# Raspadljive tablete za usta

**Bandov, Ana-Marija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2017**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:944546

*Rights / Prava:* In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-03-29**

*Repository / Repozitorij:*

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

**Ana-Marija Bandov**

# Raspadljive tablete za usta

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Oblikovanje lijekova 2 Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za farmaceutsku tehnologiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Marija Juga.

*Zahvaljujem se svom mentoru, izv. prof. dr. sc. Mariju Jugu, na strpljenju, stručnom vodstvu i pomoći tijekom izrade diplomskog rada.*

*Zahvaljujem se posebno svojim roditeljima i bratu na nesebičnoj ljubavi, bezgraničnoj podršci, pomoći i razumijevanju tijekom studija kao i svim prijateljima koji su uvijek bili tu za mene.*

**Sadržaj**

1. UVOD ..... 1

1.1. Oralna primjena lijeka ..... 1

1.2. Razlozi razvoja novih oblika za oralnu primjenu lijekova ..... 3

2. OBRAZLOŽENJE TEME ..... 5

3. MATERIJALI I METODE ..... 6

4. REZULTATI I RASPRAVA ..... 7

4.1. Vrste raspadljivih oblika za usta ..... 7

4.1.1. Oralni liofilizat ..... 7

4.1.2. Raspadljivi film za usta ..... 8

4.1.3. Raspadljive granule ..... 8

4.1.4. Raspadljiva tableta za usta ..... 8

4.1.5. Raspadljiva mini-tableta za usta ..... 9

4.2. Definicija raspadljive tablete za usta ..... 10

4.3. Idealne karakteristike ..... 11

4.4. Strategije razvoja ..... 13

4.4.1. Osiguravanje brzog raspadanja oblika ..... 14

4.4.2. Povećanje mehaničke čvrstoće oblika bez kompromitiranja vremena raspadanja ..... 16

4.5. Pomoćne tvari ..... 18

4.6. Tehnologije proizvodnje ..... 20

4.6.1. Konvencionalne tehnologije proizvodnje ..... 20

4.6.2. Patentirane tehnologije proizvodnje ..... 22

4.7. Tehnike maskiranja okusa ..... 29

4.7.1. Dodatak sladila i aroma ..... 29

4.7.2. Prilagodba pH vrijednosti ..... 29

4.7.3. Oblaganje ili inkapsuliranje lijeka ..... 29

4.8. Ispitivanje raspadljivih tableta za usta ..... 31

4.8.1. Čvrstoća ..... 31
4.8.2. Rastrošljivost ..... 31
4.8.3. Vrijeme kvašenja ..... 31
4.8.4. Ispitivanje raspadljivosti ..... 32
4.8.5. Test otapanja ..... 32
4.8.6. Određivanje sadržaja vlage ..... 32
4.8.7. Kliničke studije ..... 32
4.9. Prednosti i nedostatci ..... 34
4.10. Primjeri registriranih oblika na tržištu ..... 35
4.11. Budućnost raspadljivih tableta za usta ..... 37
5. ZAKLJUČCI ..... 38
6. LITERATURA ..... 39
7. SAŽETAK/SUMMARY ..... 41

# 1. UVOD

## 1.1. Oralna primjena lijeka

Lijek se u organizam može unijeti na više načina, a koji je put primjene lijeka najprikladniji za određenog bolesnika, ovisi o farmakološkim osobinama lijeka, kao i o terapijskim razlozima. Nakon primjene, dolazi do apsorpcije lijeka u krvotok, distribucije ili raspodjele lijeka do mjesta njegova djelovanja te konačno njegove eliminacije iz organizma, bilo da se eliminira nepromijenjen ili metaboliziran u neki drugi kemijski spoj (Katzung, 2012).

Dva glavna načina primjene lijeka su enteralni i parenteralni put primjene (Jalšenjak i sur., 1998).

Parenteralni put primjene podrazumijeva metode primjene lijeka koje mimoilaze probavni trakt, tako da se lijek unosi direktno u tkiva u prikladnim ljekovitim oblicima kao što su injekcije ili infuzijske otopine, i to injektiranjem (ubrizgavanjem) u venu (intravenski), u mišić (intramuskularno) ili pod kožu (subkutano). Parenteralno se uglavnom primjenjuju lijekovi koji bi se prolazom kroz probavni trakt razgradili (npr. inzulin) ili kada se želi postići brzi učinak lijeka. Parenteralna primjena ima prednosti, jer lijek stiže nepromijenjen u krvni optok ili na određeno mjesto, a djelovanje je brzo i potpuno. Enteralni put primjene lijeka uključuje prolazak lijeka kroz probavni trakt, bilo da je unesen na usta (peroralno), pod jezik (sublingvalno) ili kroz debelo crijevo (rektalno). Danas je oralni put primjene lijekova zlatni standard u farmaceutici i najbolje je prihvaćeni način primjene lijeka. Apsorpcija lijeka, koja je jedan od preduvjeta da bi lijek uopće iskazao svoj terapeutski učinak, je dobra i odvija se cijelom dužinom probavnog trakta. Suradljivost pacijenata je visoka, u usporedbi sa drugim načinima primjene lijeka, primarno zahvaljujući mogućnosti jednostavne, samostalne primjene koja je ujedno neinvazivna i bezbolna. Kod proizvodnje oralnih dozirnih oblika nije potrebna sterilizacija, stoga je ona ekonomičnija u usporedbi sa parenteralnim oblicima (Katzung, 2012).

Kod nekih lijekova apsorpcija lijeka u probavnom sustavu je spora i u nekim slučajevima nepotpuna, a zbog toga je spor i nastup djelovanja lijeka. Pri tome, ne apsorbira se cjelokupna primijenjena doza lijeka, nego njezin određeni postotak, a apsorbirani dio doze lijeka podliježe metaboličkoj razgradnji tijekom prvog prolaska kroz jetru. Metabolizam prvog prolaska kroz jetru može za posljedicu imati inaktivaciju lijeka ili aktivaciju prolijeka, pa se ovisno o potrebi teži njegovom zaobilaženju (parenteralna primjena) ili upotrebi.

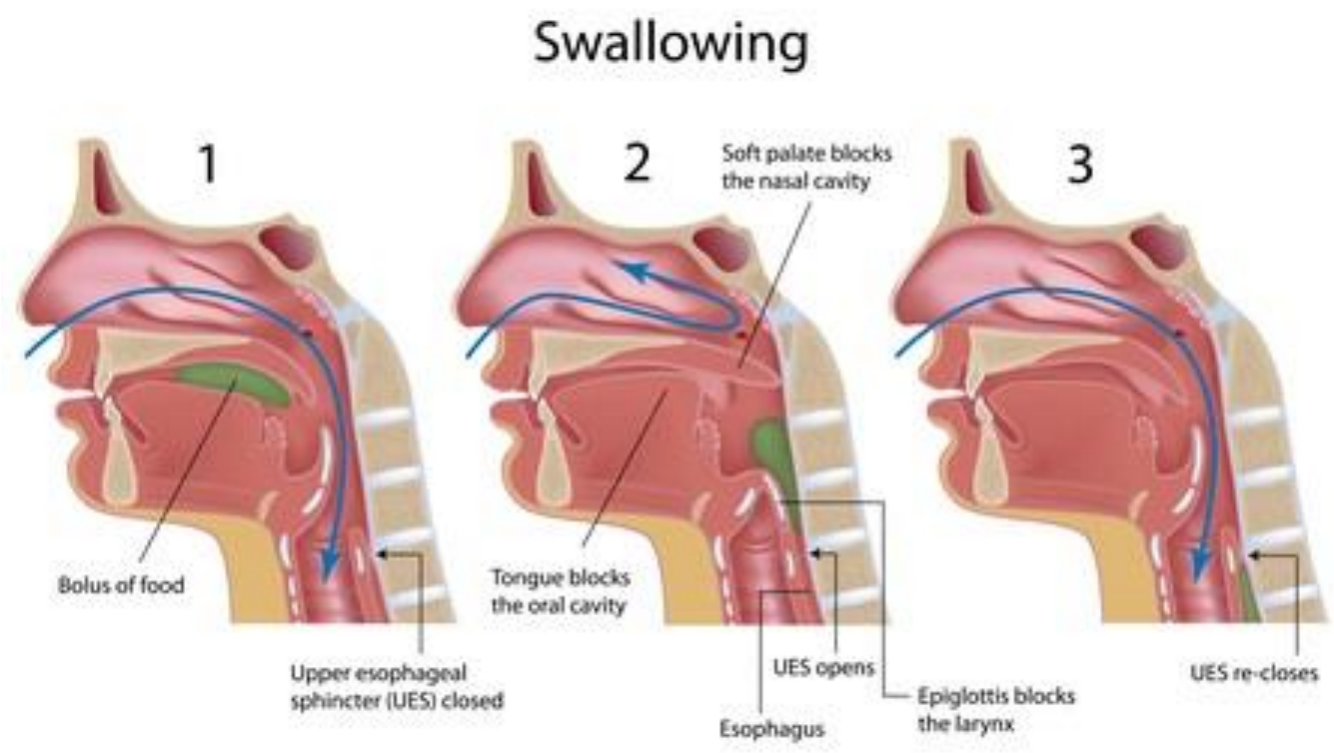
Lijekovi uzeti oralno mogu stupiti i u interakcije sa drugim lijekovima ili pak sa sastavnicama hrane, uslijed čega njihov terapeutski učinak može izostati, može se smanjiti ili pak potencirati do razine toksičnosti (Katzung, 2012).

Oralna primjena lijeka moguća je samo u bolesnika koji su pri svijesti i koji su suradljivi u provođenju liječenja. Oralna primjena lijekova nije moguća kod bolesnika koji povraćaju, a nije moguća niti za lijekove koji snažno iritiraju sluznicu probavnog trakta te uzrokuju povraćanje i mučninu (Katzung, 2012).

### 1.2. Razlozi razvoja novih oblika za oralnu primjenu lijekova

Kod mnogih lijekova sa sistemskim učinkom, oralni način primjene je i dalje put izbora zahvaljujući ranije navedenim prednostima i visokoj suradljivosti pacijenata u provođenju terapije. Međutim, mnoge skupine pacijenata, kao npr. novorođenčad, mala djeca te stariji i duševni bolesnici imaju problema sa uzimanjem oralnih oblika lijekova (Katzung, 2012).

Jedno od glavnih ograničenja pri oralnoj primjeni lijekova odrasloj populaciji je disfagija. Glavni sindrom disfagije je otežano gutanje, a nastaje zbog smetnji u prolazu tekuće ili krute hrane, ili oboje, iz ždrijela u želudac (Slika 1.). Procjenjuje se da od ove bolesti boluje otprilike 35 % populacije, od čega 30-40 % čine stariji bolesnici te 18-22 % hospitaliziranih pacijenata. Disfagija se dijeli na orofaringealnu i ezofagealnu, ovisno o tome na kojem mjestu do nje dolazi. Orofaringealna disfagija je otežan prolazak hrane iz orofarinksa u jednjak, a nastaje zbog poremećene funkcije proksimalno od jednjaka dok je ezofagealna disfagija otežan prolazak hrane kroz jednjak, a nastaje zbog poremećaja motiliteta ili mehaničke opstrukcije (Fu i sur., 2004).




**Slika 1.:** Problemi s gutanjem kod pacijenata sa disfagijom

(preuzeto sa https://sites.udel.edu/chs-udfoodlab/files/2017/04/dysphagia-11j97dw.jpg)

Liječenje novorođenčadi i male djece također predstavlja veliki izazov. Budući da djeca mlađeg uzrasta ne mogu progutati tabletu iste veličine kao i odrasli, pedijatri najčešće posežu za tekućim ljekovitim oblicima. Prema dokumentu kojeg je izdala Europska agencija za lijekove 2006. godine tekući ljekoviti oblici su najprikladniji za djecu od rođenja do 8 godina starosti. Količina tekućeg ljekovitog oblika koja se unese trebala bi biti što manja da se smanji i količina pomoćnih tvari i elektrolita koja se pri tome unosi da ne bi došlo do toksičnog učinka, posebno kod novorođenčadi zbog nedovoljno razvijenog sustava za metabolizam i eliminaciju. Problem kod tekućih ljekovitih oblika je u njihovoj nestabilnosti i netočnosti doziranja. Zbog toga Svjetska zdravstvena organizacija 2008. godine predlaže čvrste ljekovite oblike kao moguće rješenje, međutim problem veličine tableta i kapsula i dalje ostaje neriješen (Preis, 2014).

