

# เทคโนโลยีการผลิตเภสัชภัณฑ์แตกตัวในช่องปาก

## Oral Disintegrating Dosage Forms Technologies

### นิพนธ์ปริทัศน์

วิภาดา สัมประสิทธิ์ และ ปราณีต โอปณะโสภิต\*

ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

\* ติดต่อผู้พิมพ์: praneet@su.ac.th

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2556;8(2):86-92

### Review Article

Wipada Samprasit and Praneet Opanasopit\*

Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Nakhon Pathom, Thailand

\* Corresponding author: praneet@su.ac.th

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2013;8(2):86-92

### บทคัดย่อ

รูปแบบการบริหารยาโดยการรับประทานเป็นรูปแบบที่นิยมใช้มากที่สุด เนื่องจากมีความปลอดภัยสูง ง่ายและสะดวก รวมทั้งได้รับความร่วมมือในการใช้ยาจากผู้ป่วย นอกจากนี้รูปแบบเภสัชภัณฑ์ของแข็งยังเป็นที่ยอมรับจากผู้ป่วยอย่างแพร่หลายทั้งผู้ใหญ่และวัยรุ่น อย่างไรก็ตามรูปแบบของแข็งนี้อาจเป็นปัญหาในผู้ป่วยเด็ก ผู้ป่วยสูงอายุ และผู้ที่มีปัญหาในการกลืน ทำให้ความร่วมมือในการใช้ยาลดลง และการรักษาโดยใช้ยาได้ผลไม่เต็มที่ ดังนั้นนักวิจัยจึงได้พัฒนารูปแบบยาชนิดแตกตัวในช่องปาก เทคโนโลยีของยาแบบใหม่นี้ออกแบบเพื่อให้ยาเม็ดแตกตัวอย่างรวดเร็วในน้ำลายหรือช่องปาก ทำให้มีข้อดีที่เหนือกว่ารูปแบบยาดั้งเดิมคือง่ายต่อการบริหารยา บทความนี้กล่าวถึงภาพรวมของรูปแบบเภสัชภัณฑ์แตกตัวในช่องปากในแง่ของวิวัฒนาการและเทคโนโลยีในการผลิต ได้แก่ ยาเม็ด แผ่นฟิล์ม ยาเม็ดขนาดเล็กลง และแคปซูล

**คำสำคัญ:** เภสัชภัณฑ์แตกตัวในช่องปาก, ยาเม็ด, แผ่นฟิล์ม, ยาเม็ดขนาดเล็กลง, แคปซูล

### Abstract

Oral administration is the most popular route, according to its convenience to the patient. Solid dosage forms, although widely accepted by adults and adolescent, they cause problems in younger children, elder and patients with difficulty swallowing, leading to poor patient compliance and less drug effectiveness. Therefore, pharmaceutical researchers have led to the development of oral disintegrating dosage forms. The novel technology of oral disintegrating dosage forms is known as dosage forms rapidly disintegrated in saliva or buccal cavity. This feature of dosage forms shows a major benefit over the conventional dosage forms due to the easier administration. In this article, oral disintegrating dosage forms are summarized in terms of the production technologies such as tablet, film, mini-tablet and capsule.

**Keywords:** oral disintegrating dosage forms, tablet, film, mini-tablet, capsule

### บทนำ

รูปแบบการบริหารยาโดยการรับประทานเป็นรูปแบบที่นิยมใช้มากที่สุด เนื่องจากบริหารยาได้ง่ายและสะดวก รวมทั้งได้รับความร่วมมือในการใช้ยาจากผู้ป่วย<sup>1</sup> เภสัชภัณฑ์ที่บริหารยาโดยการรับประทานมีหลากหลายรูปแบบ ไม่ว่าจะเป็นรูปแบบยาเม็ด แคปซูลแข็ง แคปซูลนิ่ม ยาน้ำ ยาแขวนตะกอน เป็นต้น ทั้งนี้การเลือกใช้เภสัชภัณฑ์ใดขึ้นอยู่กับความพึงพอใจของผู้บริโภคเป็นสำคัญ อย่างไรก็ตาม รูปแบบเภสัชภัณฑ์แต่ละชนิดย่อมมีข้อดีและข้อเสียแตกต่างกัน เช่น ยาเม็ดและยาแคปซูลไม่สะดวกเมื่อใช้ในผู้ป่วยที่กลืนลำบาก ผู้ป่วยเด็ก ผู้ป่วยสูงอายุ และผู้ป่วยจิตเวช เนื่องจากต้องอาศัยการกลืนเม็ดยา ส่วนยาน้ำและยาแขวนตะกอนไม่สะดวกต่อการพกพาและมีความคงตัวต่ำกว่ายาแบบของแข็ง จากข้อเสียดังกล่าวของยาเม็ดและยาแคปซูล นักวิจัยจึงพัฒนารูปแบบยาที่แตกตัวในช่องปาก (oral disintegrating dosage forms) ซึ่งออกแบบให้แตกตัวหรือละลายอย่างรวดเร็วในช่องปาก ไม่ต้องอาศัยการเคี้ยวหรือการดื่มน้ำ จึงเป็นการเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยโดยเฉพาะผู้ป่วยเด็ก ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยจิตเวช ผู้ที่ดื่มน้ำไม่สะดวกหรือผู้ที่มีปัญหาทางการกลืนยา บทความนี้จึงกล่าวถึงภาพรวมของรูปแบบเภสัชภัณฑ์แตกตัวในช่องปาก ข้อเสียและข้อจำกัดในการพัฒนายาที่แตกตัวในช่องปาก

ตลอดจนเทคโนโลยีการผลิตรูปแบบยาที่แตกตัวเร็วในช่องปาก ได้แก่ ยาเม็ด แผ่นฟิล์ม ยาเม็ดขนาดเล็กลง และแคปซูล

