

MASKOVÁNÍ CHUTI ÚČINNÝCH LÁTEK U ORÁLNĚ DISPERGOVATELNÝCH TABLET

EVA KREJZOVÁ a ZDENĚK BĚLOHLAV

*Ústav organické technologie, Fakulta chemické technologie, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha
eva.krejzova@email.cz*

Došlo 25.4.13, přijato 10.10.13.

Klíčová slova: orálně dispergovatelné tablety, maskování chuti, hořké účinné látky, cyklodextriny, potahování tablet

Obsah

1. Úvod
2. Metody maskování chuti
 - 2.1. Fyzikálně-chemické metody
 - 2.2. Technologické metody
3. Hodnocení účinnosti maskování chuti
4. Závěr

1. Úvod

Od uvedení nové lékové formy - orálně dispergovatelných tablet (ODT) na trh uběhlo více než patnáct let. Od klasických tablet se liší především způsobem aplikace a rychlostí rozpadu tablety. Zatímco se některé orální tablety vkládají pod jazyk (sublingvální aplikace), žvýkají se, případně se lepí na sliznici tváře (bukální aplikace), ODT se vkládá na jazyk, kde se samovolně rozpadá. Doba rozpadu stanovená Evropským lékopisem¹ je nejvýše tři minuty a za ideální dobu rozpadu se obecně považuje doba kratší než 1 minuta.

Výhodou ODT je rychlý nástup účinku a vyšší biologická dostupnost léku². Tableta se rozpadá v ústech za současného uvolňování účinné látky, která se resorbuje již v ústní dutině nebo v pregastrické části zažívacího traktu a rychleji přestupuje přes sliznici do krve. Takové léčivo nemetabolizuje při prvním průchodu játry. ODT lze navrhnout i tak, aby se účinná látka uvolňovala až v žaludku. Toho využívají především firmy vyrábějící generika, kdy je obvykle požadováno stejné uvolňování léčiva jako u originálního léku. Protože se tato léková forma nepolyká, získává si oblibu u dětských pacientů, dále u pacientů trpících dysfagií (polykací obtíže) nebo v případech, kdy není k dispozici vhodná tekutina na zapití. Své uplatnění má i u pacientů léčených chemoterapií, kdy je obtížné tablety polykat a časté nevolnosti spojené se zvracením mají za následek ztrátu účinku léku.

Postup výroby ODT je podobný jako u klasických tablet. Obvykle se využívají dva základní procesy – lisování a lyofilizace. Lisování běžně předchází procesy jako suchá a vlhká nebo fluidní granulace. Méně obvyklé jsou sprejové sušení, granulace tavením, lisování vlhké tabletoviny ve formách (moulding compression), sublimace těkavých látek ze slisované tablety, tavení sacharidů za vzniku tenkých vláken (cotton candy proces, FlashDose®), extruze (vytlačování hmoty) aj.^{3,4}

Může se zdát, že ODT představují revoluci mezi perorálními přípravky. Ve skutečnosti stále výrazně převažuje výroba klasických tablet. Hlavním problémem při výrobě ODT bývá úprava chuti účinných látek, které jsou převážně hořké. Léčiva neutrální chuti lze jednoduše dochutit vhodnými excipienty, avšak u výrazně hořkých až pálivých substancí (viz tab. I) je nezbytné maskování chuti, které výrobu značně komplikuje a zdražuje. Farmaceutické společnosti jsou si dobře vědomy, jaký má význam maskování chuti, protože právě chuť orálních lékových forem je u pacientů rozhodující⁵. Ideální léčivo pro formulaci ODT tedy minimálně ovlivňuje vlastnosti tablety, je dobře rozpustné, má vhodnou krystalovou morfologii i velikost částic, je optimálně hygroskopické a lisovatelné a má dostatečnou sytnou hmotnost a neutrální chuť⁶.

2. Metody maskování chuti

Chuť je jedním ze smyslů, který člověku umožňuje vnímání látek rozpuštěných ve vodě a slinách. Hlavním orgánem chuti je jazyk, na němž jsou receptory pro vnímání chuti uložené v chuťových pohárcích neboli papílech. Slaná a sladká chuť je převážně vnímána na špičce jazyka, kyselá na stranách a hořká v zadní části jazyka⁵. Centrum vnímání chuti se nachází v temenním laloku mozkové kůry. Vzhledem k velkému rozptýlu počtu chuťových papil u člověka (500 až 10 000), je vnímání chuti značně individuální. Navíc s přibývajícím věkem obvykle chuťové pohárky postupně zanikají. Chuťový vjem je založen na kombinaci a koncentraci všech druhů chuti. Obecně nejméně přijímané jsou hořké látky a za příjemné jsou považovány sladké látky. Pro zvolení vhodného ochucování je proto třeba zohlednit především věk, onemocnění pacienta a interakci chutí účinných a pomocných látek. Při formulaci orálních lékových forem je navíc kladen důraz na vůni, protože chuť je úzce spjatá s čichem.

V současné době neexistuje univerzální metoda, která by potlačovala nepříjemnou chuť léčiv. Důvodem jsou rozdílné vlastnosti účinných látek, např. rozpustnost, permeabilita, polymorfie, hygroskopičnost, fyzikálně-chemická stabilita nebo lisovatelnost. Výběr metody maskování chuti omezuje i léková forma, a proto obecně vhodné technologie pro orální lékové formy nejsou vždy použí-

