

Ravimvormide klassifikatsioon: tabletid (I)

Urve Paaver¹, Karin Kogermann^{1,2}

Eelmises artiklis „Ravimvormide terminoloogia ja klassifitseerimine“ (1) tegime ülevaate, milliseid ravimvormi on olemas ja kuidas neid tänapäeval liigitatakse. Järgnevate artiklite eesmärk on tutvustada neid ravimvormi üksikasjalikumalt ja selgitada lähemalt nende erinevusi ning juhtida tähelepanu iga ravimvormi kasutamise eripärale. Et mõista, kuidas üldse ravimvorm disainitakse ja valmistatakse, tuleb lühidalt juttu ka erinevate ravimvormide valmistamisel kasutatud farmatseutilise tehnoloogia võtetest.

Tabletid on nüüdisajal kõige levinum suu kaudu manustatav tahke ravimvorm. Oma olemuselt on tavaliselt tegemist kokkupressitud pulbri või graanulitega ja seda kajastab ka ravimvormi ladinakeelne nimetus – *compressi* (2). Tabletide kui tahke ravimvormi loodi esmalt selleks, et patsientidel oleks raviaineid lihtsam neelata ja saaks peita raviainete ebameeldivat maitset; hiljem sooviti juba optimeerida raviainete (ekvivalentne mõiste on „toimeaine“) imendumise kiirust, vajadusel seda kontrollida ja/või määrata koht, kus raviaine seedetraktis vabaneb. Praegu on võimalik erinevate abiainetega ja tehnoloogiliste võtetega tagada selline ravimvorm, kust vabanedes raviaine toime on minimaalse annuse juures optimaalne ja esineda võivate kõrvaltoimete esinemissagedus on viidud miinimumini.

Lisaks traditsioonilisele tabletide pressimisele on uudse viisina kasutusele võetud ka kolmemõõtmeline (3D) printimine, mis võimaldab valmistada väga erineva vabanemise-

mehhanismiga tablette (3). Esimene 3D-printitud tablett – epilepsiaravim levetiracetam (müüginimi Spritam) – lubati turule 2015. aasta augustis (4).

SUU KAUDU MANUSTATAVAD TABLETID

Artikli teema on vaid suu kaudu manustatavad tabletid, millel on põhiliselt oodatav süsteemne toime või lokaalne toime mõnes konkreetses seedetrakti osas. Lisaks suu kaudu manustatavatele tablettidele valmistatakse tablette ka oromukosaalseks, vaginaalseks või rektaalseks manustamiseks, erinevate lahuste valmistamiseks või inhaleerimiseks. Sellest tuleb juttu järgmistes artiklites.

Euroopa farmakopöa (Ph. Eur. ehk EP) (2), mis ühtlustab ja reglementeerib farmaatsiatööstuses kasutatavatele materjalidele esitavaid nõudeid, koosneb üldistest ja konkreetsetest peatükkidest, mida nimetatakse farmakopöa monograafiateks (edaspidi FM). Nii on EPs tablettide FMis määratletud ja kirjeldatud järgmisi tablettide alaliike:

- katmata tabletid – ingl *uncoated tablets*;
- kaetud tabletid – ingl *coated tablets*;
- gastroresistentsed tabletid – ingl *gastro-resistant tablets*;
- toimeainet modifitseeritult vabastavad tabletid – ingl *modified-release tablets*;
- kihisevad tabletid – ingl *effervescent tablets*;
- lahustuvad tabletid – ingl *soluble tablets*;
- dispergeeruvad tabletid – ingl *dispersible tablets*;
- suus dispergeeruvad tabletid – ingl *orodispersible tablets*;

- närimistabletid – ingl *chewable tablets*;
- tabletid suus kasutamiseks (suus kasutatavad tabletid) – ingl *tablets for use in the mouth* (see termin ei kuulu enam 01.01.2017 kehtima hakkavasse EP väljaandesse 9.0, seega edaspidi seda terminit käsitletud ei ole);
- suukaudsed lüofilisaadid – ingl *oral lyophilisates* (2, 5).

Neist kaks esimest alarühma kuuluvad toimeainet konventsionaalselt vabastavate ravimvormide alla ja ülejäänud tabletid vabastavad toimeainet modifitseeritult.

Järgnevalt on antud ülevaade esimesest neljast tablettide alarühmast, tuues välja, millised on nende tablettide erinevused ja mida tuleks jälgida üht või teist tüüpi tablette manustades. Nagu kõikide ravimvormide nii ka tablettide puhul on oluline patsiente teavitada, kuidas neid peab täpselt kasutama. See info on toodud ravimi infolehel, et arstid/apteekrid ja patsiendid saaksid iga ravimpreparaadi puhul ennast selle täpse koostise ja omadustega kurssi viia, kuid oluline on just ravimi väljastamisel apteegist eraldi rõhutada, kuidas täpselt ravimit võtma peab. On ju tablettide disainimisel ja valmistamisel tehtud uuringud ning



Joonis 1. Kõikidel tablettidel on kindel kuju, värv ja muud markeeringud. Pildil on poolitusjoonega tablett, mis võimaldab jagada annuse võrdseteks osadeks (7).

