

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Д. І. Дмитрієвським

УДК 615.453.6.014/07

СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

©Л. В. Вронська, М. Б. Демчук, О. І. Гордієнко¹, Т. А. Groшовий

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

¹Чортківський державний медичний коледж

Резюме: у роботі представлено літературні дані щодо методів отримання ородисперсних таблеток.

Ключові слова: ородисперсні таблетки, підходи до розробки, технологія.

Повідомлення 15. Ородисперсні таблетки: характеристика лікарської форми, вимоги, підходи до розробки, традиційні методи отримання

Вступ. Таблетки є найбільш популярними дозованими лікарськими формами (ЛФ). Згода пацієнта (Patient compliance) є одним з визначальних аспектів у фармацевтичній практиці. Фармацевтичні компанії вивчають можливості розробки новітніх систем доставки лікарських засобів, бажаючи при цьому уникнути болю, досягнути максимального ефекту і зменшити побічні реакції. Важливим недоліком твердих ЛФ (таблетки, капсули) є незгода чи неможливість застосування значною частиною пацієнтів, як от дисфагія або важкість при ковтанні, на що скаржиться близько 35 % населення [1, 2]. Такі причини, власне, і привели до появи ородисперсних таблеток (ОДТ). Поєднуючи у собі ефективність рідких лікарських форм (швидкість доставки і початку дії та біодоступність) і позитивні характеристики таблеток (точність дозування, зручність застосування, уникнення болю, маскування органолептичних характеристик, стабільність протягом більш тривалого періоду часу порівняно з рідкими ЛФ), ОДТ є хорошою альтернативою рідким лікарським засобам (настойки, краплі, сиропи), а в окремих випадках їх повністю заміщують. ОДТ є надзвичайно привабливою лікарською формою для багатьох категорій пацієнтів, оскільки:

– не вимагають прийому води для проковтування і запивання, що прийнятно для подорожуючих, працівників офісів, які мають тривалі засідання, хворих із нудотою при захитуванні або внаслідок хіміо- або променевої терапії, інших груп хворих, які знаходяться в умовах обмеженого прийому води;

– є придатними для застосування педіатричними (уникнення стереотипу «гірка пігулка», завдяки можливостям маскування смаку АФІ і зас-

тосуванню приємних за смаком коригентів) і геріатричними хворими, які мають труднощі ковтання, пов'язані з багатьма хворобами (інсульт, паркінсонізм, СНІД, тиреоїдектомія, променева терапія голови та шиї, інші неврологічні розлади, включно ДЦП) або іншими групами пацієнтів, у яких можуть виникнути труднощі із застосуванням будь-якої пероральної лікарської форми (психічнохворі, хворі із відставанням розумового розвитку, лежачі хворі);

– є придатними для негайного купірування нападу кашлю або алергічного прояву під час застуди, алергічних станів.

ОДТ забезпечують швидкий початок дії активних фармацевтичних інгредієнтів, оскільки починають абсорбуватися у роті, глотці та стравоході. Це дозволяє поліпшити біодоступність, зменшити дозу і збільшити ефективність шляхом зниження побічних ефектів [3]. Особливе значення має створення ОДТ з нерозчинними і гідрофобними АФІ – завдяки швидкому розпаду і розчиненню цієї ЛФ, спостерігається підвищення біодоступності діючих речовин [4].

Створення і розробка ОДТ забезпечує нові можливості для бізнесу, як от диференціація продукції, розширення лінійки препаратів й управління їх життєвим циклом.

ОДТ не рекомендують вживати людям, які одночасно приймають антихолінергічні препарати, а також пацієнти із синдромом Шенгрена чи зниженою продукцією слини [5].

Згідно з класифікацією видів таблеток для орального застосування, наведеної у ДФУ, маловивченими і цікавими для дослідження та розробки залишаються таблетки, дисперговані у ротовій порожнині і таблетки для застосування у ротовій порожнині [6].

Перший вид, а саме таблетки, дисперговані в ротовій порожнині, – таблетки без оболонки, які помішають у ротову порожнину, де вони швидко диспергуються до їх проковтування. Таблетки,

дисперговані в ротовій порожнині, означені в ДФУ як такі, що мають розпадатися протягом 3 хв, якщо випробування проводять за методикою розпаданню таблеток і капсул.

Таблетки для застосування у ротовій порожнині – звичайно таблетки без оболонки, склад яких забезпечує повільне вивільнення і місцеву дію діючої речовини або речовин або вивільнення і всмоктування діючої речовини або речовин у певних ділянках рота. Таблетки для застосування у ротовій порожнині мають відповідати вимогам статті «Оромукозні лікарські засоби». Слід окремо наголосити: у даній статті підкреслюється, що її вимоги не стосуються лікарських засобів, що застосовуються в стоматології, які призначені для жування або диспергування в слині до проковтування – до таких ородисперсних таблеток вимог немає.

Особливо виокремлено оральні ліофілізати, які ДФУ відносить до оромукозних лікарських засобів, – тверда лікарська форма, призначена або для поміщення в ротову порожнину, або для диспергування (або розчинення) у воді перед застосуванням [7]. Їх одержують ліофілізацією, що полягає в розділенні на окремі дози, заморожуванні і висушуванні звичайно водних, рідких або м'яких лікарських засобів.

