

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej. Kierunki badań, technologie. Część II

Anna Krupa, Renata Jachowicz

Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Adres do korespondencji: Anna Krupa, Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, e-mail: akrupa@cm-uj.krakow.pl

Wszelkie innowacje technologiczne zmierzające do zwiększenia efektywności terapeutycznej, jak również zmniejszenia kosztowności procesu wytwarzania są przedmiotem szczególnego zainteresowania zarówno ze strony badaczy, jak i wytwórców.

Przykładem takim jest ewolucja w procesach sporządzania tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

W chwili obecnej przypisuje się szczególną uwagę procesowi tabletkowania. Modyfikowane są metody bezpośredniego tabletkowania lub tabletkowania po uprzedniej granulacji na mokro, granulacji fluidyzacyjnej, przez rozpryskiwanie, przez aglomerację lub granulowanie na sucho (**rycina 1**). Ponadto poszukuje się substancji pomocniczych, ułatwiających szybki rozpad tabletek, przydatnych szczególnie w procesie bezpośredniego tabletkowania [1, 2, 3].

Optymalizacja technologii wytwarzania tabletek

Substancje pomocnicze

Szybki rozpad tabletki zależy od odpowiedniego doboru substancji pomocniczych. W tym celu stosowane są substancje wypełniające, wiążące, rozsadzające, poślizgowe, hydrofilizujące oraz substancje poprawiające smak. Z uwagi na konieczność opracowania formuły o krótkim czasie rozpadu, szczególną uwagę zwraca się na dobór substancji o właściwościach rozsadzających (**tabela 1**).

W celu optymalizacji technologii tabletkowania podjęto próby wyjaśnienia mechanizmu rozpadu tabletki pod wpływem wody [4]. Stwierdzono, że rozpad tabletki w środowisku wodnym może być rozpatrywany jako proces dwuetapowy. W pierwszym etapie woda zwilża powierzchnię tabletki i wnika do jej porów. Zdolność układu do chłonięcia wody zależy od parametrów opisanych równaniem Washburna (**wzór 1**).

Orally disintegrating tablets – development directions, technologies.

Part II · Nowadays, the growing attention is paid to the compression process as a basic method of orodispersible tablets (ODT) manufacturing. Several advantages of direct compression process such as: ease of manufacturing, low cost and adequate mechanical resistance of tablets obtained, make it preferred method of ODT preparation. The efforts are made not only to optimize the process parameters but also to find the the most useful excipients. To facilitate the disintegration of tablets the use of polyols, superdisintegrants, aminoacids, or inorganic salts have already been proposed. The article gives a review of the most recent findings in this field.

Keywords: orodispersible tablets, compression, excipients, superdisintegrants.

© Farm Pol, 2010, 66(7): 521-527

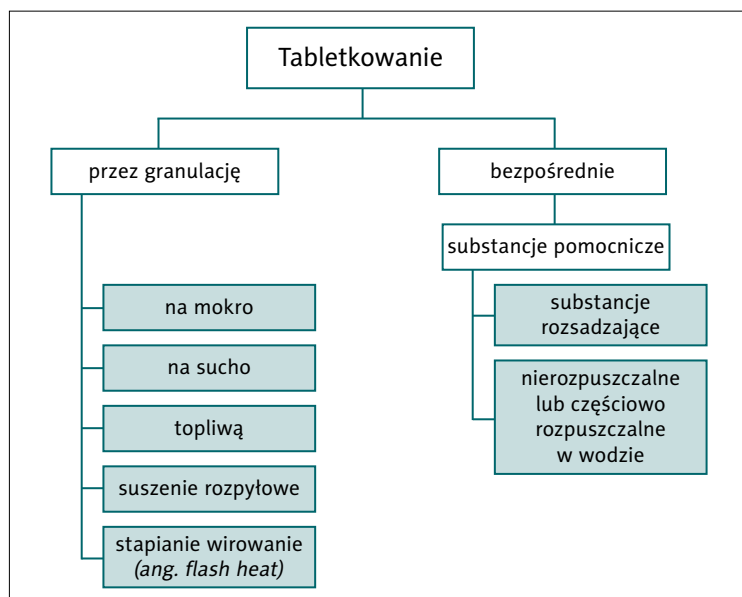
$$L^2 = \left(\frac{\gamma \cdot \cos \theta}{2\eta} \right) \cdot r \cdot t$$

Wzór 1

gdzie: L – odległość, na jaką ciecz wnika do wnętrza porów, γ – napięcie powierzchniowe, θ – kąt zwilżania, η – lepkość cieczy, r – wielkość porów, t – czas

W drugim etapie następuje właściwy rozpad postaci leku. Zjawisko tłumaczy się m.in. pęcznieniem cząstek substancji rozsadzających, egzotermiczną reakcją ich zwilżania, odpychaniem cząstek lub odkształcaniem pierwotnego kształtu cząstek zdeformowanych w procesie technologicznym.

Zasada działania substancji rozsadzających może polegać na ułatwieniu wnikania wody do wnętrza tabletki lub mechanicznym oddziaływaniu między cząstkami. Z tego względu celowe jest wprowadzenie do masy tabletkowej substancji powierzchniowo czynnych, np. laurylosiarczanu sodu, które ułatwiają



Rycina 1. Sporządzanie ODT metodą tabletkowania

zwilżanie powierzchni tabletki oraz wnikanie wody do wnętrza jej porów. Rozpad tabletki może być związany z pęcznieniem substancji rozszadających lub z wydzieleniem gazu. Opisano również teorie tłumaczące rozpad tabletki przy użyciu substancji niepęczniących, tj. na skutek odpychania cząstek w środowisku wodnym lub przez odtwarzanie pierwotnego kształtu cząstek zdeformowanych w procesie prasowania w kontakcie z wodą.