¹ TÜ farmaatsia instituut,
² Ravimiameti farmaatsiaterminoloogia ekspertkomisjon

kavandatud, kuidas ja kus raviaine peab ravimvormist vabanema. Tootja peab ära märkima ka selle, kas näiteks poolitusjoonega tabletti võib poolitada annuse jagamiseks või ainult neelamise hõlbustamiseks (vt joonis 1) (6). Kui patsient manustamisjuhiseid ei järgi või purustab omavoliliselt tabletti, siis ei pruugi soovitud ravitulemust saada.




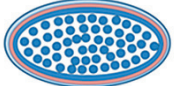

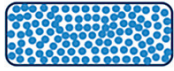

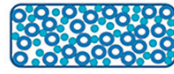

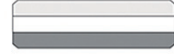



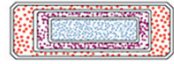
RAVIAINE VABANEMINE TABLETIST – TOIMEAINET KONVENTSIONAALSELT VABASTAVAD RAVIMVORMID

Toimeainet konventsionaalselt vabastavad ravimvormid (ingl *conventional-release dosage forms*) on ravimvormid, millest toimeaine vabanemine ei ole taotluslikult modifitseeritud spetsiaalse koostise ja/või tootmismeetodiga. Tahke ravimvormi korral sõltub toimeaine vabanemine oluliselt selle põhilistest omadustest. Ekvi-valentne mõiste on toimeainet kiiresti vabastav ravimvorm (ingl *immediate-release dosage form*) (5).

Katmata tabletid

Tablettidest kuuluvad toimeainet konventsionaalselt vabastavate tablettide hulka eelkõige katmata tabletid, suhkrukattega või õhukese polümeerikattega tabletid. Kui koostati „Farmaatsiaterminoloogia“ (2010) esimest väljaannet, siis toodi seal terminina ära ka „tablett“, mille määratlusena kasutati klassikalise katmata tableti definitsiooni. Praegu kehtivas EP 8. väljaandes on katmata tablettide definitsioon eraldi välja toodud ning tablettide farmakopöa üldmonograafias on tabletid määratletud oluliselt laiemalt (2).

Uue definitsiooni võtab kasutusele ka Eesti farmaatsiaterminoloogia ekspertkomisjon oma järgmises „Farmaatsiaterminoloogia“ väljaandes. Nii me võimegi nüüd määratleda katmata tabletti järgmiselt: katmata tablett (ingl *uncoated tablets*) on tahke üheannuseline katteta ravimvorm, mis saadakse ühtlase suurusega tahkete osakeste

Ravimvorm	Välisvaade	Ristlõige
Katmata tablett		
Kaetud tablett – suhkrukattega		
Õhukese polümeerikattega tablett		
Toimeainet modifitseeritud vabastav tablett		
Toimeainet prolongeeritud vabastav kihiline tablett		
Gastroresistentne tablett		
Toimeainet pulsatsioonil vabastav tablett		

Joonis 2. Erinevaid suukaudseid tablette. Eraldi on välja toodud nii välisvaade kui ka ristlõige. Täpsemad selgitused tekstis. (Värvidega on tähistatud osakeste (pulbriosakesed, graanulid) ja/või katete skemaatiline paiknemine.)

pressimisel või muul valmistamisviisil.

Tabletid võivad olla ühekihilised, olles saadud osakeste ühekordsel pressimisel, või mitmekihilised, sisaldades erineva koostisega osakeste mitmekordse pressimise tulemusel saadud kontsentrilisi või paralleelkihte. Tablette manustatakse suu kaudu; toimeained vabanevad seedemahladesse, kusjuures vabanemise kiirus sõltub oluliselt raviainete enda peamistest omadustest (konventsionaalne vabanemine) (2, 5).

Tablettide valmistamisel on eelistatud protsessiks ravi- ja abiainetete otsepressimine tabletikust just oma lihtsuse tõttu. Sageli pressitavate komponentide omadused seda siiski teha ei võimalda ja siis kasutatakse pressimise protsessina märg- või kuivgranuleerimist. Kõikidel neil meetoditel on oma eelised ja puudused ning vastavalt ravi- ja

abiainete omadustele ning soovitatavale lõpptulemusele valitakse, millist tehnoloogiat on sobivaim kasutada.