### ยาเม็ดแตกตัวในช่องปาก (Oral Disintegrating Tablets; ODTs)

ยาเม็ดแตกตัวในช่องปาก (oral disintegrating tablets; ODTs หรือ fast dissolving tablets; FDTs หรือ orodisperse tablets)<sup>2</sup> เป็นรูปแบบยาเม็ดที่ออกแบบให้มีการแตกตัวหรือละลายอย่างรวดเร็วในช่องปากเมื่อวางไว้บนลิ้น เภสัชตำรับยุโรปได้นิยามไว้ว่าเป็นยาที่กระจายตัวหรือแตกตัวภายในเวลาน้อยกว่า 3 นาที<sup>2</sup> ขณะที่องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้ให้คำจำกัดความว่าเป็นยาเตรียมรูปแบบของแข็งที่ประกอบด้วยยาที่แตกตัวได้รวดเร็วเมื่อวางไว้บนลิ้นภายในเวลาน้อยกว่า 30 วินาที<sup>3</sup> นอกจากนี้ ยังมีการกำหนดให้ระยะเวลาในการแตกตัวน้อยกว่า 60 วินาทีอีกด้วย<sup>2,3</sup> ลักษณะการแตกตัวของยาเม็ดนี้เมื่อสัมผัสกับน้ำจะเป็นไปอย่างรวดเร็วดังแสดงในรูปที่ 1 ทำให้บริหารยาได้ง่ายและสะดวกสำหรับผู้ป่วยเด็ก ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยจิตเวช ผู้ที่ดื่มน้ำไม่สะดวก หรือผู้ที่มีปัญหาทางการกลืน จึงเป็นการเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยเมื่อเปรียบเทียบกับยาเม็ดทั่วไป<sup>2</sup>

## ข้อดีของยาเม็ดแตกตัวในช่องปาก<sup>4</sup>

1. เป็นรูปแบบบริหารยาที่ง่าย เพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย โดยเฉพาะผู้ป่วยเด็ก ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยจิตเวช ผู้ที่ดื่มยาไม่สะดวก และผู้ที่มีปัญหาการกลืนยา
2. ทำให้การออกฤทธิ์ของยาเร็วขึ้น และอาจเพิ่มชีวประสิทธิผลของยาเนื่องจากยาแตกตัวอย่างรวดเร็วในช่องปาก
3. ให้ขนาดยาที่ถูกต้องและไม่ต้องใช้เวลาเปรียบเทียบกับการดื่มน้ำ

## ข้อเสียและข้อจำกัดของยาเม็ดแตกตัวในช่องปาก<sup>1</sup>

ในการพัฒนายาเม็ดแตกตัวในช่องปากนั้น สมบัติของยาต้องมีความเหมาะสม ได้แก่ ไม่มีรสขม มีขนาดการใช้ยาน้อยกว่า 20 มิลลิกรัมต่อเม็ด ละลายได้ดีในน้ำ และสามารถดูดซึมผ่านทางเดินอาหาร นอกจากนี้สารช่วยในตำรับ ได้แก่ สารช่วยแตกตัว สารเพิ่มปริมาณ สารช่วยลื่น และสารแต่งกลิ่นรส ควรจะละลายหรือกระจายตัวได้ดีในน้ำ สามารถกลืนหรือรับประทานไม่พึงประสงค์ของยา และเข้ากันได้ดีกับส่วนประกอบอื่น ๆ ในตำรับ รวมทั้งยาเม็ดรูปแบบนี้มีความอ่อนนุ่มต้องใช้ภาชนะบรรจุที่เหมาะสม ทำให้ต้นทุนการผลิตสูงขึ้น

## เทคโนโลยีการผลิตยาเม็ดแตกตัวในช่องปาก<sup>5,6</sup>

ปัจจุบันมีการผลิตยาเม็ดแตกตัวในช่องปากด้วยเทคโนโลยีต่าง ๆ เพื่อให้ได้ลักษณะยาเม็ดที่เหมาะสม ได้แก่ แตกตัวในช่องปากอย่างรวดเร็ว มีรสชาติดี ปราศจากรสขม ให้ความรู้สึกในปากที่ดี มีความแข็งและความเป็นรูปทรงที่เหมาะสมเพื่อให้ยาเม็ดแตกตัวอย่างรวดเร็วและมีความคงตัวตลอดการใช้งาน และระหว่างการขนส่ง เทคนิคดังกล่าวแสดงในรูปที่ 2 และมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

### 1. การเตรียมยาเม็ดแตกตัวในช่องปากด้วยกระบวนการใช้ความร้อน (Heat-processed oral disintegrating tablets)

เป็นเทคนิคการเตรียมยาเม็ดแตกตัวในช่องปากที่ใช้ความร้อนซึ่งแบ่งย่อยได้ดังนี้

**1.1 วาวแทบ (WOWtab)<sup>5</sup>** เป็นเทคนิคที่ได้รับการจดสิทธิบัตร ซึ่งเตรียมจากตัวยาสำคัญและสารช่วยในตำรับที่ละลายน้ำได้และมีจุดหลอมเหลวต่ำ เช่น ซอร์บิทอล (sorbitol) และพอลิเมอร์ที่ละลายน้ำ โดยเตรียมเป็นแกรนูลด้วยเครื่องทำแกรนูลแบบฐานก่อนสภาพของไหล (fluid bed granulator) จากนั้นนำมาตอกเป็นเม็ดด้วยแรงตอกต่ำ ๆ เพื่อให้คงรูปร่างเป็นเม็ดและให้ความร้อนจนน้ำตาลในตำรับหลอมเหลว เก็บยาเม็ดที่เตรียมได้ที่ 20 องศาเซลเซียส ความชื้นสัมพัทธ์ 75 เปอร์เซ็นต์ เป็นเวลา 24 - 36 ชั่วโมง และทำให้แห้งที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส ความชื้น

สัมพัทธ์ 40 เปอร์เซ็นต์ เป็นเวลา 3 ชั่วโมง จะได้ยาเม็ดที่มีความพรุนสูงและแตกตัวอย่างรวดเร็ว

**1.2 การรีดอัดและหลอมเหลวด้วยความร้อน (hot melt extrusion)** เป็นเทคนิคที่ใช้ในการกลบรสของยาโดยผสมยาและตัวพาซึ่งส่วนใหญ่นิยมใช้น้ำตาลแอลกอฮอล์ (sugar alcohol) เช่น แมนนิทอล (mannitol) จากนั้นให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 100 - 165 องศาเซลเซียส จนน้ำตาลแอลกอฮอล์หลอมเหลวและทำให้เย็นลงอย่างรวดเร็ว ยาจะกระจายตัวอยู่ในตัวพาแล้วนำมาลดขนาดเพื่อตอกอัดเป็นยาเม็ดแตกตัวในช่องปาก

