

**NOWE ROZWIĄZANIE TECHNOLOGICZNE W ZAKRESIE LEKÓW
DOUSTNYCH**

**NEW TECHNOLOGICAL SOLUTIONS IN THE FIELD OF ORAL
MEDICATION**

MGR FARM. GRZEGORZ BANAŚ

STRESZCZENIE

W lecznictwie są powszechnie stosowane stałe doustne postacie leku – zarówno tabletki jak i kapsułki, różniące się między sobą wielkością kształtem, strukturą lub rodzajem wypełnienia. Proponowanych jest wiele modyfikacji postaci leku, które mają służyć lepszej efektywności terapeutycznej po ich aplikacji. W celu zwiększenia skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania opracowywane są formy o różnym sposobie i mechanizmie uwalniania substancji leczniczej, aby zapewnić w kolejnym etapie odpowiednią szybkość i miejsce wchłaniania. W pracach badawczo-rozwojowych doustne postacie leku są nadal przedmiotem szczególnego zainteresowania, także pod kątem poszukiwania rozwiązań technologicznych, które mają ułatwić przyjmowanie leku. Pomimo postępu w produkcji leków w postaci inhalacji, donosowej, iniekcji oraz wchłanianych przez skórę droga doustna będzie stanowić nadal fundamentalny sposób ordynowania leków.

Słowa kluczowe: *doustne, postać leku, technologia, tabletki, zmodyfikowane uwalnianie*

SPIS TREŚCI

1. Wprowadzenie	4
1.1. Cel pracy	5
2. Charakterystyka zagadnienia	5
2.1. Doustne postacie leku	5
2.2. Nowe rozwiązania w zakresie postaci leku	8
2.2.1. Tabletki o modyfikowanym uwalnianiu	8
2.2.2. Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej	11
Bibliografia:	17

1. Wprowadzenie

Rozwój przemysłu farmaceutycznego jest wielokierunkowy. Dotyczy opracowania leków oryginalnych, generycznych w warunkach zgodnym z GMP. Nowoczesna technologia farmaceutyczna stawia sobie za cel prowadzenie badań zmierzających do formułowania postaci leków, dostosowanych dla danej substancji leczniczej, które nie tylko zapewniłyby wygodę ich stosowania, lecz także odpowiednie stężenia terapeutyczne bezpośrednio w miejscu działania. Sytuacja idealna miała by miejsce gdyby uwalnianie substancji leczniczej było regulowane przez faktyczne jej stężenie w miejscu działania lub regulowane bezpośrednio przez czynniki biochemiczne, charakteryzujące stan chorobowy.[1,10]

Istotną rolę w procesie projektowania postaci leku odgrywają aspekty biofarmaceutyczne. Miejsce i sposób podania leku mają wpływ na szybkość wystąpienia i czas trwania jego działania. Szybkość wchłaniania i ilość wchłoniętego leku zależą zarówno od jego właściwości fizykochemicznych, jak i od warunków fizjologicznych panujących w miejscu podania. Przez pojęcie podania leku rozumie się sposób jego przyjmowania. Wybór miejsca podania i jego formy może istotnie decydować o powodzeniu leczenia. Podanie miejscowe wybiera się wtedy, gdy lek powinien działać w miejscu podania i wchłaniać się w możliwie jak najmniejszym stopniu. O podaniu ogólnoustrojowym mówi się wówczas, gdy lek jest podawany bezpośrednio do naczyń krwionośnych i za pośrednictwem układu krążenia jest dostępny w całym organizmie. Największą z możliwych szybkości wystąpienia działania leku obserwuje się przy podaniu dożylnym. Przy miejscowym leczeniu chorób oczu najlepiej podawać krople. Niektóre leki wręcz wymagają podania parenteralnego - insulina czy oksytocyna jako peptydy, są niestabilne w świetle przewodu pokarmowego, a co za tym idzie są nieskuteczne w podaniu doustnym. Przy projektowaniu postaci leku należy zwrócić uwagę na to aby, miejsce podania zapewniło skuteczność terapeutyczną i bezpieczeństwo stosowania.

