

Antidepresivi i anksiolitici: novine u formulaciji tableta

Jelena Parojčić, Svetlana Ibrić, Zorica Đurić

Institut za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju,
Farmaceutski fakultet, Beograd

Kratak sadržaj

Izbor farmaceutskog oblika doziranja koji će pored odgovarajuće terapijske efikasnosti, bezbednosti i stabilnosti obezbediti i komfornost uzimanja leka (u pogledu puta i načina primene leka i/ili učestalosti doziranja), a time dovesti i do bolje saradnje sa pacijentom, postaje sve značajniji faktor u razvoju novih lekovitih preparata. Stepem prihvatljivosti od strane pacijenta je od posebne važnosti za uspeh terapije, naročito u slučaju kada postoji potreba za redovnom primenom lekova u produženom vremenskom periodu. U skladu sa tim, novine u formulaciji tableta sa antidepresivima i anksioliticima odnose se, uglavnom, na razvoj preparata sa modifikovanim/usporenim oslobađanjem aktivne komponente, kao i razvoj tableta koje se raspadaju gotovo trenutno i olakšavaju gutanje preparata. Farmaceutsko – tehnološka rešenja primenjena u razvoju novih vrsta tableta brojna su i raznolika. U ovom radu dat je pregled tehnologija zastupljenih u komercijalno dostupnim preparatima iz grupe lekova sa antidepresivnim i anksiolitičnim delovanjem, kao i njihove osnovne prednosti i nedostaci.

Izborom odgovarajućeg lekovitog oblika potrebno je obezbediti pogodan način primene leka s ciljem postizanja optimalnog terapijskog efekta, stabilnosti, bezbednosti i prihvatljivosti za pacijenta, te, često, može biti veoma značajan faktor koji utiče na postignut stepen saradnje sa pacijentom. Razmatranja koja se odnose na postizanje „prihvatljivosti od strane pacijenta” naročito su značajna kada se radi o dugotrajnoj terapiji, kada komfornost režima doziranja pospešuje efikasnost terapije, kao i kada se radi o terapiji depresije i anksioznih stanja koji mogu dovesti do izmenjenog stava pacijenta prema uzimanju lekova (1-3). Kada se razmatra primena lekova u terapiji depresije i anksioznih poremećaja, u zavisnosti od ciljanog terapijskog efekta, prednost mogu imati različiti lekoviti oblici i/ili terapijski sistemi. Dok je u slučaju akutne agitacije ili anksioznosti potrebno obezbediti brzu resorpciju leka i brzo ispoljavanje terapijskog efekta, u slučaju terapije depresije kao hroničnog stanja, prednost se daje pogodnosti režima doziranja, obezbeđenju reproduktivne bioraspoloživosti i dobroj podnošljivosti od strane pacijenta. Najveći broj komercijalno dostupnih preparata je u obliku konvencionalnih tableta, međutim, sve više se radi na razvoju tableta ili kapsula sa modifikovanim, pre svega, produženim oslobađanjem. Drugu vrstu „novine” predstavljaju formulacije tableta koje se raspadaju veoma brzo i u kontaktu sa minimalnom količinom tečnosti, što se nakon peroralne primene postiže dok je lekoviti oblik još u ustima (orodisperzibilne tablete, ODT).

Novi pristupi u formulaciji nesumnjivo mogu da obezbede mnoge prednosti u terapiji i dovedu do njenog unapređenja, dok, s druge strane, velike farmaceutske kompanije ovo koriste i kao mogućnost da se produži vreme trajanja patentne zaštite i na taj način ostvare svoja prava i prihod na tržištu kojim sve više dominiraju „generički” proizvođači.

Primena preparata sa modifikovanim oslobađanjem takođe dovodi u pitanje mogućnost međusobne zamene lekova u terapiji, s obzirom na raznolikosti u formulaciji, a time i mehanizmu i kinetici oslobađanja aktivne komponente kako *in vitro*, tako i *in vivo* u organizmu.

