupfi/appDirectLink.do?appFlag=login

46. Cram A., Breitkreutz J., Dessetbrethes S., Nunn T., Tuleu C.: ***Challenges of developing palatable oral paediatric formulations***, Int. J. Pharm. (2009), 365: 1–3.

47. Fabiano V., Mameli C., Zuccotti G.V.: ***Paediatric pharmacology: Remember the excipients***, Pharmacol. Res. (2011), 63: 362–5.

48. Jijo A., Flowerlet M.: ***Taste masking of peadiatric formulation: a review of technologies, recent trends and regulatory aspects***, Int. J. Pharm. Pharm. Sci.(2014), 6: 12–9.

49. Lopez F.L., Ernest T.B., Tuleu C., Gul M.O.: ***Formulation approaches to pediatric oral drug delivery: benefits and limitations of current platforms***, Expert Opin. Drug Deliv. (2015), 12: 1727–40.

50. Walsh J., Bickmann D., Breitkreutz J., Chariot-Goulet M.: ***Delivery devices for the administration of paediatric formulations: overview of current practice, challenges and recent developments***, Int. J. Pharm. (2011), 415: 221–31.

51. Griessmann K., Breitkreutz J., Schubert-Zsilavecz M., Abdel-Tawab M.: ***Dosing accuracy of measuring devices provided with antibiotic oral suspensions***, Paediatr. Perinat. Drug Ther. (2007), 8: 61–70.

52. Madlon-Kay D.J., Mosch F.S.: ***Liquid medication dosing errors***, J. Fam. Pract. (2000), 49: 741–4.

53. Sobhani P., Christopherson J., Ambrose P.J., Corelli R.L.: ***Accuracy of oral liquid measuring devices: comparison of dosing cup and oral dosing syringe***, Ann. Pharmacother. (2008), 42: 46–52.

54. Yin H.S., Mendelsohn A.L., Wolf M.S. et al.: ***Parents' medication administration errors: role of dosing instruments and health literacy***, Arch. Pediatr. Adolesc. Med. (2010), 164: 181–6.

55. Brown D., Ford J.L., Nunn A.J., Rowe P.H.: ***An assessment of dose-uniformity of samples delivered from paediatric oral droppers***, J. Clin. Pharm. Ther. (2004), 29: 521–9.

56. Nunn T., Williams J.: ***Formulation of medicines for children***, Br. J. Clin. Pharmacol. (2005), 59: 674–6.

57. Liu F., Ranmal S., Batchelor H.K. et al.: ***Formulation factors affecting acceptability of oral medicines in children***, Int. J. Pharm. (2015), 492: 341–3.

58. Jones D.V., Work C.E.: ***Volume of a swallow***, Am. J. Dis. Child. (1961), 102: 427.

59. Kaplan B.J., Steiger R.A., Pope J. et al.: ***Successful treatment of pill-swallowing difficulties with***

***head posture practice***, Paediatr. Child Health (2010), 15: 1–5.

60. Babbitt R.L., Parrish J.M., Brierley P.E., Kohr M.A.: ***Teaching developmentally disabled children with chronic illness to swallow prescribed capsules***, J. Dev. Behav. Pediatr. (1991), 229–35.
61. Garvie P.A., Lensing S., Rai S.N.: ***Efficacy of a pill-swallowing training intervention to improve antiretroviral medication adherence in pediatric patients with HIV/AIDS***, Pediatrics. (2007), 119: 893–9.
62. Cruz-Arrieta E.: ***Pill-swallowing Training : A Brief Pediatric Oncology Report***, Prim. Psychiatry (2008), 15: 49–53.
63. Czyzewski D.I., Runyan D.R., Lopez M.A., Cales N.R.: ***Teaching and Maintaining Pill Swallowing in HIV - Infected***, [online] www.medscape.com/viewarticle/410255
64. Klingmann V., Seitz A., Meissner T. et al.: ***Acceptability of uncoated mini-tablets in neonates—a randomized controlled trial***, J. Pediatr. (2015), 167: 893–6.
65. Klingmann V., Spomer N., Lerch C. et al.: ***Favorable acceptance of mini-tablets compared with syrup: a randomized controlled trial in infants and preschool children***, J. Pediatr. (2013), 163: 1728–32.
66. ***Clarosip 125 mg granules for oral suspension*** - package leaflet.
67. ***Gel Together brochure*** - brand new dosage form. pdf
68. ***Pill Glide - swallowing spray***, http://pillglide.com/product.asp
69. Gerrard S.E., Baniecki M.L., Sokal D.C. et al.: ***A nipple shield delivery system for oral drug delivery to breastfeeding infants: microbicide delivery to inactivate HIV***, Int. J. Pharm. (2012), 434: 224–34.
70. Kraus D.M., Stohlmeyer L.A., Hannon P.R., Freels S.A.: ***Effectiveness and infant acceptance of the Rx Medibottle versus the oral syringe***, Pharmacother. Off. J. Am. Coll. Clin. Pharm. (2001), 21: 416–23.
71. http://www.medibottle.com/home.html
72. El-Refaie W.M., El-Massik M.A., Abdallah O.Y., Khalafallah N.M.: ***Formulation and evaluation of taste-masked paracetamol-lipid sachets and chewable tablets***, J. Pharm. Investig. (2014), 44: 431–42.
73. http://www.flavorx.com
74. Rowe C.R., Sheskey J.P., Quinn M.E. (ed.): ***Handbook of pharmaceutical excipients***, 6th edition, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, Londyn (2009), 3-735.
75. Khan M.A.: ***Some challenges in the development of pediatric formulations***, Pediatric Advisory Committee, Gaithersburg, 2012.
76. Kaushik D., Dureja H.: ***Recent patents and patented technology platforms for pharmaceutical taste masking***, Recent Pat. Drug Deliv. Formul. (2014), 8: 37–45.
77. Kiel J.S., Thomas H.G. et al.: ***Process for preparing tannate liquid and semi-solid dosage forms***, US Patent, US7094429 (2005).
78. Oh Y.J., Choi G., Choy Y. Bin, Park J.W., Park J.H., Lee H.J. et al.: ***Aripiprazole montmorillonite: a new organic-inorganic nanohybrid material for biomedical applications***, Chem. (2013), 19: 4869–75.
79. Becicka B., Michalson E.: ***New methods for taste masking,*** patent WO2008157228 (2008).
80. Greene T.A., Alarcon S., Thomas A. et al.: ***Probenecid inhibits the human bitter taste receptor***

***TAS2R16 and suppresses bitter perception of salicin***, PLoS One. (2011), 6: 20123.

81. Schiffman S.S.: ***Critical illness and changes in sensory perception***, Proc. Nutr. Soc. (2007), 66: 331–45.
82. Doty R.L., Shah M., Bromley S.M.: ***Drug-induced taste disorders***, Drug Saf. (2008), 31: 199–215.
83. EU Guideline: ***Ethical considerations for clinical trials on medicinal products with the pediatric population***, (2008), 1–34.
84. Woertz K., Tissen C., Kleinebudde P., Breitkreutz J.: ***Taste sensing systems (electronic tongues) for pharmaceutical applications***. Int. J. Pharm. (2011), 417: 256–71.
85. Ciosek P., Mamińska R., Dybko A., Wróblewski W.: ***Potentiometric electronic tongue based on integrated array of microelectrodes***. Sensors Actuators B (2007), 127: 8–14.
86. ***Xyzal, roztwór doustny 0,5 mg/mL -*** Charakterystyka Produktu Leczniczego.
87. ***Pedicetamol, roztwór doustny 100 mg.mL -*** Charakterystyka Produktu Leczniczego.
88. ***Fenistil, krople doustne 1mg/mL*** - Charakterystyka Produktu Leczniczego.
89. ***Espumisan, krople doustne 40 mg/mL*** - Charakterystyka Produktu Leczniczego.
90. ***Sinecod, krople doustne 5 mg/mL*** - Charakterystyka Produktu Leczniczego.
91. ***Juvit C, krople doustne, 100 mg/mL*** - Charakterystyka Produktu Leczniczego.
92. ***Pulneo, krople doustne 25 mg/mL*** - Charakterystyka Produktu Leczniczego.
93. Cuña M., Vila Jato J.L., Torres D.: ***Controlled-release liquid suspensions based on ion-exchange particles entrapped within acrylic microcapsules***, Int. J. Pharm. (2000), 199: 151–8.
94. Emami J., Varshosaz J., Amirsadri M., Ahmadi F.: ***Preparation and evaluation of a sustained-release suspension containing theophylline microcapsules***, African J. Pharm. Pharmacol. (2012), 6: 2091–9.
95. Mishra B., Sahoo B.L., Mishra M., Shukla D., Kumar V.: ***Design of a controlled release liquid formulation of lamotrigine***, Daru (2011),;19: 126–37.
96. Amrol D.: ***Single-dose azithromycin microsphere formulation: a novel delivery system for antibiotics***, Int. J. Nanomedicine (2007), 2: 9–12.
97. Childress A., Sallee F.R.: ***The use of methylphenidate hydrochloride extended-release oral suspension for the treatment of ADHD***, Expert Rev. Neurother. (2013), 13: 979–88.
98. Bar-Shalom D., Slot L., Fischer G., Hemmingsen P.H.: ***Swellable dosage form comprising gellan gum***, US patent US20120039969 A1 (2012).
99. Canavan N.: ***A spoon of sugar***, Pharmaceutical Formulation & Quality (2011), April/May: 18.
100. ***Apap Junior, granulat doustny 25 mg***, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
101. http://www.strepsils.pl/gama-lekow-strepsils/strepsils-junior
102. ***Junior Cholinex*** - informacje o suplemencie diety, www.gsk.com.pl/DownloadProductResource.aspx?ID=1415
103. ***Natur-sept kaszel lizaki*** - informacje o suplemencie diety, http://www.aflofarm.com.pl/Produkty
104. ***Singulair 10 mg film-coated tablets, 4 mg and 5 mg chewable tablets, 4 mg oral granules - Summary of Product Characteristics,***

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010 2010.