Doustne podanie leku jest przez pacjentów uważane za najbardziej komfortowe. Ponad 80% leków do dziś jest podawanych drogą doustną. Na

stopień i szybkość wchłaniania leków z żołądka i jelit ma wpływ wiele czynników fizjologicznych oraz właściwości fizykochemiczne substancji leczniczej. Identyfikacja czynników fizjologicznych i patologicznych, które wpływają na wchłanianie substancji leczniczej stanowi podstawę prawidłowego wnioskowania na temat doboru właściwej formy leku. Zróżnicowanie budowy poszczególnych odcinków przewodu pokarmowego, jego czynności motorycznej, wydzielniczej, zmienność środowiska wynikająca z obecności pokarmu świadczą o znaczeniu dokładnej analizy tych czynników podczas opracowywania postaci leku. [3]

1.1. Cel pracy

Postać leku odgrywa kluczową rolę w terapii. Determinuje sposób podania, efekt terapeutyczny, szybkość działania i poziom komfortu pacjenta podczas leczenia. Podanie doustne jest najczęściej wybieraną formą terapii i równocześnie najpopularniejszym sposobem przyjmowania leków. Jest tak głównie ze względu na łatwość podania tabletki zawierającej ściśle określoną dawkę leku czy też formy płynnej łatwiej do aplikacji.

Celem pracy jest charakterystyka wybranych, nowych rozwiązań w zakresie projektowania doustnych postaci leku.

2. Charakterystyka zagadnienia

2.1. Doustne postacie leku

Biodostępność leków przyjmowanych drogą doustną może być regulowana przez wiele czynników takich jak postać leku, profil uwalniania czy transport jelitowy. Niektóre leki są niestabilne w kwaśnym środowisku soku żołądkowego inne natomiast ulegają wchłanianiu dopiero w jelicie.[4]

Do doustnych stałych postaci leku zalicza się peletki, granulaty, tabletki i kapsułki.

Peletki są to granulki o kulistym kształcie, gładkiej powierzchni i średnicy 0,5-2 mm. Peletki mogą być powlekane i niepowlekane. Zazwyczaj zamyka się je w kapsułkach twardych lub poddaje procesowi tabletkowania. Wyróżnia się peletki o budowie matrycowej, których substancja lecznicza jest równomiernie rozproszona oraz peletki powlekane, które są powlekane

otoczką zawierającą rozpuszczoną lub rozproszoną substancję leczniczą. Jest to dobra forma pod względem terapeutycznym i technologicznym. Charakteryzuje ją regularny kształt oraz gładka powierzchnia, co zapewnia powtarzalną dostępność substancji leczniczej. Z peletki mogą być tworzone postaci leku o modyfikowanym uwalnianiu, dzięki możliwości sporządzania peletek powlekanych różnymi polimerami i mieszaniu ich w jednej kapsułce. Do sporządzania peletek stosuje się przede wszystkim mikrokrystaliczną celulozę. Ghanam i Kleinebudde sporządzali peletki jako wielokompartimentową postać leku. Peletki wykonane z użyciem karagenu charakteryzują się szybkim rozpadem w przeciwieństwie do tych, wykonanych z użyciem celulozy mikrokrystalicznej. Jest to szczególnie istotne w przypadku słabo rozpuszczalnych substancji czynnych. Ma to duże znaczenie w wytwarzaniu leków, które bezpośrednio po opuszczeniu żołądka powinny jak najszybciej zostać uwolnione w świetle jelita. Istnieje kilka metod uzyskiwania peletek z czego powlekanie obojętnych rdzeni substancją leczniczą oraz metodę ekstruzji i sferonizacji stosuje się na skale przemysłową. Pierwsza z metod polega na powlekanii rdzeni wykonanych na przykład z sacharozy roztworem substancji leczniczej w ciekłym lepiszczy, którym może być np. poliwinylpirolidon, hydroksypropyloceluloza. Właściwa szybkość powlekania gwarantuje uzyskanie peletek o gładkiej powierzchni, natomiast dodatek odpowiednich substancji poślizgowych zapobiega agregacji proszku podczas rozpylania. Metoda ekstruzji i sferonizacji polega za przeciskaniem wilgotnej masy (mieszaniny substancji leczniczej i substancji pomocniczych) przez perforację, a następnie nadawaniu powstałym cylindrycznym cząstkom kulistego kształtu. Ostatnim etapem jest suszenie mające na celu usunięcie rozpuszczalnika (woda, etanol) i doprowadzenie peletek do stałej masy.[3]

