

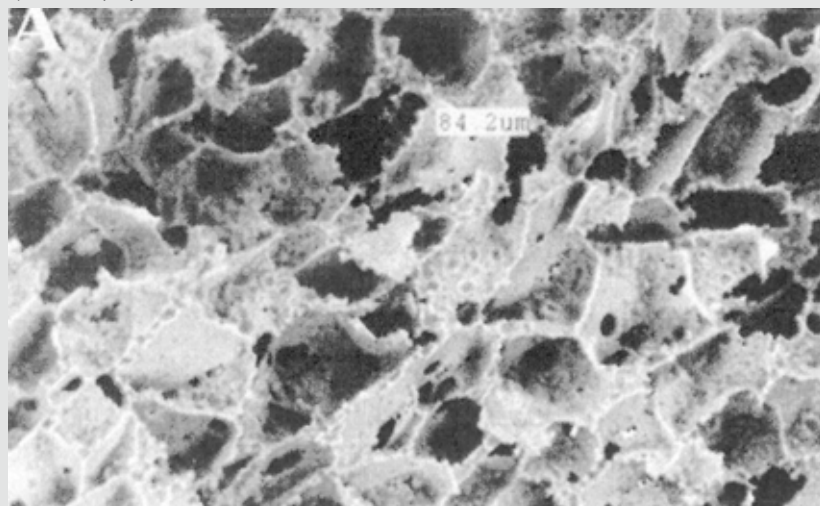
Orálně dispergovatelné tablety

doc. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc.,
PharmDr. et Mgr. David Vetchý, Ph.D.

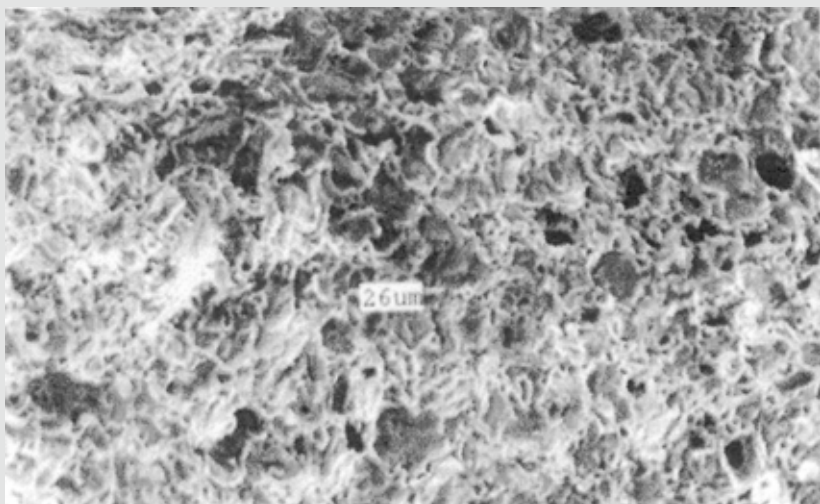
Tablety jsou nejužívanější lékovou formou, k jejich oblíbě u pacientů i zdravotnického personálu přispívají některé jejich vlastnosti jako např. vysoký aplikační komfort, účelné balení usnadňující uchovávání a přenosnost, dobrá biologická dostupnost léčiva, vysoká přesnost dávkování a dlouhodobá stabilita. Určitou nevýhodou je, že nástup účinku je ve srovnání s perorálními roztoky, suspenzemi nebo emulzemi poněkud opožděn, léčivo se stává biologicky dostupným až po rozpadu tablety na primární částice a jejich rozpuštění. Aplikace malým dětem a seniorům s potížemi při polykání není bezproblémová. Řešení posledně zmíněného problému nabízejí orálně dispergovatelné tablety, které se po vložení do dutiny ústní rozpustí nebo dispergují – přecházejí tak okamžitě na roztok nebo suspenzi, kterou pacient bez potíží polkne. Touto svou vlastností nabízí snadnou a příjemnou aplikaci i malým dětem a seniorům a zajišťují výbornou biologickou dostupnost léčivé látky s velmi rychlým nástupem účinku. Klíčová slova: orálně dispergovatelné tablety, mrazová sublimace, lisování do tablet, sublimace prchavých látek.