Tabulka I
Přehled léčiv s nepříjemnou chutí⁷

Skupina	Léčivo
Antibiotika	Ampicillinum natricum, Cloxacillinum, Pivampicillinum, Azithromycinum, Chloramphenicolum, Erythromycinum, Clarithromycinum, Tetracyclinum, Doxycyclinum, Cefuroximum axetilum, Cefadroxilum, Norfloxacinum, Ciprofloxacinum, Ofloxacinum, Sparfloxacinum, Roxithromycinum
Antitusika (proti kašli)	Caramiphenum, Codeini phosphas, Dextromethorphanum hydrobromidum
Dekongestiva (snižují překrvení sliznic)	Phenylephrini hydrochloridum, Phenylephrini hydrobromidum, Pseudoefedrini
Laxativa (projímadla)	Natrii docusas
Expektorancia (podpora vykašlávání)	Guaifenesinum, Kalii iodidum, Kalii citras, Terpeneum hydricus, Ethylmorphini
Antihistaminika (proti alergiím)	Brompheniraminum hydrochloridum, Chlorphenaminum, Diphenhydraminum hydrochloridum, Phenindaminum, Tripelennaminum hydrochloridum, Cetirizini dihydrochloridum
NSAID (nesteroidní protizánětlivé léky)	Fenbufenum, Fenoprofenum, Ibuprofenum, meclofenamicum, Acidum mefenamicum, Naproxenum, Acetaminophenum
Antitulcerika (proti vředům)	Ranitidinum, Famotidinum
Cerebrovaskulární aktivátory (proti cévně- mozkovým chorobám)	Indeloxazinum
Antispasmodika (proti křečím)	Dicycloverinum, Itopridum
Antimalarika	Chloroquinum phosphatum, Quininum hydrochloridum
Antiemetika (proti nevolnostem a zvracení)	Metoclopramidum hydrochloridum
Antiamébika	Metronidazolum, Secnidazolum

telné pro výrobu ODT. Účinek ODT spočívá zejména v eliminaci nebo minimalizaci hořké chuti a zároveň v textuře vznikající po rozpadu tablety⁸. Nežádoucí jsou například příliš velké a tvrdé granule, které dráždí v krku, dále dusivý nerozpustný prášek a lepící se pastovitá nebo pěnovitá hmota. Maskování chuti je proto důležitou součástí výroby ODT, při němž se uplatňují fyzikálně-chemické a technologické metody.

2.1. Fyzikálně-chemické metody

Modifikace chuti fyzikálně-chemickými metodami jsou založeny na využití látek nebo chemických reakcí, které vedou buď k reverzibilní změně struktury molekuly účinné látky, které ji zbaví nežádoucí chuti, nebo zamezují vnímání chuti v ústní dutině.

Použití příchutí a sladidel

Výroba ODT se obecně neobejde bez použití příchutí a sladidel. Tato ochucovadla mohou být přírodní i syntetická.

Většinou jde o koncentrované extrakty ve formě pudrů a prášků a alkoholické nebo vodné roztoky či sirupy⁹. Používání aromatických látek v ODT je stejné jako u ostatních orálních lékových forem. Jako příklad lze uvést jahodové aroma obsažené v Nurofenu Active s účinnou látkou ibuprofen v dávce 100 mg v jedné tabletě. Toto nesteroidní protizánětlivé léčivo je určeno dětem, protože disponuje převážně sladkou chutí. Jiným analgetikem je Tralgit (účinná látka tramadol hydrochlorid v dávce 50 mg v tabletě), obsahující třešňové aroma. Z antihistaminik je na trhu dostupný Flonidan s účinnou látkou loratadin a dávkou 10 mg v tabletě, který je ochucený pomerančovou příchutí, nebo Aeries (účinná látka desloratadin v dávce 2,5 mg v tabletě), s ovocným aroma. Do stejné skupiny léčiv patří i Claritin (účinná látka loratadin v dávce 10 mg v tabletě), který je dostupný na severoamerickém trhu a je ochucen mátovým aroma. Vedle běžných aromat je zájem i o exotičtější příchutě a vůně, např. hřebíčkovou, skořicovou, vanilkovou, ananasovou, kaštanovou a černého rybízu.

Sladidla jsou druhou významnou složkou ODT; mo-

hou mít funkci jak ochucovadla, tak plniva. Typickým sladidlem ODT je aspartam, mannitol, sorbitol, xylitol, sodná sůl sacharinu, sukralosa, maltodextrin nebo laktosa. Z přírodních sladidel si získává stále větší oblibu steviosid (rebaudiosid A), jenž je produktem rostliny *Stevia rebaudiana* a patří mezi steviové glykosidy získávané z listů⁵⁵. Steviosid je 200 až 400krát sladší než sacharosa (běžný cukr), není kalorický a ve srovnání se sukralosou nemá hořkou chuť¹⁰. Mezi nekalorická sladidla patří i flavonoid neohesperidin DC (dihydrochalkon), průmyslově vyráběný z neohesperidinu, který je obsažen v kůře pomeranče¹¹ nebo protein thaumatin získávaný ze semeníku tropické rostliny *Thaumatococcus daniellii* Benth, který je až 2000krát sladší než sacharosa¹². Pro úpravu kyselosti se nejčastěji používá kyselina citrónová. Některá sladidla se využívají pro svůj chladivý efekt na jazyku, který snižuje vnímání chuti, jako například steviosid, erythritol, maltitol nebo mannitol a z příchutí mentol. Jiná sladidla a aroma chutnají při vyšší koncentraci po lékořici (thaumatin, glycyrrhizin). Výhodou sladidel a příchutí je jejich nízké dávkování. U intenzivních sladidel je jejich podíl v tabletě přibližně 0,1 až 2 % i méně¹³. U slabě hořkých látek je použití sladidel pro úpravu chuti obvykle dostačující, ale pokud je léčivo výrazně hořké nebo je nutné jeho vysoké dávkování, pak je potřeba zvolit jinou metodu maskování chuti^{5,14}.

Snížení rozpustnosti léčiva úpravou pH

Mnoho léčiv se rozpouští ve vodě při pH ústní dutiny, které je převážně neutrální. Při pH nižším než 5,9 lze dosáhnout snížení rozpustnosti ve slinách a tím potlačit vnímání chuti, protože člověk je schopen vnímat jen rozpuštěné látky^{5,15}. Příkladem inhibitorů rozpustnosti jsou uhličitany sodný, hydrogenuhličitany sodný, hydroxid sodný a uhličitany vápenatý. Uhličitany sodný byl např. použit ke

snížení rozpustnosti sildenafilu (Viagra), který dosahuje maximální rozpustnosti při pH 2,0 (cit.¹⁶).