Skrobia jest przykładem substancji rozszadającej, której mechanizm działania polega zarówno na pęcznieniu, jak również odpychaniu cząstek pod wpływem wody. W technologii sporządzania tabletek stosowana jest skrobia pszeniczna, ziemniaczana lub kukurydziana w ilości ponad 10%. Wprowadzenie jej jednak w zbyt dużej ilości do masy tabletkowej może mieć niekorzystny wpływ na płynięcie masy tabletkowej oraz zdolność do tworzenia kształtek pod wpływem

siły zgniotu. Z tego względu opracowano hydrofilowe pochodne skrobii, a także celulozy oraz poliwinylpirolidonu, które są nierozpuszczalne w wodzie, natomiast mają silne właściwości rozszadające (*ang. super disintegrants*) [3, 5]. Krótki czas rozpadu tabletek można uzyskać już po wprowadzeniu ich do masy tabletkowej w ilości od 1% do 10%.

Przykładem modyfikowanej skrobii jest glikolan sodowy skrobii (*Explo-tab®*, *Primojel®* lub *Tablo®*). Substancja jest otrzymywana przez poprzeczne usieciowanie oraz karboksymetylację skrobii ziemniaczanej lub kukurydzianej. Wprowadzenie do cząsteczki grup karboksymetylowych zwiększa

hydrofilowość substancji, natomiast poprzeczne usieciowanie polimeru skutkuje zmniejszoną rozpuszczalnością polimeru. Kulisty kształt cząstek substancji zapewnia odpowiednią zdolność płynięcia masy tabletkowej. Wykazano, że modyfikowana w ten sposób skrobia szybciej chłonie wodę i w większej ilości niż tradycyjnie stosowana. Zjawisku nie towarzyszy wzrost lepkości wytworzonej zawiesiny.

Kroskarmeloza sodu (*Ac-Di-Sol®*, *Nymcel®*, *Primellose®*, *Solutab®*) jest przykładem modyfikacji celulozy, polegającej na poprzecznym usieciowaniu soli sodowej karboksymetylocelulozy (CMC). Stwierdzono, że właściwości rozszadające poprzecznie usieciowanej skrobii oraz modyfikowanej celulozy zależą od pH. Z uwagi na anionowy charakter substancji w pH < 7 wykazano ich największe pęcznienie. Wydłużony kształt cząstek, powoduje zmniejszenie zdolności płynięcia kroskarmelozy sodu w porównaniu z glikolanem sodowym skrobii, dlatego w celu poprawy tego parametru, włókna są mielone w obniżonej temperaturze (*ang. cryogenically milling*).

Modyfikację poliwinylpirolidonu stanowi krospowidon (*Polyplasdone® XL*, *Kollidon CL®*). Jest to syntetyczny, niejonowy homopolimer złożony z monomerów N-winylo-2-pirolidonu. Z uwagi na niejonowy charakter jego zdolność do pęcznienia nie zależy od pH. Jest otrzymywany w procesie jednoczyniowej syntezy określanej jako tzw. polimeryzacja typu „popcorn” (*ang. popcorn polymerization*). Cząstki wytworzone w procesie polimeryzacji tworzą charakterystyczne agregaty o gąbczastym, silnie porowatym wyglądzie. W środowisku wodnym rozpuszczalnik wnika do wnętrza usieciowanego układu poprzez system porów. Stwierdzono, że krospowidon pęcznieje tylko w niewielkim stopniu, natomiast bardzo szybko chłonie wodę przez sieć kapilar, co skutkuje natychmiastowym rozpadem tabletki. W technologii stałych postaci leku znalazły zastosowanie liczne rodzaje krospowidonu o różnej gęstości oraz wielkości cząstek, które mają wpływ na właściwości rozszadające substancji.

Czynnikami, które mogą mieć również wpływ na czas rozpadu tabletek są m.in. wielkość siły zgniotu w procesie tabletkowania, rozpuszczalność matrycy tabletki lub rodzaj substancji poślizgowej [6, 7].

Wykazano wpływ siły zgniotu na wartość czasu rozpadu tabletek zawierających glikolan sodowy skrobii. Tabletki, które zawierały małą ilość substancji rozszadającej, tj. < 3% oraz zostały sporządzone przy niskim lub wysokim ciśnieniu prasowania (< 140 MPa lub > 220 MPa), miały dłuższy czas rozpadu w porównaniu do formuacji sporządzonych przy zastosowaniu ciśnień pośrednich, tj. 140–220 MPa. Wydłużenie czasu rozpadu przy użyciu wyższej siły zgniotu było związane ze zmniejszeniem porowatości tabletek. Natomiast wydłużenie wartości parametru w przypadku tabletek wytworzonych przy niskich

Szybki rozpad tabletki zależy od odpowiedniego doboru substancji pomocniczych. W tym celu stosowane są substancje wypełniające, wiążące, rozszadające, poślizgowe, hydrofilizujące oraz substancje poprawiające smak. Z uwagi na konieczność opracowania formuacji o krótkim czasie rozpadu, szczególną uwagę zwraca się na dobór substancji o właściwościach rozszadających.

siłach zgniotu, mimo znacznej ich porowatości było związane z utrudnionym przekazywaniem wody między oddalonymi od siebie cząstkami w obrębie słabo związanej, silnie porowatej matrycy tabletki. Odtwarzanie kulistego kształtu cząstek glikolanu sodowego skrobii zdeformowanych w procesie tabletkowania pod wpływem ich zwilżania rozpuszczalnikiem, miało w tym przypadku mniejszy wpływ na wartość czasu rozpadu w porównaniu do tabletek o mniejszej porowatości, tj. sporządzonych przy wyższych siłach zgniotu.