105. ***Videx 25 mg, chewable/dispersible tablets***, Package leaflet: Information for the user.

106. ***Mintezol 500 mg, chewable tablets***- Summary of Product Characteristics,

107. Muśko M., Sznitowska M.: ***Postacie leków pediatrycznych. Cz. II. Pastylki, lizaki oraz zawiesiny recepturowe***, Farm Pol (2010), 66(5): 373-377.

108. ***ACTIQ, oral transmucosal lozenge***, Highlights of prescribing information.

109. Michele T.M., Knorr B., Vadas E.B., Reiss T.F.: ***Safety of chewable tablets for children***, J. Asthma (2002), 39: 391–403.

110. ***Tegretol 100 mg, chewable tablets***, prescribing information.

111. ***Prevacid Solutab 15 mg and 30 mg, orally disintegrated tablets of delayed release*** - Highlights of prescribing information.

112. Stoltenberg I., Breitkreutz J.: ***Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs) – A novel solid oral dosage form for paediatric use***, Eur. J. Pharm. Biopharm. (2011), 78: 462–9.

113. https://www.aprecia.com/zipdose-platform/zipdose-technology.php

114. Patil P.B., More V.N., Tour N.S.: ***Recent trends in orodispersible tablets – an overview of formulation technology and future prospects***, Int. J. Pharm. Sci. Res. (2015), 6: 1056–66.

115. Fu Y., Yang S., Jeong S.: ***Orally fast disintegrating tablets: developments, technologies, taste-masking and clinical studies***, Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst. (2004), 21: 433–76.

116. Slavkova M., Breitkreutz J.: ***Orodispersible drug formulations for children and elderly***, Eur. J. Pharm. Sci. (2015), 75: 2–9.

117. ***Zofran ODT Tablets***, GlaxoSmithKline Product Monograph.

118. ***Triaminic Cough and Runny Nose chewable tablets***, http://www.drugs.com/cdi/triaminic-cough-and-runny-nose-chewable-tablets.html

119. ***Clarinex Reditabs*** - Higlights of prescribing information.

120. ***Zuplenz - oral soluble film***, http://www.zuplenz.com/about-zuplenz/easy-to-take/

121. Allen J.D., Cobb M.E., Hillman R.S., Mungall D.R. et al.: ***Integrated drug dosage form and metering system***, US patent, 4,712,460 (1987)

122. Maniruzzaman M., Boateng J.S., Snowden M.J., Douroumis D.: ***A review of hot-melt extrusion: process technology to pharmaceutical products***, ISRN Pharm. (2012), 2012: 436763–9.

123. Buanz A.B.M., Saunders M.H., Basit A.W., Gaisford S.: ***Preparation of personalized-dose salbutamol sulphate oral films with thermal ink-jet printing***, Pharm. Res. (2011), 28: 2386–92.

124. Hai-Quan M., Yu C.K., Truong V.L., Li Y., Rangaraj D., Jiang X. et al.: ***Quick dissolving oral thin films for targeted delivery of therapeutic agents,*** WO2010002418A2 (2010).

125. Yu D.G., Shen X.X. et al.: ***Oral fast-dissolving drug delivery membranes prepared from electrospun polyvinylpyrrolidone ultrafine fibers***, Nanotechnology (2009), 20: 055104.

126. Aleksovski A., Dreu R., Gašperlin M., Planinšek O.: ***Mini-tablets: a contemporary system for oral drug delivery in targeted patient groups***, Expert Opin. Drug Deliv. (2015), 12: 65–84.

127. Thomson S.A., Tuleu C., Wong I.C.K. et al.: ***Minitablets: new modality to deliver medicines to preschool-aged children***, Pediatrics (2009), 123: 235–8.

128. Spomer N., Klingmann V., Stoltenberg I. et al.: ***Acceptance of uncoated mini-tablets in young children: results from a prospective exploratory cross-over study***, Arch. Dis. Child. (2012), 97: 283–6.

129. Flemming J., Mielck J.B.: ***Requirements for the production of microtablets: Suitability of direct-compression excipients estimated from powder characteristics and flow rates***, Drug Dev. Ind. Pharm. (1995), 21: 2239–51.

130. Lennartz P., Mielck J.B.: ***Minitabletting: Improving the compactability of paracetamol powder mixtures,*** Int. J. Pharm. (1998), 173: 75–85.

131. Tissen C., Woertz K., Breitkreutz J., Kleinebudde P.: ***Development of mini-tablets with 1mm and 2mm diameter***, Int. J. Pharm. (2011), 416: 164–70.

132. Preis M.: ***Orally disintegrating films and mini-tablets—innovative dosage forms of choice for pediatric use***, AAPS PharmSciTech (2015), 16: 234–41.

133. Lou H., Liu M., Wang L., Mishra S.R., Qu W., Johnson J. et al.: ***Development of a mini-tablet of co-grinded prednisone-Neusilin complex for pediatric use***, AAPS PharmSciTech (2013), 14: 950–8.

134. Tondo Filho V.J., Andreazza I.F., Sato M.E.O., Murakami F.S.: ***Development of a multiparticulate system containing enteric-release mini-tablets of omeprazole***, Brazilian J. Pharm. Sci. (2014), 50: 505–11.

135. Munday D.L.: ***A comparison of the dissolution characteristics of theophylline from film coated granules and mini-tablets***, Drug Dev. Ind. Pharm. (2008), 20: 2369–79.

136. Funaro C., Mondelli G.,Passerini N., Albertini N.: ***Minitablets coated in a solid-wall pan for theophylline sustained-release capsules***, Drug Deliv. (2010), 38-42.

137. Tomuta I., Leucuta S.E.: ***The influence of formulation factors on the kinetic release of metoprolol tartrate from prolong release coated minitablets***, Drug Dev. Ind. Pharm. (2007), 33: 1070–7.

138. Ishida M., Abe K., Hashizume M., Kawamura M.: ***A novel approach to sustained pseudoephedrine release: differentially coated mini-tablets in HPMC capsules***, Int. J. Pharm. (2008), 359: 46–52.

139. Mohamed F.A.A., Roberts M., Seton L., Ford J.L., Levina M., Rajabi-Siahboomi A.R.: ***The effect of HPMC particle size on the drug release rate and the percolation threshold in extended-release mini-tablets***, Drug Dev. Ind. Pharm. (2015), 41: 70–8.

140. Jammula S., Patra C.N., Swain S., Panigrahi K.C., Nayak S., Dinda S.C. et al.: ***Design and characterization of cefuroxime axetil biphasic floating minitablets***, Drug Deliv. (2015), 22: 125–35.

141. Čerpnjak K., Zvonar Pobirk A., Vrečer F., Gašperlin M.: ***Tablets and minitablets prepared from spray-dried SMEDDS containing naproxen***, Int. J. Pharm. (2015), 495: 336–46.

142. Hadi M., Rao N. et al.: ***Formulation and evaluation of mini-tablets-filled-pulsincap delivery of lornoxicam in thechronotherapeutic treatment of rheumatoid arthritis***, Pak J Pharm Sci. (2015), 28: 185–93.

143. Vemula S.K.: ***A novel approach to flurbiprofen pulsatile colonic release: formulation and pharmacokinetics of double-compression-coated mini-tablets***, AAPS PharmSciTech (2015), 16.

144. Aleksovski A., Luštrik M., Šibanc R., Dreu R.: ***Design and evaluation of a specific, bi-phase extended release system based on differently coated mini-tablets***, Eur. J. Pharm. Sci.

(2015), 75: 114–22.

145. Hadi M.A., Raghavendra Rao N.G., Srinivasa Rao A.: ***Formulation and evaluation of ileo-colonic targeted matrix-mini-tablets of Naproxen for chronotherapeutic treatment of rheumatoid arthritis***, Saudi Pharm. J. (2015), in press.

146. ***Pangrol***, J. Chem. Inf. Model. (2013), 53: 1689–99.

147. ***Orfirin long, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu*** - Charakterystyka Produktu Leczniczego.

148. ***Pancrease HL Capsules*** - Summary of Product Characteristics.

149. ***Ultrase MT*** - Prescribing information.

150. ***Tecfidera*** - Charakterystyka Produktu Leczniczego.