Konventsionaalselt raviainet vabastavates katmata tablettides kasutatavad abiained ei modifitseeri üldjuhul kuidagi raviaine vabanemist seedetraktis. Manustamise järel disperseerub katmata tablett kiiresti maomahlas ning edasi toimub juba raviaine lahustumine ja imendumine, lähtudes raviaine enda omadustest. Abiainetena kasutatakse eelkõige täiteaineid, sideaineid, disintegrante (ravimvormi lagunemist soodustavad ained) ja libiaineid.

Katmata tablettidena sobivad manustamiseks eelkõige ebameeldiva maitseta (nt atsetüülsalitsüülhappe) ja hea biosaadavusega raviained.

Kõik ravimites kasutatavad abiained peavad vastama Euroopa

Ravimiameti (EMA) juhenditele ja Rahvusvahelise Farmaatsia Abiainete Komisjoni kehtestatud ohutusnõuetele (8, 9). Katmata tablettides kasutatavad abiained on sageli lihtsad ning tuntud aastakümneid. Neist võiks nimetada laktoosi, tärklis, želatiini, talki, magneesiumstearaati ja sidrunhapet. Nüüdisajal on lisandunud mõned tselluloosi derivaadid, eelkõige mikrokristalliline tselluloos, kolloidne ränidioksiid, naatriumlaaurüülsulfaat ning modifitseeritud tärklis (10, kasutatavate abiainete näidisloetelud siin ja edaspidi on summeeritult koostatud Eesti ravimiregistris olevate preparaatide patsiendi infolehtede põhjal).

Kui katmata tablett pooleks murda ning vaadelda luubiga tema murdepinda, siis on näha suhteliselt ühtlane tekstuur (ühekihi-liste tablettide korral) või kihiline struktuur (mitmekihi-liste tablettide korral), kuid puudub eristatav kate (2) (vt joonis 2).

Kaetud tabletid

Raviainet konventsionaalselt vabastavaid kaetud tablette on erinevaid ja nii on eraldi terminina võimalik välja tuua õhukese polümeerikattega tabletid ning eristada neid ülejäänud katetega tablettidest. Konventsionaalselt raviainet vabastavate tablettide katmine on vajalik raviaine ebameeldiva maitse või lõhna peitmiseks, neelamise hõlbustamiseks, raviaine kaitsmiseks keskkonnamõjude (nagu valgus ja niiskus) eest, paremaks identifitseerimiseks ja tablettide väljanägemise ning mehhaanilise tugevuse parandamiseks.

Tableti definitsioon, mis on leitav raamatust „Farmaatsiterminoloogia“, on järgmine: kaetud tablett (ingl *coated tablets*) on tahke üheannuseline ravimvorm, mis on kaetud ühe või mitme aine (nt suhkrute ja vahade) segu kihiga.

Kattesse võib lisada värvaineid, maitse- ja lõhnaaineid ning toimeaineid. Katte paksus on suurem kui õhukese polümeerikattega tabletil. Kaetud tablettidel on sile pind. Katte lahustumisel või lagunemisel sõltub

toimeaine(te) vabanemise kiirus seedemahladesse toimeaine(te) peamistest omadustest (konventsionaalne vabanemine) (5). Sellist katet kasutatakse sageli näiteks rasestumisvastaste hormoonpreparaatide puhul. Nende tablettide kate on libe ja selliseid tablette on kerge neelata. Ka on hormoonpreparaatides kasutatavad raviaine annused hästi väikesed ning seega ei tekita suhkrukatte kasutamisega kaasnev peaaegu 50%-line tabletti-massi suurenemine enamasti probleeme. Selliste katete koostisesse kuuluvad sahharoos, karnauba- või montanglükoolvaha, kaltsiumkarbonaat ning erinevad värvained nagu titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172) vms (10).

Suhkrukattete kasutamine on viimasel ajal siiski hoogsalt vähenenud just seetõttu, et kattematerjal suurendab oluliselt tableti massi ning tabletiga saadavat suhkruannust peab arvestama diabeetikute ja veel mõnede patsiendirühmade raviskeemis ning õhukese polümeerikattega tablettide katmine on mugavam ja odavam. Suhkrukattega tablette ei saa poolitada, kuid kui nad pooleks lõigata, on näha sageli erivärvilistest kihtidest koosnev katteosa ning ühtlase tekstuuriga tabletisisu (vt joonis 2).

Raviainet konventsionaalselt vabastavatest kaetud tablettidest kõige populaarsemad on õhukese polümeerikattega tabletid, mille kohta on terminoloogiakomisjon andnud järgmise määratluse: õhukese polümeerikattega tablett (ingl *film-coated tablet*) on tahke üheannuseline ravimvorm; mõne minuti jooksul seedetrakti mahlas lahustuv õhukese polümeerikattega kaetud tablett. Polümeerikattega tablettidest toimeaine(te) vabanemise kiirus ei erine oluliselt katmata tablettidest (5).

