

PŘEHLEDY A ODBORNÁ SDĚLENÍ

Orálně dispergovatelné lékové formy a technologie jejich výroby

GAJDZIOK J.¹, RABIŠKOVÁ M.¹

¹Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta, Ústav technologie léků

Došlo 30. října 2010 / Přijato 15. listopadu 2010

SOUHRN

Orálně dispergovatelné lékové formy a technologie jejich výroby

Moderní orálně dispergovatelné lékové formy se dostávají do popředí zájmu pacientů i farmaceutických firem pro své nesporné výhody, kterými jsou: aplikační komfort bez nutnosti zapíjení, rychlý nástup účinku, dobrá biologická dostupnost léčivé látky, přesnost dávkování, redukce nežádoucích účinků a zvyšování bezpečnosti terapie. Dominantní lékovou formou v celé této skupině zůstávají orálně dispergovatelné tablety, doplňované v poslední době také dispergovatelnými filmy. V současnosti se komerčně využívá několik patentově chráněných technologií výroby, jež lze schematicky rozdělit na lyofilizaci, lisování a ostatní postupy.

Klíčová slova: orálně dispergovatelné tablety – dispergovatelné filmy – technologie výroby – lyofilizace – lisování

Čes. slov. Farm., 2010; 59, 251–255

SUMMARY

Orodispersable dosage forms and technologies used in their production

Modern orodispersable dosage forms come to the forefront of the interest of patients and pharmaceutical companies for its undisputed advantages, namely application comfort without the necessity of drinking, fast onset of action, good bioavailability of the active substance, dosage accuracy, reduction of side effects, and increased safety of the therapy. The dominant formulations across the group have remained orally dispersible tablets, supplemented more recently by dispersible films. At present, several patented technologies are commercially used in their production. They can be schematically divided into the productions by freeze-drying, compression, and forming by other methods.

Key words: orodispersable tablets – dispersible films – production technologies – lyophilization – compression

Čes. slov. Farm., 2010; 59, 251–255

Má

Úvod a výhody pevných orálně dispergovatelných lékových forem

Obecně lze mezi orálně dispergovatelné přípravky zařadit takové lékové formy, které se po vložení do ústní dutiny v krátké době rozpustí nebo dispergují, a vznikne

tak roztok nebo suspenze vhodná k polknutí bez nutnosti zapíjení. Nabízejí tak snadnou a příjemnou aplikaci pacientům s polykacími obtížemi (malým dětem, seniorům), a zajišťují dobrou biologickou dostupnost léčivé látky s velmi rychlým nástupem účinku^{1, 2)}.

Do této skupiny lékových forem patří především orál-

Adresa pro korespondenci:

PharmDr. Jan Gajdziok, Ph.D.
Ústav technologie léků FaF VFU
Palackého 1–3, 612 42, Brno
e-mail: gajdziokj@vfu.cz

ně dispergovatelné tablety (ODT) a dispergovatelné filmy. Hranice mezi nimi není přesně stanovena, proto se dále hovoří především o orálně dispergovatelných tabletech, jako o dominantní lékové formě v této skupině. Z farmakologického hlediska jsou do těchto lékových forem transformována především léčiva ze skupiny antimigrenik, psychofarmak, analgetik-antipyretik, antagonistů H_2 receptorů a antiemetik^{2,3} z důvodu rychlého nástupu účinku a možnosti podání bez příjmu tekutin, která eliminuje navíc i riziko vyzvracení přípravku. Možnost užít léčivý přípravek kdekoli a kdykoli bez nutnosti zapití je výhodná také pro všechny lékové skupiny, u kterých je nezbytné pravidelné užívání^{1,2}.

I tato léková forma má jistá aplikační omezení. Příkladem mohou být pacienti užívající léky s anticholinergním účinkem, nebo lidé, kterým se nedostatečně tvoří sliny (Sjögrenův syndrom)⁴.