151. ***Lamisil Oral Granules*** - Higlights of prescribing information.

152. ***Trilipix*** - Summary of Product Characteristics.

153. Knoll A.: ***Spoon for microtablets***, patent DE29907996U1 (1999).

154. Groeschel V.: ***Dispenser for pills or tablets***, US Patent US005405047A (2004).

155. Dobkin I.T.: ***Can with built-in dispenser***, US Patent 2,664,223. (1953)

156. http://www.balda-group.com/markets-solutions/healthcare/pharma.html

157. Bredenberg S., Nyholm D., Aquilonius S.M., Nyström C.: ***An automatic dose dispenser for microtablets - A new concept for individual dosage of drugs in tablet form***, Int. J. Pharm. (2003), 261: 137–46.

158. Simonetti G.D., von Vigier R.O., Konrad M., Rizzi M., Fossali E., Bianchetti M.G.: ***Candesartan cilexetil in children with hypertension or proteinuria: preliminary data***, Pediatr. Nephrol. (2006), 21: 1480–2.

159. Flynn J.T., Meyers K.E.C., Neto J.P., de Paula Meneses R., Zurowska A., Bagga A. et al.: ***Efficacy and safety of the Angiotensin receptor blocker valsartan in children with hypertension aged 1 to 5 years***, Hypertension (2008), 52: 222–8.

160. ***Atacand tablets*** - Highlights of prescribing information.

161. ***Diovan tablets*** - Highlights of prescribing information, https://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/diovan_hct.pdf

162. ***Atacand tabletki***- Charakterystyka Produktu Leczniczego, http://leki.urpl.gov.pl/files/Atacand.pdf

163. ***Diovan 160 mg, tabletki powlekane*** - Charakterystyka Produktu Leczniczego http://leki.urpl.gov.pl/files/Diovan_tablpowl_160mg.pdf

164. ***Diovan 160 mg, tabletki powlekane*** - Ulotka dla pacjenta, https://www.novartis.pl/products/Diovan/2015_07_Diovan_tabs_LF.pdf

165. ***Atacand tabletki*** - Ulotka dla pacjenta, http://www.astrazeneca.pl

166. http://texturetechnologies.com/Request-Brochure.php

167. Wu s.h., Krieger D.G., Han Park J., Holman M.K. et al.: ***An alternative to the USP disintegration test for orally disintegrating tablets***, Pharm. Tech. (2008), 32(8): 1-6.

168. Evonik Industries: ***EUDRAGIT ® E PO protective coating with talc as anti-tacking agent***, http://eudragit.evonik.com/sites/lists/HN/Documents/evonik-quickstart-eudragit-e-po-protective-coating-with-talc-as-anti-tacking-agent-EN.pdf

169. Kluk A., Sznitowska M.: ***Preparing a coating mixture with Eudragit E PO – technological problems and suggested solutions***, Świat Przem. Farm. (2012), 1: 16–7.

170. Hoppe K, Sznitowska M.: ***The effect of polysorbate 20 on solubility and stability of candesartan cilexetil in dissolution media***, AAPS PharmSciTech (2014), 15: 1116–25.

# X. Załączniki

*Zał. 1 Opracowany schemat dawkowania ilościowego minitabletek z CC dla dzieci w wieku 1-17 lat. .... 168*

*Zał. 2 Opracowany schemat dawkowania ilościowego minitabletek z Val dla dzieci w wieku 1-17 lat. ... 169*

*Zał. 3 Schemat dawkowania objętościowego i wagowego peletek z CC frakcji 500 µm o 10%, 20% i 5% zawartości substancji leczniczej, przy gęstości nasypowej 0,835 g/mL (oznaczonej dla peletek cukrowych). ..... 170*

*Zał. 4 Schemat dawkowania objętościowego i wagowego karagenowych peletek z CC frakcji 800 - 1000 µm o 10%, 20% i 5% zawartości substancji leczniczej, przy gęstości nasypowej peletek 0,615 g/mL. ... 171*

*Zał. 5 Schemat dawkowania objętościowego i wagowego peletek z Val frakcji 800-1000 m, o 10%, 20% i 5% zawartości substancji leczniczej, przy gęstości nasypowej peletek 0,595 g/mL. ..... 172*

*Zał. 6 Ocena właściwości fizycznych sporządzonych peletek placebo. ..... 173*

*Zał. 1 Opracowany schemat dawkowania ilościowego minitabletek z CC dla dzieci w wieku 1-17 lat.*

## Założenia

| | | |
|---|---|---|
| **substancja lecznicza** | kandesartan cyleksetylu | |
| **grupa wiekowa wg wskazań** | 1 - 17 lat | |
| dawka jednorazowa [mg/kg m.c.] | 0,23- 0,35 | |
| dawka średnia [mg/kg m.c.] | 0,29 | |
| **optymalna zawartość API w masie tabletkowej** | 7,0% | **7,06%** |

## Parametry minitabletek

| średnica tabl [mm] | 2 | | 2,5 | | 3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| masa tabletki [mg] | 8,6 | **8,571** | 12,85 | **12,857** | 17,0 | **17,143** |
| dawka API/tabl [mg] | 0,6 | **0,602** | 0,90 | **0,900** | 1,2 | **1,190** |

## Dawkowanie

| wiek [lata] | średnia masa ciała [kg] | dawka API [mg] | ilość [szt] min - medium - max | dawka [mg] | ilość [szt] min - medium - max | dawka [mg] | ilość [szt] min - medium - max | dawka [mg] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 6 m-cy | 7,9 | 2,3 | 3 - 4 - 5 | 2,4 | 2 - 3 - 3 | 2,7 | 2 - 2 - 2 | 2,4 |
| 7 m-cy | 8,3 | 2,4 | 3 - 4 - 5 | 2,4 | 2 - 3 - 3 | 2,7 | 2 - 2 - 2 | 2,4 |
| 8 m-cy | 8,6 | 2,5 | 3 - 4 - 5 | 2,4 | 2 - 3 - 3 | 2,7 | 2 - 2 - 3 | 2,4 |
| 9 m-cy | 8,9 | 2,6 | 3 - 4 - 5 | 2,4 | 2 - 3 - 3 | 2,7 | 2 - 2 - 3 | 2,4 |
| 10 m-cy | 9,3 | 2,7 | 4 - 4 - 5 | 2,4 | 2 - 3 - 4 | 2,7 | 2 - 2 - 3 | 2,4 |
| 11 m-cy | 9,6 | 2,8 | 4 - 5 - 6 | 3,0 | 2 - 3 - 4 | 2,7 | 2 - 2 - 3 | 2,4 |
| 12 m-cy | **9,9** | 2,9 | 4 - **5** - 6 | 3,0 | 3 - **3** - 4 | 2,7 | 2 - **2** - 3 | 2,4 |
| 2 | **12,5** | 3,6 | 5 - **6** - 7 | 3,6 | 3 - **4** - 5 | 3,6 | 2 - **3** - 4 | 3,6 |
| 3 | **15,0** | 4,4 | 6 - **7** - 9 | 4,2 | 4 - **5** - 6 | 4,5 | 3 - **4** - 4 | 4,8 |
| 4 | **16,8** | 4,9 | 6 - **8** - 10 | 4,8 | 4 - **5** - 7 | 4,5 | 3 - **4** - 5 | 4,8 |
| 5 | **19,0** | 5,5 | 7 - **9** - 11 | 5,4 | 5 - **6** - 7 | 5,4 | 4 - **5** - 6 | 6,0 |
| 6 | **21,0** | 6,1 | 8 - **10** - 12 | 6,0 | 5 - **7** - 8 | 6,3 | 4 - **5** - 6 | 6,0 |
| 7 | **23,8** | 6,9 | 9 - **11** - 14 | 6,6 | 6 - **8** - 9 | 7,2 | 5 - **6** - 7 | 7,2 |
| 8 | **26,5** | 7,7 | 10 - **13** - 15 | 7,8 | 7 - **9** - 10 | 8,1 | 5 - **6** - 8 | 7,2 |
| 9 | **29,8** | 8,6 | 11 - **14** - 17 | 8,4 | 8 - **10** - 12 | 9,0 | 6 - **7** - 9 | 8,4 |
| 10 | **33,5** | 9,7 | 13 - **16** - 20 | 9,6 | 9 - **11** - 13 | 9,9 | 6 - **8** - 10 | 9,6 |
| 11 | **37,8** | 10,9 | 14 - **18** - 22 | 10,8 | 10 - **12** - 15 | 10,8 | 7 - **9** - 11 | 10,8 |
| 12 | **42,5** | 12,3 | 16 - **21** - 25 | 12,6 | 11 - **14** - 17 | 12,6 | 8 - **10** - 12 | 12,0 |
| 13 | **47,3** | 13,7 | 18 - **23** - 28 | 13,8 | 12 - **15** - 18 | 13,5 | 9 - **11** - 14 | 13,2 |
| 14 | **51,8** | 15,0 | 20 - **25** - 30 | 15,0 | 13 - **17** - 20 | 15,3 | 10 - **13** - 15 | 15,6 |
| 15 | **56,0** | 16,2 | 21 - **27** - 33 | 16,2 | 14 - **18** - 22 | 16,2 | 11 - **14** - 16 | 16,8 |
| 16 | **60,0** | 17,4 | 23 - **29** - 35 | 17,4 | 15 - **19** - 23 | 17,1 | 12 - **15** - 18 | 18,0 |
| 17 | **61,8** | 17,9 | 24 - **30** - 36 | 18,0 | 16 - **20** - 24 | 18,0 | 12 - **15** - 18 | 18,0 |

