

УДК 615.014:615.011

<https://doi.org/10.24959/ubphj.19.235>

І. В. ЗУПАНЕЦЬ, О. А. РУБАН, Т. Є. КОЛІСНИК

Національний фармацевтичний університет

СУЧАСНИЙ СТАН РОЗРОБКИ ТАБЛЕТОК, ЩО РОЗПАДАЮТЬСЯ У РОТОВІЙ ПОРОЖНИНІ

Таблетки, що розпадаються у ротовій порожнині (англ. Orally Disintegrating Tablets, надалі ODT), є сучасним напрямком розробки твердих лікарських форм (ЛФ). За рахунок швидкої дезінтеграції у малій кількості рідини ODT характеризуються кращою біодоступністю, зручністю у прийомі та меншим токсичним впливом активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) на печінку завдяки частковому нівелюванню ефекту первинного проходження.

Метою роботи був аналіз літературних джерел щодо сучасного стану фармакотехнологічної розробки цієї лікарської форми.

Матеріали та методи. Аналіз наукових баз літературних джерел таких як: PubMed, ResearchGate, Academia.edu, Scopus тощо.

Результати та їх обговорення. Розробка препаратів у формі ODT передбачає врахування певних вимог до цієї лікарської форми: достатня механічна міцність поряд зі швидкою дезінтеграцією у невеликій кількості рідини, приємні тактильні та смакові відчуття, вибір оптимального пакування. Досягнення оптимального значення міцності і розпадання можливе за рахунок використання двох прийомів – введення допоміжних речовин (насамперед наповнювачів, зв'язувачів та супердезінтегрантів) та підбору тиску на таблетковій машині. Задовільні тактильні та смакові відчуття ODT забезпечуються маскуванням смаку АФІ шляхом додавання ароматизаторів, коригентів смаку і застосуванню фізико-хімічних методів. Вибір того чи іншого типу та матеріалу пакування визначається фізико-хімічними властивостями АФІ.

Висновки. Незважаючи на те, що ODT-препарати відносяться до таблетованих лікарських форм, їм притаманні певні специфічні відмінності від традиційних таблеток. Тому їх фармацевтична розробка передбачає особливі підходи та випробування, які є необхідними для успішної реалізації переваг цієї ЛФ.

Ключові слова: *таблетки, що розпадаються у ротовій порожнині; фармакотехнологічна розробка; маскування смаку; дезінтеграція*

I. Zupanets, O. Ruban, T. Kolisnyk*National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine*

The modern state of orally disintegrating tablets development

Topicality. Orally disintegrating tablets (hereinafter ODT) represent the modern direction of solid dosage form development. Due to the rapid disintegration in a small amount of liquid, ODT are characterized by better bioavailability, ease of use and less toxic effects of active pharmaceutical ingredients (API) on the liver owing to reducing the first-pass metabolism.

Aim. To analyze literary sources regarding the current state of pharmaceutical development of this dosage form.

Materials and methods. Analysis of scientific bases of literary sources such as: PubMed, ResearchGate, Academia.edu, Scopus, etc.

Results and discussion. The development of drugs in the form of ODT suggests taking into account certain requirements for this dosage form: sufficient mechanical strength along with rapid disintegration in a small amount of liquid, pleasant tactile and taste sensations, the choice of optimal packaging. The achievement of the optimal strength and disintegration is possible by using two methods – adding excipients (first of all, fillers, binders and superdisintegrators) and selecting the pressure on a tablet machine. Satisfactory tactile and taste sensations of the ODT are provided by masking the taste of API through addition of flavors, taste correctives and physical and chemical methods. The choice of one or another type and material of the packaging is determined by the physical and chemical properties of the API.

Conclusions. Despite the fact that ODT drugs belong to tableted dosage forms, they have certain specific differences from traditional tablets. Therefore, their pharmaceutical development involves especial approaches and tests that are necessary for the successful realization of this dosage form advantages.

Key words: *orally disintegrating tablets; pharmaceutical development; taste masking; disintegration*

И. В. Зупанец, Е. А. Рубан, Т. Е. Колесник*Національний фармацевтичний університет*

Современное состояние разработки таблеток, диспергируемых в полости рта

Таблетки, диспергируемые в полости рта (англ. Orally Disintegrating Tablet, далее ODT), представляют современное направление разработки твердых лекарственных форм (ЛФ). За счет быстрой дезинтеграции в малом объеме жидкости ODT характеризуется лучшей биодоступностью, удобством в приеме и меньшим токсическим воздействием активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) на печень благодаря нивелированию эффекта первичного прохождения.

Целью работы был анализ литературных источников, касающихся современного состояния фармакотехнологической разработки данной лекарственной формы.

Материалы и методы. Анализ научных баз литературных источников таких как: PubMed, ResearchGate, Academia.edu, Scopus и др.

