

UPORABA KOPROCESIRANIH POMOŽNIH SNOVI PRI IZDELAVI ORODISPERZIBILNIH TABLET

USE OF COPROCESSED EXCIPIENTS IN ORODISPERSIBLE TABLETS

AVTORICA / AUTHOR:

asist. Ana Baumgartner, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Katedra za farmacevtsko tehnologijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: ana.baumgartner@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Ko govorimo o razvoju bolnikom prijaznih farmacevtskih oblik, pogosto mislimo na zdravila, namenjena otrokom in starostnikom, saj gre za bolj občutljive in ranljive populacije s posebnimi zahtevami glede odmerkov in aplikacij. V zadnjih dveh desetletjih je prišlo do več pobud za reševanje te

POVZETEK

V zadnjih letih dajemo v farmacevtskem razvoju vse več poudarka na razvoj bolnikom prijaznih farmacevtskih oblik. Mednje spadajo tudi orodisperzibilne tablete, ki v ustih razpadejo, še preden jih bolniki pogoltnejo. S tem lahko ključno prispevamo k sodelovanju bolnikov pri zdravljenju. Najbolj enostaven in stroškovno ugoden način izdelave orodisperzibilnih tablet je direktno stiskanje, za kar pa potrebujemo zmes prahov za tabletiranje z ustreznimi lastnostmi. Pri tem nam lahko pomaga uporaba koprocesiranih pomožnih snovi. V njih je združenih več posameznih pomožnih snovi, s čimer se njihove fizikalne lastnosti spremenijo na način, ki ga ni mogoče doseči s preprostim fizikalnim mešanjem, ter brez bistvenih kemijskih sprememb. Na trgu že obstaja več koprocesiranih pomožnih snovi, ki so posebej namenjene za izdelavo orodisperzibilnih tablet z direktnim stiskanjem. Poudariti pa je treba, da je cena koprocesiranih snovi še vedno višja kot pri enostavnih pomožnih snoveh ter da je pridobivanje dovoljenja za promet tovrstnega zdravila bolj zapleteno.

KLJUČNE BESEDE:

bolnikom prijazne farmacevtske oblike, direktno stiskanje, koprocesirane pomožne snovi, orodisperzibilne tablete

ABSTRACT

In the last years, there is a growing tendency for development of patient-friendly dosage forms. Among these, orodispersible tablets show great potential, as they disintegrate in the oral cavity before patients swallow them, which can improve patient compliance. The simplest and economically favourable approach for their production is direct compression. However, this requires the powder blend to have adequate properties, which can be achieved by implementing coprocessed excipients. These are a mixture of more excipients, in which physical properties of separate components are altered in a way that is not achievable by simple physical blending, and without any significant chemical changes. There are already a few coprocessed excipients on the market, intended for production of orodispersible tablets by direct compression. Nev-

ertheless, it has to be acknowledged that the price of coprocessed excipients is still higher than for one-component excipients and that their registration is more complicated from a regulatory perspective.

KEY WORDS:

coprocessed excipients, direct compression, orodispersible tablets, patient-friendly dosage forms

problematike predvsem za pediatrično populacijo in sprejeli so tudi nekaj regulatornih okvirjev oz. smernic glede kliničnih raziskav in razvoja primernih farmacevtskih oblik za otroke (1). Za starostnike je teh vodil sicer manj, a se na nivoju regulativnih organov, kot sta Mednarodna konferenca o usklajevanju (*International Conference on Harmonisation, ICH*) in Evropska agencija za zdravila (*European Medicines Agency, EMA*), vseeno vzpostavljajo skupine, ki se predvsem v zadnjem desetletju intenzivno ukvarjajo s potrebnimi geriatrične populacije (2).

Skupna težava tako otrok kot starejših je pogosto požiranje tablet, kar lahko negativno vpliva na sodelovanje pri zdravljenju. Zato je bilo razvitih več vrst trdnih farmacevtskih oblik, ki rešujejo to težavo. Farmacevtske oblike, kot so praški, zrnca, pelete in minitablete, v nasprotju z običajnimi tabletami zaradi manjše velikosti veliko lažje pogoltnemo, možno pa je tudi, da jih zaužijemo pomešane s hrano (3). Drug pristop reševanja omenjene težave pa so farmacevtske oblike, ki jih izdelamo trdne, zaužijemo pa jih kot tekočino, npr. disperzibilne tablete, šumeče tablete in orodispersibilne tablete. Medtem ko za prve dvoje velja, da jih moramo še pred zaužitjem raztopiti ali dispergirati v predpisanem volumnu tekočine glede na navodila proizvajalca, orodispersibilne tablete zaužijemo trdne, vendar razpadejo takoj ob stiku s slino oz. še preden jih pogoltnemo (1, 3, 4). Zaradi te lastnosti orodispersibilne formulacije pogosto omenjajo kot optimalne za bolnike s težavami s požiranjem, njihova priljubljenost pa se kaže tudi v porastu zdravil v obliki orodispersibilnih tablet v zadnjih letih (5).