Granulaty są półproduktem lub formą leków sporządzanych metodą granulacji. Granulowanie polega na przeprowadzeniu mieszaniny substancji leczniczej i substancji pomocniczej w postać jednolitych ziaren- agregatów. Granulat podobnie jak peletki może stanowić końcową postać leku lub służyć jako półprodukt do wyrobu tabletek. Granulaty przeznaczone do stosowania doustnego mogą być połykane, rozgryzane lub żute, a także rozpraszane lub rozpuszczane przed podaniem w płynie. Granulaty do

stosowanie zewnętrznego służą do przygotowywania roztworów lub zawiesin. Odmianą granulatów są granulaty musujące, które oprócz substancji leczniczej zawierają kwas organiczny (cytrynowy, winowy) i wodorowęglan sodu. Przy produkcji granulatów stosuje się odpowiednie substancje pomocnicze, wśród nich:

- substancje wiążące mające za zadanie łączenie cząstek proszku w agregaty. Stosuje się roztwory żelatyny, skrobi, gumy arabskiej,
- substancje rozsadzające – umożliwiają szybki rozpad granulatu lub tabletki, wskutek pęcznienia w środowisku wodnym,
- substancje hydrofilizujące – ich zadaniem jest zwiększenie zwilżalności hydrofobowych substancji leczniczych, głównie korzysta się z alkoholu cetylowego
- substancje utrzymujące wilgoć – mają za zadanie zabezpieczyć granulat przed nadmiernym wysychaniem, do tej grupy można zaliczyć glicerol, sorbitol, skrobię.
- substancje zapobiegające zbyt szybkiemu rozpadowi – stosowane są głównie przy otrzymywaniu tabletek do ssania. Podczas zwilżania tworzą na powierzchni roztwór nasycony, zapobiegając wnikaniu wody do wnętrza tabletki.
- substancje wypełniające – ich zadaniem jest uzupełnienie masy granulatu lub tabletek w przypadku gdy substancja lecznicza jest stosowana w bardzo małych dawkach. W tym celu stosuje się m.in. cukry: glukozę, mannitol, laktozę.

Do najpopularniejszych metod granulowania należy granulowanie na mokro, na sucho, metoda fluidyzacyjna oraz za pomocą rozpryskiwania.[5,6]

Tabletki zgodnie z definicją FPIX są stałą dozowaną postacią leku zawierającą w swym składzie jedną lub kilka substancji leczniczych, sporządzane przez prasowanie, ekstruzję, wylewanie lub liofilizację. Do produkcji tabletek wykorzystuje się substancje pomocnicze spełniające m.in. wiążące, uzupełniające, rozsadzające i poślizgowe, z których korzysta się w przypadku granulowania. Sporządzane są tabletki do połykania, tabletki do ssania, tabletki podjęzykowe, podpoliczkowe, tabletki do rozgryzania i żucia oraz musujące, tabletki do sporządzania roztworów, do

wprowadzania do jam ciała (doodbytnicze i dopochwowe). Substancje lecznicze w postaci tabletek charakteryzują się dobrą trwałością. Odpowiednie rozwiązania zapewniają również trwałość mieszanin niezgodnych ze sobą, chronią przed czynnikami zewnętrznymi, a także przed wpływem środowiska kwaśnego i zasadowego przewodu pokarmowego. Tabletki można otrzymać prasując mieszaninę substancji leczniczych i pomocniczych bezpośrednio po wymieszaniu lub po uprzedniej granulacji.[5,11]

Środowisko wchłaniania substancji leczniczej w obrębie jamy ustnej różni się od panującego w przewodzie pokarmowym. Biorąc to pod uwagę, postaci leku, z których uwolniona substancja lecznicza wchłania się przez błonę śluzową np. policzka, powinny wykazywać pewne specyficzne właściwości np. zdolność do bioadhezji. Do zalet tego typu rozwiązań należy stabilność leku zapewniona przez brak oddziaływania m. in. soku żołądkowego; szybkie wchłanianie przez błonę śluzową oraz brak efektu „pierwszego przejścia” . Do niekorzystnych cech tych postaci leku należą: uczucie obecności ciała obcego, czy też nieprzyjemny smak. Proponowane są różne formy leku, z których uwalnianie następuje w obrębie jamy ustnej np. gumy i tabletki do żucia, tabletki do rozgryzania, tabletki bioadhezyjne, podpoliczkowe i podjęzykowe. [1]