Результаты и их обсуждение. Разработка препаратов в форме ODT предусматривает учет характерных требований к этой лекарственной форме: достаточная механическая прочность наряду с быстрой дезинтеграцией в небольшом объеме жидкости, приятные тактильные и вкусовые ощущения, выбор оптимальной упаковки. Достижение оптимального значения прочности и распадаемости возможно за счет использования двух приемов – применения вспомогательных веществ (прежде всего, наполнителей, связующих и супердизинтегрантов) и подбора давления на таблеточной машине. Удовлетворительные тактильные и вкусовые ощущения ODT обеспечиваются маскировкой вкуса АФИ путем добавления ароматизаторов, корригентов вкуса и применением физико-химических методов. Выбор того или иного типа и материала упаковки определяется физико-химическими свойствами АФИ.

Выводы. Несмотря на то, что ODT-препараты относятся к таблетированным лекарственным формам, им присущи определенные специфические отличия от традиционных таблеток. Поэтому их фармацевтическая разработка предполагает особые подходы и испытания, необходимые для успешной реализации преимуществ данной ЛФ.

Ключевые слова: таблетки, диспергируемые в полости рта; фармакотехнологическая разработка; маскировка вкуса; дезинтеграция

ВСТУП

Тверді лікарські форми (ЛФ) для перорального застосування займають найбільшу частку ринку лікарських засобів – на них припадає до 60 % від усіх реалізованих препаратів [1]. До перспективних ЛФ, що стрімко збільшують популярність серед пацієнтів та лікарів, відносяться таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині (англ. Orally Disintegrating Tablet, надалі ODT).

За визначенням Державної фармакопеї України (ДФУ) ODT являють собою «таблетки без оболонки, які поміщають у ротову порожнину, де вони швидко диспергуються до їх повного проковтування» [2]. ДФУ та Європейська фармакопея (ЄФ) регламентують час розпадання ODT до 3 хвилин, проте FDA¹ рекомендує не більше 30 секунд [3]. У порівнянні з традиційними таблетками ODT прискорює настання фармакологічного ефекту завдяки початку всмоктування активних фармацевтичних інгредієнтів (АФИ) вже у ротовій порожнині; також за рахунок цього деякою мірою нівелюється ефект первинного проходження через печінку, що зменшує токсичність та ефективну дозу діючих речовин. Додатковою перевагою ODT є зручність прийому, оскільки ця ЛФ не потребує застосування води та акту ковтання, що, своєю чергою, підвищує комплаєнс пацієнтів, особливо дитячого та похилого віку [1, 4-5].

Мета – дослідження літературних джерел щодо сучасного стану розробки таблеток, які диспергуються у ротовій порожнині.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Аналіз наукових баз літературних джерел у мережі Інтернет таких як: PubMed, ResearchGate, Academia.edu, Scopus тощо.

¹ FDA – Food and Drug Administration; Управління санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Фармацевтична розробка лікарського препарату у формі ODT може бути пов'язана з певними вимогами, які потрібно враховувати для успішної реалізації переваг цієї ЛФ:

- ODT повинні мати достатню механічну міцність поряд з високою швидкістю букальної дезинтеграції у невеликій кількості рідини;
- застосування ODT у ротовій порожнині обумовлює необхідність забезпечення приємних смакових і тактильних відчуттів при прийомі цієї ЛФ;
- у зв'язку з тим, що до складу ODT, як правило, входять речовини, призначені для швидкого розпадання у мінімальній кількості рідини, часто ця ЛФ характеризується підвищеною чутливістю до дії факторів навколишнього середовища, насамперед підвищеної вологи та температури. Це створює передумови для вибору оптимального атмосферозахисного пакування [6-7].

Механічна міцність – важливий показник якості будь-якої таблетованої форми, нижню межу якого регламентовано ДФУ. Від цього показника залежить біодоступність, цілісність таблеток при зберіганні та транспортуванні, а також повнота, ступінь та час диспергування.

У випадку ODT досягнення оптимального значення міцності можливе за рахунок використання двох прийомів – застосування допоміжних речовин (насамперед наповнювачів та зв'язувачів) та підбору тиску на таблетковій машині. Найчастіше застосовують обидва методи, що забезпечує необхідну міцність таблеток одночасно з високою швидкістю диспергування у ротовій порожнині. Наповнювачі з оптимальними фармакотехнологічними властивостями для одержання ODT поділяють на 2 основні групи, наведені у табл. 1 [8].

У виробництві лікарських препаратів у формі ODT найширше використання як наповнювачі знайшли маніт та лактоза (молочний цукор). Застосування цих речовин обумовлено низькою вартістю, відмінними

Таблиця 1

КЛАСИФІКАЦІЯ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН (НАПОВНЮВАЧІВ) ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ ODT

Речовини, що погано пресуються, проте добре розпадаються у воді	Маніт, лактоза, глюкоза, сахароза, ксиліт тощо
Речовини з доброю здатністю до пресування, проте з повільним розчиненням	Мальтоза, сорбіт, мальтит тощо

смаковими та тактильними якостями, доброю змішуваністю, легким розпаданням та розчинністю у водному середовищі. Покращення пресуємості маніту та лактози можливе при змішуванні з наповнювачами другої групи: мальтозою, сорбітом тощо (від 5 до 10 % від загальної маси ЛФ). Силу тиску підбирають із урахуванням здатності до пресування АФІ [6-8].

