EMBRAFARMA

Base para comprimido Orodispersível

Pó para moldagem de comprimidos orodispersíveis

A forma de administração de um medicamento proporciona um efeito significativo em sua eficácia. Novas tecnologias têm surgido com foco no desenvolvimento de novas formas farmacêuticas devido a demanda crescente por formas farmacêuticas que proporcionem maior conveniência e aceitação pelo paciente, aumentando a adesão ao tratamento, reduzindo a frequência da administração, com segurança e valor agregado.

O comprimido orodispersível (COD, ODT – orodispersible tablete, RDT – rapid dissolve tablete) – é uma forma farmacêutica sólida que se desintegra rapidamente, em poucos segundos (geralmente entre 10 a 60 segundos), na cavidade oral e é deglutido sem a necessidade de administração concomitante de água.

Essa forma farmacêutica, atende a vários grupos de pacientes como crianças, idosos, pacientes não cooperativos (pacientes psiquiátricos renitentes ao tratamento), disfagia associada à alguma doença (distúrbios neurológicos, Parkinson, tireoidectomia, paralisia cerebral e etc.), pacientes com dificuldades de deglutição.

A base para comprimido orodispersível contém substancias aglutinantes que após o processo de compactação e ao serem aquecidas, se fundem e moldam os comprimidos orodispersíveis. A base contém um sistema efervescente (ácido cítrico+bicarbonato de sódio) que em contato com a saliva, reage produzindo efervescência e ocasiona uma rápida desintegração do comprimido.



Composição

Base comprimido orodispersível sabor limão:	Ácido cítrico, bicarbonato de sódio, manitol, dextrose, polietilenoglicol 4000, sucralose, acessulfame potássico, flavorizante limão.
Base comprimido orodispersível – Sugar free:	Ácido cítrico, bicarbonato de sódio, manitol, isomalte, polietilenoglicol 4000, sucralose e acessulfame potássico.

Vantagens:

- Fácil administração: pacientes com dificuldade de deglutição (geriátricos, pediátricos, psiquiátricos, acamados, hospitalizados);
- Maior conveniência: facilidade de adesão ao tratamento;
- Permite administração: pacientes renitentes ao tratamento;
- Absorção do IFA: mucosa oral e trato gastrintestinal;
- Absorção pré-gástrica (bucal, faríngea e esofagiana) com consequente redução do efeito de primeira passagem hepática;
- Desintegração rápida, em torno de 10-60segundos, sem risco de sufocamento /engasgamento;
- Estável: alternativa às preparações orais líquidas;
- Não requer água para sua administração;
- Promove o aumento da biodisponibilidade, favorecendo a dissolução de fármacos.
- Terapia medicamentosa de rápida intervenção;
- Melhora a palatabilidade e produz uma sensação bucal agradável;
- Permite administração de doses maiores (as doses são limitadas em função do tamanho dos moldes dos comprimidos);
- Sem necessidade de mastigar ou chupar;
- Forma farmacêutica inovadora e de excelente aceitação pelo paciente, criando novas oportunidades de mercado;
- Base edulcorada e flavorizada e Base sugar free;
- Rapidez e praticidade no preparo;
- Reprodutibilidade lote a lote;
- Maior estabilidade (menos sensível à umidade);

Aplicação e fármacos candidatos

Indicado para veicular ativos de classes terapêuticas onde se é requerido um rápido pico de concentração plasmática para a obtenção da resposta farmacológica desejada. Classes terapêuticas sugeridas: neurolépticos, agentes cardiovasculares, analgésicos, AINEs, antialérgicos, antiepilépticos, ansiolíticos, hipnóticos, diuréticos, agentes antiparkinsonianos, agentes antibacterianos, fármacos usados no tratamento da disfunção sexual erétil e outras classes terapêuticas.

Caraterísticas ideais do fármaco a ser veiculado:

- Não apresentar sabor amargo;
- Apresentar boa solubilidade em água e na saliva;
- Dose posológica relativamente baixa (até 250mg);
- Ideal para IFA onde se requer um rápido pico de concentração plasmática para a obtenção da resposta farmacológica desejada.

A base de comprimido orodispersível é contraindicada nos casos abaixo:

- IFA com meia vida curta e necessidade de administração frequente;
- Sabor muito amargo;
- Requerem liberação controlada ou sustentada;
- IFA’s com ponto de fusão inferior a temperatura empregada no preparo (moldagem por aquecimento).