Proces razvoja formulacije sa modifikovanim oslobađanjem je dugotrajan i zahteva znatna materijalna sredstva. Sve češće se razvojem sofisticiranih terapijskih sistema bave specijalizovane istraživačke institucije, koje, zatim, finalnu tehnologiju nude proizvođačima lekova, te su slična ili ista tehnološka rešenja zastupljena u lekovitim preparatima različitih proizvođača. Pored toga, omogućena je primena jedinstvenih tehnoloških rešenja u preparatima koji sadrže različite aktivne komponente.

Orodisperzibilne tablete

U širem smislu, orodisperzibilne tablete (ODT) bi se mogle svrstati u grupu tableta sa modifikovanim oslobađanjem. Međutim, prema opštoj monografiji Evropske Farmakopeje, ova vrsta tableta se izdvaja kao poseban farmaceutski oblik (4). Kao što je već pomenuto, njihova osnovna karakteristika je da omogućavaju izuzetno brzo raspadanje tablete u prisustvu minimalne količine tečnosti. Na taj način objedinjene su prednosti primene tečnih lekovitih oblika, kao što je lakoća gutanja i brži terapijski efekat, s jedne strane i prednosti čvrstih farmaceutskih oblika, kao što je stabilnost i jednostavno pakovanje, transport i skladištenje, s druge strane. Ovakav pristup formulaciji tableta pruža brojne prednosti u situacijama kada je potrebno postići brz početak dejstva leka (analgetici, antimigrenozni lekovi, anksiolitici), kada se radi o populaciji pacijenata koji imaju probleme sa gutanjem (deca, starije osobe), kao i u slučaju radno aktivnih osoba na radnom mestu, na putovanju. Orodisperzibilne tablete treba da se raspadnu u ustima za manje od 60 s. Pri tome je veoma značajno da se obezbedi odgovarajuća korekcija ukusa i izbegne bilo kakav neprijatan osećaj „suvoće” ili „peska” u ustima nakon njihove primene. Važno je naglasiti da primena leka u obliku orodisperzibilnih tableta ne mora nužno da znači i brže oslobađanje aktivne komponente i njenu brzu resorpciju.

Pristup formulaciji orodisperzibilnih tableta podrazumeva primenu različitih pomoćnih materija i tehnoloških rešenja, uslovljeno, pre svega, izborom metode za izradu tableta. Prvi orodisperzibilni preparati izrađeni su primenom metode sušenja smravanjem (liofilizacija), ali je moguća i primena metode direktne kompresije uz prisustvo rastvornih ekscipijenasa, superdezintegratora ili blage efervescencije; metoda oblikovanja komprimovanjem u kalupe, metoda izrade poroznih hidrofilnih matriksa uz primenu sušenja raspršivanjem; primena čvrstih disperzija, kao i primena isparljivih sastojaka (sastojaka koji podležu sublimaciji) da bi se obezbedio porozitet matriksa (5-8). Pregled mogućih pristupa formulaciji orodisperzibilnih tableta, kao i odgovarajućih patentiranih tehnoloških rešenja i njihovih osnovnih karakteristika, dat je u Tabeli I.

Kritični faktor u formulaciji orodisperzibilnih tableta iz aspekta njihove prihvatljivosti za pacijenta predstavlja korekcija ukusa. Ovo se najčešće postiže kombinovanim efektom mikroinkapsulacije, odnosno, oblaganjem čestica lekovite supstance različitim polimerima uz primenu rastvornih sredstava za dopunjavanje i odgovarajućih zaslađivača, boja i aroma. Pri tome je potrebno imati u vidu da svaki postupak kompleksiranja ili inkapsulacije lekovite supstance s ciljem korekcije ukusa istovremeno može uticati i na proces rastvaranja lekovite supstance, a time i njenu brzinu resorpcije.