U posljednjih se desetak godina sve više govori o važnosti suradljivosti bolesnika u procesu liječenja. U skladu s time nastoji se i duševne bolesnike aktivno uključiti u proces liječenja. Uz potrebu bolesnikove aktivne uloge i odgovornosti u provođenju terapije, bitno je obratiti pozornost na vrstu psihičkog poremećaja, fazu bolesti, strukturu ličnosti i mogućnosti bolesnika da spoznaju potrebu za terapijom, posebno psihofarmakoterapijom. Duševni bolesnik često nije svjestan da je bolestan, pa nema ni potrebu uzimati lijekove. Stoga je važno za svakog pojedinog bolesnika izabrati za njega najbolji lijek i odgovarajući način primjene, koji će biti učinkovit i najlakše ostvariv (Jakovljević i sur., 2007).

Zbog toga raste potreba za razvojem novih dozirnih oblika koji bi bili prihvatljivi ovim skupinama bolesnika, a time i potreba za razvojem novih tehnologija za njihovu proizvodnju. Osim toga, s obzirom na visoke troškove razvoja novih djelatnih tvari, farmaceutska industrija se sve više usmjerava prema razvoju novih oblika već postojećih lijekova sa poboljšanom sigurnošću, efikasnošću, ali i smanjenom učestalošću uzimanja lijeka. Upravo u tom smislu raspadljivi oblici za usta imaju veliki potencijal (Fu i sur., 2004).

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Jedan od glavnih ciljeva u suvremenoj farmaceutici je unapređenje postojećih i razvoj novih oblika lijekova koje će omogućiti učinkovitije liječenje bolesti uz istovremeno smanjenje učestalosti i intenziteta nuspojava lijeka. Pri tome se naročito razmatra način primjene lijeka, koji je prepoznat kao jedan od ključnih čimbenika koji pridonosi povećanju suradljivosti bolesnika u provođenju terapije. Raspadljivi oblici za usta su relativno nova skupina dozirnih oblika za oralnu primjenu. Pojavili su se na tržištu prije 30 godina i prometnuli su se u preferirani čvrsti ljekoviti oblik zahvaljujući visokom stupnju suradljivosti pacijenata u provođenju terapije primjenom takvih oblika (Hirani i sur., 2009).

Istraživanje tržišta provedeno 2001. godine pokazuje da pacijenti preferiraju ovaj dozirni oblik nad ostalim ponuđenima oralnim oblicima i većina pacijenata bi pitala svog doktora da im prepiše baš ovaj oblik (70 %), kupila ga (70 %) te ga preferiraju više od konvencionalnih tableta ili otopina (>80 %). Jedan od razloga tako velike popularnosti raspadljivih oblika za usta je u mogućnosti njihove primjene bez ili uz minimalnu količinu vode te brzom nastupu djelovanja lijeka (Brown, 2001).

Iako je ovo razmjerno novi farmaceutski oblik koji tek osvaja tržište, razvijene su mnoge tehnologije njegove proizvodnje. Cilj ovog rada je pregledno prikazati već postojeće tehnologije i pomoćne tvari koje se koriste u razvoju raspadljivih oblika za usta, dati prikaze registriranih oblika koji su dostupni na tržištu te razmotriti moguće načine poboljšanja dostupnih formulacija i postupaka njihove proizvodnje.

## 3. MATERIJALI I METODE

U izradi ovog teorijskog diplomskog rada korišteni su različiti preglednici znanstvene literature kao što su baze podataka (Scopus, PubMed, PubFacts, Science Direct), društvena mreža Research Gate, znanstvene i stručne knjige te mrežne stranice sa srodnom tematikom. Više od 90 % ovog diplomskog rada temeljeno je na radovima objavljenima u znanstvenim časopisima. Metode rada bile su uglavnom pretraživanje uz pomoć ključnih riječi vezanih za određeno potpoglavlje ovog diplomskog rada.

# 4. REZULTATI I RASPRAVA

## 4.1. Vrste raspadljivih oblika za usta

Broj znanstvenih publikacija o raspadljivim oblicima za usta u zadnjih 25 godina je drastično porastao, a prati ih i sve veći broj registriranih oblika na tržištu pokazujući time zainteresiranost farmaceutske industrije za taj tip formulacija. Dvije trećine svih relevantnih publikacija se odnosi na raspadljive tablete za usta, a ostatak uglavnom na oralne liofilizate i raspadljive filmove za usta (Slavkova i Breitkreutz, 2015).

Europska farmakopeja je u svoje novo izdanje dodala termine raspadljiva tableta za usta, raspadljivi film za usta i oralni liofilizat te su navedeni dobili svoje monografije dok je raspadljiva mini-tableta za usta svrstana kao podvrsta raspadljivih tableta za usta, a raspadljive granule pod monografije granula. Američka farmakopeja nije uvela posebne monografije za ove dozirne oblike, međutim njihova nadležna agencija za lijekove (Food and Drug Administration, FDA) koristi termine raspadljiva tableta za usta i raspadljivi film za usta (Slavkova i Breitkreutz, 2015).

### 4.1.1. Oralni liofilizat

Oralni liofilizati su čvrsti dozirni oblici koji su pripremljeni liofilizacijom suspenzije ili otopine djelatnih i pomoćnih tvari izravno u blister pakiranjima. Matriks oralnih liofilizata se sastoji od želatine, dekstrana ili alginata, dodaje se manitol kao punilo, da bi se dozirnom obliku povećao volumen, te glicin, da bi se spriječilo skupljanje dozirnog oblika prilikom postupka liofilizacije. Oralni liofilizati su najčešće jako krhke i lomljive strukture pa se pakiraju u tzv. "peel-off" blistere (Slavkova i Breitkreutz, 2015).

Istraživanja su pokazala da pacijenti dobro prihvaćaju ovaj farmaceutski oblik. U jednom od istraživanja 86 % ispitanih subjekata je dalo prednost primjeni oralnog liofilizata ondansetrona (Zofran Zydis®) pred filmom obloženom tabletom (Zofran®). 97 % ispitanih bolesnika je ocijenilo ovaj način primjene lijeka prikladnijim od gutanja filmom obložene tablete sa potrebnom količinom tekućine (Marschner i sur., 2001).

Oralni liofilizati sadrže različite djelatne tvari za različite indikacije kao što su Parkinsonova bolest, mučnina, povraćanje, dijareja i shizofrenija, ali kao što je već rečeno ovaj dozirni oblik zahtjeva posebnu ambalažu stoga ima i veću cijenu od konvencionalnih tableta, što mu je zapravo veliki nedostatak (Slavkova i Breitkreutz, 2015).

### 4.1.2. Raspadljivi film za usta

Raspadljivi filmovi za usta su jednoslojni ili višeslojni listovi načinjeni od prikladnog materijala koji se brzo otapaju ili raspadaju u kontaktu sa slinom (Slavkova i Breitkreutz, 2015).

Glavni način pripreme raspadljivih oblika za usta je postupak lijevanja otopine. Ovaj postupak započinje pripremom viskozne otopine djelatne i pomoćnih tvari koja se lijeva na traku te se suši do potpunog isparavanja korištenog otapala. Nakon isparavanja otapala formirani film se reže na veličinu prikladnu za primjenu. Budući da doza djelatne tvari ovisi o dimenzijama samog filma ovi dozirni oblici omogućuju fleksibilnost doziranja. Filmovi se mogu pripremiti i ekstruzijom taline lijeka i pomoćnih tvari međutim kod te tehnologije problem predstavlja povišena temperatura koja može utjecati na stabilnost termolabilnih tvari. Novi način proizvodnje raspadljivih filmova za usta je trodimenzionalni ispis. Tu se zapravo radi o ispisu djelatne tvari na unaprijed pripremljeni, prazni film koji je proizveden postupkom lijevanja otapala (Slavkova i Breitkreutz, 2015).

Prvi lijekovi koji su došli na tržište u ovom dozirnom obliku bili su bezreceptni (OTC) lijekovi (nikotin, željezov oksid), a od 2012. godine na tržištu imamo i lijekove koji se propisuju na recept (risperidon, donepezil i ondansetron) (Slavkova i Breitkreutz, 2015).

### 4.1.3. Raspadljive granule

Raspadljive granule su farmaceutski oblik koji se dobiva postupcima granuliranja, pri čemu se praškasta smjesa sirovina uobličuje u granule uz pomoć odgovarajuće pripremljenih veziva te ne postoji neka bitna razlika u proizvodnji ovog farmaceutskog oblika s obzirom na konvencionalne granule osim što se potonje obično komprimiraju u tablete ili pune u kapsule. Raspadljive granule mogu biti oblikovane i kao efervescentni sustav, čime se ubrzava njihovo raspadanje, odnosno otapanje (Slavkova i Breitkreutz, 2015).

Ovaj dozirni oblik se može ili izravno primijeniti u usta ili pomiješati s nekom mekanom hranom i tako unijeti u organizam (Slavkova i Breitkreutz, 2015).

### 4.1.4. Raspadljiva tableta za usta

Raspadljive tablete za usta su farmaceutski oblik koji se, u kontaktu sa slinom, raspada u vremenu manjem od 1 minute. Nakon raspada farmaceutskog oblika oslobađa se djelatna tvar koja se otapa ili raspada u slini i, nakon gutanja, apsorbira duž probavnog trakta. Da bi se proizvela raspadljiva tableta za usta koriste se različite tehnologije proizvodnje od

najjednostavnije, direktnog komprimiranja, pa sve do liofilizacije (Slavkova i Breitkreutz, 2015).

Njihove formulacije i tehnologije proizvodnje su detaljno razrađene u ovom radu.

### 4.1.5. Raspadljiva mini-tableta za usta

Raspadljive mini-tablete za usta su jedinstveni farmaceutski oblik koji ujedinjuje prednosti konvencionalnih mini-tableta (tablete promjera manjeg od 3 mm) i raspadljivih oblika (brza raspadljivost). Posebno su prikladne za primjenu u pedijatriji, no na tržištu za sada nemamo niti jedan registrirani lijek u ovom dozirnom obliku, iako se tri lijeka nalaze u završnim fazama kliničkih istraživanja: hidroklorotiazid za liječenje hipertenzije, enalapril maleat za terapiju kognitivne srčane mane i metiltionin-klorid za liječenje malarije (Slavkova i Breitkreutz, 2015).

### 4.2. Definicija raspadljive tablete za usta

Raspadljive tablete za usta su oblik koji se brzo raspada u usnoj šupljini, da bi oralni način primjene lijeka učinili još prikladnijim i prihvatljivijim. Djelatna tvar koja se oslobađa iz ovog dozirnog oblika može djelovati lokalno, dakle u usnoj šupljini, ili se apsorbirati direktno kroz mukoznu sluznicu odnosno intestinalnu barijeru nakon gutanja. Generalna pretpostavka je da će ovaj farmaceutski oblik zbog jednostavnosti upotrebe pridonijeti porastu suradljivost pacijenata u procesu liječenja i time prihvatljivost terapije (Badgujar i Mundada, 2011).

Europska farmakopeja nudi slijedeću definiciju ovog dozirnog oblika: neobložena tableta koja se raspada u vremenu do 3 minute nakon stavljanja u usta. Američka agencija za lijekove, FDA, ga pak opisuje kao čvrsti dozirni oblik koji sadrži djelatnu tvar i raspada se u vremenu od svega nekoliko sekundi nakon stavljanja u usta (Badgujar i Mundada, 2011).

Smatra se da su raspadljive tablete za usta bolje rješenje od konvencionalnih tableta budući da potonje predstavljaju problem kod djece, starijih, pacijenata koji pate od mučnina i povraćanja te duševnih bolesnika. Posebno su prikladne kod pacijenata koji pate od disfagije, pacijenata koji su pretrpjeli srčani ili moždani udar, imaju Parkinsonovu bolest ili pak multiplu sklerozu. Najprikladnije su za lijekove čije djelovanje nastupa brzo, kao što su analgetici, lijekovi za alergiju i dijareju (Badgujar i Mundada, 2011).

Ovaj tip formulacija proučava da bi se zahvaljujući izravnoj apsorpciji lijeka putem sluznica usne šupljine i posljedičnom zaobilaženju metaboličke razgradnje u jetri poboljšala bioraspoloživost već postojećih lijekova. Osim toga, veliki interes farmaceutskih tvrtki za ovaj oblik leži i u mogućnosti registriranja već postojećeg lijeka u novom farmaceutskom obliku što kompanijama omogućava značajnu dobit (Hirani i sur., 2009).