Historicky jsou ODT lékovou formou, která se vyvinula z tablet sublingválních, bukálních a pastilek. The US Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) definuje orálně dispergovatelné tablety jako pevnou lékovou formu obsahující léčivou látku, která se po vložení do ústní dutiny rychle rozpadá (řádově v sekundách)⁵. Evropský lékopis používá pro tyto tablety název tablety rozpadající se v ústech před polknutím^{2,5}. Český lékopis je označuje jako perorální tablety dispergovatelné v ústech (Tablettaa perorales pro dispersione) a definuje je jako neobalené tablety, které se po vložení do úst rychle dispergují ještě před spolknutím^{2,6,7}.

Pro svou snadnou aplikovatelnost dává ODT velká část pacientů přednost před jinými lékovými formami (tablety, tobolky, suspenze atd.). Kromě přínosu, který je zmiňován v úvodu, přináší tato léková forma i další výhody. Podávání orálně dispergovatelných tablet může zajistit přesnější dávkování než při používání perorálních kapalných lékových forem a zlepšit absorpci léčiva (ve srovnání s tabletami, nebo tobolkami, které se polykají celé a léčivo se vstřebává ze žaludku nebo nižších částí trávicího traktu). K absorpci léčiva u některých typů ODT dochází už v dutině ústní, což snižuje případné dráždění žaludeční sliznice a vede k obcházení first pass efektu^{4,8}. Tato skutečnost může pozitivně ovlivnit bezpečnost a účinnost léčby. Bezpečnost se může zvýšit zvláště u léčiv, které se v průběhu žaludečního nebo jaterního metabolismu mění na toxické rozkladné produkty. Lepší účinnost se pozoruje u léčiv, která se špatně vstřebávají nebo se rozkládají v žaludku a následujících částech trávicího traktu⁹.

Tento typ tablet se může lišit při srovnání s klasickými tabletami i v nežádoucích účincích. Příkladem mohou být orálně dispergovatelné tablety s olanzapinem, které ve srovnání s klasickými tabletami se stejným léčivem nemají za následek takový nárůst tělesné hmotnosti. Olanzapin se v trávicím traktu váže na serotoninové receptory a tlumí tak pocit sytosti. Důsledkem je zvýšený příjem potravy a nárůst tělesné hmotnosti. Z orálně dispergovatelné lékové formy se olanzapin vstřebává částečně již v ústní dutině a horních partiích trávicího traktu, a tak reaguje pouze menší množství léčivé látky s 5-HT receptory v trávicím traktu⁹⁻¹¹.

Z výše uvedeného vyplývá, že výrobou orálně dispergovatelných tablet se známým léčivem se často získává léková forma s výhodnějšími biogalenickými vlastnostmi, která není bioekvivalentní s klasickými tabletami obsahujícími stejné množství daného léčiva. Farmaceutické firmy tak přípravou těchto tablet vyrábí odlišné, nové léčivé přípravky, rozšiřují a zvyšují hodnotu sortimentní nabídky, získávají výhradní marketingové právo k prodeji nebo prodlužují patentovou ochranu^{4,5,12}.

Druhy pevných orálně dispergovatelných lékových forem

Pevné orálně dispergovatelné léčivé přípravky lze rozdělit na tři základní typy:

1. *lyofilizáty* – jsou křehké, vysoce pórovité destičky (tablety) s léčivou látkou vzniklé lyofilizací (freeze-dried wafers). V ústní dutině se rychle rozpadají a uvolňují léčivo, které se rozpouští nebo disperguje ve slinách. Léčivá látka se vstřebává v dutině ústní nebo se polyká spolu se slinami a absorbuje se z dalších částí gastrointestinálního traktu. Mechanická odolnost tohoto typu ODT je velmi malá a zhoršuje se se zvyšující se vlhkostí prostředí. Každá tableta se proto musí zabalit zvlášť do speciálního několikavrstevného obalu⁵.