2 DEFINICIJA ORODISPERZIBILNIH TABLET

Orodispersibilne tablete so v Evropski farmakopeji opredeljene kot neobložene tablete, ki v ustih razpadejo hitro oz. preden jih bolniki pogoltnejo, njihov razpadni čas v vodi

pa naj ne bi presegal treh minut (6). Zahteve ameriške Agencije za zdravila FDA (Food and Drug Administration) so še nekoliko strožje, saj morajo izdelki, ki jih označujejo kot orodispersibilne tablete, razpasti v manj kot 30 sekundah, tehtati pa morajo 500 mg ali manj (7). Kot smo že omenili, uporabo orodispersibilnih tablet pogosto povezujejo z boljším sodelovanjem pri zdravljenju predvsem otrok in starostnikov, zelo ugodne pa so tudi za zdravljenje bolnikov v psihiatrični obravnavi. Pomembna lastnost orodispersibilnih formulacij je tudi prikrivanje okusa zdravilnih učinkovin ali pomožnih snovi, ki imajo neprijeten okus (8). Zdravila s tehnologijo orodispersibilnih tablet so začeli razvijati v 80. letih prejšnjega stoletja. Vse od takrat interes in povpraševanje po njih raste. Prvo tako zdravilo, ki mu leta 1996 odobrila dovoljenje za promet FDA, je vsebovalo loratidin, izdelano pa je bilo s tehnologijo Zydis®. Gre za tehnologijo, ki jo je razvilo podjetje R. P. Scherer Corporation (danes spada pod Catalent Pharma Solution), temelji pa na tem, da zdravilno učinkovino z liofilizacijo vgradijo v želatinsko ogrodje, kar vodi v nastanek zelo hitro razpadnih tablet. Zdravilno učinkovino najprej raztopijo oz. dispergirajo v vodni raztopini želatine (v kasnejših izdelkih tudi manitola), nato pa to suspenzijo avtomatsko dozirajo v pretisni omot. Temu sledi zamrzovanje vode v komori s tekočim dušikom, pri čemer sta tako čas kot temperatura zamrzovanja natančno nadzorovana. Zamrznjen izdelek (tj. zamrznjeno suspenzijo v pretisnem omotu) nato naložijo v sušilnik, kjer poteka odstranitev vode s sublimacijo, pri čemer v pretisnem omotu nastanejo zelo porozne enote. Po sušenju pretisni omot zapečatijo s primerno krovno plastjo, npr. aluminijasto folijo. Izdelku z loratidinom je sledila še odobritev orodispersibilnih tablet s klonazepamom in rizatriptanom, ki prav tako temeljita na opisani tehnologiji. V Evropski farmakopeji se je definicija orodispersibilnih tablet prvič pojavila leta 2004 oz. v njeni peti izdaji (9–12).

Poudariti moramo, da uradno priznanih regulativnih zahtev za orodispersibilne tablete in metod za njihovo karakterizacijo, na katere bi se lahko oprli pri njihovem razvoju, še vedno primanjkuje. V Evropski farmakopeji je omenjen le test razpadnosti v vodi, ki je sicer eden od ključnih parametrov za doseganje tarčnega profila kakovosti izdelka (*quality target product profile, QTPP*), težava pa je, da se čas razpada *in vivo*, v ustni votlini, pogosto ne ujema s časom razpada pri pogojih *in vitro*. Za vrednotenje okusa in enostavnosti požiranja sicer obstaja več metod (test sproščanja *in vitro*, elektronski jeziki, testi *in vivo* na prostovoljcih), vendar so smernice in zahteve glede izvedbe in želenih rezultatov zelo ohlapne (8, 13). Težava se lahko pojavi tudi pri doseganju ustrezne mehanske trdnosti orodispersibilnih



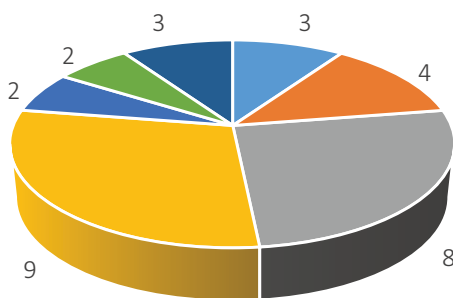
tablet, zaradi česar je pogosto potrebno previdno rokovanje z njimi. Izziv predstavlja tudi njihovo shranjevanje, saj orodisperzibilne tablete pogosto zelo hitro absorbirajo vlago, kar je treba upoštevati pri izbiri ovojnine, pri morebitnem deljenju odmerkov pa je treba zato neuporabljeni del zavreči (1, 14).

