

Filmy ulegające rozpadowi w jamie ustnej – charakterystyka metod oceny ich jakości

Ewelina Łyszczarz¹, Renata Jachowicz¹

¹Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Ewelina Łyszczarz, Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska; e-mail: ewelina.lyszczarz@uj.edu.pl

Źródła finansowania

Artykuł powstał dzięki finansowemu wsparciu Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum, projekt nr N42/DBS/000081. Badania wykonano przy wsparciu finansowym Priorytetowego Obszaru Badawczego qLIFE w ramach Programu Strategicznego Inicjatywa Doskonałości w Uniwersytecie Jagiellońskim.

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2023.11.08

Zaakceptowano: 2023.12.01

Opublikowano on-line: 2023.12.07

DOI

10.32383/farmpol/176197

ORCID


Ewelina Łyszczarz –  0000-0002-8894-5812

Renata Jachowicz –  0000-0001-7623-2578

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC 

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Orodispersible films – characteristics of quality assessment methods

Orodispersible films (ODF) are defined in the European Pharmacopoeia as “single or multilayered sheets of suitable materials, to be placed in the mouth where they disperse rapidly”. They are indicated as an appropriate form of medicine for pediatric and geriatric patients suffering from mental disorders, as well as bedridden or uncooperative patients.

ODFs should be characterized by good mechanical properties and short disintegration time, as well as appropriate pharmaceutical availability of the active pharmaceutical ingredient (API). In addition, they should have a smooth surface, as well as an appropriate taste and texture that do not cause an unpleasant sensation in the mouth. For this reason, during research and development, special attention is paid to disintegration time, mechanical properties, size, texture, mouthfeel after application and disintegration, as well as taste. Due to the lack of pharmacopoeial guidelines on how to assess the quality of ODF films, different standards and tests proposed in the literature are used.

The disintegration time of the ODFs is indicated as a key factor affecting patients' acceptability of this dosage form. So far, many *in vivo* methods have been developed to assess this parameter. Among them, common methods using, i.e., a Petri dish, a slide frame, a slide frame and ball, a pharmacopoeial apparatus, as well as novel methods, i.e., using a model of the oral cavity and a tribometer are utilized.

Ensuring appropriate mechanical properties of ODFs developing this dosage form. According to the pharmacopoeial definition, the ODFs should “possess suitable mechanical strength to resist handling without being damaged”. In order to assess the mechanical properties of ODF films, tensile strength, puncture test and tear resistance tests are carried out. The aim of this study is to present and characterize the research methods which are applied to assess the quality of ODFs, with particular emphasis on methods used for disintegration time and mechanical properties assessment.

Keywords: orodispersible films (ODF), quality assessment of ODFs, disintegration time, mechanical properties, tribology.

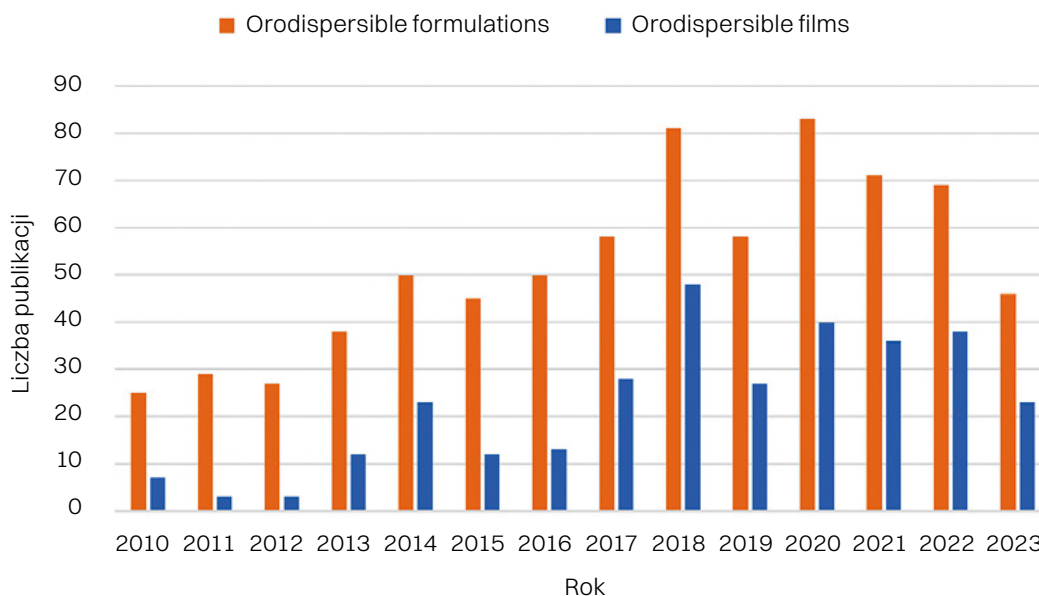
© Farm Pol, 2023, 79(8): 453–461

Odnutowywane w ostatnich latach zainteresowanie rozwojem postaci leków, odpowiednich dla pacjentów pediatrycznych i geriatrycznych podyktowane jest wciąż niewystarczającą dostępnością preparatów dostosowanych do ich potrzeb. Trudności związane z polykaniem kapsulek i tabletek występujące najczęściej u tych grup pacjentów mogą przyczyniać się do niewłaściwego sposobu ich aplikacji lub zaprzestania ich przyjmowania. Z tego względu na znaczeniu zyskują postaci leku ulegające rozpadowi w jamie ustnej, a wśród nich filmy ulegające rozpadowi w jamie ustnej (*orodispersible films*, ODFs, lamelki), o czym świadczy zwiększająca się liczba publikacji dotycząca tej problematyki (**rycina 1**). W ciągu ostatniej dekady opublikowano ponad 700 artykułów o tej tematyce, wśród nich około 300 dotyczyło filmów ODF. Analizy publikacji dokonano w oparciu o dane uzyskane ze strony Web of Science Core Collection. Z uwagi na różną nomenklaturę postaci ulegających rozpadowi w jamie ustnej stosowaną w piśmiennictwie, zastosowano następującą terminologię: *orodispersible* OR *orally disintegrating films/tablets/ minitables/granules*, OR *fast dissolving films* OR *oral lyophilisate*.