Tvorba inkluzních komplexů

Mnoho léčivých látek obsahuje aminoskupiny, které jsou zodpovědné za nepříjemnou, převážně hořkou chuť¹⁷. Jednou z možností, jak eliminovat hořkost léčiva, je zabránit jeho přímému kontaktu s chuťovými pohárky. Aminoskupiny lze blokovat látkami, s kterými tvoří komplexy. Dnes se k tomuto účelu hojně využívají iontoměniče nebo cyklodextriny.

Iontoměniče jsou polymery s vysokou molekulovou hmotností. Nesou kationtové a aniontové funkční skupiny, které mohou vyměňovat ionty s okolním roztokem. Iontové léčivo je vázáno na opačně elektricky nabitý polymer a vytváří tak nerozpustný adsorbát. Mezi léčivem a polymerem vznikají slabé iontové vazby, které zabraňují disociaci komplexu při pH slin. Tím je potlačeno vnímání chuti léčiva. Jeho uvolňování z komplexu je závislé na vlastnostech iontoměniče a iontovém prostředí gastrointestinálního traktu, kde se léčivo postupně uvolňuje. Komplexy lze vytvořit buď reakcí roztoku léčiva s iontoměničem v chromatografické koloně nebo reakcí iontoměniče s roztokem léčiva¹⁸. Vzhledem k vysoké molekulové hmotnosti se tyto komplexy v tenkém střevě neresorbují, a proto nejsou pro člověka škodlivé. Z iontoměničů se používá k maskování chuti např. Tulsion 335 (Polacrilex), Indion 204 a 234 nebo Amberlite CG 50 (cit.¹⁹). Příklady využití iontoměničů k maskování účinných látek v léčivech jsou uvedeny v tab. II. Iontoměniče mohou být rozděleny do čtyř skupin podle pH vodného prostředí, ve kterém jsou schopny tvořit komplexy. Silně kyselé katexy jsou vhodné pro široké rozmezí pH roztoků a mohou být využity k maskování chuti zásaditých léčiv. Podobně fungují silně zásadité aniontové měniče, které jsou vhodné pro

Tabulka II

Příklady využití iontoměničů při formulaci tablet

Léčivo	Iontoměnič	Výsledný efekt	Lit.
Tramadol HCl	Tulsion335	tablety s maskovanou chutí, výraznou mechanickou odolností a rychlým rozpadem	20
Chinin sulfát	Indion 234	suspenze s maskovanou chutí a uvolňováním léčiva během 20 minut	21
Difenhydramin hydrochlorid	Indion 234	tablety s maskovanou chutí, s vyhovující pevností, oděrem, rozpadem a disolucí	22
Levamisol	Amberlite IRP-69	tablety stabilní v ústech uvolňující léčivo v kyselém prostředí žaludku (93 %)	23
Ranitidin HCl	Amberlite IRP-69	hořká chuť ranitidinu ODT potlačena komplexací s iontoměničem v poměru 1:1,5	19
Ciprofloxacin	Indion234	tablety s maskovanou chutí s prokazatelným úplným uvolněním léčivé látky	24
Ofloxacin	Tulsion 335	hořká chuť u tablet byla potlačena komplexací léčiva se slabě kyselým katexem	25

kyselá léčiva. Naopak slabě kyselé kationtové měniče tvoří snáze komplexy při pH vyšším než 6,0 a slabě zásadité aniontové měniče při pH nižším než 7,0.

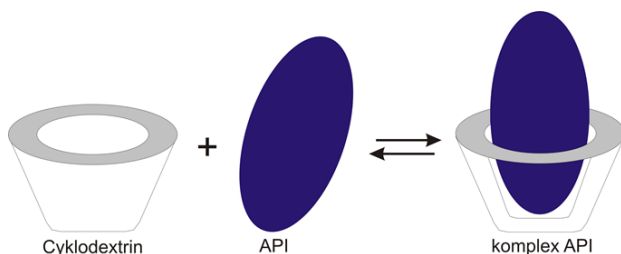
Cykloextriny jsou cyklické oligosacharidy získávané hydrolýzou škrobu. Maskování chuti účinných látek tvorbou inkluzních komplexů spočívá v navázání “hořké” skupiny léčiva do hydrofobní kavity molekuly cykloextrinu a v zábraně přímého kontaktu s chuťovými pohárky (obr. 1). K maskování chuti se ve farmacii nejvíce využívá netoxický nasládlý β -cykloextrin. Tento cykloextrin velikostí kavity nejvíce vyhovuje většině účinných látek. Nevýhodou je jeho nízká rozpustnost a potřeba vysokého dávkování²⁶. Například snížení nepříjemné chuti ibuprofenu bylo dosaženo tvorbou inkluzního komplexu léčiva s (hydroxypropyl)- β -cykloextrinem v poměru složek 1:11 až 1:15 (cit.²⁶). V sirupu karbetapentan-citrátu byla silně hořká chuť z poloviny potlačena tvorbou komplexů s cykloextrinem v poměru 1:1 (cit.²⁶).

Maskování chuti lipofilními nosiči

Schopnost maskovat nepříjemnou chuť léčiv mají i povrchově aktivní látky, oleje, polyalkoholy a lipidy, které zvyšují viskozitu obsahu v ústech, čímž blokují vstup hydrofilních látek do chuťových papil. Jako lipofilní nosič byl např. využit hydrogenovaný olej a (hydroxylpropyl) methylcelulosa (HPMC) k zamaskování chuti isoprotianolu²⁷. Účinná látka talampicillinu byla maskována křemičitanem hořečnat-hlinitým a sojovým lecithinem²⁸. Glycerol-monostearát byl využit k maskování cimetidinu a clarithromycinu^{5,29}.