### 2. การเตรียมยาเม็ดแตกตัวในช่องปากด้วยกระบวนการทำแห้งเยือกแข็ง (Lyophilized oral disintegrating tablets)

เป็นเทคนิคในการผลิตยาเม็ดแตกตัวในช่องปากที่มีความพรุนสูงและแตกตัวอย่างรวดเร็ว โดยใช้กระบวนการทำแห้งเยือกแข็งซึ่งเป็นการกำจัดตัวทำละลายออกจากสารละลาย สารแขวนตะกอน หรืออิมัลชันของยา โดยไม่ใช้ความร้อน ดังนั้นจึงสามารถนำมาใช้กับยาที่เสื่อมสลายด้วยความร้อน อย่างไรก็ตาม เทคนิคนี้ใช้ระยะเวลาในการผลิตสูง และได้ผลิตภัณฑ์ที่ไม่คงทนต่อการขนส่ง รวมทั้งผลิตภัณฑ์มีความคงตัวต่ำ ซึ่งแบ่งย่อยเป็นเทคนิคที่ได้รับการจดสิทธิบัตรได้ดังนี้

**2.1 ไซดิส (Zydis<sup>®</sup>)** ตัวยาสำคัญกระจายตัวในพอลิเมอร์และน้ำตาลที่ละลายอยู่ในน้ำ จากนั้นเทลงในบรรจุภัณฑ์แบบบลิสเตอร์ (blister pack) แล้วทำแห้งเยือกแข็งด้วยไนโตรเจนเหลวจะเกิดเป็นยาเม็ดที่มีความพรุนสูง<sup>7</sup> ดังรูปที่ 3 การเตรียมด้วยวิธีนี้ทำให้การแตกตัวของเม็ดยาขึ้นอยู่กับชนิดของพอลิเมอร์ เช่น เจลาติน เดกทรานซ์ อัลจิเนต และน้ำตาล เช่น แมนนิทอล ซอร์บิทอล ซึ่งทำให้เกิดความแข็งแรงของเม็ดยา นอกจากนี้ กลีเซอรินในตำรับจะช่วยป้องกันการหดตัวของยาเม็ดขณะทำแห้งเยือกแข็ง และการใช้กัม (gum) จะป้องกันการตกตะกอนของยาและอนุภาคต่าง ๆ ในกระบวนการผลิต โดยทั่วไปไซดิสจะแตกตัวในเวลาไม่น้อยกว่า 10 วินาที ปัจจุบันมียาที่เตรียมด้วยเทคนิคนี้ออกจำหน่ายมากกว่า 15 ชื่อการค้า

**2.2 ไลออก (Lyc<sup>®</sup>)** เป็นเทคนิคการทำแห้งเยือกแข็งของตัวยาสำคัญและสารช่วยในตำรับอิมัลชัน ที่เทลงในบรรจุภัณฑ์แบบบลิสเตอร์แล้วทำแห้งเยือกแข็งที่อุณหภูมิ -20 ถึง -50 องศาเซลเซียส ซึ่งประกอบไปด้วยส่วนประกอบของไขมัน สารลดแรงตึงผิว แมนนิทอล และพอลิเมอร์ เพื่อให้เกิดความพรุนของยาเม็ดซึ่งสามารถแตกตัวในเวลา 2 ถึง 20 วินาที

**2.3 ควิกโซลว (Quicksolv<sup>®</sup>)** เป็นเทคนิคที่มีการเตรียมลักษณะเดียวกับไซดิส แต่มีการใช้แอลกอฮอล์ร่วมด้วย จากนั้นเทลงในบรรจุภัณฑ์แบบบลิสเตอร์แล้วทำแห้งเยือกแข็ง ได้ยาเม็ดที่มีความพรุนสูง

### 3. การเตรียมยาเม็ดแตกตัวในช่องปากด้วยกระบวนการตอกอัด (Compressed oral disintegrating tablets)

เทคนิคนี้เป็นการเตรียมยาเม็ดแตกตัวในช่องปากโดยการตอกเป็นเม็ด ซึ่งเป็นวิธีที่ง่ายและมีต้นทุนต่ำ ช่วยลดค่าใช้จ่ายในการผลิต ทำให้เทคนิคนี้มีการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง สามารถแบ่งย่อยได้ดังนี้

**3.1 ออราโซลว (Orasolv<sup>®</sup>)** เป็นเทคนิคที่ได้รับการจดสิทธิบัตร ยาเม็ดประกอบด้วย อนุภาคของผงยาที่เคลือบด้วยพอลิเมอร์ เช่น พอลิเมทาคริเลต (polymethacrylate) ได้แก่ ยูเดรจิติอี 100 (Eudragit<sup>®</sup> E100) และยูเดรจิติอีพีโอ (Eudragit<sup>®</sup> EPO) เพื่อกลบรสขมของยา และเติมสารทำให้เกิดฟองฟู เพื่อกลบรสและเพิ่มการแตกตัว ซึ่งการกลบรสเกิดจากรสเปรี้ยวของกรด ขณะที่การแตกตัวเกิดจากปฏิกิริยาทางเคมีระหว่างสารประกอบคาร์บอเนต เช่น โซเดียมไบคาร์บอเนต โซเดียมคาร์บอเนต โพแทสเซียมไบคาร์บอเนต โพแทสเซียมคาร์บอเนต กับกรด เช่น กรดซิตริก กรดทาร์ทาริก ทำให้เกิดก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ และเติมสารช่วยในตำรับต่าง ๆ ได้แก่ สารเพิ่มปริมาณ สารช่วยไหล สารแต่งกลิ่นและรส เมื่อตอกเป็นเม็ดแล้วจะมีความแข็งประมาณ 6 - 25 นิวตัน ซึ่งจะแตกตัวภายในเวลา 10 - 40 วินาที

**3.2 ดูราโซลว (Durasolv<sup>®</sup>)** เทคนิคนี้จะคล้ายกับออราโซลวซึ่งมีอนุภาคของยาที่เคลือบพอลิเมอร์ เพื่อกลบรสขมของยาแต่ไม่มีการเติมสารทำให้เกิดฟองฟู และเติมแมนนิทอลและสารช่วยลื่นในปริมาณสูง (ร้อยละ 1 - 2.5) เมื่อตอกเป็นเม็ดแล้วจะมีความแข็งมากกว่าเทคนิคออราโซลวโดยมีความแข็งประมาณ 15 - 100 นิวตัน ซึ่งจะแตกตัวภายในเวลา 10 - 50 วินาที