Tabela I Pregled najznačajnijih tehnoloških rešenja za izradu orodisperzibilnih tableta

Table I Summary of the most important orally disintegrating tablet technologies

patentirana tehnologija	farmaceutski oblik	vreme dezintegracije (s)	karakteristike i napomene	komercijalni preparati iz grupe antidepresiva, anksiolitika i neuroleptika
Zydis	tanki matriksi izrađeni liofilizacijom	2 - 5	porozna struktura, visoka friabilnost pakovanje u blistere, osetljive na vlagu	olanzapin (<i>Zyprexa Zydis</i>) klonazepam (<i>Klonopin Wafer</i>)
Orodis	komprimovane tablete	15 - 30	zadovoljavajuća čvrstina i mehanička otpornost	
OraSolv	komprimovane tablete (uz primenu efervescencije)	5 - 45	pakovanje u blistere	mirtazapin (<i>Remeron SolTabs</i>) klozapin (<i>FazaClo</i>)
DuraSolv			poboljšana mehanička otpornost može se pakovati u zbirno pakovanje	alprazolam (<i>Niravam</i>)
Frosta	komprimovane tablete	10	dobre mehaničke karakteristike	
FlashTab	komprimovane tablete	30 - 60	slične konvencionalnim tabletama, lekovita supstanca u mikrokristalnom obliku ili u obliku mikrogranula	
FlashDose	komprimovane tablete	5 - 15	matriks sastavljen iz vlakana kristal šećera	
Nanocrystal Nanomelt	liofilizat ili komprimovane tablete		nanočestice inkorporirane u matriks koji se brzo dezintegriše	
Wowtab	oblikovane tablete	15	zadovoljavajuća čvrstina, poboljšana korekcija ukusa sadrži modifikovane polisaharide i druge u vodi rastvorne ekscipijense	

Liofirizirane tablete se izrađuju metodom sušenja smrzavanjem iz prethodno pripremljene disperzije koja sadrži odgovarajuća sredstva za dopunjavanje, sredstva za vezivanje i sredstva za raspadanje uz dodatak korigensa ukusa. Pripremljena smeša se puni u odgovarajuće kalupe (blistere), a zatim podvrgava liofilizaciji. Izrađene tablete su veoma porozne, lagane i raspadaju se za manje od 10 s. Istovremeno, ovakve tablete su veoma krte i neotporne na lom i prisustvo vlage tako da izbor adekvatnog pakovanja predstavlja dodatni problem. Prve komercijalno dostupne ODT bile su zasnovane na ovoj tehnologiji (Zydis, Scherer/Cardinal Health).

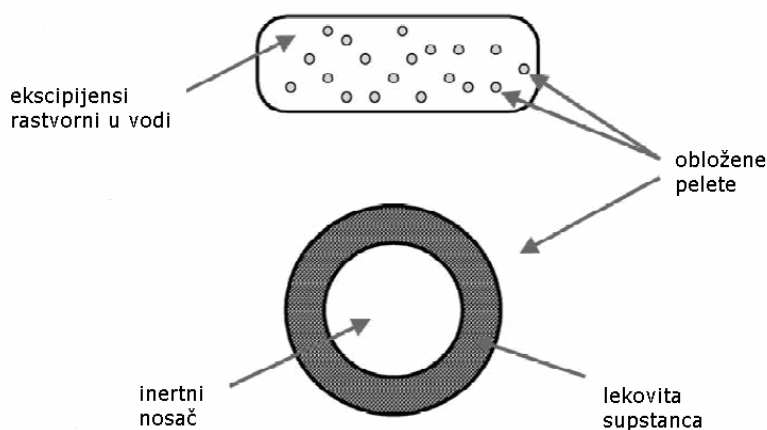
Izrada tableta metodom direktne kompresije pruža nesporne prednosti u pogledu postupka izrade u industrijskim uslovima. S druge strane, veoma je teško na ovaj način postići zadovoljavajuću brzinu dezintegracije. Stoga se klasičan pristup formulaciji modifikuje primenom relativno visoke koncentracije superdezintegratora, primenom efervescencije ili smeše šećera i polimera koji se veoma brzo rastvaraju. Ovaj poslednji pristup primenjuje se i u izradi tzv „oblikovanih” (engl. *molded*) tableta koje, zapravo, predstavljaju sisteme tipa čvrstih disperzija aktivne komponente u smeši rastvornih polimera i šećera. Jedan od kritičnih parametara u razvoju formulacije komprimovanih orodisperzibilnih tableta jeste vrsta i koncentracija dodatog sredstva za raspadanje (9). Izuzetno brzo raspadanje tableta omogućeno je razvojem, takozvanih, superdezintegratora, kao što su kroskarmeloza (natrijum karboksimetilceluloza povezana unakrsnim vezama između polimernih lanaca), krosповidon, natrijum skrob glikolat. Kao sredstvo za dopunjavanje u ovoj vrsti preparata, najčešće se koristi manitol zahvaljujući odgovarajućoj ravnoteži u pogledu slatkoće, rastvorljivosti, osećaja koji stvara u ustima i brzom redispergovanju.