3 ORODISPERZIBILNE TABLETE NA SLOVENSKEM TRGU

Slika 1 predstavlja izdelke, ki so opredeljeni kot orodisperzibilne tablete in so na voljo na slovenskem trgu, pri čemer so nekateri izdelki na voljo tudi v več jakostih. Območje mas odmerkov sega od 0,5 mg (risperidon) do 500 mg (paracetamol), najbolj zastopan pa je interval med 5 in 20 mg (v tem območju so na voljo desloratidin, aripiprazol, bilastin, perindopril, escitalopram, donepezil, loratidin, mirtazepin, rivastigmin, olanzapin, rizatriptan in zolmitriptan). Veliko izdelkov spada med zdravila za zdravljenje psihiatričnih bolezni (psihoanaleptiki, psiholeptiki), kar ni presenetljivo, glede na to, da so orodisperzibilne tablete lahko zelo koristne z vidika sodelovanja bolnikov s psihičnimi motnjami. Več je tudi predstavnikov zdravil iz skupine antihistaminikov in analgetikov, pri katerih želimo čim hitrejši nastop učinka

in je zato smiselno doseči čim hitrejši razpad in sproščanje. Zastopanost ostalih terapevtskih skupin je precej manjša; v skupinah, kjer sta po dva izdelka, gre pri obeh za isto zdravilno učinkovino (v skupini zdravil z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem (RAS) je to perindopril, v skupini zdravil za bolezni sečil pa sildenafil).

Slika 2 predstavlja najpogostejše pomožne snovi, ki se pojavljajo v orodisperzibilnih tabletah na slovenskem trgu. Ni presenetljivo, da največkrat v izdelkih zasledimo magnezijev stearat, ki ima funkcijo maziva oz. antiadheziva. Zelo pogosto se pojavlja mikrokristalna celuloza, ki je hkrati vezivo in razgrajevalo, ima pa tudi dobre lastnosti stiskanja. Prisotni so tudi sladkorni alkoholi, predvsem manitol, saj imajo v primerjavi z mikrokristalno celulozo prijeten okus. Glede na raziskavo avtorjev Al-khattawi in Mohammed (16) je od leta 1995 do 2010 naraščalo število objav, kjer so kot glavno sestavino orodisperzibilnih tablet uporabili sladkorne alkohole namesto mikrokristalne celuloze, kar prav tako kaže na razvoj formulacij, ki bi zagotavljale večje sodelovanje bolnikov. V mnogih formulacijah zasledimo uporabo superrazgrajeval (npr. krosprovidona, natrijeve kroskarmeloze, natrijevega karboksimetilškroba, preželatini-ziranega škroba itd.), kar ni presenetljivo glede na to, da želimo hiter razpadni čas. Omeniti velja tudi uporabo sestavin, ki prispevajo k izboljšanju okusa in prijetnemu občutku v ustih. V to kategorijo spadajo arome in sladila, npr. aspartam in sukraloza.



- Analgetiki
- Antihistaminiki za sistemsko uporabo
- Psihoanaleptiki
- Psiholeptiki
- Zdravila z delovanjem na RAS
- Zdravila za bolezni sečil
- Ostale terapevtske skupine

Slika 1: Izdelki iz orodisperzibilnih tablet na slovenskem trgu (15).
 Figure 1: Orodispersible tablet products in Slovenian market (15).



Slika 2: Najpogostejše pomožne snovi v orodisperzibilnih tabletah na slovenskem trgu; velikost besede na sliki je sorazmerna s frekvenco pojavnosti v izdelkih. Rdeča – drsilo, mazivo, antiadheziv; zelena – polnilo; rumena – razgrajevalo; rožnata – pomožna snov za izboljševanje okusa; modra – drugo. Slika je bila generirana na spletni strani <https://www.wordclouds.com/>.

Figure 2: Most commonly used excipients in orodispersible tablets on Slovenian market; font size correlates with frequency of their occurrence in products. Red – glidant, lubricant, antiadhesive; green – functionalized excipient for ODT; yellow – disintegrant; pink – excipient for taste masking; blue – other. Figure was generated by <https://www.wordclouds.com/>.