2.2. Nowe rozwiązania w zakresie postaci leku

2.2.1. Tabletki o modyfikowanym uwalnianiu

Postacie o zmodyfikowanym uwalnianiu to powlekane lub niepowlekane tabletki lub kapsułki zawierające specjalne substancje pomocnicze, sporządzane tak aby modyfikować szybkość, miejsce lub czas uwalniania substancji czynnych. Substancja lecznicza podana w postaci tabletek o niemodyfikowanym uwalnianiu uwalnia się z nich i rozpuszcza w płynie ustrojowym, a następnie wchłania do krążenia ogólnego. W większości przypadków substancje lecznicze w postaci konwencjonalnych tabletek doustnych należy podawać 3-4 razy dziennie. Zadaniem doustnych postaci leku o przedłużonym działaniu jest zapewnienie stałego stężenia substancji leczniczej w osoczu przez co najmniej 6-12 godzin oraz

zmniejszenie sumarycznej dawki leku przyjmowanej w ciągu doby. Eliminuje to konieczność kilkukrotnego przyjmowania leku w ciągu dnia, a także ogranicza działania niepożądane. Kontrolowane uwalnianie z preparatu ma określony w czasie przebieg i odpowiednio do miejsca działania ustala się właściwe stężenie substancji leczniczej.[7]

Wśród stałych postaci leku wyróżnia się kilka rodzajów preparatów o modyfikowanym uwalnianiu. Należą do nich: preparaty o szybkim lub o spowolnionym uwalnianiu: wśród nich preparaty o uwalnianiu zgodnym z kinetyką pierwszego rzędu, zbliżoną do kinetyki zerowego rzędu lub z dwufazowym lub wielofazowym uwalnianiem oraz preparaty o pulsacyjnym uwalnianiu substancji leczniczej.

Preparaty o kontrolowanym uwalnianiu substancji leczniczej stosowane są w terapii różnych chorób przewlekłych np. w cukrzycy, chorobach serca i naczyń wieńcowych oraz chorobach psychicznych. Istnieje kilka sposobów aby przedłużyć działanie substancji leczniczej. Można zahamować jego wydalanie czy też biotransformację jednak najczęściej spotykanym rozwiązaniem jest spowolnienie uwalniania substancji leczniczej z postaci leku. W tym celu wykorzystuje się różne rozwiązania technologiczne. [7]

Dążenie do uzyskania opóźnionego działania leku może wynikać z kilku czynników. Jednym z nich może być drażniący wpływ leku na żołądek czy też nietrwałość substancji leczniczej w kwaśnym środowisku soku żołądkowego. W powyższych przypadkach stosuje się otoczki dojelitowe, umożliwiające uwalnianie substancji leczniczej dopiero w jelicie. Opóźnione uwalnianie jest również pożądane w przypadku potrzeby zmniejszenia częstotliwości podawania dla leków o krótkim biologicznym okresie półtrwania, lub w celu uniknięcia zbyt dużych wahań stężeń substancji leczniczej we krwi pacjenta. W tym celu opracowywane są formy leku o uwalnianiu substancji leczniczej zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu, czyli zmiana stężenia leku w czasie nie jest stała, a szybkość uwalniania jest czynnikiem warunkującym uzyskanie odpowiedniego stężenia leku w osoczu i miejscu działania.[1,2]