Найбільш критичним показником якості ODT є час розпадання/розчинення у слині ротової порожнини (або рідині, що її моделює). Для досягнення високої швидкості диспергування застосовують різні методи одержання ODT. Технології отримання ODT варіюються від прямого пресування до ліофілізації таблеток, що дозволяють одержати таблетки з різними характеристиками. Таблетки, одержані шляхом ліофілізації або пресування при низькому тиску прес-інструменту, швидко диспергуються через їх пористу структуру. Висока пористість призводить до слабкої механічної міцності, що вимагає застосування спеціальної упаковки [9].

Загальноприйняті способи гранулювання та прямого пресування були адаптовані для одержання ODT з більш високою механічною міцністю; однак, їх застосування дає більш тривалий час дезінтеграції (англ. Disintegration Time, надалі DT) [10]. Для зменшення DT вченими Pabari and Ramtoola було досліджено низку стратегій одержання ODT, які полягають у варіюванні заходів від низької сили пресування до використання швидкорозчинних цукрів і додавання шипучих інгредієнтів [7]. Wehling та інші вивчали створення ODT шляхом прямого пресування з використанням низької сили стиснення для формування пористих ODT, що надає таблеткам високу швидкість розпа-

дання [11]. Зустрічаються дані щодо застосування супердезінтегрантів та шипучих ексципієнтів для сприяння швидкому розпаданню. Введення шипучих допоміжних речовин вносить елемент додаткової складності у технологію отримання розроблюваних ODT [12-16]. Супердезінтегранти, такі як натрію крохмало-гліколят (англ. Sodium Starch Glycolate, надалі SSG), кросповідон та силікат кальцію (англ. Calcium Silicate, надалі CS) мають пористу структуру, що сприяє поглинанню води та є передумовою для розпадання (табл. 2) [17-18].

Було досліджено вплив різних дезінтегрантів на швидкість розпадання ODT. Khinchi та інші виявили, що таблетки, до складу яких входять кросповідон і SSG, мають менший час дезінтеграції, ніж ті, що містять тільки натрію кроскармелозу [19]. Ці та інші досліджували препарати ODT, які містили натрію кроскармелозу, і повідомляли, що збільшення концентрації дезінтегранту призводить до невеликого зростання пористості таблеток. При цьому відмічено, що вплив підвищеної концентрації цього дезінтегранту на час змочування та розпадання є помітно більшим [20]. Хоча набухаючі дезінтегранти широко досліджені та порівняні у багатьох дослідженнях, вплив не набухаючих дезінтегрантів на час змочування (англ. Wetting Time, надалі WT) і DT таблеток вивчений недостатньо. У роботі Pabari and Ramtoola було досліджено вплив механізму дезінтеграції на коефіцієнт поглинання рідини (англ. Absorption Ratio, надалі AR), WT і DT ODT. Також досліджували зв'язок між WT, DT і пористістю таблетки. Таблетки, що містили SSG, мали високу пористість і показали найвищий рівень AR. Однак ці таблетки також проявили найбільший WT та DT. На від-

Таблиця 2

ПОШИРЕНІ СУПЕРДЕЗІНТЕГРАНТИ

Супердезінтегрант	Хімічна структура	Механізм дезінтеграції	Особливості
Кросповідон (Kollidon CL, Polyplasdone XL)	Синтетичний гомополімер поперечно-зшитого N-вініл-2-піролідону	Набухання	Водонерозчинна пориста структура, приємне відчуття у ротовій порожнині
Натрію кроскармелоза (Ac-Di-Sol®, Nymce ZSX®, Primellose®, Solutab®, Vivasol®)	Зшита форма натрію КМЦ	Набухання	Швидко набухає у 4-8 рази
Натрію крохмало-гліколят (Explotab®, Primogel®, Vivastar P)	Натрієва сіль карбоксиметилового ефіру крохмалу	Набухання	При високій концентрації служить матрицею з уповільненим вивільненням; нерозчинний в органічних розчинниках, диспергується в холодній воді
Натрію альгінат (Kelcosol, Keltone, Protanal)	Натрієві солі альгінової кислоти	Набухання	Гігроскопічний і повільно розчинний у воді

міну від осмотичних дезінтегрантів лимонна кислота і цитрат натрію продемонстрували найнижчий показник AR і проявляли ефективне змочування та дезінтеграцію, незважаючи на їх низьку пористість. Тільки ODT, які були сформовані з кросповідоном і CS, мали високу пористість і проявили швидке змочування та розпадання [7].

Як вже було відмічено раніше, збільшення пористості таблетки зменшує час розпадання ODT, однак може призводити до зниження механічної міцності таблетки. Твердість, як правило, зворотно обернена її пористості, що, насамперед, характерно для ODT з осмотичними дезінтегрантами. Такий взаємозв'язок не спостерігається для складів ODT з дезінтегрантами, механізмом дії яких є набухання (SSG, кросповідон або калію поліакрилат (англ. Potassium Polyacrylate, надалі PPA)).

Вимога швидкої дезінтеграції ODT передбачає проведення певних фармакотехнологічних досліджень, специфічних для цієї ЛФ.