Згідно з визначенням у Британській фармакопеї (БФ), ОДТ (Orodispersible tablets) – це таблетки без оболонки, призначені для розміщення в ротовій порожнині, де вони швидко розпадаються (диспергуються) перед їх проковтуванням. Згідно з вимогами БФ, ОДТ повинні розпадатися в межах 3 хв [8]. У Європейській і Американській фармакопеях аналогічне трактування ОДТ та вимог до них [9, 10].

Вимоги до таблеток, розчинних у ротовій порожнині:

- повинні забезпечувати приємний смак;
- мають бути достатньо міцними, щоб витримувати механічні навантаження у процесі виробництва, упаковки, транспортування, зберігання і відкриття упаковки перед застосуванням;
- після розпаданню у роті не має залишатись твердих часточок таблеток або вони мають бути малими, а їх кількість – мінімальною;
- мають бути нечутливими до умов навколишнього середовища (температура і вологість). У більшості випадків таблетки гігроскопічні й крихкі, тому вимагають спеціальної упаковки для стабільного та безпечного зберігання та відкриття перед застосуванням – упаковка повинна легко відшаровуватись, щоб не спричинити розламування таблетки.

Для отримання ОДТ використовують два основні підходи – застосування у складі таблеток суперрозпушувачів (супердезінтеграторів) або

максимізація пористості структури таблеток шляхом виморожування і вакуум-сушіння [4]; рідше пропонується технологія, пов'язана із введенням до складу речовин з високою водорозчинністю [11].

Усі розроблені технології поділяють на дві категорії – незапатентовані і запатентовані. Серед них застосовуються, зокрема, такі технологічні методи як ліофілізація, формування, пряме пресування, розпилювальне висушування, сублимація, екструзія, нанонізація, покриття оболонкою та ін. Таблетки, отримані різними методами, відрізняються за механічною міцністю, стабільністю, смаком, швидкістю розчинення у слині та поглинання, біодоступністю [11, 12].

Отримання таблеток методом ліофілізації

Ліофілізація – фармацевтична технологія, яка дозволяє висушування термочутливих і біологічних препаратів при низькій температурі [13]. Вважають, що ця технологія є ідеальною для розробки ОДТ з АФІ, які є порівняно не розчинними у воді, мають задовільно малі розміри часток АФІ, щоб зберігати добру стійкість водної суспензії у процесі заморожування, а молекула АФІ має бути хімічно стійкою структурою стосовно води і низьких температур.

Для отримання таблеток методом ліофілізації застосовують таку технологію: діючу речовину розчиняють або диспергують у водному розчині наповнювача/полімеру, отриманий розчин вливають у лунки блістерної упаковки за масою, які пропускають через рідкий азот для заморожування, після чого поміщають у холодильні камери для продовження сублимації. Після сублимаційного висушування блістери покривають фольгою та упаковують. Процес ліофілізації надає аморфної структури наповнювачу, а іноді й АФІ, тим самим підвищуючи розчинення препарату. Метод сублимаційного висушування покращує абсорбцію і збільшує біодоступність [14–16]. ОДТ німесуліді [17] отримані шляхом ліофілізації водної дисперсії АФІ, а при розробці ОДТ з триметазидином гідрохлоридом [18] використано додатково маскування гіркого смаку АФІ шляхом введення евдрагіту Eudragit[®] EPO у співвідношенні 1:3 (АФІ : полімер).

Спершу ця технологія була застосована для отримання ОДТ з водорозчинними АФІ: отримані таблетки були склоподібними, дуже крихкими і розсипались від напруг, які виникали після ліофілізації. Для запобігання цьому було запропоновано додавати кріопротектори, наприклад, маніт. Кріопротектори, формуючи кристали при ліофілізації, індукують утворення кристалічної структури, що додає жорсткості отримуваним ОДТ [19].

В цілому кінцевий склад ОДТ, отримуваних шляхом ліофілізації, містить змочуючі агенти, сус-

пендуючі речовини, консерванти, антиоксиданти, барвники, ароматизатори, які або забезпечують процес ліофілізації, або значно покращують смакові якості кінцевого продукту [20].

Під час ліофілізації склад допоміжних речовин і технологічні параметри процесу мають визначальну роль. Було показано [21, 22], що застосування мальтодекстринів при розробці ОДТ гідрохлортиазиду є позитивним, а включення комбінації 5 % розчину желатину (марки 75 і 225 у співвідношенні 50:50) з манітом як криопротекторів ідеально вплинуло на стійкість таблеток до роздавлення і час розпадання. Карбопол 974P-NF і плуронік (Pluronic) F127 (6 % суспензія) було включено у склад, як такі, що найкраще впливали на в'язкість маси, що ліофілізується, забезпечували маскуванню смаку і модифікували вивільнення.

Позитивно, із використанням методу ліофілізації, вирішено задачі розробки ОДТ: перфеназину та гідрохлортиазиду [23], фамотидину і сілденафілу [24].

Отримання таблеток методом формування

Таблетки, отримані шляхом формування, тверда дисперсна система. Вони призначені для покращення поглинання активних інгредієнтів через слизову оболонку порожнини рота. Формовані таблетки можна представити як матрицю з мікрочастинками або навіть дискретними частинками, що робить їх дуже пористими, внаслідок чого такі ОДТ розпадаються швидше і мають кращий смак завдяки матриці, виготовленій з водорозчинних цукрів.