W przypadku leków, których wchłanianie następuje w żołądku lub górnych odcinkach jelita cienkiego pojawia się problem związany z odpowiednio długim czasem przebywania postaci leku w miejscu jej wchłaniania, w tym

celu opracowano flotacyjne postacie leku. Wspomniane rozwiązanie zostało zastosowane w leku Madopar Depot. Przedłużenie okresu przebywania w żołądku uzyskano dzięki temu, iż układ powstały w wyniku zwilżenia postaci leku wykazuje mniejszą gęstość od gęstości treści pokarmowej. Dopiero po całkowitym rozpuszczeniu substancji leczniczej opuszcza żołądek wraz z treścią pokarmową. Mechanizm ten zapewnia utrzymywanie substancji leczniczej (lewodopy) przez dłuższy czas w miejscu wchłaniania i przedłużenie tego procesu, z kolei benserazyd podawany równocześnie hamuje przekształcanie lewodopy do dopaminy, uzyskuje się przez to prawie stałe stężenie leku zapewniające korzystny efekt terapii.[1]

Huang i Wu zaproponowali wykorzystanie hydroksypropylocelulozy do powlekania rdzenia tabletek, otoczki funkcyjnej do uzyskania postaci leku o kontrolowanym uwalnianiu zgodnie z kinetyką zerowego rzędu. W momencie kontaktu postaci leku z treścią jelitową tworzył się hydrożel umożliwiający stopniowe uwalnianie substancji leczniczej.[8]

Proponowane są również złożone układy, w których zamykane są w jednostce leku cząstki powlekane i niepowlekane. Niepowlekane stanowią dawkę inicjującą. Proces powlekania może się opierać na nanoszeniu różnej grubości warstw polimerowych substancji pomocniczych np. pochodnych celulozy, w tym substancji, które będą rozpuszczać się w zależności od pH w różnych odcinkach przewodu pokarmowego, czy też pod wpływem wybranych enzymów. Postacią leku dającą duże możliwości modyfikacji szybkości uwalniania substancji leczniczej peletki otrzymywane najczęściej metodami ekstruzji i sferonizacji oraz powlekanie obojętnych rdzeniu. Peletki, można powlekać otoczkami funkcyjnymi i modyfikować uwalnianie leku. Takie formy można także umieszczać w kapsułkach i tabletkować. Często oddziela się dawkę inicjującą od podtrzymującej otrzymując tabletki typu duplex. Znane są również koncepcje wytwarzania tabletek powlekanych zawierające w powłoczce porofory, które regulują szybkość uwalniania. Specjalnym rodzajem tabletki powlekanej o odmiennej konstrukcji jest elementarna pompa osmotyczna, stanowiąca doustny system terapeutyczny. Produkowane są preparaty typu OROS[®], Push-Pull[®] jedno-, dwu- i trójkomorowe, również uwalniając substancję leczniczą w jelicie grubym. Szybkość uwalniania jest kontrolowana i jest

zgodna z kinetyka zerowego rzędu. Przykładem są tabletki np. metoprololu. [7,8]

Przy niewątpliwie wielu zaletach systemów o kontrolowanym uwalnianiu, zwraca uwagę czasochłonny i skomplikowany proces wytwarzania.

Innym sposobem technologicznym mającym na celu kontrolę uwalniania leku jest metoda inkorporowania polegająca na zawieszeniu substancji leczniczej w nośniku opóźniającym uwalnianie. Nośniki te mogą być substancjami hydrofilowymi np. pochodne metylocelulozy. Tabletki takie pęcznią w przewodzie pokarmowym, powstały hydrożel opóźnia dyfuzję substancji. Nośniki liofilowe regulują uwalnianie zgodnie z zachodzącymi enzymatycznymi procesami trawienia.

Innym przykładem rozwiązań w zakresie preparatów doustnych jest tworzenie tabletek z substancjami pomocniczymi nierozpuszczalnymi w przewodzie pokarmowym tj. tabletek szkieletowych. Jako tworzywo dla tego rodzaju matryc stosowane są substancje nieorganiczne np. sole wapnia, czy też związki organiczne, a wśród nich żywice silikonowe, octan celulozy. Powstałe w ten sposób tabletki nie rozpadają się w przewodzie pokarmowym, a substancja lecznicza uwalnia się z nich na zasadzie dyfuzji. Znana jest jeszcze metoda kompleksowania substancji leczniczej trudno rozpuszczalnymi związkami wielkocząsteczkowymi, oraz wiązanie substancji leczniczej na jonitach, ma ona jednak mniejsze znaczenie ze względu na możliwość zaburzania gospodarki jonowej przewodu pokarmowego. [7]