Aplikace proléčiv

Proléčiva jsou definována jako léčivé látky v inaktivní formě, které jsou v organismu transformovány na aktivní metabolity. Proléčiva se využívají ke zvýšení nebo snížení rozpustnosti účinné látky ve vodě, ke zvýšení lipofilnosti, maskování hořkosti, zvýšení resorpce, snížení vedlejších účinků nebo k modifikaci propustnosti membrán pro původní léčivo³⁰. Proléčiva byla využita například u opioidních analgetik pro zlepšení biologické dostupnosti při buktální aplikaci bez nežádoucích účinků³¹.



Obr. 1. Schéma vzniku komplexu léčiva (API) a cykloextrinu v poměru 1:1

Využití anestetik a šumivých látek

Látky s anestetickým účinkem (např. fenolát sodný, benzokain nebo spilanhol) dočasně znecitlivují chuťové pohárky a mohou být proto také využity k potlačení nepříjemné chuti léčiv.

Podobně se chovají šumivé látky (např. uhličitán draselný, uhličitán vápenatý, hydrogen uhličitán draselný nebo hydrogen uhličitán sodný), které produkují oxid uhličitý. Šumivé látky se přidávají do formulací ODT, aby se tablety rychle rozpadly a snížilo se vnímání chuti¹⁵.

2.2. Technologické metody

Za základní technologické metody vhodné k maskování chuti ODT lze považovat například potahování tablet, mikroenkapsulaci, sprejové sušení a lyofilizaci. Méně obvyklé je sprejové chlazení. Účinného maskování je mnohdy dosaženo kombinací výrobních procesů, jako je např. suchá granulace následovaná fluidním potahováním granulátu.

Potahování tablet a mikroenkapsulace

Potahování suchých částic vytváří fyzickou bariéru mezi léčivem a prostředím ústní dutiny. Potahováním lze dosáhnout lepšího toku materiálu, řízeného uvolňování léčiva, různé velikosti a tvaru částic, změny hydrofilních/lipofilních vlastností a v neposlední řadě i maskování chuti³². Potahování lze provést zasucha i ve vlhkém stavu. Při „vlhkých“ metodách se částice obalují disperzí pomocných látek ve vodě nebo v organických rozpouštědlech. Pomocnými látkami mohou být jak ve vodě nerozpustné polymery, např. ethylcelulosa, tak ve vodě rozpustné polymery, mezi které patří např. (hydroxypropyl)methylcelulosa, sacharosa nebo laktosa, ale i proteiny. Řada účinných látek může být maskována celulosou nebo škrobem obsahujícími karboxymethylové skupiny, jako je (karboxymethyl)celulosa nebo její sodná sůl a (karboxymethyl)škrob. Například tablety léčiva pinaverium bromid byly potaženy směsí celulosy a šelaku²⁸ a k maskování chuti ibuprofenu byl použit kopolymer kyseliny methakrylové a ethylakrylátu (Eudragit® L 100-55)³³. Z proteinů se k maskování chuti používá např. prolamin, který se získává z obilného zrna a mouky extrakcí 80% alkoholem. Tento protein nemá vliv na okamžitou biologickou dostupnost účinné látky a je vhodný pro maskování různých antibiotik, vitaminů, enzymů, vlákniny, analgetik i hormonů³⁴. Potahování za vlhka je poměrně obtížný technologický proces, který lze provést např. fluidním potahováním, sprejovým sušením nebo extruzí. Při fluidním potahování se částice mohou slepovat nebo naopak separovat a účinná látka se může ztrácet. Problémem též bývá nesouvislá vrstva potahu. Nevýhodou potahování za vlhka je nutnost odstranit rozpouštědla z důvodů dosažení minimální konečné vlhkosti materiálu a také možné toxicity rozpouštědla. Navíc, pokud je rozpouštědlem voda, je odpařování časově a energeticky náročné. Zatímco u „suchých“ metod jsou velké částice materiálu potahovány menšími částicemi bez použití rozpouštědla⁵. Ze „suchých“ metod lze uvést pota-

hování pudrovou technologií, kde adhezi jemných částic k potahovaným částicím materiálu se zajišťuje mechanicky a chemicky nebo přítomností změkčovadla³⁵. Jinou šetrnou suchou metodou vhodnou pro citlivé organické látky je potahování za přítomnosti magnetických částic, umožňující zachycování jemných částic na povrchu potahovaných částic (magnetically assisted impaction coating device – MAIC)³⁶. Nevýhodou některých „suchých“ technologií potahování může být nežádoucí vysoká teplota nebo použitá velká mechanická síla způsobující poškození potahovaných částic a vysoké výrobní náklady. K potahování se používá např. želatina, povidon (poly(vinylpyrrolidon)), HPMC (hydroxypropyl)methylcelulosa, ethylcelulosa, modifikovaný montánní vosk, akrylové polymery nebo šelak.

Jinou variantou maskování chuti léčiv je mikroenkapsulace (obr. 2), při které jsou malé kapky nebo mikročástice léčiva potaženy polymerem, který vytváří v ústech nerozpustný film³⁴. Vznikají tak částice s dobrým tokem, které se mohou po smíchání s ostatními pomocnými látkami lisovat do tablet. Mikroenkapsulace se provádí různými postupy, z nichž nejčastější je jednoduchá či komplexní koacervace (splývání kapek na povrchu částic), sprejové sušení a chlazení, odpařování rozpouštědla, fluidní a odstředivací disková metoda^{37,38}. Z komerčních technologií lze uvést Microcaps[®], která byla vyvinuta společností Eurand (USA)⁸.