Відомо два головних способи підготовки ОДТ методом формування. Перший спосіб передбачає зволоження порошкоподібної суміші водно-спиртовим розчинником з наступним пресуванням при низьких тисках. Потім розчинник видаляють висушуванням. Отримані таблетки є менш компактними, ніж звичайно пресовані таблетки [25, 26].

Інший спосіб цього ж методу передбачає отримання при нагріванні (у розплаві розчинника) розчину або суспензії, що містить діючу речовину, агар та цукор (маніт чи лактозу); отриману теплу масу заливають у лунки блістерів. Агар при кімнатній температурі згущується, після цього проводять висушування маси у лунках при 30 °C під вакуумом. Таблетки, виготовлені цим способом, мають недостатню механічну міцність і потребують додаткового маскуванню смаку [26, 27].

Ще використовують формування за допомогою вакуумного випаровування без ліофілізації, яка включає випаровування розчинника з розчину або суспензії АФІ при нормальному тиску [28, 29].

Механічна стійкість формованих таблеток є предметом серйозного занепокоєння. Однак, наприклад, додавання сахарози, акації і полівінілпіролідону дозволяє її значно підвищити. Час розпаду, швидкість розчинення АФІ, смакові відчуття будуть залежати від типу дисперсії. Ще однією проблемою, за певних способів формування, є смак таких ОДТ. З метою маскуванню смаку АФІ було запропоновано, наприклад, отримувати третурацію на основі лактози як матриці таблетки, із замороженим спреєм розплаву гідрогенізованої бавовняної олії, лецитину, натрій карбонату, полі етиленгліколю й АФІ [20, 30].

Автори [31] запропонували випарювати розчинник із замороженої суспензії, яка містить камедь (наприклад, гуміарабік, карагенан, гуарову, трагакантову або ксантанову камедь), вуглеводи (наприклад, декстрозу, лактозу, мальтозу, маніт, мальтодекстрин) і розчинник.

Методом формування отримано ОДТ німесулідну [24], циметидину, аскорбінової кислоти [24].

Отримання таблеток методом прямого пресування

Пряме пресування – найпростіший метод з використанням звичайного обладнання, традиційних етапів виробництва, типових ДР, та є таким, що дозволяє утримувати в одній таблетці високі дози АФІ. Для отримання ОДТ прямим пресуванням застосовують:

- поєднання дезінтегрантів;
- водорозчинні наповнювачі;
- шипучі агенти.

До складу ОДТ входять супердезінтегранти (1–15 % за масою), зв'язуючі (5–10 %), антистатики (0–10 %), розбавники (0–85 %) [26, 32]. Часто розподіляють ДР для ОДТ на водорозчинні (цукри, зв'язуючі, поверхнево-активні речовини, ароматизатори), нерозчинні у воді (мікрористалічна целюлоза, гірогенфосфат і фосфат кальцію) та розпушувачі (модифіковані целюлози, поперечно зшитий полівінілпіролідон, мікрористалічна целюлоза, крохмаль і модифікований крохмаль, альгінова кислота й альгінат натрію) [23]. Список перспективних до застосування для розробки ОДТ супердезінтегрантів наводять автори [26, 32]. Серед супердезінтегрантів досить успішно застосовують нетипові, наприклад, деякі розчинні у воді амінокислоти, як от – гліцин [33].

До перспективних водорозчинних наповнювачів на основі цукрів належать декстроза, фруктоза, мальтоза, маніт, сорбіт, гідролізат крохмалю, полідекстроза і ксиліт, які характеризуються високою розчинністю у воді та солодким смаком, доброю здатністю маскувати смак АФІ [31]. Автори [34] класифікують цукри на дві гру-

пи залежно від швидкості розчинення та здатності до пресування. Першу групу складають цукри (лактоза і маніт), які проявляють низьку здатність до пресування, але високу швидкість розчинення. Друга група цукрів (мальтоза та мальтитол) характеризуються високою здатністю до пресування та низькою швидкістю розчинення.

Автори [35] апробували можливість отримання таблеток лоратидину, розчинних у ротовій порожнині методом прямого пресування. Оптимальні фармако-технологічні властивості таблеток отримано у складі, що містить маніт марки Pearlitol flash, МКЦ марки Avicel-102, натрій кроскармелозу марки Ac-Di-Sol SD-711, бікарбонат натрію, лимонну кислоту безводну, колоїдний діоксид кремнію, смакову добавку «полуниця», аспартам, натрію стеарилфумарат. При розробці таблеток антигістамінного засобу левоцетиризину показано перевагу використання супердезінтегратора Indion 414, порівняно з кросповідном і кроскармелозою, відносно часу розпадання і маскуванню смаку [36]. Вплив різних розпушувачів, як от – мікрокристалічної целюлози, натрій крохмаль гліколяту, кросповідону на різні фармако-технологічні показники ОДТ розглянуто при розробці засобу леводопа-карбідоба [37]. У дослідженні з розробки ОДТ ібупрофену було використано математичне планування експерименту для встановлення впливу кількісних факторів – вмісту маніту і кросповідону, було встановлено, що введення у склад 34 % маніту і 13 % кросповідону забезпечують хорошу стійкість до роздавлювання (40 Н) і короткий час змочування (17 с) [38]. Баклофен та карбамазепін було отримано як ОДТ з використанням в якості розпушувачів кросповідону і натрій крохмальгліколяту та мікрокристалічної целюлози і кросповідону відповідно [39, 40]. В обидвох випадках зазначається, що при досягненні необхідного вмісту дезінтеграторів у таблетці дозволяє досягнути бажаних показників якості ОДТ. Авторами [41] досліджена залежність між фармако-технологічними властивостями порошкових мас і питомим тиском пресування та часом розпадання і механічною стійкістю таблеток, зазначено, що для отримання швидко-розчинних і міцних таблеток необхідним є введення одного розпушувача з високою стислістю.