### 4.3. Idealne karakteristike

Raspadljive tablete za usta posjeduju jedinstvene karakteristike koje ih razlikuju od ostalih vrsta tableta:

1. Svojstvo brze raspadljivosti. Raspadljive tablete za usta bi se trebale raspasti u ustima bez dodatka vode ili uz vrlo malo iste (1-2 ml). Tekućina potrebna za raspadanje je zapravo slina prisutna u usnoj šupljini pacijenta. Raspadanjem bi tableta trebala postati mekana pasta ili tekuća suspenzija prihvatljivog okusa i lagana za gutanje. Pod pojmom brzog raspadanja se uobičajeno misli na raspadanje tablete u vremenu manjem od 1 minute, ali je poželjno da se raspadanje dogodi što prije (Dinesh Kumar i sur., 2011).
2. Okus djelatne tvari. Budući da se ovaj oblik raspada u ustima pacijenta djelatna tvar formulacije ulazi u interakciju sa osjetilnim pupoljcima smještenima u usnoj šupljini. Ugodan okus prilikom raspadanja i nakon gutanja je neophodan za pacijentovo prihvaćanje ovog farmaceutskog oblika i njegovu suradljivost, a to uključuje i ne zaostajanje taloga nakon gutanja raspadnutog sadržaja. Ako lijek nije bez okusa ili ugodnog okusa potrebno je iskoristiti tehnike maskiranja okusa da bi se neprihvatljivi okus prikrio. Količina pomoćnih tvari koja se pri tome koristi treba biti svedena na minimum da bi se izbjeglo povećanje volumena i veličine same tablete. Primijenjena tehnika maskiranja okusa svakako mora biti kompatibilna sa raspadljivom formulacijom (Dinesh Kumar i sur., 2011).
3. Fizikalna i kemijska svojstva lijeka. Za idealnu raspadljivu tabletu za usta svojstva samog lijeka ne bi trebala utjecati na završna svojstva farmaceutskog oblika. Mnoga fizikalno-kemijska svojstva lijeka, kao npr. topljivost, veličina čestica, higroskopnost, kompresibilnost i gustoća, mogu utjecati na učinkovitost raspadljive tablete za usta mijenjanjem vremena raspadljivosti ili mehaničke čvrstoće tablete (Dinesh Kumar i sur., 2011).
4. Mehanička čvrstoća i poroznost. Ovaj oblik je razvijen da bi imao kratko vrijeme raspadanja, a to se osigurava velikom poroznosti strukture koja omogućuje brzi ulazak vode u oblik. Budući da je mehanička čvrstoća tablete proporcionalna upotrjebljenom tlaku kompresije pri pripremi tableta, a poroznost obrnuto proporcionalna istom, tijekom proizvodnje potrebno je prilagoditi tlak na način da se osigura dovoljna poroznost strukture za brzi raspad, ali pak i dovoljna mehanička čvrstoća tablete. Niski tlak kompresije, koji se često upotrjebljava, osigurava dovoljnu poroznost, ali su

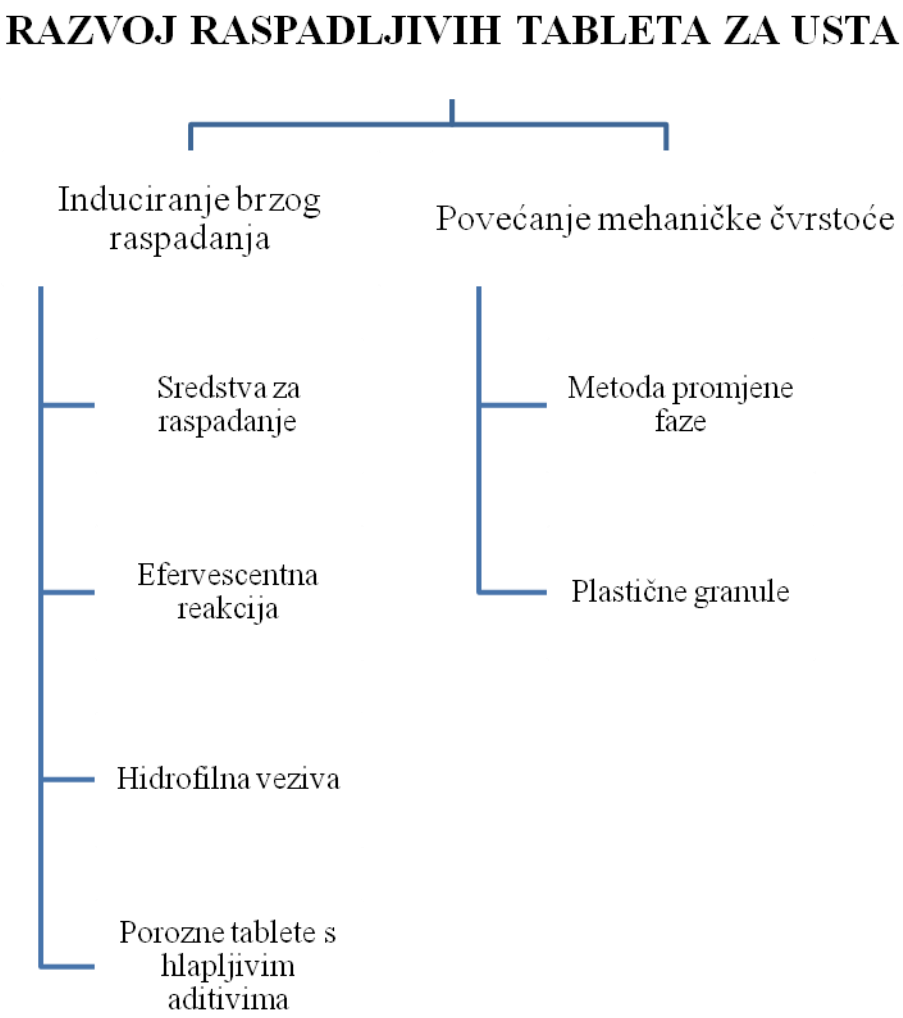
tablete meke i lako lomljive što zahtjeva pakiranje istih u posebnu ambalažu (Dinesh Kumar i sur., 2011).

5. Osjetljivost na vlagu. Raspadljive tablete za usta bi trebale imati nisku osjetljivost na vlagu što je jako teško postići jer je većina pomoćnih tvari, koje se koriste u njihovoj pripremi, higroskopna čime se osigurava bolje otapanje i dobar okus. Stoga, da bi se problem osjetljivosti na vlagu riješio potrebno je koristiti prikladnu ambalažu koja štiti konačni proizvod od vanjskih uvjeta (Dinesh Kumar i sur., 2011).

### 4.4. Strategije razvoja

Raspadljiva tableta za usta prikladne čvrstoće koja se raspada u propisanom vremenu se može proizvesti različitim postupcima i pomoću različitih formulacija. Mehanička čvrstoća raspadljive tablete za usta nije točno propisana, ali je propisano vrijeme raspadanja i ono se mora zadovoljiti da bi se farmaceutski oblik mogao nazvati raspadljiva tableta za usta (Al-khattawi i Mohammed, 2013).

Razvoj takvog farmaceutskog oblika obuhvaća dva cilja: osiguravanje brzog raspadanja oblika i povećanje mehaničke čvrstoće oblika bez kompromitiranja vremena raspadanja (Slika 2.) (Al-khattawi i Mohammed, 2013).




**Slika 2.:** Razvoj raspadljivih tableta za usta

### 4.4.1. Osiguravanje brzog raspadanja oblika

#### 4.4.1.1. Uklapanje sredstva za raspadanje

U proizvodnji raspadljivih tableta za usta koriste se sredstva za raspadanje da bi se smanjilo vrijeme raspadanja. Uz standardna sredstva za raspadanje, o kojima će biti riječ kasnije, kod proizvodnje ovog farmaceutskog oblika koriste se i agar prašci te aminokiseline (Al-khattawi i Mohammed, 2013).

Agar se po svom kemizmu ubraja u skupinu saharida. Djeluje tako da adsorbira vodu i bubri bez stvaranja želatinaste strukture. Dokazano je da smanjenjem veličine čestica agra dolazi do bržeg bubrenja i bržeg raspadanja farmaceutskog oblika. Aminokiseline se, zbog svoje dobre sposobnosti kvašenja, proučavaju kao moguće sredstvo za raspadanje kod raspadljivih tableta za usta pripremljenih tehnologijom liofilizacije i direktnog komprimiranja. Za proces liofilizacije primjenjivale su se prolin i serin, a za proces direktnog komprimiranja L-alanin, glicin i L-tirozin. Pretpostavlja se da ove aminokiseline, zbog njihove raspodjele naboja, mogu utjecati na fizikalna svojstva tablete. Smatralo se da će nepolarne aminokiseline ubrzati raspadanje u doticaju sa polarnim otapalom (vodom) (Al-khattawi i Mohammed, 2013).

#### 4.4.1.2. Korištenje efervescentne reakcije

Prve raspadljive tablete za usta su se proizvodile kompresijom efervescentnog granulata u tabletu. Koristile su se u pedijatriji i imale su dvije prednosti nad konvencionalnim tabletama omogućujući oralnu primjenu lijeka kod djece koja nisu sklona gutanju i/ili žvakanju istih i maskiranje neprikladnog okusa djelatne tvari. Mehanizam efervescencije se bazira na stvaranju ugljikovog dioksida nakon kemijske reakcije između kiseline (limunske, jabučne, vinske ili mravlje) i alkil metal karbonata ili bikarbonata nakon doticaja s vodom. Nakupljanje ugljikovog dioksida dovodi do raspadanja farmaceutskog oblika u manje fragmente (Al-khattawi i Mohammed, 2013).

Glavna razlika između efervescentnih raspadljivih tableta za usta i konvencionalnih efervescentnih tableta je način primjene. Kod raspadljivog oblika do efervescencije dolazi u usnoj šupljini nakon doticaja sa slinom, a konvencionalni oblici se prethodno otope u čaši vode (Al-khattawi i Mohammed, 2013).

#### 4.4.1.3. Korištenje hidrofilnih veziva koja se otapaju na sobnoj temperaturi

Topljiva veziva, odnosno veziva koja se otapaju na sobnoj temperaturi, su prvenstveno korištena da bi poboljšala topljivost slabo topljivih lijekova poput ibuprofena tijekom procesa vlažne granulacije. Abdelbary i suradnici su 2004. godine iskoristili mogućnost poboljšanja profila topljivosti dodavanjem hidrofilnih veziva da bi proizveli raspadljivu tabletu za usta korištenjem postupka komprimiranja. Koristili su PEG-6-stearat, vezivo koje se dodavalo za vrijeme granulacije ostalih pomoćnih tvari. Ustanovljeno je da se raspadljive tablete za usta, u koje je uklopljeno ovo vezivo, raspadaju u vremenu od 40 do 50 sekundi samo ako im je čvrstoća ispod 60 N. Generalno, vrijeme raspadanja raspadljivih tableta za usta dobivenih uklapanjem hidrofilnih veziva u osnovnu formulaciju je nešto duže nego ono kod tableta pripremljenih korištenjem drugih tehnologija (Al-khattawi i Mohammed, 2013).

#### 4.4.1.4. Porozne tablete s hlapljivim aditivima

Porozne tablete imaju kraće vrijeme potrebno za raspadanje zbog mogućnosti brže penetracije vode u oblik. Porozna struktura, koja zauzima oko 90% ukupnog volumena tablete, rezultira slabom mehaničkom čvrstoćom tablete što ujedno zahtjeva i posebno pakiranje da bi se sačuvao integritet oblika (Al-khattawi i Mohammed, 2013).

Hlapljivi aditivi koji su se istraživali su: kamfor, amonijev bikarbonat, mentol i timol (Al-khattawi i Mohammed, 2013).

Koizumi i suradnici su 1997. godine razvili poroznu tabletu manitola metodom direktnog komprimiranja. Pomiješali su kamfor s manitolom prije kompresije i nakon toga su dobiveni oblik zagrijavali na temperaturi od 80 $^0$C 30 minuta da bi dobili tabletu sa poroznosti od oko 30 %. Ovakva tableta raspadala se u usnoj šupljini u roku od 20 sekundi nakon primjene (Koizumi i sur., 1997).