EPs on mõlemad tabletiliigid määratletud ühisnimetajaga „kaetud tabletid“ ning seejuures on märgitud, et tablettide kattena kasutatavad ained lisatakse tabletisisule tavaliselt lahuse või suspen-

sioonina, mille vehiikel (s.t ühest või mitmest abiainest koosnev keskkond toimeaine(te) jaoks vedelas või pooltahkes ravimvormis) määratud tingimustel aurustub. Ka on sätestatud, et kui tegemist on väga õhukese polümeerse kattega, siis nimetatakse neid õhukese polümeerikattega tablettideks (2).

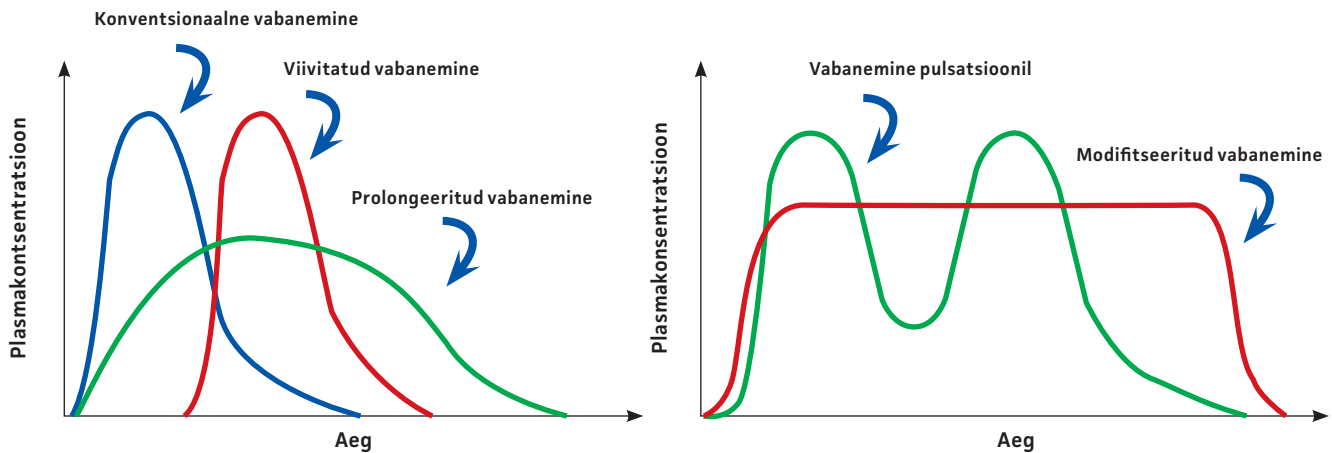
Kui suhkrukatted on enamasti poleeritud, läikivad, siis polümeerikatted on tavaliselt matid. Ka eristatakse polümeerikattega tablette muude katetega tablettidest nende lagunemistesti järgi (ingl *disintegratsioon test*): nii peaksid ettenähtud keskkonnas õhukese polümeerikattega tabletid täielikult lagunema juba 30 minuti jooksul, ülejäänud konventsionaalsed katted peaksid lagunema vähemalt 60 minuti jooksul, kui konkreetset juhul pole eeskirjas teisi nõudeid sätestatud (2).

Sagedasemad abiained, mida kasutatakse õhukeste polümeerikattete valmistamiseks, on hüpromelloos (hüdroksüpropüülmetüülselluloos, HPMC), makrogolid (polüetüleenglükoolid, PEG), ka povidoon (polüvinüülpürrolidoon, PVP).

Õhukese polümeerikattega tabletid võivad sageli olla ka poolitusjoonega, mis on mõeldud tableti jagamiseks võrdseteks annusteks või selleks, et tabletti oleks lihtsam alla neelata. Sellekohane märkus, mida poolitusjoon võimaldab, peaks kindlasti leiduma patsiendi infolehes. Õhukest polümeerikatet võib kasutada ka näiteks tabletisisu ebaühtlase värvuse varjamiseks, kuid isegi siis on tableti poolitamise järel näha ühtlase tekstuuriga tabletisisu ning õhukest kattekihti (vt joonis 2).

RAVIAINE VABANEMINE TABLETIST – TOIMEAINET MODIFITSEERITULT VABASTAVAD RAVIMVORMID

Raviaine vabanemist nii katmata kui ka kaetud tablettidest on võimalik modifitseerida, muutes kas raviaine vabanemise kiirust, vabanemise kohta või raviaine vabanemise aega.



Joonis 3. Erinevaid raviaine vabanemise kineetikaid (12, kohandatud).