Повідомлено, що із застосуванням методу прямого пресування та ряду вказаних супердезінтеграторів запропоновані розробки низки ОДТ, як от преднізолону (натрій кроскармелоза), флурбiproфену (β -циклодекстрин), глібуриду (натрій лаурилсульфат або бінарна суміш циклодекстрину з полівінілпіролідом), гранісетрон гідрохлорид (β -циклодекстрин), терфенадин (кросповідон, целюлоза Ac-Di-Sol, натрій крох-

мальгліколят Primojel, малозаміщена гідроксипропілцелюлоза), ондансетрон гідрохлорид (кросповідон), епінефрін бітарtrat (суміш мікрокристалічної целюлози і мало заміщена гідроксипропілцелюлоза 9:1), кетопрофену (поліакрилова кислота у вигляді суперпористих гідрогелевих мікрочастинок), метоклопраміду (кросповідон), феноверину й мелоксикаму (натрій крохмальгліколят), рофекоксибу (кроповідон), ібупрофену (26 % галактоману і 5 % кросповідону), прометазину (целюлоза Ac-Di-Sol), лансопразол (мікрокристалічна целюлоза з мало заміщеною гідроксипропілцелюлозою), цетиризин (натрій кроскармелоза) [23].

Отримання таблеток методом розпилювального висушування

Розпилювальне висушування дозволяє отримувати високопористі, з дрібними частинками порошки, які можуть бути використані у виробництві швидко-розчинних таблеток. Авторами розроблено таблетки, які містили гідролізований та негідролізований желатин як допоміжний агент матриці, маніт як наповнювач, натрію крохмаль гліколят або кроскармелозу як дезінтегрант. Розпадання і розчинення додатково підвищують шляхом додавання кислоти (наприклад, лимонної кислоти) або лугу (наприклад, бікарбонат натрію). Суміш піддають розпилювальному висушуванню з отриманням пористого порошку. Таблетки, виготовлені з цього порошку, розпадаються менш ніж за 20 с у водному середовищі [42–44].

Отримання таблеток на основі утворення матриці з «ниток» сахаридів

У цьому методі матрицю формують із так званих «ниток», структура яких подібна до волокон «цукрової вати», і утворюється із сахаридів, зокрема сахарози, декстрози, лактози чи фруктози при температурі від 188–266 °F. Інші полісахариди, такі як полімальтодекстрини та полідекстроза можуть трансформуватися у «нитки» при температурах на 30–40 % нижчих ніж сахароза.

На I етапі формування таблеток 80 % сахарози у поєднанні з манітом / декстрозою і 1% поверхнево-активної речовини змішують з утворенням суміші. Поверхнево-активні речовини діють як підсилювачі кристалізації для збереження структурної цілісності волокон. Цей процес допомагає зберегти препарат, диспергований в матриці, тим самим зводячи до мінімуму міграцію з суміші. Після формування «ниток» матрицю подрібнюють, щоб отримати наповнювач з доброю плинністю, пресованістю та розчинністю. Змішують з АФІ, а також з наповнювачами для формування пористої тривимірної структури, у порах якої включені АФІ, а потім пресують таблетки. Отримувати за цією технологією таблетки

мають задовільну механічну міцність і розпадаються у ротовій порожнині протягом 1 хв [25, 31].

Отримання таблеток методом сублімації

У цьому методі отримання таблеток, розчинних у ротовій порожнині, у їх склад вводять камфору, яку після пресування таблеток видаляють шляхом сублімації, завдяки чому утворюються численні пори. Пресовані таблетки, які мають високу пористість (приблизно 30 %), розчиняються протягом 15 с у слині [45]. Авторами успішно здійснена задача розробки ОДТ меклозину з використанням камфори як сублімаційного агента, на тлі використання як водорозчинного дезінтегратора маніту, час розпадання таблеток у запропонованому складі не перевищував 15 с у слині в порожнині рота.

Досліджено можливість розробки ОДТ золмітріптану з використанням сублімаційного агента камфори на тлі використання супердезінтеграторів Kuroon T-314, кросповідону, натрій кроскармелози і натрій крохмалгліколяту, найменший час розпаду (10 с) показав склад з камфорою і Kuroon T-314 [46]. Вивчено можливість використання камфори, ментолу і тимолу як сублімаційних агентів при розробці ОДТ мелоксикаму, кращі фармако-технологічні показники мали таблетки з камфорою і натрій кроскармелозою Ac-Di-Sol, їхні показники були відповідними фармакопейним вимогам [47].