W monografii w Farmakopei Polskiej XII „Preparaty do stosowania w jamie ustnej”, filmy ulegające rozpadowi w jamie ustnej określane są jako lamelki, czyli jedno- lub kilkuwarstwowe płatki (filmy) wykonane z odpowiednich materiałów, które umieszczane w jamie ustnej ulegają szybkiemu rozproszeniu [1]. Polykane są w formie

roztworu lub zawiesiny. Mogą być wytwarzane różnymi metodami, takimi jak wylewania z odparowaniem rozpuszczalnika, elektroprzędzenia, ekstruzji topliwej, a także z zastosowaniem metod druku 2D (atramentowego, fleksograficznego) oraz druku 3D [2]. Filmy ODF są wskazywane jako odpowiednia postać leku dla pacjentów pediatrycznych, geriatrycznych, cierpiących na schorzenia psychiczne, a także obłożnie chorych lub niewspółpracujących. Łatwość aplikacji, dokładność dawkowania, możliwość doboru dawki leku dla indywidualnego pacjenta poprzez dostosowanie wielkości powierzchni filmu, to podstawowe zalety tej formy leku. Tak więc filmy ODF powinny charakteryzować się przede wszystkim dobrymi właściwościami mechanicznymi i krótkim czasem rozpadu. W lecznictwie zarejestrowano preparaty w postaci filmów ODF, m.in. zawierające substancje lecznicze o działaniu przeciwwymiotnym, przeciwpsychotycznym czy też stosowanymi w chorobie Alzheimera. Natomiast do obrotu w Polsce dopuszczono preparat zawierający cytrynian sildenafilu.

We wspomnianej monografii FP XII podkreślono konieczność uzyskania preparatów o odpowiednich właściwościach mechanicznych. Zalecane jest wykonanie badań uwalniania substancji leczniczej. W świetle braku wytycznych dotyczących metod oceny jakości filmów ODF, celowe jest zwrócenie uwagi na kryteria pozafarmakopelne. Z tego względu korzysta się m.in. z norm oraz badań proponowanych w piśmiennictwie. Zwraca się szczególną uwagę na czas rozpadu, rozmiar,



Rycina 1. Liczba publikacji dotyczących formułacji oraz filmów ulegających rozpadowi w jamie ustnej od roku 2010 (opracowane na podstawie Web of Science Core Collection, stan na 9.11.2023).

Figure 1. Number of publications on orodispersible formulations and orodispersible films since 2010 (based on Web of Science Core Collection, as of November 09, 2023).

teksturę, odczucie w jamie ustnej po ich aplikacji i rozpadzie, a także na smak [3–5].

Celem niniejszej pracy było przedstawienie oraz opisanie różnych metod stosowanych do oceny jakości filmów ODF, z uwzględnieniem nowych rozwiązań, w szczególności w zakresie metod oceny tekstury filmów ODF, czasu ich rozpadu oraz właściwości mechanicznych, w oparciu o dane z piśmiennictwa i własne doświadczenia. Wyszukiwanie artykułów prowadzono uwzględniając słowa kluczowe zawarte w pracach opublikowanych przede wszystkim w czasopismach z zakresu technologii farmaceutycznej. Z uzyskanego zbioru 292 publikacji, wybrano 43, kierując się doбором metod przydatnych do prawidłowej oceny właściwości filmów ODF.

Rozmiar filmów

Masa oraz grubość filmów zależą przede wszystkim od ilości inkorporowanej substancji leczniczej, rodzaju oraz zawartości polimeru, a także zastosowanego procesu technologicznego do ich wytwarzania [6–8]. Równomierne rozproszenie substancji leczniczej, a także uzyskanie filmów o jednolitej masie oraz grubości gwarantuje spełnienie wymagań farmakopealnych dotyczących jednolitości jednostek preparatów dawkowanych. W piśmiennictwie zazwyczaj masę gotowych filmów ocenia się przy użyciu wag analitycznych, natomiast ich grubość najczęściej jest mierzona przy użyciu mikrometru lub śruby mikrometrycznej [6, 7, 9–11]. W przypadku wytwarzania filmów ODF w skali przemysłowej metodą wylewania z odparowaniem rozpuszczalnika w sposób ciągły, korzystne jest stosowanie pomiarów *in line* grubości mokrej warstwy, np. przy użyciu chromatycznej konfokalnej sondy optycznej [8]. Na przykładzie filmów na bazie HPMC z kofeiną, wylewanych o grubości od 100 μm do 350 μm , wykazano, że stosowana metoda pomiarowa jest dokładna i precyzyjna i może być zastosowana zarówno do filmów transparentnych, jak i barwionych lub zawierających substancje w formie rozproszonej.

Tekstura powierzchni

Lepkość filmów ODF, ich kleistość do powierzchni języka po kontakcie ze śliną, a także wielkość cząstek pozostałych po rozpadzie są atrybutami tekstury filmów, wpływającymi na akceptowalność tej formy leku przez pacjentów [3, 4, 12]. Do ich oceny stosowane są badania przeprowadzane w warunkach *in vivo* na zdrowych ochotnikach lub w warunkach *in vitro* poprzez pomiar siły adhezji [3, 4]. Spośród innych badań *in vitro*