Schiermeier i Schmidt [7] przeprowadzili optymalizację wytwarzania szybko rozpadających się tabletek z ibuprofenem przy użyciu krospowidonu oraz manitolu. Tabletki o masie 1200 mg, które zawierały ibuprofen powlekany Eudragitem® FS 30 w ilości 400 mg, sporządzono metodą bezpośredniego tabletkowania. Najlepsze wyniki, tj. czas zwilżania równy 17 s oraz twardość 40 N, uzyskano dla formułki zawierającej

13% poliwinylpirolidonu poprzecznie usieciowanego oraz 34% manitolu przy użyciu siły zgniotu równej 7 kN. Czas rozpadu oceniany w warunkach *in vivo* wynosił <1 min.

Przykłady rozwiązań technologicznych

W technologii *Flashtab*® zastosowano metodę tabletkowania granulatu zawierającego dwa rodzaje substancji rozsadzających, tj. silnie pęczniące, takie jak: krospowidon lub kroskarmeloza oraz słabo pęczniące, np. modyfikowana skrobia lub celuloza mikrokrystaliczna. Substancje określane jako słabo pęczniące mogą być zastąpione rozpuszczalnymi w wodzie alkoholami wielowodorotlenowymi o właściwościach wiążących, np. mannitolem, sorbitolem, maltitolem lub ksylitolem. Dawka substancji leczniczej jest rozdzielana pomiędzy powlekane lub niepowlekane mikrogranulki i powlekane lub niepowlekane mikrokryształy. W wyniku prasowania wytworzonej masy tabletkowej można uzyskać tabletki o czasie rozpadu około 20 sekund.

W celu ułatwienia rozpadu tabletki w środowisku wodnym do masy tabletkowej wprowadzane są substancje ułatwiające zwilżanie powierzchni tabletek, mieszaniny musujące lub połączenia substancji pomocniczych o różnej rozpuszczalności [6, 8].

Rozpad tabletki pod wpływem dwutlenku węgla wydzielonego w reakcji między składnikami mieszaniny musującej, tj. kwasem organicznym i wodorowęglanem w środowisku wodnym, zastosowano w technologii *Orasolv*® [2, 3]. Po wprowadzeniu mieszaniny musującej do masy tabletkowej, czas rozpadu tabletek nie przekraczał 1 min. Nieprzyjemny smak substancji leczniczej zamaskowano poprzez mikrokapsułkowanie. Ograniczeniem metody jest konieczność sporządzania tabletek przy użyciu niskiej siły zgniotu, ze względu na ryzyko uszkodzenia otoczek

Tabela 1. Przykłady substancji ułatwiających rozpad tabletek

Rodzaj substancji	Stosowana ilość [%]	Nazwa handlowa
Alginian sodu	2,5–10	Manucol®
Sól wapniowa karboksymetylocelulozy	1–15	ECG-505
Celuloza mikrokrystaliczna (MCC)	>10	Avicel®, Emcocel®, Vivapur®, Vivacel®, Celpac®, Flocel®
Skrobia przeżelowana	5–10	Lycatab®, Starch 1500®, Starx® 1500, Pharma-Gel®
Celuloza sproszkowana	5–15	Solka Floc®
Glikolan sodowy skrobii	2–8	Primojel®, Explotab®, Explosol®
Kroskarmeloza sodu	0,5–5	Ac-Di-Sol®, Vivasol®, Primellose®, Solutab®
Krospowidon	2–5	Polyplasdone® XL, Polyplasdone® XL-10, Kollidon® CL-SF
L-HPC	2–25	LH-21
Krzemian glinowo-magnezowy	2–10	Veegum®
Metyloceluloza	2–10	Methocel®, Metolose®
Poliakrylan potasu	2–10	Żywica kationowo wymienna - Amberlite IRP88®
Powidon	0,5–5	Kollidon®, Plasdone®
Laurylosiarczan sodu	0,5–2	Empicol®

mikrokapsulek. Z uwagi na słabą wytrzymałość mechaniczną tabletek opracowano specjalny sposób ich pakowania tzw. *PackSolv*®. Tabletki o lepszych parametrach mechanicznych, których czas rozpadu nie przekraczał 60 s uzyskano w technologii *Durasolv*®. Zastosowano substancje wypełniające, takie jak: dekstroza, mannitol, sorbitol, laktoza lub sacharoza o wielkości cząstek od 20 µm do 65 µm, w ilości 60–95%.