Obrázek 1. Řez orální dispergovatelnou tabletou (3)

a) s většími póry



b) s jemnější pórovitou strukturou



Předchůdci orálně dispergovatelných tablet, tedy tablet, které se v dutině ústní během několika vteřin (do 30) rozpustí nebo rozpadnou na suspenzi byly sublingvální tablety (7). Tablety s nitroglycerinem podané pod jazyk a určené pro terapii anginy pectoris popsal Brunton již v roce 1877 a lékovou formu rozpadavých tablet (molded tablets) představil o rok později Fuller. Zásadním technologickým požadavkem pro sublingvální tablety byl jejich rychlý rozpad nebo rozpuštění s následnou rychlou absorpcí léčivé látky. Sublingvální tablety se vyráběly dvěma technologickými postupy: stlačením a vysušením vlhké hmoty nebo přímým lisováním tabletoviny obsahující rychle rozpustné pomocné látky, např. laktózu, glukózu, mannitol aj. Vlhká metoda spočívala v přípravě vlhké granuloviny, která se ještě za vlhka stlačila do tablet na speciálním lisu. Vlhké výlisky se usušily v konvenčních horkovzdušných nebo později mikrovlnných sušárnách a balily do blistrů. Lékopis USP předepisoval zkoušku rozpadu ve vodě teplé 37 °C v klasickém přístroji pro hodnocení rozpadu tablet bez disků do 2 minut. Tímto způsobem získané tablety s nitroglycerinem nebyly bez problémů s obsahovou i hmotnostní proměnlivostí, pevností i balením. Nitroglycerin z tablet díky své těkavosti unikl a snížení účinku se zvýraznilo i jeho sorpcí na obalový materiál. Sublingvální tablety s erythritol-tetranitrátem, isosorbid-dinitrátem nebo isoproterenol-hydrochloridem se získaly přímým lisováním tabletoviny s pomocnými látkami běžně užívanými v technologii tablet, jako jsou antiadhezivní látky, chuťová korigencia nebo barviva. Výlisky měly lepší obsahovou i hmotnostní stejnoměrnost a dobrý rozpad. Za předchůdce orálních dispergovatelných tablet lze označit i vlhkou metodou vzniklé tablety pro parenterální aplikaci, od kterých nebylo daleko ke vzniku lyofilizátů – suchých prášků na injekci vyráběných ze sterilních roztoků mrazovou sublimací.

Pro orálně dispergovatelné tablety (ODT) existuje jako pro většinu nově vyvinutých lékových forem několik označení. Platný Český lékopis (4) je označuje jako perorální tablety dispergovatelné v ústech a definuje jako neobalené tablety, které se po vložení do úst rychle dispergují ještě před jejich spolknutím. Evropský lékopis používá název tablety rozpadající se v ústech před polknutím a další normy jako lékovou formu rozpadající se v ústní dutině bez potřeby vody či žvýkání. Některé publikace udávají, že je možné je aplikovat rozpuš-



těné nebo rozpadlé ve sklenici vody a v tom případě by měly ve vodě vytvářet stabilní suspenzi (1). Tato léková forma si získává ve světě stále větší oblibu. Z hlediska světové produkce vedou Spojené státy americké (65 %), následované Evropskou unií (20 %) a Japonskem (15 %). Z léčivých látek zastoupených v této lékové formě se nejvíce používají triptany (30 %), psychofarmaka (28 %), antagonisté H_2 receptorů (21 %) nebo antiemetika (12 %). Třetinu všech přípravků založených na orálně dispergovatelných tabletách tvoří léky volně prodejně (8). Tablety se vyrábějí několika patentovanými technologiemi Zydys® (Scherer), Lyoc® (Farmalyoc), WOW® Tab (Yamanouchi), FlashDose® (Fuisz Technologies), OraSolv® a DuraSolv® (obě CIMA) (1). Primát drží Zydys (71 %), následována společností CIMA (24 %) a dalšími, např. Yamanouchi, Etypharm, Elan, Farmlyoc (po 1 %) (8).