1. Визначення часу змочування, тобто часу, за який таблетка повинна повністю насититися рідиною. Для проведення цього випробування таблетку поміщають на поверхню фільтрувального паперу у чашці Петрі при 25 °C (рис. 1), куди попередньо додавали невелику кількість води з барвником (наприклад, 0,5 % розчин нігрозину). Барвник використовують для ідентифікації повного змочування поверхні досліджуваної таблетки. Час, необхідний для того, щоб вода досягла верхньої поверхні таблетки і повністю змочила її, визначається як час змочування.

2. Встановлення коефіцієнта водопоглинання (R). Визначають вихідну масу таблетки до змочування (w_b) та її масу після досягнення максимального змочування (w_a). Коефіцієнт водопоглинання (R) обчислюють за рівнянням: $R = 100 \times (w_a - w_b) / w_b$.

3. Визначення часу розпаду *in vitro*, який відрізняється від класичного випробування тим, що під час експерименту таблетка має повністю розпастися до дрібних частинок. Час дезінтеграції *in vitro* визначають за методикою, описаною Gohel та іншими. Для цього таблетку вміщують у чашку Петрі, куди

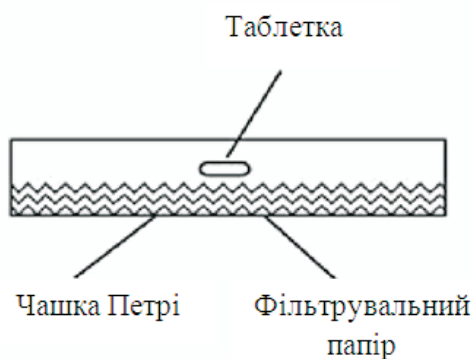


Рис. 1. Визначення часу зволоження і коефіцієнта водопоглинання ODT

попередньо додають невелику кількість води, і визначають час, необхідний для того, щоб таблетка повністю розпалася на дрібні частинки [12, 21].

Одним з критичних параметрів для цієї ЛФ є її смакові і тактильні властивості, оскільки від первинних відчуттів залежить комплаєнс пацієнтів та відсутність негативних асоціацій з лікуванням.

Задовільні тактильні характеристики при прийомі ODT пов'язані з відсутністю великих частинок у ротовій порожнині. Утворені при розпаданні таблеток частинки мають бути якомога меншими та не залишатися у ротовій порожнині. Уведення до складу ODT ароматизаторів і охолоджуючих агентів покращує тактильні відчуття у ротовій порожнині [6, 22].

Смак – це складний комплекс фізико-хімічних та хімічних реакцій рецепторів на сприйняття смакових відчуттів, обумовлений властивостями речовин. Сприйняття смаку засновано на реакції взаємодії смакових рецепторів язика та передачі інформації до центральної нервової системи (ЦНС), де відбувається її аналіз і формування певних відчуттів: кислого, солодкого, гіркого та солоного [22, 23].

Трансдукція смаку починається з взаємодії АФІ з клітинами у смакових рецепторах, що ініціюють вивільнення G-протеїну під назвою Gustducin. Відчуття смаку відбувається тоді, коли Gustducin активує ефекторні ферменти фосфодіестерази 1A або фосфоліпази C beta-2. Фермент змінює внутрішньоклітинний рівень наступного месенджера, такого як циклічний аденозинмонофосфат, інозит, 1,4,5-трифосфат і діацилгліцерин. Вони активують кальцієві канали всередині клітини та натрієві, калієві і кальцієві канали на клітинній мембрані. Іонізація деполяризує клітини, викликаючи вивільнення нейромедіаторів, що посилюють нервові імпульси до мозку, які несуть сигнал гіркого смаку. Слід мати на увазі, що речовини можуть подразнювати рецептори тільки у рідкому середовищі (насамперед у середовищі слини) [22, 24].

У випадку небажаного смаку субстанцій, що використовуються у ЛФ, виникає необхідність його коригування. Маскування смаку визначається як процес зменшення або нівелювання небажаного смакового відчуття (рис. 2).

Основними підходами до маскування небажаного смаку АФІ є введення до складу ЛФ коригентів та покриття частинок лікарської субстанції полімерами. Оптимальний спосіб маскування смаку відповідає вимогам/параметрам, що дозволяють найбільш раціонально використовувати виробничі потужності, не

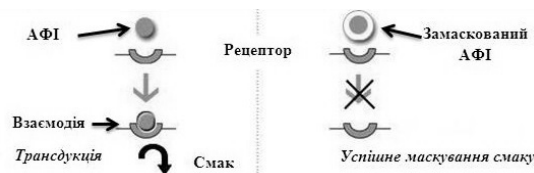


Рис. 2. Схема маскування смаку

Таблиця 3

РІЗНИЦЯ У ВІДЧУТТІ СОЛОДКОГО У ПОРІВНЯННІ З САХАРОЗОЮ

Підсолоджувачі	Фактор солодості, сахароза = 1
Аспартам	180-200
Сукралоза	600
Ацесульфам К	200
Неотам	7,000-13,000
Сахарин	300

впливати на біодоступність АФІ, мати задовільні фармакотехнологічні властивості тощо. Найпростішим підходом до маскування смаку є застосування коригентів. Проте цей метод не є ефективним для дуже гірких АФІ [6, 22]. У літературі відмічені певні закономірності у підходах до маскування небажаного смаку АФІ за допомогою коригентів:

- кислий смак пригнічується солодким, меншою мірою – гірким та солоним;
- солоний нівелюється при застосуванні суміші солодкого та кислого;
- приторно-солодкий присмак знижується при застосуванні невеликих концентрацій кислого або гіркого;
- гіркий, найбільш складний смак, маскується певними емпірично підібраними концентраціями усіх попередніх смаків [23].