Roser i suradnici su 1998. godine razvili topljivu oralnu tabletu koristeći amonijev bikarbonat kao hlapljivi aditiv. Potrebne pomoćne tvari su pomiješali sa soli amonijevog bikarbonata i komprimirali u tablete. Nakon toga su podvrgnute sušenju u vakuumu pod temperaturom od 60 $^0$C. Vrijeme raspada tablete ovim postupkom je smanjeno na svega 1 minutu (Al-khattawi i Mohammed, 2013).

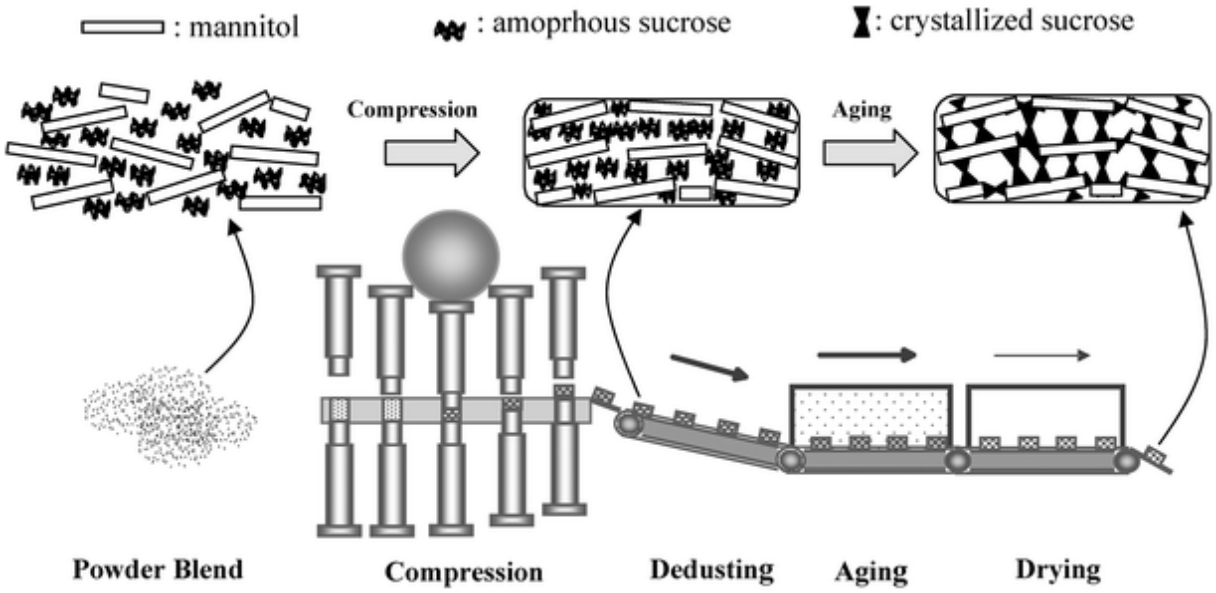
Korištenje visokih temperatura u ova dva postupka predstavlja problem ako se radi o formulacijama s termolabilnim tvarima, a zbog povećane poroznost tablete kod ovakvih oblika se može javiti i problem prekomjerne rastrošljivosti (Al-khattawi i Mohammed, 2013).

### 4.4.2. Povećanje mehaničke čvrstoće oblika bez kompromitiranja vremena raspadanja

#### 4.4.2.1. Metoda promjene faze

Metoda promjene faze uključuje pripremu raspadljivih tableta za usta komprimiranjem, ali korištenjem male sile da bi se osigurala visoka poroznost strukture tablete, a zatim se koristi toplina ili vlažnost da bi se poboljšala njena mehanička svojstva (Al-khattawi i Mohammed, 2013).

Najjednostavniji primjer je kristalinično-tranzitna metoda (Slika 3.). Koristi se liofilizirana amorfna saharoza koja se miješa sa manitolom i komprimira u tabletu korištenjem male sile, 10-150 MPa. Nakon toga se dobivene tablete stavljaju u vlažnu okolinu koja inicira kristalizaciju amorfne saharoze. Time je osigurana veća mehanička čvrstoća tablete, a primarna porozna struktura oblika je očuvana. Drugi način je taljenje čvrstih tvari i ponovno očvršćivanje istih što dovodi do povećanja mehaničke čvrstoće i poroznosti tablete. Alkohol s niskom točkom vrelišta (ksilitol) se miješa sa alkoholom visoke točke vrelišta (eritritol) te se zagrijava. Toplina se koristi da se alkohol niske točke vrelišta rastali što mu dopušta difuziju između granula alkohola visoke točke vrelišta. Nakon toga slijedi proces hlađenja u kojem rastaljeni alkohol ponovno očvrsne što povećava veličinu pora, odnosno poroznost tablete, ali i njezinu mehaničku čvrstoću. Problem kod ovog pristupa je da pretvorba iz amorfnog u kristalni oblik može dovesti do stvaranja nove kristalne strukture što dovodi do promjena fizikalnih svojstava tvari, a ne zna se kako to utječe na samu stabilnost i sigurnost primjene farmaceutskog oblika. Drugi je problem u činjenici da tretman toplinom ili vlažnošću može nepovoljno utjecati na stabilnost termolabilnih i hidrofilnih tvari u formulaciji (Al-khattawi i Mohammed, 2013).




**Slika 3.:** Metoda promjene faze

(preuzeto sa http://pubs.rsc.org/services/images/RSCpubs.ePlatform.Service.FreeContent.ImageService.svc/ImageService/Articleimage/2008/JM/b800209f/b800209f-f2.gif)

#### 4.4.2.2. Proizvodnja plastičnih granula

Porozne granule koje se deformiraju u plastično stanje utjecajem tlaka se pripremaju metodom vlažne granulacije. Miješa se punilo sastavljeno od maltodekstrina i kukuruznog sirupa sa manitolom i vlaži se sa otopinom saharoze kao tekućim vezivom. Granule zadržavaju visoku poroznost zahvaljujući maltodekstrinu koji ujedno i omogućava pretvorbu u plastično stanje korištenjem relativno male sile. Manitol, osim što osigurava mehaničku čvrstoću granule, također dodatno smanjuje vrijeme raspadanja. Vezivo je korišteno da bi se smanjila rastrošljivost farmaceutskog oblika te povećala izdržljivost (Al-khattawi i Mohammed, 2013).

Ovaj postupak se može još dodatno unaprijediti ako se koristi neki promotor penetracije koji privlači vodu u pore i time još dodatno povećava profil topljivosti i ubrzava raspad (Al-khattawi i Mohammed, 2013).

### 4.5. Pomoćne tvari

Jedan od ključnih čimbenika u proizvodnji raspadljivih tableta za usta je odabir prikladnih pomoćnih tvari odnosno punila. Većina punila koja se koristi u ovim farmaceutskim oblicima nisu novi i već su dovoljno istraženi što olakšava izbor.

U zadnja dva desetljeća napredak u izboru pomoćnih tvari može se gledati iz dva različita kuta, bazirano na njihovoj funkcionalnosti ili njihovoj kemijskoj strukturi (Al-khattawi i Mohammed, 2013).

Što se tiče funkcionalnosti, prve pomoćne tvari koje su se koristile bile su monofunkcionalne, a kasnije se prešlo na bifukcionalne pomoćne tvari koje imaju ulogu i kao veziva i kao sredstva za raspadanje. Sa gledišta kemijske strukture prije su se koristile pomoćne tvari bazirane na celulozi, prvenstveno kristalinična celuloza, koji su sada skoro u potpunosti zamijenjeni sa šećerima i poliolima (Al-khattawi i Mohammed, 2013).

Jedan od prvih članaka na ovu temu objavio je Watanbe i njegovi kolege 1995. godine gdje su opisivali upotrebu mikrokristalinične celuloze i hidroksipropil celuloze. Mikrokristalinična celuloza je korištena kao vezivo i punilo, a hidroksipropil celuloza kao sredstvo za raspadanje. Dobiveni rezultati su pokazali da mikrokristalinična celuloza ima dovoljnu mehaničku čvrstoću za praktičnu primjenu i stvorili su bazu za daljnje istraživanje pomoćnih tvari čija je struktura bazirana na mikrokristaliničnoj celulozi (Watanbe i sur., 1995).

Mikrokristalinična celuloza je danas najkorištenija pomoćna tvar iz skupine derivata celuloze. Dobro je vezivo, smanjuje vrijeme raspadanja oblika zahvaljujući svojstvima bubrenja i kapilarnosti, a poboljšana su i svojstva tečenja i kompresibilnosti. Istraživanja su pokazala da je koncentracija mikrokristalinične celuloze ključna u optimiranju raspadljivosti oblika. Međutim, velike čestice ove pomoćne tvari ostavljaju neugodan osjećaj zrnatosti u ustima nakon raspadanja. Smanjenjem čestica mikrokristalinične celuloze na veličinu 7 μm poboljšavaju se još dodatno njezina svojstva tečenja, ali i okus u ustima (Al-khattawi i Mohammed, 2013).

Kasnije su razvijene komercijalne praškaste pomoćne tvari koji sadrže šećere i poliole, kao što su saharoza, manitol, ksilitol, sorbitol i matodekstrin, i to je postala okosnica svih pomoćnih tvari koje se koriste u proizvodnji raspadljivih oblika lijekova. Prednosti ovih pomoćnih tvari su da se oni ujedno koriste i kao punila i kao korigensi okusa (sladila). Od

svih njih najčešće se koristi manitol koji se dobiva katalitičkom redukcijom šećera. Manitol ima negativnu entalpiju otapanja što osigurava osjećaj hlađenja u ustima. Slatkog je okusa, niske kalorijske vrijednosti i nije higroskopan. Unatoč svemu tome glavni nedostatak mu je niska kompresibilnost (Al-khattawi i Mohammed, 2013).

Ostala punila, kao što su laktoza, ksilitol, sorbitol, eritritol i maltodekstrin, također su se primjenjivala, u smjesi sa mikrokristaliničnom celulozom ili manitolom da bi im se poboljšala svojstva. Ustanovljeno je da dodatak α-laktoza monohidrata mikrokristaliničnoj celulozi poboljšava njena svojstva tečenja, a dodatak sorbitola ili ksilitola manitolu poboljšava značajno njegovu kompresibilnost, međutim oni ne mogu u potpunosti zamijeniti manitol jer su veoma higroskopni (Al-khattawi i Mohammed, 2013).

### 4.6. Tehnologije proizvodnje

Kao što je bitno izabrati pravilne pomoćne tvari prilikom proizvodnje ovog farmaceutskog oblika, bitno je i izabrati najprikladniji tehnološki postupak proizvodnje istog. Ustanovljeno je da se svojstvo brzog otapanja tablete zapravo može pripisati mogućnošću vode da brzo prodre u matriks tablete što posljedično dovodi do njene brze raspadljivosti. Osnovni pristup razvoja raspadljivih tableta za usta je maksimalno povećati poroznost strukture matriksa tablete, inkorporirati prikladno sredstvo za raspadanje i koristiti u vodi dobro topljive pomoćne tvari (Badgujar i Mundada, 2011).

#### 4.6.1. Konvencionalne tehnologije proizvodnje

Da bi se proizvele raspadljive tablete za usta koriste se konvencionalne tehnologije proizvodnje tableta međutim prilagođavaju se njihovi proizvodni procesi da bi se dobila željena svojstva gotovog farmaceutskog oblika (Badgujar i Mundada, 2011).

Od konvencionalnih tehnologija proizvodnje ustanovljeno je da se ovaj oblik tableta može dobiti komprimiranjem, lijevanjem i liofilizacijom (Badgujar i Mundada, 2011).

##### 4.6.1.1. Komprimiranje

Korištenje konvencionalnih tabletnih uređaja je veoma prihvatljivo prvenstveno zbog niske cijene proizvodnje, međutim, one se primarno koriste za proizvodnju standardnih tableta kod kojih visoka poroznost matriksa nije bitna te se koristi velika sila kompresije da bi se osigurala čvrstoća tablete (Badgujar i Mundada, 2011).

