

Ородиспергируемые лекарственные формы: возможности применения в психиатрии

Е.В. Оленева, П.В. Рывкин, М.Я. Ладыженский, С.Н. Мосолов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава РФ, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ.

В обзоре рассмотрены основные представления о биодоступности и биоэквивалентности лекарственных средств, а также различные аспекты, связанные с практическим применением орально дезинтегрируемых форм психотропных препаратов, их недостатки, преимущества, особенности фармакокинетики и биотрансформации. Кроме того, освещены вопросы влияния данного способа введения лекарственных веществ на комплаенс и эффективность терапии в целом с использованием результатов клинических исследований и статистического моделирования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: орально дезинтегрируемые таблетки, биодоступность, биоэквивалентность, комплаентность.

КОНТАКТ: k_oleneva@mail.ru

Одним из важных факторов, определяющих эффективность проводимой медикаментозной терапии, является биодоступность используемого лекарственного средства. Она определяется долей активного вещества, попадающего в сосудистое русло, которая составляет 100 % при внутривенном введении и всегда ниже при его внесистемном поступлении в организм [1]. При этом соотношение биологической доступности лекарства, введенного любым, кроме внутривенного, способом и доступности препарата, введенного внутривенно, принимается за абсолютную биодоступность – графически это можно представить в виде соотношения площадей под кривыми «объем – время» для внутривенного и иного способа введения лекарственного средства, тогда как степень биодоступности лекарственного вещества из испытуемого препарата по отношению к биодоступности препарата сравнения, вводимого внесистемно, обозначается как биодоступность относительная.

Помимо непосредственного пути введения лекарственного вещества на уровень его биодоступности влияет целый ряд обстоятельств, как связанных с химическими и физико-химическими свойствами самого препарата и вспомогательных веществ, входящих в его состав, так и обуславливаемых этими свойствами особенностей его пресистемного метаболизма. К примеру, высоким пресистемным метаболизмом характеризуется нитроглицерин, который высокоактивен при сублингвальном приеме или внутривенном введении, однако при приеме внутрь полностью утрачивает свое действие. Пропранолол оказывает одинаковое фармакологическое действие при внутривенном введении в дозе 5 мг или при приеме внутрь в дозе около 100 мг. Высокий пресистемный метаболизм полностью исключает прием внутрь гепарина или инсулина [2].

Имеется несколько способов преодоления пресистемного метаболизма лекарственного вещества и нежелательных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Некоторые из них связаны с изменением режимов дозирования – к примеру, увеличение разовой дозы препарата с целью увеличения концентрации соответствующего активно-

го метаболита или уменьшение интервалов между приемами лекарства. Другие основаны на создании пролекарств (например, ингибиторы АПФ – эналаприл, периндоприл, рамиприл, трандолаприл, цилазоприл), которые превращаются в активные вещества, приводящие к собственному терапевтическому эффекту именно в результате пресистемного метаболизма их первоначальной лекарственной формы. Близким механизмом действия среди психофармакологических препаратов обладает, например, ризперидон, который превращается в печени в активный метаболит – палиперидон.

Помимо упомянутых выше способов для преодоления пресистемного метаболизма и биотрансформации в желудочно-кишечном тракте можно использовать альтернативные пути введения лекарственных веществ, в том числе применение такой лекарственной формы, как орально дезинтегрируемые таблетки (ODT, orally disintegrating tablets).

Понятие ородиспергируемой таблетки (ОДТ) отвечает следующему определению: «Таблетка, которая при помещении в рот перед проглатыванием быстро в нем диспергируется» [3]. При этом растворение происходит за несколько секунд, что в ряде случаев выгодно отличает такие таблетки от традиционных сублингвальных таблеток, для растворения которых обычно требуется более минуты [4].

Вместе с тем отметим, что по мере совершенствования технологий и появления новых лекарственных форм, объединяющих преимущества сублингвального всасывания и быстрого растворения, вышеуказанные различия постепенно нивелируются, что находит подтверждение в соответствующих клинических исследованиях.

В частности, в перекрестном рандомизированном открытом исследовании [5] изучали биоэквивалентность трех лекарственных форм оланзапина (традиционная пероральная, орально диспергируемая и сублингвальная), а также осуществляли поиск ответа на вопрос, существует ли дополнительная сублингвальная абсорбция у ОДТ оланзапина. Авторы подтвердили полученные ранее данные о том, что прием орально дезинтегрируемой и сублингвальной форм приводит к более раннему появле-

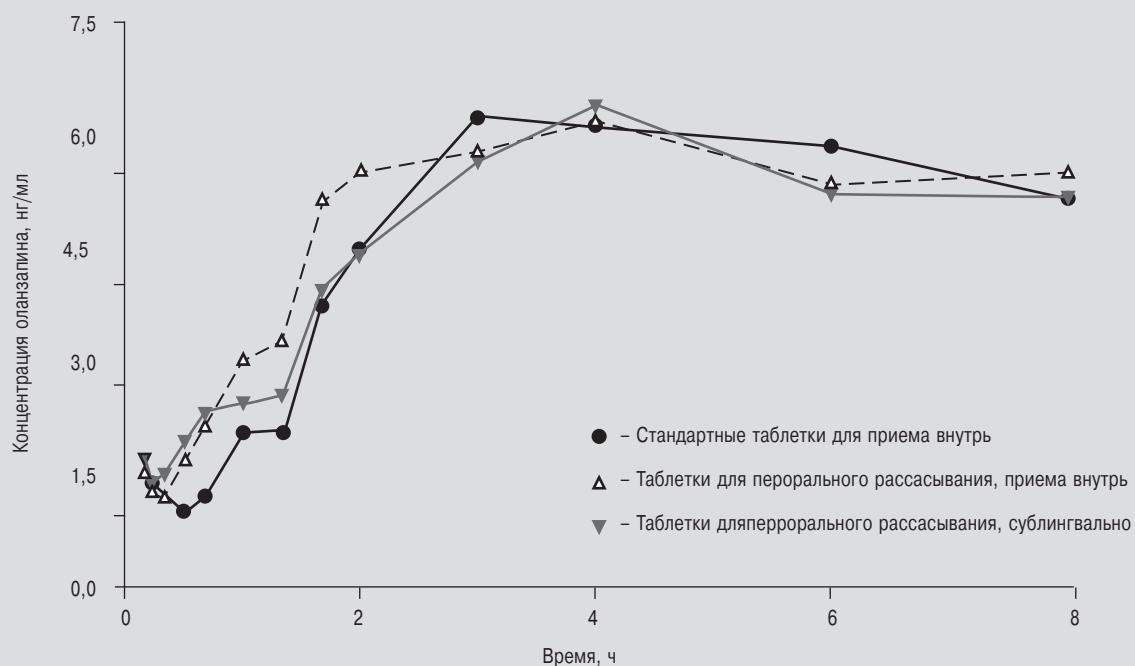


Рисунок 1. Соотношение концентрация/время для трех лекарственных форм оланзапина [5]:

группа А – стандартные таблетки оланзапина для приема внутрь по 5 мг + 100 мл воды;
группа В – таблетки оланзапина для перорального рассасывания в дозе 5 мг, стандартный прием;
группа С – таблетки оланзапина для перорального рассасывания в дозе 5 мг, сублингвально

нию препарата в плазме крови (по сравнению со стандартными таблетками оланзапина), однако не было выявлено статистически достоверных различий в изучаемых фармакокинетических параметрах (C_{max} , T_{max} , AUC 0-8). Также не было выявлено различий в перечисленных параметрах при приеме орально диспергируемого оланзапина традиционным способом либо сублингвально (рис. 1) [4].