2. *vylišky* – jsou pórovité ODT vzniklé lisováním a podobnými tvarovacími procesy. Jsou mechanicky i fyzikálně odolnější než lyofilizáty, mohou se proto balit do běžných vícedávkových obalů. Vyznačují se menší pórovitostí než lyofilizací vzniklé ODT, jejich rozpad je proto mírně prodloužený (desítky sekund). Rozlišují se rozpadavé ODT (orally disintegrating tablets) s léčivou látkou vstřebávanou po spolknutí v žaludku a rozpustné ODT (quick-dissolving, fast-dissolving, rapid-dissolving, mouth-dissolving, fast-melting tablets) s léčivem vstřebávaným sliznicí dutiny ústní⁵.

3. *dispergovatelné filmy* – (quick-dissolving films, wafers) – jsou rychle rozpustné tenké polymerní filmy s léčivem. Léčivý film vzniká nejčastěji tavením, rozpouští se rychle a kompletně ve slinách dutiny ústní. Uvolněné léčivo se vstřebává ústní sliznicí nebo po spolknutí se slinami v dalších částech gastrointestinálního traktu (GIT).

Technologie výroby pevných orálně dispergovatelných lékových forem

Orálně dispergovatelné lékové formy se mohou vlastnostmi lišit. Tyto rozdíly jsou dány použitím různých pomocných látek a odlišných výrobních postupů. V posledních letech se výrobní postupy upravují, zdokonalují a díky tomu také různí^{2,4}. Mnohé z nich podléhají stále patentové ochraně, takže údaje o nich jsou neúplné a nejasné. Mezi často používané výrobní postupy patří: *lyofilizace, lisování a jiné specifické postupy*^{2,5,13}.

Vzhledem k tomu, že se tyto lékové formy rozpouští či dispergují v dutině ústní, neměly by mít látky používané k jejich přípravě hořkou nebo jinak nepříjemnou chuť, kterou nelze zamaskovat. Také velikost částic by neměla být příliš velká, aby rozpadlé částice tablety nepůsobily v ústech nepříjemně. Pro tuto lékovou formu jsou vhod-

né léčivé látky s dobrou rozpustností ve vodě a slinách, schopné difuze, proniknutí ústní mukózou a epitelem horní části GIT, vyskytující se v částečně neionizované formě při pH ústní dutiny. Nízké dávky léčiv lze formovat do ODT prakticky všemi výrobními postupy, zpracování vysokých dávek léčivých látek (nad 500 mg) však umožňují jen některé technologie. Nejčastěji se tato léková forma užívá pro rychlý nástup účinku, v současnosti však mezi orálně dispergovatelnými tabletami najdeme i takové, které uvolňují léčivou látku řízeně^{5,14)}.

Lyofilizace (mrazové sušení, mrazová sublimace)

Principem lyofilizačního procesu je odstranění vody sublimací v průběhu mrazového sušení za sníženého tlaku z vlhké směsi léčiva, plniva a jiných pomocných látek, která se plní do tvarovacích blistrů. Konečná struktura pevné lékové formy je velmi pórovitá (až 90 %), důsledkem čehož se rychle rozpouští nebo disperguje při kontaktu se slinami. Pro optimální průběh této technologie by teoreticky léčivo mělo být málo rozpustné ve vodě, mělo by mít jemné částice a s vodou by mělo tvořit stálou suspenzi^{2,5)}. U léčiv ve vodě rozpustných může při lyofilizaci docházet k výraznému snížení teploty tuhnutí, a tak ke zhroucení vnitřní pevné sklovité struktury během formování lyofilizátu. Tomuto jevu lze předejít použitím vhodných plniv (např. mannitol), které podporují krystalizaci, a tím zpevňují amorfní matrici. Výroba lyofilizovaných tablet s látkami ve vodě velmi dobře rozpustnými je umožněna formováním komplexu s iontoměničím. Tento způsob lze využít i k maskování nepříjemné chuti léčiva⁵⁾.