**3.3 แอดวาแทบ (AdvaTab<sup>®</sup>)** เตรียมโดยการกลบรสของยาด้วยการเคลือบด้วยพอลิเมอร์ที่ไม่ละลายน้ำ เช่น เอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) หรือ พอลิไวนิลอะซิเตต (polyvinyl acetate) ด้วยเครื่องทำแห้งแบบฐานกอสภาของไหล (fluid bed dryer) ให้มีขนาดเล็กกว่า 400 ไมโครเมตร และเติมน้ำตาลหรือน้ำตาลแอลกอฮอล์ปริมาณมาก จากนั้นนำมาผสมกับสารช่วยในตำรับโดยใช้สารช่วยแตกตัวยังยวดทำให้ยาเม็ดแตกตัวอย่างรวดเร็วและตอกอัดเป็นเม็ด การเตรียมด้วยเทคนิคนี้เม็ดยาจะแตกตัวในเวลา 15 - 30 วินาที อย่างไรก็ตาม แรงที่ใช้ตอกอาจทำให้การเคลือบที่ผิวของยาแตกออกได้

**3.4 แฟลชแทบ (Flashtab<sup>®</sup>)** ขั้นตอนแรกของการเตรียมยาเม็ดแตกตัวในช่องปากด้วยเทคนิคนี้ คือการกลบรสของยา โดยการผสมยากับสารช่วยแตกตัวยังยวด ซิลิคอนไดออกไซด์ (silicon dioxide) และสารให้ความหวาน เช่น แอสปาร์แตม (aspartame) จากนั้นเคลือบด้วยพอลิเมอร์ เช่น เอทิลเซลลูโลส ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส (hydroxypropyl methyl cellulose) และสารให้ความหวาน ลงบนแกรนูลของยาด้วยเครื่องทำแห้งแบบฐาน

กอสภาของไหล (fluid bed dryer) เมื่อได้แกรนูลของยาแล้วจะผสมกับสารช่วยในตำรับ ได้แก่ สารช่วยแตกตัว สารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยไหล จากนั้นนำมาตอกอัดเป็นเม็ด ยาเม็ดจะแตกตัวในเวลา 15 - 45 วินาที และมีความแข็ง 20 - 70 นิวตัน

**3.5 กาทติโคต (Gattecoat<sup>®</sup>)** เป็นการเตรียมยาเม็ดแตกตัวในช่องปากและกลบรสของยาโดยการห่อหุ้มไขมันแล้วพ่นบนพื้นผิวของยาให้เคลือบพื้นผิวของยาหนาประมาณ 10 ไมโครเมตร ไขมันที่ใช้เป็นไขมันที่มีจุดหลอมเหลวต่ำ เช่น กลีเซอรอล ปามิโตสเตียเรท (glyceryl palmitostearate) หรือ กลีเซอรอล บีฮีนเต (glycerol behenate) จากนั้นนำยาที่ได้มาผสมกับสารช่วยในตำรับ ได้แก่ สารช่วยแตกตัว สารเพิ่มปริมาณ และสารช่วยไหล และนำมาตอกอัดเป็นเม็ด

### แผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปาก (Oral Disintegrating Films)

แผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปาก (oral strip และ oral thin films) เป็นรูปแบบยาเตรียมที่มีลักษณะเป็นแผ่นบาง ๆ ที่เตรียมจากพอลิเมอร์ และออกแบบให้แตกตัวหรือละลายอย่างรวดเร็วบนลิ้นหรือช่องปาก เนื่องจากยาเตรียมแตกตัวอย่างรวดเร็ว ทำให้นานำส่งยาไม่อาศัยการเคี้ยวหรือการดื่มน้ำ จึงเป็นการเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย<sup>8,9</sup> ลักษณะการละลายของแผ่นฟิล์มดังรูปที่ 4

#### ข้อดีของแผ่นฟิล์มแตกตัวเร็วในช่องปาก<sup>8,9</sup>

รูปแบบยาชนิดนี้พัฒนามาจากยาเม็ดแตกตัวในช่องปากเพื่อแก้ปัญหาการสลายของยาเม็ดขณะบริหารยา ทำให้มีข้อดีที่เหนือกว่ายาเม็ดแตกตัวในช่องปากอีกทั้งยังคงข้อดีของยาเม็ดแตกตัวในช่องปากอีกด้วย ข้อดีดังกล่าว ได้แก่

1. แผ่นฟิล์มมีลักษณะบาง ทำให้มีพื้นที่ผิวในการแตกตัวและละลายมาก
2. การขนส่งและจัดเก็บได้ง่าย เพราะไม่มีการแตกหักในการขนส่งเหมือนยาเม็ดแตกตัวในช่องปาก
3. การบริหารง่าย เพราะไม่จำเป็นต้องอาศัยการเคี้ยว หรือการดื่มน้ำ เช่นเดียวกับยาเม็ดแตกตัวในช่องปาก

#### การเตรียมแผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปาก

ในการพัฒนาแผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปากเพื่อให้ได้ลักษณะที่ดี ได้แก่ สามารถกลบรสของยาได้ มีความรู้สึกขณะใช้ที่ดี และแตกตัวหรือละลายอย่างรวดเร็ว ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับตัวยาคือสำคัญและสารช่วยในตำรับ ดังนี้

#### ตัวยาคือสำคัญ<sup>9,10</sup>

การเตรียมแผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปากมีข้อจำกัดที่ขนาดของแผ่นฟิล์ม โดยทั่วไปแล้วแผ่นฟิล์มมีความกว้าง 20 - 30 และ 25 - 30 มิลลิเมตร ความยาว 25 - 30 มิลลิเมตร ความหนา 50 - 200 ไมโครเมตร และมีน้ำหนักไม่เกิน 150 มิลลิกรัม ทำให้บรรจุตัวยาคือสำคัญ