***Wiek dziecka [lata]***
*w wierszach przedstawiono grupy wiekowe: miesięczne (6-12 m-cy) lub roczne (1-17 lat; poniżej czarnej linii)*

***Masa ciała [kg]***
*Średnia wartość masy ciała określona na podstawie siatek centylowych dla chłopców i dziewczynek, poziom 50 centyla*

***Dawka API [mg]***
*Jednorazowa dawka substancji leczniczej dla dziecka z danej grupy wiekowej; średnia masa ciała dziecka [kg] pomnożona przez średnią dawkę API [mg/kg m.c.]*

***Dawka API podana w minitabletkach [mg]***
*Niebieskie kolumny pokazują dawkę rzeczywistą API, podaną w obliczonej ilości minitabletek; wyliczona tylko dla średniej ilości minitabletek przez pomnożenie ilości minitabletek (czerwona liczba) przez dawkę API w pojedynczej minitabletce danego rozmiaru.*

***Ilość minitabletek do połknięcia [szt]***
*Różowe kolumny pokazują zakres ilościowy minitabletek do połknięcia – minimalną, średnią i maksymalną ilość minitabletek dla danej grupy wiekowej. Wartości wyliczono przez podzielenie odpowiedniej ilości API (III kolumna) przez dawkę API w pojedynczej minitabletce danego rozmiaru.*

*Zał. 2 Opracowany schemat dawkowania ilościowego minitabletek z Val dla dzieci w wieku 1-17 lat.*

## Założenia

| substancja lecznicza | walsartan | | |
|---|---|---|---|
| grupa wiekowa wg wskazań | 1-5 lat | 6-11 lat | > 11 lat |
| dawka jednorazowa [mg/kg m.c.] | 2,0 | 1,6 | 0,9 |
| dawka średnia [mg/kg m.c.] | 2,0 | 1,6 | 0,9 |
| optymalna zawartość API w masie tabletkowej | 40,0% | | 40,00% |

## Parametry minitabletek

| średnica tabl [mm] | 2 | | 2,5 | | 3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| masa tabletki [mg] | 7,5 | 7,500 | 12,5 | 12,500 | 17,5 | 17,500 |
| dawka API/tabl [mg] | 3,0 | 3,000 | 5,0 | 5,000 | 7,0 | 7,000 |

## Dawkowanie

| wiek [lata] | średnia masa ciała [kg] | dawka API [mg] | ilość [szt] min - medium - max | dawka [mg] | ilość [szt] min - medium - max | dawka [mg] | ilość [szt] min - medium - max | dawka [mg] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 6 m-cy | 7,9 | 15,70 | 5 - 5 - 5 | 15,0 | 3 - 3 - 3 | 15,0 | 2 - 2 - 2 | 14,0 |
| 7 m-cy | 8,3 | 16,50 | 6 - 6 - 6 | 18,0 | 3 - 3 - 3 | 15,0 | 2 - 2 - 2 | 14,0 |
| 8 m-cy | 8,6 | 17,20 | 6 - 6 - 6 | 18,0 | 3 - 3 - 3 | 15,0 | 2 - 2 - 2 | 14,0 |
| 9 m-cy | 8,9 | 17,80 | 6 - 6 - 6 | 18,0 | 4 - 4 - 4 | 20,0 | 3 - 3 - 3 | 21,0 |
| 10 m-cy | 9,3 | 18,50 | 6 - 6 - 6 | 18,0 | 4 - 4 - 4 | 20,0 | 3 - 3 - 3 | 21,0 |
| 11 m-cy | 9,6 | 19,10 | 6 - 6 - 6 | 18,0 | 4 - 4 - 4 | 20,0 | 3 - 3 - 3 | 21,0 |
| 12 m-cy | 9,9 | 19,70 | 7 - 7 - 7 | 21,0 | 4 - 4 - 4 | 20,0 | 3 - 3 - 3 | 21,0 |
| 2 | 12,5 | 25,00 | 8 - 8 - 8 | 24,0 | 5 - 5 - 5 | 25,0 | 4 - 4 - 4 | 28,0 |
| 3 | 15,0 | 30,00 | 10 - 10 - 10 | 30,0 | 6 - 6 - 6 | 30,0 | 4 - 4 - 4 | 28,0 |
| 4 | 16,8 | 33,50 | 11 - 11 - 11 | 33,0 | 7 - 7 - 7 | 35,0 | 5 - 5 - 5 | 35,0 |
| 5 | 19,0 | 38,00 | 13 - 13 - 13 | 39,0 | 8 - 8 - 8 | 40,0 | 5 - 5 - 5 | 35,0 |
| 6 | 21,0 | 33,60 | 11 - 11 - 11 | 33,0 | 7 - 7 - 7 | 35,0 | 5 - 5 - 5 | 35,0 |
| 7 | 23,8 | 38,00 | 13 - 13 - 13 | 39,0 | 8 - 8 - 8 | 40,0 | 5 - 5 - 5 | 35,0 |
| 8 | 26,5 | 42,40 | 14 - 14 - 14 | 42,0 | 8 - 8 - 8 | 40,0 | 6 - 6 - 6 | 42,0 |
| 9 | 29,8 | 47,60 | 16 - 16 - 16 | 48,0 | 10 - 10 - 10 | 50,0 | 7 - 7 - 7 | 49,0 |
| 10 | 33,5 | 53,60 | 18 - 18 - 18 | 54,0 | 11 - 11 - 11 | 55,0 | 8 - 8 - 8 | 56,0 |
| 11 | 37,8 | 60,40 | 20 - 20 - 20 | 60,0 | 12 - 12 - 12 | 60,0 | 9 - 9 - 9 | 63,0 |
| 12 | 42,5 | 38,25 | 13 - 13 - 13 | 39,0 | 8 - 8 - 8 | 40,0 | 5 - 5 - 5 | 35,0 |
| 13 | 47,3 | 42,53 | 14 - 14 - 14 | 42,0 | 9 - 9 - 9 | 45,0 | 6 - 6 - 6 | 42,0 |
| 14 | 51,8 | 46,58 | 16 - 16 - 16 | 48,0 | 9 - 9 - 9 | 45,0 | 7 - 7 - 7 | 49,0 |
| 15 | 56,0 | 50,40 | 17 - 17 - 17 | 51,0 | 10 - 10 - 10 | 50,0 | 7 - 7 - 7 | 49,0 |
| 16 | 60,0 | 54,00 | 18 - 18 - 18 | 54,0 | 11 - 11 - 11 | 55,0 | 8 - 8 - 8 | 56,0 |
| 17 | 61,8 | 55,62 | 19 - 19 - 19 | 57,0 | 11 - 11 - 11 | 55,0 | 8 - 8 - 8 | 56,0 |

**Wiek dziecka [lata]**
w wierszach przedstawiono grupy wiekowe: miesięczne (6-12 m-cy) lub roczne (1-17 lat; poniżej czarnej linii)