Přestože vhodná velikost částic pro nerozpustná léčiva je 50 µm, mohou být touto metodou zpracována i léčiva s většími částicemi. V tomto případě se používají látky, které stabilizují suspenzi zvyšováním viskozity vnějšího prostředí (např. želatina, xantánová guma). Pro hydrofilní látky existují i jiné postupy, jako je nastříkávání roztoku léčiva na předem vytvarovanou matrici a následné vymrazení rozpouštědla⁵⁾.

Formování matrice a také její vlastnosti jsou důležité pro celý proces lyofilizace. Mezi nosné pomocné látky zvyšující její pevnost patří: želatina, dextran, algináty. Sacharidy jako mannitol a sorbitol se používají pro podporu krystalizace, pevnosti, vzhledu a příjemné chuti. Voda jako rozpouštědlo je nezbytná pro vznik požadované pórovité struktury. Z dalších pomocných látek se používají látky maskující nepříjemnou chuť (sladidla, chuťové přísady), látky upravující pH (např. kyselina citronová) a protimikrobní látky zajišťující stabilitu léčiva ve vodném prostředí před sublimací⁵⁾.

Mrazově sušené ODT se vyrábějí a balí do plastových obalů z polyvinylchloridu, polyvinylidenchloridu a do vícevrstevných hliníkových fóliových obalů, které je chrání před vlhkostí. Nevýhodou těchto přípravků je jejich malá hmotnost a křehkost, a nároky na specifické obaly. Seběmenší poškození obalů vede ke znehodnocení lékové formy v důsledku proniknutí vlhkosti do přípravku⁵⁾.

A. Zydis[™] (R. P. Scherer, Velká Británie) – je komerčně nejúspěšnější postup při výrobě orálně dispergovatel-

ných tablet. Tento proces se používá pro výrobu velkého počtu tablet rozpadajících se v ústech, např. pro některá antihistaminika, antidiarhoika, prokinetika, antihypertenziva, spazmolytika a antiparkinsonika. Touto metodou se může zpracovávat léčivo do maximální dávky 400 mg pro ve vodě nerozpustné léčivo a do 60 mg pro léčivo ve vodě rozpustné. Nedílnou součástí tohoto systému jsou i speciální obaly, které zabraňují mechanickému poškození tablet a chrání je před vzdušnou vlhkostí^{2,5)}.

B. Lycoc[™] (CIMA Labs, Inc., USA) – pórovitá léková forma vzniká lyofilizací emulze oleje ve vodě dávkované přímo do dvorce blistru, který je následně uzavřen. Léková forma může obsahovat velkou dávku léčiva (až 1000 mg), rozpad tablety je rychlý, nevýhodou je malá mechanická odolnost^{2,5)}.

C. QuickSolv[®] (Janssen-Cilag, Velká Británie) – proces výroby tablet je založen na odstranění vody použitím nadbytku ethanolu principem extrakce rozpouštědla. Tablety se rozpadají velice rychle, dávka léčiva musí být nízká a léčivo musí být nerozpustné v extrahovaném rozpouštědle^{2,5)}.

D. LyoPan[®] (Pharmapan AG, Švýcarsko) – proces, který se snaží zmenšit časovou a energetickou náročnost lyofilizace. Minimalizuje množství vody na 40–70 % množství používaného při klasickém mrazovém sušení. Zkracuje se tak doba výroby tablet²¹⁾. Složky se dělí na dvě skupiny. První skupinu, která se plní do tvarovaných dvorců blistrů, tvoří látky v pevném skupenství, které z technologického a biofarmaceutického pohledu není nutné rozpouštět. Ostatní složky se poté přidávají ve formě roztoku. Přidaný roztok nebo suspenze obsahují i vhodné pojivo ke zvýšení pevnosti tablet. Léčivá látka může být obsažena jak v pevné směsi, tak v roztoku. Poměr roztoku a pevné fáze se upraví tak, aby roztok dostatečně zaplnil mezery mezi pevnými částicemi. Meziproduktem je polotuhý materiál nebo pasta zajišťující snadnější manipulaci při výrobě. Po mrazovém sušení vzniká trojrozměrná síť, ve které jsou zachyceny pevné částice. Pevnost a rozpad tablet je srovnatelný s tabletami připravenými Zydis[™] technologií. Na pevnosti se podílí jednak síťovitá struktura lyofilizátu obsahující pojivo a také pevné částice, které si zachovávají svou mechanickou odolnost¹⁵⁾.