Järgnevalt on lähemalt selgitatud, millised on raviainete vabanemise reguleerimise võimalused, milliste terminitega erinevaid vabanemisi kirjeldatakse ning millised on erinevad tehnoloogilised võtted, et saavutada raviaine(te) modifitseeritud vabanemine tablettidest. Raviainete erinev vabanemiskineetika modifitseeritud ravimvormidest on skemaatiliselt näha joonisel 3.

Sellised tabletid kuuluvad raviainet modifitseeritult vabastavate ravimvormide hulka ja need on defineeritud järgmiselt: toimeainet modifitseeritult vabastavad ravimvormid (ingl *modified-release dosage forms*) on ravimvormid, millel on võrreldes samal teel manustatava toimeainet konventsionaalselt vabastava ravimvormiga erinev toimeaine(te) vabanemise kiirus ja/või vabanemise koht. Taotluslik modifitseerimine saavutatakse spetsiaalse koostise ja/või tootmismeetodiga (5).

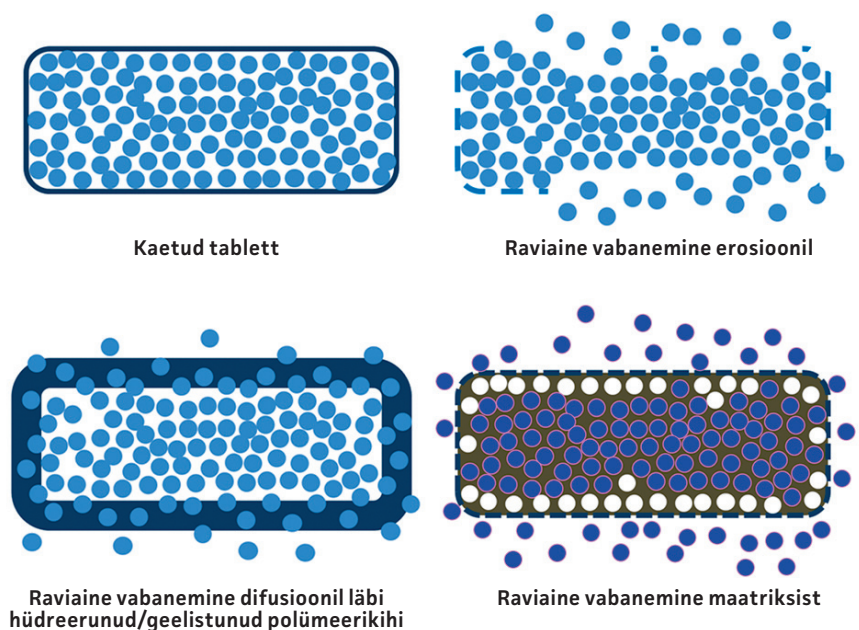
Ja selliste ravimvormidest tablettide definitsioon on siis järgmine: toimeainet modifitseeritult vabastav tablett (ingl *modified-release tablet*) on tahke üheannuseline ravimvorm, mis käitub toimeaine vabastamise kiiruse, koha ja/või aja seisukohalt erinevalt toimeainet konventsionaalselt vabastavast tablettist. Taotluslik modifikatsioon saavutatakse spetsiaalse disaini ja/või tootmismeetodiga. Toimeainet modifitseeritult

vabastavate tablettide hulka kuuluvad toimeainet prolongeeritult, viivitatult ja pulseerivalt vabastavad tabletid. Terminit „toimeainet modifitseeritult vabastav tablett“ kasutatakse vaid siis, kui terminid „gastroresistentne tablett“ või „toimeainet prolongeeritult vabastav tablett“ ei ole kohased (5).

Toimeainet modifitseeritult vabastavad tabletid võivad olla nii katmata kui ka kaetud ning erinevaid tehnoloogilisi võtteid, kuidas selline raviaine vabanemise muutus on saavutatud, võib olla väga erinevaid. Seetõttu ei tohiks

tavaliselt modifitseeritud raviaine vabanemisega tablette poolitada või jagada ega purustada (vt joonis 4). Vaid üksikutel juhtudel, kui ravimpreparaat on spetsiaalselt nii loodud, et selle purustamine või poolitamine tagab jätkuvalt raviaine vabanemise kineetika säilimise, on lubatud preparaate jagada või purustada. Seda võimalust on siis tootja täpselt kirjeldanud ja see on valideeritud ning kindlasti ka toodud patsiendi infolehes.

Alljärgnevalt on vaadeldud lähemalt erinevaid raviainet modifitseeritult vabastavaid tablette.



Joonis 4. Raviaine vabanemine erinevalt modifitseeritud tablettidest.

