

# Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej (ODT) jako alternatywa dla tradycyjnych stałych postaci leku podawanych per os

Orally disintegrating tablets (ODT)  
as an alternative to traditional solid oral dosage forms

mgr farm. Jakub Harwacki <sup>1</sup>, dr n. farm. Monika Zielińska-Pisklak <sup>2</sup>, dr n. farm. Dariusz Maciej Pisklak <sup>1</sup>, dr n. farm. Łukasz Szeleszczuk <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zakład Chemii Fizycznej; Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup> Zakład Chemii Biomateriałów, Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej; Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

PDF [www.lekwpolsce.pl](http://www.lekwpolsce.pl)

**Słowa kluczowe:** tabletki ODT, postać leku.

**Streszczenie:** Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej są stałymi, dozowanymi postaciami leku, które ulegają rozpadowi lub rozpuszczeniu w jamie ustnej pod wpływem kontaktu ze śliną. Uwalnianie substancji leczniczej w jamie ustnej niesie za sobą wiele korzyści, m.in.: wygodę i szybkość przyjmowania, co ma duże znaczenie w przypadku dzieci, osób starszych, czy pacjentów z problemami z przełykaniem. Sprawdza się też w przypadku przedłużonych terapii oraz przyjmowania preparatu między posiłkami. Poniższy artykuł przedstawia przegląd literatury naukowej na temat technologii otrzymywania i cech charakterystycznych postaci ODT.

**Keywords:** ODT tablets, dosage form.

**Abstract:** Orodispersible tablets are solid, dispensable drug forms that dissolve or dissolve in the oral cavity by contact with saliva. Releasing a medicinal substance in the mouth brings many benefits, including comfort and speed of application, which is important in children, the elder people and patients with swallowing problems. The following article provides a review of the scientific literature on the technology of formulating, advantages and disadvantages of ODT dosage form.

## Wprowadzenie

Stale postacie leku, np. tabletki, kapsułki, są uznawane za najwygodniejszą dla pacjenta formę dozowania substancji leczniczej. Koszty produkcji wspomnianych form leku są stosunkowo niskie, a ich trwałość i możliwości przechowywania w blistrach niosą za sobą wiele korzyści, m.in. wygodę transportu, łatwość magazynowania, zabezpie-

czenie substancji leczniczej przed szkodliwym wpływem czynników zewnętrznych, takich jak wilgoć, powietrze, promieniowanie UV i inne. Farmakopea Polska dzieli tabletki na trzy główne grupy: (I) tabletki do podania doustnego, (II) tabletki doodbytnicze oraz (III) tabletki dopochwowe [1].

Najczęściej spotykaną postacią są tabletki do podania doustnego, przy czym

w przypadku tabletek tradycyjnych uwolnienie substancji czynnej występuje najczęściej w dalszych odcinkach przewodu pokarmowego (żołądek lub jelita). W 1996 r. FDA zarejestrowała produkt zawierający loratadynę w dawce 10 mg; były to pierwsze dostępne tabletki rozpadające się w jamie ustnej (ang. *orally disintegrating tablets*) [2]. Od tamtej pory są one coraz częściej spotykane również na rodzimym rynku farmaceutyków. Już w roku 2008 dostępnych było ponad 145 preparatów w takiej postaci farmaceutycznej [3].

Formulacje ODT niosą za sobą zarówno szereg zalet, jak i kilka ograniczeń, które postaramy się w poniższym opracowaniu przybliżyć.

### Charakterystyka postaci ODT

Tabletki rozpuszczające i rozpadające się w jamie ustnej są atrakcyjną postacią leku o wielu zaletach, z których najważniejszą jest szybkie uwolnienie całej dawki substancji leczniczej, co może skutkować **zwiększoną biodostępnością** leku po jednorazowym podaniu [4]. Dodatkowym walorem omawianej postaci leku jest **łatwość przyjmowania** – odpowiednie dla pacjentów mających trudności z połykaniem [5] i dzieci [6]. **Brak potrzeby popijania** zwiększa komfort i dyskrecję zażywania leku a możliwość modyfikacji smaków, dodatkowo zwiększa atrakcyjność stosowanego preparatu.