Штучні підсолоджувачі та ароматизатори, як правило, використовуються разом з іншими методами маскування смаку для підвищення їх ефективності. При використанні ароматизаторів необхідно враховувати певні вимоги щодо їх вибору. Ароматизатор повинен доповнювати існуючий приємний аромат препарату, бути безпечним (гіпоалергенним, дозволеним до використання у цільовій віковій категорії пацієнтів). Природні ароматизатори мають певні переваги перед синтетичними. Вони дешевші, доступніші та мають більшу стабільність смакових відчуттів. Підсолоджувачі мають доповнювати солодкий смак, що чинить заспокійливий ефект на слизову глотки та гортані. Усі підсолоджувачі можна поділити на: натуральні (сахарозу, глюкозу, фруктозу, сорбіт, маніт, гліцерин тощо) та штучні (сахарин, аспартам, неотам, ксиліт тощо). Їх фактор солодості наведено у табл. 3 [22-23, 25-26, 28].

Амінокислоти та їх солі (аланін, таурин, глутамінова кислота, гліцин) у поєднанні з АФІ знижують гіркоту останніх, наприклад, смак ампіциліну помітно покращується шляхом приготування гранул з гліцином і їх змішуванням з додатковою кількістю підсолоджувачів та ароматизаторів [26].

Найефективнішим є маскування смаку шляхом покриття частинок АФІ полімерами. Покриття діє як фізичний бар'єр між частинками лікарського засобу та рецепторами. Важливо розуміти, що тільки роз-

Таблиця 4

ШВИДКІСТЬ ПРОНИКНЕННЯ ВОДЯНОЇ ПАРИ КРІЗЬ ДЕЯКІ МАТЕРІАЛИ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ДЛЯ ПЕРВИННОГО ПАКУВАННЯ

Матеріал	Швидкість проникнення водяної пари (г/м ² /день)
Полівінілхлорид (ПВХ) 250	3
Поліпропілен	1
ПВХ/Полівініліденхлорид (250/40)	0,75
ПВХ/Полівініліденхлорид (250/60)	0,5
Alu-Alu	0

чинна частина препарату може генерувати відчуття смаку. Покриття препарату правильно вибраною полімерною плівкою може знизити її розчинність у слині, і смак буде маскуватися [27]. Для досягнення балансу між маскуванням смаку та вивільненням *in vitro* використовуються комбінації незалежних від рН, нерозчинних у воді полімерів (ефірів целюлози, полівінілацетату тощо) та водорозчинних полімерів (ацетату бутилату, полівінілпіролідону, гідроксietилцелюлози та інші). Нанесення покриття на частинки АФІ здійснюють шляхом псевдозрідження у камері за допомогою нагрітого високошвидкісного повітря, додаванням через форсунку розчину плівкоутворювача. Наприклад, неприємний смак кларитроміцину маскували комбінацією желатину та метакрилових полімерів, таких як Eudragit L-100, Eudragit S-100 & E-100. Було успішно проведено маскування смаку ібупрофену за рахунок утворення частинок АФІ, покритих сополімером метакрилової кислоти [28].

Для забезпечення стійкості ОДТ використовується пакування, що захищає таблетки від дії факторів навколишнього середовища. На теперішній час існує велика кількість типів пакувань, що надає захист на високому рівні. Це різноманітні блістери, стріпи тощо. Вибір того чи іншого типу та матеріалу пакування визначається фізико-хімічними властивостями АФІ. Важливим показником первинної упаковки, в першу чергу, є швидкість проникнення через неї вологи (табл. 4).

З метою підвищення атмосферозахисного ефекту зазвичай використовують комбіноване пакування, що складається з декількох шарів різних матеріалів (ПВХ, папір, алюміній тощо). Добір первинного пакування вимагає індивідуального підходу у кожному конкретному випадку, оскільки залежить не тільки від характеристик таблетованої форми та АФІ, але й від можливостей виробника [29-30].

ВИСНОВКИ

1. Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, характеризуються кращим комплаєнсом пацієнтів,

- надають можливість підвищити ефективність та безпеку порівняно з традиційними пероральними лікарськими формами. Застосування ODT дозволяє запобігти небажаним відчуттям у педіатричних, геріатричних та психіатричних пацієнтів з дисфагією.
- Успішна розробка препаратів у формі ODT вимагає врахування певних специфічних вимог до цієї лікарської форми: достатня механічна міцність поряд зі швидкою дезінтеграцією у невеликій кількості рідини, приємні тактильні та смакові відчуття, вибір оптимального пакування.
 - Досягнення оптимального значення міцності і розпадання можливе за рахунок використання двох прийомів – застосування допоміжних речовин

(насамперед наповнювачів, зв'язувачів та супер-дезінтегрантів) та підбору тиску на таблетковій машині. Найчастіше застосовуються обидва методи у технології отримання ODT.