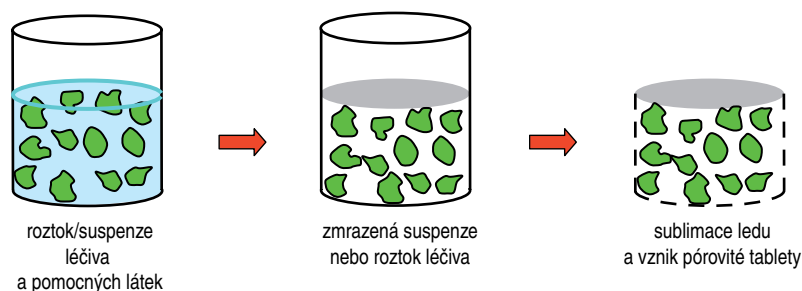
Nejčastěji používanými výrobními postupy jsou mrazová sublimace a lisování tabletovin s prchavými pomocnými látkami. Výsledkem obou postupů jsou pórovité tablety (obrázek 1).

Mrazovou sublimaci – lyofilizaci využívají technologie Zydys®, Lyoc® a QuickSolv® (1, 8). Lyofilizace představuje šetrné vysoušení látek nebo jejich roztoků ve zmrazeném stavu, při kterém se rozpouštědlo (voda) odstraní sublimací ve vakuu (6). Lyofilizovaná látka znamená v překladu z řečtiny látka „milující roztok“. Ve farmaceutické výrobě se používá lyofilizace především u hromadně vyráběných injekčních přípravků s léčivými látkami nestabilními ve vodných roztocích. Lyofilizace má tři fáze: namrazení produktu, primární a sekundární sušení (obrázek 2).

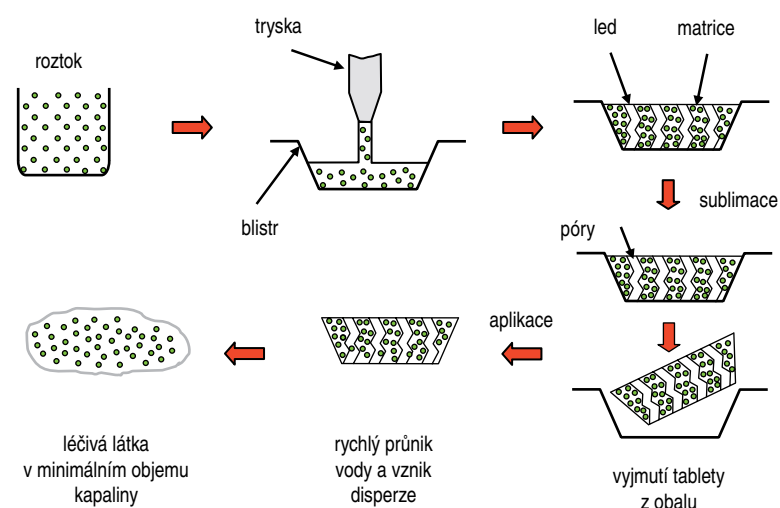
Zmrazování produktu/roztoku se v průmyslu uskutečňuje při teplotách -40°C až -50°C . Rychlost zmrazování je důležitá jak pro velikost krystalů ledu a tím i porů tablet tak i pro rychlost sublimace. Led z roztoku nekystalizuje současně v celém objemu. Čistý led vymrzá nejdříve v nejméně chladnější části roztoku u dna nádoby a pak postupně až k hladině. Důležité jsou sloupce ledu, které směřují ode dna až k hladině a které usnadňují odchod sublimujících vodních par. Schéma technologie Zydys® znázorňuje obrázek 3.

Technologií Zydys® se vyrábí přípravky s lorazepamem, oxazepamem, piroxicamem, loperamidem, famotidinem, loratadinem, enalapilem, rizatriptanem, selegilinem, ondansetronem, domperidonem, olanzapinem, skopolaminem a chlorfeniraminem (9). Nedílnou součástí jsou speciální obaly, které zabráně

Obrázek 2. Schéma lyofilizace



Obrázek 3. Technologie Zydys® (8)



Tabulka 1. Srovnání technologií a některých vlastností orálně dispergovatelných tablet

Technologie	Přímé lisování	Lyofilizace
	OraSolv, EasyTec DuraSolv, Flasholose OraVescent FlashTab	Zydys Lyoc QuickSolv
Výroba	běžné zařízení	speciální zařízení
Balení	standardní proces	speciální proces
Mechanické vlastnosti	některé lomivé pevnost < 10 N	malá pevnost, ale nízký oděr
Pórovitost	30–60 %	60–90 %
Rozpad	20–30 s	< 10 s
Obsah léčivé látky	500 mg	40–500 mg