Formulacje rozpuszczające i rozpadające się w jamie ustnej nie są jednak pozbawione wad; do najważniejszych należy bardziej skomplikowana technologia produkcji niż w przypadku zwykłych tabletek do połykania. Ze względu na swoją specyfikę, for-

my ODT są również bardziej wrażliwe na wilgoć i czynniki mechaniczne, co wymusza konieczność pakowania w specjalne blistry. Istnieją także pewne ograniczenia co do dawki substancji leczniczej w nich zawartej: w przypadku substancji czynnych rozpuszczalnych w wodzie ich zawartość w pojedynczej tabletkce ODT nie powinna przekraczać 60 mg, a w przypadku substancji nierozpuszczalnych – 400 mg [7]. Ponadto uwalnianie substancji leczniczej w jamie ustnej powoduje konieczność maskowania smaku niektórych substancji czynnych. Warto również pamiętać, iż tabletki ODT wymagają obecności śliny do rozpuszczenia, więc nie są wskazane dla pacjentów przyjmujących leki cholinolityczne, które ograniczają znacznie jej wydzielanie [8].

### Technologia produkcji tabletek ODT

Istnieją różne metody wytwarzania tabletek ODT; należą do ich m.in.: liofilizacja, metoda wylewania lub wytaczania, a także technika polegająca na tabletkowaniu granulatu [9]. Pierwszą technologią otrzymywania tabletek ODT była opracowana w 1986 r. przez firmę R. P. Scherer Corporation tzw. metoda Zydis [7]. Polega ona na liofilizacji tabletki, w której substancja czynna umieszczona jest w rdzeniu tabletki zbudowanym z substancji łatwo wiążącej wodę, np. żelatyny. Tabletki liofilizowane charakteryzują się bardzo szybkim czasem rozpadu, wynoszącym około 3 s. Do wad technologii Zydis należy niska wytrzymałość tabletek otrzymanych wspomnianą metodą oraz możliwość zastosowania tylko małych dawek substancji leczniczych i kosztowny proces wytwarzania. Innymi, poza technologią Zydis, metodami wytwa-

rzania tabletek ODT opartymi na liofilizacji są systemy Lyoc, Quicksolv, NanoCrystal, czy Kryotab [10].

Tabletki rozpadające się w jamie ustnej można uzyskiwać również na drodze wytłaczania ze zwilżonej odpowiednim rozpuszczalnikiem (woda, etanol) lub ogrzanej masy zawierającej sproszkowaną substancję leczniczą wraz z substancjami poprawiającymi smak (laktoza, glukoza). Alternatywną techniką opartą na wytłaczaniu jest uzyskiwanie granulatu ze stopionej masy [11]. Przykładami omawianej technologii otrzymywania form ODT są Flashdose [12] oraz WOWtab [13]. Zaletą powyższych metod jest możliwość produkcji postaci leku zawierających większą ilość substancji leczniczej przy dostatecznie krótkim czasie rozpadu (do 15 s).

Trzecią metodą otrzymywania tabletek ODT jest klasyczne, bezpośrednie tabletkowanie lub tabletkowanie po uprzedniej granulacji wykonanej metodą na mokro, na sucho, poprzez suszenie rozpyłowe lub stapianie. W przypadku omawianej technologii ODT ważne jest użycie odpowiednich substancji pomocniczych charakteryzujących się bardzo silnymi właściwościami rozsadzającymi, które zrównoważą siłę kompresji użytą podczas procesu tabletkowania. Uzyskane w ten sposób tabletki ODT mogą zawierać dużą ilość substancji leczniczych (nawet do 20% masy tabletkowej) [14]. Charakteryzują się dość dużą wytrzymałością mechaniczną porównywalną do tabletek do połykania [15] i dużo prostszym procesem produkcji [16]. Przykładami omówionej technologii są systemy F-Melt, Ludiflash, Prosolv ODT, Flashtab, Advatab [17,18,19].

## **Substancje lecznicze zawarte w tabletkach ODT**

Tabletki rozpadające się w jamie ustnej są nośnikami wielu substancji czynnych o różnorodnym działaniu [20]. Są wśród nich preparaty o działaniu: przeciwalergicznym, przeciwbólowym, przeciwzapalnym, przeciwpsychotycznym, przeciwmigrenowym, przeciwdepresyjnym, przeciwbiegunkowym, przeciwwymiotnym i inne.