- Задовільні тактильні та смакові відчуття ODT викликані відсутністю великих частинок у ротовій порожнині при розпаданні, маскуванню смаку шляхом додавання ароматизаторів, коригентів смаку та фізико-хімічними методами маскуванні АФІ.
- Для забезпечення стійкості ODT використовується пакування, що захищає таблетки від дії факторів навколишнього середовища. Вибір того чи іншого типу та матеріалу пакування визначається фізико-хімічними властивостями АФІ.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Ковалевская, Е. Г. Оптимизация условий производства субстанции дигидрокверцетина, разработка лекарственного препарата на ее основе : дис. канд. фармацевт. наук : 14.04.01. / Е. Г. Ковалевская. – Пятигорск, 2014. – 144 с.
- Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets // U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. – 2008. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070578.pdf>.
- Таблетки, що диспергуються // Державна фармакопея України. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. – 2 вид., доп. 3.
- Amin, A. F. Emerging trends in orally disintegrating tablets / A. F. Amin, T. Shah // *Pharmac. Rev.* – 2005.
- Preethi, S. Oral dispersible tablet – an overview / S. Preethi // *Int. J. Inv. Pharm. Sci.* – 2013. – Vol. 1, № 5. – P. 438–447.
- Arora, P. Orodispersible tablets : a comprehensive review / P. Arora, V. A. Sethi // *Intern. J. of Res. and Development in Pharmacy and Life Sci.* – 2013. – № 2. – С. 270–284.
- Pabari, R. Effect of a Disintegration Mechanism on Wetting, Water Absorption, and Disintegration Time of Orodispersible Tablets / R. Pabari, S. Ramtoola. // *J. of Young Pharmacists.* – 2012. – С. 157–163. <https://doi.org/10.4103/0975-1483.100021>
- Технологія ліків промислового виробництва. – Х. : НФаУ, 2012. – 694 с.
- Douroumis, D. Orally disintegrating dosage forms and taste-masking technologies / D. Douroumis // *Expert Opinion on Drug Delivery.* – 2010. <https://doi.org/10.1517/17425247.2011.566553>
- Differentiating factors between oral fast-dissolving technologies / G. M. Sandri, C. Bonferoni, F. Ferrari et al. // *Am. J. Drug Deliv.* – 2006. – Vol. 4. – P. 249–262. <https://doi.org/10.2165/00137696-200604040-00007>
- Wehling, F. US Patent 5,178,878. Effervescent dosage form with microparticles / F. Wehling, S. Schuehle, N. Madamala, 1993.
- Formulation development, evaluation and comparative study of effects of super disintegrants in cefixime oral / K. Remya, P. Beena, P. Bijesh, P. Sheeba // *J. of Young Pharmacists.* – 2010. – Vol. 2 (3). – P. 234–239. <https://doi.org/10.4103/0975-1483.66794>
- Formulation and evaluation of rapidly disintegrating fenoverine tablets : Effect of superdisintegrants. / S. Battu, M. Repka, S. Majumdar, Y. Rao // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 2007. – Vol. 33 (11). – P. 1225–1232. <https://doi.org/10.1080/03639040701377888>
- Evaluation of rapidly disintegrating tablets containing glycine and carboxymethylcellulose / J. Fukami, E. Yonemochi, Y. Yoshihashi, K. Terada // *Intern. J. of Pharm.* – 2006. – Vol. 310, №1–2. – С. 101–109. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.11.041>
- Jacob, S. Preparation and evaluation of fastdisintegrating effervescent tablets of glibenclamide / S. Jacob, A. Shirwaikar, A. Nair // *Drug Development and Industrial Pharmacy.* – 2009. – Vol. 35 (3). – С. 321–328. <https://doi.org/10.1080/03639040802337021>
- Late, S. Effects of disintegration-promoting agent, lubricants and moisture treatment on optimized fast disintegrating tablets / S. Late, Y. Yu, A. Banga // *Intern. J. of Pharm.* – 2009. – Vol. 365, (1–2). – С. 4–11. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.08.010>
- Shah, U. Multiple sources of sodium starch glycolate, NF : Evaluation of functional equivalence and development of standard performance tests / U. Shah, L. Augsburg // *Pharmac. Development and Technol.* – 2002. – Vol. 7 (3). – С. 345–359. <https://doi.org/10.1081/pdt-120005731>
- Fast Dissolving Tablet : An Overview / D. Bhowmik, B. Chiranjib, K. Pankaj, K. Chandira // *J. of Chemical and Pharm.* – 2009. – Vol. 1 (1). – С. 163–177.
- Design and development of orally disintegrating tablets of famotidine prepared by direct compression method using different super-disintegrants / M. Khinchi, A. Bhandari, N. Sharma et al. // *J. of Applied Pharm. Sci.* – 2011. – № 1. – С. 50–58.
- Evaluation of rapidly disintegrating tablets prepared by a direct compression method / Y. Bi, H. Sunada, Y. Yonezawa, K. Danjo // *Drug Development and Industrial Pharmacy.* – 1999. – С. 571–581. <https://doi.org/10.1081/ddc-100102211>
- Hordeum vulgare hull in the design of fast disintegrating tablets / H. Rajpurohit, P. Sharma, S. Sharma et al. // *J. of Young Pharmacists.* – 2011. – Vol. 3 (3). – С. 211–215. <https://doi.org/10.4103/0975-1483.83763>
- Taste Masking : A Novel Approach for Bitter and Obnoxious Drugs / A. Tripathi, D. Parmar, U. Patel et al. // *J. of Pharm. Sci. and Bioscientific Res.* – 2011. – Vol. 1 (3). – С. 136–142.
- Кузнецов, А. В. Задачи и основы формирования вкуса таблетированных лекарственных препаратов / А. В. Кузнецов, А. М. Шевченко, Л. С. Кузнецова. // *Современные проблемы науки и образования.* – 2015. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22305>.
- Coupland, J. Physical Approaches to Masking Bitter Taste : Lessons from Food and Pharmaceuticals / J. Coupland, J. Hayes // *Pharmac. Res.* – 2014. – Vol. 31 (1). – С. 2921–2939. <https://doi.org/10.1007/s11095-014-1480-6>
- Shet, N. Taste Masking : A Pathfinder for Bitter Drugs / N. Shet, I. Vaidya // *Intern. J. of Pharm. Sci. Review and Res.* – 2013. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.globalresearchonline.net/journalcontents/v18-2/01.pdf>.
- Gupta, K. Practical Approaches for Taste Masking of Bitter Drug : A Review / K. Gupta, S. Madaan, M. Dalal // *Intern. J. of Drug Delivery Technol.* – 2010. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://www.myresearchjournals.com/index.php/IJDDT/article/view/8848/8144>.
- A review : taste masking techniques in pharmaceuticals / S. Ahire, V. Bankar, P. Gayakwad // *Intern. J. of Pharm. Sci.* – 2012. – С. 68–82.
- Review On : Taste masking approaches and Evaluation of Taste Masking / S. Thoke, G. Amol, D. Rahul et al. // *Intern. J. of Pharm. Sci.* – 2012. – Vol. 4 (1). – С. 1895–1907.
- Dhokne, S. Pharmaceutical Packaging tablet and capsules / S. Dhokne. – 2018. [Електронний ресурс] – Режим доступу : <https://www.slide-share.net/GirishSahu13/pharmaceutical-packaging-tablet-and-capsules>.
- Dean, D. Pharmaceutical packaging technology / D. Dean, E. Evans, I. Hall. – London and New York : Taylor & Francis, 2000. – 459 с.