2.2.2. Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

W przypadku doustnych postaci leku zasadniczym problemem podczas ich przyjmowania może okazać się wielkość jednostki leku. Stosowanie klasycznych tabletek i kapsułek wiąże się z problemami podczas ich przyjmowania. Szczególnie istotna jest wielkość oraz powierzchnia tabletki. Niedogodności podczas terapii są szczególnie istotne w leczeniu dzieci i osób starszych, które w obawie przed wystąpieniem po raz kolejny przykrego epizodu mogą przestać stosować się do zaleceń lekarskich. Jest to jedna z przyczyn braku powodzenia lub ograniczenia efektów leczenia. Pewnym

rozwiązaniem było wprowadzenie postaci rozpuszczalnych w wodzie: granulaty, proszki, liofilizaty jednak niezbędne było użycie dodatkowego rozpuszczalnika i odpowiedniego naczynia. Przełomowym momentem okazało się wprowadzenie do Farmakopei Europejskiej w 2002 roku definicji tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej, określanej także jako: ODT (orodispersible tablets), fast melting tablets, fast dispersible tablets, fast disintegrating tablets. IX Farmakopea Polska definiuje tę postać jako: niepowlekania tabletki przeznaczona do umieszczenia w jamie ustnej, gdzie ulega szybkiemu rozproszeniu przed połknięciem. Czas w jakim tabletki powinna ulec rozpadowi określono jako 3 minuty, natomiast według Amerykańskiego Instytutu Leków (Food and Drug Administration – FDA) postać ulegającą rozpadowi w jamie ustnej charakteryzuje stała dawka, zawierająca substancję, które dezintegrują się nagle, zwykle w ciągu sekund, kiedy umieszczone są na języku. W wydanych w 2007 roku zalecenia FDA dla przemysłu zalecono aby ODT wykazywały następujące właściwości: przyjemny smak i brak chropowatości w ustach, odpowiednią szybkość rozpadu (ok. 30s), dobrą zdolność wypełnienia tabletki aktywną substancją, odpowiednią wytrzymałość pozwalająca na standardowe pakowanie, minimalne zastosowanie kosztownego wyposażenia podczas produkcji.[3,9,10]

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej są wygodną i bezpieczną postacią leku. Zachodzący natychmiast po aplikacji proces rozpadu tabletki ogranicza konieczność popijania lub żucia. Wprowadzenie do obrotu nowej postaci leku jest też korzystne ze względów finansowych, gdyż pozwala wydłużyć okres ochrony patentowej dla leku oryginalnego. Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej z powodzeniem wykorzystywane są w leczeniu schorzeń układu nerwowego. Najczęściej są to: depresja, choroba Alzheimera, bezsenność, migreny, lęki. Ponadto coraz częściej podawane są osobom chorym na cukrzyce oraz w onkologii. Obecnie wprowadzono już ponad 145 preparatów ODT, w których składzie występuje 90 różnych substancji aktywnych, są to zarówno leki generyczne jak i innowacyjne. [9,11]

Technologie produkcji ODTs dzielone są ze względu na ogólną metodę wytwarzania na następujące grupy: liofilizację, wytłaczanie i tabletkowanie. Charakterystycznym parametrem służącym do ich odróżnienia jest stosunek między szybkością rozpadu tabletek a ich wytrzymałością.

Metody liofilizacji i wytłaczania charakteryzują się wytwarzaniem tabletek o dużej porowatości, które szybko absorbują wodę ze śliny i ulegają natychmiastowemu rozpuszczeniu w czasie do 10 sekund. Liofilizacja jest procesem wieloetapowym, w którym woda usuwana jest z zamrożonego materiału przez sublimację lodu pod zmniejszonym ciśnieniem w kilku etapach: zamrażanie materiału, suszenie właściwe, wymrażanie wytworzonej pary wodnej oraz usuwanie wody adsorpcyjnej. Opracowano kilka technologii uzyskiwania ODTs w wyniku liofilizacji, wybrane z nich opisano poniżej.