4 METODE IZDELAVE ORODISPERZIBILNIH TABLET

Obstaja več načinov izdelave orodisperzibilnih tablet, od česar so pogosto odvisne tudi njihove končne lastnosti. V literaturi navajajo liofilizacijo, granuliranje s talinami, vlivanje (*moulding*), sušenje z razprševanjem, metodo *cotton candy*, direktno stiskanje itd. Med temi pristopi velja direktno stiskanje za najlažji in cenovno najugodnejši postopek (17, 18).

V nasprotju z ostalimi tehnologijami direktno stiskanje ne vključuje postopka predhodnega granuliranja temveč zgolj stiskanje suhe mešanice prahov. Vendar pa pogosto uporabo tega načina izdelave tablet preprečujejo slabe pretlačne lastnosti tabletirne zmesi, nagnjenost k segregaciji in slaba stisljivost zdravilnih učinkovin in pomožnih snovi. Glede na to, da večina formulacij vsebuje večje količine pomožnih snovi kot zdravilnih učinkovin, imajo pomožne snovi pogosto ključno vlogo za doseganje ustreznih lastnosti tabletirne zmesi. Če želimo uporabiti postopek di-

rektnega stiskanja, moramo torej natančno premisliti, katere pomožne snovi bomo pri tem uporabili, pri čemer nam lahko koristi uporaba koprocisiranih pomožnih snovi (19, 20).

5 KOPROCESIRANE POMOŽNE SNOVI

Koprocisirane pomožne snovi so materiali s kombinacijo dveh ali več pomožnih snovi, ki so namenjene spreminjanju fizikalnih lastnosti teh pomožnih snovi na način, ki ga ni mogoče doseči s preprostim fizikalnim mešanjem, ter brez bistvenih kemijskih sprememb (21). Najpogosteje jih pripravljamo s postopkom sušenja z razprševanjem, mokrim granuliranjem in kokristalizacijo (19). Koprocisirane pomožne snovi načrtujemo v povezavi z njihovo funkcionalnostjo oz. namenom uporabe. Nekaj primerov tovrstnih koprocisiranih pomožnih snovi in njihovih prednosti v povezavi z direktnim stiskanjem predstavljamo v preglednici 1.

Preglednica 1: Primeri koprocesiranih pomožnih snovi na trgu (17, 20, 22–25).

Table 1: Examples of coprocessed excipients on the market (17, 20, 22–25).

Tržno ime	Sestavine	Tehnologija izdelave	Prednosti materiala za direktno stiskanje
F-Melt® Type C	manitol ksilitol MCC krospovidon fujicalin	sušenje z razprševanjem	izboljšana stisljivost in pretočne lastnosti
Prosolv®	koloidni SiO ₂ MCC	sušenje z razprševanjem	izboljšana stisljivost, manjša variabilnost mase polnitve, manjša občutljivost na vrsto in količino maziva
Cellactose®	α-laktoza celuloza	sušenje z razprševanjem	izboljšane pretočne lastnosti in dilucijski potencial, tj. sposobnost snovi, da jo lahko združimo z določeno količino zdravilne učinkovine in z zmesjo izdelamo tablete zadostne mehanske trdnosti
Ludipress®	α-laktoza monohidrat PVP premreženi polivinilpirolidin	podatek ni na voljo	izboljšane pretočne lastnosti, nizka higroskopnost, manjša občutljivost na hitrost tabletiranja
Pharmaburst® 500	manitol sorbitol premreženi polivinil pirolidin SiO ₂	podatek ni na voljo	izboljšan dilucijski potencial, izboljšana stisljivost
Ludiflash®	manitol premreženi polivinilpirolidon suspenzija polivinil acetata	podatek ni na voljo	nizka higroskopnost, izboljšana pretočnost, možnost visoke hitrosti tabletiranja brez vpliva na natezno trdnost
StarLac®	α-laktoza monohidrat koruzni škrob	sušenje z razprševanjem	izboljšane pretočne lastnosti, robusten proces tabletiranja in lastnosti tablet

