proLékaře.cz | 2.8.2025

Formulační aspekty orodispergovatelných tablet

JAN STONIŠ, ZDEŇKA ŠKLUBALOVÁ, HANA HURYCHOVÁ, PAVEL ONDREJČEK, PETRA SVAČINOVÁ
Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmaceutické technologie, Hradec Králové, Česká republika

Úvod

Orodispergovatelné tablety (ODT) jsou inovativní pevnou, jednodávkovou lékovou formou, jejíž hlavní charakteristikou je, že se po podání rozpadne či rozpustí v dutině ústní do 3 minut. Roztok tablety ve slinách je pak absorbován v pregastrické oblasti trávicího ústrojí. Preferována je však obvykle kratší doba rozpadu (většinou okolo 1 minuty), a to jak z pohledu výrobce, tak i pacienta.

ODT jsou nositeli mnoha výhod. Pro pacienta představují způsob pohodlného, přesného a jednoduchého dávkování, a to i u pacientů, kteří mají obvykle potíže s polykáním pevných soust. Mezi takové pacienty například patří děti či geriatričtí, psychiatričtí pacienti, ale zároveň pacienti bez těchto obtíží, kteří nemají možnost tabletu zapít[1, 2]. ODT jsou schopné zprostředkovat rychlý nástup účinku aktivní látky (API), neboť k rozpadnutí tablety dochází v ústech. API je pak rychle vstřebávána přes sliznici pregastrické oblasti přímo do krevního oběhu. Tímto mechanismem se rovněž odstraní problém nežádoucí metabolizace léčiva v jaterních buňkách při tzv. first-pass efektu. Pro výrobce představují ODT možnost, jak prodloužit svou výjimečnost na trhu a získaní nových zákazníků.

Mezi nevýhody ODT patří nutnost využití speciálních výrobních postupů a omezené možnosti výroby orodispergovatelných tablet s vysokým obsahem API. Mezi základní problémy ODT, které je nutné při formulaci řešit, patří také nepříjemná chuť tablet při rozpadu v ústech a často i nízká mechanická pevnost, která vyžaduje speciální obalovou technologii. Základním rozporem ODT je proto požadavek velmi rychlého rozpadu na jedné straně při zachování dostatečné mechanické odolnosti na straně druhé.

Formulace orodispergovatelných tablet

Stejně jako klasické tablety i ODT jsou formulovány z jedné či více aktivních látek a několika vhodně zvolených excipientů. Aby byla zajištěna správná zpracovatelnost a funkčnost tablet, musí léčivo vyhovovat několika požadavkům, především z pohledu fyzikálně-chemických a farmakologických vlastností. Nejlépe se do ODT včleňují léčiva o malé a střední molekulové hmotnosti; API musí mít schopnost procházet epitelem horní oblasti trávicího ústrojí a v pH dutiny ústní by měla být částečně ionizovaná. ODT nejsou vhodné pro kontrolované či prodloužené uvolňování aktivní látky. Je doporučeno, aby se dávka aktivní látky pro jednu tabletu pohybovala okolo 20 mg a podávala se jednou denně[3].

Významný vliv na vlastnosti ODT mají také pomocné látky. Při formulaci se využívají běžné složky tablet, důležité jsou ale především dvě skupiny excipientů: rozvolňovadla, která urychlují rozpad tablety, a chuť maskující látky, které různými mechanismy potlačují nepříjemnou chuť léčiva v ústech. Rozvolňovadla jsou většinou látky přírodního původu, používané s cílem urychlení rozpadu tablety na menší části. Takzvaná superrozvolňovadla (*superdisintegrants*) vznikla jejich chemickou úpravou, případně jsou čistě syntetická a podstatně zkracují dobu rozpadu. Mezi superrozvolňovadla patří např. sodná sůl karboxymethylškrobu, sodná sůl kroskarmelosy a krospovidon. Superrozvolňovadla je možné použít jednotlivě, ale také v kombinaci, a to jak inkorporovaná v granulátu, tak smísená s granulátem; obvykle v koncentraci cca 5–10 %[4]

Je známo, že přibližně 90 % všech aktivních látek je hořké chuti. Protože API je z ODT uvolňováno v blízkosti chuťových pohárků, může u pacienta vyvolat nepříjemnou chuť[5]. Látky maskující chuť docilují svých účinků mechanismem izolace, kdy blokují fyzikální bariérou vzájemný kontakt API a chuťových pohárků. Dalším možností maskování chuti je mechanismus inkluze – znamená vytvoření chuťově neutrálního komplexu s API. Příkladem může být komplex desloratadinu a β-cyklodextrinu[6]. Sladidla přírodního i umělého původu využívají k potlačení nepříjemné chuti API svou vlastní příjemnou chuť.