Fukami i wsp. [6, 8] zaproponowali wprowadzenie aminokwasów do masy tabletkowej w celu ułatwienia zwilżania powierzchni tabletek w środowisku wodnym. Wykazano zależność między czasem zwilżania i polarnością aminokwasu. Im większa polarność aminokwasu, tym krótszy czas zwilżania tabletek. Najkrótszy czas zwilżania miały tabletki zawierające chlorowodorek L-lizyny, natomiast najdłuższy tabletki z L-tyrozyną. Wartość czasu rozpadu tabletek *placebo* mierzonych w warunkach *in vivo* zwiększała się w kolejności: L-alanina, glicyna, chlorowodorek L-lizyny, L-tyrozyna. Na przykładzie tabletek zawierających trudno rozpuszczalną substancję leczniczą, tj. etenzamid oraz karboksymetylocelulozę jako substancję rozsadzającą, stwierdzono, że woda wnikała łatwiej do wnętrza układu w obecności glicyny. Czas rozpadu mierzony

Przykładem modyfikowanej skrobii jest glikolan sodowy skrobii. Substancja jest otrzymywana przez poprzeczne usieciowanie oraz karboksymetylację skrobii ziemniaczanej lub kukurydzianej. Wprowadzenie do cząsteczek grup karboksymetylowych zwiększa hydrofilowość substancji, natomiast poprzeczne usieciowanie polimeru skutkuje zmniejszoną rozpuszczalnością polimeru. Kulisty kształt cząstek substancji zapewnia odpowiednią zdolność płynięcia masy tabletkowej. Wykazano, że modyfikowana w ten sposób skrobia szybciej chłonie wodę i w większej ilości niż tradycyjnie stosowana. Zjawisku nie towarzyszy wzrost lepkości wytworzonej zawiesiny.

w warunkach *in vivo* nie przekraczał 30 s i był prawie 2-krotnie krótszy niż w przypadku tabletek, które nie zawierały aminokwasu.

Wprowadzenie do masy tabletkowej hydrofobowych substancji poślizgowych, takich jak stearynian magnezu, może negatywnie wpływać na zwilżanie powierzchni tabletek zawierających glikolan sodowy skrobii lub krospowidon i w rezultacie powoduje wydłużenie czasu rozpadu. Z tego względu podczas opracowywania formulacji szybko rozpadających się istotny jest również odpowiedni dobór substancji poślizgowych. Proponuje się użycie w tym celu hydrofilowego stearylofumaranu sodu (*Pruv*®), który ułatwia zwilżanie tabletek [9].

Zastosowanie hydrofilowych, nierozpuszczalnych, nieorganicznych soli, np. wodorofosforanu wapnia o różnym stopniu uwodnienia w połączeniu z substancjami o silnych właściwościach rozsadzających w technologii *Zipllets*® zapewniło uzyskanie krótkiego czasu rozpadu tabletek [2, 10]. Tabletki zawierające 450 mg substancji leczniczej rozpadały się po 40 s.

Spśród substancji pomocniczych o właściwościach wypełniających, przedmiotem licznych prac doświadczalnych są alkohole wielowodorotlenowe, np. mannitol. Endotermiczna reakcja rozpuszczania mannitolu w ślinie zapewnia przyjemne uczucie chłodzenia. Brak higroskopijności substancji umożliwia jej łączenie z substancjami o silnych właściwościach rozsadzających. Jednak mimo licznych zalet, w wyniku prasowania mannitolu powstają tabletki charakteryzujące się niską porowatością i długim czasem rozpadu. Koizumi i wsp. [11] zwiększyli porowatość tabletek z mannitolem przez wprowadzenie do masy tabletkowej substancji sublimującej, np. kamfory. Na przykładzie

meklozyny wykazano, że w wyniku sublimacji kamfory tworzyła się silnie porowata tekstura, która ułatwiała rozpad tabletek. Tabletki, których porowatość przekraczała 30%, rozpuszczały się w ustach w ciągu 15 s.

Tworzenie tabletek o odpowiednich właściwościach mechanicznych i krótkim czasie rozpadu może wymagać zastosowania procesu granulacji. Jeśli wytworzone tabletki charakteryzują się niewystarczającą wytrzymałością mechaniczną, poprawę parametru można uzyskać przez poddawanie sporządzonych tabletek działaniu wilgoci lub ogrzewaniu. Dodatkowo wykazano, że proces granulacji fluidyzacyjnej, suszenie rozpyłowe lub liofilizacja mogą być stosowane w celu wytworzenia formy amorficznej substancji pomocniczych, takich jak: sacharoza, glukoza, laktoza,