Отримання таблеток методом екструзії маси

Метод екструзії – це процес, який полягає у сухому змішуванні лікарських і допоміжних речовин, зволоженні розчинником що містить водорозчинний поліетиленгліколь з метанолом, наступній екструзії з отриманням циліндричних гранул, їх висушування і наступне формування таблеток [48].

ОДТ ібупрофену були отримані даним методом: АФІ був вбудований у матрицю Eudragit® EPO шляхом екструзії гарячого розплаву полімеру. Внаслідок такого прийому отримані таблетки мали замаскований смак, дуже хорошу механічну стійкість та швидке розчинення [49]. Технологія ОДТ парацетамолу, застосована авторами [50], полягає в екструзії парацетамолу з Eudragit EPO® (EPO) і Kollidon® VA64 (VA64), кращі маскуючі властивості виявив Kollidon® VA64 (VA64).

Отримання таблеток методом гранулювання з розплаву

Гранулюванням з розплаву здійснюють агломерацію фармацевтичних порошків шляхом додавання зв'язуючих допоміжних речовин у вигляді розплавленої рідини або твердої речовини, яка плавиться у процесі нагрівання. Для цього використовують високошвидкісні змішу-

вачі, у яких температура продукту піднімається вище точки плавлення зв'язуючого компоненту за допомогою «нагрівальної сорочки» або теплоти тертя, генерованої лопатями змішувача. Перевагами цього методу є відсутність води або органічних розчинників у процесі гранулювання, а також стадії сушіння, що значно скорочує час та енергозатрати. Метод гранулювання з розплаву використаний для підвищення швидкості розчинення не розчинних і малорозчинних у воді ЛЗ, таких, як гризеофульвін. Використання гідрофільної воскової зв'язуючої речовини Superpolystate, ПЕГ-6-стеарату, не тільки підвищує фізичну стійкість таблетки, але також пришвидшує розпадання таблетки. Авторами розроблені швидкорозчинні таблетки карбамазепіну з використанням як зв'язуючого компоненту ПЕГ 400 і лактози моногідрату як гідрофільного наповнювача [51]. ОДТ парацетамолу було запропоновано отримували цим методом, використовуючи гідрофільну воскоподібну речовину Superpolystate® і ПЕГ-6-стеарат. Перша дозволяє підвищувати розчинність АФІ – завдяки гідрофільно-ліофільній природі, вона солюбілізує мало- і нерозчинні АФІ та має низьку температуру плавлення [52].

Отримання таблеток методом нанонізації

Розроблена технологія Nanomelt передбачає зменшення частинок лікарського засобу до нанорозміру. Існує декілька способів отримання нанокристалів, зокрема наоосадження, гомогенізація високого тиску та помірною (середнього) подрібнення (фрезерування). Нанокристали АФІ розміщуються на окремих стабілізаторах для попередження їх агломерації, з яких потім формують таблетки. Ця технологія особливо актуальна для гідрофобних лікарських засобів, а також для широкого діапазону доз (до 200 мг лікарського засобу на одиницю) [48]. У роботі [53] для підвищення розчинності не розчинного у воді й ліпофільного піроксикаму запропонували його подрібнення шляхом гомогенізації високого тиску із застосуванням Poloxamer 188 як стабілізатора, після чого з отриманих нанокристалів були приготовлені ОДТ.

Покриття таблеток швидкорозчинними оболонками

Для формування швидкорозчинних оболонок на таблетках використовують водорозчинні полімери (полісахарид пуллулан, натрію карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксіетил-целюлоза, полівінілпіролідон, полівініловий спирт та ін.) та інші речовини, які маскують смак. Якщо АФІ гіркий на смак, то у плівку вводять камедь або покриті мікрочастинки. Ця система утворює тонкі плівки розміром менше 2 x 2 дюйма, яка розчи-

няється протягом 5 с з миттєвою доставкою АФІ [12, 48, 54, 55]. У роботі [56] було вивчено можливість застосування мальтодекстринів з низьким вмістом глюкози як плівкоутворювачів для формування плівок швидкокорозчинних у роті. Як пластифікатор розглянуто гліцерин і встановлено, що при його 16–20 % вмісті утворені плівки є гнучкими, міцними на розрив; як модельний АФІ використано гіркий і водонерозчинний піроксикам.

Отримання швидкокорозчинних таблеток із використанням процесу фазового переходу

Автори [57, 58] запропонували новий спосіб отримання таблеток, розчинних у ротовій порожнині з достатньою механічною міцністю з використанням фазового переходу цукрів, наприклад, еритритол (т. пл. 122° С), ксиліт (т. пл. 93–95° С), трегалоза (т. пл. 97° С), маніт (т. пл. 166° С). Таблетки отримували шляхом пресування порошку, що містить два цукри, один з високою температурою плавлення, інший – з низькою, далі таблетки нагрівають до середньої між їхніми двома температурами плавлення. Перед процесом

нагрівання, таблетки не мають достатньої твердості через низьку сумісність. Твердість таблетки збільшується після нагрівання, у зв'язку із збільшенням площі поверхні склеювання, що підсилює зчеплення частинок. Цими ж вченими [59] було вивчено вплив змащувальних ДР на фармако-технологічні показники таблеток, зокрема до розгляду обрано тальк, натрій стеарилфумарат і магній стеарат. ОДТ містили гранульовану суміш лактози і ксиліту, розпушувач, глідант (ковзні речовини) і змащувальні ДР, після чого суміш нагрівалась. Було встановлено, що кращою змащувальною речовиною виявився тальк – час розпадання не збільшувався на відміну від натрій стеарилфумарату і магній стеарату.