Legenda: MCC – mikrokristalna celuloza; PVP – polivinil pirolidon

Leta 2017 je EMA objavila osnutek monografije za koprocesirane pomožne snovi (26). Poleg definicije tega termina monografija vključuje tudi mnogo zahtev: njihov postopek izdelave je treba natančno opisati, z ustreznimi analizami je treba zagotoviti, da med postopkom izdelave ni prišlo do tvorbe kovalentnih vezi ter da ne gre zgolj za preprosto

fizikalno zmes, zahtevani so tudi določeni dodatni testi (npr. topnost, izguba pri sušenju, nečistote in drugi relevantni testi) za boljše razumevanje lastnosti teh snovi. Takšne zahteve lahko bistveno otežijo pridobivanje dovoljenja za promet novih zdravil, če ta vsebujejo koprocesirane pomožne snovi, saj je treba nabrati več podatkov, s čimer

pridejo tudi dodatni stroški. Marsikatero farmacevtsko podjetje je zato zadržano pri uporabi teh snovi, saj predstavljajo večje tveganje v registracijskem postopku kot uporaba enostavnih pomožnih snovi. Vsekakor sta negativna vidika koprocесiranih pomožnih snovi tudi njihova visoka cena v primerjavi z enostavnimi pomožnimi snovmi ter dejstvo, da jih po navadi izdeluje le en proizvajalec (27).

Koprocесirane pomožne snovi pogosto načrtujemo z namenom izdelave orodisperzibilnih tablet z direktnim stiskanjem. V zadnjem času so proizvajalci razvili več tovrstnih pomožnih snovi, ki so dandanes komercialno dostopne in jih že uporabljajo v zdravilih na trgu (preglednica 2). Vidimo lahko tudi, katere od ostalih PS najpogosteje uporabljamo v teh formulacijah. Poleg drsil in antiadhezivov (magnezijev stearat, natrijev stearat fumarat, smukec) je pogosta uporaba različnih sladil in arom, kar ni presenetljivo, glede na to, da je cilj razvoja orodisperzibilnih tablet doseči tudi prijeten okus. Zasedimo tudi uporabo dodatnih razgrajeval in superrazgrajeval, ki še pospešijo razpad tovrstnih trdnih farmacevtskih oblik.

Sledi predstavitev nekaj izbranih primerov koprocесiranih pomožnih snovi v povezavi z raziskavami, kjer so bile uporabljene.

5.1 PHARMABURST® 500

Pharmaburst® 500 je bila prva koprocесirana pomožna snov na trgu, namenjena direktnemu stiskanju orodisperzibilnih tablet. Sestavljajo jo manitol (85 %) in sorbitol (< 10 %), ki sta pripravljena s sušenjem z razprševanjem, silicijev dioksid (< 10 %) ter krosprovidon (premreženi polivinilpirolidin) (19). Glede na trditve proizvajalca naj bi tablete, narejene s to pomožno snovjo, razpadle v manj kot 30 sekundah, imele naj bi dober okus in ustrezno mehansko trdnost (23). Treba je sicer poudariti, da je to precej odvisno tudi od ostalih sestavin formulacije in dejavnikov v procesu, ki prav tako neposredno vplivajo na te lastnosti.

Glavna sestavina Pharmabursta®, torej manitol, je pogosta sestavina orodisperzibilnih tablet zaradi sladkega okusa, hitrega raztapljanja in nizke higroskopsnosti. Silicijev dioksid v formulaciji pripomore k boljšim pretočnim lastnostim, krosprovidon zagotavlja še hitrejši razpad, sorbitol pa ima poleg vloge veziva tudi zelo dobro stisljivost (17, 18). Na trgu se nahaja že več kot 60 izdelkov, ki vsebujejo Pharmaburst® 500.

Močbel in sod. (31) so proučevali lastnosti orodisperzibilnih tablet z različnimi koprocесiranimi pomožnimi snovmi (Phar-

Preglednica 2: Primeri nekaterih orodisperzibilnih tablet s koprocесiranimi pomožnimi snovmi v zdravilih na trgu (28–30).

Table 2: Examples of orodispersable tablets containing coprocessed excipients in marketed products (28–30).

Ime zdravila	Proizvajalec	Zdravilna učinkovina in masa v eni enoti	Koprocесirana pomožna snov in masa v eni enoti	Ostale pomožne snovi in količina
Levitra ODT	Bayer	vardeafil, 10 mg	Pharmaburst® 500, 159,15 mg	magnezijev stearat, 4,5 mg aspartam, 1,8 mg aroma mete, 2,7 mg
Novo Humorap	Laboratorios Bago	escitalopram, 10 mg	Pharmaburst® 500, 366 mg	etilceluloza, 15 mg aspartam, 25 mg sukraloza, 4 mg krosprovidon, 50 mg barvilo, 10 mg aroma vanilije, 10 mg natrijev stearat fumarate, 10 mg
Ilduc ODT	Baliarda	amlodipin, 5 mg	Ludiflash® 148,19 mg	krosprovidon, 3,5 mg natrijeva karboksimetilceluloza, 3,5 mg sukraloza, 1,23 mg aroma mete, 0,35 mg natrijev stearat fumarate, 4,4 mg