Интересным примером современного сублингвального препарата является азенапин. Первоначально данный атипичный антипсихотик разрабатывался как препарат для приема per os, однако дальнейшие исследования его фармакокинетики показали, что за счет высокого пресистемного метаболизма при таком пути введения его биодоступность не превышает 2 %, в то время как при сублингвальном приеме достигает 35 % [6]. При этом полное растворение сублингвальной формы происходит за 10 с, пиковая концентрация в плазме достигается в течение 0,5–1,5 ч [6].

С точки зрения физиологии препараты, растворимые в ротовой полости, можно разделить на две группы: 1) изначально предназначенные для всасывания именно через слизистую оболочку ротовой полости, 2) не обладающие необходимыми для подобного способа абсорбции физико-химическими свойствами. Фармакокинетические преимущества орально диспергируемых лекарственных средств, пригодных для полноценного всасывания в ротовой полости, объясняются тем, что абсорбция активного вещества непосредственно слизистой оболочкой ротовой полости позволяет миновать нижние отделы ЖКТ со всеми вытекающими отсюда последствиями, в том числе устранением эффекта первого прохож-

дения через печень и метаболизма действующего вещества в стенке кишечника [7, 8]. Это позволяет при использовании меньшей дозы лекарственного средства добиться терапевтического эффекта, эквивалентного большей дозировке обычного перорального препарата. Слизистая оболочка ротовой полости имеет обильное кровоснабжение, поэтому всасывающиеся через нее вещества быстро попадают к правому предсердию через внутреннюю яремную и верхнюю полую вены. Таким образом, скорость наступления терапевтического эффекта после абсорбции активного вещества тканями ротовой полости и поступления в системный кровоток сравнима с внутривенным и ингаляционным путями введения и значительно выше, чем для традиционных пероральных лекарственных форм [9–11]. Еще одним потенциальным преимуществом использования данных форм является тот факт, что уменьшение суммарного количества неактивных метаболитов позволяет уменьшить частоту и интенсивность побочных эффектов.

Тем не менее необходимо иметь в виду, что лекарственные средства при соприкосновении со слюной подвергаются умеренному ферментативному, а также слабощелочному или слабощелочному воздействию, с которого начинается пищеварительный процесс. При этом продуктивность секреции слюнных желез, pH слюны и возрастные изменения в тканях ротовой полости подчас оказывают существенное влияние на биодоступность препарата [12]. Кроме того, привнесенное с орально дезинтегрируемой формой действующее вещество, как правило, не полностью всасывается в ротовой полости. Часть дозы лекарства посредством рефлекторных глата-

тельных движений со слюной попадает в нижние отделы ЖКТ.

Существует ряд ограничений для поступления лекарственных веществ в системный кровоток через ткани ротовой полости. В силу своих биологических и физико-химических свойств далеко не все активные вещества способны абсорбироваться слизистой оболочкой ротовой полости или степень их абсорбции ограничена. В частности, на процесс их всасывания влияют такие характеристики, как доза, молекулярная масса, растворимость в воде и слюне, степень ионизации (при pH 6,8), способность диффундировать через эпителий ($\log P$), способность растворяться в крови [13]. Кроме того, лимитирующим фактором для абсорбции терапевтически значимой дозы препарата может являться общая площадь слизистой ротовой полости, которая составляет около 100 см² (для сравнения, общая площадь внутренней поверхности желудочно-кишечного тракта составляет около 300 м²). Также к недостаткам рассматриваемого пути введения лекарственного вещества может быть отнесен короткий период его полувыведения [14]. Помимо этого при частом приеме может возникнуть раздражение слизистой оболочки полости рта [13].

Также отметим существенное влияние на степень биодоступности данной категории препаратов ряда внешних факторов, связанных с сопутствующим приемом пищи и воды. К примеру, пища с высоким содержанием жиров непосредственно перед сублингвальным введением азенапина может снизить его биодоступность на 20 %, а прием воды раньше чем через десять минут после — на 12–20 %. Кроме того, биодоступность азенапина может быть уменьшена на 13 %, если прием пищи осуществляется через 4 ч после приема препарата [6].

Для ОДТ, не предназначенных для доставки действующего вещества непосредственно через слизистую оболочку ротовой полости, можно выделить следующие преимущества перед пероральными лекарственными формами. Во-первых, орально диспергируемые препараты нивелируют трудности глотания и дискомфорт при прохождении лекарственной формы через пищевод, что особенно важно для пациентов, которые испытывают сложности с приемом традиционных лекарственных форм [13]. Как известно, данное обстоятельство нередко приводит к несоблюдению терапевтического режима или даже к полному отказу от приема лекарств [11]. Подобные проблемы затрагивают, в частности, детей, людей пожилого возраста, пациентов, страдающих расстройствами глотательных рефлексов или патологиями, нарушающими слюновыделение, а также пациентов, чья комплаентность снижена вследствие их психического состояния. Во-вторых, данная лекарственная форма обеспечивает менее вариабельный и более быстрый транзит активного вещества через желудок, что достигается благодаря быстрой дезинтеграции лекарственной формы в начале ЖКТ и быстрому прохождению привратника желудка, тогда как время транзита традиционных пероральных форм зависит от их геометрических размеров, времени дезинтеграции и растворения в желудке [13].

Таким образом, наступление терапевтического эффекта после приема ОДТ в сравнении с традиционными лекарственными формами может быть более прогнозируемым и более быстрым. Для орально диспергируемых лекарственных средств, содержащих действующие вещества, способные абсорбироваться в оральной полости, эквивалентный терапевтический эффект может быть достигнут с помощью меньших доз в результате увеличения биодоступности. Уменьшение дозы и, как следствие, уменьшение концентрации неактивных метаболитов может привести к уменьшению частоты и интенсивности побочных эффектов. Соответственно, при рациональном использовании вышеуказанных отличий орально диспергируемых таблеток можно добиться существенных преимуществ перед аналогами, выпускаемыми в традиционных лекарственных формах [15, 16].

Кроме того, необходимо выделить ряд положительных моментов, связанных непосредственно с самим способом приема данных лекарственных форм: пациентам не приходится проглатывать их или разжевывать, равно как и запивать водой, что позволяет сделать терапевтический процесс максимально комфортным и незаметным. Последнее наиболее важно для хорошо социализированных, работающих пациентов, поскольку позволяет избежать социальной стигматизации в случаях, когда для этого есть объективные предпосылки (к примеру, при наличии психической патологии) [17]. В этом отношении довольно показательны результаты одного из исследований, посвященных анализу предпочтений и потребностей больных при проведении лечения: 70 % пациентов обращаются к своему врачу с просьбой выписать ОДТ, 70 % приобретают в аптеках данную форму препаратов и более 80 % при наличии выбора между ОДТ и обычными таблетками и растворами предпочитают ОДТ [18].