Zydis® jest jedną z pierwszych zarejestrowanych metod. W roztworze, który zawiera rozpuszczalne w wodzie połączenia alkoholi lub polimerów np. żelatyny, dekstranu, zawieszają substancję aktywną. Temperatura zamrażania sporządzonego roztworu powinna odpowiadać tzw. temperaturze eutektycznej, w której roztwór zamraża jako mieszanina kryształów lodu i substancji rozpuszczonych. Metoda ta ma jedno istotne ograniczenie, zakłada bowiem że ilość rozpuszczalnej substancji leczniczej w tabletkach nie powinna przekraczać 60 mg.[9,12]

Metoda Quicksolv® polega na ekstrakcji wody przy użyciu rozpuszczalnika organicznego mieszającego się z wodą np. aceton, etanol. Uzyskane w ten sposób tabletki mają jednorodną, porowatą teksturę, krótki czas rozpadu i odpowiednią wytrzymałość mechaniczną. Technologia ta jest wykorzystywana głównie do sporządzania tabletek zawierających małe dawki substancji leczniczej.

W celu uzyskania tabletek zawierających większą dawkę substancji leczniczej, nawet 200 mg stosuje się metodę NanoCrystal™, która polega na sporządzeniu koloidalnego rozproszenia substancji leczniczej z użyciem substancji pomocniczych rozpuszczalnych w wodzie. Mieszaninę umieszcza się bezpośrednio w blistrach i liofilizuje. Metoda ta jest szczególnie

przydatna do sporządzania tabletek z substancjami leczniczymi silnie działającymi.

Kolejną metodą służącą do wytwarzania tabletek o dużej zawartości substancji leczniczej jest technologia *Kryotab*[™], w której substancja lecznicza, substancje pomocnicze oraz cząstki rozdrobnionego lodu są mieszane w niskiej temperaturze a następnie tabletkowane.

Metodą łatwiejszą od procesu liofilizacji, jednak pozwalającą uzyskać tabletki charakteryzujące się dłuższym czasem rozpadu - ok. 15 sekund, jest metoda wytlaczania. Polega ona na formowaniu kształtek z plastycznej masy powstałej przez zwilżenie wodą lub etanolem mieszaniny sproszkowanych, rozpuszczalnych w wodzie składników. Rozpuszczalnik jest usuwany przez suszenie w podwyższonej temperaturze, pod próżnią lub z użyciem mikrofal. Substancja lecznicza jest inkorporowana w stopionym nośniku, który dodatkowo może maskować nieprzyjemny smak leku.

Zdecydowanie najprostszym sposobem uzyskiwania tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej jest tabletkowanie i w tej dziedzinie trwają najbardziej zaawansowane badania nad metodami pozwalającymi uzyskać tabletki o odpowiedniej masie, stabilności, zawartości leczniczej i wytrzymałości mechanicznej. Tabletki sporządzane metodą bezpośredniego tabletkowania lub przez granulację dzięki dobrym parametrom mechanicznym mogą być pakowane w standardowe blistry lub umieszczane w pojemnikach, co wpływa na obniżenie kosztów produkcji końcowej postaci leku. Kluczowy dla procesu tabletkowania form ODTs jest wybór właściwych substancji pomocniczych zapewniających uzyskanie wymaganych cech, zwłaszcza krótkiego czasu rozpadu. Zalecane jest użycie substancji pomocniczych charakteryzujących się porowatą strukturą, oraz odpowiednich substancji rozsadzających np. kroskarmeloza sodu, krospowidon, glikolan sodowy skrobi. Ważną grupę substancji pomocniczych stanowią cukry oraz alkohole wielowodorotlenowe. Praktyczne zastosowanie znajdują glukoza, fruktoza, mannitol, sorbitol, ksylitol. Charakteryzują się dobrą rozpuszczalnością w wodzie i zdolnością maskowania smaku. Opatentowanych zostało kilka metod tabletkowania m. in. Flashtab®, Orasolv®, Durasolv®, Zipllets®. [3,9,10]

W technologii Flashtab® zawierają substancję leczniczą w formie mikrokryształów lub mikrogranulek. Substancja czynna łączona jest ze zgranulowaną mieszaniną substancji pomocniczych i poddana tabletkowaniu.