na uwagę zasługuje trybologia, która umożliwia ocenę takich cech produktu jak twardość, miękkość, chropowatość, śliskość, adhezyjność [6, 13, 14]. Jest również wskazywana jako odpowiednia metoda do oceny jakości różnych form leku podczas ich projektowania [15]. Metoda ta jest szeroko stosowana w przemyśle spożywczym, a niedawno znalazła również zastosowanie do oceny tekstury filmów ODF zawierających arypiprazol lub jego stałe rozproszenie z poloksamerem [6]. Analizę przeprowadzono przy użyciu reometru z przystawką do pomiarów trybologicznych. Zestaw ten składał się z nieruchomego pojemnika o objętości 10 mL, w którym umieszczono film i 4 mL wody oraz z płytki z 3 kulkami umieszczonej nad filmem, obracającej się ze wzrastającą prędkością od 0,001 do 1 rad/s, wywierając nacisk 1 N. Dokonano pomiarów współczynników tarcia pomiędzy wzajemnie oddziałującymi powierzchniami, tj. pomiędzy powierzchnią filmu i kulek, w ruchu względnym. Mniejsze wartości współczynników tarcia wskazują na gładszą i bardziej śliską powierzchnię. Wykazano, że obecność poloksameru jako nośnika stałego rozproszenia z arypiprazolem w filmach ODF korzystnie wpłynęła zarówno na uzyskanie filmów charakteryzujących się gładką powierzchnią, jak i całkowitym ich rozpuszczeniem podczas rozpadu, o czym świadczą niskie wartości współczynników tarcia zarówno przed, jak i po rozpadzie filmów. W przypadku filmów zawierających samą substancję leczniczą obserwowano zwiększenie wartości współczynnika tarcia wyznaczonego po rozpadzie filmów, co wynikało z obecności nierozpuszczonych cząstek substancji leczniczej.

Z kolei Desai i wsp. [13] zastosowali metodę trybologiczną do oceny wpływu masy cząsteczkowej polimeru błonotwórczego na wartości współczynników tarcia. Na przykładzie filmów na bazie soli sodowej karboksymetylocelulozy lub alkoholu poliwinylowego wykazano, że filmy sporządzone z polimerów o mniejszych masach cząsteczkowych charakteryzowały się większymi wartościami współczynników tarcia.

Ocena smaku

Z uwagi na rozpad filmów ODF w jamie ustnej, gorzki smak substancji leczniczej może być bardziej wyczuwalny niż w przypadku innych postaci leku, takich jak tabletki czy kapsułki. Jest też jednym z czynników mających wpływ na akceptowalność preparatu, zwłaszcza wśród pacjentów pediatrycznych. W przypadku filmów ODF najczęściej stosuje się dodatek substancji słodzących oraz esencji smakowych. Proponuje się również tworzenie kompleksów substancji

leczniczej z cyklodekstrynami, maltodekstrynami lub żywicami jonowymiennymi, albo mikrocząstek z substancją leczniczą [9, 16–18]. Skuteczność maskowania gorzkiego smaku substancji leczniczej oceniano w warunkach *in vivo* na zdrowych ochotnikach lub w warunkach *in vitro* przy użyciu elektronicznego języka [18, 19] (tabela 1).

Właściwości mechaniczne.

Zapewnienie odpowiednich właściwości mechanicznych filmom ODF jest kluczowe podczas projektowania tej postaci leku [22, 23]. Z uwagi na brak farmakopealnych metod dotyczących sposobu ich oceny, korzysta się z norm stosowanych do określenia wytrzymałości na rozciąganie tworzyw sztucznych, tj. EN ISO 527 [24–26] lub ASTM D882 [27] i ASTM D638 [28]. W normach zdefiniowano zarówno kształt próbki (rycina 2), jak i szybkość rozciągania. Próbkę filmu o kształcie wiośła umieszcza się między szczękami maszyny wytrzymałościowej i rozciąga z odpowiednią szybkością (rycina 3). W oparciu o wyniki uzyskane z testu wyznacza się moduł Younga, czyli moduł sprężystości podłużnej, nominalne naprężenie oraz wydłużenie. Na podstawie uzyskanych wyników ocenia się sztywność, wytrzymałość oraz elastyczność filmów [22]. Visser i wsp. [29] zaproponowali kryteria akceptacji dla idealnych filmów ODF, tj. wartości modułu Young'a poniżej 550 N/mm², nominalnego naprężenia powyżej 2 N/mm² oraz wydłużenia powyżej 10%. Z kolei Borges i wsp. [10], na podstawie analizy filmów ODF dostępnych na rynku, wykazali, że ww. wartości powinny mieścić się odpowiednio w zakresie 100–1500 N/mm², 15–35 N/mm² oraz 5–40%. Należy jednak podkreślić, że rozmiar analizowanych próbek oraz parametry testu były różne w obu badaniach.

Z uwagi na różnice w kształcie między próbkami stosowanymi w znormalizowanym teście na rozciąganie a standardowymi rozmiarami filmów dostępnych w lecznictwie, Preis i wsp. [30] zaproponowali ocenę właściwości mechanicznych filmów na podstawie ich odporności na przebicie. W metodzie tej sonda płaska lub kulista porusza się ze stałą prędkością, np. 1 mm/s w kierunku filmu umieszczonego w uchwycie z okrągłym otworem, aż do jego przebicia (rycina 4). Podczas testu rejestruje się maksymalną siłę konieczną do przebicia filmu oraz przemieszczenie sondy, od momentu kontaktu sondy z filmem do jego przebicia. Na ich podstawie wyznacza się wytrzymałość filmów na przebicie, energię przebicia oraz wydłużenie.

Badanie odporności filmów na zginanie jest kolejną metodą mającą zastosowanie do oceny elastyczności [22, 23, 33]. Metoda ta polega na zginaniu filmu aż do jego złamania. Takeuchi i wsp. [23] zastosowali maszynę wytrzymałościową, która umożliwiała zginanie filmu w tym samym miejscu, ze stałą szybkością oraz pod stałym kątem. Liczba zgięć koniecznych do złamania filmu została zarejestrowana automatycznie. Im większa liczba zgięć koniecznych do złamania filmu, tym większa jego elastyczność.