REFERENCES

- Kovalevskaia, E. G. (2014). Optimizacija uslovij proizvodstva substancii digidrokvercetina, razrabotka lekarstvennogo preparata na ee osnove. *Candidate's thesis*. Pjatigorsk, 144.
- Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets*. (2008). U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Available at : <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070578.pdf>.
- Tabletky, shcho dysperhuitsia*. (2018). Derzhavna farmakopeia Ukrainy. Kharkiv : Derzhavne pidpriemstvo "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv".
- Amin, A. F. (2005). *Emerging trends in orally disintegrating tablets*. Available at : www.pharminfo.net
- Preethi, S. (2013). Oral dispersible tablet – an overview. *Int. J. Inv. Pharm. Sci*, 1 (5), 438–447.
- Arora, P., Sethi, V. A. (2013). Orodispersible tablets: a comprehensive review. *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences*, 2, 270–284.
- Pabari, R. M., & Ramtoola, Z. (2012). Effect of a Disintegration Mechanism on Wetting, Water Absorption, and Disintegration Time of Orodispersible Tablets. *Journal of Young Pharmacists*, 4 (3), 157–163. <https://doi.org/10.4103/0975-1483.100021>
- Tekhnolohiya likiv promyslovoho vyrobnytstva*. (2012). Kharkiv : NFaU, 694.
- Douroumis, D. (2011). Orally disintegrating dosage forms and taste–masking technologies; 2010. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 8 (5), 665–675. <https://doi.org/10.1517/17425247.2011.566553>
- Sandri, G., Bonferoni, M. C., Ferrari, F., Rossi, S., & Caramella, C. (2006). Differentiating Factors between Oral Fast-Dissolving Technologies. *American Journal of Drug Delivery*, 4 (4), 249–262. <https://doi.org/10.2165/00137696-200604040-00007>
- Wehling, F., Schuehle, S., Madamala, N. (1993). *US Patent* 5, 178, 878.
- Remya, K. S., Beena, P., Bijesh, P. V., & Sheeba, A. (2010). Formulation Development, Evaluation and Comparative Study of Effects of Super Disintegrants in Cefixime Oral Disintegrating Tablets. *Journal of Young Pharmacists*, 2 (3), 234–239. <https://doi.org/10.4103/0975-1483.66794>
- Battu, S. K., Repka, M. A., Majumdar, S., & Rao Y, M. (2007). Formulation and Evaluation of Rapidly Disintegrating Fenoverine Tablets: Effect of Superdisintegrants. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 33 (11), 1225–1232. <https://doi.org/10.1080/03639040701377888>
- Fukami, J., Yonemochi, E., Yoshihashi, Y., & Terada, K. (2006). Evaluation of rapidly disintegrating tablets containing glycine and carboxymethylcellulose. *International Journal of Pharmaceutics*, 310 (1-2), 101–109. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.11.041>
- Jacob, S., Shirwaikar, A., & Nair, A. (2009). Preparation and Evaluation of Fast-Disintegrating Effervescent Tablets of Glibenclamide. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 35 (3), 321–328. <https://doi.org/10.1080/03639040802337021>
- LATE, S., YU, Y., & BANGA, A. (2009). Effects of disintegration-promoting agent, lubricants and moisture treatment on optimized fast disintegrating tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 365 (1-2), 4–11. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.08.010>
- Shah, U., & Augsburg, L. (2002). Multiple Sources of Sodium Starch Glycolate, NF: Evaluation of Functional Equivalence and Development of Standard Performance Tests. *Pharmaceutical Development and Technology*, 7 (3), 345–359. <https://doi.org/10.1081/pdt-120005731>
- Bhowmik, D., Chiranjib, B., Pankaj, K., Chandira, K. (2009). Fast Dissolving Tablet : An Overview. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 1 (1), 163–177.
- Khinchin, M., Bhandari, A., Sharma, N., Sharma, N., Agarwal, D. (2011). Design and development of orally disintegrating tablets of famotidine prepared by direct compression method using different super-disintegrants. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1, 50–58.