Tabletki ODT są produkowane z użyciem mieszaniny musującej, której obecność może korzystnie wpływać na zamaskowanie nieprzyjemnego smaku substancji leczniczej i powoduje szybki rozpad.

W technologii Durasolv® uzyskano poprawę parametrów mechanicznych tabletek o krótkim czasie rozpadu, przy użyciu większych sił zgniotu, stosując jako substancje wypełniające dekstrozę, mannitol, sorbitol. Wadą tej technologii jest brak możliwości tabletkowania substancji leczniczych w większych dawkach. Z uwagi na dużą siłę nacisku otoczka powlekanych cząstek substancji leczniczej może ulec zniszczeniu. Tabletki uzyskane w ten sposób mogą być pakowane w zwykle stosowane blistry lub pudełka.

W technologii Zipleths® zastosowano nierozpuszczalne, nieorganiczne sole o różnym stopniu uwodnienia w połączeniu z substancjami o silnych właściwościach rozsadzających. Uzyskane w ten sposób tabletki charakteryzują się dobrą wytrzymałością mechaniczną i krótkim czasem rozpadu, maksymalnie do 40 sekund.[3]

W pracach rozwojowych nad doustnymi postaciami leku ulegającymi rozpadowi w jamie ustnej prowadzone są badania nad uzyskiwaniem cienkich filmów z hydrofilowych polimerów, jednak istotnym ograniczeniem tej postaci leku jest maksymalna zawartość substancji leczniczej nie przekraczająca 30 mg.[3,9]

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej łączą wiele zalet tradycyjnych tabletek: dokładność dawkowania czy trwałość z ich dogodną aplikacją. Tabletka błyskawicznie rozpada się w jamie ustnej, dzięki czemu proces wchłaniania rozpoczyna się znacznie szybciej. Także łatwość i dyskrecja podczas przyjmowania tej formy leku, bez popijania i konieczności przełykania jest bardzo istotna, szczególnie dla osób cierpiących na choroby przewlekłe takie jak zaburzenia psychiczne czy padaczka. Doznania smakowe to kolejna zaleta form ODTs. Pacjenci zdecydowanie wolą przyjmować postać leku o przyjemnym smaku, a nie obojętnym czy też gorzkim. To z kolei przekłada się na poprawę stopnia

stosowania się do zaleceń lekarskich i uzyskiwanie oczekiwanych efektów terapeutycznych.[3]

Bibliografia:

1. Oh. T.O, Kim J.U, Ha J.M. Preparation of highly Poros gastroretentive metformin tablets Rusing a sublimation metod. Eur J Pharm Bioharm 2013; 83:460-467.
2. Jachowicz R, Krupa A. Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej. Kierunki badań, technologie. Część I. Farm Pol 2010; 66(10): 443-447.
3. Kokoszka A, Zagar B.B, Brus S. Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej: zalety i ograniczenia użyteczności. Wiad psych 2010; 13(2): 70-77
4. Ciper M, Bodmeier R. Modified conventional hard gelatin capsules as fast disintegrating dosage form in the oral cavity. Eur J Pharm Biopharm 2006; 62:178-184.
5. Muller R.H, Hildebrand G.E. Technologia nowoczesnych postaci leków. Warszawa: PZWL; 1998
6. Derendorf A.H, Gromatte T. Farmakokinetyka. Podstawy i znaczenie praktyczne. Wrocław: MedPharm Polska; 2012
7. Bangale G.S, Yadav G.J, Shinde G.V. New generation of orodispersible Tablets: Recent advances and future prospects. Int J Ph Pharm 2011; 2249- 0337: 52-62.
8. Huang H, Wu Z. Compression-coated tablets of glipizide Rusing hydroxypropylcellulose for zero-order release: In vitro and in vivoevaluation. Int J Pharm 2013; 446: 211-218.
9. Bauer K.H, Fromming K.H, Fuhrer C. Technologia postaci leku z elementami biofarmacji. Wrocław: MedPharm; 2012
10. Jachowicz R. Postać leku. Optymalizacja leków doustnych i do oczu w nowoczesnej technologii farmaceutycznej. Warszawa: PZWL; 2013
11. Fiebig A, Janicki S. Farmacja stosowana. Warszawa: PZWL; 1996