Висновки. Розглянуто основні вимоги і підходи до розробки ородисперсних таблеток, висвітлені аспекти та наведені приклади отримання ородисперсних таблеток за традиційними технологіями, як от ліофілізації, формування, прямого пресування, розпилювального висушування, сублімації, екструзії, нанонізації, покриття оболонкою та ін.

Література

1. Sastry S. V. Recent technological advances in oral drug delivery. A review / S. V. Sastry, J. R. Nyshadham, J. A. Fix // *Pharm. Sci. Technol. Today*. – 2000. – № 3. – P. 138–145.
2. Mouth dissolving tablets: a novel approach to drug delivery / T. Kaur, G. Bhawandeeep, K. Sandeep [et al.] // *Int. J. Curr. Pharm. Res.* – 2011. – №3. – P. 1–7.
3. A review on mouth dissolving tablet techniques / K. Deshmukh, V. Patel, S. Verma [et al.] // *Int. J. Res. in Ayurveda & Pharmacy*. – 2011. – № 2. – P. 66–74.
4. Gupta Kumar Alok. Fast Dissolving Tablet – A Review / Alok Kumar Gupta, Anuj Mittal, K. K. Jha // *www.thepharmajournal.com*. – 2012. – Vol. 1., № 1. – P. 1–7.
5. Dutta S. Formulation of fast disintegrating tablets / S. Dutta, P. De // *Int. J. Drug Formulation & Res.* – 2011. – №2. – P. 45–51.
6. Державна Фармакопея України. – [1-е вид.] – X. : PIPEГ, – 2001. – 556 с.
7. Державна Фармакопея України. Доповнення 2. – X. : PIPEГ, 2008. – 603 с.
8. BPh <http://nbscience.com/british-pharmacopoeia-2014>
9. European Pharmacopoeia. – 7-ed. – Electronic version. – 3357 p.
10. USP <http://www.uspnf.com>
11. Parakh S. R. A review of mouth dissolving tablet technologies / S. R. Parakh, A. V. Gothoskar // *Pharm. Technol.* – 2003. – № 27. – P. 92–100.
12. Swathi Bekkeri. Leads of Oral Disintegrating Films over Oral Disintegrating Tablets: A Review / Swathi Bekkeri // *Int. J. of Pharma Sciences*. – 2014. – V. 4, № 2. – P. 447–453. <http://ijps.aizeonpublishers.net/content/2014/2/ijps447-453.pdf>
13. Dinesh V. A comprehensive review on fast dissolving tablet technology / V. Dinesh, I. Sharma, V. Sharma // *J. Applied Pharma Sci.* – 2011. – № 1. – P. 50–58.
14. Kumari S. Fast dissolving drug delivery system: Review article / S. Kumari, S. Visht, P. K. Sharma // *J. Pharma Res.* – 2010. – № 3. – P. 1444–1449.
15. Jaccard T. T. Une Nouvelle Forme Galenique / T. T. Jaccard, J. L. Leyder // *Ann. Pharm. Fr.* – 1985. – № 43 (2). – P. 123–131.
16. Gafitan E. Formulations and bioavailability of propyphenazone in lyophilized tablets / E. Gafitan, I. Dumistracel, S. Antochi // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*. – 1991. – № 95. – P. 127–128.
17. Shoukri R. A. In vitro and in vivo evaluation of nimesulide lyophilized orally disintegrating tablets / R. A. Shoukri, I. S. Ahmed, R. N. Shamma // *European J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2009. – № 73. – P. 162–171.
18. Formulation design and optimization of taste masked rapid disintegrating tablets using freeze drying method / P. K. Bhoyar, J. R. Baheti, P. A. Naranje [et al.] // *World J. of Pharmaceutical Research*. – 2012. – № 1(2). – P. 340–352.
19. Rangasamy Manivannan. Oral disintegrating tablets: a furute compaction / Manivannan Rangasamy // *Intern. J. of Pharma Res. and Develop.* – Online www.ijprd.com
20. Mouth dissolving tablets – a novel drug delivery system / P. Nand, N. Vashist, A. Anand [et al.] // *Intern. J. of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*. – 2010. – Vol. 1, Issue 3. – Nov-Dec – Page : XX. online at www.ijabpt.com
21. Corveleyn S. Formulation and production of rapidly disintegrating tablets by lyophilization technique / S. Corveleyn, J. P. Remon // *In. J. of Pharmacy*. – 1997. – № 152. – P. 215–225.