Таким образом, применение орально диспергируемых форм крайне положительно сказывается на степени комплаентности пациента, позволяя нивелировать как эффект ряда внешних факторов, снижающих приверженность терапии независимо от его желаний (спешка, отсутствие воды для запивания, присутствие посторонних лиц), так и моменты, связанные с недостаточной критикой к своему состоянию и осознанным нежеланием принимать терапию, что особенно актуально для психически больных. По данным разных авторов, около 1/3 пациентов, получающих лечение по поводу шизофрении, признаются частично комплаентными, а 1/3 пациентов совсем не придерживаются предписаний врача [4, 19], что самым негативным образом сказывается на конечной эффективности проводимого лечения.

Диспергируемые лекарственные формы имеют также и ряд технологических преимуществ, таких как, к примеру, улучшенная стабильность в результате лучшей упаковки и использование более безопасных вспомогательных веществ [15, 16]. Кроме того, использование стандартного производственного процесса и оборудования позволяет снизить затраты на их производство, что положительно сказывается на фармако-экономических аспектах их внедрения в клиническую практику.

Отметим, что в целом по клинической эффективности орально диспергируемые формы не уступают традиционным лекарственным формам и в клинических исследованиях являются как минимум сопоставимыми с препаратами групп активного контроля. Так, в сравнительном исследовании эффективности азенапина, рисперидона и плацебо [20] у больных с обострением шизофрении (средний общий балл PANSS варьировался от 92 до 96) были получены следующие результаты. В группе плацебо изменение среднего общего балла PANSS на конечной точке составило 5,3 балла по сравнению с 15,9 балла для азенапина и 10,9 балла для рисперидона, при этом различие между группами плацебо и азенапина являлось статистически достоверным, различие же между группами рисперидона и азенапина уровня статистической значимости не достигало. Редукция симптоматики по PANSS не менее 20 % по сравнению с исходным было достигнуто у 53 % пациентов в группе азенапина, 50 % в группе рисперидона и 35 % в группе плацебо ($p < 0,001$ для групп азенапина vs. плацебо). Редукция показателя PANSS не менее 30 % была достигнута у 38 % пациентов в группе азенапина, 39 % в группе рисперидона и 25 % в группе плацебо, при этом эффективность азенапина и рисперидона была сопоставима и различие с группой плацебо являлось достоверным для обоих препаратов.

Однако одним из важнейших клинических параметров оценки качества орально диспергируемой лекарственной формы является степень ее биоэквивалентности стандартному пероральному препарату, поскольку признание препаратов биоэквивалентными позволяет автоматически экстраполировать результаты доклинических исследований, проведенных в отношении референтного перорального лекарственного препарата, на воспроизведенный орально дезинтегрируемый препарат. Согласно ГОСТу, два лекарственных препарата, содержащих одинаковое количество действующего вещества, считаются биоэквивалентными, если они являются фармацевтическими эквивалентами или фармацевтически альтернативными и их биодоступность (по скорости и степени) после применения в одинаковой молярной дозе укладывается в заранее установленные допустимые пределы [21].

В качестве примера исследования биоэквивалентности психофармакологических средств можно привести клинические исследования по оценке биоэквивалентности орально дезинтегрируемой и пероральной форм оланзапина.

Биоэквивалентность орально дезинтегрируемого оланзапина определялась в сравнении с биоэквивалентностью традиционной таблетированной формы во время 1-й фазы клинических испытаний на здоровых добровольцах [4]. Результаты исследований свидетельствовали о том, что обе изученные лекарственные формы оланзапина биоэквивалентны. Кривые зависимости «концентрация – время» в плазме были практически идентичными; сходными оказались значения C_{max} , площади под кривой и конечный элиминационный период.

Однако исследование концентрации в плазме крови на протяжении первого часа после введения

препарата показало, что измеряемые концентрации оланзапина в плазме у лиц, получавших диспергируемые таблетки оланзапина, появлялись раньше, чем у получавших традиционную таблетированную форму (в дозировке 5 мг через 15 мин; 79 % по сравнению с 0 % соответственно). Также через 1 ч после введения препарата у 63 % лиц, получавших орально диспергируемую форму оланзапина, концентрация активного вещества превышала 1 нг/мл (по сравнению с 11 % получавших традиционную таблетированную форму). Эти небольшие различия в концентрации становились незначимыми прежде, чем была достигнута C_{max} . К сожалению, клиническое значение более ранней абсорбции препарата не изучалось [4].

Аналогичные результаты были получены в более позднем исследовании, в котором препаратами сравнения стали пероральный оланзапин, его орально диспергируемая форма, а также новая лекарственная форма данного препарата – диспергируемая в ротовой полости пленка, содержащая оланзапин [22] (рис. 2).

Первые разработки быстрорастворимых в полости рта лекарственных препаратов представляли собой исключительно таблетированные формы, процесс быстрой дезинтеграции которых достигался путем регулирования состава таблеток, а именно увеличением количества специальных вспомогательных веществ (дезинтегранты, разрыхлители и др.) [23]. В настоящее время помимо непосредственно таблеток существуют диспергируемые в ротовой полости гранулы, пероральные лиофилизаты, мукоадгезивные буккальные пленки и диспергируемые в ротовой полости пленки. При этом эффект быстрой растворимости данных лекарственных форм достигается не только за счет введения специальных вспомогательных веществ, но и в результате использования определенных технологических приемов (рис. 3).

Примером изготовления ОДТ методом лиофилизации является технология Зидис™ (Zydis™) [25]. В частности, по уникальной технологии Зидис™ выпускается препарат Зипрекса® Зидис™, который растворяется в ротовой полости в среднем за 15,8 с [26].

Прямое прессование представляет собой элементарный и самый экономичный способ производства орально диспергируемых таблеток. Данная технология применяется в производстве ОДТ благодаря доступности вспомогательных ингредиентов улучшенного качества. Особенно это касается супердезинтегрантов и вспомогательных веществ на основе сахара, которые способствуют мгновенной распадаемости препарата с момента попадания на язык [27]. Примером препарата, изготавливаемого по этой технологии, является ородиспергируемая форма клоназепама [28].

В качестве основных требований к технологическому качеству ОДТ выделяют следующие [29]. Таблетки должны:

- растворяться или распадаться во рту за несколько секунд без запивания водой;
- быть приятными на вкус;
- быть компактными и достаточно прочными;

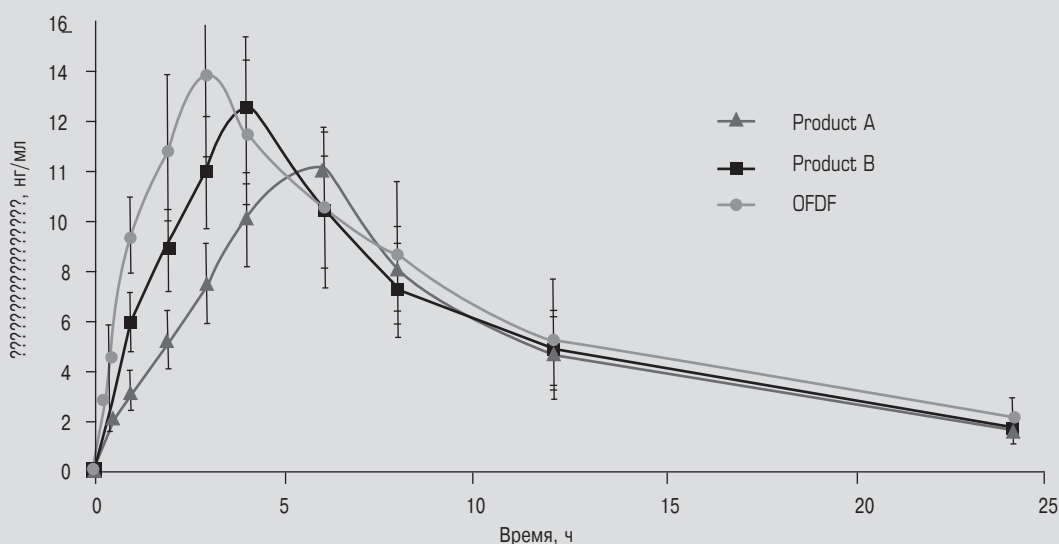


Рисунок 2. Соотношение концентрация/время для различных форм оланзапина [22]:

Product A – пероральный оланзапин; Product B – орально диспергируемый оланзапин; OFDF (olanzapine fast dissolving film) – диспергируемая в ротовой полости пленка, содержащая оланзапин

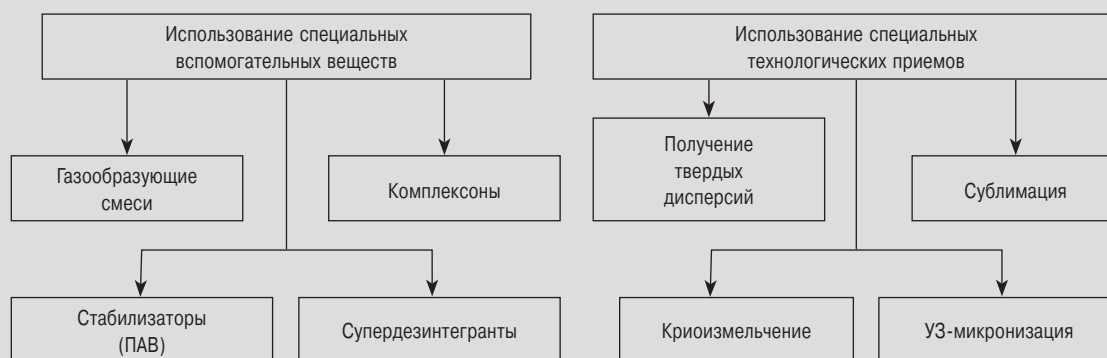


Рисунок 3. Основные способы повышения биологической доступности орально диспергируемых препаратов [24]

- скрывать вкус самого лекарственного препарата;
- не оставлять нерастворившиеся частицы во рту после применения (или их количество должно быть минимально);
- быть стабильными по отношению к изменениям окружающей среды (температура; влажность);
- быть низкочувствительными для производителя.

Существует множество технологий создания орально диспергируемых форм, призванных удовлетворять вышеописанным требованиям, их методики постоянно развиваются и совершенствуются [29].

Основными клиническими преимуществами использования орально диспергируемых форм у больных с психическими расстройствами являются повышение комплаентности больных к проводимой терапии, а также достижение более быстрого терапевтического эффекта в отношении симптоматики, требующей неотложного купирования.

Как известно, недостаточная приверженность пациента терапии является серьезной медицин-

ской проблемой, тесно связанной с неэффективностью терапии, субоптимальным клиническим ответом и высоким процентом обострений [4]. При этом проблема комплаентности у психически больных во многом находится под влиянием специфики самого заболевания, при котором нарушаются когнитивная способность и мотивация [4, 30].

Таким образом, использование у данной категории пациентов ОДТ позволяет не только сделать прием терапии максимально комфортным, но и в случае необходимости нивелировать негативный эффект особенностей психического состояния больного, связанный с недостаточно критичным отношением к своему состоянию и, соответственно, нежеланием принимать необходимое лечение.

В отношении воздействия орально диспергируемых лекарственных форм на острую симптоматику весьма показательным мультицентровое наблюдательное исследование орально диспергируемой формы рисперидона, предпринятое с целью изучения

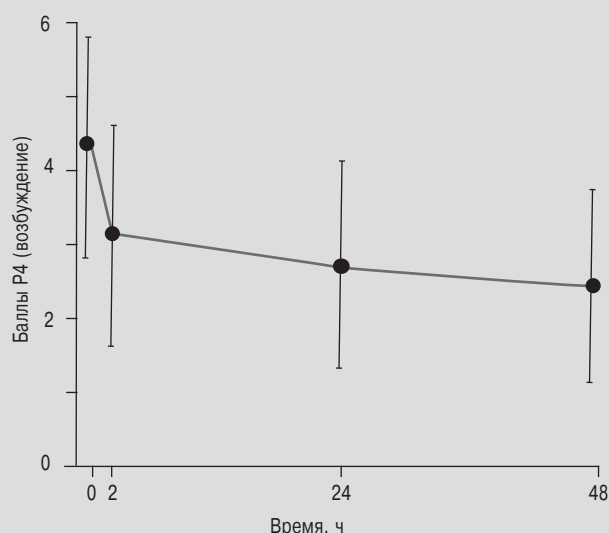


Рисунок 3. Динамика симптоматики пункта P4 PANSS в группе пациентов, получающих орально диспергируемую форму рисперидона [31]

терапевтической эффективности и переносимости данной формы выпуска у больных с обострениями шизофрении. Помимо стандартных клинических оценок эффективности и переносимости в течение первой недели лечения его протоколом предусматривалась оценка ажитации с первых часов терапии. Это открытое наблюдательное исследование [31] проводилось в 46 психиатрических больницах Германии. В исследование включались госпитализированные больные шизофренией старше 18 лет, которым при необходимости психиатр назначал орально диспергируемую форму рисперидона (Квиклет®).

Было выявлено, что применение исследуемого препарата приводило к быстрому уменьшению возбуждения пациентов. Через 2 ч после первичного приема препарата Квиклет® была отмечена выраженная редукция позитивных симптомов с $28,0 \pm 6,6$ балла PANSS до $24,4 \pm 6,6$ ($p < 0,0001$). Симптом P4 (возбуждение) снизился с $4,3 \pm 1,5$ до $3,1 \pm 1,5$ через 2 ч и до $2,7 \pm 1,4$ балла через 24 ч ($p < 0,0001$) против исходного состояния (рис. 4). В 69 % случаев возбуждение было купировано через 2 ч и в 14,2 % – через 24 ч; среднее время до снижения возбуждения составило 70 мин. Отношение большинства психиатров к использованию данной лекарственной формы по итоговой оценке оказалось позитивным. Две трети исследователей отметили, что форма выпуска в виде таблеток для рассасывания облегчает прием препарата пациентом и способствует дальнейшему соблюдению режима лечения.

Еще одно открытое многоцентровое исследование [32] было направлено на подтверждение эффективности орально растворимых таблеток оланзапина в инициальной терапии острых состояний у некомплаентных больных шизофренией.

Как показали предшествующие исследования, диспергируемая таблетка оланзапина (Зипрекса® Зидис™) полностью разрушается при контакте со слюной в среднем за 15,8 с [26], при этом самосто-

ятельно извлечь частично разрушенную таблетку из ротовой полости очень трудно, так как она образует аморфную массу, которую можно лишь соскрести с языка ножом [32]. Растворимые таблетки были признаны идентичными стандартным таблеткам оланзапина по фармакокинетике и переносимости [32].