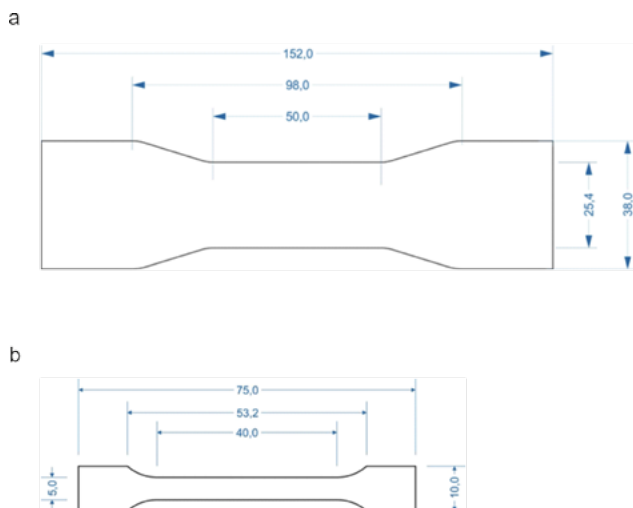
Oznaczenie resztkowej pozostałości wody

Obecność niewielkiej ilości wody w filmach jest konieczna do uzyskania odpowiednich właściwości mechanicznych. Zbyt mała lub zbyt duża jej ilość może skutkować powstaniem odpowiednio filmów kruchych i łamliwych lub lepkich i kleistych, co utrudnia pakowanie oraz aplikację. Ponadto, obecność wody w filmach może wpłynąć na rekrytalizację substancji leczniczej oraz zmniejszenie stabilności mikrobiologicznej.

Tabela 1. Przykłady oceny skuteczności maskowania smaku substancji leczniczej w filmach ODF.

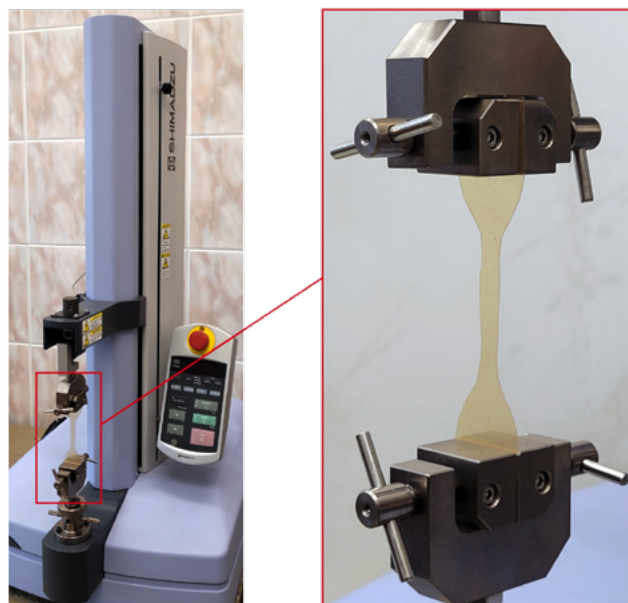
Table 1. Examples of taste masking assessment of API in ODFs.

Substancja lecznicza	Metoda maskowania smaku	Ocena maskowania smaku	Piśmiennictwo
Chlorowodorek betahistyny	utworzenie kompleksu z żywicą jonowymienną	analiza smaku przy użyciu elektronicznego języka	[16]
Dimenhydrinat	utworzenie kompleksu z maltodekstryną lub cyklodekstrynami (hydroksypropylo-β-CD SBE-β-CD)	analiza smaku przy użyciu elektronicznego języka	[20]
Donepezil	utworzenie kompleksu z cyklodekstryną (hydroksypropylo-β-CD)	analiza smaku przy użyciu elektronicznego języka	[21]
Prednizolon	powlekanie kationowym kopolimerem kwasu metakrylowego	badanie uwalniania substancji leczniczej w aparacie łopatkowym – analiza ilości uwolnionej substancji leczniczej po 1, 3, 5 i 10 min; uproszczone badanie uwalniania w strzykawce 10 ml – analiza ilości rozpuszczonej po 30 s	[9]
Rupatadyna	powlekanie etylocelulozą	<i>in vivo</i> na 6 zdrowych ochotnikach; analiza smaku przy użyciu elektronicznego języka; badanie uwalniania substancji leczniczej w aparacie łopatkowym – analiza ilości uwolnionej substancji leczniczej po 2, 4, 6, 8 i 10 min	[18]



Rycina 2. Przykłady kształtów i wymiarów próbek stosowanych w znormalizowanym teście na rozciąganie (a – próbka typu 4, b – próbka typu 5).

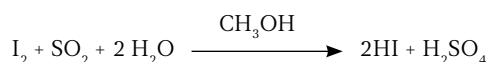
Figure 2. Examples of shapes and dimensions of samples used in the standardized tensile test (a – specimen type 4, b – specimen type 5).



Rycina 3. Badanie odporności filmów ODF na rozciąganie.
Figure 3. Determination of the tensile strength of ODFs.

W celu oznaczenia resztkowej pozostałości wody w filmach stosuje się różne metody, takie jak miareczkowa metoda Karla Fishera, dynamiczna sorpcja pary lub strata masy po suszeniu [10, 14, 22, 33].

Oznaczenie zawartości wody metodą Karla Fishera przeprowadza się w oparciu o ilościową reakcję wody z dwutlenkiem siarki i jodem w środowisku bezwodnego metanolu, w obecności zasady, zgodnie z równaniem:



Metodę tę zastosowali Borges i wsp. [10], oznaczając zawartość wody w 10 preparatach w formie filmów ODF dostępnych w lecznictwie. W wyniku przeprowadzonej analizy resztkową pozostałość wody w granicach od 3% do 6% uznali jako optymalną.