สำคัญได้น้อยกว่ายาเม็ดและแคปซูล ซึ่งตัวยาสำคัญที่จะนำมาเตรียมเป็นแผ่นฟิล์มนั้นต้องมีขนาดยาต่ำคือน้อยกว่า 20 มิลลิกรัมต่อแผ่น โดยทั่วไปแล้วสามารถบรรจุยาได้ร้อยละ 5 - 30 โดยน้ำหนักของแผ่นฟิล์ม นอกจากนี้ตัวยาสำคัญที่มีรสขมควรทำการกลบรสก่อนที่จะนำมาเตรียมเป็นแผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปาก

### สารช่วยในตำรับ<sup>8</sup>

**1. พอลิเมอร์ (polymers)** เป็นส่วนประกอบหลักที่สำคัญในการเตรียมแผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปาก โดยคิดเป็นร้อยละ 45 โดยน้ำหนักของแผ่นฟิล์ม ซึ่งอาจใช้พอลิเมอร์ชนิดเดียวหรือหลายชนิดผสมกันเพื่อให้ได้แผ่นฟิล์มที่เหมาะสม ได้แก่ แป้ง อนุพันธ์ของเซลลูโลส (cellulose derivatives) เช่น ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส (hydroxypropyl methylcellulose) โซเดียม คาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส (sodium carboxymethyl cellulose)

**2. พลาสติไซเซอร์ (plasticizers)** มีความสำคัญในการทำแผ่นฟิล์มเกิดความยืดหยุ่น และลดการแตกหักของฟิล์ม โดยทำหน้าที่ลดอุณหภูมิการเปลี่ยนสถานะคล้ายแก้ว (glass transition temperature) ของพอลิเมอร์ พลาสติไซเซอร์ที่นิยมใช้ได้แก่ กลีเซอริน (glycerin) โพรไพลีนไกลคอล (propylene glycol) โพลีเอทิลีนไกลคอลน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (low molecular weight polyethylene glycol) ไตรบิวทิลอะซิเตต (tributyl acetate) และน้ำมันละหุ่ง ซึ่งใช้ในปริมาณร้อยละ 0 - 20 โดยน้ำหนัก ทั้งนี้การเลือกใช้ขึ้นอยู่กับชนิดของพอลิเมอร์ที่ใช้และความเข้ากันได้กับสารอื่นในตำรับ

**3. สารให้ความหวาน (sweetening agents)** ทำหน้าที่ให้รสหวานในตำรับและกลบรสขมของยาจึงเพิ่มความรู้สึกดีในการใช้ และเป็นการเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย โดยทั่วไปใช้ในปริมาณร้อยละ 3 - 6 โดยน้ำหนัก ได้แก่ สารให้ความหวานจากธรรมชาติ เช่น น้ำตาลซูโครส กลูโคส น้ำตาลแอลกอฮอล์ และสารให้ความหวานสังเคราะห์ เช่น อะซีซัลเฟม โพแทสเซียม (acesulfame-potassium) และ แอสปาร์แตม (aspartame)

**4. สารกระตุ้นการหลั่งน้ำลาย (saliva stimulating agents)** ทำให้มีการหลั่งน้ำลายเพิ่มขึ้น แผ่นฟิล์มจึงแตกตัวและละลายอย่างรวดเร็ว สารกระตุ้นการหลั่งน้ำลาย ได้แก่ กรดซิตริก (citric acid) กรดมาลิก (malic acid) กรดแลกติก (lactic acid) วิตามินซีหรือกรดแอสคอร์บิก (ascorbic acid) และกรดทาร์ทาริก (tartaric acid) โดยทั่วไปใช้ในปริมาณร้อยละ 2 - 6 โดยน้ำหนัก

### เทคโนโลยีการผลิตแผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปาก<sup>5,8,9</sup>

ปัจจุบันการผลิตแผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปากสามารถเตรียมด้วยเทคนิคโซลเวนต์แคสติ้ง (solvent casting technique) ขั้นตอนการผลิตแสดงในรูปที่ 5 โดยมีลำดับ ดังนี้ ตัวยาสำคัญและสารช่วยอื่น ๆ ผสมให้เข้ากันในตัวทำละลายที่เหมาะสม และกัก

เก็บไว้ในส่วนที่กักเก็บสารละลายพอลิเมอร์ (รูปที่ 5(ก)) อาจมีการให้ความร้อนเพื่อให้สารต่าง ๆ ละลายอย่างสมบูรณ์ และกำจัดฟองอากาศที่เกิดขึ้นภายใต้ภาวะสุญญากาศ (รูปที่ 5(ข)) จากนั้นนำสารละลายที่เตรียมได้รีดให้เป็นแผ่นฟิล์มโดยใช้ลูกกลิ้งจนได้ความหนาที่เหมาะสม (รูปที่ 5(ค)) ทำให้แห้งโดยการระเหยตัวทำละลายออกที่อุณหภูมิ 50 - 130 องศาเซลเซียส ตัดแผ่นฟิล์มให้ได้ขนาดตามต้องการ (รูปที่ 5(ง)) บรรจุแผ่นฟิล์มในภาชนะบรรจุเลเซอร์พริ้นเตอร์ (laser printing) ปิดและตัดภาชนะบรรจุให้มีขนาดตามต้องการ และการควบคุมคุณภาพแผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปาก (รูปที่ 5(จ-ช))

ตัวอย่างการเตรียมแผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปากของยาโปรคลอเพอราซีน (prochlorperazine) เพื่อใช้ในการรักษาอาการคลื่นไส้อาเจียน<sup>11</sup> และแก้ปัญหาการบริหารโดยการกลืนของยาเม็ดและยาเม็ดแตกตัวเร็วในช่องปาก ส่วนประกอบในแผ่นฟิล์มประกอบด้วยยาโปรคลอเพอราซีนและสารช่วยในตำรับ ได้แก่

microcrystalline cellulose	57 %w/w
polyethylene glycol	15 %w/w
hydroxypropylmethyl cellulose	7.4 %w/w
polysorbate 80	5.4 %w/w
low substituted hydroxypropyl cellulose	1.3 %w/w