Sprejové sušení

Sprejové sušení je nenáročný jednofázový proces, při kterém se dosahuje rychlého a šetrného odstranění rozpouštědla z roztoku nebo vodné disperze za vzniku suchého prášku. Metoda je proto vhodná pro látky odolné i citlivé k vysokým teplotám³⁹. V závislosti na typu sprejové sušárny, koncentraci roztoku a průměru trysky se pohybuje velikost částic mezi 0,5 až 30 μm . Částice mohou být kulové, duté, s prohlubněmi nebo mohou obsahovat enkapsulovaný materiál⁴⁰. Technika sprejového sušení je vhodná nejen k vysoušení roztoků a suspenzí, ale i k modifikaci velikosti částic, aglomeraci nanočástic, mikroenkapsulaci,

potahování, krystalizaci aj⁴¹. Nevýhodou tohoto procesu bývá špatný tok materiálu způsobený malou velikostí částic. Excipienty, které se přidávají do formulace ODT jako jsou ochucovadla, pigmenty, klouzavé látky a rozvolňovadla, mají převážně konzistenci jemného prášku a ve spojení se sprejově vysušeným materiálem vzniká směs s nevýhovující sypkostí, způsobující obtížné lisování tablet. Materiál je dobře stlačitelný, ale na úkor rychlého rozpadu, který je u ODT nezbytný. Tento problém řeší některé novější typy sprejových sušáren s horním a dolním proudem sušícího vzduchu. Tím prachové částice ve vlhkém prostředí fluidizují a posléze aglomerují a vznikají granule o velikosti od 10 do 200 μm (cit.^{39,40}).

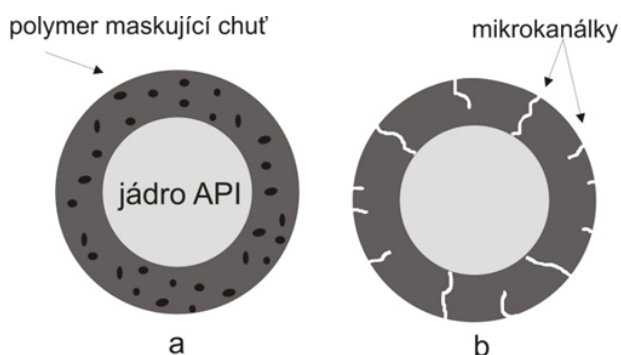
Sprejovým sušením lze účinně maskovat i výrazně hořkou chuť. U velmi hořkého léčiva hydrochloridu ondansetronu, byla chuť maskována vytvořením mikrokuliček s chitosanem v poměru 1:1 (cit.⁴²) nebo z roztoku účinné látky s β -cyklodextriny^{40,43}. Zatímco prostou homogenizací β -cyklodextrinu a účinné látky⁴⁴ (obr. 3, snímek A a B) vzniká fyzikální směs (snímek C), kde jsou obě látky okem stále rozpoznatelné, sprejovým sušením vznikají fúzi obou látek mikrokuličky různé velikosti (snímek D). Ty jsou až 20krát menší než částice β -cyklodextrinu. Na povrchu mají výrazné prohlubně, což je pravděpodobně způsobeno tlakem nedostatečně odpařeného rozpouštědla.

Sprejové chlazení

Význam této metody pro ODT spočívá ve vysoké schopnosti enkapsulace, která způsobí maskování chuti. Je popsán i její vliv na zvýšení biologické dostupnosti léčiv při orálním podání⁴⁵. Sprejového chlazení se velmi podobá sprejovému sušení. Základem je roztok účinné látky a vhodného hydrofilního excipientu, který má nízký bod tání (např. Gelucir[®] 50/13). Roztok či suspenze jsou rozprašovány tryskou do komory o teplotě blízké se bodu tání excipientu. Při rozprašování se materiál taví a současně chladí za vzniku mikročástic. Částice jsou kulového tvaru, mají dobré tokové vlastnosti, neagregují a jsou homogenní³⁸.

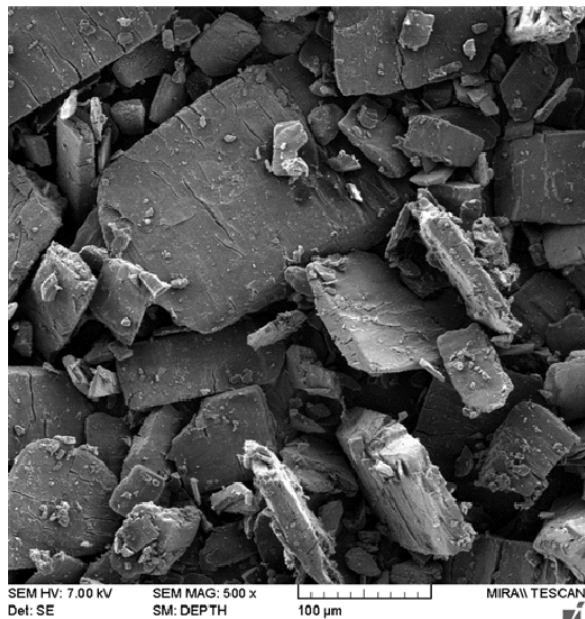
Lyofilizace

Možnou alternativou sprejového sušení je lyofilizace, při níž jsou tablety vyráběny mrazovým sušením suspenzí nebo roztoků účinné látky a pomocných látek, jako jsou polysacharidy, polymery, konzervanty, pufrы, barviva aj. Maskování chuti obstarávají vhodná ochucovadla a sladidla⁴⁶. Pro výrazně hořké látky mohou být využity například β -cyklodextriny. Lyofilizace probíhá trojfázově, kde se v první fázi produkt namrazuje, po ní následují fáze primárního a sekundárního sušení⁴⁷. Tato metoda se zejména uplatňuje v případech, je-li léčivo citlivé na vyšší teploty, špatně rozpustné nebo je-li cílem vytvořit vysoce porézní tabletu, která se bude rozpadat během několika vteřin⁴⁸. Vzniklé lyofilizáty jsou velmi křehké a citlivé na vlhkost. Z toho důvodu je potřeba zvolit vhodný obal (např. vícevrstevný hliníkový blister), který je použit už při lyofilizaci⁴⁸. Ačkoliv ODT vyráběné touto technologií vedou k ideálnímu rozpadu, téměř beze zbytku, výrobní náklady jsou velmi vysoké⁴⁹. Dodnes nejuspěšnější paten-