maburst® 500, Starlac®, Pearlito® flash, Prosovl® odt, F-melt®) in kloroksazonom v deležih 33, 50 in 67 %. Tablete s Pharmaburstom® so pri vseh deležih zdravilne učinkovine razpadle najhitreje, kar so avtorji pripisali veliki količini superrazgrajevala krosprovidona. Najhitrejše je bilo tudi sproščanje zdravilne učinkovine iz teh formulacij, zato so tisto z najnižjim deležem le-te testirali na prostovoljcih. Čas razpada *in vivo* je bil tudi ustrezen, poleg tega pa so bili prostovoljci zadovoljni z okusom in občutkom v ustih pri zaužitju orodisperzibilnih tablet. Avtorji so torej uspešno pripravili formulacijo s Pharmaburstom® 500 in relativno visokim deležem zdravilne učinkovine, ki bi lahko pripomogla k sodelovanju bolnikov.

Tudi Tayel in sod. (32) so pri pripravi in vrednotenju orodisperzibilnih tablet s sumatriptanom in različnimi koprocesiranimi pomožnimi snovmi ugotovili, da so formulacije s Pharmaburstom® najboljše z vidika hitrega omočenja, razpada in sproščanja. V najboljšo formulacijo s Pharmaburstom®, ki je imela delež zdravilne učinkovine 29 %, so nato dodali še različne mukoadhezivne polimere, da bi dobili podjezično mukoadhezivno orodisperzibilno tableto s podaljšanim časom zadrževanja na mestu absorpcije. Najboljše rezultate *in vitro* so dobili pri dodatku hidroksipropilmetil celuloze tipa K4M CR kot mukoadhezivnega polimera, zato so to formulacijo testirali tudi na prostovoljcih in jo primerjali z izdelkom, dostopnim na trgu. Niso sicer uspeli doseči bioekvivalence, so bili pa farmakokinetični parametri njihove formulacije (biološka uporabnost, maksimalna plazemska koncentracija) višji kot pri izdelku na trgu. Najverjetneje je bilo to posledica absorpcije zdravilne učinkovine v ustni votlini, zaradi česar ni prišlo dometabolizma prvega prehoda, ki sicer pri sumatriptanu poteče v precej velikem obsegu in omejuje njegovo biološko uporabnost (33). Vidimo torej, da je z orodisperzibilnimi tabletami možno doseči tudi način aplikacije, kjer se izognemo metabolizmu prvega prehoda, in hkrati dosežemo zelo hiter nastop učinka.

5.2 LUDIFLASH®

Ludiflash® sestavljajo manitol (90 %), krosprovidon (5 %) in polivinil acetat (5 %), ki ima vlogo veziva in tvorilca por. Zaradi visoke vsebnosti manitola ima zelo nizko higroskopnost, hkrati pa se ob stiku s slino zelo hitro v celoti omoči ne glede na silo stiskanja in trdnost tablete (18). Poleg tega proizvajalec navaja prijeten občutek v ustih in dober okus (24).

Lura in sod. (34) so v raziskavi primerjali Ludiflash® s funkcionaliziranim oz. procesiranim izomaltom pri izdelavi oro-

disperzibilnih minitabelt s hidroklorotiazidom (30-odstotni delež v formulaciji) oz. enalaprilom (16-odstotni delež v formulaciji). Medtem ko je formulacija z Ludiflashom® vsebovala zgolj še drsilo, so v formulacijah z aglomeriranim izomaltom (galenIQ™ 721), ki ima dobre lastnosti stiskanja in primerno pretočnost za direktno stiskanje, variirali tudi vrsto in količino superrazgrajevala. Pri večini lastnosti so se orodisperzibilne tablete z Ludiflashom® odrezale slabše; zmes je imela slabše pretočne lastnosti ter zato tudi manjšo enakomernost mase in vsebnosti ter večinoma daljše čase razpada in sproščanja zdravilne učinkovine. Treba se je torej zavedati, da formulacije s koprocesiranimi pomožnimi snovmi niso nujno boljše kot multikomponentne formulacije, saj imamo pri slednjih precej večjo fleksibilnost glede sestave in optimizacije.

5.3 STARLAC®

StarLac® je sestavljen iz α-laktoze monohidrata (85 %) in koruznega škroba (15 %), ki sta združena v koprocesirano pomožno snov s sušenjem z razprševanjem. Del laktoze je zaradi tega procesa v amorfnem stanju, kar še pospeši hitrost razpada te pomožne snovi. Slike z elektronskim mikroskopom kažejo zelo pravilne sferične delce, kar prispeva k zelo dobrim pretočnim lastnostim, po drugi strani pa je lahko tudi razlog za izzive pri doseganju homogenosti tabletirne zmesi in njeno morebitno razslojevanje. Poleg tega proizvajalec zagotavlja tudi neobčutljivost procesa tabletiranja in lastnosti tablet od vrste in količine drsila (25).