ทำการผลิตด้วยเทคนิคโซลเวนต์แคสติ้งโดยผสมส่วนประกอบต่าง ๆ ในตำรับให้เข้ากันในน้ำ กำจัดฟองอากาศภายใต้สุญญากาศ จากนั้นเทให้เป็นแผ่นฟิล์ม ทำให้แห้ง และตัดให้มีความกว้างและความยาว 1 เซนติเมตร น้ำหนักแผ่นฟิล์ม 11.0 ± 0.3 มิลลิกรัมต่อตารางเซนติเมตร และความหนา 100 ไมโครเมตร ซึ่งบรรจุยา 1 มิลลิกรัม แผ่นฟิล์มที่ได้นำมาทดสอบการแตกตัวพบว่าใช้เวลาในการแตกตัว 21.9 ± 2.9 วินาที มีการปลดปล่อยยาที่รวดเร็วภายหลังจากการเตรียมและหลังจากเก็บไว้ 4 และ 8 สัปดาห์ ดังแสดงในรูปที่ 6 (ก) ซึ่งเกิดจากการใช้ไมโครคริสตัลลินเซลลูโลส (microcrystalline cellulose) ในปริมาณมากช่วยในการแตกตัวและการละลายของแผ่นฟิล์ม นอกจากนี้แผ่นฟิล์มที่เตรียมได้ยังให้ปริมาณยาในกระแสน้ำไหลไม่แตกต่างกับการบริหารยาในรูปแบบสารละลาย

### ยาเม็ดขนาดเล็กแตกตัวในช่องปาก (Oral Disintegrating Mini-tablets; ODMTs)

ยาเม็ดขนาดเล็ก (mini-tablets) เป็นยาเม็ดที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางน้อยกว่า 5 มิลลิเมตร<sup>12</sup> ดังแสดงในรูปที่ 7 ส่วนใหญ่นิยมใช้บรรจุลงในแคปซูล หรือออกแบบให้เป็นรูปแบบยาหลายหน่วย (multiple-unit dosage form) นอกจากนั้นแล้วยาเม็ดขนาดเล็กยังสามารถใช้ในเด็กเล็กได้ด้วย<sup>13</sup>

ยาเม็ดขนาดเล็กแตกตัวในช่องปาก เป็นรูปแบบยาเม็ดขนาดเล็กที่ออกแบบให้มีการแตกตัวหรือละลายอย่างรวดเร็วในช่องปาก

เมื่อวางไว้บนลิ้นโดยใช้เวลาน้อยกว่า 30 วินาที ซึ่งออกแบบให้ใช้สำหรับเด็กเล็กที่มีอายุมากกว่า 1 เดือน<sup>14</sup>

### ข้อดีของยาเม็ดขนาดเล็กลงในตัวในช่องปาก

1. การบริหารยาที่ง่าย เพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยเด็กเล็ก โดยบริหารยาได้โดยไม่ต้องต้อน้ำ
2. การแตกตัวอย่างรวดเร็วของยาทำให้เด็กเล็กคายยาออกมาได้ยากกว่ายาเม็ดทั่วไป
3. ผู้ป่วยเด็กได้รับยาในขนาดยาที่ถูกต้องตามน้ำหนักตัวหรือพื้นที่ผิวของเด็กเมื่อเปรียบเทียบกับยาที่ให้ยาน้ำและการหักแบ่งเม็ดยา

### เทคโนโลยีการผลิตยาเม็ดขนาดเล็กลงในตัวในช่องปาก

เทคโนโลยีในการผลิตยาเม็ดขนาดเล็กลงในตัวในช่องปากในปัจจุบันใช้วิธีการตอกอัดเป็นเม็ด ซึ่งเป็นวิธีที่ง่าย และต้นทุนต่ำช่วยลดค่าใช้จ่ายในการผลิต ตัวอย่างงานวิจัยการเตรียมยาเม็ดขนาดเล็กลงในตัวเร็วในช่องปากสำหรับเด็กที่มีอายุน้อยกว่า 2 ปี โดยวิธีการตอกอัดเป็นเม็ด Stoltenberg และคณะ<sup>14</sup> ใช้ไฮโดรคลอโรไทอาไซด์ (hydrochlorothiazide; HCTZ) เป็นยาต้นแบบ ขนาด 1 มิลลิกรัมต่อเม็ด เปรียบเทียบสารช่วยในตำรับ 5 ชนิด ได้แก่ ลูดีแฟลช (Ludiflash<sup>®</sup>) พาร์เทค โอดีที (Parteck<sup>®</sup> ODT) เพอร์ลีทอลแฟลช (Pearlitol<sup>®</sup> Flash) ฟาร์มาเบิร์ส (Pharmaburst<sup>®</sup>) และโปรโซลว โอดีที (Prosoolv<sup>®</sup> ODT) เพื่อให้ได้สมบัติที่เหมาะสม และใช้โซเดียมสเตียริลฟูมาเรต (sodium stearyl fumarate) เป็นสารช่วยลื่น โดยผสมสารต่าง ๆ ให้เข้ากันแล้วนำมาตอกอัดเป็นเม็ดด้วยแรงตอกต่าง ๆ ในขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 2 มิลลิเมตร และมีน้ำหนัก 6.5 มิลลิกรัม จากนั้นทำการประเมินความแข็ง และเวลาในการเป็ยของยาเม็ดที่เตรียมได้ พบว่าความแข็งของยาเม็ดขึ้นอยู่กับแรงตอกและสารช่วยในตำรับ โดยที่ความแข็งเพิ่มขึ้นตามแรงตอกที่เพิ่มขึ้น และยาเม็ดที่เตรียมจากพาร์เทคโอดีทีที่มีความแข็งมากที่สุดเมื่อตอกด้วยแรงตอกที่เท่ากัน เนื่องจากมีพื้นที่ผิวสูงจึงสามารถยึดเกาะกันเป็นเม็ดได้ดี สำหรับการประเมินเวลาการแตกตัวพบว่า ยาเม็ดที่เตรียมได้แตกตัวได้ดี ใช้เวลาในการแตกตัว 7 - 22 วินาที (รูปที่ 8) เนื่องจากในตำรับมีสารช่วยแตกตัวเป็นองค์ประกอบ ได้แก่ ครอสโพรวิดอน (crospovidone) แป้ง (starch) ไมโครคริสตัลลีนเซลลูโลส (microcrystalline cellulose) และ ครอสคาร์เมลโลส โซเดียม (croscarmellose sodium)

### แคปซูลแตกตัวในช่องปาก (Oral Disintegrating Capsules)

แคปซูลแตกตัวในช่องปาก (oral disintegrating capsules หรือ fast disintegrating capsules หรือ fast Caps) เป็นรูปแบบยาแคปซูลที่ออกแบบให้มีการแตกตัวหรือละลายอย่างรวดเร็วใน