В исследовании участвовали госпитальные и амбулаторные пациенты в возрасте 18–55 лет с диагнозом шизофрении, шизофреноформного или шизоаффективного расстройства (критерии DSM-IV) в состоянии психоза с минимум 42 баллами по шкале краткой психиатрической оценки (Brief Psychiatric Rating Scale; BPRS 1–7) и минимум 4 баллами (умеренная тяжесть) по шкале общего клинического впечатления – тяжесть заболевания (CGI-S). Дополнительным условием отбора была некомплаентность, которая квалифицировалась при соответствии минимум одному из следующих критериев [32]:

1. Госпитальные или амбулаторные пациенты, обнаруживающие за последние 72 ч не менее двух эпизодов:

- активного или пассивного отказа от приема назначенного антипсихотика,
- явного или предположительного прятанья за щеку или выплевывания назначенного антипсихотика,
- выраженной амбивалентности в отношении приема назначенного антипсихотика.

2. Вновь поступившие в стационар пациенты с некомплаентностью к амбулаторной терапии в анамнезе, подтвержденной минимум 7-дневным периодом отказа от приема антипсихотика в течение последнего месяца.

3. Амбулаторные пациенты с явными признаками некомплаентности, послужившими причиной перевода в наблюдаемую палату в течение последнего месяца.

4. Госпитальные пациенты, заявляющие о неспособности проглотить таблетки антипсихотика при отсутствии объективных признаков соматической патологии, препятствующей глотанию препаратов.

Помимо собственно улучшения психического состояния пациентов в рассматриваемой группе [32], что само по себе может являться косвенным подтверждением соблюдения терапевтического режима, на фоне лечения наблюдалась положительная динамика баллов по шкале ROMI (Rating Of Medication Influences [33]): нарастание балла «комплаентность» (LOCF; $p = 0,031$) и снижение балла «некомплаентность» (LOCF; $p < 0,001$). При этом значительная редукция балла ROMI «некомплаентность» выявлена уже на 1-й неделе терапии ($p < 0,001$), а улучшение балла ROMI «комплаентность» достигало уровня статистической тенденции.

Улучшение комплаентности сопровождалось верифицировано значимым улучшением суммарного балла TCI (Treatment Compliance Interview [34]), а также суммарных баллов и баллов по всем пунктам шкалы NAMA (Nursing Assessment of Medication Acceptance; разработана в компании Eli Lilly) (LOCF; $p < 0,001$). При этом, как в случае шкалы ROMI, значительное улучшение показателей комплаентности по шкале отмечено уже со 2-го дня терапии орально растворимыми таблетками оланзапина ($p < 0,001$).

Результаты оценки по шкале PGI (Patient Global Impression scale) для измерения впечатления пациента от препарата от «мне очень нравится» (1 балл) до «мне очень не нравится» (7 баллов) также свидетельствуют о том, что больные позитивно воспринимали терапию на всех этапах оценки (баллы PGI варьировались от 2,01 до 2,74). Объективные измерения комплаентности выявили адекватные терапевтические концентрации оланзапина в плазме крови – не менее 9 нг/мл [35] у 90 % пациентов на всех неделях лечения.

В последнее время в литературе отмечается особый интерес к разработке орально диспергируемых форм анксиолитических и противосудорожных лекарственных средств как препаратов, для которых скорость наступления эффекта во многих случаях является критически важным фактором. В частности, существуют технологические и фармакокинетические описания разработок быстрорастворимых форм таких препаратов, как оксазепам [36], клобазам [37], клоназепам [28], ламотриджин [38], диазепам [39], лоразепам [40]. Их биоэквивалентность традиционным лекарственным формам подтверждалась как по результатам тестов *in vitro* и последующего статистического моделирования на их основе, так и по итогам клинических исследований на здоровых добровольцах [41]. Примером такого исследования является работа, посвященная оценке биоэквивалентности сублингвальной форма алпразолама в качестве исследуемого препарата и алпразолама быстрого высвобождения в качестве референтного, в которой исследовалась фармакокинетика обеих лекарственных форм на основе измерения плазменных концентраций активного вещества в крови добровольцев. Отметим, что особое внимание в ней уделялось минимизации влияния внешних факторов на процесс всасывания сублингвального препарата — испытуемых из соответствующей группы прицельно просили не глотать препарат до полного растворения, при этом прием воды был возможен не раньше чем через 1 ч после приема лекарственной формы. По результатам данного исследования критерии биоэквивалентности для сублингвальной лекарственной формы алпразолама в дозе 1 мг по отношению к C_{max} и AUC по сравнению с референтной формулой алпразолама немедленного высвобождения в аналогичной дозировке были выполнены. Одновременно с этим была выявлена статистически не значимая, однако довольно интересная тенденция к более позднему наступлению максимальной концентрации действующего вещества в плазме крови в группе сублингвального препарата, что позволило исследователям сделать вывод о том, что, по всей видимости, основной зоной абсорбции данной лекарственной формы являются нижележащие отделы ЖКТ, в то время как оральная дезинтеграция в первую очередь облегчает проглатывание лекарственного средства [41].

Сопоставимая с традиционными лекарственными формами терапевтическая эффективность, а также наличие определенных преимуществ перед ними для ряда из упомянутых выше орально диспергируемых препаратов убедительно продемонстрированы

в ряде клинических исследований. Так, в предписаниях FDA [42], освещающих особенности применения орально дезинтергируемой формы клоназепама (Klonopin wafers), приведена информация по двум клиническим исследованиям, демонстрирующим эффективность рассматриваемой лекарственной формы в терапии панического расстройства.

В первом 9-недельном с фиксированной дозой исследовании, включающем дозы клоназепама 0,5, 1, 2, 3 или 4 мг/день или плацебо, значительное отличие от группы плацебо наблюдалось только в группе с дозой 1 мг/день. Разница между дозой 1 мг и плацебо в снижении числа панических атак по сравнению с начальным уровнем составляла примерно 1 паническую атаку в неделю. В конечной точке (9 недель терапии) у 74 % пациентов, получавших клоназепам 1 мг/день, отмечалось полное прекращение панических атак по сравнению с 56 % пациентов, получавших плацебо.

Во втором 6-недельном с гибкой дозой исследовании, включающим клоназепам в диапазоне доз от 0,5 до 4 мг/день (средняя доза – 2,3 мг/сут) или плацебо, разница между клоназепамом и плацебо по сравнению с начальным уровнем количества панических атак составляла примерно 1 паническую атаку в неделю. В конечной точке (9 недель терапии) у 62 % пациентов, получавших клоназепам, панические атаки прекратились вовсе, по сравнению с 37 % пациентов, получавших плацебо.

Интересное исследование было проведено в отношении пероральной и орально дезинтергируемой форм альпразолама [43]. В этом многоцентровом открытом рандомизированном перекрестном исследовании пациенты, страдающие тревожным расстройством, последовательно принимали обе лекарственные формы. В итоге 39,0 % больных отдали предпочтение орально диспергируемой форме альпразолама, 35,6 % предпочли обычный альпразолам, и 25,4 % затруднились с выбором. Из тех, кто предпочел альпразолам ОДТ, большинство в качестве основных причин своего выбора отмечали удобство приема и быстрое наступление эффекта. Кроме того, в качестве преимуществ отмечались простота доступа непосредственно к препарату, а также отсутствие необходимости глотать и запивать его водой.