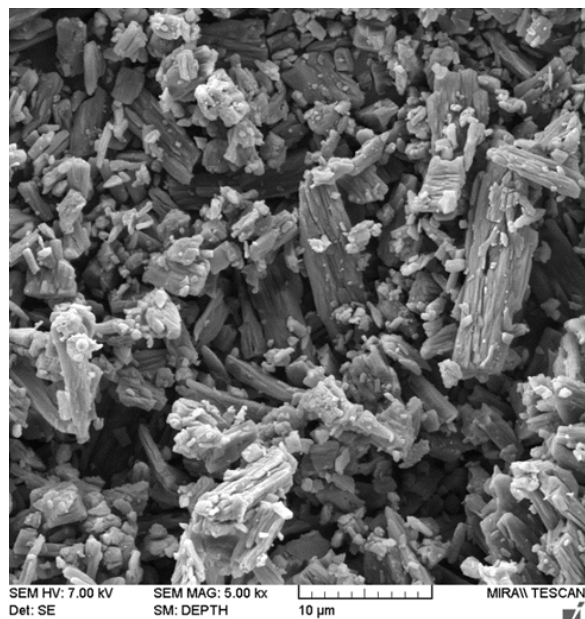


Obr. 2. Mikroenkapsulace účinné látky; a) jádro účinné látky je potaženo v ústech nerozpustným polymerem, b) bobtnající částice v ústech způsobuje tvorbu mikrokanálků pro rychlé uvolňování API v žaludku

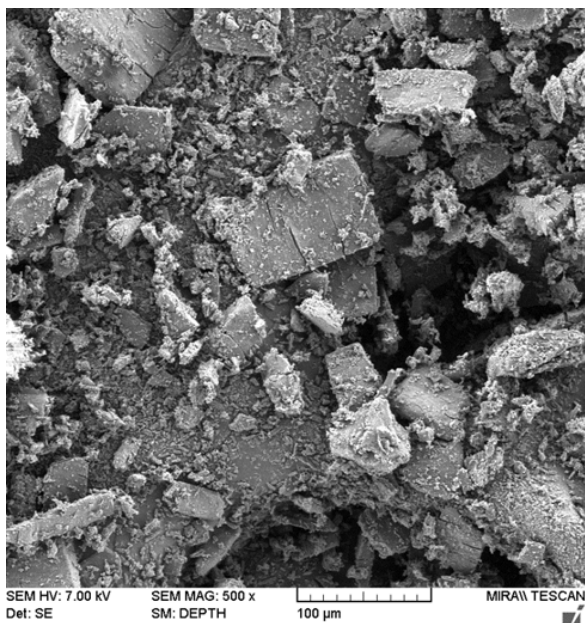
a



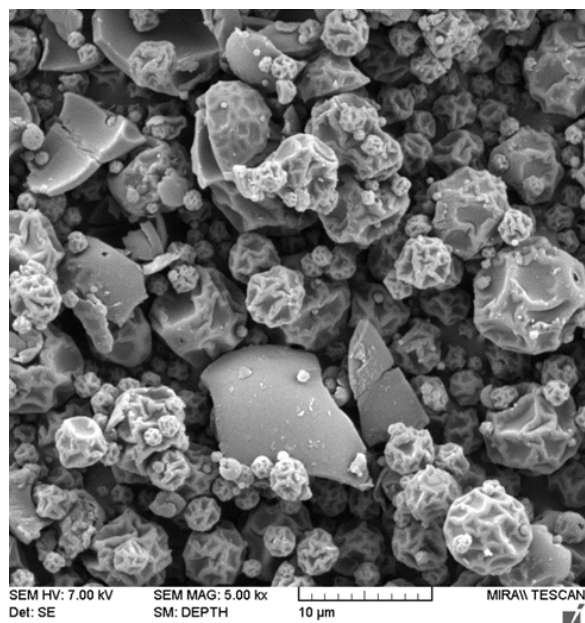
b



c



d



Obr. 3. Snímky ze skenovacího elektronového mikroskopu⁴⁴; a) β -cykodextrin, b) účinná látka, c) fyzikální směs účinné látky s β -cyklodextrinem v poměru 1:5, d) produkt sprejového sušení roztoku účinné látky s β -cykodextrinem v poměru 1:2

tovanou metodou využívající lyofilizaci je Zydis® (R. P. Scherer, Velká Británie)⁴⁸. Směs je lyofilizována přímo v blistru, který se potom zataví a balí. Touto technologií bylo dosaženo maskování chuti např. u léčiv jako jsou

lorazepam (Wyeth), piroxikam (Pfizer), loperamid (Janssen), ondansetron (Glaxo Wellcome), rizatriptan (Merck), loratadin (Schering Plough), olanzapin (Eli Lilly) a selegilin (Elan).

3. Hodnocení účinnosti maskování chuti

Pro hodnocení chuti ODT zatím nejsou žádné lékopisné normy. Přesto je tato část testování velmi důležitá pro úspěšný vývoj léku a jeho uvedení na trh. Testování při vývoji léku může probíhat *in vivo* nebo *in vitro*.

Metodou *in vivo* neboli senzorkou analýzou se hodnotí nejen chuť tablety, ale i vůně, textura či pachut'. Hodnocení chuti *in vivo* je velmi subjektivní záležitost, avšak v dostatečně velkém souboru hodnotitelů je tato metoda ve srovnání s metodami *in vitro* objektivnější a citlivější. Existují firmy, které se specializují na hodnocení chuti léčiv a potravinových doplňků mezinárodně uznávanými metodami. Jednou z nich je tzv. „chuťový profil“ (flavor profile)⁵⁰, kde vyškolení pracovníci identifikují, charakterizují a kvantifikují senzorké vjemy testovaného produktu jako je například aroma, chuť a textura. Hodnocení chuti je prováděno v souladu s pravidly správné klinické praxe a zahrnuje protokol o studii, informovaný souhlas hodnotitelů a protokol studie případů. Při vlastním testování se tableta vloží do úst a nechá se samovolně rozpadnout. Pokud je v tabletě účinná látka, je doporučeno zbytek po rozpadu vyplivnout a vypláchnout ústa vodou. Hodnotitel pak zapisuje údaje do připraveného dotazníku. Uvádí se, že 20–30 minut je dostatečná pauza pro obnovu chuťových papil. Vedle jednotlivých složek chuti je hodnocena i celková chuť či přijatelnost vzorku, která se obvykle vyjadřuje stupnicí^{50,51}, např. přijatelnost velmi dobrá – 1, dobrá – 2, akceptovatelná – 3, horší – 4 a špatná – 5. Chuť ODT může být srovnána s originálním produktem nebo účinnost maskování hodnotí srovnáním adekvátního množství maskovaného materiálu s čistou účinnou látkou. Nevýhodou metody *in vivo* jsou rizika spojená s testováním tablet obsahujících účinnou látku. Při testování se sice podíl z rozpadlé tablety nepolyká, ale účinná látka se může částečně resorbovat. Při opakovaném testu se může zvyšovat koncentrace léčiva v krevní plazmě a předávkovat lék. Z toho důvodu není senzorká analýza vhodná pro řadu skupin léčiv, kde je riziko nežádoucích účinků zvýšené. U metod *in vitro* probíhá testování mimo lidský organismus. K těmto metodám patří například HPLC, kde je sledováno uvolňování léčiva v roztoku simulujícím sliny při pH 6,8 (cit.⁵²).