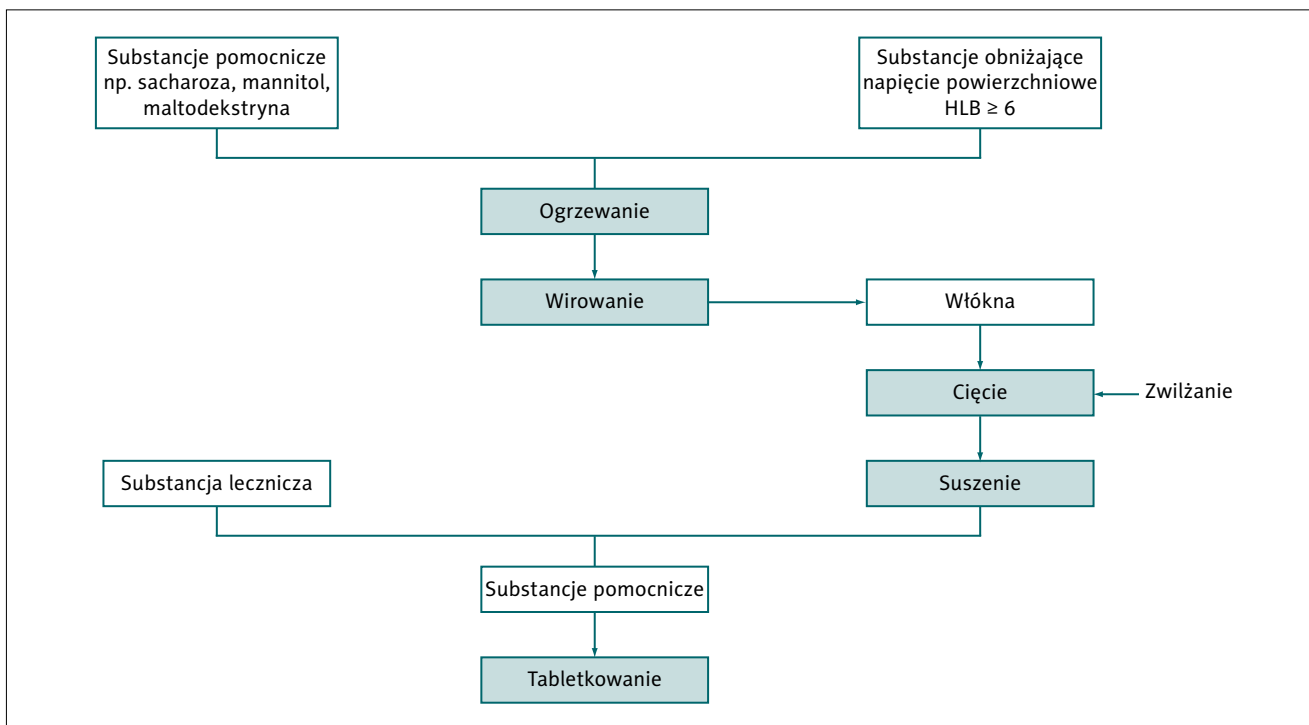
maltoza, sorbitol, trehaloza, fruktoza, laktitol [12, 13, 14]. Stwierdzono, że formy bezpostaciowe cukrów mają większą ściśliwość niż odmiany krystaliczne.

Substancja w formie bezpostaciowej łatwo chłonie wodę z otoczenia i ulega nieodwracalnej przemianie w termodynamicznie stabilniejszą odmianę krystaliczną, tzw. metoda przejścia krystalicznego. Zjawisko to znalazło zastosowanie do sporządzania tabletek rozpadających się w jamie ustnej, charakteryzujących się dobrą wytrzymałością mechaniczną oraz wysoką porowatością. Technologia opiera się na modelu sorpcji wilgoci, opisanym na przykładzie bezpostaciowej sacharozy przez Makowera i Dye. Wykazano, że cząsteczki o małej średnicy, takie jak woda, mogą pełnić rolę tzw. „plastyfikatora”, który wnika w nieuporządkowaną strukturę bezpostaciowej sacharozy i prowadzi do osłabienia istniejących wiązań wodorowych. Skutkuje to obniżeniem temperatury zeszklenia (*T_g*). Nadmiar pochłoniętej przez układ wody jest oddawany do otoczenia, co inicjuje rekrytalizację sacharozy. W ten sposób tworzą się nowe, stałe połączenia wewnątrz tabletek (*ang. solid bridges*), które zwiększają ich wytrzymałość mechaniczną, jednocześnie nie powodując zmniejszenia porowatości.

Sugimoto i wsp. [14, 15] opracowali technologię wytwarzania granulatu zawierającego bezpostaciową sacharozę w procesie granulacji fluidyzacyjnej. Amorficzna forma sacharozy zapewniła krótki czas rozpadu i odpowiednią wytrzymałość mechaniczną tabletek zawierających mannitol. Granulat zawierający 5% sacharozy w formie bezpostaciowej oraz 95% mannitolu prasowano bezpośrednio po sporządzeniu. Gotowe tabletki przechowywano w temperaturze 25°C i wilgotności względnej 51% przez 2 dni. W wyniku przechowywania stwierdzono, że twardość tabletek ulegała zwiększeniu, natomiast czas rozpadu mierzony w warunkach *in vivo* wynosił od 10 s do 20 s. Wykazano również, że wytrzymałość mechaniczna tabletek sporządzonych z granulatu, w którym nie rozpoczął się proces rekrytalizacji sacharozy była większa w porównaniu do tabletek wykonanych z granulatu zawierającego pewną ilość krystalicznej sacharozy.

Biorąc pod uwagę właściwości fizykochemiczne węglowodanów, Mizumoto i wsp. dokonali podziału alkoholi wielowodorotlenowych na 2 grupy [12]. Wyodróżniono cukry o niskiej ściśliwości (*ang. low-compressibility*) oraz cukry o wysokiej ściśliwości (*ang. high-compressibility*). Do grupy cukrów o niskiej ściśliwości zaliczono: mannitol, laktozę, glukozę, sacharozę, ksylitol, erytrytol. W wyniku prasowania tworzą one tabletki o krótkim czasie rozpadu i niskiej wytrzymałości mechanicznej (twardość <2 kg). Natomiast cukry o wysokiej ściśliwości, np.: maltoza, sorbitol, maltitol, trehaloza prasowane dają tabletki charakteryzujące się lepszą wytrzymałością mechaniczną (twardość >2 kg) i dłuższym czasem rozpadu.