Posebni problemi u razvoju ODT preparata odnose se na postizanje i procenu zadovoljavajuće korekcije ukusa leka, kao i razvoj metodologije za procenu kvaliteta i postavljanje odgovarajućih specifikacija. Primenom oficinalnih aparatura za ispitivanje raspadljivosti tableta, u slučaju orodisperzibilnih preparata postiže se vreme dezintegracije od svega nekoliko sekundi, bez obzira na razlike u sastavu formulacije i/ili vrsti preparata. U skladu s tim, potrebno je razviti odgovarajuću metodologiju koja bi omogućila bolju procenu uticaja procesnih faktora i faktora formulacije na karakteristike gotovog proizvoda. Takođe je potrebno razviti odgovarajuću metodu za ispitivanje brzine rastvaranja lekovite supstance iz preparata koja bi ukazivala na *in vivo* ponašanje preparata (10). Interesantan je pristup optimizaciji formulacije i proceni kvaliteta orodisperzibilnih preparata u pogledu ukusa i osećaja koji stvara u ustima uz primenu tzv. elektronskog jezika („*e-tongue*”). Radi se o uređaju koji se sastoji iz elektronskih senzora koji detektuju

rastvorena organska i neorganska jedinjenja i kvantifikuju ih na osnovu potenciometrijskih merenja. „Prepoznavanje” ukusa dešava se na nivou softvera, gde se podaci prikupljeni potenciometrijskim merenjima objedinjuju radi prikazivanja odgovarajućeg profila (11).

Remeron SolTab

Mirtazapin je dobro poznat lek iz grupe tetracikličnih antidepresiva koji je komercijalno prisutan dugi niz godina u obliku konvencionalnih tableta (Remeron). S ciljem da se omogući adekvatna primena leka kod pacijenata koji imaju poteškoće pri gutanju, razvijena je nova formulacija leka zasnovana na patentiranoj OraSolv tehnologiji. Primenjeno tehnološko rešenje podrazumeva da je aktivna komponenta inkorporirana u obložene pelete koje su komprimovane u tablete uz dodatak odgovarajućih rastvornih sredstava za dopunjavanje i sredstava za vezivanje (Slika 1).