Ograniczenia substancji czynnej dotyczą jej rozpuszczalności oraz wielkości jednorazowej dawki terapeutycznej. Jak wspomniano na wstępie, w postaci tabletek ODT możemy uzyskać stężenie substancji czynnej na poziomie od kilku do kilkudziesięciu procent masy tabletki, zależnie od właściwości fizykochemicznych substancji leczniczej oraz metody formułacji [21]. Niektóre substancje lecznicze nie nadają się do podawania w postaci tabletek ODT ze względu na specyfikę wytwarzania, np. substancje termolabilne w przypadku metod, w których wykorzystuje się stapianie. Poza substancjami leczniczymi z tabletek tego typu uwalniane mogą być składniki pokarmowe zawarte w suplementach diety (witaminy, mikro- i makroelementy).

## **Badania tabletek ODT**

Pośród badań dotyczących tabletek rozpuszczalnych i rozpadających się w jamie ustnej najwięcej uwagi należałoby poświęcić badaniom czasu rozpadu. Niestety, w FP X brak jest metody badania wspomnianego parametru dla tej konkretnej postaci leku. Zastosowanie ma tutaj metodologia opisana w monografii pt. „Czas rozpadu tabletek i kapsułek”.

W omawianej metodzie wykorzystuje się jednak dużą objętość rozpuszczalnika,



# Naturell

**NOWOŚĆ**



Suplement diety



Suplement diety



Suplement diety



Suplement diety



## TABLETKA do ssania INSTANT

- nowoczesna postać opracowana w celu **szybszego przyswajania** składników\*
- **szybko rozpuszczająca** się na języku
- nie wymaga połykania ani popijania
- **wygodna do stosowania**

[www.naturell.pl](http://www.naturell.pl)



Producent: Naturell AB, Szwecja  
Dystrybutor: USP Zdrowie

\*nie dotyczy preparatu Naturell Żelazo Organiczne + C

**Tabela 1.** Produkty lecznicze dostępne na polskim rynku farmaceutycznym, wyprodukowane z użyciem technologii ODT

Substancja czynna	Wskazania
zolmitryptan	migrena
ryzatryptan	migrena
ondasetron	nudności i wymioty
loperamid	biegunka
meloksykam	reumatoidalne zapalenie stawów
desmopresyna	moczenie nocne
wardenafil	zaburzenia erekcji
desloratadyna	alergia
mirtazapina	depresja
olanzapina	schizofrenia
rysperydon	schizofrenia
donepezil	choroba Alzheimera

co nie pozwala na rzetelną ocenę właściwości tabletek; z tego powodu opracowano szereg metod dodatkowych [22].

Pierwsza z nich dotyczy modyfikacji tradycyjnego aparatu łopatkowego i różni się od farmakopealnej zastosowaniem wewnątrz zlewki metalowego koszyczka, w którym umieszcza się tabletkę. Kolejny sposób polega na analizie czasu rozpadu na podstawie zapisu fotograficznego. We wspomnianej metodzie ocenia się czas i dynamikę rozpadu tabletek ODT. Wykorzystuje się również technikę badania przy użyciu analizatora tekstury, w której cylindryczna sonda naciska na tabletkę znajdującą się w termostатовanym naczyniu wypełnionym niewielką ilością cieczy.

Dodatkową metodą oznaczania czasu rozpadu bądź rozpuszczenia tabletki ODT jest metoda strzykawkowa, gdzie po upływie ściśle określonego czasu sprawdza się stopień nawilżenia badanej tabletki. W ostatnim czasie coraz częściej stosowany jest specjalistyczny aparat do badania

czasu rozpadu tabletek ODT, w którym zwilżana tabletką ulega rozpadowi pod wpływem tarcia powodowanego ruchem obrotowym naciskającego na nią trzpienia. Konec rozpadu wyznacza zamknięcie obwodu elektrycznego między wirującym trzpieniem a płytką podstawową [3].