ช่องปากเมื่อวางไว้บนลิ้น ทำให้บริหารยาได้ง่ายและสะดวกยิ่งขึ้น จึงเป็นการเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย

### ข้อดีของแคปซูลแตกตัวในช่องปาก

1. การเตรียมเป็นแคปซูลทำให้บรรจุยาได้หลากหลายรูปแบบมากขึ้นทั้งในรูปแบบของแข็งและสารละลาย
2. เตรียมได้ง่าย โดยไม่ต้องอาศัยแรงตอกอัด ทำให้ต้นทุนในการผลิตลดลง

### เทคโนโลยีการผลิตแคปซูลแตกตัวในช่องปาก

การเตรียมแคปซูลแตกตัวในช่องปากสามารถเตรียมได้โดยดัดแปลงแคปซูลเจลาตินแข็ง โดยการเจาะรูหรือทำให้แห้ง และเตรียมเป็นแคปซูลแตกตัวในช่องปากด้วยสารละลายเจลาตินที่เติมสารช่วยอื่น ๆ ให้มีการแตกตัวอย่างรวดเร็ว สามารถแบ่งย่อยได้ดังนี้

#### 1. การดัดแปลงแคปซูลเจลาติน (modified conventional hard gelatin capsules)

ปัจจุบันมีการศึกษาวิจัยเพื่อดัดแปลงแคปซูลเจลาตินโดยการเจาะรูบนเปลือกแคปซูลเจลาติน และการทำให้แคปซูลเจลาตินแห้ง เพื่อให้แคปซูลแตกตัวเร็วในช่องปาก

#### แคปซูลเจาะรู (perforated capsules)

Ciper และคณะ<sup>15</sup> เตรียมแคปซูลเจาะรูโดยการนำแคปซูลเจลาตินเบอร์ 1 เจาะรูขนาด 25 - 50 ไมโครเมตร ด้วยเข็มจำนวน 2, 6 และ 10 รู ที่ด้านบนหรือด้านข้างของแคปซูล แคปซูลที่เจาะรูแล้วทำให้น้ำแพร่ผ่านเข้าไปได้อย่างรวดเร็ว แคปซูลจะเป็ยทั้งด้านบนและด้านใน ดังนั้นแคปซูลจึงแตกตัวอย่างรวดเร็ว โดยมีเวลาในการแตกตัวเร็วกว่าแคปซูลที่ไม่ได้เจาะรู โดยที่แคปซูลที่เจาะรูจำนวน 10 รูแตกตัวเร็วที่สุด ดังแสดงในตารางที่ 1 และตำแหน่งที่เจาะรูไม่ส่งผลกระทบต่อเวลาการแตกตัวของแคปซูลสำหรับเวลาในการแตกตัวในคนแสดงในตารางที่ 2 พบว่าเวลาในการแตกตัวเร็วกว่าในหลอดทดลองเนื่องจากแคปซูลมีการเคลื่อนที่ในปากช่วยในการแตกตัว อย่างไรก็ตามสารที่บรรจุลงในแคปซูลต้องมีขนาดที่ใหญ่กว่ารูที่เจาะ เพื่อป้องกันการรั่วของสารในตำรับ

ตารางที่ 1 เวลาในการแตกตัวของแคปซูลเจาะรูที่ตำแหน่งและจำนวนรูต่างกัน ในหลอดทดลอง<sup>15</sup>

จำนวนรู	รู ตำแหน่งที่เจาะรู	เวลาในการแตกตัว (วินาที)
-	-	91.2 ± 4.5
2	ด้านบน	74.4 ± 9.8
6	ด้านบน	46.6 ± 7.8
10	ด้านบน	38.6 ± 3.9
2	ด้านข้าง	73.6 ± 10.9
6	ด้านข้าง	50.6 ± 3.9
10	ด้านข้าง	40.2 ± 5.3

**ตารางที่ 2** เวลาในการแตกตัวของแคปซูลแตกตัวในช่องปาก ทดสอบในคน<sup>15</sup>

แคปซูล	เวลาในการแตกตัว (วินาที)
แคปซูลที่ไม่เจาะรู	30.8 ± 4.5
แคปซูลเจาะรู 2 รู	26.8 ± 9.8
แคปซูลเจาะรู 6 รู	17.0 ± 7.8
แคปซูลเจาะรู 10 รู	12.5 ± 3.9
แคปซูลแห้ง	7.1 ± 4.8

หมายเหตุ: ทดสอบในอาสาสมัครสุขภาพดี 4 คน โดยวางแคปซูลในช่องปาก จับเวลา ตั้งแต่เริ่มวางแคปซูลจนแคปซูลแตกตัวอย่างสมบูรณ์

### แคปซูลแห้ง (vacuum-dried capsules)

Ciper และคณะ<sup>15</sup> เตรียมแคปซูลแห้งโดยการนำแคปซูลเจลาตินเก็บในตู้ควบคุมความชื้นที่ความชื้นสัมพัทธ์ 51 เปอร์เซ็นต์เป็นเวลา 3 วัน จากนั้นทำให้แห้งด้วยการอบภายใต้สุญญากาศที่อุณหภูมิ 30 และ 40 องศาเซลเซียส ความชื้นภายในแคปซูลจะลดลง ทำให้แคปซูลแตกหักได้ง่ายและแตกตัวอย่างรวดเร็วในช่องปาก เวลาในการแตกตัวของแคปซูลในคน ดังแสดงในตารางที่ 2 พบว่ามีเวลาในการแตกตัวของแคปซูลแห้งเร็วกว่าแคปซูลเจลาติน อย่างไรก็ตามแคปซูลแห้งบรรจุได้เฉพาะสารที่ไม่ดูดความชื้น เพื่อป้องกันการเปลี่ยนแปลงความชื้นของแคปซูล นอกจากนี้ยังต้องบรรจุแคปซูลแห้งในภาชนะที่ป้องกันความชื้นอีกด้วย