V nekaterih raziskavah so raziskovali tudi orodisperzibilnih tablet s StarLacom®, a so se te formulacije izkazale kot slabše v primerjavi z drugimi koprocesiranimi pomožnimi snovmi. Na slovenskem trgu najdemo izdelek, ki je kategoriziran kot orodisperzibilne tablete ter vsebuje StarLac® in zdravilno učinkovino perindopril (35).

6 SKLEP

Orodisperzibilne tablete so zagotovo ena izmed farmacevtskih oblik, ki imajo velik potencial pri doseganju večjega sodelovanja pri zdravljenju bolj občutljivih populacij, npr. otrok, starostnikov in psihiatričnih bolnikov. Čeprav na trgu najdemo kar nekaj tovrstnih izdelkov, menimo, da vsaj v Sloveniji še vedno ni dovolj zdravil z zdravilnimi učinkovinami, ki so bolj aktualne za potrebe otrok.

Trg se prilagaja razvoju orodisperzibilnih tablet tudi s snovanjem koprocesiranih pomožnih snovi, funkcionaliziranih specifično za izdelavo tovrstnih farmacevtskih oblik z direktnim stiskanjem, kar je z vidika industrijske izdelave zelo ugodno. Raziskave, ki proučujejo lastnosti formulacij s temi materiali, potrjujejo njihov potencial za izdelavo orodisperzibilnih tablet. V prihodnosti bi bilo smotno načrtovati raziskave, kjer bi pripravljali formulacije z večjim deležem zdravilnih učinkovin. Več pa bi se bilo smiselno ukvarjati tudi s prikrivanjem okusa in občutkom v ustih, saj sta to dejavnika, ki lahko ključno vplivata na sodelovanje bolnikov in s tem potek zdravljenja.