Lisování

Současný vývoj ODT připravených lisováním směřuje k tomu, aby si tablety zachovaly dostatečnou pevnost pro snadnou manipulaci a zároveň aby jejich rozpad proběhl v co nejkratší době. K tomu přispívají nejen vhodně zvolené pomocné látky, ale i různé výrobní postupy¹⁶⁾. Tak jako k většině tabletovin, tak i k tabletovině ODT se přidávají vhodné antiadhezivní a kluzné látky k usnadnění výroby tablet. Často obsahují desintegranty pro rychlejší rozpad a korigencia chuti či vůně nebo barviva. Barviva se používají nejen z důvodu estetického, ale také pro snadnější identifikaci finální lékové formy¹²⁾.

U tablet určených k rozpouštění v ústní dutině je důležité maskování nepříjemné chuti. Odstranění nepříjemné

chuti antiemetika ondasetronu ve formě hydrochloridu se dosáhne například vytvořením komplexu s aminoalkylmetakrylátovým kopolymerem (Eudragit® E PO) v poměru 8 : 2⁷⁾. Jednou z neefektivnějších metod maskování nepříjemné chuti léčivé látky je filmové obalení mikrogranulí s navrstveným léčivem. Takový postup ve své studii popsali Yaginuma a Yoshida, kteří připravili mikrogranule s navrstveným léčivem, následně obalené filmem maskujícím chuť a nakonec slisované s dalšími pomocnými látkami do tablet¹⁷⁾. Problémem zůstává vhodná velikost granulátových zrn: větší granule, vhodné pro obalování, působí při rozpadu tablety nepříjemně v ústech a jemné granule je obtížné obalit¹⁸⁾.

A. WOW[®]tab (Yamanouchi Pharma Technologies, Inc., USA) – tato technologie je založená na použití kombinace nových fyzikálně modifikovaných polysacharidů rozpustných ve vodě, s dobrou lisovatelností a schopností podporovat rozpad tablet. Výrobní proces zahrnuje granulaci hůře lisovatelných cukrů (např. některých forem mannitolu, laktosy, glukosy, sacharosy, erythritolu), které podporují rychlou disoluci, s dobře lisovatelnými formami sacharidů, jako např.: maltosa, sorbitol, trehalosa, maltitol. Výsledkem je směs, která je rychle rozpadavá a dobře formovatelná. Rozpustné i nerozpustné léčivo lze přidat k tabletovině během granulace nebo i extragranulárně. Tablety se lisují nízkým lisovacím tlakem, úpravou vlhkosti je možné dosáhnout optimální pevnosti výlisků. Výsledkem jsou rychle se rozpadající tablety s pevností umožňující skladování v běžných obalech a snadnou manipulaci^{5, 7, 19)}.

B. OraSolv[®] (CIMA Labs, Inc., USA) – výrobní postup, který zahrnuje přímé lisování s využitím šumivých látek a látek maskujících nepříjemnou chuť. Tato vícecestupňová technologie zahrnuje přípravu mikrogranulátu homogenizací léčiva ve vhodné disperzi polymeru (ethylcelulosa, polyakryláty), často v kombinaci s dalšími pomocnými látkami (oxid hořečnatý, manitol). Po vysušení se granulát smíchá s dalšími excipienty (šumivé látky, desintegranty, kluzné látky, plniva atd.) a slisuje nízkým tlakem do podoby křehké tablety. Při kontaktu tablety s vlhkostí se uvolňuje oxid uhličitý, a v důsledku toho se tablety rychle rozpadají (10–30 s). Vzhledem k nízké mechanické odolnosti vyžadují tyto výlisky speciální obaly^{2, 5, 7)}.