Badanie czasu rozpadu

Dotychczas w piśmiennictwie zaproponowano kilka metod do oceny czasu rozpadu filmów ODF, różniących się m.in. objętością użytego rozpuszczalnika, w zakresie od 0,2 mL do 900 mL oraz jego rodzajem. Zazwyczaj stosowana jest woda destylowana, bufor fosforanowy o pH 6,8 lub roztwór sztucznej śliny (tabela 2). Użycie dużych objętości rozpuszczalnika, np. 900 mL, tak jak w metodzie przy użyciu aparatu farmakopealnego, nie odzwierciedla warunków panujących w jamie ustnej oraz utrudnia różnicowanie poszczególnych formułacji między sobą [22, 31].



Rycina 4. Badanie odporności filmów ODF na przebicie.
Figure 4. Determination of the puncture strength of ODFs.

W związku z tym, proponuje się mniejsze objętości rozpuszczalnika, np. w badaniach przy użyciu szalki Petriego, ramki do slajdu oraz ramki do slajdu z kulką [3, 4, 6, 31].

W metodzie przy użyciu szalki Petriego film umieszczany jest na szalce wypełnionej odpowiednią ilością rozpuszczalnika, zazwyczaj od 2 do 6 mL. Szalka z filmem jest delikatnie

Tabela 2. Przykłady i charakterystyka metod badania czasu rozpadu filmów ODF w warunkach *in vitro*.

Table 2. Examples and characteristics of the *in vitro* disintegration time test methods of ODFs.

	Metoda lub stosowane urządzenie	Opis badania	Rozpuszczalnik	Objętość rozpuszczalnika	Ocena czasu rozpadu/uwagi
Ocena pęcznienia	Pomiar kąta zwilżania [32]	kropla rozpuszczalnika umieszczana na powierzchni filmów	woda destylowana	7,5 μ L	ocena wielkości kąta zwilżania po 30 s
	Termomechaniczny pomiar pęcznienia [32]	filmy od grubości 900 μ m umieszczone na tyglu, zwilżane rozpuszczalnikiem	woda destylowana	250 μ L	ocena stopnia spęcznienia
Małe objętości płynu	Metalowa siatka [22]	film umieszczony na metalowej siatce i zwilżany od spodu rozpuszczalnikiem	woda destylowana	-	brak widocznego filmu na powierzchni siatki
	Szalka Petriego [3, 31, 33]	film umieszczany na szalce Petriego z rozpuszczalnikiem, może być delikatnie mieszany	bufor fosforanowy (pH = 6,8), woda destylowana	2–25 mL	określenie czasu potrzebnego do rozpuszczenia filmu; trudności w określeniu czasu rozpadu, zwłaszcza transparentnych filmów
	Ramka do slajdu [31]	kropla rozpuszczalnika umieszczana na powierzchni filmów umieszczonych w ramce	woda destylowana	200 μ L	utworzenie otworu na powierzchni filmu przez kroplę wody; możliwość wchłonięcia wody przez film bez utworzenia otworu
	Ramka do slajdu z kulką [31]	kropla rozpuszczalnika oraz kulka o masie 4 g nanoszone na powierzchnię filmów umieszczonych w ramce	woda destylowana	900 μ L	utworzenie otworu na powierzchni filmu przez kroplę wody i przebicie filmu kulką; łatwa obserwacja czasu rozpadu filmów
	Analizator tekstury [34]	sonda wywierająca nacisk z siłą 5 g na film zwilżony rozpuszczalnikiem, umieszczony na stoliku analizatora	sztuczna ślina	1 mL	przebite film sondą
Duże objętości płynu	Sztuczny język [35]	film umieszczany na powierzchni silikonowego języka wykonującego cykliczne ruchy przyciskając film do przezroczystej płytki z siłą wynoszącą do 30 kPa	sztuczna ślina	1,5 mL/min	brak widocznego filmu na powierzchni sztucznego języka
	Aparat farmakopealny [31]	filmy umieszczane przy pomocy uchwytów w aparacie oraz obciążone obciążnikami o masie 3 g	woda destylowana	500–900 mL	przerwanie filmów i opadnięcie magnesów; duża objętość rozpuszczalnika nie odzwierciedlająca objętości śliny
	Modyfikowany aparat farmakopealny DTU [36]	filmy umieszczone horyzontalnie w uchwytach o kształcie litery L	woda destylowana, bufor fosforanowy (pH = 6,8), sztuczna ślina	700 mL	zerwanie/pęknięcie filmów; łatwa obserwacja czasu rozpadu z uwagi na horyzontalne umieszczenie filmów

wytrząsana z szybkością około 60–70 obr./min w celu odzwierciedlenia ruchów języka w jamie ustnej. Mierzony jest czas konieczny do całkowitego rozpuszczenia filmu. Jednak obserwacja końcowego punktu czasu rozpadu, w szczególności bezbarwnych filmów, może być utrudniona i zależna jest od subiektywnej oceny osoby przeprowadzającej badanie [31].

W przypadku metody przy użyciu ramki do slajdu, film umocowany jest w ramce i przy pomocy pipety automatycznej nanoszone jest na jego powierzchnię 200 μ L rozpuszczalnika [31]. Jako czas rozpadu filmów przyjmuje się czas, po którym kropla rozpuszczalnika utworzy otwór na powierzchni filmów. Często jednak użyta ilość rozpuszczalnika może być zbyt mała, aby przerwać ciągłość matrycy filmu, przez co pomiar czasu rozpadu może być utrudniony. Z tego względu zaproponowano modyfikację tej metody poprzez wprowadzenie dodatkowego obciążenia, tj. kulki o masie 4 g, a także zwiększenie ilości

roztworu rozpuszczalnika do 900 μ L. W zmodyfikowanej metodzie, za czas rozpadu uznaje się przebicie filmu kulką [31].