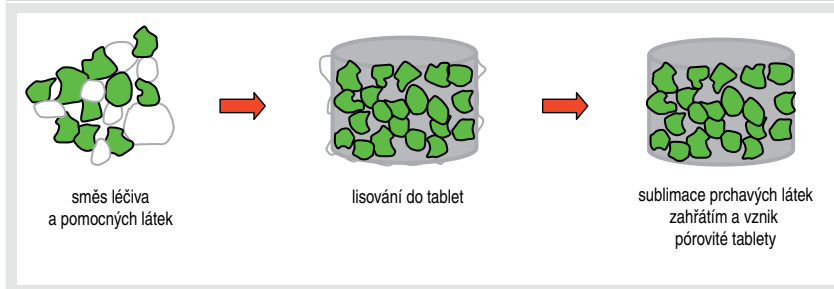
mechanickému poškození tablet a dokonale je ochrání před vzdušnou vlhkostí.

Některá zlepšení lyofilizovaných ODT zveřejňují nedávno publikované vědecké práce z univerzitních pracovišť. Corveleyn a Remon vyvinuli lyofilizované ODT pro špatně rozpustná léčiva. Tablety připravili z emulze o/v (Miglyol 812/ roztok maltodextrinu) nebo ze suspenze léčiva ve vodném roztoku maltodextrinu, makrogolu 6000 a xantanové gumy (2). Lyofilizované tablety měly rychlý rozpad a vyšší biologickou dostupnost modelového léčiva hydrochlorothiazidu než konvenční tablety se stejným léčivem.

Další často používanou technologií výroby ODT je lisování tabletovin s prchavými pomocnými látkami, jako jsou deriváty močoviny nebo uhlíkatý amonný. Tyto látky se přimíchají do formulací vhodných pro přímé lisování. Z výlisků se prchavé látky odstraní zahřátím. Vznikají pórovité tablety s rychlým rozpádem (obrázek 4) (1, 8).

Přímé lisování využívají technologie OraSolv®, DuraSolv®, FlashTab® a další. Obě technologie OraSolv® i DuraSolv® jsou patentovány společností CIMA LABS Inc. OraSolv® je starší technologie, která vychází z částic léčivé látky potažených obalem s obsahem

Obrázek 4. Příprava orálních dispergovatelných tablet lisováním



příchuť a sladidel. Tablety se vyrábějí nízkými lisovacími tlaky, obsahují pomocné látky urychlující rozpad. Jsou křehké a snadno se lámou, a proto vyžadují speciální obaly. Tablety vyrobené DuraSolv® technologií jsou pevnější, nevyžadují speciální obaly. Formulace je založená na využití rozpustných pomocných látek s velmi jemnými částicemi, které mají velký povrch, a proto se z nich vyrobené tablety rychle rozpouštějí. Často se přidává malé množství šumivých přísad. Společnost CIMA vyrábí přípravky s acetaminofenem, pseudoefedrinem, chlorfeniramin-maleátem, dextromethorfanem, hyosciaminem, zolmitriptanem a mirtazapinem, často v kombinacích několika léčiv (9).

Rozdíly v technologiích a některých vlastnostech tablet uvádí tabulka 1.

Pro rychlý rozpad v ústní dutině bez užití tekutin a rychlý nástup účinku se ODT mohou velmi dobře uplatnit jako pohotovostní léky, které pacient může nosit u sebe a kdekoli v případě potřeby užít. Uvedené vlastnosti ODT se s výhodou využívají při léčbě celé řady onemocnění. V České republice jsou registrovány následující léčivé přípravky.

Po aplikaci ODT ze skupiny **analgetik/antipyretik** (NUROFEN ACTIVE – ibuprofen, EFFERALGAN ODIS – paracetamol) se zajišťují velmi rychlý analgetický nebo antipyretický efekt. Při migréně se vyskytuje častá nevolnost a při polknutí a zapití léčivého přípravku existuje riziko jeho vyzvracení. Zpracování léčivých látek ze skupiny **antimigrenik** (sumatriptan – ROSEMIG SPRINTAB, zolmitriptan – ZOMIG RAPIMELT) i **antiemetik** (ondansetron – ZOFRAN Zydys) do podoby ODT toto riziko eliminuje (5).