Wprowadzenie do masy tabletkowej hydrofobowych substancji poślizgowych (takich jak stearynian magnezu) może negatywnie wpływać na zwilżanie powierzchni tabletek zawierających glikolan sodowy skrobii lub krospowidon i w rezultacie powoduje wydłużenie czasu rozpadu. Z tego względu podczas opracowywania formulacji szybko rozpadających się istotny jest również odpowiedni dobór substancji poślizgowych.



Rycina 2. Schemat sporządzania ODT w technologii Flashdose®

Wyniki badań spektroskopowych w podczerwieni wykazały obecność większej ilości grup hydroksylowych, tym samym większą polarność cukrów o wysokiej ściśliwości, w porównaniu do cukrów określanych jako niskościśliwe. Stwierdzono również, że połączenie substancji pomocniczych należących do obu grup w procesie granulacji fluidyzacyjnej umożliwia wytworzenie tabletek o masie 450 mg zawierających paracetamol w ilości 250 mg, których czas rozpadu wynosił <20 s oraz ścieralność 0,93%. Granulat przygotowano z użyciem mannitolu jako substancji o niskiej ściśliwości oraz roztworu maltozy jako substancji wiążącej. W wyniku granulacji maltoza występowała w formie bezpostaciowej na powierzchni cząstek mannitolu. Po przechowywaniu odpylonych tabletek w temp. 25°C/70% RH przez 24 godz., następnie w temperaturze 30°C/40% RH przez 3 godz., pod wpływem sorpcji wody z otoczenia następowała rekryształizacja maltozy. Cząstki maltozy coraz ściślej przylegały do siebie, co skutkowało zwiększeniem twardości tabletek, ale jednocześnie nie wpływało negatywnie na czas rozpadu.

Łączenie cukrów o różnej ściśliwości w procesie granulacji, znalazło zastosowanie w opatentowanej technologii Wowtab® (*Without water tablet*) do wytwarzania tabletek rozpadających się w jamie ustnej z difenhydraminą, doksycyliną, famotydyną, ibuprofenem na skalę przemysłową.

W celu sporządzenia tabletek o krótkim czasie rozpadu i odpowiedniej wytrzymałości mechanicznej, Kuno i wsp. [16] zaproponowali podział substancji pomocniczych z grupy cukrów ze względu na różnice

w temperaturze topnienia. Wyróżniono cukry o wysokiej temperaturze topnienia (ang. *high melting sugar alcohol*), np. erytrytol oraz niskiej temperaturze topnienia (ang. *low melting sugar alcohol*), np. ksylitol. Tabletki, których czas rozpadu wynosił <30 s sporządzono z granulatu zawierającego oba rodzaje cukrów. Po sporządzeniu tabletki ogrzewano w suszarce w temperaturze zbliżonej do temperatury topnienia ksylitolu, co powodowało zwiększenie wielkości porów w tabletkach. Jednocześnie stwierdzono zwiększenie twardości tabletek w miarę zwiększania ilości ksylitolu. W wyniku topnienia, dyfuzji, a następnie zestalenia ksylitolu tworzyły się nowe połączenia między cząstkami, co wpływało korzystnie na wytrzymałość mechaniczną tabletek. Technologia jest określana jako tzw. metoda przejścia fazowego.

Proces suszenia rozpyłowego zastosowano w celu wytworzenia szybko rozpadającej się matrycy w technologii OraQuick™ [1]. Roztwór przygotowany przez rozpuszczenie cukrów, białek, np. albuminy lub żelatyny w rozpuszczalniku, takim jak: woda, etanol, izopropanol, mieszaniny wodno-etanolowe poddawano suszeniu rozpyłowemu. Porowatość układu zależała od ilości rozpuszczalnika użytego do sporządzenia roztworu. Granulat po wymieszaniu

Wyróżniono cukry o niskiej ściśliwości (ang. *low-compressibility*) oraz cukry o wysokiej ściśliwości (ang. *high-compressibility*). Do grupy cukrów o niskiej ściśliwości zaliczono: mannitol, laktozę, glukozę, sacharozę, ksylitol, erytrytol. W wyniku prasowania tworzą one tabletki o krótkim czasie rozpadu i niskiej wytrzymałości mechanicznej (twardość <2 kg). Natomiast cukry o wysokiej ściśliwości, np.: maltoza, sorbitol, maltitol, trehaloza prasowane dają tabletki charakteryzujące się lepszą wytrzymałością mechaniczną (twardość >2 kg) i dłuższym czasem rozpadu.

z mikrosferami substancji leczniczej, substancjami wiążącymi oraz poślizgowymi tabletkowano przy użyciu niskiej siły zgniotu. Z uwagi na słabą wytrzymałość mechaniczną, wytworzone tabletki ogrzewano w suszarce w temperaturze 50–100° przez kilka minut do kilku godzin lub w temperaturze 90°C przez 10 min. W tych warunkach glikol polietylenowy stosowany jako substancja wiążąca topił się i wiązał cząstki masy tabletkowej, zwiększając wytrzymałość mechaniczną tabletek.