Účinnost maskování chuti léčiva je možné určit i spektrofotometricky, kdy je v roztoku maskovaného materiálu stanovena koncentrace účinné látky. Pokud je koncentrace léčiva pod mezní hodnotou, lze považovat metodu maskování za účinnou⁵³. Jinou možností hodnocení chuti *in vitro* je elektronický „jazyk“, který se však standardně nepoužívá pro analýzu orálních lékových forem. Nalézá však široké uplatnění v potravinářství např. k analýze ovocných džusů, rajčat, olivového oleje, ale také slouží k analýze kvality vody, fermentačních procesů nebo endotoxinů a pesticidů. Lze jím diagnostikovat i krev a moč na přítomnost toxických látek. Tento analytický senzor napodobuje vnímání chuti lidským jazykem. Je schopný v roztoku detegovat specifické látky s použitím syntetických membrán. Senzor nahrazuje lidskou papilu interakcí s molekulami látek odpovědných za specifickou chuť,

čímž se změni příslušný elektrický potenciál. V senzoru je zabudována i referenční elektroda (Ag/AgCl). Elektrický potenciál je srovnán s „normálním“ potenciálem a vyhodnocen⁵⁴.

4. Závěr

Jeden z nejdůležitějších aspektů orálních lékových forem je zajištění jejich chutnosti, což je složitý proces, který je výzvou pro farmaceutické společnosti. Použití výše uvedených metod maskování chuti je závislé na vlastnostech účinné látky, především její hořkosti a rozpustnosti. Pro výběr vhodné metody je také rozhodující velikost dávky léčiva. Například pro efektivní maskování chuti může být β -cyklodextrinů v tabletě 2–5krát více než účinné látky. Pokud léčivo vyžaduje vysoké dávky, v tabletě již není místo pro ostatní pomocné látky, jako jsou rozvolňovač, příchutě, sladidla, kluzké látky aj. Při potahování granulí nerozpustným polymerem se zvyšuje hmotnost tablety materiálem, který obecně nepřispívá k lepšímu rozpadu tablety. Ani textura zbytků po rozpadu nebývá ideální a navíc se mohou porušit potahované granule během lisování a tak snížit jejich maskovací schopnost. Sprejovým sušením lze zvýšit rozpustnost účinných látek a enkapsulovat je jako mikročástice v polymeru tvořícím bariéru mezi léčivem a chuťovými pohárky. Ačkoliv tímto způsobem může být dosaženo maskování chuti, sprejově vysušený materiál bývá obtížně zpracovatelný do forem ODT. Proces lyofilizace je zcela odlišný od uvedených metod, protože se v něm tablety nelisují. Tablety se v ústech velmi rychle rozpadají a vzhledem ke způsobu balení nemusí splňovat přísná kritéria pro pevnost a oděr. ODT se lyofilizací i přes nesporné výhody této technologie vyrábějí jen zřídka. Důvodem jsou vysoké výrobní náklady. Nové metody maskování chuti umožňují zpracovávat i účinné látky s velmi nepříjemnou chutí. Nejde však o univerzální metody, proto je v této oblasti nutná specifická formulace téměř každého nového preparátu.

LITERATURA

1. European Pharmacopoeia 6.0: Strasbourg. Orodopersible Tablets (2007).
2. Heinig R., Weimann B., Dietrich H., Böttcher M. F.: Clin. Drug Investig. 31, 1 (2011).
3. Dobbetti L.: Pharm. Tech. Drug Deliv. 44, 50 (2001).
4. Bi Y., Yonezawa Y., Sunada H.: J. Pharm. Sci. 88, 10 (1999).
5. Sohi H., Sultana Y., Khar R. K.: Drug Dev. Ind. Pharm. 30, 5 (2004).
6. Fu Y., Yang S., Jeong S. H., Kimura S., Park K.: Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. 21, 6 (2004).
7. Kumar K. P. S., Bhownik D., Deb L., Yadav A., Dutta A. S.: J. Drug Deliv. Res. 1, 9 (2012).
8. Douroumis D.: Expert Opin. Drug Delivery 8, 5 (2011).
9. Pokharkar V. B., Kshrisaga S. J., Fatima L.: Pharm. Rev. 3, 2 (2005).