- Bi, Y. X., Sunada, H., Yonezawa, Y., & Danjo, K. (1999). Evaluation of Rapidly Disintegrating Tablets Prepared by a Direct Compression Method. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 25 (5), 571–581. <https://doi.org/10.1081/ddc-100102211>
- Rajpurohit, H., Sharma, P., Sharma, S., Purohit, S., & Bhandari, A. (2011). Hordeum Vulgare Hull in the Design of Fast Disintegrating Tablets. *Journal of Young Pharmacist*, 3 (3), 211–215. <https://doi.org/10.4103/0975-1483.83763>
- Tripathi, A., Parmar, D., Upendra, P., Ghanshyam, Patel, Daslaniya, D., Bhimani, B. (2011). Taste Masking : A Novel Approach for Bitter and Obnoxious Drugs. *Journal of Pharmaceutical science and bioscientific research*, 1 (3), 136–142.
- Kuznecov, A. V., Kuznecov, A. M., Shevchenko, L. S. (2015). *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. Available at : <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22305>.
- Coupland, J. N., & Hayes, J. E. (2014). Physical Approaches to Masking Bitter Taste: Lessons from Food and Pharmaceuticals. *Pharmaceutical Research*, 31 (11), 2921–2939. <https://doi.org/10.1007/s11095-014-1480-6>
- Shet, N., Vaidya, I. (2013). *Taste Masking : A Pathfinder for Bitter Drugs*. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. Available at : <http://www.globalresearchonline.net/journalcontents/v18-2/01.pdf>.
- Gupta, K., Madaan, S., Dalal, S. (2010). *Practical Approaches for Taste Masking of Bitter Drug: A Review*. *International Journal of Drug Delivery Technology*. Available at : <https://www.myresearchjournals.com/index.php/IJDDT/article/view/8848/8144>.
- Ahire, S., Bankar, V., Gayakwad, P. (2012). A review: taste masking techniques in pharmaceuticals. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3 (1), 68–82.
- Thoke, S., Amol, G., Rahul, D., Puranik, P., Yogesh, S. (2012). Review On: Taste masking approaches and Evaluation of Taste Masking. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3 (1), 1895–1907.
- Dhokne, S. (2018). *Pharmaceutical Packaging tablet and capsules*. Available at : <https://www.slideshare.net/GirishSahu13/pharmaceutical-packaging-tablet-and-capsules>.
- Dean, D., Evans, E., Hall, I. (2000). *Pharmaceutical packaging technology*. London and New York: Taylor & Francis, 459.

Відомості про авторів:

Зупанець І. В., PhD студент кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: ivzupanets@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8762-0098>

Рубан О. А., д-р фармац. наук, професор, завідувач кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: ruban_elen@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2456-8210>

Колісник Т. Є., здобувач кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: kolisnyktyatana@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-0360>

Information about authors:

Zupanets I., PhD student at the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy. E-mail: ivzupanets@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8762-0098>

Ruban O., Doctor of Pharmacy, Professor, head of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy.

E-mail: ruban_elen@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2456-8210>

Kolisnyk T., PhD student at the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy.

E-mail: kolisnyktyatana@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-0360>

Сведения об авторах:

Зупанець І. В., PhD студент кафедри заводської технології лікарств, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: ivzupanets@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8762-0098>

Рубан О. А., д-р фармац. наук, професор, завідувач кафедри заводської технології лікарств, Національний фармацевтичний університет. E-mail: ruban_elen@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2456-8210>

Колесник Т. Є., соискатель кафедры заводской технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: kolisnyktyatana@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-0360>

Надійшла до редакції 17.06.2019 р.