Отдельно хотелось бы отметить такую важную область использования орально диспергируемых форм ряда анксиолитиков, как премедикация перед анестезией. При этом в процессе определения препарата выбора помимо собственно высокой скорости достижения пиковой концентрации активного вещества в крови и, соответственно, быстрого наступления эффекта большое значение имеет период полувыведения и общий профиль эффективности препарата с минимально выраженным седативным и значительным анксиолитическим эффектом. Данные требования существенно сужают круг препаратов, пригодных для использования в подобном качестве, тогда как применение их орально дезинтергируемых форм позволяет обойти ряд ограничений. К примеру, орально диспергируемая форма оксазепамы через 40 мин после приема

демонстрирует двукратное превышение концентрации действующего вещества в плазме по сравнению с традиционным пероральным препаратом, что проявляется в клинически значимом ускорении наступления анксиолитического эффекта [36].

Аналогичные результаты были получены при исследовании орально диспергируемой формы лоразепама [40], при этом анестезиологи оценивали качество премедикации как удовлетворительное или лучшее у 77 % пациентов, тогда как сами пациенты сообщали о собственной удовлетворенности как «хорошей» и «отличной» в 93 % случаев. Частота побочных эффектов была низкой.

Таким образом, внедрение в широкую практику орально дезинтегрируемых лекарственных форм стандартных препаратов, доступных для исполь-

зования в различных отраслях медицины, является крайне перспективным направлением для повышения эффективности терапии, а также объективной рационализации ряда технологических аспектов, неразрывно связанных с оптимизацией лечебного процесса в целом. В области психиатрии главными достоинствами использования ОДТ являются возможность более быстрого получения терапевтического эффекта, по своей силе сопоставимого с эффектом пероральной формы, а также существенное повышение комплаентности больных и раннее формирование приверженности терапии. Особый интерес представляет создание новых ородиспергируемых лекарственных форм анксиолитических средств, предназначенных для быстрого купирования острых проявлений тревожного синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Клиническая фармакология: учебник / под ред. В.Г. Кукеса. – Изд. 3-е, перераб. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 944 с.
2. Клиническая фармакология: учебник / под ред. В.Г. Кукеса. – Изд. 4-е, перераб. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1056 с. (1)
3. Pharmeuropa. – 1998, дек. – Т. 10, № 4. – С. 547.
4. San L., Casillas M., A.Ciudad, I.Gilaberte. Dispersiguемые таблетки оланзапина: обзор эффективности и комплаенса (реферат) // Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина. – 2011. – № 4. – С. 51–58.
5. Markowitz J., DeVane C., Malcolm R., Gefroh A., Wang J., Zhu J., Donovan L. Pharmacokinetics of olanzapine after single-dose oral administration of standard tablet versus normal and sublingual administration of an orally disintegrating tablet in normal volunteers // J Clin Pharmacol. – 2006, Feb. – Vol. 46 (2). – P. 164–171.
6. Citrome L. Asepinapine for schizophrenia and bipolar disorder: a review of the efficacy and safety profile for this newly approved sublingually absorbed second-generation antipsychotic. // International Journal of Clinical Practice // 2009, Dec. – Vol. 63, Iss.12. – P. 1762–1784. – DOI: 10.1111/j.1742-1241.2009.02228.x
7. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина. – Вып. IV (12-е изд., перераб. и доп.). – Москва, 2011.
8. Hirani J., Rathod D., Vadalía K. Orally Disintegrating Tablets: A Review // Tropical Journal of Pharmaceutical Research. – 2009. – Vol. 8 (2). – P. 168–172.
9. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина. – Вып. IV. – М., 2003.
10. Sreenivas S., Dandagi P., Gadad A., Godbloe A., Hiremath S., Mastiholimath, V. Orodispersible tablets: New-fangled drug delivery systems – A review // Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research. – 2005. – Vol. 39 (4). – P. 177–181.
11. Seager H. Drug-delivery Products and the Zydis Fast-dissolving Dosage Form // Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 1998. – Vol. 50 (4). – P. 375–382.
12. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина. – Выпуск XVIII. – М., 2017.
13. Могилуков В.В. Орально дезинтегрируемые таблетки: биофармацевтические аспекты // Провизор. – 2009. – № 1–2. – С. 32–35.
14. Клиническая фармакология: учебник / под ред. В.Г. Кукеса – Изд. 2-е, перераб. М., 2004. – 528 с.
15. Козлова Ж.М., Заболотная П.Г., Маслова М.Н. Быстродиспергируемые оральные системы доставки // Новая наука: от идеи к результату. – 2015. – № 2. – С. 75–78.
16. Ghosh T., Pfister W. Drug Delivery to the Oral Cavity. – Boca Raton: Taylor & Francis, 2005. – 414 p.
17. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Новые возможности терапии психических и соматических заболеваний с использованием препарата Элицея® Ку-Таб® (обзор литературы) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2017. – № 19 (4). – С. 51–60.
18. Brown D. Orally disintegrating tablets: Taste over speed // Drug Deliv Tech. – 2001. – Vol. 3 (6). – P. 58–61.
19. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Капилетти С.Г. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств. Докладная медицина – клинической практике. / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 11–61.
20. Potkin S., Cohen M., Panagides J. Efficacy and tolerability of asenapine in acute schizophrenia: a placebo- and risperidone-controlled trial // J Clin Psychiatry. – 2007. – Vol. 68. – P. 1492–1500.
21. ГОСТ Р 57679–2017. Лекарственные средства для медицинского применения. Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов. Дата введения 01.08.2018.
22. Maher E. et al. In vitro/in vivo evaluation of an optimized fast dissolving oral film containing olanzapine coamorphous dispersion with selected carboxylic acids // Drug Delivery. – 2016. – Vol. 23 (8). – P. 3088–3100.
1. Klinicheskaya farmakologiya: uchebnik / pod red. V.G. Kukesa. – Izd. 3-e, pererab. – M.: GEOTAR-Media, 2006. – 944 s.
2. Klinicheskaya farmakologiya: uchebnik / pod red. V.G. Kukesa. – Izd. 4-e, pererab. – M.: GEOTAR-Media, 2009. – 1056 s. (1)
3. Pharmeuropa. – 1998, dek. – T. 10, № 4. – S. 547.
4. San L., Casillas M., A.Ciudad, I.Gilaberte. Dispersiguемые tabletki olanzapina: obzor effektivnosti i komplaensa (referat) // Psihiatriya i psihofarmakoterapiya imeni P.B. Gannushkina. – 2011. – № 4. – S. 51–58.
5. Markowitz J., DeVane C., Malcolm R., Gefroh A., Wang J., Zhu J., Donovan L. Pharmacokinetics of olanzapine after single-dose oral administration of standard tablet versus normal and sublingual administration of an orally disintegrating tablet in normal volunteers // J Clin Pharmacol. – 2006, Feb. – Vol. 46 (2). – P. 164–171.
6. Citrome L. Asepinapine for schizophrenia and bipolar disorder: a review of the efficacy and safety profile for this newly approved sublingually absorbed second-generation antipsychotic. // International Journal of Clinical Practice // 2009, Dec. – Vol. 63, Iss.12. – P. 1762–1784. – DOI: 10.1111/j.1742-1241.2009.02228.x
7. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A.G. Chuchalina. – Vyp. IV (12-e izd., pererab. i dop.). – Moskva, 2011.
8. Hirani J., Rathod D., Vadalía K. Orally Disintegrating Tablets: A Review // Tropical Journal of Pharmaceutical Research. – 2009. – Vol. 8 (2). – P. 168–172.
9. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A.G. Chuchalina. – Vyp. IV. – M., 2003.
10. Sreenivas S., Dandagi P., Gadad A., Godbloe A., Hiremath S., Mastiholimath, V. Orodispersible tablets: New-fangled drug delivery systems – A review // Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research. – 2005. – Vol. 39 (4). – P. 177–181.
11. Seager H. Drug-delivery Products and the Zydis Fast-dissolving Dosage Form // Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 1998. – Vol. 50 (4). – P. 375–382.
12. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A.G. Chuchalina. – Vypusk XVIII. – M., 2017.
13. Mogilyuk V.V. Oral'no dezintegriруемые tabletki: biofarmaceuticheskie aspekty // Provizor. – 2009. – № 1–2. – S. 32–35.
14. Klinicheskaya farmakologiya: uchebnik / pod red. V.G. Kukesa – Izd. 2-e, pererab. M., 2004. – 528 s.
15. Kozlova Zh.M., Zabolotnaya P.G., Maslova M.N. Bystrodispersiguемые oral'nye sistemy dostavki // Novaya nauka: ot idei k rezul'tatu. – 2015. – № 2. – S. 75–78.
16. Ghosh T., Pfister W. Drug Delivery to the Oral Cavity. – Boca Raton: Taylor & Francis, 2005. – 414 p.
17. Bekker R.A., Bykov Yu.V. Novye vozmozhnosti terapii psicheskikh i somaticheskikh zabolevanij s ispol'zovaniem preparata Eliceya® Ku-Tab® (obzor literatury) // Psihiatriya i psihofarmakoterapiya. – 2017. – № 19 (4). – S. 51–60.
18. Brown D. Orally disintegrating tablets: Taste over speed // Drug Deliv Tech. – 2001. – Vol. 3 (6). – P. 58–61.
19. Mosolov S.N., Cukarzi E.E., Kapiletti S.G. Antipsihoticheskaya farmakoterapiya shizofrenii: ot nauchnykh dannykh k klinicheskim rekomendaciyam // Biologicheskie metody terapii psichicheskikh rasstrojstv. Dokazatel'naya medicina – klinicheskoy praktike. / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Social'no-politicheskaya mysl', 2012. – S. 11–61.
20. Potkin S., Cohen M., Panagides J. Efficacy and tolerability of asenapine in acute schizophrenia: a placebo- and risperidone-controlled trial // J Clin Psychiatry. – 2007. – Vol. 68. – P. 1492–1500.
21. GOST R 57679–2017. Lekarstvennyye sredstva dlya medicinskogo primeneniya. Issledovaniya bioekvivalentnosti lekarstvennykh preparatov. Data vvedeniya 01.08.2018.
22. Maher E. et al. In vitro/in vivo evaluation of an optimized fast dissolving oral film containing olanzapine coamorphous dispersion with selected carboxylic acids // Drug Delivery. – 2016. – Vol. 23 (8). – P. 3088–3100.