### 2. การเติมสารช่วยในเปลือกแคปซูลเพื่อเตรียมเป็นแคปซูลแตกตัวในช่องปาก

การเติมสารช่วยต่าง ๆ ในการเตรียมแคปซูล เช่น ไซลิตอล พอลิเอธิลีนไกลคอล หรือซอร์บิทอล เป็นการเพิ่มสมบัติในการละลายและแตกตัวของแคปซูล Ciper และคณะ<sup>16</sup> เตรียมแคปซูลแตกตัวในช่องปากจากสารละลายที่ประกอบด้วยเจลาตินร้อยละ 35 เมทิลพาราเบนร้อยละ 0.15 และเติมไซลิตอลในปริมาณร้อยละ 15 หรือพอลิเอธิลีนไกลคอล 1500 ในปริมาณร้อยละ 5 ของน้ำหนักเจลาติน จากนั้นเตรียมแคปซูลด้วยกระบวนการจุ่ม (dipping process) ให้มีขนาดแคปซูลเบอร์ 1 ทดสอบเวลาในการแตกตัวของแคปซูล พบว่าแคปซูลแตกตัวอย่างรวดเร็วเมื่อเทียบกับแคปซูลเจลาติน ดังแสดงในตารางที่ 3 แคปซูลที่เติมสารช่วยจะละลายอย่างรวดเร็ว ในขณะที่แคปซูลเจลาตินเหนียวและมีความหนืดสูงขณะแตกตัว

**ตารางที่ 3** เวลาในการแตกตัวของแคปซูลที่ผสมสารช่วยต่างกันในการเตรียมเปลือกแคปซูล<sup>16</sup>

แคปซูล	เวลาในการแตกตัว (วินาที)
แคปซูลที่ไม่เติมสารช่วย	69 ± 3
แคปซูลที่เติมไซลิตอล (ร้อยละ 15)	41 ± 4
แคปซูลที่เติมพอลิเอธิลีนไกลคอล 1500 (ร้อยละ 5)	44 ± 6

## สรุป

การพัฒนาในรูปแบบยาแตกตัวในช่องปาก ได้แก่ ยาเม็ดแผ่นฟิล์มยาเม็ดขนาดเล็ก และแคปซูล ช่วยแก้ปัญหาการกลืนยาและความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย ซึ่งพบมากในผู้ป่วยเด็ก ผู้ป่วยสูงอายุ และผู้ป่วยจิตเวช รูปแบบยานี้บริหารยาโดยไม่จำเป็นต้องดื่มน้ำ ทำให้มีการพัฒนารูปแบบนี้มาอย่างต่อเนื่องด้วยเทคโนโลยีต่าง ๆ ได้แก่ การใช้ความร้อน กระบวนการทำแห้งเยือกแข็ง และการตอกอัดเป็นเม็ดในตำรับยาเม็ดแตกตัวในช่องปาก การเตรียมเป็นยาเม็ดขนาดเล็กแตกตัวในช่องปากซึ่งเหมาะกับผู้ป่วยเด็ก การเตรียมเป็นแผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปากด้วยเทคนิคโซลเวนต์แคสติง ได้แผ่นฟิล์มที่มีพื้นที่ผิวมากทำให้แตกตัวและละลายอย่างรวดเร็ว รวมทั้งไม่มีการแตกหักในกระบวนการขนส่ง นอกจากนี้ ยังมีการพัฒนาเป็นแคปซูลแตกตัวในช่องปาก เพื่อให้การบรรจุยาได้หลากหลายรูปแบบมากขึ้น และมีกระบวนการเตรียมที่ง่ายขึ้น ทั้งนี้เพื่อให้ได้สมบัติของรูปแบบยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วย

## เอกสารอ้างอิง

- Sastry SV, Nyshadham JR, Fix JA. Recent technological advances in oral drug delivery: a review. *Pharm Sci Technol To* 2000;3(4):138-145.
- Fister WRP, Ghosh TK. Orally disintegrating tablets. (Accessed on Dec. 15, 2011, at <http://www.pharmtech.com/pharmtech/article/articleDetail.jsp?id=185957>)
- Hirani JJ, Rathod DA, Vadalia KR. Orally disintegrating tablets: a review. *Trop J Pharm Res* 2009;8(2):161-172.
- Bhowmik D, jaiswal J, Dubey V, et al. Fast dissolving tablet: a review on revolution of novel drug delivery system and new market opportunities. *Der Pharmacia Lettre* 2009;1(2):262-276.
- Douroumis D. Orally disintegrating dosage forms and taste-masking technologies; 2010. *Expert Opin Drug Del* 2010;8(5):665-675.
- Goel H, Rai P, Rana V, et al. Orally disintegrating systems: innovations in formulation and technology. *Recent Pat Drug Deliv* 2008;2:258-274.
- Fu Y, Yang S, Jeong SH, et al. Orally fast disintegrating tablets: developments, technologies, taste-masking and clinical studies. *Crit Rev Ther Drug* 2004;21(6):433-475.
- Dixit RP, Puthli SP. Oral strip technology: overview and future potential. *J Control Release* 2009;139:94-107.
- Hariharan M, Bogue B. Thin film technology. *Drug Deliv Tech* 2009; 9(2):24-29.
- Vondrak B, Barnhart S. Dissolvable films for flexible product format in drug delivery. (Accessed on Dec. 17, 2011, at <http://www.pharmtech.com/pharmtech/Article/Dissolvable-Films-Dissolvable-Films-for-Flexible-P/ArticleStandard/Article/detail/505380>)
- Nishimura M, Matsuura K, Tsukioka T, et al. In vitro and in vivo characteristics of prochlorperazine oral disintegrating film. *Int J Pharm* 2008;368:98-102.
- Lennartz P, Mielck JB. Minitabletting: improving the compactability of paracetamol powder mixtures. *Int J Pharm* 1998;173:75-85.

13. Thomson SA, Tuleu C, Wong CK, et al. Minitablets: new modality to deliver medicines to preschool-aged children. *Pediatrics* 2009; 123:e235-e238.
14. Stoltenberg I, Breitzkreutz J. Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs) – a novel solid oral dosage form for paediatric use. *Eur J Pharm Biopharm* 2011;78:462-469.
15. Ciper M, Bodmeier R. Modified conventional hard gelatin capsules as fast disintegrating dosage form in the oral cavity. *Eur J Pharm Biopharm* 2006;62:178–184.
16. Ciper M, Bodmeier R. Preparation and characterization of novel fast disintegrating capsules (Fastcaps) for administration in the oral cavity. *Int J Pharm* 2005;303:62–71.

Editorial note  
*Manuscript received in original form on December 10, 2012;  
accepted in final form on June 30, 2013*