Tehnologija komprimiranja se bazira na tome da se praškasta ili granulirana smjesa djelatne i pomoćnih tvari izravno komprimira u tabletnim strojevima pod visokim tlakom bez ikakvog prethodnog modificiranja fizikalnih svojstava sastojaka. Ova tehnologija se može primijeniti i za proizvodnju raspadljivih oblika lijekova zahvaljujući dostupnosti pomoćnih tvari poboljšanih svojstava, pogotovo sredstava za raspadanje i pomoćnih tvari baziranih na šećerima. Sredstva za raspadanje ubrzavaju raspadljivost samog farmaceutskog oblika i poboljšavaju profil topljivosti te se zapravo variranjem njihove koncentracije može optimirati brzina raspadanja tablete. Ako je njihova koncentracija ispod kritične koncentracije brzina raspadanja tablete je obrnuto proporcionalna koncentraciji sredstva za raspadanje, a ako je iznad te kritične koncentracije brzina raspadanja ili ostaje ista ili raste (Badgujar i Mundada, 2011).

Mikrokristalinična celuloza, natrij karboksimetil celuloza i polivinilpirolidon su pomoćne tvari koje adsorbiraju vodu i zahvaljujući kapilarnosti bubre, pa se smatraju učinkovitim sredstvima za raspadanje u pripremi raspadljivih tableta za usta tehnologijom komprimiranja (Badgujar i Mundada, 2011).

Raspadljive tablete za usta se mogu proizvesti i dodatkom efervescentnih tvari koje, u doticaju s vodom, stvaraju ugljikov dioksid i time ubrzavaju otapanje tablete. Ovaj način je izrazito zahvalan jer dolazi i do djelomičnog maskiranja neprihvatljivog okusa djelatne tvari, a glavna mana mu je što su tvari koje dovode do efervescencije uglavnom higroskopne (Badgujar i Mundada, 2011).

Prednosti ove tehnologije su, osim što je cjenovno najisplativija, i to da ima malo proizvodnih koraka što umanjuje mogućnost pogreške te što je to suh proces proizvodnje. Glavni nedostatak je to što razlika u veličini čestica i gustoći različitih sastojka može dovesti do neuniformnosti doze te ova tehnologija nije prikladna za uklapanje velikih količina djelatne tvari u dozirni oblik (Badgujar i Mundada, 2011).

#### 4.6.1.2. Lijevanje

Tablete proizvedene ovom tehnologijom se raspadaju u vremenu od 5 do 15 sekundi (Badgujar i Mundada, 2011).

Prvi korak u proizvodnji tableta ovom tehnologijom je priprema suspenzije djelatne tvari, nekog u vodi topljivog šećera kao što je manitol, laktoza, saharoza, glukoza ili sorbitol i agra. Suspenzija se zatim ulije u blister pakiranje koje ima i ulogu kalupa te na sobnoj temperaturi dolazi do očvršćivanja agra što rezultira stvaranjem gelaste strukture koja se suši na temperaturi od 30 °C, pod vakuumom (Badgujar i Mundada, 2011).

#### 4.6.1.3. Liofilizacija

Liofilizacija je proces uklanjanja otapala iz smrznute otopine ili suspenzije koja u sebi sadrži pomoćnu tvar odgovornu za formiranje strukture. Glavni princip liofilizacije je da se materijal najprije zamrzne pri temperaturi nižoj od -18 $^{0}$C te se nakon toga smanji tlak u sustavu dajući time potrebnu toplinu da dođe do procesa sublimacije. Proizvodni proces se odvija tako da se djelatna tvar otopi ili dispergira u vodenoj otopini ili polimernom nosaču te se ulije u blister pakiranje. Blister pakiranje prolazi kroz tunel tekućeg dušika što zamrzava otopinu ili disperziju. Nakon toga se stavlja u rashladne kabinete gdje se proces liofilizacije dovršava. Kada je dovršen preko blister pakiranja se stavlja aluminijska folija kojom se

pakiranje zatvara. Ova tehnologija je iznimno korisna kod termolabilnih tvari i tvari biološkog porijekla. Tablete nastale tim procesom su veoma lagane i porozne strukture što omogućuje brzo otapanje i raspadljivost iste. Kada se stavi na jezik, liofilizirani oblik se otopi skoro trenutno. Proces liofilizacije se ne provodi na povišenoj temperaturi da bi eliminirali utjecaj povišene temperature na stabilnost djelatne i pomoćnih tvari u formulaciji. Tokom procesa može doći do stvaranja amorfne strukture pomoćnih tvari ili djelatne tvari što dovodi do poboljšanog profila topljivosti. Osim poboljšavanja topljivosti, ovom tehnikom se povećava i apsorpcija i bioraspoloživost ljekovite tvari (Badgujar i Mundada, 2011).

Glavni nedostatak procesa liofilizacije je cijena proizvodnje, a konačni proizvod je nestabilan pri visokim temperaturama (Badgujar i Mundada, 2011).

### 4.6.2. Patentirane tehnologije proizvodnje

Prvi nositelj patenata vezanih za raspadljive lijekove je tvrtka Lek. 1991. godine su patentirali raspadljive tablete za usta dihidroergotoksina i cimetidina za koje je pokazano da se, nakon što dođu u doticaj sa slinom, raspadaju u roku od jedne minute (Fu i sur., 2004).

Dihidroergotoksin je tvar koja je, kada je u svom bazičnom obliku, slabo topljiva u vodi. Ustanovljeno je da se dodatkom organske kiseline u dozi od 0.8-10 %, idealno oko 4 %, topljivost dihidroergotoksina značajno povećava (Fu i sur., 2004).

Što se tiče raspadljivih tableta za usta cimetidina, njihova glavna komponenta je sredstvo za raspadanje koje ubrzava raspadanje same tablete tako što povisuje sposobnost močenja tablete i olakšava prodiranje vode u pore. U sredstva za raspadanje spadaju škrob, modificirani škrob, mikrokristalična celuloza, natrij karboksimetil celuloza i razni polimeri ciklodekstrina, a ustanovljeno je i da kombinacijom dva ili više sredstva za raspadanje se dobiju još bolji rezultati vezani za potrebno vrijeme raspadanja tablete (Fu i sur., 2004).

#### 4.6.2.1. Zydis®

Zydis® tehnologija je vlasništvo tvrtke Cardinal Health. Tehnologija se bazira na procesu liofilizacije ili sušenja zamrzavanjem. Liofilizacija se provodi u blister pakiranjima, gdje se sublimacijom uklanja voda, blister pakiranje se zatvara i dalje konfekcionira. Ovakva tableta je veoma porozna, lagana, krhka i raspada se trenutačno u doticaju sa slinom. Idealna djelatna tvar za ovu tehnologiju je tvar koja je relativno slabo topljiva u vodi, ima fine čestice i stabilna je u vodenoj suspenziji. Za tvari koje su dobro topljive u vodi maksimalna količina djelatne tvari koja se može uklopiti u ovu formulaciju je 60 mg jer u većim dozama dolazi do

razvoja eutektične smjese koja rezultira smanjenjem točke ledišta i kolapsa strukture prilikom liofilizacije. Da bi se izbjegao prethodno spomenuti kolaps strukture može se dodati ionsko-izmjenjivačka smola koja također pomaže pri maskiranju neprihvatljivog okusa djelatne tvari (Fu i sur., 2004).

Matriks ove formulacije se sastoji od polimera kao što su želatina, dekstran ili alginat koji osiguravaju strukturnu čvrstoću tablete, a saharidi kao što su manitol i sorbitol osiguravaju kristaliničnost. Formulacija također sadrži arome, sladila te konzervanse, kao što su parabeni, da bi se osigurala stabilnost formulacije prilikom postupka liofilizacije. pH se optimira dodatkom limunske kiseline i time se osigurava kemijska stabilnost suspenzije (Fu i sur., 2004).

Glavni nedostatak ove tehnologije je visoka cijena proizvodnje, a glavni nedostatak samog farmaceutskog oblika lijeka je nestabilnost, dok su joj prednosti povećana bioraspoloživost djelatne tvari i brza raspadljivost farmaceutskog oblika lijeka (Fu i sur., 2004).

#### 4.6.2.2. OraSolv®

OraSolv® je tehnologija proizvodnje raspadljivih tableta za usta patentirana od strane tvrtke Cima Labs. To je tehnologija koja se bazira na procesu direktnog komprimiranja te uključuje primjenu efervescentnih pomoćnih tvari i mikročestice djelatne tvari s ciljem maskiranja okusa. Efervescencija omogućuje da se tableta raspadne u vremenu manjem od jedne minute nakon doticaja s vodom ili slinom. Efervescentna smjesa sadrži dva sastojka: efervescentnu kiselinu (jabučnu kiselinu, vinsku kiselinu ili limunsku kiselinu) i efervescentnu bazu (natrijev karbonat, kalijev karbonat ili kalijev bikarbonat). Smjesa je odgovorna za pokretanje efervescentne reakcije, kad dođe u doticaj s vodenom otopinom, što rezultira stvaranjem ugljikovog dioksida. Ovom tehnologijom se mogu proizvesti tablete sa količinom djelatne tvari manjom od 1 mg, pa sve do 500 mg (Fu i sur., 2004).

Mikročestice su disperzije djelatne tvari u prikladnom polimeru zajedno sa drugim pomoćnim tvarima kao što su manitol i magnezijev oksid. Polimeri koji se koriste u ovu svrhu su etil celuloza, metil celuloza te smole akrilne i metakrilne kiseline. Djelatna se tvar zajedno s manitolom dodaje polimernoj disperziji, uz miješanje, a nakon toga se dodaje i magnezijev oksid. Manitol i magnezijev oksid zapravo djeluju kao promotori oslobađanja djelatne tvari iz polimernog matriksa. Dobivena smjesa se suši 1 sat na temperaturi od 50 $^{0}$C, usitnjava i ponovo suši 1 sat u sličnim temperaturnim uvjetima. Materijal se zatim protiskuje kroz otvor

veličine 2.36 mm i suši sat vremena na temperaturi 60 $^{0}$C. Formirane mikročestice se pomiješaju sa efervescentnim agensima i ostalim pomoćnim tvarima, kao što su arome, korigensi okusa, boje, ovlaživači i hidrofilizatori, te se, pod malim tlakom kompresije, komprimiraju u tablete. U konvencionalne tablete se dodaje 0.2-1 % hidrofilizatora, dok se u ovu formulaciju može dodati oko 1-2.5 % istoga. Dobivene tablete su lako lomljive što olakšava brzu raspadljivost. Da bi se osigurala fizička zaštita i zaštita od vlage tablete se pakiraju u posebno razvijene aluminijske blistere nazvane PakSolv® (Fu i sur., 2004).

#### 4.6.2.3. DuraSolv®

DuraSolv® je druga generacija tehnologije proizvodnje raspadljivih tableta za usta tvrtke Cima Labs. Tehnologija se bazira na sličnom načinu proizvodnje kao i OraSolv®, ali tablete dobivene DuraSolv® tehnologijom imaju puno veću mehaničku otpornost jer se komprimiraju pod većim tlakom kompresije. Da bi se povećala brzina otapanja oblikuju se fine čestice sa velikom površinom te se dodaje hidroksialkil celuloza (hidroksietil celuloza i hidroksipropilmetil celuloza) koja olakšava ulazak vode u tabletu. Zahvaljujući većoj mehaničkoj otpornosti, tablete proizvedene ovom tehnologijom, mogu se pakirati u standardna blister pakiranja (Fu i sur., 2004).

Prednosti ove tehnologije proizvodnje su veća brzina proizvodnje, niži troškovi proizvodnje, mogućnost primjene standardne ambalaže, a najveći nedostatak je u činjenici da ova tehnologija nije primjerena za proizvodnju tableta sa visokim dozama djelatne tvari. Budući da se komprimiraju pri višem tlaku, gorak okus djelatne tvari nije u potpunosti zamaskiran, pa se ova tehnologija koristi za formulacije sa malim dozama djelatne tvari. Drugi nedostatak je da ove tablete imaju malo duže vrijeme raspadanja, također zbog višeg tlaka kompresije (Fu i sur., 2004).

#### 4.6.2.4. FlashDose®

FlashDose® tehnologija je vlasništvo tvrtke Fuisz Technologies. Tablete proizvedene ovom tehnologijom su hidrofilne i izrazito porozne zbog malog tlaka kompresije prilikom tabletiranja. Matriks ove formulacije se sastoji od šećernih vlakana koja se raspadaju u roku od nekoliko sekundi nakon doticaja sa slinom (Fu i sur., 2004).