C. DuraSolv[®] (CIMA Labs, Inc., USA) – tato technologie vychází z předchozí OraSolv[®] technologie. Tablety se vyrábějí homogenizací a lisováním léčiva v částicích maskujících jeho nepříjemnou chuť, plniv, desintegrantů, korigencí chuti, barviv a často i efervescentních složek, urychlujících rozpad tablety. Tablety vyrobené tímto způsobem jsou dostatečně pevné (15–100 N) pro balení do blistrů nebo lékovek. Tato technologie umožňuje do tablet zapracovat léčiva ve vodě rozpustná i nerozpustná do dávky 500 mg^{2, 5)}.

D. FastMelt[®] (Elan Corporation, Irsko) – vysoce pórovité tablety připravené touto metodou obsahují rovněž šumivou složku, která napomáhá jejich rychlé-

mu rozpadu po vložení do ústní dutiny. Léčivo se uvolňuje do 15-30 sekund, a ve formě roztoku nebo suspenze je polknuto. Léčivo se může začít vstřebávat již v dutině ústní nebo horních částech gastrointestinálního traktu^{7, 19)}.

E. Flashtab[®] (Prographarm Labs, Francie) – při této technologii může být léčivo inkorporováno do tablety ve formě obalených krystalů, či obalených nebo neobalených mikrogranulí. Používané pomocné látky (škrob, celulóza, přímo lisovatelné cukry) podporují pevnost tablet a při kontaktu s tekutinou také její bobtnání. Rozpadavost tablet se optimalizuje přidáním desintegrantu. Obalením léčivé látky se současně maskuje její případná nepříjemná chuť^{7, 19)}.

F. Multiflash[®] (Prographarm Labs, Francie) – pomocí této technologie se tablety připravují z obalených mikrogranulí a rychle se rozpadajícího základu. Tablety neadherují k mukózní sliznici a kombinace několika typů mikrogranulí může zajišťovat řízené uvolňování léčiva s různým disolučním profilem⁷⁾.

G. Technologie firmy Daiichi (Daiichi-Sankyo, Japonsko) – tablety vhodných vlastností vznikají díky změně skupenství některých látek během výroby, tj. použitím nízkotajících pomocných látek (xylytol, trehalosa). Změny skupenství (sublimace) těchto látek se dosáhne zahříváním směsi až na teplotu převyšující 90 °C. Tento krok zvyšuje pórovitost a zároveň pevnost tablet. Důležitou složkou tabletoviny je erythritol, který má pozitivní vliv na pevnost a dobu rozpadu tablet^{19, 20)}.

H. Ziplet[®] (Eurand, USA) – technologie, u níž se přidáním vhodného množství ve vodě nerozpustné anorganické látky spolu s jedním nebo více desintegranty dosahuje vzniku tablet s dobrými mechanickými vlastnostmi a rychlým rozpadem. Do tabletového základu je možné přidat léčivo rozpustné a/nebo nerozpustné ve vodě, a to buď volně, nebo ve formě obalených mikročástic¹⁴⁾. Pro orálně dispergovatelné tablety s léčivem ve vodě nerozpustným je vhodným plnivem karmelosa a rozvolňovadlem glycin²¹⁾.

Mezi další patentované technologie, spadající mezi lisovací postupy patří: Frosta[®] (Akina Inc., USA), ProMelt[®] (aaiPharma, USA), EasyTec[®] Tablets (Antares Pharma, USA), Fast Oral Technology[®], D-Zolv[®] (Capricorn Pharma Inc., USA), a Oro-dispersible tablets[®] (Gruppo vita, Španělsko)^{2, 5)}.