10. Pharma and Helathcare News: Organic Ingredients. 12 (2010).
11. Zhang J., Sun Ch., Yan Y., Chen Q., Luo F., Zhu X., Li X., Chen K.: Food Chem. 135, 3 (2012).
12. Wel H., Loeve K.: Eur. J. Biochem. 31, 2 (1972).
13. Geissler C., Powers H.: *Human Nutrition*, 11. vyd., str. 36. Elsevier, Philadelphia 2005.
14. Challa R., Ahuja A., Ali J., Khar R. K.: AAPS Pharm. Sci. Tech. 6, 2 (2005).
15. Morella A. M., Pitman I. H., Heinicke G. W.: US 6,197,348 (2001).
16. Tian W., Langride J.: WO 2004017976 (2004).
17. Avari J. G., Bhalekar M.: Indian Drugs 41, 19 (2004).
18. Shah R. B., Tawakkul M. A., Sayeed V. A., Khan M. A.: Drug Dev. Ind. Pharm. 35, 12 (2009).
19. Khan S., Guha A., Katariya P.: Indian J. Pharm. Sci. 69, 626 (2007).
20. Madgulkar A. R., Bhalekar M. R.: AAPS Pharm. Sci. Tech. 10, 574 (2009).
21. Rao C., Motiwale A., Satyanarayana D., Subrahmanyam E.: Int. J. Pharm. Sci. 66, 329 (2004).
22. Bhise K., Shaikh S., Bora D.: Pharm. Sci. Tech. 9, 557 (2008).
23. Cotterill J. V., Massei G., Cowan D. P.: Pest Manage. Sci. 62, 120 (2006).
24. Pisal S., Zainnuddin R.: AAPS Pharm. Sci. Tech. 5, 4 (2004).
25. Mohite B. P., Chafle S. A., Somasundaram J., Avari J. G.: Braz. J. Pharm. Sci. 48, 2 (2012).
26. Niazi S., Shemesh A.: US 04 639 368, 27 (1987).
27. Masuda T., Takahashi O.: JP 61,268,619. (1986).
28. Block J., Cassiere A., Christen M. O.: DE 3900811 (1990).
29. Yajima T.: Chem. Pharm. Bull. 44, 187 (1997).
30. Maurin B. M.: Ency. Pharm. Tech. 1, 939 (2007).
31. Hussain M. A., Aungst B. J., Koval C. A., Shefter E.: Pharm. Res. 1988, 5.
32. Lachman L., Lieberman H. A., Kanig J. L.: *Liquids. The theory and practise of industrial pharmacy*, 3. vyd. Marcel Dekker Inc., New York 1987.
33. Weiß G., Knoch A., Laicher A., Stanislaus F., Daniels R.: Drug. Dev. Ind. Pharm. 19, 20 (1993).
34. Kumar K. P., Bhowmik D., Srivastava S., Paswan S., Dutta A. S.: J. Pharm. Innov. 1, 2 (2012).
35. Bilancetti L., Hayert M., Loisel C., Poncelet D.: Partec (2007).
36. Patel V. R., Patel N. B., Rathod D. M., Modasiya M. M. K., Punasiya S. A.: J. Pharm. Res. 5, 2298 (2012).
37. Zelalem A. Puri V., Kumar L., Bansal A. K.: Recent Pat. Drug Deliv. Formul. 3, 26 (2009).
38. Passerini N., Qi S., Albertini B., Rodriguez L., Grassi M., Craig D. Q. M.: J. Pharm. Sci. 99, 916 (2010).
39. Katta S., Gauvin W.: AIChE J. 22, 4 (1976).
40. Patel R. P., Patel M. P., Suthar A. M.: Indian J. Sci. Technol. 2, 10 (2009).
41. Chiou D., Langrish T. A. G.: Drying Technol. 9, 1423 (2007).
42. Bora D., Borude P., Bhise K.: Pharm. Sci. Technol. 9, 4 (2008).
43. Xu J., Bovet L. L., Zhao K.: Int. J. Pharm. 359, 63 (2008).
44. Krejzová E., Hrubý J.: Nepublikované výsledky.
45. Passerini N., Perissutti B., Albertini B., Franceschini E., Lenaz D., Hasa D., Locatelli I., Voinovich D.: Phytomedicine 19, 160 (2012).
46. Seager H.: J. Pharm. Pharmacol. 50, 375 (1998).
47. Rabišková M., Vetchý D.: Praktické lékárenství 4,181 (2007).
48. Pfister W. R., Ghosh T. K.: Pharm. Technol. 29, 136 (2005).
49. Jain R. A., Ruddy S. B., Cumming K. I., Clancy M. J., Anthony C., Janet E.: US 6 316 029 (2001).
50. Keane P.: *The flavor profile method*, Manual on Descriptive Testing for Sensory Evaluation. ASTM Manual Series: MNL 13., Hootman Inc. Baltimore, MD 1992.
51. Reddy V. R. S., Dondeti S., Manavalan R., Sreekanth J.: Int. J. Pharm. Sci. Res. 1, 8 (2010).
52. Satapara R. G., Satapara V. P.: Int. J. Pharm. Res. Dev. 4, 86 (2011).
53. Shirai Y., Sogo K. A.: Biol. Pharm. Bull. 16, 619 (1993).
54. Woertz K., Tissen C., Kleinebudde P., Breikreutz J.: Int. J. Pharm. 417, 256 (2011).
55. Čopíková J., Moravcová J., Wimmer Z., Opletal L., Lapčík O., Drašar P.: Chem. Listy 107, 867 (2013).

E. Krejzová and Z. Bělohav (*Department of Organic Technology, Institute of Chemical Technology, Prague*): **Masking the Taste of Active Substances in Orally Dispersible Tablets**

Orally dispersible tablets (ODT) are important for their fast disintegration in mouth as well as for their fast action and high biological availability of the drug. This dosage form is suitable in cases when the tablet swallowing is difficult, either for children or patients with dysphagia or for those who have no access to water. Development of ODT is complicated mainly by masking the unpleasant taste of the drug. It is necessary to keep the critical parameters of the tablets such as their hardness and fast disintegration. There are many methods of taste masking, but their application is very individual. In some cases the taste correction by with sweeteners and flavors can be sufficient, sometimes it is necessary to choose more sophisticated methods such as tablet coating or chemical modification of the active substance. In recent years, the taste masking using cyclodextrins and ion exchangers has been widely used. However, their use is limited to active substances capable of forming stable complexes with the taste-masking agents. The agents can negatively affect the dissolution profile of the active substance as well as slow down tablet disintegration. In a number of ODT efficient taste masking is achieved by a combination of appropriate physicochemical methods and technologies.