Sam postupak proizvodnje možemo podijeliti u četiri koraka:

1. Spajanje. 80 % saharoze, u kombinaciji s manitolom ili dekstrozom, te 1 % surfaktanta prilikom miješanja formira vlaknastu strukturu. Surfaktant služi kao pojačivač

kristalizacije i sredstvo za održavanje strukture i integriteta vlakana te pomaže prilikom pretvorbe iz amorfnog šećera u kristalinični šećer. U ovom koraku dispergirana djelatna tvar se nalazi u matriksu da bi spriječili njen gubitak (Fu i sur., 2004).

2. Obrada. Uređaj za formiranje vlaknastih struktura se sastoji od rotacionog dijela i zagrijavajućeg elementa. Materijal pomiješan u prethodnom koraku se prvo zagrijava i prolazi kroz rotacioni dio koji na materijal djeluje centrifugalnom silom. Dovoljna centrifugalna sila za ovu namjenu nastaje kada rotacioni dio napravi od 2000 do 3600 okretaja u minuti. Povećanje puta, koji taj materijal mora prijeći prilikom vrtnje, dovodi do stvaranja vlakana, koja su pretežito amorfna (Fu i sur., 2004).
3. Kondicioniranje. Dobivena vlakna se skraćuju u granulatoru rezanjem i rotacijom, a ujedno se provodi i djelomična kristalizacija tako što se vlakna vlaže etanolom. Nakon što etanol ispari dobivena vlakna imaju poboljšana kohezivna svojstva i svojstva tečenja (Fu i sur., 2004).
4. Komprimiranje. Vlakna se pomiješaju sa djelatnom tvari i ostalim potrebnim pomoćnim tvarima te se tabletiraju. Nakon toga se dobiveni dozirni oblik izloži 15 minuta na temperaturu 40 $^{0}$C i relativnu vlažnost od 85 %. Taj korak se radi da bi dozirnom obliku poboljšali mehanička svojstva jer u tim uvjetima ostatak amorfnih vlakana prelaze u kristalinična vlakna, odnosno dolazi do njihove kristalizacije (Fu i sur., 2004).

#### 4.6.2.5. Flashtab®

Flashtab® tehnologija je patentirana tehnologija tvrtke Ethypharm koja se bazira na kompresiji granuliranih pomoćnih tvari. Ova tehnologija koristi gotovo iste pomoćne tvari kao i konvencionalno tabletiranje. Punilo i sredstvo za raspadanje se koriste u kombinaciji sa obloženom djelatnom tvari da bi se proizvela tableta koja se u ustima raspada u roku od jedne minute. Matriks tablete se dakle sastoji od punila kao što su modificirani škrob ili mikrokristalinična celuloza i sredstva za raspadanje, umreženi polivinilpirolidon ili karboksimetil celuloza. Umjesto punila može se koristiti i neki vrlo higroskopni poliol kao što je manitol, sorbitol, ksilitol ili maltitol. U Flashtab® tehnologiji pomoćne tvari se prvo granuliraju, postupkom suhe ili vlažne granulacije, a zatim se miješaju sa obloženim česticama djelatne tvari i procesom direktnog komprimiranja tabletiraju (Fu i sur., 2004).

#### 4.6.2.6. WOWTAB®

WOWTAB® tehnologija je patentirana tehnologija proizvodnje tvrtke Yamanouchi Pharma Technologies. Ova tehnologija proizvodnje koristi saharide zbog njihovog svojstva brze topljivosti u vodi, a s druge strane, oni osiguravaju dovoljnu čvrstoću tablete nakon komprimiranja. Međutim, niti jedan saharid samostalno ne posjeduje oba željena svojstva, dakle posjeduje ili svojstvo brze raspadljivosti ili svojstvo dobre čvrstoće nakon komprimiranja. Prema tome saharidi se dijele u dvije skupine: saharidi niske plastičnosti i saharidi visoke plastičnosti. Saharidi niske plastičnosti mogu proizvesti tablete čvrstoće između 0.0 i 2.0 kg, kada se 150 mg takvog saharida komprimira pod tlakom od 10-50 kg/cm$^2$ koristeći matricu promjera 8 mm. U ovu skupinu saharida spadaju laktoza, manitol, glukoza, saharoza i ksilitol. Saharidi visoke plastičnosti, pod istim uvjetima, proizvode tablete čvrstoće iznad 2.0 kg. U ovu skupinu saharida spadaju maltoza, maltitol, sorbitol i oligosaharidi (Fu i sur., 2004).

Da bi se dobila tableta željenih svojstava, saharid niske plastičnosti se granulira sa saharidom visoke plastičnosti. Saharid niske plastičnosti se koristi kao glavna komponenta, a saharid visoke plastičnosti služi kao vezivo. Tako dobivene tablete pokazuju čvrstoću od 1.0 do 2.0 kg, a vrijeme raspadanja im je između 1-40 sekundi (Fu i sur., 2004).

#### 4.6.2.7. OraQuick®

OraQuick® tehnologija se bazira na već postojećim, patentiranim tehnologijama maskiranja okusa kao što su FlavourTech® i MicroMask®. Ova tehnologija se bazira na otapanju šećera (saharoza, manitol, sorbitol, fruktoza, manoza) i proteina (albumin, želatin) u prikladnom otapalu kao što su voda, etanol, izopropilni alkohol ili mješavini vode i etanola. Ta otopina se zatim osuši raspršivanjem prilikom čega daje porozne granule koje se nakon toga miješaju sa djelatnom tvari i potrebnim pomoćnim tvarima te komprimiraju. Nakon komprimiranja se provodi granulacija taljenjem na temperaturi od 90 $^0$C 10 minuta. Dobiveni granulat se ponovo komprimira prilikom čega se povećava mehanička čvrstoća same tablete (Fu i sur., 2004).

Prednost ove tehnologije je da su relativno niske temperature, koje se koriste prilikom ovog procesa, prikladne i za termolabilne komponente (Fu i sur., 2004).

#### 4.6.2.8. Lyoc®

Lyoc® je tehnologija proizvodnje raspadljivih tableta za usta koja se bazira na procesu liofilizacije. Otopina ili suspenzija priprema se dodavanjem punila, vezivnih sredstva,

surfaktanata, aroma i sladila djelatnoj tvari. Homogena otopina ili suspenzija se stavlja u otvore blister pakiranja i podliježe liofilizaciji. Tablete dobivene ovim tehnološkim postupkom ne sadržavaju konzervanse. Da bi se spriječila sedimentacija pripravka dodaje se manitol koji povećava viskoznost pripravka, ali ujedno smanjuje i poroznost gotovog farmaceutskog oblika što rezultira čvršćim tabletama (Fu i sur., 2004).

#### 4.6.2.9. AdvaTab®

AdvaTab® tehnologija se bazira na primjeni sredstva za kliženje koje se stavlja samo na površinu tablete što za posljedicu ima čvrste i izdržljive tablete. Djelatna tvar je mikrokapsulirana i obložena gastrosolubilnom ovojnicom. Mikrokapsuliranje djelatne tvari onemogućuje njeno otapanje u usnoj šupljini, ali omogućuje njeno brzo otapanje u želucu. Polimeri koji se koriste za mikrokapsuliranje su etil celuloza, celuloza acetat ftalat ili hidroksipropilmetil celuloza ftalat. Gastrosolubilna ovojnica kojom se sama tableta oblaže ujedno ima i funkciju maskiranja gorkog okusa djelatne tvari. Tablete proizvedene ovim tehnološkim postupkom raspadaju se u roku od 30 sekundi nakon što dođu u doticaj sa slinom (Fu i sur., 2004).

#### 4.6.2.10. Frosta®

Frosta® tehnologija koristi kombinaciju konvencionalnog vlažnog granuliranja i tabletiranja. Proces uključuje formuliranje plastičnih granula i njihovo komprimiranje koristeći mali tlak kompresije što omogućuje proizvodnju čvrstih tableta visoke poroznosti. Plastične granule se sastoje od tri komponente, poroznog i plastičnog materijala, veziva i hidrofilizatora. Dobivene tablete pokazuju iznimnu mehaničku čvrstoću, a brzina raspadljivosti nakon doticaja sa slinom im je od 15 do 30 sekundi, ovisno o veličini same tablete (Fu i sur., 2004).

#### 4.6.2.11. Nanomelt®

Nanomelt® je tehnologija temeljena na nanokristalima kojom se poboljšavaju karakteristike farmaceutskog oblika. Glavni princip ove tehnologije je da se smanjenjem veličine čestica povećava njihova površina što povećava njihovu topljivost. Ova tehnologija se osobito primjenjuje kod djelatnih tvari koje su slabo topljive u vodi. Čestice su promjera manjeg od 1000 nm, a dobivaju se vlažnim mljevenjem nakon čega se stabiliziraju da ne bi došlo do aglomeracije. Nanokristalična koloidna lijeka se nakon toga miješa sa u vodi topljivim pomoćnim tvarima, stavlja u blister pakiranja i liofilizira. Ova tehnologija proizvodnje se uglavnom koristi kada je riječ o visoko potentnim djelatnim tvarima jer se

preskaču proizvodni koraci kao što su granulacija i tabletiranje gdje je puno veći rizik od potencijalne toksičnosti (Fu i sur., 2004).

**Tablica 1.:** Sažetak tehnologija za proizvodnju raspadljivih tableta za usta

| **KONVENCIONALNA TEHNOLOGIJA** | **PATENTIRANA TEHNOLOGIJA** | **TVRTKA** |
|---|---|---|
| Liofilizacija | Zydis® | Cardinal Health |
| | Lyoc® | Pharmalyoc |
| Komprimiranje | OraSolv®/DuraSolv® | Cima Labs |
| | WOWTAB® | Yamanouchi |
| | Flashtab® | Ethypharm |
| | AdvaTab® | Eurand |
| | OraQuick® | KV Pharmaceutical |
| | Frosta® | Akina |

### 4.7. Tehnike maskiranja okusa

Procjenjuje se da se u usnoj šupljini nalazi oko 10 000 okusnih pupoljaka od kojih svaki ima oko 60-100 receptorskih stanica. Ti receptori ulaze u interakcije sa molekulama otopljenima u slini i daju pozitivan ili negativan okus (Fu i sur., 2004).

Mnoge farmaceutski značajne djelatne tvari prirodno imaju neugodan okus pa se koriste različiti fiziološki i fizikalno-kemijski pristupi da se spriječi interakcija receptora i tih molekula ili da se ublaži tj. minimalizira neugodan okus (Fu i sur., 2004).

Nakon što se raspadljiva tableta za usta raspadne u usnoj šupljini lijek ostaje tamo dok se ne proguta. Ako lijek ima gorak okus maskiranje je od kritične važnosti da bi osigurali suradljivost pacijenta. Maskiranje okusa u raspadljivim pripravcima provodi se dodatkom aroma, sladila ili mikrokapsuliranjem lijeka (Fu i sur., 2004).

#### 4.7.1. Dodatak sladila i aroma

Pomoćne tvari čija je struktura bazirana na šećerima imaju negativnu entropiju otapanja, u slini se brzo otapaju i daju prihvatljiv okus konačnom produktu. Mnogo pripravaka na tržištu zapravo koristi ovaj način maskiranja neprihvatljivog okusa (Fu i sur., 2004).

WOWTAB® tehnologija koristi kombinaciju šećera i pomoćnih tvari čija je struktura bazirana na šećerima. Zydis® tehnologija također koristi sladila, a kod DuraSolv® tehnologije niske doze hiosciamin sulfata su uspješno maskirane dodatkom aroma i sladila (Fu i sur., 2004).

#### 4.7.2. Prilagodba pH vrijednosti

Mnogo lijekova je slabo topljivo kod pH vrijednosti različite od one u ustima, koja se kreće oko 5.9. Ako je koncentracija lijeka ispod praga okusne koncentracije okus lijeka se zapravo ne osjeti i ova tehnika maskiranja se zapravo bazira na tome da se pomoću inhibitora otapanja (natrijev karbonat, natrijev bikarbonat, natrijev hidroksid) podigne pH i time spriječi potpuno otapanje lijeka ako on ima gorak okus (sildenafil) (Fu i sur., 2004).

#### 4.7.3. Oblaganje ili inkapsuliranje lijeka

U nekim slučajevima dodatak aroma i sladila nije dovoljan da zamaskira gorki okus lijeka stoga se okreće drugim, alternativnim metodama maskiranja okusa. Najčešće se lijek gorkog okusa oblaže i time se onemogućuje njegovo otapanje u usnoj šupljini. Kod ove metode bitno je da ovojnica kojom se djelatna tvar ili lijek oblaže ostane netaknuta za cijelo

vrijeme koje lijek provodi u usnoj šupljini da ne bi došlo do interakcije molekule i osjetilnih pupoljaka (Fu i sur., 2004).