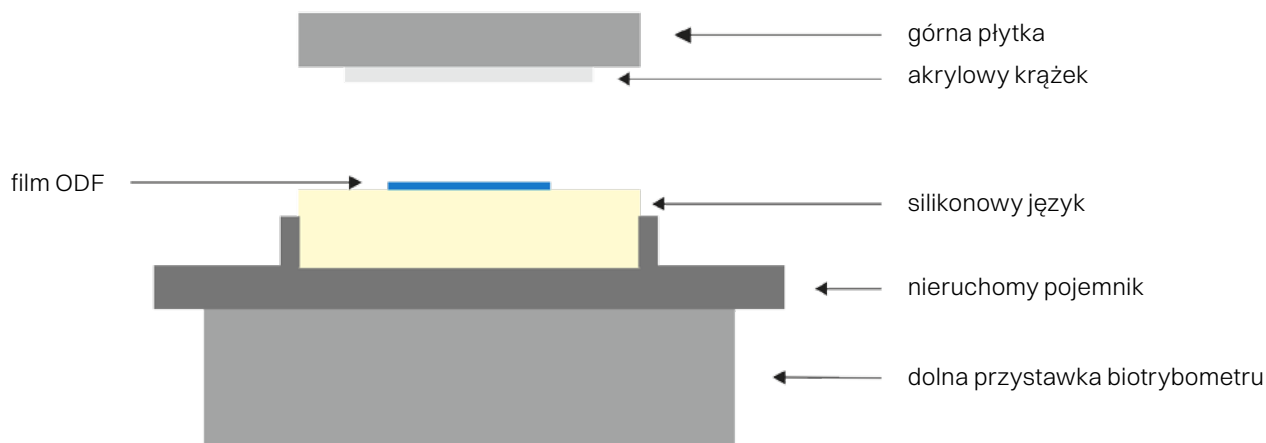
Nowe rozwiązania w zakresie badania czasu rozpadu filmów ODF w warunkach *in vitro* zaproponowali Redfearn i wsp. [35] oraz Desai i wsp. [13]. W tym celu zastosowano model jamy ustnej (*Oral Cavity Model*, OCM), który we wcześniejszych badaniach użyto do oceny płynięcia płynów nienewtonowskich w trakcie połykania. Model ten składa się z akrylowej nieruchomej płytki oraz miękkiego silikonu, które imitują odpowiednio podniebienie twarde i powierzchnię języka. Film ODF umieszczany jest w centralnym położeniu na powierzchni silikonowego języka, zwilżany rozpuszczalnikiem z szybkością odpowiadającą przepływowi śliny, tj. 1,5 mL/min, a następnie poddawany cyklicznym ruchom języka. W ten sposób film jest dociskany do akrylowej płytki ze zwiększającą się siłą w zakresie od 0 do 30 kPa przez 0,7 s [35].

Z kolei Desai i wsp. [13] zastosowali biotrybometr. Filmy ODF umieszczono na miękkim silikonie imitującym język, który umocowano do nieruchomego pojemnika. Do górnej ruchomej płytki przymocowano akrylowy krążek imitujący podniebienie twarde. Płytkę tę przesuwano ruchem posuwisto-zwrotnym z szybkością poślizgu 300 mm/s wywierając nacisk 1 N na silikonowy język. Podczas badania film zwilżano roztworem sztucznej śliny z szybkością 1,5 mL/min. Schemat przystawki do biotrybometru przedstawiono na **rycynie 5**. Metodę tę zastosowano do oceny czasu rozpadu filmów ODF sporządzonych metodą druku 3D z alkoholu poliwinylowego lub karboksymetylocelulozy sodowej o różnych masach cząsteczkowych. W celach porównawczych przeprowadzono również badanie czasu rozpadu przy użyciu modelu jamy ustnej (OCM) oraz szalki Petriego. Czas rozpadu filmów sporządzonych na bazie karboksymetylocelulozy sodowej oznaczony przy użyciu biotrybometru wyniósł około 10 s, natomiast w przypadku zastosowania OCM był dłuższy niż 180 s, niezależnie od masy cząsteczkowej polimeru. W przypadku użycia szalki Petriego wykazano różnice w wartościach czasu rozpadu filmów w zależności od masy cząsteczkowej, dla polimeru o mniejszej masie cząsteczkowej jego wartość wyniosła około 25 s, o większej była wyższa niż 180 s. Natomiast czas rozpadu filmów wykonanych z PVA o mniejszej masie cząsteczkowej był około 3- i 4-krotnie krótszy niż zarejestrowany przy użyciu metody OCM i biotrybometru. W przypadku użycia PVA o większej masie cząsteczkowej, czas rozpadu oznaczony przy użyciu szalki Petriego i biotrybometru wyniósł około 20 s, natomiast przy zastosowaniu metody OCM filmy ODF nie uległy rozpadowi w czasie do 180 s.

Uwalnianie substancji leczniczej

Badanie uwalniania substancji leczniczej jest jednym z najczęściej przeprowadzanych badań stosowanych do kontroli jakości produktu leczniczego. Jest też jedynym badaniem farmakopealnym wymagany dla filmów ODF [1]. Stosowana metoda badania powinna być powtarzalna, dokładna oraz umożliwiająca różnicowanie formułacji w zależności od ich składu oraz profilów uwalniania [37].

W przypadku filmów ODF badanie uwalniania substancji leczniczej prowadzi się przy użyciu aparatu koszyczkowego, łopatkowego lub przepływowego, przy czym zaleca się zwiększoną częstotliwość pobierania próbek w początkowych punktach czasowych [22, 37, 38]. Warunki prowadzenia badania w aparacie farmakopealnym 1 i 2 często nie odzwierciedlają warunków fizjologicznych, w szczególności w zakresie objętości medium. Aby zapobiec unoszeniu się filmów na powierzchni płynu w aparacie łopatkowym, umieszcza się je w obciążnikach wykonanych ze stali nierdzewnej, tzw. sinkerach [6, 7], lub przymocowuje do szkiełek zegarkowych dwustronną taśmą klejącą [37], co pozwala na ich umieszczenie bezpośrednio pod łopatkami mieszadła. Z kolei zastosowanie aparatu przepływowego jest szczególnie zalecane dla filmów ODF zawierających substancję leczniczą o przedłużonym uwalnianiu lub w postaci nanocząstek [37, 39]. W aparacie tym film umieszczany jest horyzontalnie pomiędzy szklanymi kulkami [40] albo wertykalnie, np. przy pomocy uchwytów sporządzonych metodą druku 3D [37, 39]. Dane z piśmiennictwa wskazują, że badanie szybkości uwalniania może być przeprowadzone również przy użyciu aparatu do mikrofluidyki lub komór dyfuzyjnych Franza [22].