22. The role of formulation excipients in the development of lyophilised fast-disintegrating tablets / Rahul Chandrasekhar, Zahra Hassan, Farhan AlHusban [et al.] // European J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2009. – Vol. 72, Iss. 1. – P. 119–129.
23. Shobhit Kumar. A Review on Recent Trends in Oral Drug Delivery-Fast Dissolving Formulation Technology / Shobhit Kumar, Satish Kumar Gupta, Pramod Kumar Sharma // Advances in Biological Research. – 2012. – № 6 (1). – P. 6–13.
24. Fast dissolving tablets: method and technology review / S. K. Sharma, A. Kumar, M. Jaimini [et al.] // Advance Research in Pharmaceuticals and Biologicals. – 2013. – Vol. 3, № IV. – P. 487–493.
25. Ghadge S. J. Oral disintegrating tablets: An Overview / S. J. Ghadge, S. R. Keskar, R. K. Dube // Int. J. Universal Pharmacy and Life Sci. – 2011. – № 1. – P. 35–50.
26. Beri Chiman. Development of Fast Disintegration Tablets As Oral Drug Delivery System – A Review / Chiman Beri, Isha Sacher // Indian J. Pharm. Biol. Res. – 2013. – Vol. 1 (3). – P. 80–99. online on www.ijpbr.in
27. Ito A. Development of oral dosage forms for elderly patients: use of agar as base of rapidly disintegrating oral tablets / A. Ito, M. Sugihara // Chem. Pharm. Bull. – 1996. – № 44. – P. 2132–2136.
28. Orodispersible Tablet of Proton Pump Inhibitor Drugs: A Review / Patel Poojan, Y. S. Tanwar, Jaimin Modi // J. of Farmaceutical Science and Bioscientific Research. – 2013. – Vol. 3, Iss. 2. – P. 68–76.
29. A review on fast dissolving tablet / Divyang I. Patel, Jaydeep M. Rathod, K. R. Patel [et al.] // In. J. of Universal Pharmacy and Bio Sciences. – 2014. – Iss. 3(3). – P. 338–360. www.ijupbs.com
30. Orally disintegrating tablets: A Review / Sharma Chandan, Dangi Varun, Gupta Ashish [et al.] // In. J. of Pharmacy & Life Sciences. – 2010. – Vol. 1, Iss. 5. – P. 250–256.
31. An overview on future trends in oral formulation technologies: Orally disintegrating tablet / G. J. Patel, R. J. Patel, P. K. Patel [et al.] // J. Pharma and Cosmetology. – 2011. – № 1. – P. 42–55.
32. Mohanachandran P. S. Superdisintegrants: An overview / P. S. Mohanachandran, P. G. Sindhumol, T. S. Kiran // In. J. of Pharmaceutical Sciences Review and Research. – 2011. – Iss. 6. – P. 105–109.
33. Evaluation of rapidly disintegrating tablets containing glycine and carboxymethylcellulose / Jinichi Fukami, Etsuo Yonemochi, Yasuo Yoshihashi [et al.] // In. J. of Pharmaceutics. – 2006. – Vol. 310. – Iss. 1-2. – P. 101–109.
34. Fast Dissolving Tablet: An Overview / D. Bhowmik, B. Chiranjib, Krishnakanth [et al.] // J. Chemical Pharma Res. – 2009. – № 1. – P. 163–177.
35. Formulation, design and evaluation of orally disintegrating tablets of loratidine using direct compression process / Javadel Patil, Chandrasekhar Kadam, V. Vishwajith // In. J. of Pharma and Bio Sciences. – 2011. – Vol. 2, Iss. 2. – P. 389–399.
36. Gopal Satishkumar Gandhi. Levocetirizine orodispersible tablet by direct compression method / Gopal Satishkumar Gandhi, Dharmendra R. Mundhada, Shyamala Bhaskaran // J. of Applied Pharmaceutical Science. – 2011. – Vol. 1 (05). – P. 145–150.
37. Kumaran K. S. G. Arul. Formulation development and evaluation of Levodopa-Carbidopa orally disintegration tablets / K. S. G. Arul Kumaran, J. Sreekanth, S. Palanisamy // J. Chem. Pharm. Res. – 2011. – Vol. 3(3). – P. 169–175.
38. Schiermeier Simone. Fast dispersible ibuprofen tablets / Simone Schiermeier, Peter Christian Schmidt // European J. of Pharmaceutical Sciences. – 2002. – Vol. 15, Iss. 3. – P. 295–305.
39. Radke R. S. Formulation and evaluation of orodispersible tablets of baclofen / R. S. Radke, J. K. Jadhav, M. R. Chajeed // In. J. Chem. Tech. Res. – 2009. – Iss. 1. – P. 517–521.
40. Orodispersible tablets of carbmszepine prepared by direct compression method using 3² full factorial designs / P. V. Swamy, S. M. Shahidulla, S. B. Shirsand [et al.] // J. Pharm. Sci. – 2008. – Iss. 7. – P. 1–5.
41. Effect of powder characteristics on oral tablet disintegration / Yoshihisa Yamamoto, Makiko Fujii, Ken-ichi Watanabe [et al.] // In. J. of Pharmaceutics. – 2009. – Vol. 365, Iss. 1–2. – P. 116–120.
42. Present investigations and future prospects of oral disintegrating tablets: A review. / B. Gavaskar, S. V. Kumar, G. Sharan [et al.] // Int. J. Pharma. Sci. and Res. – 2010. – № 1. – P. 14–28.
43. Formulation design and optimization of mouth dissolve tablets of nimesulide using vacuum drying technique / M. Gohel, M. Patel, A. Amin [et al.] // AAPS Pharm. Sci. Tech. – 2004. – № 5. – P. 10–15.
44. Sayeed Abdul. Mouth dissolving tablets: An Overview / Abdul Sayeed, Mohd. Hamed Mohiuddin // In. J. of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences. – 2011. – Vol. 2, Iss. 3. – P. 959–960. www.ijrbsonline.com
45. New method for preparing high porosity rapidly saliva soluble compressed tablets using mannitol with Camphor, a subliming material / K. I. Koizumi, Y. Watanabe, K. Morita [et al.] // Int. J. Pharm. – 1997. – № 152. – P. 127–131.
46. Singh Sudarshan. Development and Characterization of Mouth Dissolving Tablet of Zolmitriptan / Sudarshan Singh, Dhaval Shah // Asian Pacific Journal of Tropical Disease. – 2012. – Vol. 2, Supp. 1. – P. 457–464.
47. Elbary Ahmed Abd. Enhanced dissolution of meloxicam from orodispersible tablets prepared by different methods / Ahmed Abd Elbary, Adel A. Ali, Heba M. Aboud // Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University. – 2012. – Vol. 50, Iss. 2. – P. 89–97.
48. Mouth Dissolving Tablets I: An Overview of Formulation Technology. / D. Shukla, S. Chakraborty, S. Singh [et al.] // Sci. Pharm. – 2009. – № 77. – P. 309–326. http://www.scipharm.at/
49. Development and evaluation of orally disintegrating tablets (ODTs) containing Ibuprofen granules prepared by hot melt extrusion / Andreas Gryczke, Silke Schminke, Mohammed Maniruzzamam [et al.] // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. – 2011. – Vol. 86, Iss. 2. – P. 275–284.
50. Taste masking of paracetamol by hot-melt extrusion: An *in vitro* and *in vivo* evaluation / Mohammed