Metodę wytwarzania włókien cukrowych jako nośnika dla tabletek rozpadających się w jamie ustnej

opracowano w technologii *Flashdose*® [2, 17]. Cukry, spośród których najczęściej są stosowane sacharoza, dekstroza, maltodekstryny poddaje się szybkiemu stapianiu, przy jednoczesnym działaniu siły odśrodkowej. Włókna są rozdrabniane i częściowo rekrystalizowane, aby umożliwić równomierne zsypywanie się substancji w leju nasypowym oraz w celu poprawy właściwości wiążących. Substancję leczniczą wprowadza się do nośnika przed lub po wytworzeniu włókien. Włókna z substancją leczniczą są prasowane (**rycina 2**). Zaletą technologii *Flashdose*® jest

Tabela 2. Porównanie metod sporządzania ODT [17]

Metoda sporządzania	Zalety	Wady
Liofilizacja	natychmiastowe rozpuszczanie lub rozpad w ślinie, tj. <10 s	– słaba wytrzymałość mechaniczna – długi i kosztowny proces wytwarzania – wymagają zabezpieczenia przed dostępem wilgoci – małe dawki substancji leczniczych rozpuszczalnych w wodzie
Wytłaczanie	– natychmiastowe rozpuszczanie lub rozpad w ślinie, <15 s – wysokie dawki substancji leczniczych	– słaba wytrzymałość mechaniczna – kosztowny proces wytwarzania – ograniczona stabilność
Tabletkowanie	warunki standardowe	– duże dawki substancji leczniczych – odpowiednia wytrzymałość mechaniczna – niski koszt wytwarzania
	z użyciem mieszanin musujących	– duże dawki substancji leczniczych – odpowiednia wytrzymałość mechaniczna – przyjemny smak
	z poddawaniem gotowych tabletek działaniu wilgoci i temp. lub z zastosowaniem procesu sublimacji	– wysoka porowatość – dobra wytrzymałość mechaniczna

Tabela 3. Sposoby maskowania smaku substancji leczniczych [1, 17]

1. Stosowanie substancji poprawiających smak i zapach	<p>Substancje słodzące: sacharoza, glukoza, fruktoza, mannitol, sorbitol, maltitol, ksylitol, erytrytol, maltoza, sacharyna, aspartam.</p> <p>Substancje poprawiające lub nadające smak: naturalne, np.: kardamon, aromat anyżkowy, miętowy, cytrynowy, różany, z pomarańczy gorzkiej/słodkiej lub syntetyczne, np.: wanilina, etylowanilina, propionian metylu, walerianian izopropylu.</p> <p>Dobór substancji w zależności od smaku:</p> <ul style="list-style-type: none"> – słodki – aromat waniliowy, aromaty owocowe, – kwaśny – aromat cytrynowy, limonowy, pomarańczowy, wiśniowy, grejpfrutowy, – metaliczny – aromat winogronowy, miętowy, – gorzki – wyciągi z lukrecji, aromat kawowy, czekoladowy, miętowy, brzoskwiniowy, malinowy, pomarańczowy, cytrynowy, limonkowy, grejpfrutowy, wiśniowy. <p>Mieszaniny musujące: kwasy organiczne (kwas cytrynowy, winowy, jabłkowy)/bezwodniki kwasowe/kwaśne sole + węglany/wodorowęglany.</p>
2. Modyfikacja rozpuszczalności	<p>Zmniejszenie rozpuszczalności substancji leczniczej przez:</p> <ul style="list-style-type: none"> – modyfikację cząsteczki, np. monohydrat erytromycyny 2 mg/ml (gorzki smak) → etylobursztynian erytromycyny 50 µg/ml (brak gorzkiego smaku), – zmianę pH w miejscu rozpuszczania – użycie tzw. inhibitorów rozpuszczania, np. NaOH, CaCO₃, NaHCO₃ lub Na₂CO₃ dla sildenafilu.
3. Powlekanie, mikrokapsułkowanie	<p>Substancje pomocnicze z grupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> – polimerów: poch. polimetakrylanów, EC, HPMC, HPC, PVA, octan poliwinylu, żelatyna, CMC, PVP, – uwodornionych olejów/wosków: uwodorniony olej bawetniany, kukurydziany, estry kwasów tłuszczowych, Witepsol H32. <p>Procesy technologiczne:</p> <p>suszenie rozpytowe, rozpryskiwanie w komorze oziębiającej, koacerwacja, polimeryzacja międzyfazowa, ekstruzja, powlekanie rdzeni.</p> <p>Wada – możliwa rekrystalizacja substancji leczniczej w formie odmian polimorficznych.</p>
4. Kompleksowanie	Cyklodekstryny, PEG, żywice jonowymiennie (np. pochodne kwasu metakrylowego, diwinylobenzen, kopolimery diwinylobenzenu oraz styrenu).

Opatentowane technologie poprawy smaku substancji leczniczej w formulacjach ODT: Microcaps® (Eurand), MicroMask™ (KV Pharmaceutical)

możliwość jej zastosowania do formułowania szybko rozpadających się tabletek o dużej zawartości substancji leczniczej.

Zwiększenie wytrzymałości mechanicznej tabletek uzyskano również przez powlekanie gotowych tabletek proszkami w polu elektrostatycznym. W technologii *Qdis™* opatentowano metodę sporządzania tabletek przez prasowanie aglomeratów, w skład których wchodziło ponad 10% substancji o silnych właściwościach rozsadzających. Wielkość cząstek aglomeratów powinna być >50 µm. Wytworzony granulaturę po wymieszaniu z substancją leczniczą o wielkości cząstek od 50 µm do 300 µm jest tabletkowany, następnie powlekany na sucho. Powlekanie proszkami zapewnia poprawę wytrzymałości mechanicznej tabletek i nie powoduje wydłużenia czasu rozpadu. Porównanie metod sporządzania ODT przedstawiono w tabeli 2.