Rycina 5. Schemat przystawki biotrybometru stosowanej do analizy czasu rozpadu i właściwości trybologicznych filmów ODF.
Figure 5. Schematic of the biotribometer attachment used to analyze the disintegration time and tribological properties of ODFs.

Badanie stabilności

Badania stabilności są istotnymi badaniami prowadzonymi zarówno podczas opracowywania formuacji, w celu wybrania odpowiedniego składu leku oraz jego opakowania, jak i po wprowadzeniu produktu do lecznictwa, aby zapewnić bezpieczeństwo jego stosowania. W przypadku filmów ODF analizowany jest wpływ warunków oraz czasu przechowywania na jednolitość masy, grubość, zawartości substancji leczniczej, a także na czas rozpadu, właściwości mechaniczne, uwalnianie substancji leczniczej oraz na właściwości fizykochemiczne substancji leczniczej w filmach. Filmy oceniane są po przechowywaniu bez opakowania lub w opakowaniu, np. saszetkach wykonanych z folii aluminiowej, w komorach klimatycznych z regulowaną temperaturą i wilgotnością, zazwyczaj w warunkach 21°C/45% RH, 25°C/60% RH, a także dodatkowo 40°C/75% RH, a próbki pobierane są po okresie przechowywania, np. po 1, 3, 6 miesiącach lub dłuższym [7, 41]. Ponadto, w przypadku filmów z nadrukowanym roztworem substancji leczniczej w postaci kodu QR (ang. *quick response*) proponowana jest ocena wpływu warunków przechowywania na czytelność kodu. W tym celu w piśmiennictwie proponowane jest przechowywanie filmów ODF np. w eksykatorze w temperaturze pokojowej przy wilgotności względnej 75% lub 95%, a także w komorze klimatycznej w warunkach 40°C/75% RH [42, 43].

Podsumowanie

Zarówno w Farmakopei Europejskiej, jak i w Farmakopei Amerykańskiej nie określono sposobu oceny jakości filmów ODF. Z tego względu równocześnie z rozwojem formuacji filmów ODF opracowywane są metody ich badania. W niniejszym artykule przedstawiono dotychczas opisane w piśmiennictwie metody badań filmów ODF, z uwzględnieniem nowych rozwiązań w zakresie oceny tekstury filmów ODF, a także czasu ich rozpadu, tj. badań trybologicznych oraz przy użyciu modelu jamy ustnej. Różnorodność testów oraz brak kryteriów akceptacji może stanowić trudność w opracowaniu formuacji o odpowiedniej jakości. Tym samym istnieje konieczność opracowania standaryzowanych metod badawczych.

Piśmiennictwo

1. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Farmakopea Polska XII. Warszawa; 2020.
2. Łyszczarz E, Niwiński K, Jachowicz R. Orodispersible films (ODF) in individualized therapy. *Farm Pol.* 2019; 75(10): 568–574.
3. Scarpa M, Paudel A, Klopogge F et al. Key acceptability attributes of orodispersible films. *Eur J Pharm Biopharm.* 2018; 125:131–140.
4. Abdelhakim HE, Williams GR, Craig DQM et al. Human mouthfeel panel investigating the acceptability of electrospun and solvent cast orodispersible films. *Int J Pharm.* 2020; 585: 119532.
5. Morath B, Sauer S, Zaradzki M, Wagner AH. Orodispersible films – Recent developments and new applications in drug delivery and therapy. *Biochem Pharmacol* 2022; 200: 115036.
6. Łyszczarz E, Hofmanová J, Szafraniec-Szczęsny J, Jachowicz R. Orodispersible films containing ball milled aripiprazole-poloxamer[®]407 solid dispersions. *Int J Pharm.* 2020; 575: 118955.
7. Łyszczarz E, Brniak W, Szafraniec-Szczęsny J et al. The Impact of the Preparation Method on the Properties of Orodispersible Films with Aripiprazole: Electrospinning vs. Casting and 3D Printing Methods. *Pharmaceutics* 2021; 13(8): 1122.
8. Niese S, Quodbach J. Application of a chromatic confocal measurement system as new approach for in-line wet film thickness determination in continuous oral film manufacturing processes. *Int J Pharm.* 2018; 551(1–2): 203–211.
9. Brniak W, Maślak E, Jachowicz R. Orodispersible films and tablets with prednisolone microparticles. *Eur J Pharm Sci.* 2015; 75: 81–90.
10. Borges AF, Silva C, Coelho JFJ, Simões S. Outlining critical quality attributes (CQAs) as guidance for the development of orodispersible films. *Pharm Dev Technol.* 2017; 22(2): 237–245.
11. Preis M, Pein M, Breitreutz J. Development of a Taste-Masked Orodispersible Film Containing Dimenhydrinate. *Pharmaceutics* 2012; 4: 551–562.
12. Linne B, Simons CT. Quantification of Oral Roughness Perception and Comparison with Mechanism of Astringency Perception. *Chem. Senses* 2017; 42(7):525–535.
13. Desai N, Masen M, Cann P et al. Modernising Orodispersible Film Characterisation to Improve Palatability and Acceptability Using a Toolbox of Techniques. *Pharmaceutics* 2022; 14(4): 732.
14. Gupta MS, Kumar TP. Characterization of Orodispersible Films: An Overview of Methods and Introduction to a New Disintegration Test Apparatus Using LDR – LED Sensors. *J Pharm Sci.* 2020; 109(10): 2925–2942.
15. Hofmanová JK, Mason J, Batchelor HK. Tribology provides an in vitro tool that correlated to in vivo sensory data on the mouthfeel of coated tablets. *Int J Pharm.* 2021; 597: 120323.
16. Shang R, Liu C, Quan P et al. Effect of drug-ion exchange resin complex in betahistine hydrochloride orodispersible film on sustained release, taste masking and hygroscopicity reduction. *Int J Pharm.* 2018; 545(1–2): 163–169.
17. Cupone IE, Sansone A, Marra F et al. Orodispersible Film (ODF) Platform Based on Maltodextrin for Therapeutic Applications. *Pharmaceutics* 2022; 14(10): 2011.
18. Olechno K, Maciejewski B, Głowacz K et al. Orodispersible Films with Ropivacaine Hydrochloride Enclosed in Ethylcellulose Microparticles as Drug Delivery Platform with Taste-Masking Effect. *Materials* 2022; 15(6): 2126.
19. Maślak E, Brniak W, Jachowicz R. Preparaty ulegające rozpadowi w jamie ustnej jako leki pediatryczne. *Farm Pol.* 2015; 71(8): 515–528.
20. Preis M, Pein M, Breitreutz J. Development of a Taste-Masked Orodispersible Film Containing Dimenhydrinate. *Pharmaceutics* 2012; 4(4): 551–562.
21. Liu T, Wan X, Luo Z et al. A donepezil/cyclodextrin complexation orodispersible film: Effect of cyclodextrin on taste-masking based on dynamic process and in vivo drug absorption. *Asian J Pharm Sci.* 2019; 14(2): 183–192.
22. Wasilewska K, Winnicka K. How to assess orodispersible film quality? A review of applied methods and their modifications. *Acta Pharm.* 2019; 69(2): 155–176.
23. Takeuchi Y, Ikeda N, Tahara K, Takeuchi H. Mechanical characteristics of orally disintegrating films: Comparison of folding endurance and tensile properties *Int J Pharm.* 2020; 589: 119876.
24. Din Deutsches Institut für Normung. DIN EN ISO 527–1 Plastics—General Principles of the Determination of Tensile Properties. ISO Standards. Berlin, Germany; 1996.
25. Din Deutsches Institut für Normung. DIN EN ISO–527–2 Determination of Tensile Properties of Plastics. Berlin, Germany; 1996.
26. Din Deutsches Institut für Normung. DIN EN ISO–527–3 Plastics—Determination of Tensile Properties. Berlin, Germany; 2002.
27. ASTM D882–02. Standard Test Method for Tensile Properties of Thin Plastic Sheeting. 2002.
28. ASTM D638–14. Standard Test Method for Tensile Properties of Plastics. ASTM International. 2015.
29. Visser JC, Dohmen WMC, Hinrichs WLJ, Breitreutz J, Frijlink HW, Woerdenbag HJ. Quality by design approach for optimizing