## Podsumowanie

Tabletki rozpuszczające się w jamie ustnej w wielu przypadkach dają nadzieję na ułatwienie farmakoterapii zwłaszcza u osób, którym połykanie tradycyjnych tabletek sprawia trudności (m.in. osoby starsze, małe dzieci). Formy ODT są szczególnie korzystne w przypadku leków stosowanych doraźnie w reakcjach alergicznych, napadach migrenowego bólu głowy, dolegliwościach ze strony przewodu pokarmowego. Większa wygoda przyjmowania omawianej postaci leku wiąże się z poprawą stopnia stosowania się do zaleceń lekarskich, zwłaszcza w przypadku pacjentów ze schizofrenią, depresją, czy afektywną cho-

robą dwubiegunową. Wyrazem korzystnych cech tabletek ODT jest rosnąca liczba preparatów (produktów leczniczych i suplementów diety) dostępnych w tej postaci. © P

#### Piśmiennictwo:

1. Farmakopea Polska X. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, PTF Warszawa 2014. ISBN: 978-83-63724-47-4
2. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=020704> dostęp z dnia 4.05.2017
3. S. Wu, D. Krieger, J. Park, K. Holman, G. Bish, D. Ramlose, C. Herman, An alternative to the USP disintegration test for orally disintegrating tablets. *PharmTech*, 2008, 32, 1-6.
4. R. Heinig, B. Weimann, H. Dietrich, M. Böttcher, Pharmacokinetics of a new orodispersible tablet formulation of vardenafil: results of three clinical trials, *Clin Drug Investig.* 2011, 3, 27-41.
5. S. Lindgren, L. Janzon, Dysphagia: Prevalence of swallowing complaints and clinical findings, *Med Clin N Am* 1993, 77, 3-5.
6. R. Strickley, Q. Iwata, S. Wu, T.C. Dahl. Pediatric drugs- a review of commercially available oral formulations, *J Pharm Sci*, 2008, 97, 1731-1774.
7. H. Seager, Drug-delivery products and the Zydis fast-dissolving dosage form, *J. Pharm. Pharmacol* ,1998,50, 375-382.
8. Hirani J.J., Rathod D.A., Vadalia K.R., Orally disintegrating tablets: a review. *Tropic J Pharm Res*, 2009, 8, 161-172.
9. D. Douroumis, Orally disintegrating dosage forms and taste-masking technologies, *Expert Opin Drug Deliv*, 2010, 8, 665-675.
10. D. Hukla, S. C Hakraborty, S. Ingh, B. Ishra, Mouth dissolving tablets: an overview of formulation technology, *Sci Pharm* 2009, 77, 309-326.
11. S. Velmurugan, S. Vinushitha. Oral disintegrating tablets: an overview, *Int J Chem Pharm Sci* 2010, 1, 1-12.
12. US Patent, Fuisz Technologies Ltd. Fast-dissolving comestible units formed under high-speed/high-pressure conditions. US5869098, 1999.
13. US Patent, Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. Quick-disintegrating tablet in buccal cavity and manufacturing method hereof. US6872405, 2005.
14. Ludiflash Technical Information, BASF group 2012.
15. Japan patent, F-MELT® Type C (Excipient) as manufactured in Toyama, Japan, Japan patent No.3841804 A, 2006.
16. A. Krupa, R. Jachowicz, Z. Pędzich, K. Wodnicka, The influence of the API properties on the ODTs manufacturing from co-processed excipient systems. *AAPS PharmSciTech*. 2012;13(4):1120-1129.
17. US patent Ethypharm Inc., Particles with granulated crystalline Ibuprofen. US6951657, 2005.
18. M. Çelik, Pharmaceutical powder compaction technology, II Ed., CRC Press, 2011.
19. A. Amelian, K. Winnicka, Effect of the type of disintegrant on the characteristics of orally disintegrating tablets manufactured using new ready-to-use excipients (Ludiflash® or Parateck®) by direct compression method, *Afr. J. Pharm. Pharmacol.* 2012, 6, 2359-2367.
20. R. Jachowicz, A. Krupa, Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej. Kierunki badań, technologie. Część I, *Farm Pol*, 2010, 66, 443-447.
21. V. Parkash, S. Maan, Deepika, S. Yadav, Hemlata, V. Jogpal. Fast disintegrating tablets: opportunity in drug delivery system, *J Adv Pharm Technol Res* 2011, 2, 223-235.
22. R. Kasperek. Tabletki ulegające szybkiemu rozpadowi lub rozpuszczeniu w jamie ustnej (ODT) *Apt Pol*, 2016, 8, 1-13.

Oddano do publikacji: 23.05.2017 Copyright® Medyk Sp. z o.o.

Corresponding author  
mgr farm. Jakub Harwacki  
jakubharwacki@gmail.com