Gastroresistentne tablett

Gastroresistentne tablett (ingl *gastro-resistant tablets*) on tahke üheannuseline toimeainet viivitavalt vabastav maohappekindel ravimvorm, mis vabastab toimeaine(d) soolemahlas. Need omadused saavutatakse tableti katmisel gastroresistentse materjaliga või pressimisel graanulitest/osakestest, mis on juba kaetud gastroresistentse materjaliga (2, 5). Gastroresistentseid tablette võivad olla nii maohappe- kui ka soolestikukindla (ingl *enteric-coated tablets*) kattega, sõltuvalt sellest, missuguses soolestikuosas soovitakse raviaine vabanemist.

Maohappekindlad katted on vajalikud siis, kui raviaine näiteks laguneb mao happelise keskkonna toimel (nt antibiootikumid erütromütsiin ja penitsilliin) ja sellega muutub tema terapeutiline toime, või siis, kui raviaine võib kahjustada maolimaskesta (nt mittesteroidsed põletikuvastased ained nagu atsetüülsalitsüülhape ja naprokseen).

Soolestikukindla ravimpreparaadi puhul arvestatakse katte valiku puhul, missuguses soolestiku osas peab raviaine vabanema (nt koolonspetsiifilised ravimvormid kaetakse kattega, mis laguneb pH > 7 juures) (11, 12).

Gastroresistentsete tablettide valmistamisel võib kasutada erinevaid tehnoloogiaid: nii võib raviaine koos abiainetega granuleerida ning need graanulid katta sobiva gastroresistentse kattega ja seejärel pressida tabletik, mis omakorda kaetakse õhukese polümeerikattega (vt joonis 2). Teoreetiliselt võib selliseid tablette ka allaneelamise hõlbustamiseks kergelt purustada. Teine võimalus on raviaine segada lihtsalt sobivate abiainetega ja pressida tablettideks ning seejärel katta juba sobivate omadustega õhukese polümeerikattega.

Polümeerid, mida sellistes katetes sagedamini kasutatakse, on tselluloosi ftaalhape või butaanhappe estrid (lahustuvad pH > 6 juures), HPMC estrid merevaikhappega (lahustuvad peensooles), polüvinüülakrülaadid (lahustuvad

kaksteistsõrmiksooles) või polümeertakrülaadid (tuntuim patendnimetus on Eudragit®; Eudragit L100 lahustub pH 5,5 ja Eudragit S100 pH 7 juures). Katetesse lisatakse veel plastifikatoreid, pigmente ja/või värvaineid, täiteaineid ning kleepumisvastaseid aineid (11, 12).

Toimeainet prolungeeritult vabastav tablett

Toimeainet prolungeeritult vabastav tablett (ingl *prolonged-release tablet*) on tahke üheannuseline toimeainet modifitseeritult vabastav ravimvorm, mis vabastab toimeainet aeglasemalt kui toimeainet konventsionaalselt vabastav tablett. Toimeaine prolungeeritud vabastamine saavutatakse spetsiaalse disaini ja/või tootmismeetodiga (2, 5). Raviaine vabanemist prolungeeritakse peamiselt selleks, et vähendada annustamise sagedust, aga samas siiski soovitakse hoida raviaine efektiivset kontsentratsiooni organismis pikema perioodi vältel. Kui õnnestub disainida ja valmistada ravimpreparaat, kus raviaine vabaneb kontrollitult pikema aja jooksul (järgides nulljärku kineetikat), siis on võimalik paljusid haigusi hoida paremini kontrolli all.

Selliste ravimpreparaatide eeliseks on raviaine kontsentratsiooni fluktuatsioonide vähenemine, väiksema annuse ning harvema manustamissageduse kasutamine, kõrvaltoimete vältimine ning parema ravijärgimuse saavutamine (13). Eriti oluline on modifitseeritud vabanemisega ravimvormide kasutamine näiteks psühhiaatriliste haiguste ravis, kus pikema toimega ravimpreparaadid on näidanud paremaid ravitulemusi (14).

Selliste tablettide puhul saavutatakse pikaaegne raviaine vabanemine kas erinevate abiainetega või tehnoloogiliste võtetega ja siin on võimalusi väga palju. Kõige lihtsam on ehk valida sellised abiained, mis moodustavad seedetraktis lahustumatu matriksi ja millest raviaine difundeerub välja ühtlase kiirusega pika aja jooksul (vt joonis 4). Sellise tableti matriksi üldjuhul ei lagune

ja tihtipeale isegi ei muutu matriksi tableti kuju ega suurus. Selline raviaine(d) vabastanud abiainetest koosnev matriks väljutatakse sageli organismist muutumatuna, ja et vähendada patsientide segadusse sattumise võimalust, on hakatud neid matrikseid valmistama pruunina. Samasugune difusioonil põhinev raviaine vabanemine toimub ka tablettidest, mis vesikeskkonnaga kokku puutudes punduvad ning moodustavad tiheda geeli, millest raviaine peab difundeeruma välja (vt joonis 4) (13). Sellisteks lahustumatuks abiaineteks on näiteks etüültselluloos (EC) ja mõned metakrülaadi derivaadid Eudragit RS ja Eudragit RL. Neid võib kasutada ka raviaine vabanemise kiirust ja aega reguleeriva kattena, kust raviaine difundeerub läbi lahustumatu katte, jaotudes soolevedelikku.