Další technologie

Další postupy zahrnují *tvárování zvlhčené tabletoviny, vypařování rozpouštědla* nebo *tavení*. Při prvním postupu se směs nejprve navlhčí rozpouštědlem (často ethanol nebo voda) a tato vlhká hmota se lisuje (compression moulding). ODT mohou vznikat také přímo z roztavené matrice s rozpuštěným či dispergovaným léčivem (heat moulding) nebo vypařováním rozpouštědla za standardního tlaku (no-vacuum lyophilization)¹⁹⁾.

Fyzikální forma léčiva v ODT (tuhý roztok, jeho pevná disperze atd.) závisí na tom, zda a do jaké míry je léčivo rozpuštěno ve tvarované matrici. Toto uspořádání ovlivňuje rychlost rozpadu, disoluční profil a pocit v ústech při rozpouštění¹⁹⁾.

Finální přípravky mají obvykle rychlý rozpad, příjemnou chuť, ale jsou křehké. Ke směsi lze přidat látky zvyšující pevnost, které však často snižují rychlost rozpouštění. Úpravou postupu formování je možné dosáhnout jak rychlého rozpadu, tak i dostatečné pevnosti, výroba je však ekonomicky náročnější¹⁹⁾.

A. Technologie firmy Takeda (Takeda, Japonsko) – tablety se tvarují lisováním, tabletovinu tvoří kromě léčiva směs škrobů a cukrů, ke kterým se přidává vhodné množství vody. Vlhká hmota se po vylisování suší. Výsledkem jsou pórovité tablety s dostatečnou pevností, s hmotností 1–2 g a rozpadem 30–50 s¹⁹⁾.

B. Technologie firmy Novartis Consumer Health® (Novartis, Švýcarsko) – je postup využívající rozlévání roztoku nebo disperze léčiva do forem a vypaření rozpouštědla při zvýšené teplotě, sníženém tlaku, nebo mikrovlnným sušením. Forma může plnit současně funkci obalu. Patent se vztahuje jen na tablety o malé hmotnosti s nízkou dávkou léčiva¹⁹⁾.

C. Technologie firmy Nippon Shinyaku (Nippon Shinyaku, Japonsko) – principem této metody je lisování a sušení zvlhčené směsi obsahující léčivo a ve vodě rozpustné cukry. Postup zajišťuje dobrý vzhled tablet, vhodné fyzikálně-chemické vlastnosti a rozpad do 30 s¹⁹⁾.

D. FlashDose® (Fuisz Technologies Ltd., USA) – tato technologie využívá při výrobě speciálně upravená vlákna, jež jsou složena ze sacharidů jako sacharosa, dextrosa, laktosa a fruktosa. Sacharidy se ve vlákna přeměňují během procesu tavení a odstředování, tedy podobným procesem, jaký se používá u výroby cukrové vaty. Dochází k částečné rekrystalizaci, díky které má materiál dobré tokové vlastnosti a lisovatelnost⁵⁾. Takto zpracovaný materiál se rozdrtí a smíchá s léčivou látkou – ve formě prášku nebo obalovaných mikročástic, a s dalšími pomocnými látkami a směs se tabletuje. Metodou lze zpracovat i větší dávky léčiva, tablety se rychle rozpadají a jsou dostatečně pevné. Při výrobě se používá vysoká teplota, proto je metoda nevhodná pro látky tepelně nestálé¹⁹⁾.