Další pomocné látky se pro formulaci ODT volí tak, aby kromě funkce, kterou ve formulaci plní, ještě podpořily rychlý rozpad anebo rozpouštění orodispergovatelné tablety. Často se jako plniv například využívá sacharidů a polyolů. Přídavek excipientů se také liší podle způsobu výroby ODT. V poslední době, s rozšířením techniky přímého lisování, nabývají na významu předpřipravené premixy excipientů připravené technologií „co-proccessing“. Tyto směsi často obsahují superrozvolňovadlo a plnivo, které může být různě upravené pro dosažení lepších sypných vlastností a lisovatelnosti, např. je sprejově sušeno, smíseno s kluznou látkou atd. Premix se poté smísí s API a lisuje. Jako komerční zástupce premixů je možné jmenovat Ludiflash® firmy BASF, F-MELT® firmy Fuji Chemical Industries & Co. Ltd., a Pharmaburst® firmy SPI Pharma Inc.[7].

Mgr. Jan Stoniš (✉)
Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmaceutické technologie
Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, Česká republika
e-mail: stonisj@faf.cuni.cz

proLékaře.cz | 2.8.2025

Tab. 1. Vybrané ODT léčivé přípravky registrované v České republice

Léčivý přípravek	Léčivo	Registrovaná síla dávky	ATC skupina
Prenessa Oro Tab	Peridopril	4 mg; 8 mg	léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém – C09AA04
Aerius	Desloratadin	2,5 mg; 5 mg	antihistaminika – R06AX27
Levitra	Vardenafil	10 mg	urologika – G04BE09
Zalasta	Olanzapin	5 mg; 7,5 mg; 10 mg; 15 mg; 20 mg	psycholeptika – N05AH03
Nimvastid	Rivastigmin	1 mg; 3 mg; 4,5 mg; 6 mg	psychoanaleptika – N06DA03
Oramellox	Meloxikam	7,5 mg; 15 mg	protizánětlivá a protirevmatická léčiva – M01AC06
Imodium Rapid	Loperamid	2 mg	léčiva k terapii funkčních poruch trávicího traktu – A07DA03

Výroba orodispergovatelných tablet

Výrobní postupy pro ODT je možné obecně rozdělit na takové, které zahrnují krok lisování, a na ostatní způsoby, jako je například lyofilizace.

Lyofilizace byla základem vůbec prvního patentovaného způsobu výroby orodispergovatelných tablet. I dnes stále najdeme přípravky vyrobené tímto postupem. Výroba spočívá v přípravě roztoku, ze kterého je po naplnění do blistrů a zmražení odstraněna voda sublimací za vakua. Tento způsob přípravy je sice ekonomicky a časově náročný a navíc vyžaduje drahé technické zázemí, produkuje však porézní a rychle se rozpadající tablety. Jejich nevýhodou je, že jsou obvykle velmi křehké a vyžadují speciální primární obaly[8]. Preferovanými výrobními postupy jsou proto spíše postupy zahrnující krok lisování, které poskytují ODT s dostatečnou mechanickou pevností, což ulehčuje jejich skladování, transport a manipulaci s nimi. Před samotným lisováním je často nutné upravit pomocné látky a aktivní látky tak, aby mohly být lisovány. K tomu se používá například granulace ve vysokosmykovém granulátoru, fluidní granulace nebo tzv. „cotton candy process“. Tato technika je založena na přeměně krystalické formy sacharidů a polyolů na amorfní vlákna, která jsou posléze sekána, smísena s API a kluznou látkou a lisována do tablet.

Kromě klasických pojiv je při granulaci možné použít i tavná pojiva, která tají při teplotě těla, a tím urychlují rozpad tablet. Po granulaci je granulát smísen s kluznou látkou a lisován do tablety[9]. Jinou možností je lisování vlhkého granulátu do tablet, ze kterých je následně vlhčivo odstraněno sušením. Tím vznikají v tabletě póry usnadňující její rozpad.

Při výrobě ODT technikou fázového přechodu dochází v posledním kroku k zahřátí tablety lisované ze dvou polyolů o rozdílné teplotě tání. Zahřátím dochází k roztátí polyolu o nižší teplotě tání, posílení struktury tablety a vytvoření větších pórů, které urychlují rozpad[10]. Metoda odpaření těkavých látek pak zahrnuje krok přimísení mentholu či kafru do tabletoviny. Ty jsou z tablety po vylisování následně odpařeny za účelem zvýšení porozity, respektive zkrácení doby rozpadu.

Nejčastější technikou přípravy ODT je však přímé lisování. Mezi její klady patří ekonomická nenáročnost, stejně jako nenáročnost z hlediska strojového vybavení. Rozšíření této metody podporuje rozsáhlé spektrum pomocných látek a již zmíněných komerčně dostupných premixů pro přímé lisování.