- Maniruzzaman, Joshua S. Boateng, Marion Bonnefille [et al.] // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2012. – Vol. 80, Iss. 2. – P. 433–442.
51. Formulation design of carbamazepine fast-release tablets prepared by melt granulation technique / Beatrice Perissutti, Fulvio Rubessa, Mariarosa Moneghini [et al.] // *In. J. of Pharmaceutics*. – 2003. – Vol. 256, Iss. 1–2. – P. 53–63.
52. The preparation of orally disintegrating tablets using a hydrophilic waxy binder / G. Abdelbary, P. Prinderre, C. Eouani [et al.] // *J. Joachim In. J. of Pharmaceutics*. – 2004. – Vol. 278, Iss. 2. – P. 423–433.
53. Nanocrystals as tool to improve piroxicam dissolution rate in novel orally disintegrating tablets / F. Lai, E. Pini, G. Angioni [et al.] // *European J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2011. – Vol. 79, Iss. 3. – P. 552–558.
54. Fast dissolving drug delivery system – A Review / R. Sharma, M. Rajput, P. Prakash [et al.] // *In. Res. J. Pharm.* – 2011. – № 2. – P. 21–29.
55. Fast dissolving films: an innovative drug delivery system / M. Kaur, A. C. Rana, N. Seth. // *In. J. of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*. – 2013. – Vol. 2, Iss. 1. – P. 14–24.
56. Fast dissolving films made of maltodextrins / Francesco Cilurzo, Irma E. Cupone, Paola Minghetti // *European J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2008. – Vol. 70, Iss. 3. – P. 895–900.
57. Evaluation of rapidly disintegrating tablets manufactured by phase transition of sugar alcohols / Y. Kuno, M. Kojima, S. Ando [et al.] // *J. Controlled Release*. – 2005. – № 105. – P. 16–22.
58. Effect of preparation method on properties of orally disintegrating tablets made by phase transition / Yoshio Kuno, Masazumi Kojima, Shuichi Ando // *In. J. of Pharmaceutics*. – 2008. – Vol. 355, Iss. 1-2. – P. 87–92.
59. Effect of the type of lubricant on the characteristics of orally disintegrating tablets manufactured using the phase transition of sugar alcohol / Yoshio Kuno, Masazumi Kojima, Hiroaki Nakagami [et al.] // *European J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2008. – Vol. 69, Iss. 3. – P. 986–992.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ, ПРОИЗВОДСТВА И ИССЛЕДОВАНИЯ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Л. В. Вронска, М. Б. Демчук, О. И. Гордиенко¹, Т. А. Грошовый

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

¹Чертковский государственный медицинский колледж

Резюме: в работе представлены литературные данные по методам получения ородисперсных таблеток.

Ключевые слова: ородисперсные таблетки, подходы к разработке, технология.

MODERN STATE OF CREATION, PRODUCTION AND RESEARCH OF DRUGS

L. V. Vronska, M. B. Demchuk, O. I. Hordiyenko¹, T. A. Hroshovi

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

¹Chortkiv State Medical College

Summary: the literature data on methods of obtaining orodispersible tablets are presented in the article.

Key words: orodispersible tablets, approach to the development, technology.

Отримано 10.09.14