Slika 1. Mirtazapin SolTab : šematski prikaz terapijskog sistema
Figure 1. Mirtazapine SolTab drug delivery system

Brza dezintegracija tablete zasnovana je na gotovo neprimetnoj efervescenciji. Korekcija ukusa je postignuta primenom efervescencije, adekvatnim izborom zaslađivača i aroma, kao i oblaganjem čestica lekovite supstance. Prilikom tabletiranja primenjuju se relativno male sile kompresije da bi se zadržalo svojstvo lake i brze raspadljivosti. Kako se radi se o tabletama sklonim lomu i habanju, patentiran je i specijalan sistem za pakovanje. Dezintegracija tablete omogućava oslobađanje peleta, pri čemu ne dolazi i do

istovremenog oslobađanja aktivne komponente. Proces oslobađanja i rastvaranja aktivne komponente iz obloženih peleta odvija se kinetikom koja obezbeđuje postizanje maksimalne koncentracije leka u plazmi nešto kasnije nego u slučaju konvencionalnih tableta (2 sata u odnosu na 1.25 sati), pri čemu je u in vivo studiji pokazana biološka ekvivalentnost preparata. Farmakokinetički profil same aktivne komponente, koja pokazuje poluvreme eliminacije od 20 – 40 sati je takav da omogućava primenu leka jednom dnevno, bez obzira na svojstva formulacije. Mada nova formulacija ne pokazuje značajne kliničke prednosti, u nekoliko studija je pokazana značajno poboljšana prihvatljivost od strane pacijenata kao preduslov za uspešnost terapije (12-14).

Tablete sa modifikovanim/usporenim oslobađanjem

Činjenica da je sve veći broj preparata sa modifikovanim oslobađanjem aktivne komponente, ukazuje na to da je ovaj tip farmaceutskih oblika prihvaćen i od strane lekara i od strane pacijenata. Osnovni ciljevi razvoja formulacija tableta sa modifikovanim oslobađanjem jeste da se postigne smanjena učestalost doziranja leka i niži stepen fluktuacije koncentracije leka u organizmu, a time i poboljšana komfornost za pacijenta i smanjena mogućnost pojave neželjenih efekata, što sve dovodi do bolje saradnje sa pacijentom. U određenim situacijama moguće je primenom preparata sa modifikovanim oslobađanjem postići ciljano vreme i/ili mesto oslobađanja lekovite supstance u organizmu, ili, obim oslobađanja aktivne komponente koji zavisi od intenziteta specifičnog stimulansa unutar organizma. Međutim, kritički posmatrano, činjenica je da većina preparata sa modifikovanim oslobađanjem, čak i kada su označeni kao preparati sa kontrolisanim oslobađanjem, obezbeđuje samo usporeno, odnosno, oslobađanje aktivne komponente u toku dužeg vremenskog perioda u odnosu na konvencionalne preparate sa trenutnim oslobađanjem. Pored toga, vreme zadržavanja peroralno datog leka u gastrointestinalnom traktu je, mada varijabilno, ograničeno fiziološkim procesima koji se dešavaju unutar gastrointestinalnog trakta i, za većinu lekova, ograničeno na 8 do 12 sati, odnosno, na režim doziranja jednom dnevno. Izuzetak predstavljaju lekovite supstance koje pokazuju izuzetno dugo poluvreme eliminacije iz organizma, što je, uz odgovarajuće farmaceutsko-tehnološko rešenje u pogledu sastava formulacije i kinetike procesa oslobađanja iskorišćeno za razvoj, takozvanih „*weekly*” preparata kod kojih je odgovarajući terapijski efekat moguće održavati primenom leka jednom nedeljno. Primena lekova u obliku preparata sa produženim oslobađanjem omogućava održavanje terapijskih nivoa leka u krvi, bez potrebe za ponovljenim doziranjem više puta u toku dana, pa čak i u toku nedelju dana. Imajući u vidu različita tehnološka rešenja, kao i izbor ekscipijenasa koji obezbeđuju produženo oslobađanje aktivne komponente,

mogući su brojni i raznoliki pristupi razvoju formulacije preparata sa usporenim oslobađanjem aktivne komponente. Njihova detaljnija analiza, međutim, prevazilazi okvire ovog teksta, tako da će u ovom radu biti razmotreni samo najznačajniji, komercijalno dostupni preparati sa modifikovanim oslobađanjem iz grupe antidepresiva i anksiolitika. Literaturni podaci koji se odnose na rezultate in vivo studija ukazuju da je primenom preparata sa kontrolisanim oslobađanjem moguće postići izvesna poboljšanja u terapiji, pre svega u pogledu poboljšane podnošljivosti, odnosno, manjeg ispoljavanja sporednih, neželjenih efekata leka (15).