Procedimento de preparo

Existem requisitos prévios para manipulação dos comprimidos orodispersíveis, através da moldagem com aquecimento:

- Por envolver aquecimento (ainda que por curto período de tempo) esse método limita formulações com ingredientes ativos com ponto de fusão inferior a 110°C;

- Determinar o peso médio dos comprimidos somente com a base inerte.

- A temperatura usada no preparo pode ser reduzida a no máximo 70°C sendo necessário adequar o tempo em estufa.

- Existe uma relação entre o ativo e a base para que se forme um comprimido adequado: em relação ao peso médio encontrado, no máximo 1/3 dele corresponde ao ativo e os outros 2/3 serão de base para comprimido orodispersível.

- Antes do processo de preparo com o IFA é necessário fazer a calibração do molde e o valor encontrado será adotado como sendo o peso médio para aquele molde. Esse procedimento é feito uma única vez para cada molde. Após esse preparo, os fármacos que serão veiculados têm que suportar todo processo de manipulação se mantendo estável na temperatura utilizada no preparo, mínima de 70°C e máxima de 110°C.

Procedimento de preparo dos comprimidos orodispersíveis inertes:

- Distribuir a base para comprimidos sobre as cavidades do molde e nivelar o pó de modo a preenche-las homogeneamente.
- Compactar o pó nas cavidades com o socador pelo menos três vezes. Após cada compactação, se necessário, adicionar mais base inerte de modo a preencher totalmente as cavidades.
- Levar o molde preenchido à estufa previamente aquecida a 100 - 110°C de 10-30 minutos (o tempo varia de acordo com o molde).
- Remover o molde da estufa, utilizando uma luva protetora térmica.
- Aguardar o molde resfriar em temperatura ambiente por no máximo 5 minutos antes de remover os comprimidos (podem ser retirado à quente), não ultrapassar este período de tempo, caso o molde se resfrie por um período superior, a remoção dos comprimidos pode ser dificultada.

- Remover os comprimidos do molde através da inversão deste sobre um papel manteiga sobre a bancada. Os comprimidos devem se desprender facilmente, se isso não acontecer bater levemente com o cabo da espátula ou com os punhos das mãos contra o fundo do molde para liberar os comprimidos que ainda ficaram no molde.
- Deixar os comprimidos resfriarem, em temperatura ambiente, por um período adicional de 10-15 minutos.
- Determinar o peso individual de 20-30 comprimidos e em seguida calcular o peso médio. Anotar o valor do peso médio para fins de cálculo.

Procedimento de preparo dos comprimidos orodispersíveis contendo ativo:

- Preparar uma quantidade excedente ao solicitado pela prescrição para compensar eventuais perdas. Considerar para fins de cálculo e pesagem uma quantidade excedente de ingrediente ativo e base suficiente para o preparo adicional de cerca de 10% da quantidade de unidades de comprimidos solicitada.
- Calcular a quantidade de ingrediente ativo e base necessária. Para determinar a quantidade de base a ser utilizada, subtrair a quantidade de ingrediente (s) ativo (s) do peso médio do comprimido (determinado no procedimento anterior). A eventual adição de outros ingredientes inertes ou adjuvantes farmacêuticos na formulação também deverá ser deduzida da quantidade de inerte.
- Pesar o (s) ingrediente (s) ativo (s) e a base inerte.
- Triturar, tamisar e misturar geometricamente os ingredientes da formulação com a base para comprimidos orodispersíveis.
- Distribuir a mistura anterior sobre as cavidades do molde (base do molde) de modo a preenchê-las totalmente. Compactar o pó nas cavidades com o socador pelo menos três vezes.

- Colocar o molde preenchido com a base inerte em uma estufa previamente aquecida a 100 - 110º C durante 10-30 minutos (esses valores podem modificar de acordo com a temperatura empregada no preparo e o molde utilizado).
- Remover o molde da estufa.
- Aguardar o molde resfriar em temperatura ambiente por no máximo 5 minutos antes de remover os comprimidos (podem ser retirado à quente), não ultrapassar este período de tempo, caso o molde se resfrie por um período superior, a remoção dos comprimidos pode ser dificultada.
- Remover os comprimidos do molde através da inversão deste sobre um papel manteiga sobre a bancada. Os comprimidos devem se desprender facilmente, se isso não acontecer bater levemente com o cabo da espátula ou com os punhos das mãos contra o fundo do molde para liberar os comprimidos que ainda ficaram no molde.
- Deixar os comprimidos resfriarem, em temperatura ambiente, por um período adicional de 10-15 minutos antes de embalá-los.
- Embalar em blíster apropriado, sachê de alumínio ou frasco de vidro com algodão.