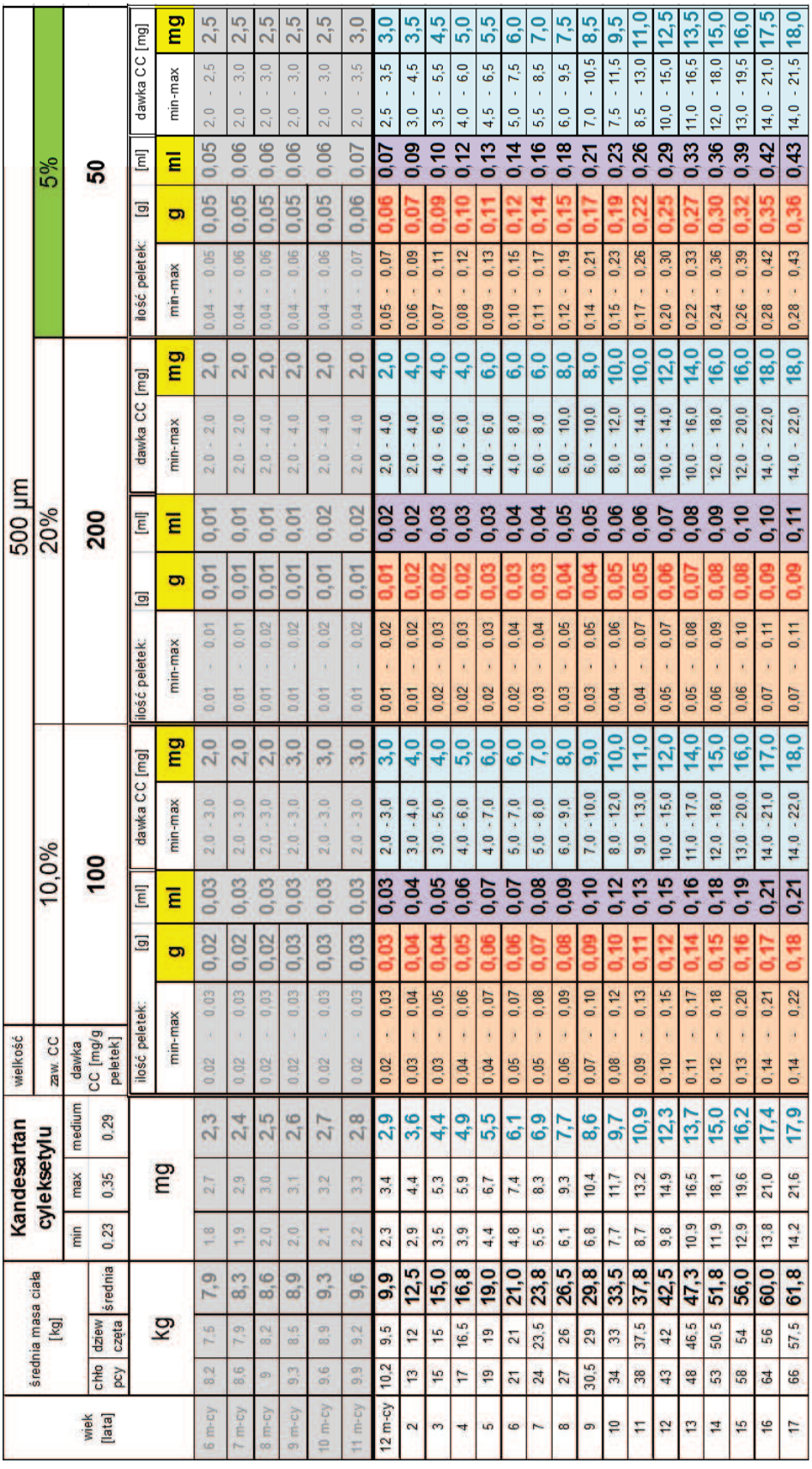
**Masa ciała [kg]**
Średnia wartość masy ciała określona na podstawie siatek centylowych dla chłopców i dziewczynek, poziom 50 centyla

**Dawka API [mg]**
Jednorazowa dawka substancji leczniczej dla dziecka z danej grupy wiekowej; średnia masa ciała dziecka [kg] pomnożona przez średnią dawkę API [mg/kg m.c.]

**Dawka API podana w minitabletkach [mg]**
Niebieskie kolumny pokazują dawkę rzeczywistą API, podaną w obliczonej ilości minitabletek; wyliczona tylko dla średniej ilości minitabletek przez pomnożenie ilości minitabletek (czerwona liczba) przez dawkę API w pojedynczej minitabletce danego rozmiaru.

**Ilość minitabletek do połknięcia [szt]**
Różowe kolumny pokazują zakres ilościowy minitabletek do połknięcia – minimalną, średnią i maksymalną ilość minitabletek dla danej grupy wiekowej. Wartości wyliczono przez podzielenie odpowiedniej ilości API (III kolumna) przez dawkę API w pojedynczej minitabletce danego rozmiaru.

*Zał. 3 Schemat dawkowania objętościowego i wagowego peletek z CC frakcji 500 µm o 10%, 20% i 5% zawartości substancji leczniczej, przy gęstości nasypowej 0,835 g/mL (oznaczonej dla peletek cukrowych).*



| wiek [lata] | średnia masa ciała [kg] | | | Kandesartan cyleksetylu | | | wielkość | 500 µm | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | zaw. CC | 10,0% | | | | | 20% | | | | | 5% | | | | | | | |
| | | | | min | max | medium | dawka CC [mg/g peletek] | 100 | | | | | 200 | | | | | 50 | | | | | | | |
| | chłopcy | dziewczęta | średnia | mg | | | ilość peletek: | [g] | [ml] | dawka CC [mg] | | | ilość peletek: | [g] | [ml] | dawka CC [mg] | | | ilość peletek: | [g] | [ml] | dawka CC [mg] | | |
| | kg | | | | | | min-max | g | ml | min-max | mg | | min-max | g | ml | min-max | mg | | min-max | g | ml | min-max | mg | |
| 6 m-cy | 8,2 | 7,5 | 7,9 | 1,8 | 2,7 | 2,3 | 0,02 - 0,03 | 0,02 | 0,03 | 2,0 - 3,0 | 2,0 | | 0,01 - 0,01 | 0,01 | 0,01 | 2,0 - 2,0 | 2,0 | | 0,04 - 0,05 | 0,05 | 0,05 | 2,0 - 2,5 | 2,5 | |
| 7 m-cy | 8,6 | 7,9 | 8,3 | 1,9 | 2,9 | 2,4 | 0,02 - 0,03 | 0,02 | 0,03 | 2,0 - 3,0 | 2,0 | | 0,01 - 0,01 | 0,01 | 0,01 | 2,0 - 2,0 | 2,0 | | 0,04 - 0,06 | 0,05 | 0,06 | 2,0 - 3,0 | 2,5 | |
| 8 m-cy | 9 | 8,2 | 8,6 | 2,0 | 3,0 | 2,5 | 0,02 - 0,03 | 0,02 | 0,03 | 2,0 - 3,0 | 2,0 | | 0,01 - 0,02 | 0,01 | 0,01 | 2,0 - 4,0 | 2,0 | | 0,04 - 0,06 | 0,05 | 0,06 | 2,0 - 3,0 | 2,5 | |
| 9 m-cy | 9,3 | 8,5 | 8,9 | 2,0 | 3,1 | 2,6 | 0,02 - 0,03 | 0,03 | 0,03 | 2,0 - 3,0 | 3,0 | | 0,01 - 0,02 | 0,01 | 0,01 | 2,0 - 4,0 | 2,0 | | 0,04 - 0,06 | 0,05 | 0,06 | 2,0 - 3,0 | 2,5 | |
| 10 m-cy | 9,6 | 8,9 | 9,3 | 2,1 | 3,2 | 2,7 | 0,02 - 0,03 | 0,03 | 0,03 | 2,0 - 3,0 | 3,0 | | 0,01 - 0,02 | 0,01 | 0,02 | 2,0 - 4,0 | 2,0 | | 0,04 - 0,06 | 0,05 | 0,06 | 2,0 - 3,0 | 2,5 | |
| 11 m-cy | 9,9 | 9,2 | 9,6 | 2,2 | 3,3 | 2,8 | 0,02 - 0,03 | 0,03 | 0,03 | 2,0 - 3,0 | 3,0 | | 0,01 - 0,02 | 0,01 | 0,02 | 2,0 - 4,0 | 2,0 | | 0,04 - 0,07 | 0,06 | 0,07 | 2,0 - 3,5 | 3,0 | |
| 12 m-cy | 10,2 | 9,5 | **9,9** | 2,3 | 3,4 | 2,9 | 0,02 - 0,03 | 0,03 | 0,03 | 2,0 - 3,0 | 3,0 | | 0,01 - 0,02 | 0,01 | 0,02 | 2,0 - 4,0 | 2,0 | | 0,05 - 0,07 | 0,06 | 0,07 | 2,5 - 3,5 | 3,0 | |