Paroksetin

Preparat sa kontrolisanim oslobađanjem paroksetina predstavlja enterosolventne tablete u kojima je aktivna komponenta dispergovana u polimernom matriksu (Geomatrix[®]). Geomatrix[®] predstavlja terapijski sistem u obliku višeslojnih tableta i/ili kompresijom obloženih tableta (16). Aktivna komponenta inkorporirana je tabletnom jezgru tipa hidrofilnog matriksa. Dizajnom formulacije predviđeno je oslobađanje aktivne komponente iz matriksa u toku 4-5 sati. Uz to, primenom enterosolventne obloge postignuto je i odloženo oslobađanje. Nedostatak formulacije ogleda se u tome što se iz tablete oslobađa oko 80% aktivne komponente, dok preostala količina zaostaje u okviru matriksa. Rezultati in vivo ispitivanja pokazuju da se primenom preparata sa kontrolisanim oslobađanjem može postići bolji klinički efekat, kao i smanjen nivo ispoljavanja sporednih efekata uz bolju saradnju sa pacijentom (17-19).

Fluoksetin

Velika marketinška kampanja prati pojavu prvog peroralnog preparata za primenu jednom nedeljno – Prozac Weekly[®]. Primenjeno tehnološko rešenje podrazumeva enterosolventnu kapsulu koja sadrži dozu od 90 mg fluoksetina inkorporiranog u pelete. Mada je u ovom slučaju oslobađanje aktivne komponente u izvesnoj meri odloženo u odnosu na preparat sa trenutnim oslobađanjem, in vivo ispitivanjem je pokazano da je ovaj preparat bioekvivalentan sa konvencionalnim kapsulama primenjenim u istoj dozi. Efekat produženog delovanja obezbeđen je, pre svega, sporom eliminacijom leka iz organizma s obzirom da vreme polueliminacije za fluoksetin iznosi 1-4 dana, dok se norfluoksetin eliminiše još sporije okarakterisano vremenom polueliminacije od 7-15 dana (20). Međutim, kao najznačajnija prednost ovakvog pristupa u terapiji navodi se visok stepen saradnje sa pacijentom postignut u toku produženog vremena. Claxton i saradnici (21) su u toku 3

meseca pratili učestalost uzimanja leka u grupi od 117 pacijenata koristeći elektronski praćenu bočicu sa lekom kod koje je registrovano svako otvaranje i zatvaranje poklopca. Pokazano je da se komplijansa znatno smanjuje u slučaju pacijenata koji su uzimali konvencionalni preparat jednom dnevno, dok je u slučaju primene leka jednom nedeljno zadržana na relativno visokom nivou od 86% u toku produženog intervala vremena. Primenom leka jednom nedeljno postignuto je i da se pacijenti osecaju manje zavisni od farmakoterapije.

Bupropion

Interesantan primer predstavljaju formulacije sa bupropionom. Bupropion je inhibitor preuzimanja norepinefrina i dopamina i primenjuje se u terapiji depresivnih stanja. Komercijalno je dostupan u obliku tableta sa trenutnim oslobađanjem, tableta sa usporenim oslobađanjem (*sustained release*, SR) i tableta sa produženim oslobađanjem (*extended release*, XL) kojima je omogućena primena leka jednom dnevno. Tablete sa usporenim oslobađanjem (tj. „*sustained release*”) zasnovane su na sistemu tipa hidrofilnog matriksa, dok je oslobađanje u toku produženog vremenskog perioda (u slučaju „*extended release*” preparata) postignuto primenom terapijskog sistema tipa inertnog matriksa koji je dodatno obložen odgovarajućim filmom. Rezultati kliničkih studija pokazuju da je primenom preparata jednom dnevno postignut značajan napredak u pogledu uspešnosti saradnje sa pacijentom (22, 23).