23. Cilarzo F., Cupone I.E., Minghetti P., Buratti S., Gennari C.G.M., Montanari L. Diclofenac fastdissolving film: suppression of bitterness by a tastesensing system // *Drug Dev Ind Pharm.* – 2011. – Vol. 37, No. 3. – P. 252–259.
24. Шевченко А.М. Методологические аспекты разработки технологии твердых быстрорастворимых лекарственных форм: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. – М., 2009. – 43 с.
25. Bhowmik D., Chiranjib B., Pankaj K., Chandira R.M. Fast Dissolving Tablet: An Overview // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research.* – 2009. – No. 1 (1). – P. 163–177.
26. Chue P., Jones B., Adams C. Use of olanzapine rapidly-disintegrating tablet in schizophrenia. – American College of Neuropsychopharmacology (ACNP) Annual Meeting, Las Croabas, Puerto Rico, 14–18 December 1999 (Conference Proceedings). – 2001.
27. Preethi S., Selviarun K., Jagadeesh S., Nagendire R., Prashanth Kumar M.R. Oral dispersible tablet –an overview // *Int J Inv Pharm Sci.* – 2013. – No. 1 (5). – P. 438–447.
28. Shirsand B at al. Design and Evaluation of Fast Dissolving Tablets of Clonazepam // *Indian J Pharm Sci.* – 2008, Nov.–Dec. – Vol. 70 (6). – P. 791–795. – DOI: 10.4103/0250-474X.49125
29. Шевченко А.М., Ковалевская Е.Г. Технологические особенности разработки состава и способов производства ородисперсных лекарственных форм // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* – 2014. – № 6. – С. 30–34.
30. Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – 1073 с.
31. Normann C., Schmauss M., Bakri N., Gerwe M., Schreiner A. Initial treatment of severe acute psychosis with fast orally disintegrating risperidone tablets // *Pharmacopsychiatry.* – 2006. – Vol. 39 (6). – P. 209–212.
32. Kinon B., Hill A., Liu H., Kollack-Walker S. Диспергируемые (растворимые во рту) таблетки оланзапина в терапии острых психозов у больных шизофренией с неудовлетворительной комплаентностью (расширенный реферат) // *Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина.* – 2006. – № 4. – С. 83–84.
33. Weiden P., Rapkin B., Mott T. et al. Rating of medication influences (ROMI) scale in schizophrenics // *Schizophrenia Bull.* – 1994. – Vol. 20. – P. 297–310.
34. Weiden P.J., Mott T., Curcio N. Recognition and management of neuroleptic noncompliance // Shriqui C., Nasrallah H. (eds.). *Contemporary Issues in the Treatment of Schizophrenia.* – Washington, DC: American Psychiatric Press, 1995. – P. 463–485.
35. Perry P.J., Sanger T., Beasley C. Olanzapine plasma concentrations and clinical response in acutely ill schizophrenic patients // *J Clin Psycho-pharmacol.* – 1997. Vol. 17. – P. 472–477.
36. Barrett R. et al. Oxazepam premedication in neurosurgical patients // *The use of a fastdissolving oral preparation of oxazepam as a pre-operative anxiolytic drug in neurosurgical patients Anaesthesia.* – 1984. – Vol. 39. – P. 429–432.
37. Rajni B., Sushil Kh., Pravin P. Design Optimization and In Vitro – In Vivo Evaluation of Orally Dissolving Strips of Clobazam // *Journal of Drug Delivery.* – 2014. – Article ID 392783. – 15 p.
38. Jatinderpal S., Rajeev G., Ghanshyam Das G. Enhancement of Solubility of Lamotrigine by Solid Dispersion and Development of Orally Disintegrating Tablets Using Full Factorial Design // *Journal of Pharmaceutics.* – 2015. – Article ID 828453. – 8 p.
39. Abed Kh.K., Hussein A.A., Ghareeb M.M., Abdurassool A.A. Formulation and Optimization of Orodispersible Tablets of Diazepam // *AAPS PharmSciTech.* – 2010, March. – Vol. 11, No. 1. – P. 356–361.
40. Van de Velde A., Camu F. Efficacy of lorazepam oral fast dissolving drug formulation (FDDF) in anesthesia premedication in adults: a double-blind placebo controlled comparison // *Acta Anaesthesiol Belg.* – 1988. Vol. 39 (2). – P. 95–100.
41. Bharat Damle, Sanela Tarabar, Uma Kuruganti, Penelope Crownover, Robert R LaBadie. Bioequivalence of Alprazolam Sublingual Tablet Formulation and Alprazolam Immediate Release Tablet in Healthy Volunteers // *Journal of Bioequivalence & Bioavailability.* – 2013. – Vol. 5 (4). – P. 149–153.
42. Klonopin (clonazepam) wafers NDA 020813. FDA Approved Labeling Text. 2013, Oct. – URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/017533s053,020813s009lbl.pdf (accessed 12.06.2018).
43. A multicenter, open-label, randomized crossover trial to assess subject preference for alprazolam orally disintegrating tablets compared to conventional alprazolam tablets in subjects with anxiety. – CT registry ID#: NCT00139854. – Study no.: SP829 Clinical study summary (CSS). – Approved by UCB 19 Nov 2008.
23. Cilarzo F., Cupone I.E., Minghetti P., Buratti S., Gennari C.G.M., Montanari L. Diclofenac fastdissolving film: suppression of bitterness by a tastesensing system // *Drug Dev Ind Pharm.* – 2011. – Vol. 37, No. 3. – P. 252–259.
24. Shevchenko A.M. Metodologicheskie aspekty razrabotki tekhnologii tverdykh bystrorastvorimyykh lekarstvennykh form: avtoref. dis. ... d-ra farm. nauk. – M., 2009. – 43 s.
25. Bhowmik D., Chiranjib B., Pankaj K., Chandira R.M. Fast Dissolving Tablet: An Overview // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research.* – 2009. – No. 1 (1). – P. 163–177.