Z uwagi na sposób podania tabletek ODT istotnym problemem technologicznym jest zamaskowanie nieprzyjemnego smaku substancji leczniczej. W tym celu opracowano liczne metody polegające m.in. na wprowadzeniu do układu substancji poprawiających smak, powlekanii, kompleksowaniu lub modyfikacji chemicznej cząsteczki substancji leczniczej (tabela 3). Wyzwanie stanowi również ocena skuteczności zamaskowania przykrego smaku substancji leczniczych w warunkach *in vitro*. W przypadku substancji powlekanych lub mikrokapsułkowanych, polecana jest metoda łopatkowa lub koszyczkowa (Ø 0,381 mm) uwalniania substancji leczniczej w środowisku o pH 7 przez 5 minut.

Otrzymano: 2010.02.11 · Zaakceptowano: 2010.02.26

Piśmiennictwo

- Agarwal V., Kothari B.H., Moe D.V., Khankari R.K.: Drug Delivery: Fast-Dissolve Systems. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2007 Informa Healthcare, USA, pp. 1104–1114.
- Dobetti L.: Fast-Melting Tablets: Developments and Technologies. Pharm Tech Eur 2000, 12, 9, 32–42.
- Jeong S.H., Takaishi Y., Fu Y., Park K.: Material properties for making fast dissolving tablets by a compression method. J Mater Chem 2008, 18: 3527–3535.
- Swarbrick J., Boylan J.C.: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Vol. 1–3, Second Edition, Marcel Dekker, New York, USA, 2002.
- Aulton M.E.: "Pharmaceutics. The science of dosage form design" Churchill Livingstone, Harcourt Publishers, Second Edition, Londyn 2002.
- Fukami J., Yonemochi E., Yoshihashi Y., Terada K.: Evaluation of rapidly disintegrating tablets containing glycine and carboxymethylcellulose. Int J Pharm 2006, 310: 101–109.
- Schiermeier S., Schmidt P.C.: Fast dispersible ibuprofen tablets. Eur J Pharm Sci 2002, 15: 295–305.
- Fukami J., Ozawa A., Yoshihashi Y., Yonemochi E., Terada K.: Development of Fast Disintegrating Compressed Tablets Using Amino Acid as Disintegration Accelerator: Evaluation of Wetting and Disintegration of Tablet on the Basis of Surface Free Energy. Chem Pharm Bull 2005, 53(12): 1536–1539.
- Kuno Y., Kojima M., Nakagami H., Yonemochi E., Terada K.: Effect of the type of lubricant on the characteristics of orally disintegrating tablets manufactured using the phase transition of sugar alcohol. Eur J Pharm Biopharm 2008, 69: 986–992.
- Dobetti L.: Fast disintegrating tablets. 2003 PCT Patent WO 97/18796-A1, US Patent 6.596.311.
- Koizumi K., Watanabe Y., Morita K., Utoguchi N., Matsumoto M.: 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.
- Mizumoto T., Masuda Y., Yamamoto T., Yonemochi E., Terada K.: Formulation design of a novel fast-disintegrating tablet. Int J Pharm 2005, 306: 83–90.
- Sugimoto M., Narisawa S., Matsubara K., Yoshino H., Nakano M., Handa T.: Development of manufacturing method for rapidly disintegrating oral tablets using the crystalline transition of amorphous sucrose. Int J Pharm 2006, 320: 71–78.
- Sugimoto M., Narisawa S., Matsubara K., Yoshino H., Nakano M., Handa T.: Effect of Formulated Ingredients on Rapidly Disintegrating Oral Tablets Prepared by the Crystalline Transition Method. Chem Pharm Bull 2006, 54(2): 175–180.
- Sugimoto M., Maejima T., Narisawa S., Matsubara K., Yoshino H.: Factors affecting the characteristics of rapidly disintegrating tablets in the mouth prepared by crystalline transition of amorphous sucrose. Int J Pharm 2005, 296: 64–72.
- Kuno Y., Kojima M., Ando S., Nakagami H.: Evaluation of rapidly disintegrating tablets manufactured by phase transition of sugar alcohols. J Control Release 2005, 105: 16–22.
- Fu Y., Yang S., Jeong S.H., Kimura S., Park K.: Orally Fast Disintegrating Tablets: Developments, Technologies, Taste-Masking and Clinical Studies. Crit Rev Ther Drug Carrier Sys 2004, 21(6): 433–475.

Metodę wytwarzania włókien cukrowych jako nośnika dla tabletek rozpadających się w jamie ustnej opracowano w technologii *Flashdose®*. Cukry, spośród których najczęściej są stosowane: sacharoza, dekstroza, maltodekstryny, poddaje się szybkiemu stąpieniu przy jednoczesnym działaniu siły odśrodkowej. Włókna są rozdrabniane i częściowo rekrytalizowane, aby umożliwić równomierne zsypanywanie się substancji w leju nasypowym oraz w celu poprawy właściwości wiążących. Substancję leczniczą wprowadza się do nośnika przed lub po wytworzeniu włókien. Włókna z substancją leczniczą są prasowane.