Estabilidade

O prazo de validade dos comprimidos preparados não deve exceder a 3 meses devido as características relativamente higroscópicas da preparação.

Embalagem e rotulagem

Devido a friabilidade dos comprimidos estes devem ser acondicionados em embalagens que possibilitem a integridade dos comprimidos como blíster com selagem destacável, sachês laminados ou ainda pote de vidro com uso de algodão suficiente para o preenchimento do espaço vazio do recipiente.

Referências bibliográficas

Hirani, J.J.; Rathod, D.A. & Vadalia, K.R. Orally Disintegrating Tablets: A Review. *Trop J Pharm Res*, April 2009; 8 (2):161-172.
Manivannan, R. & Parthiban, K.G. Recent Advances in Novel Drug Delivery Systems. *International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy,* 2010, 1(2) 316-326.

Valleri, M.; Mura, P.; Maestrelli, F.; Cirri, M.; Ballerini, R. Development and evaluation of glyburide fast dissolving tablets using solid dispersion technique. *Drug Dev Ind Pharma,* 2004; 30(5):525-534.

Dobetti, L. Fast-Melting Tablets: Developments and Technologies. *Pharmaceutical Technology Drug Delivery,* 2001. p.44-50.

Deepak, K. Orally disintegrating tablets. *Tablets and Capsules*, 2004; 7:30-35.

Brown, D. Orally disintegrating tablets: Taste over speed. *Drug Deliv Tech*, 2001; 3(6): 58-61.

Nand, P.; Vashist, N.; Anand, A.; Drabu, S. Mouth Dissolving Tablets – A Novel Drug Delivery System. *Internal Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology.* Volume I: Issue 3: Nov-Dec, 2010

FDA Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets, April 2007.

European Directorate for the Quality of Medicines (www.pheur.org), *Pharmeuropa* 10 (4), 547 (1998).

Sastry, S.V.; Nyshadham, J.R.; FIX, J.A. Recent technological advances in oral drug delivery – a review. (2000) *PSTT*, 3; 138-45.

GUPTA, A. et al. recent Trends of Fast Dissolving Tablet – An Overview of Formulation Technology. *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives* 2010; 1(1):1-10.

Panigrahi, R. & Behera, S. A Review on Fast Dissolving Tablets. WebmedCentral Quality and patient safety 2010,1(9):WMC00809.

Siddiqui, N.; Garg, G.; SharmA, P.K. Fast Dissolving Tablets: Preparation, Characterization and Evaluation: An Overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research,* 2004; 4(2):87-96.

Shukla, D.; Subhashis, C.; Singh, S.; Mishra, B. Mouth Dissolving Tablets I: An Overview of Formulation Technology.*Scientia Pharmaceutical*. 2009;77; 309-326.

FDA Guidance for Industry: Orally Disintegrating Tablets. Rockville, MD, Dec. 2008.

Bandari, S.; Mittapali, R.K.; Gannu, R.; Ym, R. Orodispersible tablets: an overview. *Asian J of Pharm.* 2008; 2:2-11.

Thakur, R.R.; Kashi, M. An unlimited scope for novel formulations as orally disintegrating systems: Present and future prospects. *Journal of Applied Pharmaceutical Sciences*, 2011; 01(01):13-19.

Lemos, H. Comprimidos orodispersíveis; aspectos tecnológicos. Porto Alegre: UFRGS, 2010. vi-29p.: il. Trabalho de conclusão de curso (graduação). UFRGS Faculdade de Farmácia.

Ferreira, A.O. Guia Prático da Farmácia Magistral. 4ª ed. São Paulo: Pharmabooks, 2011.

Agrawal, V.A.; Rajurkar, R.M.; Thonte, S.S.; Ingale, R.G. Fast Disintegrating Tablet as a New Delivery System. *Pharmacophore* 2011, 2(1),1-8.

Divete, S.; Kavitha, K; Sockan, G. N. Fast Disintegrating Tablets – An emerging trend. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research,* 2011; 6(2):18-22.