Geele moodustavad abiained on enamasti mõned tselluloosi derivaadid, mille omadused sõltuvad kasutatud polümeeri molekulmassist ja polümerisatsiooni astmest või kaasatud kopolümeeridest. Matriksid, millesse raviaine paigutatakse, võivad olla ka biodegradeeruvad (nt polüpiimhape või piimhappe ja glükoolhappe kopolümeerid) ning sel juhul toimub raviaine vabanemine samal ajal polümeeri lagunemisega tableti pinnalt. Vastavalt valitud polümeerile saab reguleerida raviaine vabanemise kiirust või kohta (11, 12).

Lisaks eespool loetletud meetoditele võib kasutada raviaine vabanemise prolungeerimiseks ka tablette, milles on raviaine kihid kas erineva tugevusega kokku pressitud või valmistatud erinevate abiainetega, mis tagavad raviaine vabanemise järkjärgult kogu seedetrakti ulatuses. Selliseid kihilisi tablette saab kasutada ka näiteks mitme raviaine koos või üksteisele järgneva vabanemisega manustamiseks samas ravimpreparaadis. Kihid võivad olla paigutatud üksteise peale järjestikku või on iga järgmine kiht pressitud suurema avaga tableti pressiga nii, et iga järgmine katte-

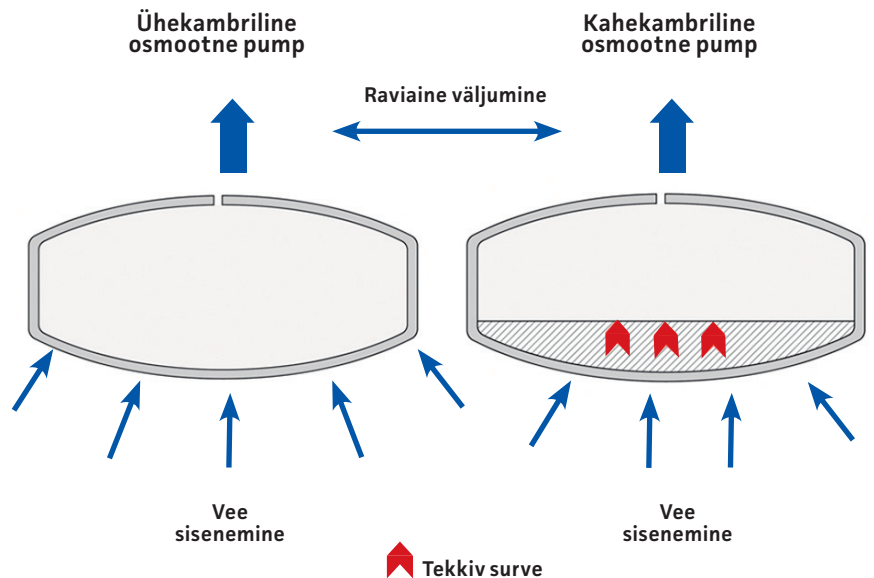
kiht ümbritseb täielikult eelmist, väiksemat (vt joonis 2).

Osmootse pumbana toimivad tabletid

Täiesti erinev on raviaine vabanemise prolongeerimine osmootse pumba põhimõttel (vt joonis 5). Sel juhul on raviaine ja abiainete segu paigutatud poolläbilaskva membraaniga ümbritsetud reservuaari, mis on varustatud kindla diameetriga avausega raviaine vabanemise kiiruse kontrollimiseks (15). Sellise ravimvormi puhul tungib vesi soolestikus läbi poolläbilaskva membraani reservuaari või membraanidega eraldatud ossa (kahekihilise süsteemi puhul), lahustab seal oleva raviaine ja/või osmootse aktiivsusega aine, tekitades reservuaaris või selles tabletiosas osmootse rõhu, mis on jõuks, mis surub läbi laseriga lõigatud avause ühtlase kiirusega välja kas tekkinud raviaine lahuse või suspensiooni.

Selline osmoosil põhinev süsteem võib olla üles ehitatud ka nii, et see koosneb mitmetest osadest, mis võivad raviainet vabastada näiteks pulseeritult, kuid selline disain on sagedasem kapslite puhul (16). Nagu enamiku modifitseeritud raviainet vabastavate tablettide puhul, ei tohi ka selle ravimkandursüsteemi (ingl *drug delivery system*, DDS) puhul tabletti närida ega purustada. Kindlasti peaks patsienti informeerima, et nii nagu mittelahustuvad hüdrofoobsed abiaine maatriksid ei lahustu ka sellise süsteemi tabletikujuline kest organismis ära, vaid väljutatakse tervena soolestiku kaudu. Patsiendile tuleb rõhutada, et nende süsteemide puhul raviaine vabanebki läbi väikese vaevumärgatava avause ning kogu ravimikest jääb terveks kuni väljutamiseni (15).