| 2 | 13 | 12 | **12,5** | 2,9 | 4,4 | 3,6 | 0,03 - 0,04 | 0,04 | 0,04 | 3,0 - 4,0 | 4,0 | | 0,01 - 0,02 | 0,02 | 0,02 | 2,0 - 4,0 | 4,0 | | 0,06 - 0,09 | 0,07 | 0,09 | 3,0 - 4,5 | 3,5 | |
| 3 | 15 | 15 | **15,0** | 3,5 | 5,3 | 4,4 | 0,03 - 0,05 | 0,04 | 0,05 | 3,0 - 5,0 | 4,0 | | 0,02 - 0,03 | 0,02 | 0,03 | 4,0 - 6,0 | 4,0 | | 0,07 - 0,11 | 0,09 | 0,10 | 3,5 - 5,5 | 4,5 | |
| 4 | 17 | 16,5 | **16,8** | 3,9 | 5,9 | 4,9 | 0,04 - 0,06 | 0,05 | 0,06 | 4,0 - 6,0 | 5,0 | | 0,02 - 0,03 | 0,02 | 0,03 | 4,0 - 6,0 | 4,0 | | 0,08 - 0,12 | 0,10 | 0,12 | 4,0 - 6,0 | 5,0 | |
| 5 | 19 | 19 | **19,0** | 4,4 | 6,7 | 5,5 | 0,04 - 0,07 | 0,06 | 0,07 | 4,0 - 7,0 | 6,0 | | 0,02 - 0,03 | 0,03 | 0,03 | 4,0 - 6,0 | 6,0 | | 0,09 - 0,13 | 0,11 | 0,13 | 4,5 - 6,5 | 5,5 | |
| 6 | 21 | 21 | **21,0** | 4,8 | 7,4 | 6,1 | 0,05 - 0,07 | 0,06 | 0,07 | 5,0 - 7,0 | 6,0 | | 0,02 - 0,04 | 0,03 | 0,04 | 4,0 - 8,0 | 6,0 | | 0,10 - 0,15 | 0,12 | 0,14 | 5,0 - 7,5 | 6,0 | |
| 7 | 24 | 23,5 | **23,8** | 5,5 | 8,3 | 6,9 | 0,05 - 0,08 | 0,07 | 0,08 | 5,0 - 8,0 | 7,0 | | 0,03 - 0,04 | 0,03 | 0,04 | 6,0 - 8,0 | 6,0 | | 0,11 - 0,17 | 0,14 | 0,16 | 5,5 - 8,5 | 7,0 | |
| 8 | 27 | 26 | **26,5** | 6,1 | 9,3 | 7,7 | 0,06 - 0,09 | 0,08 | 0,09 | 6,0 - 9,0 | 8,0 | | 0,03 - 0,05 | 0,04 | 0,05 | 6,0 - 10,0 | 8,0 | | 0,12 - 0,19 | 0,15 | 0,18 | 6,0 - 9,5 | 7,5 | |
| 9 | 30,5 | 29 | **29,8** | 6,8 | 10,4 | 8,6 | 0,07 - 0,10 | 0,09 | 0,10 | 7,0 - 10,0 | 9,0 | | 0,03 - 0,05 | 0,04 | 0,05 | 6,0 - 10,0 | 8,0 | | 0,14 - 0,21 | 0,17 | 0,21 | 7,0 - 10,5 | 8,5 | |
| 10 | 34 | 33 | **33,5** | 7,7 | 11,7 | 9,7 | 0,08 - 0,12 | 0,10 | 0,12 | 8,0 - 12,0 | 10,0 | | 0,04 - 0,06 | 0,05 | 0,06 | 8,0 - 12,0 | 10,0 | | 0,15 - 0,23 | 0,19 | 0,23 | 7,5 - 11,5 | 9,5 | |
| 11 | 38 | 37,5 | **37,8** | 8,7 | 13,2 | 10,9 | 0,09 - 0,13 | 0,11 | 0,13 | 9,0 - 13,0 | 11,0 | | 0,04 - 0,07 | 0,05 | 0,06 | 8,0 - 14,0 | 10,0 | | 0,17 - 0,26 | 0,22 | 0,26 | 8,5 - 13,0 | 11,0 | |
| 12 | 43 | 42 | **42,5** | 9,8 | 14,9 | 12,3 | 0,10 - 0,15 | 0,12 | 0,15 | 10,0 - 15,0 | 12,0 | | 0,05 - 0,07 | 0,06 | 0,07 | 10,0 - 14,0 | 12,0 | | 0,20 - 0,30 | 0,25 | 0,29 | 10,0 - 15,0 | 12,5 | |
| 13 | 48 | 46,5 | **47,3** | 10,9 | 16,5 | 13,7 | 0,11 - 0,17 | 0,14 | 0,16 | 11,0 - 17,0 | 14,0 | | 0,05 - 0,08 | 0,07 | 0,08 | 10,0 - 16,0 | 14,0 | | 0,22 - 0,33 | 0,27 | 0,33 | 11,0 - 16,5 | 13,5 | |
| 14 | 53 | 50,5 | **51,8** | 11,9 | 18,1 | 15,0 | 0,12 - 0,18 | 0,15 | 0,18 | 12,0 - 18,0 | 15,0 | | 0,06 - 0,09 | 0,08 | 0,09 | 12,0 - 18,0 | 16,0 | | 0,24 - 0,36 | 0,30 | 0,36 | 12,0 - 18,0 | 15,0 | |
| 15 | 58 | 54 | **56,0** | 12,9 | 19,6 | 16,2 | 0,13 - 0,20 | 0,16 | 0,19 | 13,0 - 20,0 | 16,0 | | 0,06 - 0,10 | 0,08 | 0,10 | 12,0 - 20,0 | 16,0 | | 0,26 - 0,39 | 0,32 | 0,39 | 13,0 - 19,5 | 16,0 | |
| 16 | 64 | 56 | **60,0** | 13,8 | 21,0 | 17,4 | 0,14 - 0,21 | 0,17 | 0,21 | 14,0 - 21,0 | 17,0 | | 0,07 - 0,11 | 0,09 | 0,10 | 14,0 - 22,0 | 18,0 | | 0,28 - 0,42 | 0,35 | 0,42 | 14,0 - 21,0 | 17,5 | |
| 17 | 66 | 57,5 | **61,8** | 14,2 | 21,6 | 17,9 | 0,14 - 0,22 | 0,18 | 0,21 | 14,0 - 22,0 | 18,0 | | 0,07 - 0,11 | 0,09 | 0,11 | 14,0 - 22,0 | 18,0 | | 0,28 - 0,43 | 0,36 | 0,43 | 14,0 - 21,5 | 18,0 | |