Venlafaksin

Venlafaksin je lek iz grupe bicikličnih derivata feniletilamina koji kada se primenjuje u obliku konvencionalnih tableta zahteva doziranje dva puta dnevno. Stoga je razvijena formulacija u obliku kapsula sa produženim oslobađanjem aktivne komponente. Lekovita supstanca je mikroinkapsulirana tako da mehanizam oslobađanja podrazumeva pH nezavisnu difuziju. In vivo je pokazano da formulacija sa usporenim oslobađanjem pokazuje produženo vreme do postizanja maksimalne koncentracije leka u plazmi, kao i duže vreme polueliminacije, pri čemu je pokazana i bioekvivalentnost u odnosu na primenu konvencionalnog preparata dva puta dnevno (24).

Alprazolam

Alprazolam je, takođe, komercijalno prisutan u obliku preparata sa trenutnim i preparata sa produženim oslobađanjem koji omogućava primenu leka jednom dnevno, ali i u obliku orodisperzibilnih tableta (Niravam) zasnovanih na patentiranoj DuraSolv tehnologiji. Primenjeno farmaceutsko – tehnološko rešenje podrazumeva tablete tipa hidrofilnog matriksa pri čemu je

postepeno oslobađanje aktivne komponente obezbeđeno kombinovanim mehanizmom bubrenja i difuzije. In vivo je pokazana prednost primene preparata sa modifikovanim oslobađanjem u pogledu bolje podnošljivosti doze, odnosno manje izraženih sporednih efekata (25).

Mada je prisustvo komercijalno dostupnih preparata sa modifikovanim oslobađanjem na domaćem tržištu relativno ograničeno, trend ka razvoju novih formulacija sa dobro poznatim i u terapiji prihvaćenim lekovitim supstancama je očigledan i sve više prisutan. Neke od ovih formulacija detaljno su ispitane u okviru kliničkih studija i njihove prednosti su uočene i potvrđene i u svakodnevnoj praksi. U slučaju novijih preparata potrebna je dalja klinička procena. Unapređenjem formulacija dobro poznatih lekovitih supstanci moguće je postići bolju podnošljivost i prihvatljivost od strane pacijenta, uz obezbeđenje adekvatne efikasnosti, što sve doprinosi boljoj saradnji sa pacijentom i sveukupnom uspehu farmakoterapije. Pri tome je, međutim, potrebno imati u vidu i poznavati detaljno karakteristike pojedinih preparata sa modifikovanim oslobađanjem. Naime, usled razlika u mehanizmu i kinetici, odnosno, obimu i brzini, oslobađanja aktivne komponente koje postoje između različitih preparata sa modifikovanim oslobađanjem njihova zamena u toku terapije može predstavljati dodatni problem.

Literatura

1. Keith S. Advances in psychotropic formulations. *Progress in Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry* 2006; 30: 996-1008.
11. Norman TR, Olver JS. New formulations of existing antidepressants. Advantages in the management of depression. *CNS Drugs* 2004; 18: 505-20.
12. Roose SP. Compliance: the impact of adverse events and tolerability on the physician's treatment decisions. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13: S85-S92.
13. European Pharmacopoeia fifth Edition, Strasbourg: Council of Europe, 2004: 23-24.
14. Liang AC, Chen LH. Fast-dissolving intraoral drug delivery systems. *Expert Opin Ther Patents* 2001; 11: 981-6.
15. Habib W, Khankari R, Hontz J. Fast-dissolve drug delivery system. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 2000; 17: 61-72.
16. Fu Y, Yang S, Jeong SH, Kimura S, Park K. Orally fast disintegrating tablets: developments, technologies, taste-masking and clinical studies. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 2004; 21: 433-76.