LITERATURA

- Vetchý, D., Rabišková, M.:** Dispergovatelné tablety a jejich použití v České republice. *Čes. slov. Farm.*, 2007; 56, 46–47.
- Vetchý, D.; Rabišková, M.:** Orálně dispergovatelné tablety. *Prakt. lékáren.*, 2007; 2, 181–183.
- Thyssen, A., Remmerie, B., D'Hoore, P., Kushner, S., Mannaert, E.:** Rapidly disintegrating risperidone in subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder: A summary of ten phase I clinical trials assessing taste, tablet disintegration time, bioequivalence, and tolerability. *Clin. Ther.* 2007; 29, 290–304.
- Biradar, S. S., Bhagavati, S. T., Kuppasad, I. J.:** Fast Dissolving Drug Delivery Systems: A Brief Overview. *Int. J. Pharmacol.* 2006; 4. <http://www.ispub.com/ostia/index.php?xmlFilePath=journals/ijpharm/vol4n2/drug.xml>.
- Pfister, W. R., Ghosh, T. K.:** Orally Disintegrating Tablets - Products, Technologies, and Development Issues. *Pharm. Technol.*, 2005; 29, 136–150.
- Český lékopis 2009. Praha: Grada Publishing 2009; elektronická verze.
- Verma, R. K., Garg, S.:** Current Status of Drug Delivery Technologies and Future Directions. *Pharm. Technol. Online.*, 2001; 25, 1–14.
- Khan, S., Kataria, P., Nalhat, P., Neole, P.:** Taste Masking of Ondansetron Hydrochloride by Polymer Carrier System and Formulation of Rapid-Disintegrating Tablets. *AAPS PharmSciTech.* 2007; 8, Article 46. <http://aapspharmscitech.org>.
- Croq, M.-A., Guillon, M.-S., Bailey, P. E., Provost, E.:** Orally disintegrating olanzapine induces less weight gain in adolescents than standard oral tablets. *Eur. Psychiat.*, 2007; 22, 453–454.
- Shen, Y.-Ch., Lee, M.-Y., Lin, Ch. C.H., Chen, Ch.-H.:** Orally disintegrating olanzapine for the treatment of a manic patient with esophageal stricture plus chronic pharyngitis. *Prog. Neuro-psych. Biol. Psych.*, 2007; 31, 541–542.
- Haan, L., Amelvoort, T., Rosien, K., Linszen, D.:** Weight loss after switching from conventional olanzapine tablets to orally disintegrating olanzapine tablets. *Psychopharmacology*, 2004; 175, 389–390.
- Camarco, W., Ray, D., Druffner, A.:** Selecting Superdisintegrants for Orally Disintegrating Tablet Formulations. *Pharm. Technol.*, 2006; 30, 28–37.
- Abdelbary, G., Prinderre, P., Eouani, C., Joachim, J., Reynier, J.P., Piccerelle, P.:** The preparation of orally disintegrating tablets using a hydrophilic waxy binder. *Int. J. Pharm.*, 2004; 278, 423–433.
- Fast dissolve systems. <http://www.informaworld.com/> (27. 11. 2007).
- Bauer, K.H.:** A partially freeze-dried lyophilization technology for producing fast-melting tablets - A new economical method for producing fast-melting lamina-like dosage forms. *Pharm. Technol. Europe.*, 2007; 6, <http://www.ptemag.com/>.
- Sunada, H., Bi, Y.:** Preparation, evaluation and optimization of rapidly disintegrating tablets. *Powder Technol.*, 2002; 122, 188–198.
- Yaginuma, Y., Yoshida, N.:** Preparing rapid disintegrating tablets containing taste masking microgranules. *Pharm. Technol. Europe.*, 2007; 6, <http://www.ptemag.com/>.
- Bi, Y., Yorinobu, Y., Sunada, H.:** Rapidly disintegrating tablets prepared by wet compression method: mechanism and optimization. *J. Pharm. Sci.*, 1999; 88, 1004–1010.
- Dobetti L.:** Fast-Melting Tablets: Developments and Technologies. *Pharm. Technol. Drug Delivery*, 2001; Suppl. 44–50.
- 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.
- Fukami, J., Yonemochi, E., Yoshihashi, Y., Terada, K.:** Evaluation of rapidly disintegrating tablets containing glycine and carboxymethylcellulose. *Int. J. Pharm.*, 2006; 310, 101–109.
- Sammour, O. A., Hammad, M. A., Nehrab, N. A., Zidan, A. S.:** Formulation and Optimization of Mouth Dissolve Tablets Containing Rofecoxib Solid Dispersion. *AAPS PharmSciTech*, 2006; 7, Article 55.