*Zał. 4 Schemat dawkowania objętościowego i wagowego karagenowych peletek z CC frakcji 800 - 1000 µm o 10%, 20% i 5% zawartości substancji leczniczej, przy gęstości nasypowej peletek 0,615 g/mL.*

| wiek [lata] | średnia masa ciała [kg] | | | Kandesartan cyleksetylu | | | | wielkość | 800 - 1000 µm | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | 10,0% | | | | | 20% | | | | | 5% | | | | | | | | | |
| | chłopcy | dziewczęta | średnia | min | max | medium | | zaw. CC | 100 | | | | | 200 | | | | | 50 | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | dawka CC [mg/g peletek] | ilość peletek: | | [g] | [ml] | dawka CC [mg] | ilość peletek: | | [g] | [ml] | dawka CC [mg] | ilość peletek: | | [g] | [ml] | dawka CC [mg] | | | | | |
| | kg | | | mg | | | | | min-max | | g | ml | mg | min-max | | g | ml | mg | min-max | | g | ml | mg | min-max | | mg | | |
| 6 m-cy | 8,2 | 7,5 | **7,9** | 1,8 | 2,7 | **2,3** | | 0,02 - 0,03 | **0,02** | **0,04** | 2,0 | 0,01 - 0,01 | **0,01** | **0,02** | 2,0 | 0,04 - 0,05 | **0,05** | **0,07** | 2,0 - 2,5 | **2,5** | | | | | | | | |
| 7 m-cy | 8,6 | 7,9 | **8,3** | 1,9 | 2,9 | **2,4** | | 0,02 - 0,03 | **0,02** | **0,04** | 2,0 | 0,01 - 0,01 | **0,01** | **0,02** | 2,0 | 0,04 - 0,06 | **0,05** | **0,08** | 2,0 - 3,0 | **2,5** | | | | | | | | |
| 8 m-cy | 9 | 8,2 | **8,6** | 2,0 | 3,0 | **2,5** | | 0,02 - 0,03 | **0,02** | **0,04** | 2,0 | 0,01 - 0,02 | **0,01** | **0,02** | 2,0 | 0,04 - 0,06 | **0,05** | **0,08** | 2,0 - 3,0 | **2,5** | | | | | | | | |
| 9 m-cy | 9,3 | 8,5 | **8,9** | 2,0 | 3,1 | **2,6** | | 0,02 - 0,03 | **0,03** | **0,04** | 3,0 | 0,01 - 0,02 | **0,01** | **0,02** | 2,0 | 0,04 - 0,06 | **0,05** | **0,08** | 2,0 - 3,0 | **2,5** | | | | | | | | |
| 10 m-cy | 9,6 | 8,9 | **9,3** | 2,1 | 3,2 | **2,7** | | 0,02 - 0,03 | **0,03** | **0,04** | 3,0 | 0,01 - 0,02 | **0,01** | **0,02** | 2,0 | 0,04 - 0,06 | **0,05** | **0,09** | 2,0 - 3,0 | **2,5** | | | | | | | | |
| 11 m-cy | 9,9 | 9,2 | **9,6** | 2,2 | 3,3 | **2,8** | | 0,02 - 0,03 | **0,03** | **0,04** | 3,0 | 0,01 - 0,02 | **0,01** | **0,02** | 2,0 | 0,04 - 0,07 | **0,06** | **0,09** | 2,0 - 3,5 | **3,0** | | | | | | | | |
| 12 m-cy | 10,2 | 9,5 | **9,9** | 2,3 | 3,4 | **2,9** | | 0,02 - 0,03 | **0,03** | **0,05** | 3,0 | 0,01 - 0,02 | **0,01** | **0,02** | 2,0 | 0,05 - 0,07 | **0,06** | **0,09** | 2,5 - 3,5 | **3,0** | | | | | | | | |
| 2 | 13 | 12 | **12,5** | 2,9 | 4,4 | **3,6** | | 0,03 - 0,04 | **0,04** | **0,06** | 4,0 | 0,01 - 0,02 | **0,02** | **0,03** | 4,0 | 0,06 - 0,09 | **0,07** | **0,12** | 3,0 - 4,5 | **3,5** | | | | | | | | |
| 3 | 15 | 15 | **15,0** | 3,5 | 5,3 | **4,4** | | 0,03 - 0,05 | **0,04** | **0,07** | 4,0 | 0,02 - 0,03 | **0,02** | **0,03** | 4,0 | 0,07 - 0,11 | **0,09** | **0,14** | 3,5 - 5,5 | **4,5** | | | | | | | | |
| 4 | 17 | 16,5 | **16,8** | 3,9 | 5,9 | **4,9** | | 0,04 - 0,06 | **0,05** | **0,08** | 5,0 | 0,02 - 0,03 | **0,02** | **0,04** | 4,0 | 0,08 - 0,12 | **0,10** | **0,16** | 4,0 - 6,0 | **5,0** | | | | | | | | |
| 5 | 19 | 19 | **19,0** | 4,4 | 6,7 | **5,5** | | 0,04 - 0,07 | **0,06** | **0,09** | 6,0 | 0,02 - 0,03 | **0,03** | **0,04** | 6,0 | 0,09 - 0,13 | **0,11** | **0,18** | 4,5 - 6,5 | **5,5** | | | | | | | | |
| 6 | 21 | 21 | **21,0** | 4,8 | 7,4 | **6,1** | | 0,05 - 0,07 | **0,06** | **0,10** | 6,0 | 0,02 - 0,04 | **0,03** | **0,05** | 6,0 | 0,10 - 0,15 | **0,12** | **0,20** | 5,0 - 7,5 | **6,0** | | | | | | | | |
| 7 | 24 | 23,5 | **23,8** | 5,5 | 8,3 | **6,9** | | 0,05 - 0,08 | **0,07** | **0,11** | 7,0 | 0,03 - 0,04 | **0,03** | **0,06** | 6,0 | 0,11 - 0,17 | **0,14** | **0,22** | 5,5 - 8,5 | **7,0** | | | | | | | | |
| 8 | 27 | 26 | **26,5** | 6,1 | 9,3 | **7,7** | | 0,06 - 0,09 | **0,08** | **0,12** | 8,0 | 0,03 - 0,05 | **0,04** | **0,06** | 8,0 | 0,12 - 0,19 | **0,15** | **0,25** | 6,0 - 9,5 | **7,5** | | | | | | | | |
| 9 | 30,5 | 29 | **29,8** | 6,8 | 10,4 | **8,6** | | 0,07 - 0,10 | **0,09** | **0,14** | 9,0 | 0,03 - 0,05 | **0,04** | **0,07** | 8,0 | 0,14 - 0,21 | **0,17** | **0,28** | 7,0 - 10,5 | **8,5** | | | | | | | | |
| 10 | 34 | 33 | **33,5** | 7,7 | 11,7 | **9,7** | | 0,08 - 0,12 | **0,10** | **0,16** | 10,0 | 0,04 - 0,06 | **0,05** | **0,08** | 10,0 | 0,15 - 0,23 | **0,19** | **0,32** | 7,5 - 11,5 | **9,5** | | | | | | | | |
| 11 | 38 | 37,5 | **37,8** | 8,7 | 13,2 | **10,9** | | 0,09 - 0,13 | **0,11** | **0,18** | 11,0 | 0,04 - 0,07 | **0,05** | **0,09** | 10,0 | 0,17 - 0,26 | **0,22** | **0,35** | 8,5 - 13,0 | **11,0** | | | | | | | | |
| 12 | 43 | 42 | **42,5** | 9,8 | 14,9 | **12,3** | | 0,10 - 0,15 | **0,12** | **0,20** | 12,0 | 0,05 - 0,07 | **0,06** | **0,10** | 12,0 | 0,20 - 0,30 | **0,25** | **0,40** | 10,0 - 15,0 | **12,5** | | | | | | | | |
| 13 | 48 | 46,5 | **47,3** | 10,9 | 16,5 | **13,7** | | 0,11 - 0,17 | **0,14** | **0,22** | 14,0 | 0,05 - 0,08 | **0,07** | **0,11** | 14,0 | 0,22 - 0,33 | **0,27** | **0,45** | 11,0 - 16,5 | **13,5** | | | | | | | | |
| 14 | 53 | 50,5 | **51,8** | 11,9 | 18,1 | **15,0** | | 0,12 - 0,18 | **0,15** | **0,24** | 15,0 | 0,06 - 0,09 | **0,08** | **0,12** | 16,0 | 0,24 - 0,36 | **0,30** | **0,49** | 12,0 - 18,0 | **15,0** | | | | | | | | |
| 15 | 58 | 54 | **56,0** | 12,9 | 19,6 | **16,2** | | 0,13 - 0,20 | **0,16** | **0,26** | 16,0 | 0,06 - 0,10 | **0,08** | **0,13** | 16,0 | 0,26 - 0,39 | **0,32** | **0,53** | 13,0 - 19,5 | **16,0** | | | | | | | | |
| 16 | 64 | 56 | **60,0** | 13,8 | 21,0 | **17,4** | | 0,14 - 0,21 | **0,17** | **0,28** | 17,0 | 0,07 - 0,11 | **0,09** | **0,14** | 18,0 | 0,28 - 0,42 | **0,35** | **0,57** | 14,0 - 21,0 | **17,5** | | | | | | | | |
| 17 | 66 | 57,5 | **61,8** | 14,2 | 21,6 | **17,9** | | 0,14 - 0,22 | **0,18** | **0,29** | 18,0 | 0,07 - 0,11 | **0,09** | **0,14** | 18,0 | 0,28 - 0,43 | **0,36** | **0,58** | 14,0 - 21,5 | **18,0** | | | | | | | | |

*Zał. 5 Schemat dawkowania objętościowego i wagowego peletek z Val frakcji 800-1000 m, o 10%, 20% i 5% zawartości substancji leczniczej, przy gęstości nasypowej peletek 0,595 g/mL.*