26. Chue P., Jones B., Adams C. Use of olanzapine rapidly-disintegrating tablet in schizophrenia. – American College of Neuropsychopharmacology (ACNP) Annual Meeting, Las Croabas, Puerto Rico, 14–18 December 1999 (Conference Proceedings). – 2001.
27. Preethi S., Selviarun K., Jagadeesh S., Nagendire R., Prashanth Kumar M.R. Oral dispersible tablet –an overview // *Int J Inv Pharm Sci.* – 2013. – No. 1 (5). – P. 438–447.
28. Shirsand B at al. Design and Evaluation of Fast Dissolving Tablets of Clonazepam // *Indian J Pharm Sci.* – 2008, Nov.–Dec. – Vol. 70 (6). – P. 791–795. – DOI: 10.4103/0250-474X.49125
29. Shevchenko A.M., Kovalevskaya E.G. Tekhnologicheskie osobennosti razrabotki sostava i sposobov proizvodstva orodispersnykh lekarstvennykh form // *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv.* – 2014. – № 6. – С. 30–34.
30. Biologicheskie metody terapii psichicheskikh rasstrojstv. Dokazatelnaya medicina – klinicheskoy praktike / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Social'no-politicheskaya mysl', 2012. – 1073 s.
31. Normann C., Schmauss M., Bakri N., Gerwe M., Schreiner A. Initial treatment of severe acute psychosis with fast orally disintegrating risperidone tablets // *Pharmacopsychiatry.* – 2006. – Vol. 39 (6). – P. 209–212.
32. Kinon B., Hill A., Liu H., Kollack-Walker S. Dispergiруемые (rastvorimye vo rtu) tabletki olanzapina v terapii ostrykh psihozov u bolnykh shizofreniej s neudovletvoritel'noy komplaentnost'yu (rasshirennyj referat) // *Psihiatriya i psihofarmakoterapiya imeni P.B. Gannushkina.* – 2006. – № 4. – С. 83–84.
33. Weiden P., Rapkin B., Mott T. et al. Rating of medication influences (ROMI) scale in schizophrenics // *Schizophrenia Bull.* – 1994. – Vol. 20. – P. 297–310.
34. Weiden P.J., Mott T., Curcio N. Recognition and management of neuroleptic noncompliance // Shriqui C., Nasrallah H. (eds.). *Contemporary Issues in the Treatment of Schizophrenia.* – Washington, DC: American Psychiatric Press, 1995. – P. 463–485.
35. Perry P.J., Sanger T., Beasley C. Olanzapine plasma concentrations and clinical response in acutely ill schizophrenic patients // *J Clin Psycho-pharmacol.* – 1997. Vol. 17. – P. 472–477.
36. Barrett R. et al. Oxazepam premedication in neurosurgical patients // *The use of a fastdissolving oral preparation of oxazepam as a pre-operative anxiolytic drug in neurosurgical patients Anaesthesia.* – 1984. – Vol. 39. – P. 429–432.
37. Rajni B., Sushil Kh., Pravin P. Design Optimization and In Vitro – In Vivo Evaluation of Orally Dissolving Strips of Clobazam // *Journal of Drug Delivery.* – 2014. – Article ID 392783. – 15 p.
38. Jatinderpal S., Rajeev G., Ghanshyam Das G. Enhancement of Solubility of Lamotrigine by Solid Dispersion and Development of Orally Disintegrating Tablets Using Full Factorial Design // *Journal of Pharmaceutics.* – 2015. – Article ID 828453. – 8 p.
39. Abed Kh.K., Hussein A.A., Ghareeb M.M., Abdurassool A.A. Formulation and Optimization of Orodispersible Tablets of Diazepam // *AAPS PharmSciTech.* – 2010, March. – Vol. 11, No. 1. – P. 356–361.
40. Van de Velde A., Camu F. Efficacy of lorazepam oral fast dissolving drug formulation (FDDF) in anesthesia premedication in adults: a double-blind placebo controlled comparison // *Acta Anaesthesiol Belg.* – 1988. Vol. 39 (2). – P. 95–100.
41. Bharat Damle, Sanela Tarabar, Uma Kuruganti, Penelope Crownover, Robert R LaBadie. Bioequivalence of Alprazolam Sublingual Tablet Formulation and Alprazolam Immediate Release Tablet in Healthy Volunteers // *Journal of Bioequivalence & Bioavailability.* – 2013. – Vol. 5 (4). – P. 149–153.
42. Klonopin (clonazepam) wafers NDA 020813. FDA Approved Labeling Text. 2013, Oct. – URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/017533s053,020813s009lbl.pdf (accessed 12.06.2018).
43. A multicenter, open-label, randomized crossover trial to assess subject preference for alprazolam orally disintegrating tablets compared to conventional alprazolam tablets in subjects with anxiety. – CT registry ID#: NCT00139854. – Study no.: SP829 Clinical study summary (CSS). – Approved by UCB 19 Nov 2008.

Orally Disintegrating Tablets: Potentials in Psychiatry

E.V. Oleneva, P.V. Ryzkin, M.Ya. Ladyzhenskij, S.N. Mosolov

Federal Medical Research Center for Psychiatry and Narcology by the name of V.P. Serbsky Minzdrava RF, Moscow, Russia

SUMMARY:

The review examines the main ideas about the bioavailability and bioequivalence of drugs, as well as various aspects related to the practical use of orally disintegratable forms of psychotropic drugs, their disadvantages, advantages, features of pharmacokinetics and biotransformation. The issues of the impact of this method of administration of drugs on compliance and the effectiveness of therapy in general, using the results of clinical studies and statistical modeling, are highlighted.

KEY WORDS: orally disintegrating tablet, bioequivalence, bioavailability, compliance.

CONTACT: k_oleneva@mail.ru