- the formulation and physical properties of extemporaneously prepared orodispersible films. *Int J Pharm.* 2015; 485(1-2): 70-76.
30. Preis M, Knop K, Breitzkreutz J. Mechanical strength test for orodispersible and buccal films. *Int J Pharm.* 2014; 461(1-2): 22-29.
 31. Speer I, Steiner D, Thabet Y et al. Comparative study on disintegration methods for oral film preparations. *Eur J Pharm Biopharm.* 2018; 132: 50-61.
 32. Garsuch V, Breitzkreutz J. Novel analytical methods for the characterization of oral wafers. *Eur J Pharm Biopharm.* 2009; 73(1): 195-201.
 33. Centkowska K, Lawrecka E, Sznitowska M. Technology of Orodispersible Polymer Films with Micronized Loratadine—Influence of Different Drug Loadings on Film Properties. *Pharmaceutics* 2020; 12(3): 250.
 34. Al-Nemrawi NK, Dave RH. Formulation and characterization of acetaminophen nanoparticles in orally disintegrating films. *Drug Deliv* 2016; 23(2):540-549.
 35. Redfean A, Scarpa M, Orlu M, Hanson B. In Vitro Oral Cavity Model for Screening the Disintegration Behavior of Orodispersible Films: A Bespoke Design. *J Pharm Sci.* 2019; 108(5): 1831-1836.
 36. Low A, Kok SL, Khong Y et al. A New Test Unit for Disintegration End-Point Determination of Orodispersible Films. *J Pharm Sci* 2015; 104(11): 3893-3903.
 37. Speer I, Preis M, Breitzkreutz J. Dissolution testing of oral film preparations: Experimental comparison of compendial and non-compendial methods. *Int J Pharm* 2019; 561: 124-134.
 38. Brown CK, Friedel HD, Barker AR et al. FIP/AAPS Joint Workshop Report: Dissolution/In Vitro Release Testing of Novel/Special Dosage Forms. *AAPS PharmSciTech* 2011; 12(2): 782-794.
 39. Speer I, Preis M, Breitzkreutz J. Prolonged drug release properties for orodispersible films by combining hot-melt extrusion and solvent casting methods. *Eur J Pharm Biopharm* 2018; 129: 66-73.
 40. Krull SM, Patel HV, Li M et al. Critical material attributes (CMAs) of strip films loaded with poorly water-soluble drug nanoparticles: I. Impact of plasticizer on film properties and dissolution. *Eur J Pharm Sci.* 2016; 92: 146-155.
 41. Woertz C, Kleinebudde P. Development of orodispersible polymer films containing poorly water soluble active pharmaceutical ingredients with focus on different drug loadings and storage stability. *Int J Pharm.* 2015; 493(1-2): 134-145.
 42. Edinger M, Bar-Shalom D, Sandler N et al. QR encoded smart oral dosage forms by inkjet printing. *Int J Pharm.* 2018; 536(1): 138-145.
 43. Öblom H, Cornett C, Bötter J et al. Data-enriched edible pharmaceuticals (DEEP) of medical cannabis by inkjet printing. *Int J Pharm.* 2020; 589: 119866.