Antipsychotika a neuroleptika ovlivňují dopaminové receptory a působí poruchy polykání. Aplikace přípravku bez nutnosti zapití a koordinace s polykáním je nezanedbatelným příspěvkem ke zmírnění uvedených příznaků (ZYPREXA VELOTAB – olanzapin, RISPERDAL QUICKLET – risperidon, ABILIFY – aripiprazol). **Antidepresivum** mirtazapin (REMERON SOLTAB) působí sedativně, a proto se doporučuje jeho užívání večer před spaním. Zapíjet lék sklenicí vody před spaním není pro pacienty vždy vhodné, a tak ODT nachází své uplatnění i zde (5).

Vysoký aplikační komfort, který nabízí orálně dispergovatelné tablety, umožňující kdykoli a kdekoli užít léčivý přípravek, je velmi výhodný nejen u uvedených skupin léků, ale i u ostatních, u kterých je nezbytné pravidelné užívání (**antiepileptika** – LAMOTRIGIN ACTAVIS, TRIGINET, aj.).

Orálně dispergovatelné tablety (por. tbl. dis.) je na druhé straně třeba odlišovat od sublingválních tablet, orálních pastilek, bukal-

ních a žvýkacích tablet. Názvoslovná nejednotnost se vyskytuje i v systému AISLP, např. ZOFRAN Zydys se zde uvádí jako tbl. sol. (rozpustné tablety), ZOMIG RAPIMELT a NUROFEN ACTIVE jako orm. tbl. buc., ROSEMIG SPRINTAB por. tbl. susp. a ZYPREXA VELOTAB jako por. tbl. dis. (5). Sublinguální tablety (tbl. slg.) jsou určeny k aplikaci pod jazyk a následnou sublingvální absorpci léčivé látky. Zde nemusí být výhodou rychlá dispergace tablety a úplné uvolnění léčivé látky. Vzorovým příkladem jsou tablety s nitroglycerinem, kde lze zbytek tablety odstranit po odeznění příznaků záchvatu anginy pectoris. Orální pastilky (orm. pas.) jsou určeny k pozvolnému rozpouštění v ústech a k postupnému uvolňování účinné látky; např. u Septofortu s chlorhexidinem určenému k léčbě infekcí dutiny ústní a horních cest dýchacích je delší působení výhodné. Žvýkací tablety (tbl. mnd.) se mají postupně rozkousat a rozpustit v ústech. I zde je výhodné postupné uvolňování léčivé látky, např. tablety léčivého přípravku Tums obsahující uhlíkatý vápenatý a hořečnatý tak umožňují postupnou neutralizaci kyselých žaludečních šťáv.

doc. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc.
Veterinární a farmaceutická univerzita Brno
Ústav technologie léků
Palackého 1/3, 612 42 Brno
e-mail: rabiskova@vfu.cz

Literatura

1. Banker GS, Rhodes CT. Modern Pharmaceutics. New York and Basel: Marcel Dekker Inc. 2002, 287–334.
2. Corveleyn S, Remon JP. Bioavailability of hydrochlorothiazide: conventional versus freeze-dried tablets. Int. J. Pharm. 1998; 173: 149–155.
3. Corveleyn S, Remon JP. Formulation of a lyophilized dry emulsion tablet for the delivery of poorly soluble drugs. Int. J. Pharm. 1998; 166: 65–77.
4. Český lékopis. Praha: Grada Publishing 2005, 1. díl, 868–872.
5. Databáze AISLP, verze 2006.4.
6. Komárek P, Rabišková M. Technologie léků. Praha: Galén 2006, 399 s.
7. Lieberman HA, Lachman L, Schwarz JB. Pharmaceutical dosage forms: Tablets. New York and Basel: Marcel Dekker Inc. 1989, Vol. 1, 329–366.
8. McLaughlin R (Zydys): přednáška Oral dispersion tablet technology, conference Pharmaceutical preformulation and modified release oral drug delivery technology, ZENTIVA, Praha, 23.–25. 5. 2006.
9. Rathbone MJ, Hadgraft J., Roberts MS. Modified-release drug delivery technologies. New York and Basel: Marcel Dekker Inc. 2003, 191–222.