Najpoznatija, patentirana tehnika inkapsuliranja je Microcaps®, a bazira se na taloženju polimerne membrane na čestice lijeka. Ovim postupom se može prirediti i farmaceutski oblik sa kontroliranim, produženim ili odgođenim otpuštanjem uz naravno maskiranje okusa, a veličina mikrokapsula se kreće od 0.2 do 0.8 mm (Fu i sur., 2004).

Okus raspadljivih tableta za usta dobivenih OraSolv® tehnologijom se razlikuje od ostalih farmaceutskih oblika koji spadaju u ovu kategoriju jer se tu maskiranje okusa provodi prisustvom efervescentnih agensa, kiseline i karbonatne ili bikarbonatne soli (Fu i sur., 2004).

Također, djelatna tvar se jednostavno može pomiješati sa ciklodekstrinom što se isto pokazalo učinkovitim u maskiranju gorkog okusa kod raspadljivih tableta za usta (Fu i sur., 2004).

### 4.8. Ispitivanje raspadljivih tableta za usta

Standardni parametri kakvoće tableta jesu promjer i debljina, zatim masa, čvrstoća i rastrošljivost. Ispitivanje tih parametara je propisano u farmakopeji, međutim kod raspadljivih tableta za usta postoji još parametara koji se moraju ispitati.

#### 4.8.1. Čvrstoća

Pod čvrstoćom tablete podrazumijeva se njezina izdržljivost odnosno sposobnost da zadrži integritet nakon komprimiranja. Ta mehanička osobina važna je zbog otpornosti na udarce i stresove tijekom izrade, pakiranja, transporta i primjene, a o čvrstoći ovisi i raspadljivost tablete (Senjković, 2003).

Nekada je bilo uobičajeno da se čvrstoća tablete ispituje tako da se lomi ručno između drugog i trećeg prsta, a da palac pritom služi kao uporište. Ako je prasak bio oštar, smatralo se da je tableta odgovarajuće čvrstoće. Zbog subjektivnosti takve procjene postala je očitom potreba za uređajima kojima će se čvrstoća tableta mjeriti otporom prema lomu (Senjković, 2003).

Danas su dostupni automatski uređaji koji mjere silu pri kojoj dolazi do loma tablete odnosno mjere djelovanje sile na dijametralni dio tablete (Senjković, 2003).

#### 4.8.2. Rastrošljivost

Rastrošljivost se smatra boljom mjerom integriteta tablete od čvrstoće.

Ispitivanja rastrošljivosti provode se tako da se tablete podvrgnu rotaciji, pri čemu nastaje trenje i udaranje o stjenke uređaja, odnosno međusobno trenje tableta. Rezultati ispitivanja izražavaju se uvijek kao postotak gubitka mase tableta zbog abrazije i loma, a ovise o broju okretaja uređaja i vremenu rotacije (Senjković, 2003).

#### 4.8.3. Vrijeme kvašenja

Vrijeme kvašenja određenog farmaceutskog oblika ovisi o kontaktnom kutu. Kraće vrijeme kvašenja zapravo znači bržu raspadljivost tablete.

Provodi se tako da se tableta položi na dvostruko presavijeni papir i stavi u Petrijevu zdjelicu koja sadrži 6 mL vode te se mjeri vrijeme potrebno da se cijela tableta nakvasi (Hirani i sur., 2009).

### 4.8.4. Ispitivanje raspadljivosti

Vrijeme raspadanja raspadljivih tableta za usta je propisano na manje od 1 minute, ali većina postojećih lijekova na tržištu ima vrijeme raspadanja od 5 do 30 sekundi.

Standardni testovi koji se primjenjuju u tu svrhu nisu prikladni za raspadljive oblike zbog njihovog brzog raspadanja, pa se moraju modificirati.

Košarica se položi ispod površine vode u posudu koja sadrži 900 mL vode temperature 37 $^0$C i koristi se miješalica koja se rotira brzinom od 100 okretaja u minuti. Vrijeme se mjeri dok se tableta u potpunosti ne raspadne i prođe kroz sito košarice.

Postoji i nova, *in vitro* metoda, koja omogućuje točnije mjerenje vremena potrebnog za raspadanje oblika. Koristi se uređaj koji analizira teksturu odnosno strukturu same tablete. Cilindrična sonda penetrira u tabletu koja se raspada u vodi. Softver instrumenta analizom stvara profil raspadanja u funkciji vremena i određuje početak i kraj raspadanja, a time i vrijeme potrebno za raspadanje tablete (Hirani i sur., 2009).

### 4.8.5. Test otapanja

Test otapanja za raspadljive tablete za usta se ne razlikuje od testa kojemu se podvrgavaju konvencionalne tablete. Uvjeti otapanja za pojedine djelatne tvari su navedene u farmakopejskim monografijama (Hirani i sur., 2009).

### 4.8.6. Određivanje sadržaja vlage

Ovaj test kod raspadljivih tableta za usta se provodi da bi se provjerila stabilnost formulacije budući da neke pomoćne tvari koje se koriste su higroskopne. Provodi se tako da se uzme deset tableta i stave se u desikator iznad kalcijevog klorida na 37 $^0$C i ostave se stajati 24 sata. Nakon toga se važu i izlože vlazi od 75 % i sobnoj temperaturi dva tjedna. Potrebna vlažnost se dobije tako da se zasićena otopina kalcijevog klorida ostavi u desikatoru tri dana. Nakon dva tjedna tablete se opet važu i povećanje mase se iskazuje u postotku (Hirani i sur., 2009).

### 4.8.7. Kliničke studije

Raspadljive tablete za usta podliježu i *in vivo* ispitivanjima da bi se utvrdilo njihovo ponašanje u oralno-ezofagealnom traktu, njihova farmakokinetika, terapeutska učinkovitost i prihvatljivost.

Tablete dobivene Zydis® tehnologijom su se ispitivale primjenom gamma-scintigrafije. Raspadanje tablete u oralnoj šupljini je izrazito brzo, a vrijeme prolaska kroz jednjak i želučanog pražnjenja je usporedivo sa konvencionalnim tabletama. Tablete dobivene navedenom tehnologijom također su pokazale dobru terapeutsku učinkovitost i visoku suradljivost pacijenata, naročito djece (Hirani i sur., 2009).

Raspadljive tablete za usta u odnosu na konvencionalne su pokazale bolja farmakokinetička svojstva, naročito brzinu apsorpcije. Primjerice paracetamol (acetaminofen) je, oblikovan u raspadljivu tabletu za usta korištenjem Flashtab® tehnologije, pokazao veću brzinu apsorpcije, ali istu bioraspoloživost kao dostupne standardne tablete paracetamola prisutne na tržištu. Povećana bioraspoloživost i poboljšana suradljivost pacijenata je dokazana kod raspadljivih tableta za usta dobivenih Lyoc® tehnologijom i to za različite djelatne tvari kao što su spironolakton, propifenazon i glafenin (Hirani i sur., 2009; Bruna i sur., 1998; Gafitanu i sur., 1991; Jaccard i Leyder, 1885).

### 4.9. Prednosti i nedostatci

Raspadljive tablete za usta imaju sve prednosti čvrstih oralnih oblika kao što su dobra stabilnost, točnost doziranja, jednostavna proizvodna tehnologija, mala veličina pakiranja i lagano rukovanje. Osim njih imaju i prednosti tekućih oblika kao što su lagana primjena te nemogućnost gušenja samim farmaceutski oblikom.

Ciljana skupina bolesnika kojima je ovaj farmaceutski oblik namijenjen su djeca i starija populacija, duševni bolesnici, pacijenti koji imaju problema sa konstantnim mučninama te oni koji nemaju u blizini vodu.

Budući da se raspadljiva tableta za usta raspada u ustima lijek se može apsorbirati preko bukalne, faringealne ili gastrične regije, a budući da možemo osigurati pregastričnu apsorpciju i time izbjeći metabolizam prvog prolaska kroz jetru doza samog lijeka se može smanjiti (Dinesh Kumar i sur., 201).

Glavni problem kod raspadljivih tableta za usta je doza djelatne tvari. Velike doze djelatne tvari je teško formulirati u ovaj oblik, kao npr. ciprofloksacin, antibiotik čija tableta sadrži 500 mg djelatne tvari. Kod raspadljivih tableta za usta maksimalna doza djelatne tvari je 400 mg za netopljive tvari i 60 mg za topljive. Međutim, razvojem novih tehnologija kao što su OraSolv® i FlashDose® taj problem se uspio riješiti (Abay i Ugurlu, 2015.).

Nadalje, problem kod ove formulacije je i mehanička čvrstoća gotovog farmaceutskog oblika. Budući da je glavni uvjet brzo raspadanje farmaceutskog oblika struktura tablete se radi što poroznija što smanjuje njenu mehaničku čvrstoću. To nadalje zahtjeva posebna pakiranja i povećava se cijena proizvodnje. Djelatne tvari koje bi se formulirale u ovaj oblik moraju biti stabilne u vodi i slini, ne smiju ionizirati pri pH oralne šupljine i moraju moći prodrijeti kroz mukozno tkivo da se mogu apsorbirati. Također mnogo djelatnih tvari ima gorak okus, a ovdje je okus jedna od bitnih značajki osiguravanja suradljivosti pacijenata jer ovo je farmaceutski oblik kojeg oni samostalno koriste i suradljivost je veoma bitna. Problem okusa se rješava različitim tehnikama maskiranja okusa (Abay i Ugurlu, 2015).

Još jedan od problema je i stabilnost farmaceutskog oblika pri različitim uvjetima jer mnoge pomoćne tvari koje se koriste su higroskopne, da bi se ubrzalo samo otapanje formulacije, ali i to se rješava posebnom ambalažom razvijenom za ovaj farmaceutski oblik (Abay i Ugurlu, 2015).

### 4.10. Primjeri registriranih oblika na tržištu

**Tablica 2.:** Primjeri raspadljivih tableta za usta dostupnih na tržištu

| ZAŠTIĆENO IME | DJELATNA TVAR | FARMAKOLOŠKA SKUPINA | TVRTKA | TEHNOLOGIJA |
|---|---|---|---|---|
| Claritin RediTabs® | Loratadin | Antihistaminik | Schering Corporation | Zydis® |
| Feldene Melt® | Piroksikam | NSAID | Pfizer | |
| Maxalt - MLT® | Rizatriptan benzoat | Antimigrenik | Merck | |
| Pepcid ODT® | Famotidin | Antiulkusni lijek | Merck | |
| Zyprexa® | Olanzapin | Neuroleptik | Eli Lilly | |
| Zofran ODT® | Ondansetron | Antiemetik | GSK | |
| Risperidal M-Tab® | Risperidon | Neuroleptik | Jassen | |
| Zubrin® | Tepoksalin | NSAID | Schering Corporation | |
| Zelapar® | Selegilin | Antiparkinsonik | Elan | |
| Klonopin Wafers® | Klonazepam | Sedativ | Roche | |
| Dimetapp® | Loratadin | Antihistaminik | Wyeth Consumer Healthcare | |
| Alavert® | Loratadin | Antihistaminik | Wyeth Consumer Healthcare | |
| NuLev® | Hiosciamin sulfat | Antispazmolitik | Schwarz Pharma | |
| Kemstro® | Baklofen | Analgetik | Schwarz Pharma | |