Raviaine modifitseeritud vabanemine, näiteks kindlas seedetrakti osas, võidakse saada ka hoopis teisi meetodeid kasutades. Nii võib valmistada tablettid sellise polümeerkattega, milles kasutatavat polümeeri lagundavad ensümaatilistelt vaid teatud soolestiku osas elavad mikroorganismid. Sellistes



Joonis 5. Osmootse pumba põhimõtteline skeem (16, kohandatud).

polümeerides peaks olema asogrupp, millega siis ensüümid suudavad reageerida, et polümeer lagundada. Nii ei lagundata näiteks seedetrakti ülaosas mõningaid looduslikke ja poolsünteesilisi polüsahhariide nagu amülaasi, kitosaani, tsüklo-tekstriine, pektiini, inuliini jm, mida saab kasutada katetena või maatriksina raviaine suunamisel seedetrakti alumistesse osadesse. Siinkohal võib probleemiks osutuda mõnede polüsahhariidide suhteliselt hea vesilahustuvus, mida siis vähendatakse kas EC lisamisega katetesse või maatriksimaterjalis ristsidemete tekitamisega (11).

KOKKUVÕTE

Suukaudsed tabletid on ühed enam levinud ravivormid, sest neid on mugav käsitseda, manustada ning nad on stabiilsemad võrreldes suspensioonide, lahuste ja suposiitidega. Tablettid on ka ühed sobivamad ravimvormid raviaine vabanemise modifitseerimiseks, kui soovitakse raviaine pikemajalist toimet organismis, näiteks krooniliste haiguste ravis. Kui siinses artiklis olid teemaks suukaudsed katmata ja kaetud tablettid, siis järgmises ülevaates käsitletakse kihisevaid, lahustuvaid, dispergeeruvaid ja närimistablette ning suukaudseid lüofilisaate.

KIRJANDUS

1. Paaver U, Kogerma K. Ravimvormide terminoloogia ja klassifitseerimine. *Eesti Arst* 2015;94:242–5.
2. European Pharmacopoeia 8.0-8.8, 2013-2016. <http://online6.edqm.eu.ezproxy.utlib.ut.ee/ep808/> (vaadatud mais 2016).
3. Alhnan MA, Okwuosa TC, Sadia M, Wan K-W, Ahmed W, Arafat B. Emergence of 3D printed dosage forms: opportunities and challenges. *Pharm Res* 2016. doi:10.1007/s11095-016-1933-1.
4. Yoo J, Bradbury TJ, Bebb TJ, Iskra J, Surprenant HL, West TG. Threedimensional printing system and equipment assembly, US Patent 8888480, 2014.
5. Hinrikus T, Jaamaste M, Kikas E jt, koost. *Farmaatsiaterminoloogia*. Tartu: Ravimiamet; 2010.
6. Guidance for Industry: Tablet scoring, nomenclature, labelling, and for data evaluation. U.S. Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2013.
7. Brennan Z. FDA's tablet 'scoring' guidance aims to bridge generic, brand divide, 2013. <http://www.in-pharmatechnologist.com/Regulatory-Safety/FDA-s-Tablet-Scoring-Guidance-Aims-to-Bridge-Generic-Brand-Divide> (vaadatud mais 2016).
8. International conference on harmonisation; guidance on Q6A specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances. 2000. European Medicines Agency (EMA). Reference no CPMP/ICH/367/96.
9. IPEC Europe 'How-to' document, Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use (OJ 2015/C 95/02).
10. Eesti ravimiregister. http://193.40.10.165/register/register.php?keel=est&inim_vet=inim (vaadatud mais 2016).
11. Jones D. *Pharmaceuticals – dosage form and design*. London: Pharmaceutical Press; 2008.
12. Perrie Y, Rades T. *Pharmaceuticals – drug delivery and targeting*. London: Pharmaceutical Press; 2010.
13. Qiu Y, Chen Y, Zhang GGZ. *Developing oral solid dosage forms*. Pharmaceutical theory and practice. Elsevier; 2009.
14. Hidalgo RB, Sheehan DV. Trazodone extended release for major depressive disorder. *Current Psychiatry* 2010;12:76–84.
15. Keraliya RA, Patel C, Patel P, et al. Osmotic drug delivery system as a part of modified release dosage form. *ISRN Pharm* 2012;2012:528079.
16. Verma RK, Krishna DM, Garg S. Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems. *J Control Release* 2002;79:7–27.