7 LITERATURA

- Walsh J, Ranmal SR, Ernest TB, Liu F. Patient acceptability, safety and access: A balancing act for selecting age-appropriate oral dosage forms for paediatric and geriatric populations. *Int J Pharm.* 2018 Feb 5;536(2):547–62.
- van Riet-Nales DA, Hussain N, Sundberg KAE, Eggenschwyler D, Ferris C, Robert JL, et al. Regulatory incentives to ensure better medicines for older people: From ICH E7 to the EMA reflection paper on quality aspects. *Int J Pharm.* 2016 Oct 30;512(2):343–51.
- van Riet-Nales DA, Schobben AFAM, Vromans H, Egberts TCG, Rademaker CMA. Safe and effective pharmacotherapy in infants and preschool children: importance of formulation aspects. *Arch Dis Child.* 2016 Jul;101(7):662–9.
- Dziemidowicz K, Lopez FL, Bowles BJ, Edwards AJ, Ernest TB, Orlu M, et al. Co-Processed Excipients for Dispersible Tablets-Part 2: Patient Acceptability. *AAPS PharmSciTech.* 2018 Aug;19(6):2646–57.
- Slavkova M, Breitzkreutz J. Orodispersible drug formulations for children and elderly. *Eur J Pharm Sci.* 2015 Jul 30;75:2–9.
- Council of Europe. *European Pharmacopoeia 10th Edition.* Strasbourg: Council of Europe; 2019.
- Chinwala M. Recent Formulation Advances and Therapeutic Usefulness of Orally Disintegrating Tablets (ODTs). *Pharmacy (Basel).* 2020 Oct 10;8(4).
- Hanning SM, Lopez FL, Wong ICK, Ernest TB, Tuleu C, Orlu Gul M. Patient centric formulations for paediatrics and geriatrics: Similarities and differences. *Int J Pharm.* 2016 Oct 30;512(2):355–9.
- Zydis [Internet]. [cited 2024 Feb 6]. Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Zydis>
- Orally disintegrating tablet [Internet]. [cited 2024 Feb 6]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Orally_disintegrating_tablet
- Briak W, Jachowicz R, Pelka P. The practical approach to the evaluation of methods used to determine the disintegration time of orally disintegrating tablets (ODTs). *Saudi Pharm J.* 2015 Sep;23(4):437–43.
- Seager H. Drug-delivery products and the Zydis fast-dissolving dosage form. *J Pharm Pharmacol.* 1998 Apr;50(4):375–82.
- Bastiaans DET, Immohr LI, Zeinstra GG, Strik-Albers R, Pein-Hackelbusch M, van der Flier M, et al. In vivo and in vitro palatability testing of a new paediatric formulation of valaciclovir. *Br J Clin Pharmacol.* 2017 Dec;83(12):2789–97.
- Kakar S, Ram, Singh eep, Kumar S. ORODISPERSIBLE TABLETS:AN OVERVIEW. *International Journal of Recent Advances in Science and Technology [Internet].* 2018; Available from: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:145886677>
- Centralna baza zdravil [Internet]. [cited 2021 Feb 23]. Available from: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView)
- Al-khattawi A, Mohammed AR. Compressed orally disintegrating tablets: excipients evolution and formulation strategies. *Expert Opin Drug Deliv.* 2013 May;10(5):651–63.
- Garg N, Dureja H, Kaushik D. Co-processed excipients: a patent review. *Recent Pat Drug Deliv Formul.* 2013 Apr;7(1):73–83.
- Stoltenberg I, Breitzkreutz J. Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs)—a novel solid oral dosage form for paediatric use. *Eur J Pharm Biopharm.* 2011 Aug;78(3):462–9.
- Bowles BJ, Dziemidowicz K, Lopez FL, Orlu M, Tuleu C, Edwards AJ, et al. Co-Processed Excipients for Dispersible Tablets-Part 1: Manufacturability. *AAPS PharmSciTech.* 2018 Aug 1;19(6):2598–609.
- Saha S, Shahiwala AF. Multifunctional coprocessed excipients for improved tableting performance. *Expert Opin Drug Deliv.* 2009 Feb;6(2):197–208.
- Council TIP. Co-processed Excipient Guide for Pharmaceutical Excipients [Internet]. [cited 2021 Mar 1]. Available from: https://www.gmp-navigator.com/files/guidemgr/20171030_Co-processed_Excipient_Guide/FINAL_FOR_PUBLICATION.pdf.
- F-Melt Type C: Technical Data Sheet [Internet]. [cited 2021 Feb 19]. Available from: https://www.pharmaexcipients.com/wp-content/uploads/2020/05/Technical-Data-Sheet_F-MELT-C_Pharma.pdf.
- SPI Pharma. Pharmaburst® 500 [Internet]. [cited 2022 Sep 21]. Available from: <https://www.spipharma.com/media/3307/pharmaburst-sell-sheet-final.pdf>
- BASF. Ludiflash®. 2019.
- Meggle. Technical brochure StarLac [Internet]. [cited 2021 Feb 22]. Available from: https://www.pharmaexcipients.com/wp-content/uploads/2020/03/MEGGLE_StarLac_brochure.pdf.
- Council of Europe. Co-processed excipients. *Pharmeuropa* 29.4; 2017.
- Cynthia A. Challener. Development of Coprocessed Excipients. *Pharm Tech.* 2022;46(6):24-26,49.
- Levitra ODT [Internet]. [cited 2021 Feb 23]. Available from: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/marzo_2012/Dispo_15_75-12.pdf
- Ketorolac Fabra SL [Internet]. [cited 2021 Feb 23]. Available from: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/febrero_2017/Dispo_1_326-17.pdf.
- Ilduc ODT [Internet]. [cited 2021 Feb 23]. Available from: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Noviembre_2016/Dispo_12371-16.pdf
- Moqbel HA, ElMeshad AN, El-Nabarawi MA. Comparative study of different approaches for preparation of chlorzoxazone orodispersible tablets. *Drug Dev Ind Pharm.* 2017 May;43(5):742–50.
- Tayel SA, El Nabarawi MA, Amin MM, AbouGhaly MHH. Comparative Study Between Different Ready-Made Orally



- Disintegrating Platforms for the Formulation of Sumatriptan Succinate Sublingual Tablets. AAPS PharmSciTech. 2017 Feb;18(2):410–23.*
33. Shivanand K, Raju S, Nizamuddin S, Jayakar B. *In vivo bioavailability studies of sumatriptan succinate buccal tablets. Daru. 2011;19(3):224–30.*
34. Lura A, Luhn O, Suarez Gonzales J, Breitzkreutz J. *New orodispersible mini-tablets for paediatric use - A comparison of isomalt with a mannitol based co-processed excipient. Int J Pharm. 2019 Dec 15;572:118804.*
35. *Bioprexanil: Povzetek glavnih značilnosti zdravila [Internet]. [cited 2021 Feb 22]. Available from: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/7C3CA1010FB5F567C12579EC001FFDF/\\$File/s-021667.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/7C3CA1010FB5F567C12579EC001FFDF/$File/s-021667.pdf).*