| wiek [lata] | średnia masa ciała [kg] chłopcy | średnia masa ciała [kg] dziewczęta | średnia masa ciała [kg] średnia | walsartan 2 min | walsartan 1,6 max | walsartan 0,9 medium | wielkość Val dawka Val [mg/g peletek] | 800 - 1000 µm 10,0% 100 ilość peletek: min-max | 800 - 1000 µm 10,0% 100 ilość peletek: [g] | 800 - 1000 µm 10,0% 100 ilość peletek: [ml] | 800 - 1000 µm 10,0% 100 dawka Val [mg] min-max | 800 - 1000 µm 10,0% 100 dawka Val [mg] mg | 800 - 1000 µm 20% 200 ilość peletek: min-max | 800 - 1000 µm 20% 200 ilość peletek: [g] | 800 - 1000 µm 20% 200 ilość peletek: [ml] | 800 - 1000 µm 20% 200 dawka Val [mg] min-max | 800 - 1000 µm 20% 200 dawka Val [mg] mg | 800 - 1000 µm 5% 50 ilość peletek [g] min-max | 800 - 1000 µm 5% 50 ilość peletek [g] g | 800 - 1000 µm 5% 50 ilość peletek [ml] | 800 - 1000 µm 5% 50 dawka Val [mg] min-max | 800 - 1000 µm 5% 50 dawka Val [mg] mg |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | kg | | | mg | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 m-cy | 8,2 | 7,5 | **7,9** | 15,0 | 16,4 | **15,7** | 0,15 - 0,16 | **0,16** | **0,26** | 15,0 - 16,0 | **16,0** | 0,08 - 0,08 | **0,08** | **0,13** | 16,0 - 16,0 | **16,0** | 0,30 - 0,33 | **0,31** | **0,53** | 15,0 - 16,5 | **15,5** |
| 7 m-cy | 8,6 | 7,9 | **8,3** | 15,8 | 17,2 | **16,5** | 0,16 - 0,17 | **0,17** | **0,28** | 16,0 - 17,0 | **17,0** | 0,08 - 0,09 | **0,08** | **0,14** | 16,0 - 18,0 | **16,0** | 0,32 - 0,34 | **0,33** | **0,55** | 16,0 - 17,0 | **16,5** |
| 8 m-cy | 9 | 8,2 | **8,6** | 16,4 | 18,0 | **17,2** | 0,16 - 0,18 | **0,17** | **0,29** | 16,0 - 18,0 | **17,0** | 0,08 - 0,09 | **0,09** | **0,14** | 16,0 - 18,0 | **18,0** | 0,33 - 0,36 | **0,34** | **0,58** | 16,5 - 18,0 | **17,0** |
| 9 m-cy | 9,3 | 8,5 | **8,9** | 17,0 | 18,6 | **17,8** | 0,17 - 0,19 | **0,18** | **0,30** | 17,0 - 19,0 | **18,0** | 0,09 - 0,09 | **0,09** | **0,15** | 18,0 - 18,0 | **18,0** | 0,34 - 0,37 | **0,36** | **0,60** | 17,0 - 18,5 | **18,0** |
| 10 m-cy | 9,6 | 8,9 | **9,3** | 17,8 | 19,2 | **18,5** | 0,18 - 0,19 | **0,19** | **0,31** | 18,0 - 19,0 | **19,0** | 0,09 - 0,10 | **0,09** | **0,15** | 18,0 - 20,0 | **18,0** | 0,36 - 0,38 | **0,37** | **0,62** | 18,0 - 19,0 | **18,5** |
| 11 m-cy | 9,9 | 9,2 | **9,6** | 18,4 | 19,8 | **19,1** | 0,18 - 0,20 | **0,19** | **0,32** | 18,0 - 20,0 | **19,0** | 0,09 - 0,10 | **0,10** | **0,16** | 18,0 - 20,0 | **20,0** | 0,37 - 0,40 | **0,38** | **0,64** | 18,5 - 20,0 | **19,0** |
| 12 m-cy | 10,2 | 9,5 | **9,9** | 19,0 | 20,4 | **19,7** | 0,19 - 0,20 | **0,20** | **0,33** | 19,0 - 20,0 | **20,0** | 0,10 - 0,10 | **0,10** | **0,16** | 20,0 - 20,0 | **20,0** | 0,38 - 0,41 | **0,39** | **0,66** | 19,0 - 20,5 | **19,5** |
| 2 | 13 | 12 | **12,5** | 24,0 | 26,0 | **25,0** | 0,24 - 0,26 | **0,25** | **0,42** | 24,0 - 26,0 | **25,0** | 0,12 - 0,13 | **0,13** | **0,21** | 24,0 - 26,0 | **26,0** | 0,48 - 0,52 | **0,50** | **0,84** | 24,0 - 26,0 | **25,0** |
| 3 | 15 | 15 | **15,0** | 30,0 | 30,0 | **30,0** | 0,30 - 0,30 | **0,30** | **0,50** | 30,0 - 30,0 | **30,0** | 0,15 - 0,15 | **0,15** | **0,25** | 30,0 - 30,0 | **30,0** | 0,60 - 0,60 | **0,60** | **1,01** | 30,0 - 30,0 | **30,0** |
| 4 | 17 | 16,5 | **16,8** | 33,0 | 34,0 | **33,5** | 0,33 - 0,34 | **0,34** | **0,56** | 33,0 - 34,0 | **34,0** | 0,17 - 0,17 | **0,17** | **0,28** | 34,0 - 34,0 | **34,0** | 0,66 - 0,68 | **0,67** | **1,13** | 33,0 - 34,0 | **33,5** |
| 5 | 19 | 19 | **19,0** | 38,0 | 38,0 | **38,0** | 0,38 - 0,38 | **0,38** | **0,64** | 38,0 - 38,0 | **38,0** | 0,19 - 0,19 | **0,19** | **0,32** | 38,0 - 38,0 | **38,0** | 0,76 - 0,76 | **0,76** | **1,28** | 38,0 - 38,0 | **38,0** |
| 6 | 21 | 21 | **21,0** | 33,6 | 33,6 | **33,6** | 0,34 - 0,34 | **0,34** | **0,56** | 34,0 - 34,0 | **34,0** | 0,17 - 0,17 | **0,17** | **0,28** | 34,0 - 34,0 | **34,0** | 0,67 - 0,67 | **0,67** | **1,13** | 33,5 - 33,5 | **33,5** |
| 7 | 24 | 23,5 | **23,8** | 37,6 | 38,4 | **38,0** | 0,38 - 0,38 | **0,38** | **0,64** | 38,0 - 38,0 | **38,0** | 0,19 - 0,19 | **0,19** | **0,32** | 38,0 - 38,0 | **38,0** | 0,75 - 0,77 | **0,76** | **1,28** | 37,5 - 38,5 | **38,0** |
| 8 | 27 | 26 | **26,5** | 41,6 | 43,2 | **42,4** | 0,42 - 0,43 | **0,42** | **0,71** | 42,0 - 43,0 | **42,0** | 0,21 - 0,22 | **0,21** | **0,36** | 42,0 - 44,0 | **42,0** | 0,83 - 0,86 | **0,85** | **1,43** | 41,5 - 43,0 | **42,5** |
| 9 | 30,5 | 29 | **29,8** | 46,4 | 48,8 | **47,6** | 0,46 - 0,49 | **0,48** | **0,80** | 46,0 - 49,0 | **48,0** | 0,23 - 0,24 | **0,24** | **0,40** | 46,0 - 48,0 | **48,0** | 0,93 - 0,98 | **0,95** | **1,60** | 46,5 - 49,0 | **47,5** |
| 10 | 34 | 33 | **33,5** | 52,8 | 54,4 | **53,6** | 0,53 - 0,54 | **0,54** | **0,90** | 53,0 - 54,0 | **54,0** | 0,26 - 0,27 | **0,27** | **0,45** | 52,0 - 54,0 | **54,0** | 1,06 - 1,09 | **1,07** | **1,80** | 53,0 - 54,5 | **53,5** |
| 11 | 38 | 37,5 | **37,8** | 60,0 | 60,8 | **60,4** | 0,60 - 0,61 | **0,60** | **1,02** | 60,0 - 61,0 | **60,0** | 0,30 - 0,30 | **0,30** | **0,51** | 60,0 - 60,0 | **60,0** | 1,20 - 1,22 | **1,21** | **2,03** | 60,0 - 61,0 | **60,5** |
| 12 | 43 | 42 | **42,5** | 37,8 | 38,7 | **38,3** | 0,38 - 0,39 | **0,38** | **0,64** | 38,0 - 39,0 | **38,0** | 0,19 - 0,19 | **0,19** | **0,32** | 38,0 - 38,0 | **38,0** | 0,76 - 0,77 | **0,77** | **1,29** | 38,0 - 38,5 | **38,5** |
| 13 | 48 | 46,5 | **47,3** | 41,9 | 43,2 | **42,5** | 0,42 - 0,43 | **0,43** | **0,71** | 42,0 - 43,0 | **43,0** | 0,21 - 0,22 | **0,21** | **0,36** | 42,0 - 44,0 | **42,0** | 0,84 - 0,86 | **0,85** | **1,43** | 42,0 - 43,0 | **42,5** |
| 14 | 53 | 50,5 | **51,8** | 45,5 | 47,7 | **46,6** | 0,45 - 0,48 | **0,47** | **0,78** | 45,0 - 48,0 | **47,0** | 0,23 - 0,24 | **0,23** | **0,39** | 46,0 - 48,0 | **46,0** | 0,91 - 0,95 | **0,93** | **1,56** | 45,5 - 47,5 | **46,5** |
| 15 | 58 | 54 | **56,0** | 48,6 | 52,2 | **50,4** | 0,49 - 0,52 | **0,50** | **0,85** | 49,0 - 52,0 | **50,0** | 0,24 - 0,26 | **0,25** | **0,42** | 48,0 - 52,0 | **50,0** | 0,97 - 1,04 | **1,01** | **1,69** | 48,5 - 52,0 | **50,5** |
| 16 | 64 | 56 | **60,0** | 50,4 | 57,6 | **54,0** | 0,50 - 0,58 | **0,54** | **0,91** | 50,0 - 58,0 | **54,0** | 0,25 - 0,29 | **0,27** | **0,45** | 50,0 - 58,0 | **54,0** | 1,01 - 1,15 | **1,08** | **1,82** | 50,5 - 57,5 | **54,0** |
| 17 | 66 | 57,5 | **61,8** | 51,8 | 59,4 | **55,6** | 0,52 - 0,59 | **0,56** | **0,93** | 52,0 - 59,0 | **56,0** | 0,26 - 0,30 | **0,28** | **0,47** | 52,0 - 60,0 | **56,0** | 1,04 - 1,19 | **1,11** | **1,87** | 52,0 - 59,5 | **55,5** |

*Zał. 6 Ocena właściwości fizycznych sporządzonych peletek placebo.*

| Formulacja | I | II | III | IV | V | VI | VII |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Skład | laktoza + celuloza mikrokrystaliczna (1+ 1) + 5% PVP | | | | mannitol + karagen (4+1) | laktoza + karagen (4+1) | skrobia kukurydziana + karagen (4+1) |
| Sito ekstrudera [mm] | 1,2 | 1,0 | 0,5 | 0,5 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Prędkość i czas sferonizacji [rpm/min] | 1000/2 | 1000/5 | 1000/2<br>1000/5<br>1200/2<br>1200/5 | 1200/5 | 1200/2 | 1200/5 | 1200/5 |
| Wilgotność [%]<br>**masy przed ekstruzją**<br>**masy po ekstruzji**<br>**peletek po suszeniu** | <br>35,8%<br>29,5%<br>3,1% | <br>36,5%<br>28,9%<br>2,5% | <br>35,3%<br>30,6%<br>3,7% | <br>39,4%<br>28,8%<br>4,3% | <br>43,3%<br>41,6%<br>5,0% | <br>43,9%<br>41,5%<br>4,2% | <br>57,6%<br>55,3%<br>6,8% |
| Gęstość nasypowa [g/mL]<br>0,8-1,0 mm<br>0,5-0,63 mm | <br>0,772 ± 0,01 | <br>0,735 ± 0,01 | nb | <br>0,753 ± 0,01 | nb | nb | nb |
| Czas rozpadu [min]<br>**peletek wielkości ok 1,0 mm** | > 60 min | > 60 min | > 60 min* | > 60 min* | 11,7 ± 1,2 | 11,3 ± 2,1 | 12,7 ± 2,3 |

* *- czas rozpadu dla frakcji 0,3-0,5 mm.*