**Tablica 3.:** Primjeri raspadljivih tableta za usta dostupnih na tržištu

| ZAŠTIĆENO IME | DJELATNA TVAR | FARMAKOLOŠKA SKUPINA | TVRTKA | TEHNOLOGIJA |
|---|---|---|---|---|
| Remeron SolTab® | Mirtazapin | Antidepresiv | Organon Inc. | OraSolv® |
| Triaminic Softchews® | Različite kombinacije | Lijek za alergiju, kašalj, prehladu | Novartis | |
| Zomig-ZMT® | Zolmitriptan | Antimigrenik | AstraZeneca | DuraSolv® |
| Alavert® | Loratadin | Antihistaminik | Wyeth Consumer Healthcare | |
| NuLev® | Hiosciamin sulfat | Antispazmolitik | Schwarz Pharma | |
| Kemstro® | Baklofen | Analgetik | Schwarz Pharma | |
| Benadryl Fastmelt® | Difenhidramin citrat | Antihistaminik | Pfizer | WOWTAB® |
| Nausea OD | Ramosetron HCl | Antiemetik | Yamanouchi | |
| Gaster D | Famotidin | Antiulkusni lijek | Yamanouchi | |
| Ralivia FlashDose® | Tramadol HCl | Analgetik | Biovail | FlashDose® |
| Zolpidem ODT | Zolpidem tartarat | Lijek za spavanje | Biovail | |
| Fluoksetin ODT | Fluoksetin | Antidepresiv | Biovail | |
| Nurofen Flashtab® | Ibuprofen | NSAID | Boots Healthcare | Flashtab® |
| Hiosciamin sulfat ODT | Hiosciamin sulfat | Antispazmolitik | ETHEX Corporation | OraQuick® |
| Cibalginadue fast® | Ibuprofen | NSAID | Novartis | AdvaTab® |

### 4.11. Budućnost raspadljivih tableta za usta

Iako je tehnologija raspadljivih oblika dobila maha i već se na tržištu nalazi dosta lijekova formuliranih u ovaj farmaceutski oblik i dalje ima mnogo prostora za napredak. Unatoč svim prednostima raspadljivih tableta za usta formuliranje hidrofobnih djelatnih tvari u ovaj farmaceutski oblik je i dalje izazov, pogotovo ako je potrebno formulirati visoke doze lijeka. Niske doze lijekova, primjerice loratadin u dozi od 10 mg, se mogu uklopiti u ovu formulaciju, ali povećanjem doze se smanjuje brzina raspadanja stoga se sada razvijaju nove tehnologije koje će omogućiti uklapanje većih doza lijeka bez smanjenja brzine raspadanja oblika. Iako je vrijeme raspadanja lijekova koji se nalaze na tržištu prihvatljivo, manje od jedne minute, tu naravno ima mjesta napretku budući da je ovo jedna od glavnih karakteristika ovog farmaceutskog oblika (Hirani i sur., 2009).

Budućnost raspadljivih tableta za usta usmjerena je prema razvoju raspadljivih tableta za usta sa kontroliranim oslobađanjem djelatne tvari. Proučava se i mogućnost primjene lijekova peptidne i proteinske strukture, a za očekivati je i unaprjeđenje postojećih tehnologija za maskiranje okusa lijeka (Hirani i sur., 2009).

## 5. ZAKLJUČCI

Zadnjih 10 godina svjedočimo rastu popularnosti raspadljivih tableta za usta i na tržištu se trenutno nalazi više od 50 lijekova u ovom farmaceutskom obliku proizvedeno različitim tehnologijama koje su opisane u ovom radu.

Raspadljive tablete za usta su jako dobro prihvaćene od strane pacijenata, odlikuju se poboljšanom učinkovitošću i većom sigurnošću u usporedbi sa ostalim oralnim dozirnim oblicima. Iako su primarno razvijene kao oblik za specijalne skupine bolesnika koji ne mogu uzimati konvencionalne oralne oblike ciljano tržište im se danas proširilo na sve one koji žele jednostavan način primjene lijeka bez vode. Potencijal ovog dozirnog oblika je velik zahvaljujući dostupnosti različitih tehnologija proizvodnje te prihvaćenosti od strane tržišta.

Uzevši u obzir sve prednosti raspadljivih oblika lijekova za očekivati je registriranje novih lijekova u obliku raspadljivih tableta za usta.

## 6. LITERATURA


Abay FB, Ugurlu T. Orally Disintegrating Tablets: A Short Review. *J Pharm Drug Devel*, 2015, 3(3), 303.

Al-khattawi A, Mohammed AR. Compressed orally disintegrating tablets: excipients evolution and formulation strategies. *Expert Opin Drug Deliv*, 2013, 10(5), 651-663.

Badgujar BP, Mundada AS. The technologies used for developing orally disintegrating tablets: A review. *Acta Pharm*, 2011, 61, 117-139.

Brown D. Orally disintegrating tablets: Taste over speed. *Drug Deliv Tech*, 2001, 3(6), 58-61.

Bruna E, Leneveu A, Abouchaera ML, Delhotal B, Chauveau C, Rayot F, Fouvat B. Acetaminophen flashtab formulation: fast desintegration and optimal absorption of the active ingredient. *Proc Intl Symp Control Rel Bioact Mater*, 1998, 25, 938-939.

Dinesh Kumar V, Sharma I, Sharma V. A comprehesive review on fast dissolving tablet technology. *J App Pharm Sci*, 2011, 01(05), 50-58.

Fu Y, Yang S, Jeong SH, Kimura S, Park K. Orally Fast Disintegrating Tablets: Developments, Technologies, Taste-Masking and Clinical Studies. *Cril Rev Ther Drug Carrier Syst*, 2004, 21(6), 433-475.

Gafitanu E, Dumistracel I, Antochi S. Formulations and bioavailability of propyphenazone in lyophilized tablets. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 1991, 95(1-2), 127-128.

Hirani JJ, Rathod DA, Vadalia KR. Orally Disintegrating Tablets: A Review. *Trop J Pharm Res*, 2009, 8(2), 161-172.

Jaccard TT, Leyder J. Une Nouvelle Forme Galenique. *Ann Pharm Fr*, 1885, 43(2), 123-131.

Jakovljević M, Crnčević Ž, Ljubičić Đ, Babić D, Topić R, Šarić M. Mental Disorders and Metabolic Syndrome: A fatamorgana or warning reality? *Psychiatr Danub*, 2007, 19, 76-86.

Jalšenjak I, Jalšenjak V, Filipović-Grčić J. Farmaceutika. U: Lijek nakon aplikacije. Krznarić-Vohalski G, urednik, Zagreb, Školska knjiga, 1998, str. 75-78.

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic & Clinical Pharmacology. U: Pharmacokinetic Principles. Katzung BG, urednik, New York, Mc Graw-Hill, 2012, str. 8-12.

Koizumi K, Watanbe Y, Morita K. New Method of preparing high-porosity rapidly saliva soluble compressed tablets using mannitol with camphor, a subliming material. *Int J Pharm*, 1997, 152, 127-131.

Marschner N, Jankowska H, Micke O, Schmidt K, Uthgenannt D. Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Ondansetron-Schmelztablette Ergebnisse einer Anwendungs beobachtung. *Krankenhauspharmazie*, 2001, 22, 81-83.

Preis M. Orally Disintegrating Films and Mini-Tablets-Innovative Dosage Forms of Choice for Pediatris Use. *PharmSciTech*, 2015, 16(2), 234-240.

Senjković R. Osnove oblikovanja lijekova. U: Ispitivanje tableta. Krznarić-Vohalski G, urednik, Zagreb, Školska knjiga, 2003, str. 170-176.

Slavkova M, Breitkreutz J. Orodispersibe drug formulations for children and elderly. *Eur J Pharm Sci*, 2015, 75, 2-9.

Watanbe Y, Koizumi K, Zama Y. New compressed tablet rapidly disintegrating in saliva in the mouth using crystalline cellulose and disintegrant. *Biol Pharm Bull*, 1995, 18, 1308-1310.

## 7. SAŽETAK/SUMMARY

Zadnjih desetak godina prisutna je potreba za razvojem novih dozirnih oblika koji su prihvatljivi djeci, starijima, duševnim bolesnicima te pacijentima koji pate od mučnina i povraćanja. U tu svrhu razvijene su različite raspadljive formulacije za usta kao čvrsti dozirni oblici koji se raspadaju u svega nekoliko sekundi nakon primjene. Obuhvaćaju prednosti čvrstih oralnih oblika (stabilnost, točnost doziranja, jednostavna proizvodna tehnologija), ali i tekućih oblika (jednostavnost primjene). Prilikom njihove proizvodnje jednako je bitno izabrati pravilne pomoćne tvari kao i tehnologiju proizvodnje. Iz konvencionalnih tehnologija proizvodnje tableta razvili su se patentirani načini proizvodnje raspadljivih tableta za usta (OraSolv®, DuraSolv®, Zydis® i sl.). Budućnost raspadljivih tableta za usta leži u mogućnosti uklapanja lijekova peptidne ili proteinske strukture, razvoju raspadljivih tableta za usta sa kontroliranim oslobađanjem i unaprjeđenju tehnika maskiranja okusa djelatne tvari. Danas se u kliničkoj primjeni nalazi više od 50 lijekova uklopljenih u ovaj farmaceutski oblik, a smatra se da će njihov broj idućih godina još rast.

Orally disintegrating tablets (ODT) are claimed to be a better solution than conventional solid oral dosage forms as the latter create problems for children, eldery, nauseous patients and patients with mental disorders. Orally disintegrating tablets are solid dosage forms which disintegrates rapidly within a matter of seconds when placed upon a tongue. The performance of ODTs depends on excipients we used in formulation and technologies used during their manufacture. The technologies that have been used to prepare orally disintegrating dosage forms include some conventional technologies like compression and lyophillization but some new as well (OraSolv®, DuraSolv®, Zydis®). Future reasearch trends include incorporation of peptid or protein drug in this dosage form, achieving modified-release ODTs and development of effective taste-masking process. There are about 50 drugs that have been formulated as ODTs and it is believed that their number will increase.

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za farmaceutsku tehnologiju
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

# RASPADLJIVE TABLETE ZA USTA

**Ana-Marija Bandov**

## SAŽETAK

Zadnjih desetak godina prisutna je potreba za razvojem novih dozirnih oblika koji su prihvatljivi djeci, starijima, duševnim bolesnicima te pacijentima koji pate od mučnina i povraćanja. U tu svrhu razvijene su različite raspadljive formulacije za usta kao čvrsti dozirni oblici koji se raspadaju u svega nekoliko sekundi nakon primjene. Obuhvaćaju prednosti čvrstih oralnih oblika (stabilnost, točnost doziranja, jednostavna proizvodna tehnologija), ali i tekućih oblika (jednostavnost primjene). Prilikom njihove proizvodnje jednako je bitno izabrati pravilne pomoćne tvari kao i tehnologiju proizvodnje. Iz konvencionalnih tehnologija proizvodnje tableta razvili su se patentirani načini proizvodnje raspadljivih tableta za usta (OraSolv®, DuraSolv®, Zydis® i sl.). Budućnost raspadljivih tableta za usta leži u mogućnosti uklapanja lijekova peptidne ili proteinske strukture, razvoju raspadljivih tableta za usta sa kontroliranim oslobađanjem i unaprjeđenju tehnika maskiranja okusa djelatne tvari. Danas se u kliničkoj primjeni nalazi više od 50 lijekova uklopljenih u ovaj farmaceutski oblik, a smatra se da će njihov broj idućih godina još rast.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 41 stranica, 3 grafičkih prikaza, 3 tablica i 19 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Raspadljive tablete za usta, čvrsti oralni oblici, brzi raspad, tehnologije proizvodnje, registrirani lijekovi

Mentor: **Dr. sc. Mario Jug**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Mario Jug**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
**Dr. sc. Anita Hafner**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
**Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: srpanj 2017.

## Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Pharmaceutical Technology
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

# ORALLY DISINTEGRATING TABLETS

**Ana-Marija Bandov**

## SUMMARY

Orally disintegrating tablets (ODT) are claimed to be a better solution than conventional solid oral dosage forms as the latter create problems for children, eldery, nauseous patients and patients with mental disorders. Orally disintegrating tablets are solid dosage forms which disintegrates rapidly within a matter of seconds when placed upon a tongue. The performance of ODTs depends on excipients we used in formulation and technologies used during their manufacture. The technologies that have been used to prepare orally disintegrating dosage forms include some conventional technologies like compression and lyophillization but some new as well (OraSolv®, DuraSolv®, Zydis®). Future reasearch trends include incorporation of peptid or protein drug in this dosage form, achieving modified-release ODTs and development of effective taste-masking process. There are about 50 drugs that have been formulated as ODTs and it is believed that their number will increase.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 41 pages, 3 figures, 3 tables and 19 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Orally disintegrating tablets, solid oral dosage forms, fast disintegration, technologies of manufacture, registrated drugs

Mentor: **Mario Jug**, **Ph.D.** *Associate Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Mario Jug**, **Ph.D.** *Associate Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
**Anita Hafner**, **Ph.D.** *Associate Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
**Dubravka Vitali Čepo**, **Ph.D.** *Associate Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July 2017.