17. Parakh SR, Gothosakar AV. A review of mouth dissolving tablet technologies. *Pharm Technol* 2003; 27: 92-100.
18. Camarco W, Ray D, Druffner A. Selecting superdisintegrants for orally disintegrating tablet formulations. *Pharm Technol* 2006; 30: 1-6.
19. Klancke J. Dissolution testing of orally disintegrating tablets. *Dissol Technol* 2003; 10: 6-8.
20. Murray OJ, Dang W, Bergstrom D. Using an electronic tongue to optimize taste-masking in a lyophilized orally disintegrating tablet formulation. *Pharm Technol* 2004; 28: 42-52.
21. Varia I, Venkataraman S, Hellegers C, Gersing K, Doraiswamy PM. Effect of mirtazapine orally disintegrating tablets on health-related quality of life in elderly depressed patients with comorbid medical disorders: a pilot study. *Psychopharmacol Bull* 2007;40:47-56.
22. van den Heuvel MW, Kleijn HJ, Peeters PAM. Bioequivalence trial of orally disintegrating mirtazapine tablets and conventional oral mirtazapine tablets in healthy volunteers. *Clin Drug Invest* 2001; 21: 437-42.
23. Frijlink HW. Benefits of different drug formulations in psychopharmacology. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13: S77-S84.
24. Nemeroff CB. Improving antidepressant adherence. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 Suppl 18: 25-30.
25. Conte U, Maggi L, Colombo P, La Manna A. Multi-layered hydrophilic matrices as constant release devices (Geomatrix system). *J Contr Release* 1993; 26: 39-47.
26. Golden RN. Efficacy and tolerability of controlled-release paroxetine. *Psychopharmacol Bull* 2003; 37 Suppl 1: 176-86.
27. Devane CL. Pharmacokinetics, drug interactions and tolerability of paroxetine and paroxetine CR. *Psychopharmacol Bull* 2003; 37: 29-41
28. Sheehan DV, Eaddy M, Sarnes M, Vishalpara T, Regan T. Evaluating the economic consequences of early antidepressant treatment discontinuation: a comparison between controlled-release and immediate-release paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 544-8.
29. Altamura AC, Moro AR, Percudani M. Clinical pharmacokinetics of fluoxetine. *Clin Pharmacokinet* 1994; 26: 201-14.
30. Claxton A, de Klerk E, Parry M, Robinson JM, Schmidt ME. Patient compliance to a new enteric-coated weekly formulation of fluoxetine during continuation treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 928-32
31. McLaughlin T, Hogue SL, Stang PE. Once-daily bupropion associated with improved patient adherence compared with twice-daily bupropion in treatment of depression. *Am J Ther* 2007; 14: 221-5.
32. Stang P, Young S, Hogue S. Better patient persistence with once-daily bupropion compared with twice-daily bupropion. *Am J Ther* 2007; 14: 20-4.

33. Troy S, Dilea C. Bioavailability of once-daily venlafaxine extended release compared with the immediate release formulation in healthy adult volunteers. *Curr Ther Res* 1997; 58: 492-503.
34. Rickels K. Alprazolam extended-release in panic disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:1599-611.

Antidepressants and anxiolytics: novel tablet formulations

Jelena Parojčić, Svetlana Ibrić, Zorica Đurić

Institute of pharmaceutical technology and cosmetology,
Faculty of Pharmacy, Belgrade

Summary

Development of new dosage forms with uncompromised efficacy, safety and stability and improved tolerability and dosage regimen that would result in better patient compliance is an imperative in modern pharmacotherapy. Patients' adherence to dosage regimen is of great importance, especially when prolonged treatment is an issue. Therefore, novelties in formulation development for antidepressants and anxiolytics are directed towards the modified/sustained or extended release drug products and orally disintegrating tablets. There is a number and variety of new technologies employed with this respect. In the present paper, an overview of the most important technologies applied in commercially available drug products within the group of antidepressants and anxiolytics is given.