Popularitu ODT ilustruje tabulka 1, ve které jsou uvedeny příklady přípravků v současnosti registrovaných v České republice[11].

Hodnocení ODT

Z hlediska jakostní kontroly je pro ODT stěžejní zkouška rozpadu a zkoušky mechanické pevnosti. Pro hodnocení doby rozpadu se využívá lékopisná zkouška rozpadavosti A (2.9.1) a hodnotí se čas, za který se ODT rozpadne. Zkoušky mechanické pevnosti jsou zastoupeny zkouškou oděru (2.9.7) a měřením pevnosti tablet (2.9.8)[12]. Pro kvantitativní hodnocení absorpce vody tabletou se nejčastěji využívá jednoduché zkoušky dle Bi a kolegů[13], kdy se hodnotí absorpce vody tabletou přes filtrační papír. Upravenou verzí této metody je testování absorpce vody tabletou pomocí Enslin-Neffova zařízení. Filtrační papír je zde nahrazen nádobkou s fritou, která je vhodným způsobem spojena s kalibrovanou kapilárou. Tato metoda je obvykle používána pro stanovení nasákavosti půd[14], přesto ji lze s úspěchem aplikovat i na ODT.

Závěr

Orodispergovatelné tablety patří v současné době k intenzivně studovaným lékovým formám, neboť jsou vhodnou náhradou klasických tablet v případě, že okolnosti léčby využití klasických tablet znesnadňují nebo úplně znemožňují. Výroby orodispergovatelných tablet je relativně dobře zvládnutá a problémy s ní spojené nejsou neřešitelné. Pro formulaci je možné využít velké spektrum pomocných látek, a dá se tedy předpokládat, že význam a používání ODT bude v budoucnu dále stoupat.

Při přípravě této přednášky bylo využito finančních zdrojů programu SVV 260 183.

Střet zájmů: žádný.

proLékaře.cz | 2.8.2025

Literatura

1. **Ponugoti R. S. R., Gonugunta R. C.** Formulation and evaluation of mouth dissolving tablets of tramadol hydrochloride. Trop. J. Pharm. Res. 2014; 13(5), 669–675.
2. **Parkash V., Deepika M. S., Yadav K. S., Jogpal H., Jogpal V.** Fast disintegrating tablets: opportunity in drug delivery system. J. Adv. Technol. Res. 2011; 2(4), 223–235.
3. **Taher S. P., Sengupta M.** Fast dissolving tablet technology – a review. World J. Pharma. Pharma. Sci. 2013; 2(2), 485–507.
4. **Shihora H., Panda S.** Superdisintegrants, utility in dosage forms: A quick review. J. Pharma. Sci. Biosci. Res. 2011; 1(3), 148–153.
5. **Pein M., Preis M., Eckert C., Kiene E. F.** Taste-masking assesment of solid dosage forms – a critical review. Int. J. Pharma. 2014; 465, 239–254.
6. **Manesh A. D., Shaikh R. S.** Formulation and evaluation of desloratadine orodispersible tablets using β-cyklodextrine and superdisintegrants. J. Pharma. Res. 2011; 4(10), 3327–3330.
7. **Brniak W., Jachowicz R., Krupa A., Skorka T., Niwinski K.** Evaluation of co-processed excipients used in direct compression of orally disintegrating tablets (ODT) using novel disintegration apparatus. Pharma. Dev. Tech. 2013; 18(2), 464–474.
8. **Bhowmik D., Chiranjib B., Pankaj K., Chandira R. M.** Fast dissolving tablet: An overview. J. Chem. Pharma. Res. 2009; 1(1), 163–177.
9. **Abdelbary G., Prinderre P., Eouani C., Joachim J., Reynier P. J., Piccerelle P.** Preparation of orally disintegrating tablets hydrophilic waxy binder. Int. J. Pharma. 2004; 278, 423–433.
10. **Kuno Y., Kojima M., Ando S., Nakagami H.** Effect of preparation method on properties of orally disintegrating tablets made by the phase transition. Int. J. Pharma. 2008; 69, 87–92.
11. **Státní ústav pro kontrolu léčiv.** Databáze léků. Dostupné z: http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php (5. 6. 2015).
12. **Ministerstvo zdravotnictví ČR.** Český lékopis 2009 – Doplněk 2014. 1. vydání. Praha: Grada Publishing 2014.
13. **Bi X. Y., Sunada H., Yonezawa Y., Danjo K.** Evaluation of rapidly disintegrating tablets prepared by direct compression method. Drug Dev. Indstr. Pharma. 1999; 25(5), 571–581.
14. **Kaufhold S., Dohrmann R.** Comparison of the traditional Enslin-Neff method and modified Dieng method for measuring water-uptake capacity. Clays and Clay Min. 2008; 56(6), 686–692.